

RASSEGNA

HIV, DISLIPIDEMIA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

HIV, dyslipidemia and cardiovascular risk

MATTEO PIRRO¹, MASSIMO R. MANNARINO¹, VANESSA BIANCONI¹, VITO VECA¹, ELISABETTA SCHIAROLI², FRANCO BALDELLI², ELMO MANNARINO¹

¹Unità di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia, Perugia;

²Unità di Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia, Perugia

SUMMARY

Atherosclerotic cardiovascular disease has emerged as an important comorbidity in HIV infected patients. Pathogenic mechanisms of atherosclerosis in HIV infection have some peculiarities but they have not been fully elucidated. In HIV population a high prevalence of common cardiovascular risk factors has been shown and the excess cardiovascular risk in HIV infected patients seems to be partially attributed to this epidemiological connection. There is some evidence supporting the hypothesis that both HIV infection and antiretroviral therapy might contribute to the progression of atherosclerotic disease and the onset of cardiovascular events. The viral replicative activity, which has been related to patient's immunological dysfunction, might have direct proatherogenic effects. Moreover, antiretroviral therapy (ART), particularly with some first generation drugs, beyond its remarkable effectiveness in improving the quality of life, is often complicated with dysmetabolic side effects. ART-related insulin resistance, hyperglycemia, lipodystrophy, adipocyte dysfunction and dyslipidemia are all involved in the development and progression of atherosclerotic cardiovascular disease of HIV positive patients.

Despite the effectiveness of ART in the infectious and immunological clinical control of HIV positive patients, recent studies have shown the persistence of a subtle viral replicative activity and a concomitant subclinical inflammation during ART-treatment, which might exacerbate a possible atherogenic potential.

Given the multi-factorial nature of atherosclerotic disease in HIV infected patients, its management should include an overall assessment of infectivological, immunological, pharmacological and metabolic aspects, that are all closely linked each other.

The better understanding of pathogenic mechanisms underlying atherosclerotic disease in HIV infected patients is essential in order to define and optimize specific preventive and therapeutic measures for this population.

Key words: HIV, ART, dyslipidemia, cardiovascular risk, atherosclerosis.

Introduzione

Nella popolazione con infezione da HIV la malattia cardiovascolare su base aterosclerotica sta emergendo tra le principali cause di morte e sembra coinvolgere meccanismi patogenetici complessi non completamente definiti.

Indirizzo per la corrispondenza

Matteo Pirro
Unità di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina
Università degli Studi di Perugia
Ospedale "Santa Maria della Misericordia"
Piazzale Menghini, 1 - 06156 Perugia
E-mail: matteo.pirro@unipg.it

In pazienti con infezione da HIV l'incidenza di eventi cardiovascolari (1) e la prevalenza di aterosclerosi subclinica (2, 3) sono risultate maggiori rispetto alla popolazione generale.

Inizialmente si è ritenuto che l'esposizione dei pazienti HIV positivi all'azione di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali potesse giustificare una parte significativa dell'eccesso di rischio cardiovascolare di questa popolazione. Nello studio "Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs" (DAD), la prevalenza del fumo di sigaretta è risultata superiore al 50% (4). In altri studi osservazionali è stata registrata un'elevata prevalenza di ipertensione arteriosa (5) e diabete mellito (6); inoltre, l'infezione da HIV si associa di frequente alla presenza di dislipidemia con un pattern caratterizzato per lo più da elevati livelli plasmatici di trigliceridi e bassi livelli di HDL colesterolo (7-9), evidente soprattutto nei pazienti trattati con terapia antiretrovirale.

Tuttavia, l'associazione tra infezione da HIV ed il rischio cardiovascolare sembra essere in parte indipendente dai fattori di rischio cardiovascolare tradizionali. Ciò suggerisce il possibile contributo diretto dell'infezione da HIV alla patogenesi dell'aterosclerosi in questa popolazione. A tale proposito, da studi recenti è emerso che la replicazione virale, la disregolazione immunologica associata all'infezione da HIV (10, 11) e la persistente attivazione di uno stato infiammatorio cronico subclinico (12-14) possano tutti contribuire al processo aterosclerotico. È noto che il ciclo virale comporta l'espressione di alcune molecole proteiche come Gp120, Tat e Nef, le quali sembrerebbero esercitare effetti pro-aterogeni; tra questi, sono stati segnalati un'aumentata espressione endoteliale delle molecole di adesione *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascu-*

lar cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) ed *E-selectina* (15), la ridotta biodisponibilità di ossido nitrico (16-18), l'induzione della apoptosi delle cellule endoteliali infettate (19, 20). L'infezione si associa anche ad elevati livelli di interleuchina-6 (IL-6) ed altre citochine pro-infiammatorie responsabili di uno stato infiammatorio cronico talora subclinico e spesso persistente anche dopo trattamento anti-virale efficace.

Se è vero che l'infezione da HIV sembra promuovere lo sviluppo dell'aterosclerosi sia con meccanismi diretti che indiretti, è lecito attendersi che il controllo precoce e sostenuto della replicazione virale, della disfunzione immunologica e dell'infiammazione associate all'infezione ottenuto mediante ART possa esercitare effetti anti-aterosclerotici. Un dato di rilievo, tuttavia, è che l'eccesso di rischio cardiovascolare della popolazione HIV positiva permane, seppure attenuato, dopo soppressione virologica ottenuta mediante il trattamento antiretrovirale (21). In particolare, si è potuto osservare che la terapia con alcuni farmaci antiretrovirali, in particolare gli inibitori della proteasi, si associa ad alterazioni del metabolismo lipidico ed insulino-resistenza (22, 23) che potrebbero contribuire a parte del rischio cardiovascolare del paziente HIV trattato.

Epidemiologia dell'infezione da HIV e del rischio cardiovascolare associato

La concezione iniziale che l'infezione da HIV interessi quasi esclusivamente minoranze ristrette di popolazione è ormai superata e va considerata alla stregua di molte malattie cronico-degenerative che interessano in maniera trasversale la popolazione mondiale. Nel mondo l'incidenza annuale dell'infezione da HIV è di circa 2 milioni di casi (24) e si stimano in totale

circa 35 milioni di casi, dei quali oltre il 90% nei paesi in via di sviluppo e per due terzi in Africa sub-sahariana (25). Benchè la più alta diffusione dell'infezione sia registrata in Africa, l'incidenza di malattia è in progressivo aumento nell'Europa orientale e nel Sud-Est asiatico, verosimilmente per la scarsa attuazione di programmi efficaci di prevenzione della diffusione dell'infezione. Negli USA la malattia presenta maggiore prevalenza negli stati del sud, dove peraltro viene registrata la più elevata incidenza di nuovi casi di malattia, soprattutto nella comunità afro-americana. Secondo il "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC), negli USA la maggioranza dei casi di infezione da HIV è registrata nella popolazione omosessuale di sesso maschile; circa un quarto della popolazione con infezione da HIV è rappresentata da donne che nella maggioranza dei casi contraggono l'infezione attraverso rapporti eterosessuali.

Con l'avvento della terapia antiretrovirale il tasso di sopravvivenza della popolazione con infezione da HIV è marcatamente aumentato e oggi l'aspettativa di vita risulta sostanzialmente sovrapponibile a quella di persone affette da altre malattie croniche. Da ciò emerge la necessità di affrontare le criticità cliniche che possono derivare dall'esposizione prolungata all'infezione, in aggiunta a quelle derivanti dall'invecchiamento della popolazione HIV positiva. Le malattie cardiovascolari su base aterosclerotica rappresentano un'importante comorbidità nella popolazione HIV positiva e costituiscono una problematica sanitaria emergente anche nei paesi in via di sviluppo, dove presentano un andamento in crescita. Tale fenomeno epidemiologico sembra solo in parte riconducibile alla transizione socio-culturale in cui il processo di urbanizzazione, i cambiamenti dietetici e di

stile di vita procedono parallelamente alla maggiore prevalenza di condizioni tipiche delle società più agiate quali dislipidemia, ipertensione, sovrappeso ed obesità (17). È evidente, invece, che l'infezione da HIV si accompagna molto spesso ad una costellazione di fattori di rischio cardiovascolare ed in alcuni casi promuove la loro insorgenza ed aggravamento. In varie casistiche di pazienti HIV positivi è stata descritta una maggiore prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali (4-9, 26) rispetto alla popolazione generale. Il 9-20% dei pazienti HIV positivi presenta un rischio da moderato ad alto di eventi cardiovascolari a dieci anni (19, 27). L'incremento del rischio non sembra presentare differenze di genere (18), mentre sembrano emergere importanti differenze legate all'etnia, con un rischio maggiore negli afro-americani ed ispanici rispetto ai pazienti di etnia caucasica (26). Post et al. (28) hanno documentato una maggiore prevalenza di placche aterosclerotiche asintomatiche a livello coronarico in soggetti HIV positivi rispetto a controlli sani. Inoltre l'infezione da HIV è stata associata ad un'aumentata incidenza di infarto miocardico acuto (12), con un incremento da 2 a 6 volte del tasso di ospedalizzazione per coronaropatia ischemica.

L'elevata prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali non sembra poter spiegare da sola l'eccesso di eventi cardiovascolari nella popolazione HIV positiva. In uno studio condotto su circa 81.000 pazienti HIV positivi e controlli sani, Freiberg et al. (10) hanno mostrato che l'infezione da HIV raddoppia il rischio cardiovascolare rispetto alla popolazione generale, anche dopo correzione per l'effetto confondente dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali. Hsue et al. (2) hanno mostrato una accelerata progressione della malattia aterosclero-

tica a livello carotideo, valutata mediante misurazione dello spessore medio-intimale, in pazienti HIV positivi. In questo studio, l'infezione da HIV è risultata capace di predire la progressione della malattia carotidea indipendentemente dai comuni fattori di rischio cardiovascolare; il nadir della conta delle cellule CD4+ <200 cell/ μ L è stato associato ad una maggiore progressione della aterosclerosi carotidea. Nel "Veterans Aging Cohort Study - Virtual Cohort" (VACS-VC) (1) i pazienti HIV positivi non esposti ai comuni fattori di rischio cardiovascolare hanno presentato un rischio di infarto miocardico acuto due volte maggiore rispetto ai controlli sani; in questo studio, è stato osservato un incremento significativo del rischio cardiovascolare sia nei pazienti HIV positivi con livelli di HIV-RNA ≥ 500 copie/mL ed una conta cellulare CD4+ <200 cell/ μ L che nel sottogruppo di pazienti con livelli di HIV-RNA <500 copie/mL raggiunti in corso di trattamento antiretrovirale. Questi dati lasciano spazio ad alcune possibili interpretazioni, tra cui il contributo potenzialmente determinante dell'infezione e della terapia antiretrovirale alla progressione dell'aterosclerosi nella popolazione HIV positiva.

Recentemente Klein et al. (29), attingendo ad un "database" raccolto dal 1996 al 2011, hanno potuto documentare una riduzione significativa del rischio cardiovascolare globale di Framingham e dell'incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti HIV positivi nel periodo 2010-2011 rispetto al periodo 1996-1999. Se da un lato queste osservazioni possono trovare giustificazione nel progressivo miglioramento della gestione dei fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione HIV positiva, dall'altra possono anche essere attribuite al sempre più efficace controllo della replicazione virale con ricorso preco-

ce alla terapia antiretrovirale, in particolare con nuovi farmaci privi di significativi effetti sfavorevoli sul profilo metabolico.

