

# Effetti metabolici e cardiovascolari della terapia antiretrovirale combinata in pazienti con infezione da HIV. Rassegna sistematica della letteratura

## *Metabolic and cardiovascular effects of combined antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Systematic review of literature*

Laura Casaretti, Stefania Paolillo, Roberto Formisano, Ada Bologna, Giacomo Mattiello, Sirio Conte, Laura Petraglia, Francesco Lo Iudice, Irma Fabiani, Anna Paola Cirillo, Alice Vitagliano, Francesco Gambardella, Giuseppe Luca della Ratta, Pasquale Perrone Filardi

**ABSTRACT:** *Metabolic and cardiovascular effects of combined antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Systematic review of literature. L. Casaretti, S. Paolillo, R. Formisano, A. Bologna, G. Mattiello, S. Conte, L. Petraglia, F. Lo Iudice, I. Fabiani, A.P. Cirillo, A. Vitagliano, F. Gambardella, G.L. della Ratta, P. Perrone Filardi.*

In HIV infected patients an increased incidence of cardiac events has been reported since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). Antiretroviral drugs' regimens are, in fact, associated with several metabolic side effects, such as dyslipidemia, impaired glucose metabolism and abnormal body fat distribution, that increase cardiovascular risk of HIV subjects. In addition, HIV infection itself, the chronic inflammatory status and the frequent presence in this population of traditional risk factors contribute to an higher incidence of cardio and cerebrovascular events. In last

years several studies showed the occurrence of carotid vascular impairment in patients treated with protease inhibitors (PI). Similarly the DAD Study reported an increase of 26% of the risk of myocardial infarction in patients on HAART and that this risk was independently associated with longer exposure to PI, after multivariate adjustments. A correct evaluation of the metabolic status before starting HAART and an adequate control of drugs-related metabolic abnormalities may reduce the incidence of cardiac events and still improve HIV patients prognosis. This review will focus on the metabolic effects of antiretroviral drugs and on the contribution of combination antiretroviral therapy on cardiovascular risk.

*Keywords: HIV, antiretroviral drugs, cardiovascular risk, metabolic syndrome, myocardial infarction.*

*Monaldi Arch Chest Dis 2011; 76: 175-182.*

---

*Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università Federico II, Napoli, Italy*

*Corresponding author: Prof. Pasquale Perrone Filardi; Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche; Università Federico II; Via Pansini, 5; I-80131 Napoli, Italy; E-mail address: fpperron@unina.it*

---

### Introduzione

L'introduzione nel 1996 della terapia antiretrovirale altamente attiva (highly active antiretroviral therapy, HAART) ha ridotto drammaticamente la morbilità e la mortalità nei pazienti affetti da HIV [1, 2] e ha modificato positivamente il decorso della malattia [3]. Tuttavia i regimi HAART, che solitamente contengono una combinazione di almeno tre farmaci, ovvero differenti associazioni di inibitori delle proteasi (Protease inhibitors, PI), inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (Non Nucleosidic Reverse Transcriptase Inhibitors, NNRTI) e inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (Nucleosidic Reverse Transcriptase Inhibitors, NRTI), sono stati associati con lo sviluppo di diversi effetti collaterali di carattere metabolico. Questi effetti, associati più frequentemente all'uso di PI, consistono

in alterata tolleranza al glucosio, dislipidemia e alterazioni dell'accumulo di tessuto adiposo, condizione, quest'ultima, nota come lipodistrofia [4, 5]. Nei pazienti affetti da HIV trattati con HAART, così come nella popolazione generale, la presenza di fattori di rischio cardiovascolare potrebbe predisporre alla comparsa di aterosclerosi precoce e, quindi, esporre tali pazienti ad un aumentato rischio di malattia cardiaca [6]. Dall'introduzione di questi regimi farmacologici, infatti, è stato osservato un aumentato rischio di eventi prematuri sia cardiovascolari che cerebrovascolari; l'insorgenza di questi eventi, inoltre, sembra essere correlata con una lunga esposizione alla terapia HAART [7]. È ancora oggetto di discussioni quale sia il ruolo dei farmaci antiretrovirali nel predisporre ad un aumentato rischio cardiovascolare e se l'insorgenza di eventi avversi cardiovascolari sia dovuta alla HAART di per

sé oppure sia il risultato di una più complessa interazione tra tale terapia ed altri fattori. Infatti, è opportuno considerare l'elevata prevalenza in queste popolazioni di alcuni dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, quali ad esempio l'abitudine tabagica, e constatare che la stessa infezione da HIV insieme allo stato infiammatorio cronico possa comunque contribuire allo sviluppo di danno vascolare precoce [8, 9, 10]. La presente revisione ha l'obiettivo di analizzare la letteratura al momento presente riguardo agli effetti metabolici dei farmaci antiretrovirali nonché alla associazioni di questi ultimi con la comparsa di eventi cardiovascolari precoci.

### Effetti metabolici dei farmaci antiretrovirali

**Prevalenza.** Nel 1998 è stata descritta per la prima volta la "sindrome lipodistrofica" in pazienti affetti da HIV che ricevevano regimi di HAART contenenti PI [5]. Le caratteristiche principali di questa sindrome erano anormale distribuzione del tessuto adiposo, dislipidemia e insulino-resistenza. Nella popolazione generale la sindrome metabolica, come riportato dal National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP) III [11], è associata ad un aumentato rischio di morbilità e mortalità ed ha una distribuzione epidemica (circa il 25% della popolazione adulta degli stati Uniti) [12]. Gli studi recenti hanno focalizzato l'attenzione sulla prevalenza di tale sindrome nei pazienti con HIV ed hanno trovato risultati concordanti. In Spagna, in una coorte di 710 pazienti affetti da HIV [13] Jericò *et al.* hanno rilevato una prevalenza del 17% di sindrome metabolica secondo i criteri ATP III. In accordo con questi dati, Samaras *et al.* [14] in uno studio più recente hanno dimostrato una prevalenza del 18% secondo i criteri ATP III mentre Mangili *et al.* [15] hanno riportato una prevalenza del 22.9% secondo i criteri del National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP).

