

TERAPIA

DISLIPIDEMIA E STATINE IN PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV-1: OLTRE L'EFFETTO IPOPOLIPEMIZZANTE

Dyslipidaemia and statins in people living with HIV-1 (PLWH): beyond the lipid-lowering effect

MARCO RIDOLFI¹, GIANLUCA GAZZANIGA², ALESSANDRO LAZZARO¹, TOMMASO BROGI³,
DANIELE PASTORI³, IVANO MEZZAROMA⁴

¹*DAI Medicina Interna, Scienze Endocrino-metaboliche e Malattie Infettive, AOU Policlinico Umberto I, Roma;*

²*Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Scuola di Specializzazione
in Farmacologia e Tossicologia Clinica, Università degli Studi di Milano;*

³*Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari,
Sapienza Università di Roma;*

⁴*Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma*

SUMMARY

Due to the development of antiretroviral therapy, HIV-1 infection has been transformed into a chronic disease and now people living with HIV-1 (PLWH) have a life expectancy that is almost the same of the uninfected population. This led to the observation of several co-morbidities associated with the infection, first of all the increased incidence of cardiovascular events. In this regard, dyslipidemia represents one of the main risk factors, with a multifactorial pathogenesis. Its prevention and/or treatment represents one of the major challenges to ensuring optimal health for PLWH. The main guidelines for the management of antiretroviral therapy, adopting what has already been indicated in the general population by the various international Cardiology Societies, give precise indications on the prevention and treatment of this co-morbidity, underlining the central role of statin therapy. This class of drugs, in addition to the lipid-lowering effect, exerts numerous effects on vascular tissues and blood cells. At the endothelial level, for example, statins show an anti-inflammatory action, and exert an immunomodulatory action at the monocyte-macrophage level and on lymphocytes. These activities have suggested potential different uses of statin therapy beyond the treatment of dyslipidemia, such as in the setting of autoimmune or inflammatory diseases and in HIV-1 infection.

Keywords: *HIV-1, dyslipidemia, statins, antiretroviral therapy, immune activation, chronic inflammation.*

Indirizzo per la corrispondenza

Ivano Mezzaroma

ivano.mezzaroma@uniroma1.it

Infezione da HIV-1 e rischio cardiovascolare

La normalizzazione dell'aspettativa di vita delle persone affette da infezione da Virus dell'immunodeficienza Umana di tipo 1 (HIV-1) ha portato al progressivo riconoscimento di un aumentato rischio cardiovascolare nel corso della storia naturale dell'infezione (1).

Nella *Figura 1* sono schematizzati i principali fattori implicati nello sviluppo della co-morbidità cardiovascolare nelle persone affette da infezione da HIV-1 (PLWH) che verranno successivamente analizzati.

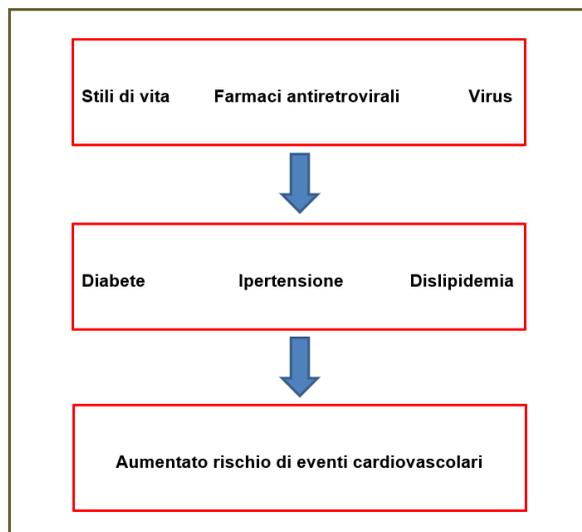


Figura 1 - Fattori implicati nell'aumento del rischio di eventi cardiovascolari in corso di infezione da HIV-1.

La dislipidemia in corso di infezione da HIV-1: ruolo del virus e della terapia

Le alterazioni dei livelli sierici di trigliceridi e colesterolo (dislipidemia) sono state descritte fin dai primi anni dell'epidemia di HIV-1. Sin dai primi anni è stato evidenziato un ruolo diretto e/o indiretto del virus stesso nello sviluppo di questo tipo di co-morbidità. Successivamente all'introduzione della terapia antiretrovirale, ed esponenzialmente dopo l'implementazione della stessa come terapia di combinazione di più classi di farmaci antiretrovirali, la descrizione degli effetti metabolici dei diversi principi attivi, sia sul metabolismo lipidico vero e proprio, sia clinicamente con la descrizione degli effetti di redistribuzione del grasso corporeo (lipoatrofia e lipodistrofia), di incremento del rischio di eventi cardiovascolari e, del tutto recentemente, con la descrizione di un eccesso di incremento del peso corporeo e di lipoaccumulo viscerale legato all'assunzione di alcuni farmaci antiretrovirali, hanno determinato la comparsa di un'ampia letteratura volta a descrivere l'incidenza ed i meccanismi patogenetici sottostanti a queste complicanze associate alla cronicizzazione dell'infezione da HIV-1.