In sintesi, le più recenti evidenze sull'incidenza di malattie cardiovascolari su base aterosclerotica e sulla prevalenza di aterosclerosi subclinica nei pazienti con infezione da HIV supportano l'ipotesi che l'infezione stessa, trattata e non, possa rappresentare un fattore di rischio cardiovascolare indipendente. L'inversione di tendenza del rischio relativo di eventi cardiovascolari recentemente riportato da Klein et al. potrebbe pertanto essere dovuto, oltre che ad una maggiore consapevolezza e gestione del rischio cui è esposto il paziente HIV positivo, ad una più efficace attuazione delle misure di intervento nei confronti dell'infezione.

Eziopatogenesi dell'aterosclerosi nel paziente con infezione da HIV

Prima dell'avvento della ART, le patologie cardiovascolari di maggiore riscontro nei pazienti HIV positivi erano rappresentate dalla cardiomiopatia (30) e dall'ipertensione polmonare (31). La patologia cardiovascolare aterosclerotica era descritta solo raramente, probabilmente a causa della precoce mortalità AIDS correlata, che anticipava l'evoluzione del processo aterosclerotico fino all'evento ischemico. Il ricorso sempre più capillare alla terapia antiretrovirale ha garantito la riduzione della morbilità e della mortalità AIDS-correlate (32), ha favorito un significativo miglioramento dell'aspettativa di vita e, con il miglioramento della sopravvivenza, l'esposizione duratura del paziente HIV positivo a molteplici fattori di rischio di malattia e l'emergenza di patologie a carattere cronico tipiche della popolazione generale, tra le quali spicca la malattia cardiovascolare su base aterosclerotica.

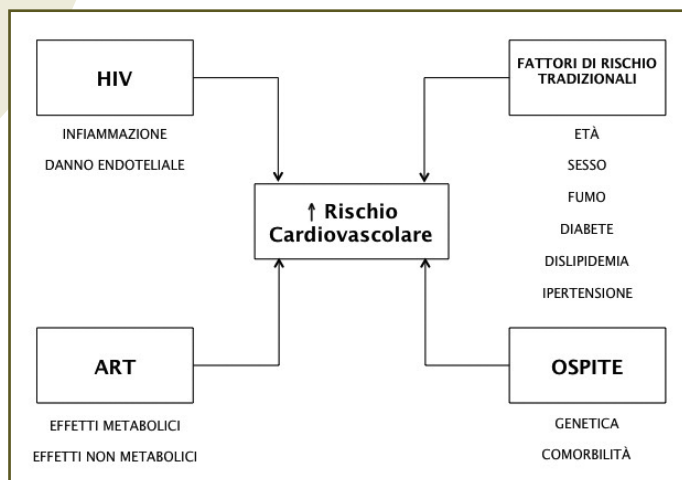


Figura 1 - Fattori che condizionano l'aumento del rischio cardiovascolare nel paziente HIV positivo. ART, terapia antiretrovirale.

La relazione epidemiologica diretta tra infezione da HIV e vasculopatia aterosclerotica ha trovato un forte supporto nei risultati di studi prospettici osservazionali oltre che nel riscontro autoptico di lesioni aterosclerotiche coronariche in giovani HIV positivi senza evidenza di fattori di rischio cardiovascolare (33).

Se è vero che l'infezione da HIV può promuovere in modo diretto lo sviluppo dell'aterosclerosi e con essa le complicanze ischemiche, è altrettanto vero che i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare sono maggiormente prevalenti tra i soggetti con infezione da HIV, soprattutto quelli che assumono ART, rispetto alla popolazione generale (4-9). Ancora una volta, sembra che l'infezione da HIV ed alcuni farmaci antiretrovirali possano promuovere la comparsa e l'aggravamento di alcuni fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, quali la dislipidemia, l'iperglicemia e la disfunzione adipocitaria. Purtroppo, è ancora assai diffuso il problema della scarsa accessibilità alle cure ed ai programmi di prevenzione di questa categoria di pazienti. È preoccupante la scarsa attenzione

globale allo stato di malattia complessivo del paziente HIV positivo. È indiscutibile la difficoltà a rendere aderenti a misure di prevenzione e terapia alcune fasce di popolazione con infezione da HIV.

Ad oggi si ritiene che l'infezione da HIV, la terapia antiretrovirale e l'esposizione a molteplici fattori di rischio cardiovascolare tradizionali ed emergenti possano tutti insieme promuovere lo sviluppo e la progressione della malattia aterosclerotica del paziente HIV positivo (*Figura 1*).

Infezione da HIV

Numerosi studi osservazionali supportano l'ipotesi che l'incremento del rischio cardiovascolare nei pazienti HIV positivi possa dipendere almeno in parte da un'azione diretta del virus oltre che dalla disfunzione immunologica e dallo stato infiammatorio cronico sostenuti dall'infezione (*Figura 2*) (10, 34-36). Lo studio "Strategies for Management of Antiretroviral Therapy" (SMART) (37) ha mostrato un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari ed una mortalità più elevata nei pazienti HIV positivi sottoposti a trattamento antiretrovirale intermittente, rispetto ai pazienti in terapia antiretrovirale continua. Tale dato sembra suggerire che la continuità temporale della soppressione virale e la stazionarietà del pool linfocitario, ottenuta mediante l'intervento farmacologico, possano in qualche modo costituire un fattore protettivo nei confronti della comorbidità cardiovascolare nella popolazione HIV positiva; di conseguenza, lo scarso controllo della replicazione virale, la disfunzione immunologica concomitante e le oscillazioni dei livelli di cellule CD4+, potrebbero condizionare in maniera significativa il rischio cardiovascolare legato all'intermittenza del trattamento antiretrovirale. A tale proposito è stata identificata una correlazione tra carica virale,

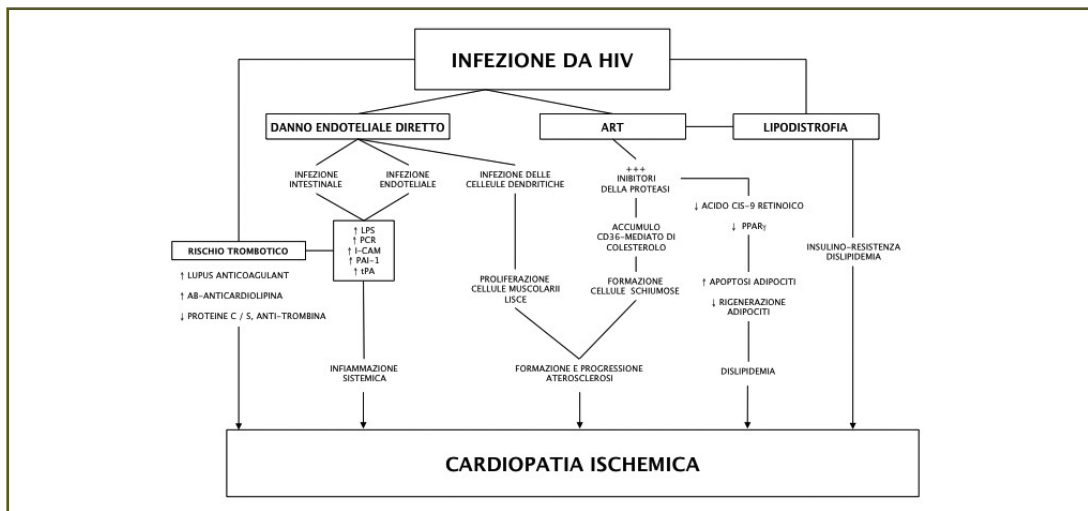


Figura 2 - Meccanismi patogenetici del rischio atero-trombotico nell'infezione da HIV.

riduzione dei livelli di cellule CD4+ ed aumento del rischio cardiovascolare (36).

L'attività replicativa virale sembrerebbe direttamente coinvolta nel danno vascolare e nella progressione della malattia aterosclerotica. È stato osservato che l'HIV è in grado di penetrare nelle cellule endoteliali utilizzando i recettori CD4, i recettori galattosil-ceramide ed i recettori chemochinici (38-40). Sia in pazienti HIV positivi in trattamento antiretrovirale che in quelli non trattati è stata descritta la capacità dell'HIV di indurre un danno endoteliale diretto, con conseguente chemiotassi leucocitaria, adesione piastrinica e attivazione della cascata della coagulazione (26, 41-43). Inoltre l'HIV è in grado di infettare ed attivare le cellule macrofagiche e dendritiche, direttamente coinvolte nella progressione della placca aterosclerotica (44). Hansen et al. (45), in un modello murino transgenico portato ad esprimere le proteine HIV *env*, *tat*, *nef*, *vpu*, *vpr*, *gp120* e *rev*, hanno descritto un incremento significativo della rigidità arteriosa e dello spessore medio-intimale carotideo oltre che un incremento significativo di alcuni marcato-

ri di rimodellamento vascolare quali la catepsina K ed S. *Gp120*, una glicoproteina espressa sull'"*envelope*" virale, consente l'ingresso del virus all'interno delle cellule umane attraverso il legame con il recettore CD4 ed i corecettori CXCR4 e CCR5 (12). *Gp120* agisce in maniera sinergica con il TNF- α e ne amplifica gli effetti proaterogeni inibendo l'attività della ossido nitrico sintetasi endoteliale (eNOS) e inducendo disregolazione della vasodilatazione e dell'inibizione dell'adesione piastrinica mediate dall'ossido nitrico (16). *Gp120* è anche in grado di innescare l'apoptosi cellulare mediante l'interazione con CXCR4, recettore chemochinico espresso anche sulla superficie endoteliale (24, 25, 46, 47). *Tat*, proteina che regola la trascrizione virale, è in grado di indurre l'espressione di molecole di adesione sulla superficie endoteliale, in particolare ICAM-1, VCAM-1 ed E-selectina, coinvolte nella chemiotassi leucocitaria (15). *Tat* può inoltre interferire, come già visto per *Gp120*, con la produzione endoteliale di ossido nitrico agendo su eNOS (17). *Nef*, molecola regolatrice con un ruolo determinante nell'induzione

dell'apoptosi cellulare e nel potenziamento dell'infettività virale (19), inibisce l'*ATP-binding cassette transporter A1* (ABCA1), limitando così l'efflusso di colesterolo dalle cellule macrofagiche infettate dal virus alle HDL; il conseguente accumulo lipidico nei macrofagi infettati dall'HIV promuove la formazione di cellule schiumose e la progressione della malattia aterosclerotica (27). Anche *Nef* interferisce con l'espressione di eNOS e riduce la biodisponibilità di ossido nitrico favorendo la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), con conseguente ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente (18, 48). A livello delle cellule endoteliali *Nef* è in grado di indurre l'espressione di *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) mediante la via del segnale del *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B), e di indurre l'apoptosi con un meccanismo ROS dipendente (49).

Anche la disfunzione immunologica mediata dall'infezione virale sembra implicata nella progressione della malattia aterosclerotica. Silverberg et al. (50) hanno descritto una correlazione inversa tra la conta cellulare dei linfociti CD4⁺ ed il rischio di infarto del miocardio nella popolazione HIV positiva. Nello studio DAD, una conta di cellule CD4⁺ inferiore a 500 cellule/ μ L è stata associata con un rischio aumentato di decessi non riconducibili a sindrome da immunodeficienza (51). Lo studio "HIV Outpatient" (HOPS) ha mostrato un rischio cardiovascolare aumentato del 28% nei pazienti con conta cellulare CD4⁺ inferiore a 500 cellule/ μ L (52). Inoltre, la persistenza di una bassa conta cellulare di CD4⁺ in corso di terapia antiretrovirale è stata associata con una maggiore mortalità cardiovascolare (53).

