

Alterazioni metaboliche e approccio terapeutico nei pazienti in terapia HAART

Metabolic alterations and therapeutic approach in patients with HAART therapy

Summary

The introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) has dramatically reduced mortality from HIV infection. However, several studies have suggested an association between protease inhibitors (PIs), which are integral components of most HAART regimens, and metabolic disturbances (mainly dyslipidaemia) that may increase atherosclerotic burden and the risk of cardiovascular events. There is a number of strategies for managing HAART-related dyslipidaemia, and their advantages and disadvantages should be considered when treating HIV infected patients. In this review, we summarize current knowledge of cardiovascular prevention in these conditions, with emphasis on controlling hypertriglyceridaemia.

Petrosillo N. *Metabolic alterations and therapeutic approach in patients with HAART therapy. Trends Med* 2007; 7(2):87-96.

© 2007 Pharma Project Group srl

Key words

**HAART therapy
dyslipidemia
cardiovascular risk
fatty acids**

L'introduzione di regimi terapeutici contenenti l'associazione di più molecole ad azione antiretrovirale, in particolare se presenti Inibitori delle Proteasi (IP), ha sensibilmente migliorato la prognosi dei pazienti con infezione da HIV. I primi protocolli di terapia antiretrovirale altamente attiva (Highly Active Antiretroviral Therapy) (HAART) sono stati introdotti nel 1996 e a partire da questa data si è registrato un sensibile incremento della speranza di vita dei pazienti trattati. A distanza di dieci anni questi risultati sono stati confermati, e si può oggi affermare che nei pazienti più giovani e con diagnosi precoce, l'infezione da HIV può essere considerata una malattia cronica, che necessita di strategie di trattamento a lungo termine, con particolare riferimento a talune conseguen-

ze cliniche non direttamente associate all'infezione attiva e di scarso rilievo prima dell'introduzione dei protocolli HAART. Fra le comorbilità non infettive di lungo periodo, hanno assunto negli ultimi anni particolare importanza quelle di natura dismetabolica e cardiovascolare.

In un recente studio, Lohse e collaboratori hanno osservato una sopravvivenza media di circa 20 anni in soggetti HIV-positivi precocemente diagnosticati e trattati con protocolli HAART; tale sopravvivenza non è molto inferiore rispetto a quella osservata nella popolazione generale di pari età alla diagnosi e portatrice di malattie croniche "tradizionali", quali cardiopatie o nefropatie¹. Risultati analoghi sono stati ottenuti in una ampia coorte danese di pazienti HIV-positivi avviati sin dall'inizio



Nicola Petrosillo

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive

"Lazzaro Spallanzani", IRCCS

Via Portuense, 292

00149 Roma

tel +39 06 55170432 fax +39 06

55170486

petrosillo@inmi.it

a trattamento HAART: la comparazione prospettica con la popolazione generale ha evidenziato tassi di sopravvivenza simili a quelli registrati per altre malattie croniche, a condizione che i pazienti in regime HAART avessero una conta dei CD4 >200/ μL^2 .

Una delle comorbilità più frequentemente registrate in corso di HAART riguarda una costellazione di alterazioni metaboliche, prevalentemente lipidiche e glucidiche, che sembrano mimare la lipodistrofia congenita e, per questo motivo, classificate come lipodistrofia HIV-correlata. Questa sindrome, caratterizzata da anomala redistribuzione del grasso corporeo, con riduzione dell'adiposità periferica (arti superiori ed inferiori) e facciale, con parallelo incremento dell'adiposità viscerale, mammaria e dorsocervicale ("buffalo hump"), condivide molti tratti clinici con la sindrome X, o sindrome plurimetabolica, una condizione pre-diabetica gravata da elevata mortalità cardiovascolare e caratterizzata da insulino-resistenza, ipertrigliceridemia, ridotti valori di colesterolo HDL (C-HDL) ed aumentata adiposità viscerale.

Alterazioni metaboliche ed eventi circolatori in corso di HAART

Prima dell'introduzione degli IP e più in generale dei protocolli HAART, il paziente in terapia antiretrovirale convenzionale evidenziava modeste alterazioni del profilo lipidico e glucidico, generalmente caratterizzate da riduzione del colesterolo totale (CT) e della frazione LDL (C-LDL), con

incrementi modesti e sporadici della trigliceridemia^{3,4}. La somministrazione di regimi combinati altamente attivi e soprattutto contenenti IP sembra invece alterare drammaticamente l'omeostasi lipidica e glucidica⁵⁻⁷. Tali alterazioni, particolarmente quelle lipidiche, sono maggiormente associate ai regimi contenenti ritonavir (IP) e/o stavudina (NRT)⁸⁻¹¹. Recentemente è stato dimostrato anche il ruolo di zidovudina (ZDV) nello sviluppo di disfunzione degli adipociti e lipoatrofia. Rispetto alla stavudina, la lipoatrofia secondaria all'uso di ZDV si instaura più lentamente ed è meno facilmente reversibile¹².