**Dislipidemia.** Allo scopo di valutare gli effetti metabolici della terapia antiretrovirale, nel 1999 è stato costituito il Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group in cui sono stati arruolati più di 20.000 pazienti affetti da HIV. Gli autori nel 2003 [4] hanno riportato i primi dati sulla prevalenza di alterazioni metaboliche nell'HIV e l'associazione di esse con differenti regimi di HAART. In particolare, è stata osservata una più alta prevalenza di ipercolesterolemia, intesa come valore di colesterolo totale >240 mg/dl, e di ipertrigliceridemia, intesa come valore di trigliceridi >200 mg/dl, in pazienti in terapia con PI e/o NNRTI. La prevalenza dell'ipercolesterolemia è stata del 27% in soggetti trattati con regimi contenenti PI, del 23% in pazienti in terapia con NNRTI e del 10% nei trattamenti con soli NRTI; il più alto rischio di sviluppare dislipidemia è stato riscontrato nei pazienti trattati con regimi contenenti le tre classi di farmaci. A conferma di ciò, un trial clinico randomizzato [16], in cui sono stati confrontati tre differenti regimi terapeutici, ovvero PI vs NNRTI vs PI+NNRTI, ha dimostrato che non vi è alcuna differenza nei valori di trigliceridi e colesterolo LDL nei pazienti in terapia con soli PI o soli NNRTI, mentre coloro trattati con

entrambe le classi di farmaco hanno mostrato valori significativamente più alti di tali lipidi, sottolineando l'effetto additivo delle due classi di antiretrovirali. In aggiunta a questi dati, Fontas *et al.* [17] in un'analisi effettuati sui dati dei pazienti arruolati nello studio DAD, hanno mostrato che la terapia con due PI determina la comparsa di più alti livelli di tutti i lipidi plasmatici rispetto alla terapia con un singolo PI o con soli NNRTI. Riguardo ai singoli composti, una meta-analisi sull'uso di PI in soggetti naïve al trattamento antiretrovirale [18], ha dimostrato un aumento minore di colesterolo totale e trigliceridi in pazienti trattati con ritonavir associato a sequinavir, azatanavir o duranavir rispetto a soggetti trattati con regimi contenenti ritonavir associato a lopinavir o fosamprenavir (rispettivamente  $p=0.039$ , per l'ipercolesterolemia;  $p<0.0001$  per l'ipertrigliceridemia). Nessuna differenza tra i gruppi è stata riscontrata, invece, riguardo ai livelli di LDLc o HDLc, benché il secondo gruppo mostrasse un trend in salita dei valori di LDLc. Riguardo invece allo switch farmacologico, diversi studi hanno dimostrato che il passaggio da un farmaco all'altro, così come il passaggio da una classe di antiretrovirali all'altra possa minimizzare la comparsa degli effetti metabolici [19, 20]. In particolare, lo studio SPIRAL [21] ha dimostrato che soggetti in terapia con un qualsiasi regime di PI contenente ritonavir, mostravano una riduzione dei valori di tutti i lipidi dopo 48 settimane dal passaggio al trattamento con raltegravir, un inibitore delle integrasi; in particolare, è stata dimostrata una riduzione del 11% per il colesterolo totale, del 6% delle LDLc, del 3% delle HDLc e del 22% dei valori di trigliceridi ( $p<0.0001$ ). In aggiunta, solo una piccola parte dei pazienti trattati con raltegravir ha necessitato di terapia ipolipemizzante al termine del follow-up e lo switch a raltegravir non è stato associato con un aumento del fallimento terapeutico antiretrovirale. Non è ancora ben definito, invece, se lo switch da regimi basati su NRTI ad altri regimi possa essere del tutto favorevole in termini di gestione della dislipidemia. In uno studio condotto da Stein *et al.* [22] è stato confrontato un regime terapeutico contenente un NRTI, ovvero in questo caso lamivudina, in aggiunta a efavirenz (NNRTI) o lopinavir/ritonavir (PI) con un regime contenente solo efavirenz più lopinavir/ritonavir. I pazienti non trattati con lamivudina hanno mostrato incremento significativo dei livelli di LDLc ( $p<0.01$ ) suggerendo un possibile ruolo protettivo dei NRTI. In aggiunta a tali dati, il NONUKE trial [23] in cui i pazienti sono stati randomizzati a proseguire la terapia in atto con NRTI o ad effettuare uno switch da NRTI ad un regime contenente NNRTI+PI, ha mostrato nel gruppo in switch un aumento nei valori medi di trigliceridi ( $p=0.002$ ) dopo 48 settimane di trattamento, non confermata dopo 96 settimane; allo stesso modo, i valori di LDLc e di HDLc si sono dimostrati più favorevoli nei pazienti in terapia con NRTI (rispettivamente  $p=0.045$  per LDLc;  $p=0.025$  per HDLc). Questi studi confermano la presenza di un miglior profilo lipidico nel paziente trattato con NRTI anche se ulteriori trial randomizzati sono necessari per stabilire con sicurezza il potenziale ruolo protettivo di tale classe di farmaci. Riguardo alla patogenesi delle