L'infezione da HIV si associa ad uno stato infiammatorio cronico, caratterizzato da elevati livelli sierici di IL-6, *tumor necro-*

sis factor- α (TNF- α), TNF- β , *interferon- γ* (IFN- γ), MCP-1, proteina C-reattiva (PCR), fibrinogeno e D-dimero (54), anch'esso potenzialmente determinante nella progressione della malattia aterosclerotica, in analogia al contributo fondamentale dell'infiammazione e dei suoi mediatori alla patogenesi dell'aterosclerosi nella popolazione generale (55). Elevati livelli di PCR ad elevata sensibilità, IL-6 e D-dimero sono predittivi di eventi cardiovascolari nella popolazione generale (56) ed hanno mostrato un'associazione significativa con la mortalità per tutte le cause nella popolazione HIV positiva (57). Nello studio "Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection" (FAM) elevati livelli sierici di fibrinogeno sono stati associati ad aumentato rischio di aterosclerosi nei pazienti HIV positivi (58). La produzione di mediatori dell'infiammazione nell'infezione da HIV risulterebbe inversamente proporzionale al controllo della replicazione virale. A tale proposito, il numero di copie circolanti di HIV-RNA dosato ad un mese dall'interruzione della terapia antiretrovirale è stato associato con maggiori livelli di IL-6 e D-dimero e con aumentato rischio di morte per tutte le cause (57). Inoltre è stato proposto che l'attiva replicazione virale anche subclinica possa contribuire alla produzione persistente di mediatori umorali e cellulari dell'infiammazione e dell'immunità (59). I monociti infettati ed attivati, oltre a presentare una ridotta attività fagocitica, mostrano un accorciamento dei telomeri, indicatore prematuro di invecchiamento cellulare e di aumentato rischio cardiovascolare (60). Un'aumentata espressione di marcatori di attivazione monocitaria, quali CD163, CD14 e MCP-1, sono stati associati con l'aterosclerosi coronarica (61). Inoltre, l'attivazione delle cellule linfocitarie e l'aumentata senescenza di specifici cloni linfocitari CD8⁺, os-

servate nei pazienti con infezione da HIV, sono state associate ad una maggiore prevalenza di aterosclerosi subclinica (62).

Oltre al rischio aterosclerotico associato all'infezione da HIV, è emerso che i pazienti HIV positivi hanno un rischio trombotico aumentato da 2 a 10 volte rispetto a pazienti non infetti. Esiste una stretta correlazione tra gravità dell'infezione e rischio trombotico, come dimostra il fatto che i pazienti con conta cellulare CD4+ <200/ μ L hanno un rischio trombotico doppio rispetto ai pazienti con una conta CD4+ >200/ μ L (44). L'eccesso di rischio trombotico può essere spiegato dal fatto che l'infezione da HIV si associa ad un aumentato rilascio di lipopolisaccaride, alla riduzione dei livelli di anti-trombina, proteina C e proteina S, a positività per il lupus anticoagulant (presente nel 70% dei pazienti HIV positivi) e per anticorpi anti-cardiolipina (presente nel 46-90% dei pazienti HIV positivi) (63).

Seppure non rientrano nei meccanismi pro-aterogeni diretti dell'infezione da HIV, le infezioni opportunistiche, in particolare da CMV, sembrano poter contribuire alla disfunzione endoteliale dei pazienti HIV positivi (64).

In conclusione la patogenesi dell'aterosclerosi nella popolazione HIV positiva sembra quanto meno accelerata da fattori legati all'infezione stessa ed allo stato immunologico dell'ospite. La comprensione dell'impatto relativo dei parametri infettivo-immunologici del paziente HIV positivo nel condizionare il rischio cardiovascolare necessita di ulteriore approfondimento.

Terapia anti-retrovirale

Dall'inizio degli anni '90 la terapia antiretrovirale, secondo vari schemi di combinazione, è risultata efficace nel garantire la soppressione della replicazione virale e nel ridurre drasticamente la mortalità associata all'infezione da HIV (65). Tutta-

via, l'estrema efficacia dei farmaci antiretrovirali, appartenenti a sei classi distinte (*Tabella 1*), è in parte controbilanciata da effetti sfavorevoli sul profilo metabolico e sulla prognosi cardiovascolare (66-69). Alla fine degli anni '90 sono stati descritti i primi casi di infarto del miocardio in pazienti HIV positivi in trattamento antiretrovirale con inibitori delle proteasi (PI). In seguito, l'associazione tra ART, effetti dismetabolici e rischio cardiovascolare è stata ampiamente segnalata, diventando oggetto di crescente interesse. Nel 2003, lo studio DAD ha documentato un'aumentata incidenza di infarto del miocardio in pazienti HIV positivi con esposizione prolungata a diversi regimi di trattamento con ART (70); successivamente, gli stessi Autori hanno mostrato una incidenza di infarto del miocardio pari a 6 casi/1.000 pazienti/anno in corso di terapia con PI rispetto a 1,5 casi/1.000 pazienti/anno non esposti a PI (51), con un rischio relativo di 1,16/anno di esposizione a PI, anche dopo correzione per l'effetto confondente della contemporanea assunzione di altre classi di farmaci e dei comuni fattori di rischio cardiovascolare. Queste ed altre osservazioni hanno suggerito un ruolo rilevante degli effetti dismetabolici associati alla terapia antiretrovirale nella progressione della malattia aterosclerotica della popolazione HIV positiva. Le alterazioni del profilo metabolico descritte in corso di ART sembrano comunque riconducibili ad una complessa interazione tra fattori individuali genetici, immunologici e ormonali, caratteristiche virali e farmaci (*Figura 2*). La dislipidemia associata all'ART, caratterizzata da ipertrigliceridemia, ridotti livelli di colesterolo HDL, ipercolesterolemia con o senza elevati livelli di colesterolo LDL (71), è spesso accompagnata ad insulino-resistenza, diabete mellito e lipodistrofia (72, 73). L'incidenza delle suddette altera-

Tabella I - Farmaci antiretrovirali e loro meccanismo d'azione.

Classe farmacologica	Farmaci	Meccanismo di azione
Inibitori della proteasi	• Atazanavir • Darunavir • Fosamprenavir • Lopinavir • Nelfinavir • Ritonavir • Saquinavir • Tipranavir	Legano competitivamente la proteasi virale bloccando il clivaggio delle poliproteine Gag-Pol, portando alla produzione di particelle virali immature, non infettanti. Tale blocco comporta una limitazione della replicazione virale nelle cellule infettate dall'HIV ed una stimolazione del sistema immunitario.
NRTI	• Zidovudina • Stavudina • Lamivudina • Emtricitabina • Tenofovir • Abacavir	Inibiscono selettivamente e competitivamente l'attività della trascrittasi inversa del virus HIV-1. Inoltre, possono essere incorporati nella catena del DNA virale nascente causandone terminazione dell'allungamento; dopo fosforilazione ad opera di enzimi cellulari citoplasmatici vengono riconosciuti dalla trascrittasi inversa come normali nucleotidi-trifosfato, vengono legati dalla trascrittasi ed inseriti nella catena di DNA.
NNRTI	• Efavirenz • Etravirina • Nevirapina • Rilpivirina	Si legano direttamente alla trascrittasi inversa dell'HIV-1 determinando un blocco della DNA-polimerasi RNA- e DNA-dipendente. Non competono con i nucleosidi-trifosfato né richiedono fosforilazione per essere attivati.
Inibitori della fusione	• Enfuvirtide	Peptide sintetico che lega la subunità gp41 dell'involucro glicoproteico del virus, prevenendo i cambiamenti conformazionali necessari per la fusione della membrana del virus con quella della cellula ospite.
Inibitori della integrasi	• Dolutegravir • Elvitegravir • Raltegravir	Inibiscono l'attività catalitica dell'integrasi virale, bloccando la replicazione del virus. L'inibizione dell'integrasi previene l'inserimento covalente, o integrazione, del genoma dell'HIV nel genoma della cellula ospite.
Inibitori del CCR5	• Maraviroc	Legano allostericamente il co-recettore CCR5 della cellula ospite, inducendo cambiamenti conformazionali che prevengono il legame della gp120 virale alla membrana della cellula e, quindi, l'ingresso del virus nella cellula ospite.

zioni metaboliche, ampiamente descritta con i PI (indinavir, lopinavir, ritonavir), risulta meno rilevante con l'esposizione ai *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* (NRTI) e *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NNRTI) (74) ed ancor meno con altre classi di farmaci. I meccanismi patogenetici coinvolti sono complessi e non completamente definiti. Gli effetti dismetabolici associati alla terapia antiretrovirale con PI sembrano in parte riconducibili anche ad una riduzione dell'attivi-

tà delle paraoxonasi (PON) (75), enzimi che promuovono attività antiossidante. PON1, molecola anti-ossidante associata alle HDL e capace di inibire l'ossidazione delle LDL (76), è ipoattiva in pazienti HIV positivi trattati con lopinavir e ritonavir, con conseguente aumentato rischio aterogeno (77). Inoltre l'ossidazione delle LDL, considerata una tappa fondamentale nella patogenesi dell'aterosclerosi, risulta particolarmente frequente nei pazienti HIV positivi trattati con PI: in effetti, i livelli sie-

rici di IgG anti-oxLDL, indicatori di stress ossidativo e predittori di progressione della malattia aterosclerotica, sono risultati significativamente maggiori in pazienti HIV positivi in trattamento con lopinavir e ritonavir rispetto a pazienti trattati con altri schemi ART (78-80). Inoltre, è stata ipotizzata una potenziale interazione tra PI e l'attività enzimatica mitocondriale con conseguente alterazione del metabolismo ossidativo degli adipociti (81-83). Anche l'esposizione ad abacavir, analogo guanosinico appartenente alla classe dei NRTI, è stata associata ad un'aumentata incidenza di infarto del miocardio nei pazienti HIV positivi (84). Abacavir è un inibitore della guanilil ciclasi solubile e promuove pertanto l'adesione piastrinica; inoltre l'esposizione ad abacavir è stata associata all'induzione di mediatori dell'infiammazione come IL-8 e linfotossina- α (LTA) (85) ed al conseguente effetto pro-aterogeno.

Recentemente è stata dimostrata un'associazione significativa tra durata di esposizione a PI e rischio di infarto del miocardio, anche dopo correzione statistica per l'impatto di questi farmaci sul metabolismo lipidico (86); inoltre, è stata segnalata la persistenza di un eccesso di rischio cardiovascolare nei pazienti HIV positivi in trattamento con farmaci di nuova generazione gravati da minori effetti dismetabolici (87, 88). Questi dati suggeriscono l'ipotesi che la terapia antiretrovirale possa condizionare un'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari anche in maniera indipendente dagli effetti avversi sul versante metabolico e che l'incremento del rischio cardiovascolare in costanza di terapia antiretrovirale possa dipendere almeno in parte dalla coesistenza di altri fattori. A tale proposito, dal recente confronto di diversi regimi ART, è emerso che i vari regimi ART producono una riduzione significativa della carica virale; tuttavia,

permangono dei *reservoirs* di replicazione anche in corso di trattamento antivirale (89), con conseguente infiammazione subclinica residua capace di promuovere il danno vascolare aterosclerotico.

È bene sottolineare che in merito all'impatto della terapia antiretrovirale sul rischio cardiovascolare esistono evidenze contrastanti. Nello studio "National Institutes of Health's strategies for management of antiretroviral therapy" (90), l'interruzione della terapia antiretrovirale è stata associata con un aumentato rischio di eventi cardiovascolari. Nello studio SMART (60), un mese dopo la sospensione della terapia antiretrovirale è stato osservato un incremento dei livelli di D-dimero ed IL-6, associati ad elevato rischio di mortalità per tutte le cause (60). Il recente studio INSIGHT-START (91), in cui 4.685 pazienti HIV positivi sono stati randomizzati a ricevere ART (tenofovir, emtricitabina, efavirenz) in presenza di una conta cellulare CD4+ >500 cell/ μ L o <350 cell/ μ L, ha mostrato una significativa riduzione della incidenza a tre anni di eventi cardiovascolari nel primo gruppo, sottoposto ad inizio precoce della terapia antiretrovirale (HR: 0,43; CI: 0,30-0,62, $p < 0,001$). Sono necessarie ulteriori conferme riguardo la possibilità di ridurre il rischio cardiovascolare mediante l'adozione di misure di intervento farmacologico antivirale precoci.