Caratteristiche e frequenza della dislipidemia

La dislipidemia osservata in corso di HAART presenta importanti analogie con le alterazioni del metabolismo lipidico registrate nel paziente diabetico. L'associazione di disturbi del metabolismo lipidico con alcuni IP e con altri antivirali presenti nei protocolli HAART è suffragata da osservazioni epidemiologiche e da studi di intervento, nei quali una variazione del regime terapeutico si è dimostrata in grado di modificare sensibilmente l'assetto lipidico^{13,14}.

Bisogna tuttavia considerare che altre concause possono giocare un ruolo nella dislipidemia in corso di infezione da HIV, tra le quali anomalie genetiche¹⁵ e la coinfezione da virus dell'epatite C (HCV)^{16,17}.

Patogenesi della dislipidemia HIV-correlata

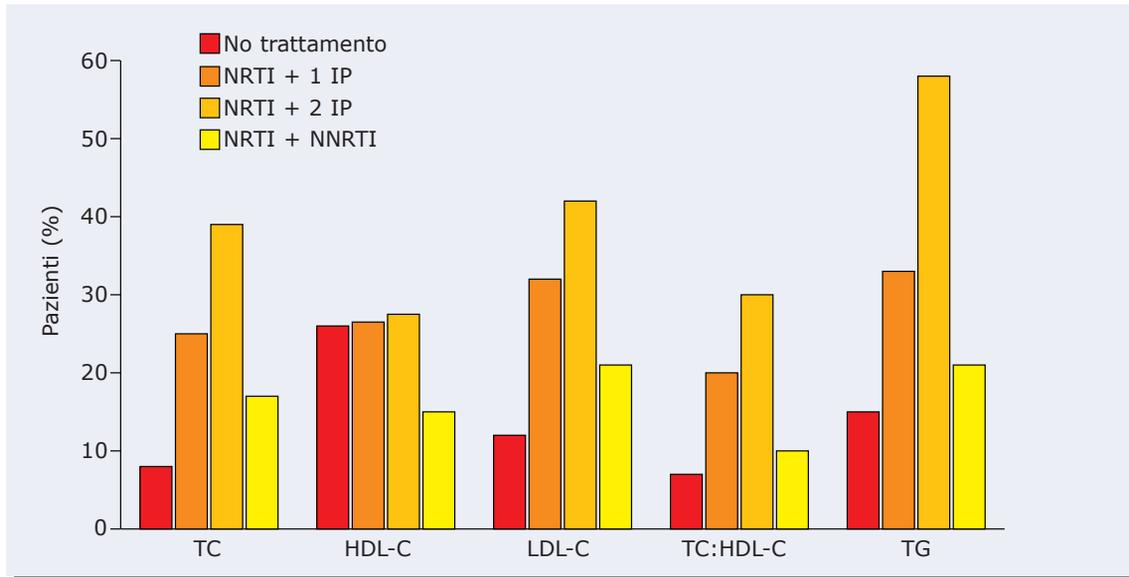
Negli ultimi anni sono stati proposti numerosi modelli fisiopatologici per spiegare la

comparsa delle alterazioni del metabolismo lipidico nel paziente HIV-positivo: tutti questi modelli hanno in comune interazioni multiple fra fattori individuali (genetici e costituzionali), il virus stesso, la storia naturale della malattia, e le terapie antiretrovirali¹⁸⁻²⁰. Le differenze fra le varie teorie sono essenzialmente dipendenti dal peso dato a ciascuno di tali fattori, anche se il peso maggiore sembra essere quello svolto dai trattamenti antiretrovirali, ed in particolare dall'uso di IP da soli o in alcune combinazioni^{21,22}. Studi sperimentali hanno infatti evidenziato la capacità degli IP di interferire con la "Sterol Regulatory Element Binding Protein" (SREBP), proteina coinvolta nella differenziazione degli adipociti e nella regolazione dei livelli sierici di leptina²³. Gli IP sembrano inoltre interferire con altre due proteine coinvolte nel metabolismo lipidico: la CREBP-1 ("Cytoplasmic Retinoic Acid-Binding Protein type 1") e la LRP ("Lipoprotein Receptor-related Protein"). Con queste due proteine gli inibitori delle proteasi condividono ampie porzioni di catene aminoacidiche omologhe proprio nel sito catalitico, interferendo così nella biosintesi delle lipoproteine ricche in colesterolo e trigliceridi²⁴.