alterazioni metaboliche indotte dai farmaci in studio, alcuni studi hanno suggerito un aumento della sintesi epatica di VLDL ed una ridotta funzione della lipoprotein-lipasi con conseguente ridotta clearance di VLDL-trigliceridi [24, 25]. Sembra, inoltre, che i PI agiscano sulla degradazione della apolipoproteina B determinando un aumento dei livelli di LDL piccole e dense [26, 27]. Caron *et al.* [28] hanno inoltre dimostrato che l'aggiunta dell'inibitore delle proteasi indinavir a pre-adipociti in coltura inibisce la completa differenziazione di tali cellule in cellule adipose, con un meccanismo reversibile e dose-dipendente. Tale effetto è stato dimostrato con il riscontro di un minor numero di adipociti nuovamente formati rispetto a quello atteso e di livelli bassi di markers di differenziamento adipocitario. L'effetto risultante è il mancato accumulo di acidi grassi liberi negli adipociti con conseguente aumento dei livelli plasmatici di trigliceridi. Recenti studi hanno, inoltre, focalizzato l'attenzione su una possibile predisposizione genetica alle alterazioni metaboliche indotte da regimi HAART legata alla presenza di polimorfismi in determinati geni candidati [29, 30]. Riguardo, in fine, al trattamento della dislipidemia in tali pazienti, le linee guida EACS [31] asseriscono che le modificazioni dello stile di vita e variazioni dietetiche sono di per sé sufficienti per il trattamento della ipertrigliceridemia lieve isolata ( $<10\text{mmol/l}$   $< 886\text{ mg/dl}$ ) mentre propongono l'inserimento repentino della terapia ipolipemizzante in caso di severa isolata ipertrigliceridemia ( $>10\text{ mmol/l}$ ,  $>886\text{ mg/dl}$ ) o di iperlipidemia combinata. La pravastatina, in particolare, si è dimostrata utile non solo nel trattare l'ipercolesterolemia [32], ma anche per il controllo della lipodistrofia [33]. Un recente studio ha, però, dimostrato una maggiore efficacia della rosuvastatina al dosaggio di 10 mg/die rispetto alla pravastatina 40 mg/die per il controllo di LDL e trigliceridi in adulti affetti da HIV in terapia con regimi basati su PI contenenti ritonavir [34]. La terapia con fibrati può essere utile per il trattamento della sola ipertrigliceridemia, mentre la combinazione di fibrati e statine necessita, come già noto, di uno stretto monitoraggio. Alberg *et al.* [35] hanno dimostrato un grosso beneficio nel trattamento di ipertrigliceridemia associata ad aumento di LDLc con inizialmente solo fenofibrato associato poi, in un secondo momento, a pravastatina. Tuttavia, lo switch da un regime contenente PI ad altri farmaci antiretrovirali potrebbe essere realisticamente considerata un'opzione di prima linea nella gestione della dislipidemia indotta da PI [19, 20].

**Lipodistrofia.** Sia l'insulino-resistenza che la dislipidemia hanno una forte associazione con le anomalie del deposito di tessuto adiposo che si riscontrano nei pazienti con HIV in trattamento con HAART. Le alterazioni dell'accumulo di tessuto adiposo consistono nella lipoatrofia sottocutanea periferica e nell'accumulo di tessuto adiposo centrale. L'uso di farmaci antiretrovirali, in particolare nei pazienti che ricevono regimi contenenti le tre classi di farmaci, e la durata del trattamento sono associati alla presenza ed alla severità della lipodistrofia [4]. Questa condizione clinica non sembra correlata all'infezione da HIV di per sé. Riguardo alla patoge-

nesi, i PI possono inibire la lipogenesi ed alterare l'attività delle proteine regolatrici degli adipociti [5, 36]; gli NRTI, in particolare la stavudina, inducono tossicità mitocondriale nel tessuto adiposo sottocutaneo [37, 38]. L'accumulo di grasso viscerale è notoriamente un fattore di rischio cardiovascolare ed è raccomandata la misurazione del grasso corporeo [39]. I farmaci che hanno una più stretta associazione con la lipodistrofia sono la stavudina e la zidovudina. La lipodistrofia può essere ridotta utilizzando regimi privi di questi due farmaci e sembra che l'interruzione dell'uso di PI possa ridurre l'accumulo di grasso viscerale [40, 41]. Riguardo allo switch farmacologico, Stanley *et al.* [42] hanno mostrato un miglioramento nel volume medio di tessuto adiposo viscerale nei soggetti con dislipidemia e/o iperinsulinemia che passano dal trattamento con lopinavir/ritonavir ad azatanavir/ritonavir ( $-25\text{ cm}^2$ ,  $-22\%$ ;  $p=0.047$ ). Riguardo ai regimi contenenti NRTI, si può riassumere che tenofovir e /o abacavir possono essere responsabili dell'insorgenza di lipodistrofia meno che gli analoghi NRTI timidinici [43]. Nel 2011 De Luca *et al.* [44] in uno studio prospettico con 187 pazienti che iniziavano HAART hanno mostrato in modelli multivariati che i pazienti con aplogruppo K (un assetto genetico di DNA mitocondriale) sono a più alto rischio di lipodistrofia, lipoatrofia e accumulo di grasso rispetto ai pazienti con aplogruppo H. Questo potrebbe spiegare il fatto che gli effetti collaterali della HAART si manifestano in alcuni pazienti sotto forma di dislipidemia e in altri come alterazione dell'accumulo di tessuto adiposo; entrambi gli effetti, infatti, sono strettamente associati tra loro e condividono gli stessi meccanismi patogenetici. Un recente studio clinico randomizzato ha mostrato i cambiamenti nella distribuzione del tessuto adiposo in pazienti in follow-up per 62 mesi. Gli autori hanno confrontato tre regimi di farmaci diversi (PI vs NNRTI vs NRTI) e non hanno rilevato differenze statisticamente significative tra i cambiamenti nella deposizione di grasso che seguivano alle rispettive strategie terapeutiche [16]. Uno studio di Lake *et al.* [45], in cui sono stati misurati i volumi regionali di tessuto adiposo utilizzando la risonanza magnetica e la stima del rischio cardiovascolare con il Framingham Risk Score in 586 pazienti con HIV e in 280 controlli sani, ha mostrato che gli aumenti di tessuto adiposo viscerale e la lipoatrofia delle gambe sono associate ad un aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti con HIV. Da quello che emerge da questi dati, possiamo desumere che è molto importante valutare adeguatamente lo stato metabolico nei pazienti che iniziano una HAART con il fine di scegliere tra i farmaci disponibili il più tollerabile ed adeguato regime terapeutico. È molto importante inoltre una valutazione iniziale della presenza dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare e una valutazione del rischio assoluto cardiovascolare in questi pazienti, migliorare i fattori di rischio modificabili e iniziare un'adeguata prevenzione degli eventi cardio e cerebro-vascolari.