In sintesi, sebbene i benefici apportati dal controllo della replicazione virale mediante ART siano accertati e consolidati, il contributo diretto della terapia antiretrovirale alla progressione della malattia aterosclerotica resta da chiarire in modo più approfondito.

Fattori di rischio cardiovascolare

I fattori di rischio cardiovascolare tradizionali presentano un'elevata prevalenza nella popolazione con infezione da HIV e

verosimilmente costituiscono un substrato determinante nella patogenesi della malattia cardiovascolare su base aterosclerotica in questa popolazione.

È stato stimato che circa il 50% dei pazienti HIV positivi negli USA abbia un'età superiore a 50 anni (92) e numerosi studi hanno mostrato un incremento significativo di malattia aterosclerotica ed eventi cardiovascolari con l'invecchiamento della popolazione HIV positiva (93). I dati sull'incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti HIV positivi sono risultati pressoché sovrapponibili nel sesso maschile e femminile (11, 34, 36). Nello studio di Womack et al. (94), l'infezione da HIV è emersa come potenziale fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare in entrambi i sessi. La prevalenza dell'abitudine tabagica è maggiore nei pazienti con infezione da HIV rispetto alla popolazione generale. In varie casistiche la prevalenza stimata dei pazienti HIV positivi fumatori è risultata compresa tra il 40 e l'84% (95, 96), con un rischio cardiovascolare tra i fumatori due volte maggiore rispetto ai non fumatori (97). In uno studio di Mdodo et al. (99) la prevalenza del tabagismo tra pazienti adulti HIV positivi è stata stimata essere doppia rispetto a quella della popolazione generale statunitense. Un dato pressoché sovrapponibile è emerso anche dagli studi SMART e dallo studio DAD (4, 97). Fattori sociali e psicologici come etnia, basso grado di istruzione, povertà, uso di sostanze illecite e depressione possono contribuire alla maggiore diffusione dell'abitudine tabagica nella popolazione HIV positiva, oltre che costituire un ostacolo all'interruzione della stessa (99).

L'incidenza di alterata tolleranza glucidica e diabete mellito nei pazienti HIV positivi in terapia antiretrovirale è risultata maggiore rispetto alla popolazione generale (100). Nello studio di De Wit et

al. (101) è stata descritta un'incidenza di diabete mellito di 5,7/1.000 pazienti HIV positivi/anno, con un sensibile incremento della stessa nella popolazione in trattamento con ART. Inoltre, in altri studi è stata osservata una maggiore incidenza di insulino-resistenza e diabete mellito in pazienti con infezione da HIV e coinfezione da HCV (102, 103).

L'ipertensione arteriosa nella popolazione HIV positiva, come nella popolazione generale, risulta un potente predittore di eventi cardiovascolari (104), ma non è ancora chiaro se nei pazienti HIV positivi presenti una maggiore prevalenza. La prevalenza di ipertensione arteriosa nei pazienti HIV positivi presenta elevata variabilità nelle varie aree geografiche studiate (105-109), secondo una distribuzione che sembra riflettere almeno in parte quella del rischio cardiovascolare. Inoltre con l'invecchiamento della popolazione HIV positiva è prevista un'aumentata incidenza di ipertensione arteriosa in particolare in alcuni gruppi etnici a maggiore rischio cardiovascolare (110). Ad oggi non vi sono evidenze che correlino in modo chiaro i valori pressori alla carica virale, alla conta di cellule CD4+ o alla terapia antiretrovirale (111).

L'infezione da HIV e la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) sono state associate ad alterazioni del metabolismo lipidico molto prima dell'avvento della terapia antiretrovirale (112) ma con caratteristiche diverse rispetto a quelle che si osservano, più frequentemente, nei pazienti HIV positivi in trattamento con ART.

La lipodistrofia è una sindrome caratterizzata dalla iporappresentazione della adiposità periferica e da accumulo centrale del grasso. La lipodistrofia può presentarsi in due varianti: la lipoatrofia e la lipoipertrofia. La prima, caratteristica frequente del paziente HIV trattato con ART, è caratte-

rizzata dalla perdita di grasso sottocutaneo soprattutto a livello degli arti inferiori, dei glutei e del volto. Questa condizione è stata osservata tanto nei pazienti in trattamento con PI che NRTI. La lipoipertrofia, invece, è caratterizzata da accumulo adiposo soprattutto in sede addominale, del tronco, a livello mammario e del collo sia in regione anteriore che dorso-cervicale; questa condizione di frequente coesiste con un'aumentata deposizione di grasso a livello epatico, muscolare e cardiaco. Si ritiene che a favorire lo sviluppo della lipoipertrofia contribuisca la difettosa funzione adipocitaria e l'associata aumentata dismissione di acidi grassi nel circolo sistemico conseguenti all'attività diretta dell'HIV attraverso la proteina virale accessoria Vpr. Non è chiaro quanto l'ART sia effettivamente in grado di promuovere lo sviluppo della lipoipertrofia. La lipoipertrofia, piuttosto che la lipoatrofia, si associa di frequente ad alterazioni metaboliche quali la dislipidemia, l'iperglicemia e l'insulino-resistenza dei tessuti periferici.

In sintesi, nei pazienti HIV positivi, gli effetti sfavorevoli dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali ed emergenti sembrano essere amplificati almeno in parte dalla replicazione virale e dalla terapia antiretrovirale; ciò è indicativo del contributo congiunto di multipli elementi nella patogenesi della malattia aterosclerotica in questa particolare popolazione.

La dislipidemia del paziente con infezione da HIV

La presenza di alterazioni del metabolismo lipidico in pazienti con infezione da HIV o con AIDS è stata documentata prima dell'avvento della terapia antiretrovirale. Già nelle fasi iniziali dell'infezione da HIV, i pazienti presentano segni clinici suggestivi di uno stato di immunosoppressione tra i quali dominano febbre, infezioni intestina-

li, perdita di peso e deplezione delle riserve proteiche. La possibilità che l'infezione da HIV potesse promuovere anche alterazioni del metabolismo lipidico è stata postulata dal momento che ognuno dei segni clinici citati si accompagna ad alterazioni lipidiche più o meno rilevanti. In effetti, si è osservato che durante le fasi precoci delle infezioni da HIV, la stessa viremia era in grado di promuovere la riduzione dei livelli di colesterolo totale, LDL ed HDL. Lo stato nutrizionale carente con l'associato calo ponderale e lo stato di deplezione proteica promuove la riduzione della colesterolemia. Negli stadi più avanzati dell'infezione, a queste alterazioni si accompagna sovente la comparsa di ipertrigliceridemia.

La dislipidemia del paziente HIV positivo non trattato assomiglia a quella caratteristica degli stati infiammatori cronici. L'infiammazione cronica, caratterizzata dalla produzione di citochine pro-infiammatorie quali il $\text{TNF-}\alpha$ e l' $\text{IFN-}\gamma$, stimola la lipasi endoteliale e la sintesi di proteine della fase acuta (es. amiloide A), che insieme contribuiscono all'aumentata *clearance* delle HDL ed alla conseguente ipoalfalipoproteinemia. Lo stato infiammatorio, inoltre, riduce l'insulino-sensibilità dei tessuti periferici ed inibisce la *clearance* delle lipoproteine ricche in trigliceridi, promuovendo lo sviluppo di ipertrigliceridemia. Quest'ultima, unitamente all'inibizione diretta da parte del virus dell'efflusso del colesterolo mediato da ABCA1, aggrava la riduzione dei livelli plasmatici di HDL colesterolo (*Figura 3*).

Un ruolo determinante nel favorire lo sviluppo della dislipidemia nel paziente HIV positivo è rivestito dalla terapia antiretrovirale (*Figura 3*). La dislipidemia associata all'ART è generalmente caratterizzata dalla presenza di bassi livelli di HDL colesterolo, alti livelli di trigliceridi e colesterolo totale, associati o meno alla presenza di alti livelli

di LDL colesterolo. Un'altra caratteristica del paziente HIV positivo è rappresentata dalla presenza di elevati livelli circolanti di LDL piccole e dense. In *tabella 2* sono riassunte le principali classi di ART ed il loro effetto sul metabolismo lipidico. È stato osservato che l'inizio precoce della terapia antiretrovirale nella fase acuta dell'infezione, può comportare un beneficio sul profilo metabolico ripristinando il trasporto inverso di colesterolo, con potenziale riduzione del rischio aterosclerotico (8).

La dislipidemia ART-associata è maggiormente prevalente nei pazienti HIV positivi che assumono PI. I PI aumentano la sintesi epatica di trigliceridi, VLDL co-

lesterolo, interferiscono con la *clearance* delle lipoproteine ricche in trigliceridi mediata dalle lipasi, riducono il "trapping" degli acidi grassi liberi ed interferiscono con il metabolismo post-prandiale di questi ultimi. Secondo Carr et al. (113), oltre il 60% dei pazienti HIV positivi trattati con PI sviluppa complicanze metaboliche quali obesità centrale, iperglicemia e dislipidemia. La dislipidemia associata all'uso di PI è responsabile di un incremento significativo del rischio cardiovascolare, con aumento del tasso di infarti del miocardio nella popolazione trattata pari a 1.2 casi per anno di esposizione ai PI.

Uno dei meccanismi proposti per giusti-

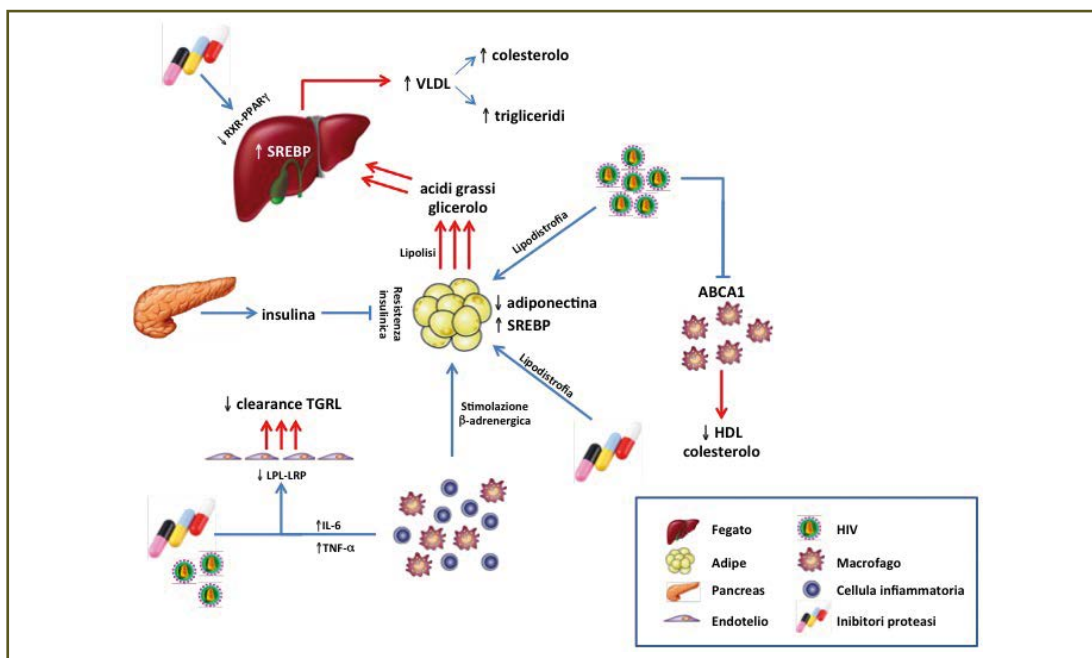


Figura 3 - Meccanismi patogenetici della dislipidemia nell'infezione da HIV. Il virus HIV promuove lo sviluppo di lipodistrofia, inibisce l'attività della ABCA1 a livello macrofagico e di LPL-LRP a livello endoteliale; ne consegue l'aumento in circolo delle lipoproteine ricche in trigliceridi (TGRL) e la riduzione dei livelli di HDL colesterolo. L'iperattivazione delle cellule infiammatorie con l'associata stimolazione β-adrenergica e lo stato di resistenza insulinica, favoriscono la lipolisi del tessuto adiposo con liberazione di acidi grassi e glicerolo in circolo. La terapia antiretrovirale, in particolare gli inibitori delle proteasi, può determinare:

- 1) ridotta espressione a livello epatico di RXR-PPARγ, che si traduce in un' aumentata sintesi di VLDL;
- 2) lipodistrofia del tessuto adiposo, attraverso l'aumentata espressione di SREBP;
- 3) interferenza con LPL e LRP, cui consegue ridotta clearance delle TGRL.