Prevalenza e variabilità della dislipidemia HIV-correlata

Esistono pochi dati sulla prevalenza delle dislipidemie nei pazienti HIV-positivi, forse a causa anche della definizione di dislipidemia. A tale scopo è opportuno definire i valori soglia per la diagnosi di dislipidemia, per esempio coleste-

Figura 1. Percentuale di pazienti (studio D:A:D) con dislipidemia dopo trattamento con vari regimi. I valori sono stati ottenuti studiando un pool di 23.000 pazienti inclusi nel Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drug study. I valori di cut-off per i parametri lipidici sono stati definiti come: TC ≥ 238 mg/dL, HDL ≤ 35 mg/dL, LDL ≥ 160 mg/dL e TG ≥ 200 mg/dL. (Dati da Fontas et al. 2004²⁶).



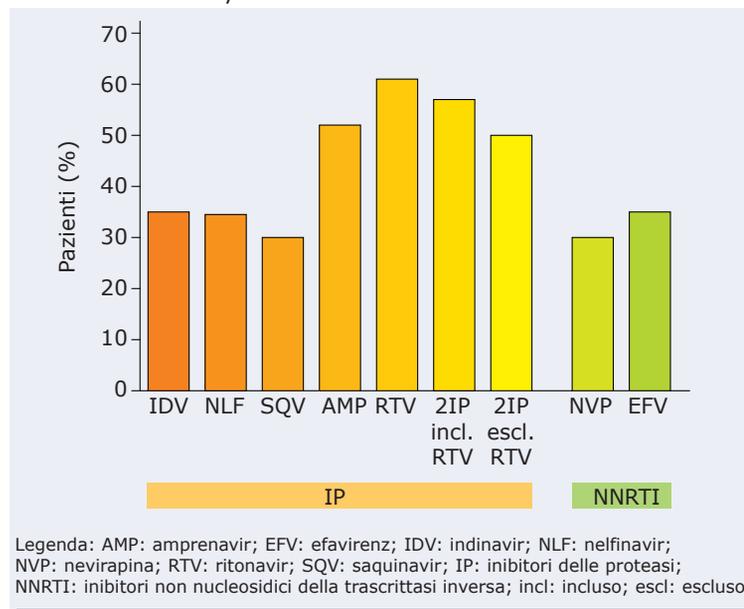
rolema (CT) >200 mg/dL, trigliceridemia (TG) >150 mg/dL, LDL >160 mg/dL, HDL <35 mg/dL, come previsto dalle Linee Guida della National Cholesterol Education Program (NCEP) del 2001 per la prevenzione primaria²⁵.

Utilizzando questa definizione è possibile raccogliere dati epidemiologici attendibili e trasferibili e metterli in relazione, ad esempio, all'utilizzo di farmaci antivirali. I pochi studi che hanno stimato le variazioni lipidiche in seguito al trattamento HAART hanno tuttavia utilizzato criteri meno restrittivi di quelli ufficiali previsti dal NCEP e di ciò si dovrebbe tener conto nella valutazione del rischio cardiovascolare globale. In un recente studio di Fontas e collaboratori, vari regimi sono stati comparati alle variazioni, rispetto al basale, dei principali parametri lipidici (figura 1). In questo studio, il 10-20% dei

pazienti in HAART sviluppa un'ipercolesterolemia, il 40-45% una ipertrigliceridemia (TG >200 mg/dL) ed il 30-40% una dislipidemia mista (ipercolesterolemia più ipertrigliceridemia). Le variazioni

della dislipidemia sono correlate alla molecola usata, alle possibili combinazioni ed al dosaggio. Nella figura 2 sono riportati i tassi di prevalenza di ipertrigliceridemia con differenti molecole.

Figura 2. Percentuale di pazienti con ipertrigliceridemia (TG ≥ 200 mg/dL) dopo somministrazione di differenti antiretrovirali. (Dati da Fontas et al. 2004²⁶).



Dalla figura 2 appare evidente come Ritonavir sia la molecola maggiormente coinvolta nell'induzione di ipertrigliceridemia. Per quanto riguarda l'ampiezza delle alterazioni lipidiche, Tsiodras e collaboratori hanno calcolato un tasso di incidenza cumulativa a 5 anni nei pazienti HAART pari al 24% per l'ipercolesterolemia (TC >240 mg/dL) e pari al 19% per le ipertrigliceridemie severe (TG >500 mg/dL)²⁷. Se in questo studio il valore soglia per l'ipertrigliceridemia fosse stato fissato a 200 mg/dL, oltre il 40% dei pazienti sarebbe risultato ipertrigliceridemico.

Associazione fra dislipidemia ed eventi cardiocircolatori

Benché i benefici in termini di sopravvivenza della terapia HAART siano ampiamente maggiori del rischio di eventi cardiocircolatori, come recentemente sottolineato da Bozzette e coll., le linee guida emanate congiuntamente dalla Infectious Disease Society of America (IDSA) e dal Adult AIDS Clinical Trials Group-Cardiovascular Subcommittee, suggeriscono un attento monitoraggio del profilo lipidico ed un'adeguata valutazione del rischio cardiovascolare globale prima di iniziare la terapia HAART, con monito-

raggio dell'assetto lipidico dopo 3-6 dall'inizio del trattamento e prima di qualunque cambiamento di protocollo^{28,29}. Successivamente il monitoraggio andrebbe eseguito con frequenza annuale.