**Insulino-resistenza e rischio di diabete.** Un altro effetto della HAART è l'alterazione del metabolismo del glucosio. L'insulino-resistenza è notoria-

mente un fattore determinante nella patogenesi della sindrome metabolica. Questa condizione clinica è stata frequentemente osservata nei pazienti con HIV in trattamento con HAART probabilmente a causa del suo effetto diretto sull'omeostasi del glucosio e del suo effetto indiretto sulla deposizione di grasso corporeo correlati alla HAART. La prevalenza del diabete mellito, come riportato dallo studio DAD [4], è del 2.5%, e un'associazione indipendente tra l'uso di regimi contenenti NNRT o NNRT+PI e la presenza di diabete persiste anche dopo l'aggiustamento per gli altri fattori di rischio cardiovascolare. Durante uno studio su pazienti affetti da HIV in un follow-up durato tre anni, è stata osservata una incidenza di diabete del 5% e un rischio di diabete di tipo II 3.3 volte più alto nei pazienti con sindrome metabolica prima del trattamento [16]. Diversi fattori si sono rivelati predittivi di diabete mellito, come il BMI, la circonferenza vita, la pressione arteriosa sistolica e i livelli di glucosio prima del trattamento. Gli studi che valutano lo switch tra differenti regimi farmacologici antiretrovirali sono pochi ed alcuni di essi sono basati su un piccolo numero di pazienti e questo, ad oggi, non permette al clinico di scegliere la migliore strategia terapeutica antiretrovirale atta ad evitare i disordini del metabolismo del glucosio indotti da HAART. Nello studio AI424-067 [46], Sension *et al.* non hanno osservato miglioramenti nei livelli medi di glicemia a digiuno in 246 pazienti che sono passati da un qualunque PI ad aza-tanavir senza ritonavir. In uno studio di Stein *et al.*, pazienti HAART-naive sono stati randomizzati al trattamento con NRTI +efavirenz, NRTI +lopinavir/ritonavir, oppure efavirenz + lopinavir/ritonavir. I soggetti trattati con efavirenz (con o senza NRTI) hanno mostrato un incremento significativo dei valori della glicemia a digiuno (efavirenz plus NRTI=4mg/dl [5%], efavirenz plus lopinavir/ritonavir =5mg/dl, tutte con  $p < 0.05$ ); questi dati suggeriscono che regimi privi di NRTI sono verosimilmente non efficaci nel migliorare l'insulino-resistenza associata ad HAART [22].

### **Effetto della terapia antiretrovirale su spessore medio intimale carotideo e funzione endoteliale**

Numerosi studi hanno focalizzato l'attenzione sulle alterazioni vascolari precoci in pazienti affetti da HIV in terapia con HAART. Le valutazioni ultrasonografiche dello spessore medio-intimale (intima-media thickness, IMT) sono state impiegate per valutare la presenza di aterosclerosi precoce e subclinica. I dati al momento disponibili non permettono di stabilire con certezza il ruolo effettivo della terapia antiretrovirale sulla promozione di aterosclerosi precoce. Maggi *et al.* [47-49] hanno dimostrato una alta prevalenza di lesioni carotidee precoci nei pazienti affetti da HIV trattati con regimi contenenti PI confrontati con pazienti in trattamento con regimi privi di PI. L'uso di PI si è dimostrato un predittore indipendente di danno vascolare più forte dell'ipercolesterolemia [47]. Questi risultati coincidono con le interessanti osservazioni di Lekakis *et al.* [50] che hanno dimostrato valori di IMT praticamente sovrapponibili tra pazienti con HIV e pazienti affetti da coronaropatia, con una forte associazione tra au-

mento dell'IMT e trattamento con PI. In accordo con i precedenti studi, Ferraro *et al.* [51] hanno valutato i diversi effetti dei trattamenti antiretrovirali sull'IMT confrontando un gruppo di pazienti trattati con PI con un gruppo di soggetti in trattamento con NNRT e con un gruppo di controlli sani in un follow-up durato due anni. Gli autori hanno osservato una differenza statisticamente significativa nei valori di IMT e nelle velocità di flusso tra i tre gruppi: l'IMT a livello della carotide comune destra era 0.742  $\pm$  0.135 mm nel gruppo-PI vs 0.642  $\pm$  0.131 mm nel gruppo-NNRTI ( $p < 0.05$ ) e 0.616  $\pm$  0.069 mm nel gruppo-controllo ( $p = 0.002$ ); mentre a livello della carotide comune sinistra l'IMT era 0.720  $\pm$  0.108 vs 0.659  $\pm$  0.066 mm ( $p < 0.05$ ) e 0.640  $\pm$  0.081 mm ( $p < 0.01$ ), rispettivamente nei tre gruppi. Non sono state osservate differenze significative nei valori riscontrati nel follow-up rispetto ai valori basali. Di concerto con le suddette ipotesi, lo studio SHIVA ha sottolineato un'associazione tra danno vascolare precoce inteso come incremento dei valori di IMT e utilizzo di PI in 154 pazienti affetti da HIV [52]. D'altra parte alcuni autori hanno sottolineato che il danno vascolare carotideo è associato con i classici fattori di rischio cardiovascolare più che con il trattamento con HAART di per sé. A questo proposito è utile menzionare lo Swiss HIV Cohort Study [53], in cui è stato dimostrato che la terapia con PI contribuisce solo minimamente allo sviluppo del danno vascolare, mentre notevole importanza rivestono i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare come l'abitudine tabagica e l'iperlipidemia. Ugualmente, Mercie *et al.* [54] in uno studio di coorte multicentrico condotto su 423 pazienti con HIV hanno osservato che dopo l'aggiustamento per i comuni fattori di rischio cardiovascolare scompare la relazione tra HAART o lipodistrofia e aumento del valore di IMT e che i fattori di rischio cardiovascolare rappresentano i maggiori predittori indipendenti di danno vascolare carotideo. Un interessante studio di Jiang *et al.* [55] ha mostrato che, in topi in dieta pro-aterogena, il trattamento con azidotimidina determina un aumento di IMT aortico del 38% rispetto al basale, mentre il trattamento con indinavir è responsabile di un incremento di IMT del 61%. In aggiunta, la cross sectional area, misurata in sezioni di taglio dell'aorta vicino all'origine ha mostrato un incremento, rispettivamente, del 47% e del 67% del valore baseline. Se somministrati insieme, i due farmaci esplicavano un effetto additivo nell'incremento dell'IMT inducendo un aumento dello spessore intimale aortico pari al 94%, evento non presente a livello della cross sectional area. In aggiunta al possibile effetto della HAART sull'IMT, sembra che gli agenti antiretrovirali possano esplicare effetti anche sulla funzione endoteliale. Come dimostrato da Stein *et al.* [56], i pazienti con HIV trattati con PI presentano un'alterata dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale, mentre nei pazienti non trattati con PI la funzione endoteliale è preservata. Nel 2010 Jiang *et al.* hanno osservato che il trattamento a breve termine con azidotimidina o azidotimidina+indinavir provocava nei topi alterazioni del rilasciamento vascolare endotelio-dipendente ed esacerbava la proliferazione delle cellule muscolari e l'iperplasia neo-inti-