Tabella 2 - Effetti della terapia antiretrovirale sul profilo lipemico.

Classe farmacologica	Farmaco/Associazione farmacologica	Colesterolo totale	HDL colesterolo	LDL colesterolo	Trigliceridi
Inibitori della proteasi	• Atazanavir • Atazanavir + ritonavir • Darunavir + ritonavir • Fosamprenavir + ritonavir • Lopinavir/ritonavir • Nelfinavir • Ritonavir • Saquinavir + ritonavir • Tipranavir + ritonavir	↑ ↔↑ ↔↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↔ ↔↓ ↔↓ ↔↓ ↔↓ ↔ ↓ ↔↓ ↔↓	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↓ ↔↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑
NRTI	• Zidovudina • Stavudina • Tenofovir • Abacavir • Lamivudina	↑ ↑ ↔↑ ↑ ↔	↔↑ ↔↑ ↔↑ ↑ ↔	↑ ↑ ↔↑ ↑ ↔	↔ ↑ ↔↑ ↑ ↔
NNRTI	• Efavirenz • Etravirina • Nevirapina • Rilpivirina	↑ ↔ ↑ ↑	↔↑ ↔ ↑ ↔	↑ ↔ ↑ ↑	↑ ↔ ↔↑ ↑
Inibitori della fusione	• Enfuvirtide, T-20	↔	↔	↔	↔
Inibitori della integrasi	• Dolutegravir • Elvitegravir • Raltegravir	↔↑ ↔↑ ↔↑	↔ ↔↑ ↔	↔↑ ↔↑ ↔↑	↔↑ ↔↑ ↔
Inibitori del CCR5	• Maraviroc	↔	↔↑	↔	↔

ficare l'associazione tra PI e dislipidemie chiama in causa la somiglianza strutturale tra la regione catalitica della proteasi HIV-1 e "LDL-receptor related protein" (LRP). Questo recettore è un membro della superfamiglia dei recettori delle LDL; LRP è normalmente in grado di legare la lipasi lipoproteica (LPL) a livello dell'endotelio capillare. I PI sono in grado di legare LRP interferendo con la formazione del complesso LRP-LPL, limitando in questo modo l'idrolisi dei trigliceridi mediata dalla LPL e l'accumulo di acidi grassi nei depositi adiposi. Ne consegue un incremento dei livelli circolanti di lipoproteine ricche in trigliceridi.

I PI presentano inoltre un'analogia strutturale con la sequenza aminoacidica della

regione C-terminale del "cytoplasmic retinoic acid binding protein-1" (CRABP-1). In condizioni normali, CRABP-1 converte l'acido retinoico in acido cis-9-retinoico, che lega il "retinoic X receptor-peroxisome proliferator-activated receptor γ " (RXR-PPAR γ) presente nel nucleo degli adipociti; ne consegue l'inibizione della apoptosi adipocitaria e la simultanea stimolazione della proliferazione e differenziazione degli adipociti. I PI sembrerebbero essere capaci di legare CRABP-1, aumentando quindi l'apoptosi e limitando la proliferazione degli adipociti.

I PI sopprimono la degradazione proteasoma-mediata delle "sterol regulatory element binding proteins" (SREBP) a livello epatico e del tessuto adiposo. Questi

fattori di trascrizione stimolano la sintesi di acidi grassi e trigliceridi negli epatociti e negli adipociti, oltre che controllare a diversi livelli la sintesi del colesterolo. L'accumulo epatico di SREBP comporta un incremento della sintesi epatica di colesterolo e trigliceridi, mentre l'accumulo adipocitario di SREBP causa insulino-resistenza, ridotta espressione di leptina e lipodistrofia.

In vitro, sia PI che NRTI aumentano l'espressione e la secrezione di citochine pro-infiammatorie coinvolte nella alterata funzione adipocitaria. Nello specifico, gli NRTI, una volta entrati nella cellula, sono metabolizzati nella forma attiva trifosforilata per poi essere utilizzati come substrati della DNA polimerasi γ mitocondriale. In seguito, questi sono in grado di inibire la replicazione del DNA mitocondriale ed aumentare il numero di mutazioni del DNA mitocondriale. Tutto ciò conduce a deplezione del DNA mitocondriale, interruzione della fosforilazione ossidativa, ridotta produzione di ATP, aumento dei ROS e, infine, a tossicità mitocondriale e cellulare.

Il fatto che non tutti i pazienti HIV positivi trattati con ART sviluppino la caratteristica dislipidemia, fa ritenere che esistano meccanismi o fattori aggiuntivi che ne condizionano la comparsa durante il trattamento anti-virale. In uno studio di Roger et al. (114) condotto in una popolazione di 745 pazienti HIV positivi, si è potuto documentare che ben 42 polimorfismi a singolo nucleotide possono contribuire allo sviluppo della dislipidemia, indipendentemente dal tipo di ART ed altre caratteristiche dei pazienti esaminati. Il solo "background" genetico dei pazienti arruolati è risultato capace di spiegare il 7,6%, il 6,2% ed il 6,8% rispettivamente dei livelli di colesterolo non-HDL, HDL e trigliceridi, mentre l'ART spiegava il 3,9%,

l'1,5% ed il 6,2% di queste variazioni. Ciò a suggerire che parte dell'effetto negativo sul profilo lipidico che viene attribuito all'ART potrebbe essere sostenuto da una peculiare predisposizione genetica a sviluppare la dislipidemia.

La terapia ipolipemizzante nel paziente HIV positivo

Per l'ottimizzazione delle misure preventive e terapeutiche nella gestione della comorbidità cardiovascolare della popolazione con infezione da HIV, restano aperte importanti questioni; tra queste sono da definire il livello di rischio soglia per l'inizio del trattamento dei fattori di rischio modificabili ed i target da raggiungere.

In riferimento al trattamento della dislipidemia, si attendono i risultati dello studio *Randomized trial to prevent vascular events in HIV* (REPRIEVE), finalizzato a valutare l'efficacia della terapia con statine in pazienti HIV positivi in prevenzione primaria nel ritardare la progressione della malattia aterosclerotica e nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (115). Al momento, poiché non esistono linee guida specifiche per la gestione delle dislipidemie nel paziente con HIV, il trattamento dei disordini lipidici in questi pazienti fa riferimento alle indicazioni formulate per la popolazione generale, pur presentando molte peculiarità.

L'intensità dell'intervento ipolipemizzante nel paziente con infezione da HIV è commisurato al livello di rischio cardiovascolare globale, valutabile mediante vari algoritmi di rischio. Sulla base delle evidenze attuali, per l'ottimizzazione della stratificazione del rischio cardiovascolare nella popolazione HIV positiva sembrerebbe necessaria una valutazione globale che tenga conto non solo dei fattori di rischio tradizionali ma anche di indicatori specifici correlati allo stato infettivo-immunologico

e alla terapia antiretrovirale. Lo score di Framingham per la stima del rischio cardiovascolare nella popolazione generale non sembra fornire una valutazione adeguata del rischio nella popolazione HIV positiva, non tenendo conto di fattori correlati all'infezione (116). L'algoritmo per la stima del rischio ASCVD proposto nel 2013 dall'"American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)" sembrerebbe sovrastimare il rischio cardiovascolare nella popolazione generale (117) e sottostimarne nella popolazione HIV positiva (118). L'equazione proposta nello studio DAD, che include il parametro esposizione alla terapia antiretrovirale oltre ai fattori di rischio tradizionali, sembra più accurata nella stratificazione del rischio cardiovascolare nei pazienti HIV positivi (119, 120) rispetto agli algoritmi validati nella popolazione generale. Tuttavia, questo algoritmo ed altri sviluppati specificatamente per la popolazione HIV positiva, quali ad esempio il VACS, non sembrano offrire una stima ottimale del rischio cardiovascolare in questa popolazione. La definizione di ulteriori parametri, utilizzabili nell'inquadramento del profilo di rischio e come potenziali target di intervento, resta un obiettivo fondamentale nella gestione dei pazienti HIV positivi. Inoltre, la generica proposta secondo cui la presenza dell'infezione da HIV dovrebbe incrementare la classe di rischio cardiovascolare derivante dall'uso degli algoritmi di rischio tradizionali è ancora priva di adeguato supporto scientifico.

Secondo le linee guida NCEP ATP III l'obiettivo primario del trattamento ipolipemizzante consiste nella riduzione dei livelli di colesterolemia LDL al di sotto di 130 nei pazienti a rischio cardiovascolare moderato, al di sotto di 100 mg/dl nei pazienti a rischio elevato e <70 mg/dl in quelli a rischio molto alto. Il trattamento

della ipertrigliceridemia rappresenta un obiettivo secondario della terapia, a meno che la trigliceridemia non superi i livelli di 500 mg/dl, valore oltre il quale la riduzione dei livelli di trigliceridi diventa prioritaria per ridurre il rischio di pancreatite acuta. Una volta ridotta la trigliceridemia al di sotto di 500 mg/dl si deve rivalutare la necessità di ridurre il colesterolo LDL. Per i pazienti con ipertrigliceridemia lieve (200-500 mg/dl), un obiettivo secondario della terapia consiste nel raggiungimento di un livello di colesterolo non-HDL di 30 mg/dl superiore al target raccomandato per il colesterolo LDL. Così, ad esempio, un paziente ad alto rischio cardiovascolare avrà come target terapeutico il raggiungimento di un livello di colesterolo LDL inferiore a 100 mg/dL e colesterolo non-HDL inferiore a 130 mg/dL.

Le modifiche dello stile di vita sono la prima risorsa per il trattamento di tutti i pazienti dislipidemici HIV positivi, indipendentemente dal livello di rischio cardiovascolare globale. Secondo il NCEP ATP III (121), tali misure includono:

- riduzione del consumo di grassi saturi <7% delle calorie totali e riduzione del contenuto di colesterolo nella dieta <200 mg/die;
- riduzione del peso corporeo se indicato;
- incremento dell'attività fisica;
- cessazione del fumo di tabacco.

Le modificazioni dello stile di vita presentano degli aspetti peculiari nei pazienti con infezione da HIV e l'efficacia di queste misure è spesso modesta per molte ragioni. Le possibilità di accesso a cibi salutari possono essere infatti limitate per motivi economici o culturali. Le molte comorbilità possono ridurre le capacità di effettuare esercizio fisico. La prevalenza del fumo di tabacco è generalmente alta in questa popolazione, così come l'uso di sostanze stupefacenti. Da questo pun-

to di vista molto utili possono risultare il counseling nutrizionale ed programmi per l'interruzione della dipendenza dal fumo e da droghe.