Tale atteggiamento è giustificato dall'aumentata incidenza di infarti del miocardio (fatali e non) e dall'incremento dello spessore medio-intimale a livello dei tronchi carotidei, un marcatore surrogato di rischio cardio- e cerebrovascolare³⁰. Nello studio di Friis-Moller è stato osservato un aumento del rischio relativo (RR) di infarto del miocardio pari al 27% nei pazienti trattati con Inibitori Nucleosidici della Trascrittasi Inversa (NRTI) in associazione con IP o con Inibitori non Nucleosidici (NNRTI)³¹. L'aumentato carico aterosclerotico in corso di trattamento HAART, misurato come lesioni premature dei vasi carotidei, è stato osservato anche da Maggi e collaboratori in pazienti che assumevano IP, sia rispetto a quelli in trattamento senza IP sia rispetto al gruppo di controllo (soggetti HIV-negativi)³².

Approccio al paziente con dislipidemia HAART-correlata

Nel paziente in terapia con HAART che presenta una di-

slipidemia devono essere seguite le indicazioni delle Linee Guida NCEP per la popolazione generale, poiché tutti i dati sino ad oggi disponibili indicano che in questi pazienti le alterazioni lipidiche sono aterogene e predispongano ad eventi vascolari cerebrali e coronarici nella stessa misura, se non in misura maggiore, rispetto a quanto osservato nel resto della popolazione. L'approccio terapeutico deve essere graduale, con un aumento delle misure terapeutiche all'aumentare del rischio cardiovascolare globale.

Valutazione del rischio cardiovascolare

Il rischio cardiovascolare deve essere calcolato sulla presenza di alcuni parametri (età, sesso, fumo di sigaretta, diabete, ipertensione e dislipidemia). La presenza di ciascuno di tali fattori di rischio determina un incremento della probabilità di andare incontro ad eventi cardiovascolari. All'aumentare del rischio aumenta anche la necessità di interventi progressivamente più aggressivi. Con specifico riferimento alla dislipidemia, in tabella 1 sono riportati i valori desiderabili dei lipidi sierici in relazione al grado di rischio individuale globale, calcolato contando quanti fattori di rischio (fra i sei sum-

Tabella 1. "Goal" lipidici nel paziente a rischio cardiovascolare. Per patologie "equivalenti" si intendono la presenza di diabete mellito o di aterosclerosi periferica (vasi carotidei, arti inferiori, aorta addominale).

Fattori di rischio	Valori desiderabili (mg/dL)		
	LDL-C	HDL-C	TG
0-1	<160	>35	<200
≥2	<130	>40* o >45**	<150
CHD o "CHD equivalente"	<100	>45	<150

Legenda: CHD=Coronary Heart Disease; *se maschio e **se donna.

menzionati) sono effettivamente presenti.

Misure dietetiche e stile di vita

Nel paziente con dislipidemia HAART-correlata e in condizioni generali scadute, la riduzione dell'introito calorico e del contenuto di grassi è una misura assai meno efficace rispetto a quanto praticato nel soggetto sano ed in condizioni "floride", ed è inoltre un provvedimento di più difficile attuazione. In questo contesto, le uniche variazioni realmente attuabili dello stile di vita sono la riduzione/abolizione dell'alcool e la sospensione del fumo. Entrambe queste misure devono essere adottate e mantenute indipendentemente dalla terapia farmacologica. Con riferimento alla sospensione del fumo, va ricordato che numerosi studi hanno dimostrato una maggiore tendenza alla "vulnerabilità di placca" nei soggetti fumatori e ciò, come sottolineato da alcuni ricercatori, potrebbe costituire un fattore scatenante in soggetti con rapido incremento della trigliceridemia indotto da

HAART^{33,34}. Allo stesso modo l'aumento dell'attività fisica è perseguibile in pazienti in buone condizioni generali ma diventa di difficile attuazione nei soggetti con basso indice di Karnosky. Le modificazioni della terapia farmacologica, nel senso di una sostituzione di un IP con altra molecola, e/o l'instaurarsi di una terapia ipolipemizzante specifica sono punti chiave della gestione del paziente HIV positivo con dislipidemia iatrogena. In linea di principio il clinico si trova di fronte a tre possibilità: 1) paziente con ipercolesterolemia isolata; 2) paziente con ipertrigliceridemia isolata; 3) paziente con dislipidemia combinata (figura 3).