male che si verificano dopo induzione di un danno endoteliale nella arteria carotide comune, verosimilmente a causa di un'alterazione della funzione endoteliale [57]. L'infezione da HIV di per sé, tuttavia, rappresenta già un fattore di rischio nello sviluppo del danno vascolare. Lo stato di infiammazione cronica associato con i fattori immunitari, l'attivazione delle citochine e la presenza delle co-infezioni opportunistiche può contribuire alla patogenesi dell'arterosclerosi precoce [8, 58]. Alcuni autori hanno enfatizzato il ruolo dell'infezione da HIV come fattore di rischio cardiovascolare indipendente al pari dei comuni fattori di rischio quali fumo, ipertensione e dislipidemia. In modelli di regressione multivariata è stato dimostrato che l'infezione da HIV e la HAART sono fattori di rischio indipendenti nel coinvolgimento vascolare precoce [59]. Tali autori hanno anche mostrato un incremento dell'IMT della carotide comune e della biforcazione carotidea sia nei pazienti trattati con HAART che nei pazienti non trattati. Tali valori di IMT erano significativamente maggiori se confrontati con i controlli appaiati per sesso e per età, anche dopo aggiustamento per i tradizionali fattori di rischio. Gli autori hanno osservato anche un'associazione tra l'uso di NRTI e danno vascolare, ma questo risultato può essere spiegato dalla alta frequenza nell'uso di questa classe di farmaci nei regimi HAART e necessita di ulteriori studi per essere confermato. I suddetti dati sul possibile ruolo dell'infezione da HIV come fattore di rischio cardiovascolare indipendente sono in accordo con i precedenti risultati di Hsue *et al.* che hanno dimostrato che l'infezione da HIV è un forte predittore di incremento di IMT [60] e sono stati confermati nel 2009 da Maggi *et al.* [61] che hanno osservato un'alta prevalenza di aumento di IMT in una coorte di 172 pazienti con HIV non sottoposti a nessun regime di HAART. Ciò che emerso da questo studio è che la presenza di lesioni subcliniche era significativamente associata alla carica virale ( $> 100,000$  copie per millilitro) ( $p = 0.04$ ) e al Framingham Risk Score ( $p < 0.002$ ). Inoltre, Oliviero *et al.* [62] hanno osservato in 79 soggetti, di cui 38 affetti da HIV e mai trattati con HAART e 41 soggetti sani, che l'IMT era aumentato nei pazienti affetti da HIV. Questo assunto avvalorava l'ipotesi secondo cui l'infezione da HIV causi alterazioni vascolari funzionali e strutturali in uno stadio molto precoce dell'infezione e quindi indipendentemente dal regime HAART. Possiamo quindi desumere che esiste una complessa interazione tra i classici fattori di rischio, lo stato di infiammazione cronica e i regimi HAART con i relativi effetti collaterali metabolici. Per definire il rischio cardiovascolare nei pazienti con HIV sono necessari ulteriori studi che dimostrino sia il ruolo diretto dei PI che degli altri farmaci antiretrovirali nella genesi delle alterazioni vascolari.

### **Terapia antiretrovirale e rischio di infarto miocardico**

Le malattie cardiovascolari sembrano contribuire a circa il 10% dei decessi in pazienti affetti da HIV [63]. Il DAD Study Group [64] ha effettuato uno studio prospettico di tipo osservazionale in cui sono stati riscontrati 126 casi di infarto del miocar-

dio (IM) in 23468 pazienti HIV positivi con un'esposizione cumulativa a terapie antiretrovirali di combinazione per una media di 1.9 anni. L'incidenza di IM aumentava all'aumentare del tempo di esposizione alla HAART ed anche se l'incidenza assoluta non è risultata particolarmente elevata, ovvero pari a 3.5 eventi per 1000 persone-anno, gli autori hanno mostrato un aumento nel tasso di IM del 26% per anno di esposizione a terapia antiretrovirale di combinazione durante i primi 4-6 anni di trattamento. La presenza di ipertensione, diabete e lipodistrofia non è risultata significativamente associata con il rischio di IM, mentre i livelli di trigliceridi e colesterolo totale potrebbero aver svolto un ruolo nella comparsa di tale evento avverso. Nel 2007, sempre gli autori del DAD Study [65] hanno valutato l'associazione tra l'esposizione a diverse classi di farmaci antiretrovirali ed il rischio di IM. I risultati di tale analisi hanno mostrato che l'esposizione prolungata a PI era maggiormente associata alla comparsa di infarto del miocardio (RR per anno di esposizione 1.16), mentre l'esposizione ad NNRTI non ha mostrato tale associazione (RR per anno di esposizione 1.05). In pazienti non esposti a PI l'incidenza di IM è risultata pari a 1.53 per 1000 persone-anno, mentre l'uso di PI per 6 anni o più ha comportato un incremento di tale incidenza a 6.01 per 1000 persone-anno. In aggiunta al DAD, alcuni studi retrospettivi hanno confermato l'associazione tra esposizione a PI e rischio di IM. In particolare, il French Hospital Database in cui sono stati esaminati dati provenienti da circa 30.000 pazienti affetti da HIV, ha riportato 60 casi di IM, di cui 49 in pazienti trattati con PI. L'esposizione a PI per più di 18 mesi era associata con un aumentato tasso di IM. Un recente studio caso-controllo, inserito sempre nell'ambito del French Hospital Database, ha mostrato, nello specifico, che pazienti con una recente esposizione ad abacavir, un inibitore delle proteasi, presentavano un significativo aumento del rischio di IM (OR 2.01) e che tale associazione era differente in base alla durata del trattamento. Riguardo agli altri farmaci, il rischio di infarto miocardico incrementava con esposizione cumulativa a zidovudina (OR 1.09 per anno di esposizione) ed a stavudina (1.11 per anno di esposizione); cosa similare accadeva per le associazioni di lopinavir più ritonavir (OR 1.33 per anno) e con amprenavir/fosamprenavir più ritonavir (1.53 per anno). Il rischio di IM, al contrario, non sembrava in aumento in seguito a terapia con saquinavir, didanosina, lamivudina, tenofovir o zalcitabina [66]. Questi dati concordano con uno studio di coorte prospettico osservazionale condotto su 347 pazienti arruolati nel DAD. Sabin *et al.* [67] utilizzando il modello di regressione di Poisson hanno valutato la relazione tra uso cumulativo, recente (nei sei mesi antecedenti) e regresso di zidovudina, didanosina, stavudina, lamivudina, e abacavir e l'insorgenza di infarto del miocardio. I risultati mostrano che non c'è associazione tra il tasso di incidenza di infarto e l'uso cumulativo e precedente di tali farmaci. Al contrario, l'uso recente ma non cumulativo di abacavir o didanosina si è dimostrato essere associato con un aumento del tasso di incidenza di infarto del miocardio (confrontato con i pazienti che non hanno avuto un trattamento recente, RR= 1.90,