Le statine rappresentano i farmaci più studiati ed utilizzati per il trattamento delle dislipidemie. Molti aspetti che riguardano l'uso delle statine nei pazienti con infezione da HIV sono ancora da chiarire, sia per quanto concerne la loro efficacia ipolipemizzante, sia per ciò che riguarda il loro effetto sulla mortalità e morbilità cardiovascolare in questa popolazione.

La pravastatina, nei primi studi, è stata la statina più utilizzata nei pazienti HIV positivi grazie al suo favorevole profilo di sicurezza e la supposta limitata interazione con i farmaci antiretrovirali. Nel 2005 il trial ACTG 5087 ha evidenziato che la pravastatina era in grado di ridurre i livelli di colesterolemia LDL rispetto alla terapia con fenofibrato nei pazienti HIV positivi con dislipidemia mista (122). In uno studio di Calza et al. (123), 85 pazienti in terapia antiretrovirale sono stati randomizzati a ricevere un trattamento con rosuvastatina (10 mg/die), atorvastatina (10 mg/die) o pravastatina (20 mg/die). Ad un anno dall'inizio della terapia si è osservata una riduzione complessiva del colesterolo totale del 25% dei soggetti trattati con rosuvastatina, del 20% in quelli trattati con atorvastatina e del 18% in quelli trattati con pravastatina.

Il timore della potenziale interazione delle statine con i farmaci antiretrovirali costituisce tuttora un limite al loro uso abituale nella pratica clinica. La lovastatina e la simvastatina hanno un significativo metabolismo di primo passaggio attraverso il citocromo P450 (CYP3A) a livello epatico, per cui il loro uso in associazione ai PI è controindicato. La somministrazione di lovastatina e simvastatina in associazione con i cosiddetti "potenzianti" della terapia

antiretrovirale, come ritonavir e cobicistat, anch'essi potenti inibitori del CYP3A, si accompagna ad un marcato incremento dei livelli di statine nel plasma con conseguente incremento del rischio di effetti collaterali. L'atorvastatina subisce un minor metabolismo di primo passaggio dal CYP3A e può essere utilizzata in associazione con i PI. La FDA ha raccomandato di evitare l'uso di atorvastatina con tipranavir e di usare con cautela l'associazione di atorvastatina con lopinavir/ritonavir, iniziando con la minor dose (124). Non dovrebbe essere superata la dose di 20 mg di atorvastatina se associata con saquinavir, fosamprevir o darunavir (125). La pravastatina e la pitavastatina sono metabolizzate in misura minima dal citocromo P450 e pertanto le loro interazioni attraverso questo sistema metabolico sono ridotte. Tuttavia i dati relativi all'uso di queste statine nei pazienti HIV positivi sono limitati. La rosuvastatina è principalmente metabolizzata dal CYP2C9 e minimamente del CYP2C19 e dal CYP3A, sebbene interazioni attraverso questi due citocromi sono comunque possibili (126, 127). La rosuvastatina può inoltre interagire con vari PI con meccanismi citocromo-indipendenti. La FDA raccomanda una dose massima di rosuvastatina di 10 mg se usata in combinazione con atazanavir o lopinavir "potenziate".

Alcune statine possono avere significative interazioni con gli NNRTI, che possono risultare in un incremento o riduzione dell'efficacia ipolipemizzante. Per esempio, la nevirapina è un induttore selettivo del CYP3A e l'efavirenz è un induttore/inibitore misto dello stesso citocromo. Questo effetto può portare alla necessità di incrementare la dose di statina per ottenere l'effetto ipolipemizzante desiderato quando somministrate in associazione con tali farmaci (125). Altre classi di farmaci antiretrovirali presentano meno interazio-

ni con le statine. Gli inibitori delle integrasi e l'inibitore del recettore CCR5 maraviroc non sembrano presentare significative interazioni con le statine (128).

Tra gli effetti avversi delle statine, frequente è l'incremento delle transaminasi epatiche. Poiché i pazienti con infezioni da HIV sono abitualmente trattati con molti altri farmaci che possono alterare la funzione epatica, dovrebbe essere effettuato un monitoraggio programmato dei marcatori laboratoristici di danno epatico ed il trattamento con statine dovrebbe essere sospeso o non iniziato in caso di incremento di AST ed ALT di oltre 3 volte il limite di riferimento (129).

La miopatia è un altro comune effetto collaterale delle statine. Sebbene il controllo routinario dei livelli di creatinasi (CK) non è richiesto in tutti i pazienti che assumono statine, il monitoraggio di tale parametro andrebbe sempre considerato in corso di terapia antiretrovirale, così come nei pazienti con altre condizioni che possono incrementare il rischio di miopatia (abuso di alcol, cocaina, oppioidi) (130).

Possibili effetti avversi neuro-cognitivi delle statine (131) nei pazienti con infezione da HIV sono assai complessi da indagare a causa degli effetti della stessa infezione da HIV sul sistema nervoso.

Recentemente è stata posta attenzione al rischio di un'aumentata incidenza di diabete mellito di tipo 2 associato all'uso prolungato delle statine (131, 132). I benefici delle statine in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari appaiono decisamente superiori rispetto al modesto incremento di rischio di nuovo diabete. Non è noto se i pazienti con infezione da HIV, spesso lipodistrofici ed insulino-resistenti, abbiano un rischio più elevato di sviluppare diabete in conseguenza all'uso di statine. In ogni caso, al fine di limitare questo potenziale rischio, le modifiche dello stile di vita finalizzate

alla prevenzione del diabete, dovrebbero essere enfatizzate in questi pazienti.

Oltre alle statine, nei soggetti dislipidemicici con infezione da HIV possono essere utilizzati altri farmaci ipocolesterolemizzanti. Tra questi l'ezetimibe, farmaco che riduce l'assorbimento intestinale del colesterolo, è tra i più utilizzati ed è efficace nella riduzione degli eventi cardiovascolari (133). A differenza delle statine l'ezetimibe non interagisce con il citocromo CYP3A e pertanto non sembra avere interazioni con i farmaci antiretrovirali. Nei pazienti con infezione da HIV, è stato osservato che l'ezetimibe in monoterapia è in grado di ridurre la colesterolemia intorno al 20% (134), mentre se associato alla massima dose tollerata di statine è in grado di favorire un'ulteriore riduzione della colesterolemia LDL fino al 35% (135).

L'ipertrigliceridemia associata a bassi livelli di colesterolo HDL costituisce l'alterazione lipidica più comune nei pazienti con infezione da HIV. La pietra angolare del trattamento della ipertrigliceridemia è rappresentato dalla modificazione delle abitudini alimentari volte alla riduzione del peso corporeo ed alla limitazione degli zuccheri semplici, dall'attività fisica e dallo stretto controllo glico-metabolico nei diabetici.

Poiché l'effetto ipotrigliceridemizzante delle statine è modesto, gli acidi grassi poliinsaturi omega 3 ed i fibrati sono i principali farmaci utilizzati. Tra i fibrati, il fenofibrato è il farmaco maggiormente usato poiché non sembra avere significative interazioni con la terapia antiretrovirale, a differenza del gemfibrozil e del bezafibrato. In uno studio prospettico, il trattamento con fenofibrato 200 mg/die ha permesso di ottenere a 24 settimane una riduzione della trigliceridemia del 54% (136).

Le due forme purificate di esteri etilici degli acidi grassi omega 3, l'acido docosopentaenoico (DHA) e l'acido ei-

cosopentaenoico (EPA) sono spesso usati in combinazione per il loro effetto ipotrigliceridemizzante (22-33% quando utilizzati ad un dosaggio di 4 grammi) (137). L'uso degli omega-3 è stato inoltre associato ad una riduzione del rischio cardiovascolare (138). Le informazioni riguardo all'uso di DHA/EPA nei pazienti con HIV sono limitate. Nella maggior parte dei lavori il trattamento consente una riduzione della trigliceridemia intorno al 25% (139-141). Uno dei principali vantaggi dell'uso di acidi grassi omega 3 nel trattamento dei pazienti con HIV è la mancanza di interazioni con la terapia antiretrovirale.

Infine tra le strategie di intervento per la gestione della comorbidità cardiovascolare nei pazienti HIV positivi, l'ottimizzazione della terapia antiretrovirale, con particolare attenzione alla scelta dei farmaci con minori effetti avversi sul profilo metabolico, può costituire uno strumento aggiuntivo per garantire la soppressione virale limitando l'impatto negativo sul rischio cardiovascolare. A tale proposito è stata suggerita e valutata la possibilità di sostituzione di regimi terapeutici con effetti dismetabolici con farmaci più sicuri. Inoltre, sono in fase sperimentale nuove strategie farmacologiche per il controllo dell'infezione da HIV, gravate da minori effetti collaterali dismetabolici. Tra queste risultano particolarmente promettenti le strategie farmacologiche che hanno come target le modifiche delle proteine virali e il trasporto intracellulare delle stesse, con la finalità di prevenire la formazione di virioni maturi.

In conclusione, vista la complessità del trattamento del paziente con infezione da HIV, i frequenti effetti collaterali delle poli-

terapie, i problemi di aderenza e persistenza terapeutica, la limitata accessibilità alle cure e la presenza di comorbidità che influiscono negativamente sui livelli lipidici di questa specifica categoria di pazienti, non di rado gli obiettivi lipidici ottimali non vengono raggiunti. Un approccio multidisciplinare e coordinato dell'attività dei vari specialisti in strutture sanitarie predisposte a favorire un maggiore accesso alle misure di prevenzione, diagnosi e cura delle complicanze lipidiche, metaboliche e cardiovascolari rappresenta una priorità assoluta per la tutela della salute dei pazienti HIV positivi.

Elenco degli argomenti trattati

- a) L'infezione da HIV si accompagna ad un incremento significativo del rischio cardiovascolare.
- b) L'attività virale, la disfunzione immuno-infiammatoria associata, la ART e l'esposizione a molteplici fattori di rischio cardiovascolare condizionano l'aumento del rischio cardiovascolare della popolazione infetta da HIV.
- c) La dislipidemia tipica del paziente HIV positivo trattato con ART, spesso caratterizzata da incremento dei livelli di trigliceridi, riduzione del HDL colesterolo ed aumento della colesterolemia totale, è sottesa dalla coesistenza di difetti metabolici multipli.
- d) Le misure di trattamento ipolipemizzante del paziente HIV positivo devono essere ancora dettate dalle raccomandazioni elaborate per la popolazione generale, prestando attenzione al rischio di interazioni sfavorevoli tra farmaci ipolipemizzanti ed ART.

Glossario

ABCA1: ATP-binding cassette transporter A1.

ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association.

ACTG: AIDS Clinical Trial Group.

AIDS: sindrome dell'immunodeficienza acquisita.

ALT: alanina-aminotransferasi.

ART: terapia antiretrovirale.

ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease.

AST: aspartato-aminotransferasi.

CCR5: C-C chemokine receptor Type 5.

CDC: Centers for Disease Control and prevention.

CK: creatinichinasi.

CMV: cytomegalovirus.

CRABP-1: cytoplasmic retinoic acid binding protein-1.

CXCR4: C-X-C chemokine receptor type 4.

CYP2C9: citocromo P450 2C9.

CYP2C19: citocromo P450 2C19.

CYP3A: citocromo P450 3A.

DAD: data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs.

DHA: acido docosapentaenoico.

eNOS: ossido nitrico sintetasi endoteliale.

EPA: acido eicosapentaenoico.

FAM: Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection.

FDA: Food and Drug Administration.

HIV: human immunodeficiency virus.

HOPS: HIV Outpatient.

ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1.

IFN- γ : interferon- γ .

IL-6: interleuchina-6.

IL-8: interleuchina-8.

INSIGHT-START: INSIGHT- Strategic Timing of Antiretroviral Treatment.