Riduzione dell'ipercolesterolemia

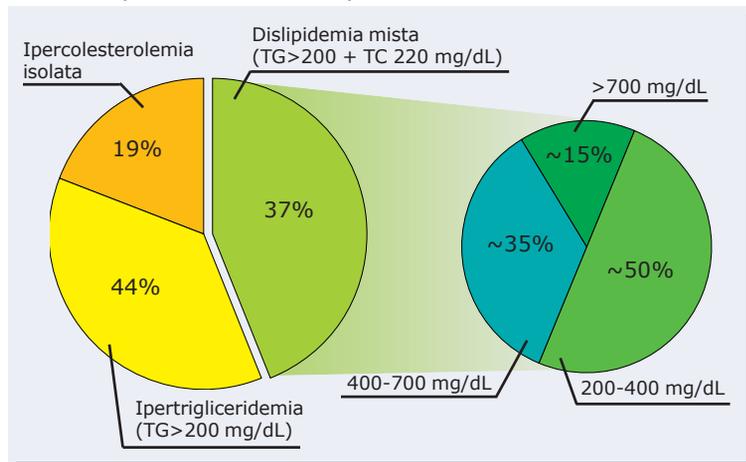
La probabilità di ipercolesterolemia isolata in pazienti HIV-positivi, anche in trattamento HAART, è relativamente modesta e, nella maggior parte dei casi, si riferisce a pazienti con alterazioni lipidiche costituzionali e precedenti l'infezione da HIV. Molto spesso si osserva inve-

ce una riduzione della colesterolemia totale nelle prime fasi dell'infezione e, qualora si abbia in seguito al trattamento un aumento dei livelli sierici di colesterolo, questo si accompagna quasi sempre anche ad incremento della trigliceridemia.

Nei pazienti con ipercolesterolemia isolata i farmaci di prima scelta sono le statine che, nella popolazione generale, hanno dimostrato di ridurre del 35-40% le concentrazioni di LDL-C e di circa il 30% il rischio relativo di eventi coronarici³⁶. Le statine di prima scelta nel paziente in terapia antiretrovirale sono pravastatina (20 mg/die) e fluvastatina (20-40 mg/die). Per quanto riguarda queste due molecole vi è un minor rischio di interazioni farmacologiche e di potenziale incremento dei livelli sierici di statina. Pravastatina è metabolizzata dall'isoforma 3A del citocromo P-450 (CYP-450) mentre fluvastatina è ampiamente metabolizzata anche dalla subunità 2C9 (CYP-2C9). Allo stato dei fatti esistono pochi studi con atorvastatina, che dovrebbe essere quindi adottata come seconda scelta ed esistono dati negativi o assenti per le altre molecole della stessa classe, sicché queste non dovrebbero essere utilizzate.

Durante le prime due settimane di trattamento con statine il paziente deve essere monitorato per la comparsa di sintomi suggestivi di miopatia ed è buona norma il dosaggio della creatinfosfochinasi (CPK) al basale e dopo 10-14 giorni dall'inizio del trattamento. Nei pazienti in monoterapia con statine il rischio di miopatia significativa (aumento >10 volte dei valori di

Figura 3. Prevalenza delle varie forme di dislipidemia HAART correlata. (Dati da Dubè 2003³⁵).



CPK) è relativamente modesto (0,5%), ma tale evenienza aumenta di oltre 10 volte qualora alla statina sia associato un fibrato (5-7%)^{37,38}.

In questi pazienti è inoltre controindicato l'impiego delle resine sequestranti, sia perché determinano un ulteriore incremento della trigliceridemia sia perché possono interferire sensibilmente con l'assorbimento dei farmaci anti-retrovirali³⁹.

Riduzione delle dislipidemie miste

Le forme miste ammontano a circa il 35-40% di tutte le dislipidemie nel paziente HIV-positivo. Nel caso in cui si tratti di forme con elevati valori sierici di colesterolo e trigliceridi, questa condizione risulta essere quella di gestione più complessa. Infatti, in presenza di incrementi lievi di entrambe le componenti può essere somministrata con prudenza atorvastatina (10 mg/die), in grado di ridurre sensibilmente sia il colesterolo totale (-30/35%) sia i trigliceridi (-20%). Viceversa, in presenza di elevati livelli di colesterolo (>250 mg/dL) e TG (>400 mg/dL) possono essere adottate due distinte strategie: 1) somministrazione di un fibrato; 2) associazione di una statina più PUFA omega-3.

Fibrati in monoterapia

La monoterapia con bezafibrato (400 mg/die) o fenofibrato (200 mg/die) riduce di circa il 40% i trigliceridi, riportandoli quindi nell'intervallo di normalità; purtroppo, questa classe di farmaci riduce la colesterolemia solo del 10-12%, sicché per valori di CT>250 mg/dL questo para-

metro non può essere riportato nella normalità.