95% CI 1.47-2.45 con abacavir e RR= 1.49, CI 1.14-1.95 con didanosina). Il rischio di infarto del miocardio decresce verosimilmente in pochi mesi dopo la cessazione del trattamento con questi farmaci e non può essere spiegato con la sola presenza dei preesistenti fattori di rischio cardiovascolare.

Durand *et al.* [68] hanno mostrato in una coorte di 7053 pazienti HIV un'incidenza di infarto acuto del miocardio del 3.88 per 1000 pazienti/anno. Gli autori hanno osservato odds di rischio più elevati per esposizione ad abacavir (1.79;  $p = 0.02$ ), efavirenz (1.83;  $p = 0.004$ ), lopinavir (1.98;  $p = 0.004$ ) e ritonavir (2.29;  $p < 0.001$ ). Al contrario, Ribaud *et al.* [69], in un'analisi effettuata su 5056 pazienti naive, di cui 1704 avevano iniziato la terapia antiretrovirale con abacavir, non hanno osservato un aumentato rischio di infarto miocardico nei pazienti esposti a tale farmaco rispetto ad altri regimi terapeutici non contenenti abacavir né dopo un anno ( $p=0.50$ ; HR, 0.7), né dopo sei anni ( $p=0.24$ ; HR, 0.6). In fine, una recente meta-analisi pubblicata da Cruciana *et al.* [70], ha mostrato i risultati ottenuti da 28 trial randomizzati e 9233 pazienti riguardo all'associazione tra uso di regimi terapeutici contenenti abacavir e rischio di IM ed eventi cardiovascolari maggiori. I risultati di tale studio hanno mostrato che l'uso di tale farmaco non è significativamente associato con il rischio né di IM (RR 0.73, 95% CI 0.39-1.35;  $p=0.31$ ) né di eventi cardiovascolari maggiori (RR 0.95, 95% CI 0.62-1.44;  $p=0.80$ ), né di mortalità totale (RR 1.20, 95% CI 0.63-2.27;  $p=0.58$ ). Nonostante l'attenzione rivolta ai farmaci antiretrovirali, vi è comunque da ricordare che l'infezione da HIV di per sé rappresenta un fattore predisponente alla comparsa di eventi ischemici. Triant *et al.* [71] hanno infatti dimostrato in un'analisi multivariata che il rischio di IM è significativamente associato con una conta di CD4  $< 200/\text{mm}^3$ , (OR 2.00, 95% CI 1.48-2.71;  $p<0.0001$ ) con una carica virale  $> 100,000$  copie/ml (OR 2.23, 95% CI 1.37-3.65;  $p=0.001$ ). Al contrario, una carica virale  $< 400$  copie/ml (OR 0.56, 95% CI 0.38-0.82;  $p=0.003$ ) era associata ad un ridotto rischio di infarto miocardico acuto.

Questi dati evidenziano come la letteratura non sia ancora del tutto chiara riguardo all'associazione dei farmaci antiretrovirali con il rischio di infarto del miocardio, e sottolineano la necessità di studi adeguatamente costruiti al fine di garantire al soggetto affetto da HIV il miglior approccio terapeutico per il controllo della patologia di base, e il più adeguato approccio diagnostico per le patologie cardiovascolari allo stato subclinico [72-74] il cui screening possa minimizzare al tempo stesso le conseguenze sulla comparsa di eventi coronarici acuti.

### Conclusioni

La terapia antiretrovirale altamente attiva ha notevolmente migliorato la prognosi dei pazienti affetti da HIV, ma nonostante ciò è gravata dalla comparsa di effetti collaterali di tipo metabolico che potrebbero condurre ad alterazioni vascolari precoci. Nella gestione del paziente HIV positivo, quindi, non si può prescindere da una valutazione di base di preesistenti fattori di rischio cardiovascolare e del rischio assoluto di eventi avversi cardiaci, al fine di

optare per una combinazione terapeutica che sia allo stesso tempo efficace per la patologia di base e non influisca sulla comparsa di eventi cardio e/o cerebro-vascolari. Ulteriori trial randomizzati potranno meglio chiarire la relazione tra HAART e patologia cardiovascolare.