LPL: lipasi lipoproteica.

LRP: LDL-receptor related protein.

LTA: linfotossina-a.

MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1.

NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.

NF-K β : nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells.

NNRTI: Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor.

NRTI: Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors.

oxLDL: LDL ossidate.

PCR: proteina C-reattiva.

PI: Protease Inhibitors.

PON: paraoxonasi.

REPRIEVE: Randomized trial to prevent vascular events in HIV.

ROS: specie reattive dell'ossigeno.

RXR-PPAR γ : retinoic X receptor-peroxisome proliferator-activated receptor γ .

SMART: Strategies for Management of Antiretroviral Therapy.

SREBP: sterol regulatory element binding proteins.

TNF: tumor necrosis factor.

VACS-VC: Veterans Aging Cohort Study - Virtual Cohort.

VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1.

RIASSUNTO

Nei pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) la malattia cardiovascolare aterosclerotica è emersa da alcuni anni come un'importante comorbidità; i meccanismi patogenetici che sottendono il processo aterosclerotico nei pazienti HIV positivi, ad oggi non completamente definiti, sembrano presentare alcune peculiarità. Sebbene diversi studi osservazionali abbiano mostrato un'elevata prevalenza dei comuni fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione HIV positiva, il che potrebbe giustificare ampia parte dell'eccesso di rischio cardiovascolare di questa popolazione, varie evidenze supportano l'ipotesi che la stessa infezione e la terapia antiretrovirale (ART) possano contribuire in maniera determinante alla progressione della malattia aterosclerotica ed all'insorgenza di eventi ischemici. A conferma di quanto detto, l'attività replicativa virale è stata associata ad effetti pro-aterogeni sia diretti che legati alla disfunzione immunologica associata. In aggiunta, la terapia antiretrovirale, in particolare con alcuni farmaci di prima generazione, seppure abbia garantito un miglioramento significativo della

qualità e dell'aspettativa di vita, è spesso gravata da effetti dismetabolici quali la insulino-resistenza, l'iperglicemia, la lipodistrofia, la disfunzione adipocitaria, la dislipidemia; l'insieme di questi fattori non risulta indifferente nel favorire lo sviluppo della malattia vascolare aterosclerotica.

Studi recenti hanno mostrato che nonostante l'apparente controllo clinico dello stato infettivo-immunologico ottenuto mediante la terapia antiretrovirale, sembra permanere una subdola attività replicativa virale con conseguente persistenza di uno stato infiammatorio subclinico residuo con potenziale pro-aterogeno.

Data la natura multi-fattoriale della malattia aterosclerotica nel paziente HIV positivo, la sua gestione deve prevedere una valutazione globale che tenga conto degli aspetti infettivologici, immunologici, farmacologici e metabolici, tutti strettamente intrecciati tra loro.

La migliore comprensione dei meccanismi patogenetici che sottendono la malattia cardiovascolare aterosclerotica nella popolazione HIV positiva costituisce quindi un presupposto fondamentale per la definizione e l'ottimizzazione di misure preventive e terapeutiche specifiche per questa popolazione.

Parole chiave: HIV, ART, dislipidemia, rischio cardiovascolare, aterosclerosi.

Bibliografia

1. Paisible AL, Chang CC, So-Armah KA et al. HIV infection, cardiovascular disease risk factor profile, and risk for acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015; 68: 209-216.
2. Hsue PY, Lo JC, Franklin A et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2004; 109: 1603-1608.
3. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS*. 2009; 23: 1059-1067.
4. Friis-Møller 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.
5. Krauskopf K, Van Natta ML, Danis RP et al. Correlates of hypertension in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2013; 12: 325-333.
6. Brown TT, Cole SR, Li X et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1179-1184.
7. Alencastro PR, Fuchs SC, Wolff FH et al. Independent predictors of metabolic syndrome in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2011; 25: 627-634.
8. Lo J, Rosenberg ES, Fitzgerald ML et al. High density lipoprotein-mediated cholesterol efflux capacity is improved by treatment with antiretroviral therapy in acute human immunodeficiency virus infection. *Open Forum Infect Dis*. 2014; 1: ofu108.
9. Mujawar Z, Rose H, Morrow MP et al. Human immunodeficiency virus impairs reverse cholesterol transport from macrophages. *PLoS Biol*. 2006; 4: e365.
10. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013; 173: 614-622.
11. Triant VA, Lee H, Hadigan C et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 2506-2512.
12. Hogan CM, Hammer SM. Host determinants in HIV infection and disease. Part 2: genetic factors and implications for antiretroviral therapeutics. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 978-996.
13. Shikuma CM, Barbour JD, Ndhlovu LC et al. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor- α levels predict the presence of coronary artery calcium in HIV-infected individuals independent of traditional cardiovascular risk factors. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014; 30: 142-146.
14. Pober JS, Gimbrone MA, Lapierre LA et al. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor, and immune interferon. *J Immunol*. 1986; 137: 1893-1896.
15. Dhawan S, Puri RK, Kumar A et al. Human immunodeficiency virus-1-tat protein induces the cell surface expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and intercellular adhesion molecule-1 in human endothelial cells. *Blood*. 1997; 90: 1535-1544.
16. Jiang J, Fu W, Wang X et al. HIV gp120 induces endothelial dysfunction in tumour necrosis factor- α activated porcine and human endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2010; 87: 366-374.
17. Paladugu R, Fu W, Conklin BS et al. HIV Tat pro-

- tein causes endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *J Vasc Surg.* 2003; 38: 549-556.
18. Duffy P, Wang X, Lin PH et al. HIV Nef protein causes endothelial dysfunction in porcine pulmonary arteries and human pulmonary artery endothelial cells. *J Surg Res.* 2009; 156: 257-264.
 19. Abraham L, Fackler OT. HIV-1 Nef: a multifaceted modulator of T cell receptor signaling. *Cell Commun Signal.* 2012; 10: 39.
 20. Wang T, Green LA, Gupta SK et al. Transfer of intracellular HIV Nef to endothelium causes endothelial dysfunction. *PLoS One.* 2014; 9: e91063.
 21. Currier JS, Lundgren JD, Carr A et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation.* 2008; 118: e29-35.
 22. Mallon PW. Impact of nucleoside reverse transcriptase inhibitors on coronary heart disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2014; 15: S21-29.
 23. Brown TT, Cole SR, Li X et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1179-1184.
 24. Ridker PM, Buring JE, Rifai N et al. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation.* 2001; 103: 491-495.
 25. Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJ et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol.* 1993; 171: 223-229.
 26. Di Biagio A, Del Bono V, Rosso R et al. HIV and accelerated atheroprotection: role of antiretroviral therapy. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13: 88-96.
 27. Asztalos BF, Mujawar Z, Morrow MP et al. Circulating Nef induces dyslipidemia in simian immunodeficiency virus-infected macaques by suppressing cholesterol efflux. *J Infect Dis.* 2010; 202: 614-623.
 28. Post WS, Budoff M, Kingsley L et al. Associations between HIV infection and subclinical coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med.* 2014; 160: 458-467.
 29. Klein DB, Leyden WA, Xu L et al. Declining relative risk for myocardial infarction among HIV-positive compared with HIV-negative individuals with access to care. *Clin Infect Dis.* 2015; 60: 1278-1280.
 30. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B et al. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1093-1099.
 31. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN et al. HIV-related pulmonary hypertension: an analytic review of 131 cases. *Chest.* 2000; 118: 1131-1141.
 32. Sepkowitz K. AIDS - the first 20 years. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1764-1772.
 33. Tabib A, Greenland T, Mercier I et al. Coronary lesions in young HIV positive subjects at necropsy. *Lancet.* 1992; 340: 730.
 34. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS.* 2009; 23: 1841-1849.
 35. Currier JS, Taylor A, Boyd F et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 33: 506-512.
 36. Pearce D, Ani C, Espinosa-Silva Y et al. Comparison of in hospital mortality from acute myocardial infarction in HIV sero-positive versus sero-negative individuals. *Am J Cardiol.* 2012; 110: 1078-1084.
 37. El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2283-2296.
 38. Banks WA, Akerstrom V, Kastin AJ et al. Adsorptive endocytosis mediates the passage of HIV-1 across the blood-brain barrier: evidence for a post-internalization coreceptor. *J Cell Sci.* 1998; 111: 533-540.
 39. Cohen OJ, Kinter A, Fauci AS et al. Host factors in the pathogenesis of HIV disease. *Immunol Rev.* 1997; 159: 31-48.
 40. Shieh JT, Albright AV, Sharron M et al. Chemokine receptor utilization by human immunodeficiency virus type 1 isolates that replicate in microglia. *J Virol.* 1998; 72: 4243-4249.
 41. Cotter BR. Endothelial dysfunction in HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2006; 3: 126-131.
 42. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115-126.
 43. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. Atherosclerosis: risk factors and the vascular endothelium. *Am Heart J.* 1996; 131: 379-384.
 44. Mu H, Chai H, Lin PH et al. Current update on HIV-associated vascular disease and endothelial dysfunction. *World J Surg.* 2007; 31: 632-643.
 45. Hansen L, Parker I, Sutliff RL et al. Endothelial dysfunction, arterial stiffening, and intima-media thickening in large arteries from HIV-1 transgenic mice. *Ann Biomed Eng.* 2013; 41: 682-693.
 46. Hesselgesser J, Taub D, Baskar P et al. Neuronal apoptosis induced by HIV-1 gp120 and the chemokine SDF-1 alpha is mediated by the chemokine receptor CXCR4. *Curr Biol.* 1998; 8: 595-598.
 47. Herbein G, Mahlkecht U, Batliwalla F et al. Apoptosis of CD8+ T cells is mediated by macrophages through interaction of HIV gp120 with chemokine receptor CXCR4. *Nature.* 1998; 395: 189-194.

48. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J*. 2003; 79: 195-199.
49. Wang T, Green LA, Gupta SK et al. Transfer of intracellular HIV Nef to endothelium causes endothelial dysfunction. *PLoS One*. 2014; 9: e91063.
50. Silverberg MJ, Leyden WA, Xu L et al. Immune deficiency and risk of myocardial infarction among HIV-positive individuals with access to care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 65: 160-166.
51. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 356: 1723-1735.
52. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K et al. Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 51: 435-447.
53. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *The Lancet*. 2007; 370: 407-413.
54. Kuller LH, Tracy R, Belloso W et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Medicine*. 2008; 5: e203.
55. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352: 1626-1695.
56. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Medicine*. 2008; 5: e78.
57. Kuller LH, Tracy R, Belloso W et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Medicine*. 2008; 5: e203.
58. Madden E, Lee G, Kotler DP et al. Association of antiretroviral therapy with fibrinogen levels in HIV-infection. *AIDS*. 2008; 22: 707-715.
59. Maldarelli F, Palmer S, King MS et al. ART suppresses plasma HIV-1 RNA to a stable set point predicted by pretherapy viremia. *PLoS Pathogens*. 2007; 3: e46.
60. Hearps AC, Maisa A, Cheng WJ et al. HIV infection induces age-related changes to monocytes and innate immune activation in young men that persist despite combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2012; 26: 843-853.
61. McKibben RA, Margolick JB, Grinspoon S et al. Elevated levels of monocyte activation markers are associated with subclinical atherosclerosis in men with and those without HIV infection. *J Infect Dis*. 2015; 211: 1219-1228.
62. Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL et al. T cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIV-infected women. *J Infect Dis*. 2011; 203: 452-463.
63. Crum-Cianflone NF, Weekes J, Bavaro M. Thromboses among HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS Patient Care STDS*. 2008; 22: 771-778.
64. Hsue PY, Deeks SG, Hunt PW. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. *J Infect Dis*. 2012; 205: S375-S382.
65. Passaes CP, Sáez-Cirión A. HIV cure research: advances and prospects. *Virology*. 2014; 454-455: 340-352.
66. Carr A, Emery S, Law M et al. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet*. 2003; 361: 726-735.
67. Wohl DA, McComsey G, Tebas P et al. Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. *Clin Infect Dis*. 2006; 43: 645-653.
68. 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.
69. Sprinz E, Lazzaretti RK, Kuhmmer R et al. Dyslipidemia in HIV-infected individuals. *Braz J Infect Dis*. 2010; 14: 575-588.
70. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1993-2003.
71. Miserez AR, Muller PY, Spaniol V. Indinavir inhibits sterol regulatory element-binding protein-1c-dependent lipoprotein lipase and fatty acid synthase gene activations. *AIDS*. 2002; 16: 1587-1594.
72. 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.
73. Abebe M, Kinde S, Belay G et al. Antiretroviral treatment associated hyperglycemia and dyslipidemia among HIV infected patients at Burayu Health Center, Addis Ababa, Ethiopia: a cross sectional comparative study. *BMC Res Notes*. 2014; 7: 380.
74. Crane HM, Grunfeld C, Willig JH et al. Impact of NRTIs on lipid levels among a large HIV-infected cohort initiating antiretroviral therapy in clinical care. *AIDS*. 2011; 25: 185-195.
75. Parra S, Alonso-Villaverde C, Coll B et al. Serum paraoxonase-1 activity and concentration are in-