Statina più PUFA omega-3

Un'interessante alternativa è costituita dall'associazione di una statina sicura (pravastatina 20 mg/die) o fluvastatina (20-40 mg/die) più PUFA omega 3 alle dosi corrispondenti a 1,7-2,5 g/die di acido eicosapentaenoico (EPA) + acido docosaenoico (DHA) (equivalenti a 2-3 capsule di esteri etilici di omega-3). Mentre la statina esercita un effetto massimale sulla colesterolemia, i PUFA omega-3 riducono efficacemente i trigliceridi, senza interferire né con la statina (potenziale rischio di rhabdmiolisi) né con i protocolli HAART (riduzione dell'effetto antivirale). Inoltre, la somministrazione combinata statina più omega-3 risulta particolarmente interessante, perché entrambe le molecole esplicano attività antinfiammatoria al livello di placca, una delle componenti di vulnerabilità e propensione alla rottura⁴⁰.

Riduzione dell'ipertrigliceridemia

L'ipertrigliceridemia è la forma più frequente e severa di alterazione lipidica in corso di HAART. Alcuni studi hanno riportato rapidi incrementi della trigliceridemia di 4-5 volte rispetto al basale (600-800 mg/dL) entro le prime 4 settimane di trattamento con ritonavir. In relazione alle condizioni generali del paziente ed al protocollo adottato, l'ampiezza dell'ipertrigliceridemia può essere di tre tipi.

Ipertrigliceridemia modesta (< 400 mg/dL)

In questi pazienti possono essere impiegati indifferentemente

sia i fibrati che i PUFA omega-3. I fibrati esercitano una maggiore azione ipotrigliceridemizzante (40-45% vs 30-35%), ma presentano un maggior rischio di interferenze farmacologiche rispetto agli omega-3.

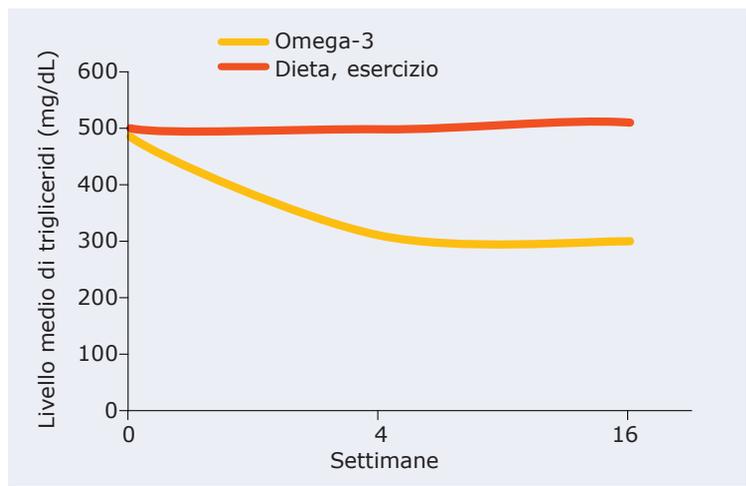
Ipertrigliceridemia moderata (400-800 mg/dL)

In questo sottogruppo di pazienti i fibrati devono essere considerati i farmaci di prima scelta, e nel caso i risultati dovessero essere non sufficienti anche alla dose massimale, si possono associare i PUFA omega-3 alle dosi corrispondenti a 1,7-2,5 g/die di EPA+DHA senza rischi rilevanti di interferenze. Nei pazienti con anamnesi positiva per pancreatite o con calcoli biliari, tali valori devono essere considerati a rischio di nuovi episodi di pancreatite e dovrebbero essere adottate misure aggiuntive a quelle farmacologiche (es. plasmaferesi).

Ipertrigliceridemia severa (> 800 mg/dL)

Il paziente con ipertrigliceridemia severa va ospedalizzato e, a partire da valori >1.000 mg/dL va prontamente eseguita una plasmaferesi ed iniziato un trattamento massimale con fibrati ed eventualmente PUFA omega-3 (alle dosi corrispondenti a 1,7-2,5 g/die di EPA+DHA). La riduzione attesa con omega-3 varia fra il 25 ed il 40% del valore basale; può quindi risultare utile la terapia combinata con fibrati, poiché i due farmaci agiscono con due differenti meccanismi d'azione e con effetto potenzialmente additivo. Non esistono tuttavia studi prospettici con questa associazione

Figura 4. Effetti del trattamento con omega-3 (2-4 gr/die) in pazienti con ipertrigliceridemia HAART-correlata (Dati da Wohl DA 2005⁴⁴).



nel paziente HIV-positivo e molto rari sono quelli condotti nella popolazione generale. Un'alternativa è costituita dalla niacina, in grado di ridurre i trigliceridi del 40-60% ma, soprattutto nei pazienti con insulinoresistenza e/o iperglicemia l'impiego di questo farmaco deve essere prudente per l'aumentato rischio diabetogeno. In Italia è disponibile un derivato della niacina, l'acipimox che in alcuni studi clinici si è dimostrato scarsamente iperglicemizzante.