### Riassunto

*Dall'introduzione della terapia antiretrovirale ad alto dosaggio (highly active antiretroviral therapy, HAART) è stata osservata una ridotta mortalità e morbilità in pazienti affetti da HIV a scapito, però, di un'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari. Tali regimi terapeutici sono, infatti, gravati dalla comparsa di effetti collaterali di tipo metabolico che, uniti agli effetti dello stato infettivo di base ed alla sottostante presenza di fattori di rischio cardiovascolare, possono essere responsabili della comparsa di aterosclerosi precoce. Negli ultimi anni diversi studi si sono soffermati sul tipo di effetti metabolici relati all'uso di tali farmaci, nonché sul tipo di danno vascolare di cui sono responsabili, attribuendo un ruolo di primo piano a regimi terapeutici contenenti inibitori delle proteasi. In aggiunta è stato attribuito a tali terapie un aumento del rischio d'infarto miocardico. In pazienti HIV positivi in procinto di iniziare una terapia antiretrovirale ad alto dosaggio risulta, quindi, necessaria un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare di base al fine di effettuare uno stretto monitoraggio degli eventuali effetti collaterali metabolici e di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori. Tale review ha lo scopo di analizzare la letteratura al momento disponibile a riguardo per mirare a un'adeguata gestione diagnostica e terapeutica di tali pazienti.*

### Bibliografia

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, *et al.* for the HIV Outpatient Study Investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
2. Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, *et al.* Swiss HIV Cohort Study. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 366: 378-84.
3. Deeks SG. Antiretroviral treatment of HIV infected adults. *BMJ* 2006; 332: 1489-93.
4. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, *et al.* DAD study group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17: 1179-93.
5. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, *et al.* A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51-F58.
6. Worm SW, Sabin CA, Reiss P, *et al.* Presence of the Metabolic Syndrome Is Not a Better Predictor of Cardiovascular Disease Than the Sum of Its Components in HIV-Infected Individuals Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care* 2009; 32: 474-80.
7. d'Arminio Monteforte A, Sabin CA, Phillips AN, *et al.* The Writing Committee of the DAD Study group. Cardiovascular and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004; 18: 1811-17.

8. Danesh J, Whincup P, Walker M, *et al.* Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and update meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 1534-43.
9. Barbaro G, Fisher SD, Lipshultz E. Pathogenesis of HIV associated cardiovascular complications. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 115-24.
10. Maggi P, Quirino T, Ricci E, *et al.* Cardiovascular risk assessment in antiretroviral-naïve HIV patients. *AIDS PATIENTS CARE STDS*. 2009; 10: 809-13.
11. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3121-43.
12. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-59.
13. Jericò C, Knobel H, Montero M, *et al.* Metabolic syndrome among HIV-infected patients. *Diabetes Care* 2005; 28: 144-49.
14. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of Metabolic Syndrome in HIV-infected patients receiving Highly Active Antiretroviral Therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria. *Diabetes Care* 2007; 30: 113-19.
15. Mangili A, Jacobson DL, Gerrior J, *et al.* Metabolic Syndrome and Subclinical Atherosclerosis in Patients Infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1368-74.
16. Shlay JC, Bartsch G, Peng, G, *et al.* Long-term body composition and metabolic changes in antiretroviral naïve persons randomized to Protease Inhibitor-, Nucleosidic Reverse Transcriptase Inhibitor-, or Protease Inhibitor plus Nucleosidic Reverse Transcriptase Inhibitor-based strategy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 506-17.
17. Fontas E, van Leth F, Sabin A, *et al.* D:A:D Study Group. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis* 2004; 189: 1056-74.
18. Hill A, Sawyer W, Gazzard B. Effects of first-line use of nucleoside analogues, efavirenz, and ritonavir-boosted protease inhibitors on lipid levels. *Hiv clinical trials* 2009; 10: 1-12.
19. Negredo E, Ribalta J, Paredes, R, *et al.* Reversal of atherogenic lipoprotein profile in HIV-1 infected patients with lipodystrophy after replacing protease inhibitors by nevirapine. *AIDS* 2002; 16: 1383-9.
20. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, *et al.* Nevirapine, Efavirenz, and Abacavir (NEFA) Study Team. Substitution of nevirapine, efavirenz or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 1036-46.
21. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, *et al.* Substitution of raltegravir for ritonavir boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010; 24: 1697-707.
22. Stein JH, Komarow L, Cotter BR, *et al.* Lipoprotein changes in HIV-infected antiretroviral-naïve individuals after starting antiretroviral Therapy: ACTG Study A5152s Stein: Lipoprotein Changes on Antiretroviral Therapy. *J Clin Lipidol* 2008; 2: 464-71.
23. Valantin MA, Lanoy E, Bentata M, *et al.* Recovery of fat following a switch to nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing therapy in patients with lipoatrophy: results from the 96-week randomized ANRS 108 NoNuke Trial. *Hiv Med* 2008; 9: 625-35.
24. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1045-52.
25. Baril L, Beucler I, Valantin MA, *et al.* Low lipolytic enzyme activity in patients with severe hypertriglyceridemia on highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 415-17.
26. Schmitz M, Michl GM, Walli R, *et al.* Alterations of apolipoprotein B metabolism in HIV-infected patients with antiretroviral combination therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26: 225-35.
27. 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: 1327-31.
28. Caron M, Auclair M, Vigorous C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50: 1378-88.
29. Marzocchetti A, Schwarz J, Di Giambenedetto S, *et al.* The effect of polymorphisms in candidate genes on the long-term risk of lipodystrophy and dyslipidemia in HIV-infected white patients starting antiretroviral therapy. *Aids Res Hum Retroviruses* 2011; 27: 1299-309.
30. Aragonès G, Alonso-Villaverde C, Pardo-Reche P, *et al.* Antiretroviral treatment-induced dyslipidemia in HIV-infected patients is influenced by the APOC3-related rs10892151 polymorphism. *BMC Med Genet* 2011; 12: 120.
31. Clumeck N, Pozniak A, Raffi E, EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *Hiv Med* 2008; 9: 65-71.
32. Moyle GJ, Lloyd M, Reynolds B, Baldwin C, Mandalia S, Gazzard BG. Dietary advice with or without pravastatin for the management of hypercholesterolemia associated with protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; 15: 1503-8.
33. Mallon PW, Miller J, Kovacic JC, *et al.* Effect of pravastatin on body composition and markers of cardiovascular disease in HIV-infected men. *AIDS* 2006; 20: 1003-10.
34. Aslangul E, Assoumou L, Bittar R, *et al.* Rosuvastatin versus pravastatin in dyslipidemic HIV-1-infected patients receiving protease inhibitors: a randomized trial. *AIDS* 2010; 24: 77-83.
35. Aber JA, Zackin RA, Brobst SW, *et al.* A randomized trial of the efficacy and safety of fenofibrate versus pravastatin in HIV-infected subjects with lipid abnormalities: AIDS Clinical Trials Group Study 5087. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21: 757-67.
36. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV protease inhibitor-associated syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351: 1881-3.
37. Carr A, Cooper D. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356: 1423-30.
38. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14: 1309-16.
39. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 48-62.
40. Cooper B, DA, Carr A. Clinical update: adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2007; 370: 12-14.
41. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge, J, *et al.* RAVE (Randomized Abacavir versus Viread Evaluation) Group UK. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS* 2006; 20: 2043-50.
42. Stanley TL, Joy T, Hadigan TM, *et al.* Effects of switching from lopinavir/ritonavir to atazanavir/ritonavir on muscle glucose uptake and visceral fat in HIV-infected patients. *Aids* 2009; 23: 1349-57.
43. Haubrich R, Riddler SA, Di Rienzo AV, *et al.* Effects of switching from lopinavir/ritonavir to atazanavir/ritonavir