- fluenced by human immunodeficiency virus infection. *Atherosclerosis*. 2007; 194: 175-181.
76. Maselli LM, da Cunha J, Gutierrez EB et al. Human paraoxonase-1 activity is related to the number of CD4+ T-cells and is restored by antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals. *Dis Markers*. 2014; 2014: 480201.
 77. Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases and cardiovascular diseases: pharmacological and nutritional influences. *Curr Opin Lipidol*. 2005; 16: 393-399.
 78. Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res*. 2004; 45: 993-1007.
 79. Faviou E, Vourli G, Nounopoulos C et al. Circulating oxidized low density lipoprotein, autoantibodies against them and homocysteine serum levels in diagnosis and estimation of severity of coronary artery disease. *Free Radic Res*. 2005; 39: 419-429.
 80. Cunha J, Ferreira Maselli LM, Treitinger A et al. Serum levels of IgG antibodies against oxidized LDL and atherogenic indices in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51: 371-378.
 81. Zaera MG, Miró O, Pedrol E et al. Mitochondrial involvement in antiretroviral therapy-related lipodystrophy. *AIDS*. 2001; 15: 1643-1651.
 82. Chattopadhyay K, Aldous CA. A brief review on human mtDNA mutations and NRTI-associated mtDNA toxicity and mutations. *Mitochondrial DNA Epub ahead of print*: 2014; 1-3.
 83. Apolostova N, Blas-García A, Esplugues JV. Mitochondrial interference by anti-HIV drugs: mechanisms beyond Poly inhibition. *Trends Pharmacol Sci*. 2011; 32: 715-725.
 84. Baum PD, Sullam PM, Stoddart CA et al. Abacavir increases platelet reactivity via competitive inhibition of soluble guanylyl cyclase. *AIDS*. 2011; 25: 2243-2248.
 85. MacLeod IJ, Rowley CF, Lockman S et al. Abacavir alters the transcription of inflammatory cytokines in virologically suppressed, HIV-infected women. *Journal of the International AIDS Society*. 2012; 15.
 86. Worm SW, Sabin C, Weber R et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 2010; 201: 318-330.
 87. Cao R, Hu Y, Wang Y et al. Prevention of HIV protease inhibitor-induced dysregulation of hepatic lipid metabolism by raltegravir via endoplasmic reticulum stress signaling pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010; 334: 530-539.
 88. Kuo PT. Dyslipidemia and coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 1994; 17: 519-527.
 89. Kelesidis T, Tran TT, Stein JH et al. Changes in Inflammation and Immune Activation With Atazanavir-, Raltegravir-, Darunavir-Based Initial Antiviral Therapy: ACTG 5260s. *Clin Infect Dis*. 2015; 61: 651-660.
 90. Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W et al. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4+ Cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis*. 2008; 197: 1145-1155.
 91. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015; 373: 795-807.
 92. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 47: 542-553.
 93. Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP et al. State of the science conference: initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation*. 2008; 118: 198-210.
 94. Womack JA, Chang CC, So-Armah KA et al. HIV infection and cardiovascular disease in women. See comment in PubMed Commons below *J Am Heart Assoc*. 2014; 3: e001035.
 95. Browning KK, Wewers ME, Ferketich AK et al. Tobacco use and cessation in HIV-infected individuals. *Clinics in Chest Medicine*. 2013; 34: 181-190.
 96. Tesoriero JM, Gieryc SM, Carrascal A et al. Smoking among HIV positive New Yorkers: prevalence, frequency, and opportunities for cessation. *AIDS and Behavior*. 2010; 14: 824-835.
 97. Lifson AR, Neuhaus J, Arribas JR et al. Smoking-related health risks among persons with HIV in the strategies for management of antiretroviral therapy clinical trial. *The American Journal of Public Health*. 2010; 100: 1896-1903.
 98. Mdodo R, Frazier EL, Dube SR et al. Cigarette smoking prevalence among adults with HIV compared with the general adult population in the United States: cross-sectional surveys. *Ann Intern Med*. 2015; 162: 335-344.
 99. Humfleet GL, Delucchi K, Kelley K et al. Characteristics of HIV-positive cigarette smokers: a sample of smokers facing multiple challenges. *AIDS Education and Prevention*. 2009; 21: 54-64.
 100. Hadigan C, Diabetes, insulin resistance, and

- HIV. *Current Infectious Disease Reports*. 2006; 8: 69-75.
101. De Wit S, Sabin CA, Weber R et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1224-1229.
 102. Mehta SH, Moore RD, Thomas DL et al. The effect of HAART and HCV infection on the development of hyperglycemia among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 33: 577-584.
 103. Duong M, Petit JM, Piroth L et al. Association between insulin resistance and hepatitis C virus chronic infection in HIV-hepatitis C virus coinfecting patients undergoing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 27: 245-250.
 104. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC7 report. *Evidence-Based Eye Care*. 2003; 4: 179-180.
 105. Krauskopf K, Van Natta ML, Danis RP et al. Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. Correlates of hypertension in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2013; 12: 325-333.
 106. Chu C, Umanski G, Blank A, Meissner P et al. Comorbidity-related treatment outcomes among HIV-infected adults in the Bronx, NY. *J Urban Health*. 2011; 88: 507-516.
 107. Balderson BH, Grothaus L, Harrison RG et al. Chronic illness burden and quality of life in an aging HIV population. *AIDS Care*. 2013; 25: 451-458.
 108. Bloomfield GS, Hogan JW, Keter A et al. Hypertension and obesity as cardiovascular risk factors among HIV seropositive patients in Western Kenya. *PLoS One*. 2011; 6: e22288.
 109. Mateen FJ, Kanters S, Kalyesubula R et al. Hypertension prevalence and Framingham risk score stratification in a large HIV-positive cohort in Uganda. *J Hypertens*. 2013; 31: 1372-1378.
 110. Kaplan RC, Kingsley LA, Sharrett AR et al. Ten-year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women. *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 45: 1074-1081.
 111. Medina-Torne S, Ganesan A, Barahona I et al. Hypertension is common among HIV-infected persons, but not associated with HAART. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. 2012; 11: 20-25.
 112. Sellmeyer DE, Grunfeld C. Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome. *Endocr Rev*. 1996; 17: 518-532.
 113. Carr A, Samarasinghe 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.
 114. Rotger M, Bayard C, Taffé P et al. Contribution of genome-wide significant single-nucleotide polymorphisms and antiretroviral therapy to dyslipidemia in HIV-infected individuals: a longitudinal study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009; 2: 621-628.
 115. Website for REPRIEVE Study - AIDS Clinical Trials Unit University of Washington [Internet]. Available from: URL: <https://depts.washington.edu/actu/website-for-reprievestudy/>
 116. Parra S, Coll B, Aragones G et al. Non concordance between subclinical atherosclerosis and the calculated Framingham risk score in HIV-infected patients: relationships with serum markers of oxidation and inflammation. *HIV Med*. 2010; 11: 225-231.
 117. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet*. 2013; 382: 1762-1765.
 118. Regan S, Meigs JB, Massaro J et al. Evaluation of the ACC/AHA CVD risk prediction algorithm among HIV-infected patients. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Available from: URL: <http://www.croiconference.org/sessions/evaluationacca-ha-cvd-risk-prediction-algorithm-among-hiv-infected-patients>.
 119. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993-2003.
 120. Serrano-Villar S, Estrada V, Gomez-Garre D et al. Diagnosis of subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients: higher accuracy of the D:A:D risk equation over Framingham and SCORE algorithms. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 21: 739-748.
 121. 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). *Circulation*. 2002; 106: 3143-3421.
 122. Aberg 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: 757-767.
 123. Calza L, Manfredi R, Colanelli V, et al. Two-year treatment with rosuvastatin reduces

- carotid intima-media thickness in HIV type 1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy with asymptomatic atherosclerosis and moderate cardiovascular risk. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013; 29: 547-556.
124. FDA. FDA Drug Safety Communication: Interactions Between Certain HIV or Hepatitis C Drugs and Cholesterol-lowering Statin Drugs Can Increase Risk of Muscle Injury. In: FDA, ed 2012.
 125. Foy M, Sperati CJ, Lucas GM et al. Drug interactions and antiretroviral drug monitoring. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014; 11: 212-222.
 126. Chauvin B, Drouot S, Barrail-Tran A et al. Drug-drug interactions between HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and antiviral protease inhibitors. *Clinical Pharmacokinet*. 2013; 52: 815-831.
 127. Kellick K, Bottorf M, Toth P. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *J Clin Lipidol*. 2014; S30-S46.
 128. Pfizer. Selzentry. (maraviroc) package insert. 2014.
 129. Bays H, Cohen DE, Chalasani N et al. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014; 8: S47-S57.
 130. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014; 8: S58-S71.
 131. FDA Drug Safety Communication: Important Safety Label Changes to Cholesterol-Lowering Statin Drugs. February 28, 2012.
 132. Sattar N, Ginsberg HN, Ray KK. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: evicence and guidance for clinical practice. *Atheroscler*. 2014; (Suppl.) 15: 1-15.
 133. Cannon C. Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial American Heart Association. 2014.
 134. Coll B, Aragonés G, Parra S et al. Ezetimibe effectively decreases LDL-cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS*. 2006; 20: 1675-1677.
 135. Bennett MT, Johns KW, Bondy GP. Ezetimibe is effective when added to maximally tolerated lipid lowering therapy in patients with HIV. *Lipids Health Dis*. 2007; 6: 15.
 136. Palacios R, Santos J, Gonzalez M, et al. Efficacy and safety of fenofibrate for the treatment of hypertriglyceridemia associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999; 31: 2002-2253.
 137. Isosapent ethyl (Vascepa) for severe hypertriglyceridemia. *Med Lett Drugs Ther*. 2013; 55: 33-34.
 138. Harris WS, Kris-Etherton PM, Harris KA. Intakes of long-chain omega-3 fatty acid associated with reduced risk for death from coronary heart disease in healthy adults. *Curr Atheroscler Rep*. 2008; 10: 503-509.
 139. 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.
 140. 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 Immune Defic Syndr*. 1999; 44: 2007-2285.
 141. Munoz MA, Liu W, Delaney JA et al. Comparative effectiveness of fish oil versus fenofibrate, gemfibrozil, and atorvastatin on lowering triglyceride levels among HIV-infected patients in routine clinical care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999; 64: 2013-2260.