Gli studi con PUFA omega-3

Il primo studio controllato nel quale pazienti in terapia HAART siano stati trattati con vari ipolipemizzanti, ivi inclusi gli acidi grassi omega-3, è quello di Manfredi e collaboratori⁴¹. In questo studio, il trattamento con omega-3 di pazienti con ipertrigliceridemia moderata è stato comparato al trattamento dietetico e alla terapia con fibrati. I risultati di questo studio hanno dimostrato l'elevata efficacia degli omega-3, sostanzialmen-

te sovrapponibile a quella osservata per i fibrati ed in totale assenza di effetti collaterali, se si escludono i casi di nausea e di sapore sgradevole.

Lo studio più ampio e di più recente pubblicazione è quello di De Truchis e coll., che hanno randomizzato 122 pazienti in due bracci di trattamento, omega-3 (alle dosi corrispondenti a 1,7-2,5 g/die di EPA+DHA) o placebo, per 8 settimane in doppio cieco seguite da altre 8 settimane in aperto⁴². Il trattamento con omega-3 ha determinato una riduzione della trigliceridemia del 25% rispetto al basale in assenza di effetti collaterali. In altri studi sono stati riportate riduzioni della trigliceridemia estremamente più ampie di quelle normalmente osservate nella popolazione generale a parità di dosaggio: nello studio di Carter i pazienti, seguiti per circa due anni e trattati con omega-3 alle dosi corrispondenti a 1,7-2,5 g/die di EPA+DHA, hanno ridotto la trigliceridemia basale media (420 mg/dL) del 57%⁴³.

Risultati analoghi sono stati conseguiti in pazienti HAART con valori medi della trigliceridemia prossimi a 500 mg/dL e trattati con dosi intermedie di PUFA omega-3 (2-4 g/die)⁴⁴. Nello studio di Wohl si è osservata una riduzione delle concentrazioni sieriche di TG pari al 30-35% entro le prime quattro settimane di trattamento, risultati mantenuti nei successivi tre mesi⁴⁴ (Figura 4).

Conclusioni

L'introduzione della HAART ha determinato un significativo aumento della speranza di vita dei pazienti HIV-positivi, con importante riduzione della mortalità, tradizionalmente associata prevalentemente alle superinfezioni batteriche e virali. A fronte di questi indiscutibili benefici, l'introduzione degli inibitori delle proteasi, particolarmente in alcune associazioni ed in alcune sottopopolazioni caratterizzate da elevato rischio cardiovascolare (pregresso diabete, IMA, sindrome plurimetabolica etc.) ha evidenziato il rischio che ad una più lunga sopravvivenza si possa associare un più elevato tasso di eventi cardio- e cerebro-vascolari. Nei pazienti con storia clinica di diabete e dislipidemia, nonché in tutti quelli con precedenti episodi di infarto, la somministrazione della HAART deve essere monitorata con regolarità, in modo particolare nei pazienti giovani e con diagnosi precoce. In queste popolazioni infatti l'adozione di protocolli altamente attivi determinerà una condizione di infezione subclinica, con cronicizzazione dell'infezione e lunga soprav-

vivenza. I dati attualmente disponibili suggeriscono la possibilità che i pazienti nei quali il trattamento HAART abbia modificato la storia clinica della malattia, sottraendoli all'*exitus* nei successivi 10-15 anni, come avveniva in era pre-HAART, possano poi andare incontro a morte o a gravi comorbidità per eventi cardiocircolatori correlati proprio alla terapia antiretrovirale. In questo contesto, la ridu-

zione dei fattori di rischio cardiovascolari come fumo, dislipidemia e diabete, si deve spesso accompagnare a modificazioni terapeutiche e aggiunta di farmaci per ridurre il rischio cardiovascolare.

Poiché il trattamento HAART può essere solo in parte modificato, per non ridurre i benefici certi a fronte dei rischi probabili, deve essere messo a disposizione del clinico tutto l'armamentario

oggi disponibile per gestire le complicanze cardiovascolari. Oltre alle statine e i fibrati, l'armamentario terapeutico si è ulteriormente arricchito dei PUFA omega-3, che assumono oggi una rilevanza cruciale sia per il trattamento della ipertrigliceridemia isolata, sia perché sono caratterizzati da un basso rischio d'interferenza farmacologica sia con le statine (dislipidemie miste) sia con gli antiretrovirali. **TiM**