- on muscle glucose uptake and visceral fat in HIV-infected patients. *AIDS* 2009; 23: 1109-18.
44. De Luca A, Nasi M, Di Giambenedetto S, *et al.* Mitochondrial DNA Haplogroups and Incidence of Lipodystrophy in HIV-Infected Patients on Long-Term Antiretroviral Therapy. *J Acquire Immune Defic Syndrome* 2012; 59: 113-20.
  45. Lake JE, Wohl D, Sherzer L, *et al.* Regional fat deposition and cardiovascular risk in HIV infection: the FRAM study. *AIDS Care* 2011; 23: 929-38.
  46. Senson M, Andrade neto JL, Grinsztejn B, *et al.* Improvement in lipid profiles in antiretroviral-experienced HIV-positive patients with hyperlipidemia after a switch to unboosted atazanavir. *J Acquire Immune Defic Syndrome* 2009; 51: 153-62.
  47. Maggi P, Serio G, Epifani G, *et al.* Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 200; 14: 123-8.
  48. Maggi, P, Lillo A, Perilli F, Maserati R, Chirianni A. PREVALEAT Group. Color-Doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antiretroviral therapy: a comparative study. *AIDS* 2004; 18: 1023-8.
  49. Maggi P, Perilli F, Lillo A, *et al.* Rapid progression of carotid lesions in HAART treated HIV patients. *Atherosclerosis* 2007; 192: 407-12
  50. Lekakis J, Tsiodras S, Ikonomidis I, *et al.* HIV positive patients treated with protease inhibitors have vascular changes resembling those observed in atherosclerotic cardiovascular disease. *Clin Sci* 2008; 115: 189-96.
  51. Ferraro S, Paolillo S, Gargiulo M, *et al.* Effect of antiretroviral therapy on carotid intima-media thickness in HIV-infected patients. *G Ital Cardiol* 2009; 10: 596-601.
  52. de Saint Martin L, Vandhuick O, Guillo P, *et al.* Premature atherosclerosis in HIV positive patients and cumulative time of exposure to antiretroviral therapy (SHIVA study). *Atherosclerosis* 2006; 185: 361-7.
  53. Depairon M, Chessex S, Sudre P, *et al.* Swiss HIV Cohort Study. Premature atherosclerosis in HIV infected individuals. Focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; 15: 329-34.
  54. Mercie, P, Thiebaut, R, Lavignolle V, *et al.* Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med* 2002; 34: 55-63.
  55. Jiang B, Hebert VY, Khandelval AR, Stokes KY, Dugas TR. HIV-1 antiretrovirals induce oxidant injury and increase intima-media thickness in an atherogenic mouse model. *Toxicol Lett* 2009; 187: 164-71.
  56. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, *et al.* Use of human Immunodeficiency Virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 104: 257-62.
  57. Jiang B, Khandelval AR, Rogers LK, *et al.* Antiretrovirals induce endothelial dysfunction via an oxidant-dependent pathway and promote neointimal hyperplasia. *Toxicol Sci* 2010; 117: 524-36.
  58. Hazenberg MD, Stuart JW, Otto SA, *et al.* T-cell division in human immunodeficiency virus (HIV)-1 infection is mainly due to immune activation: a longitudinal analysis in patients before and during highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2000; 95: 249-55.
  59. Lorenz MW, Stephan C, Harmjanz A., *et al.* Both long-term infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196: 720-6.
  60. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, *et al.* Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004; 109: 1603-8.
  61. Maggi P, Quirino T, Ricci E, *et al.* Cardiovascular risk assessment in antiretroviral-naïve HIV patients. *AIDS Patient Care STDS* 2009; 23: 809-13.
  62. Oliviero U, Bonadies G, Apuzzi V, *et al.* Human immunodeficiency virus per se exerts atherogenic effects. *Atherosclerosis* 2009; 204: 586-9.
  63. The DAD Study Group. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1632-41.
  64. The DAD Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 1993-2003.
  65. The DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 356: 1723-35.
  66. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, *et al.* Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1228-38.
  67. The DAD Study Group. Use of nucleosidic reverse transcriptase inhibitors and the risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the DAD study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008; 26: 1417-26.
  68. Durand M, Sheehy O, Baril JG, Leloir J, Tremblay CL. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Québec's public health insurance database. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 57: 245-53.
  69. Ribaldo HJ, Benson CA, Zheng Y, *et al.* No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: short and long-term results from ACTG A5001/ALLRT. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 929-40.
  70. Cruciana M, Zanichelli M, Serpellonia G, *et al.* Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011; 25: 1993-2004.
  71. Triant VA, Regan S, Lee H, Sax PE, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of Immunologic and Virologic Factors with Myocardial Infarction Rates in a U.S. Health Care System. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55: 615-9.
  72. Perrone-Filardi P, Cuocolo A, Brevetti G, *et al.* Relation of brachial artery flow-mediated vasodilation to significant coronary artery disease in patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1337-41.
  73. Pellegrino T, Storto G, Perrone-Filardi P, *et al.* Relationship between brachial artery flow-mediated dilation and coronary flow reserve in patients with peripheral artery disease. *J Nucl Med* 2005; 46: 1997-2002.
  74. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, *et al.* Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32: 1986-93.