Bibliografia

1. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, *et al.* Survival of persons with and without HIV infection in Denmark. *Ann Intern Med* 2007; 146:87-95.
2. Jensen-Fangel S, Pedersen L, Pedersen C, *et al.* Low mortality in HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a comparison with the general population. *AIDS* 2004; 18:89-97.
3. Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E, *et al.* Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur J Clin Invest* 1994; 24:416-420.
4. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, *et al.* Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:1045-1052.
5. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, *et al.* Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors *AIDS* 1999; 13:F63-F70.
6. 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.
7. Koppel K, Bratt G, Eriksson M, *et al.* Serum lipid levels associated with increased risk for cardiovascular disease is associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-1 infection. *Int J STD AIDS* 2000; 11:451-455.
8. 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.
9. 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.
10. Roge BT, Katzenstein TL, Gerstoft J. Comparison of P-triglyceride levels among patients with human immunodeficiency virus on randomized treatment with zidovudine, zalcitabine or zalcitabine/zidovudine. *Scand J Infect Dis* 2001; 33:306-311.
11. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, *et al.* A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999; 13:1659-1667.
12. Moyle GJ. The role of zidovudine in development of lipodystrophy. *AIDS Reader* 2005; 15:591-594,599-600,603.
13. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, *et al.* Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17:2479-2486.
14. Hurwitz BE, Klimas NG, Llabre MM, *et al.* HIV, metabolic syndrome X, inflammation, oxidative stress, and coronary heart disease risk: role of protease inhibitor exposure. *Cardiovasc Toxicol* 2004; 4:303-316.
15. Guardiola M, Ferre R, Salazar J, *et al.* Protease inhibitor-associated dyslipidemia in HIV-infected patients is strongly influenced by the APOA5-1131T>C gene variation. *Clin Chem* 2006; 52:1914-1919.
16. Visnegarwala F, Chen L, Raghavan S, *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and dyslipidemia among antiretroviral naive patients co-infected with hepatitis C virus (HCV) and HIV-1 compared to patients without co-infection. *J Infect* 2005; 50:331-337.
17. Patroni A, Torti C, Tomasoni L, *et al.* Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) and hepatitis C co-infection on hyperlipidemia in HIV-infected patients: a retrospective longitudinal study. *HIV Clin Trials* 2002; 3:451-461.
18. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, *et al.* Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyper-

- lipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351:1881-1883.
19. **Safrin S, Grunfeld C.** Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999; 13:2493-2505.
 20. **Lenhard JM, Croom DK, Weiel JE, et al.** HIV protease inhibitors stimulate hepatic triglyceride synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2625-2629.
 21. **Taylor P, Worrell C, Steinberg SM, et al.** Natural history of lipid abnormalities and fat redistribution among human immunodeficiency virus-infected children receiving long-term, protease inhibitor-containing, highly active antiretroviral therapy regimens. *Pediatrics* 2004; 114:235-242.
 22. **Levy AR, McCandless L, Harrigan PR, et al.** Changes in lipids over twelve months after initiating protease inhibitor therapy among persons treated for HIV/AIDS. *Lipids Health Dis* 2005; 4:4.
 23. **Kim RJ, Wilson CG, Wabitsch M, et al.** HIV protease inhibitor-specific alterations in human adipocyte differentiation and metabolism. *Obesity* 2006; 14:994-1002.
 24. **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.
 25. **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.
 26. **Fontas E, van Leth F, Sabin CA, et al.** Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis* 2004; 189:1056-1074.
 27. **Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, et al.** Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperglycemia, and lipodystrophy: 5-years cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160:2050-2056.
 28. **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.
 29. **Dubè 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.
 30. **Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, et al.** Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006; 37:87-92.
 31. **Friis-Moller N, Weber R, Monforte D, et al.** Exposure to HAART is associated with an increased risk of myocardial infarction: the D:A:D Study [abstract 130]. In: Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Boston). Alexandria, VA: Foundation for Retrovirology and Human Health, 2003:103.
 32. **Maggi P, Serio G, Epifani G, et al.** Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000; 14:F123-F128.
 33. **Monsuez JJ, Gallet B, Escaut L, et al.** Clinical outcome after coronary events in patients treated with HIV-protease inhibitors. *Eur Heart J* 2000; 21:2079 (letter).
 34. **Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al.** Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336:1276-1282.
 35. **Dubè M, Fenton M.** Lipid abnormalities. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (Suppl. 2):S79-S83.
 36. **Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al.** Reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering (REVERSAL) investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:29-38.
 37. **Dujovne CA, Chremos AN, Pool JL, et al.** Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results: IV. Additional perspectives on the tolerability of lovastatin. *Am J Med.* 1991;91:25S-30S.
 38. **Tobert JA.** Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. *Am J Cardiol* 1988; 62:28J-34J.
 39. **Anonymous.** Choice of lipid lowering drugs. *Med Lett Drugs Ther* 1998; 40:117-122.
 40. **Thies F, Garry JM, Yaqoob P, et al.** Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:477-485.
 41. **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.
 42. **De Truchis P, Kirstetter M, Perier A, et al.** Reduction in triglyceride level with n-3 polyunsaturated fatty acids in HIV-infected patients taking potent antiretroviral therapy: a randomized prospective study. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2007; published ahead of print.
 43. **Carter VM, Wooley I, Jolley D, et al.** A randomized controlled trial of omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of hypertriglyceridemia in

HIV-infected males on highly active antiretroviral therapy. *Sexual Health* 2006; 3:287-290.

44. 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.