Nella *Figura 2* è mostrato l'incremento nel tempo della letteratura scientifica sull'argomento ricercando "dyslipidemia and hiv" (estratto da PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Numerose alterazioni metaboliche sono sta-

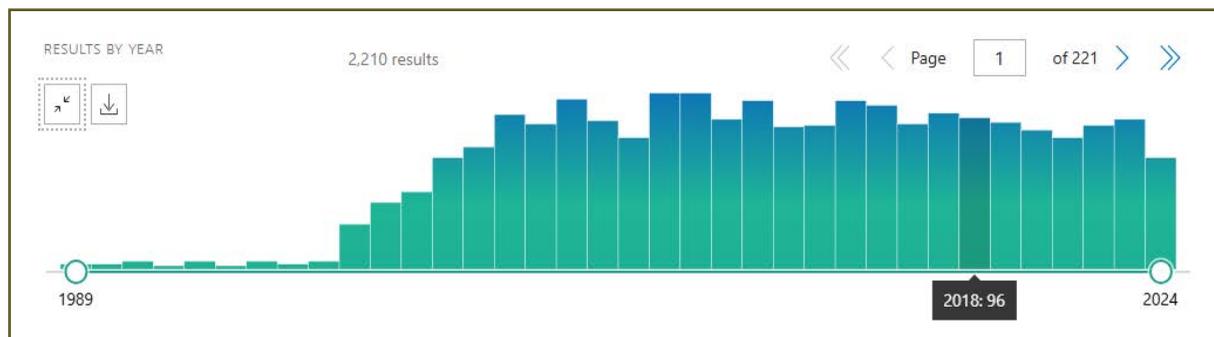


Figura 2 - Incremento della letteratura scientifica su dislipidemia e infezione da HIV-1.

te descritte in corso di infezione da HIV-1. L'infezione da parte del virus è associata ad un aumentato rischio di sviluppare obesità addominale, elevati livelli sierici di colesterolo LDL (LDL-c) e di trigliceridi (1, 2). L'alterato profilo metabolico lipidico, nella storia naturale dell'infezione da HIV-1, può essere spiegato dalla modulazione del metabolismo delle VLDL da parte di alcune citochine pro-infiammatorie (ad esempio Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) e dalla ridotta clearance dei trigliceridi (3). Non è comunque chiaro il meccanismo attraverso il quale il virus provoca l'alterazione dell'assetto lipidico, in quanto sia l'infiammazione cronica presente nel corso dell'infezione, sia il virus stesso possono concorrere a questo. Una possibile spiegazione è l'inibizione dell'efflusso del colesterolo dai macrofagi (4), tramite l'alterazione del trasportatore ABCA1 (ATP binding cassette transporter A1 dependent cholesterol efflux).

A questo scenario si aggiunge il rischio di sviluppare dislipidemia per l'esposizione alla terapia antiretrovirale (ARV) (5) (HR 1.18, 95% CI 1.07-1.30). Sebbene l'utilizzo di terapie ipolipemizzanti tra le PLWH sia ampiamente sotto-dimensionato (< 25% dei pazienti in terapia) (6), nelle più importanti linee guida per la gestione dell'infezione da HIV-1 nei soggetti adulti [European AIDS Clinical Society (EACS) 2023 Guidelines, Version 12.0, ed in quelle del Department of Health and Human Services (DHHS), Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV, February 27, 2024] (7) <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf>) l'uso delle statine e la corretta gestione dei farmaci antiretrovirali sono fortemente raccomandati, soprattutto nei soggetti con rischio cardiovascolare a 10 anni maggiore o uguale del 10%.

L'associazione tra alterazioni del metabolismo lipidico e farmaci antiretrovirali sono emerse sin dai primi anni dopo l'introduzione della terapia (8); soprattutto per alcune moleco-

le non più indicate come prima linea nella maggior parte delle linee guida internazionali (es. indinavir, lopinavir-ritonavir) (9). Tra le classi farmaceutiche presenti nell'attuale pipeline farmacologica, alcune molecole possono essere associate a comparsa di dislipidemia, anche se l'effetto delle singole molecole presenta a questo riguardo variazioni interindividuali (10). L'utilizzo degli inibitori dell'integrasi (integrase strand transfer inhibitors, INSTI) e degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI) si associa in genere a minori effetti dislipidemici rispetto ad altre classi di farmaci.

Tra gli inibitori della proteasi (protease inhibitors, PI), le molecole che richiedono un dosaggio inferiore di booster con ritonavir (darunavir e/o atazanavir) tendono ad avere un profilo più favorevole rispetto ad altri farmaci della stessa classe (11). Ciononostante darunavir-ritonavir (unico PI a comparire come regime alternativo nelle ultime linee guida EACS, come terapia nel paziente naïve) non sembra essere neutrale sull'assetto lipidico tanto quanto il raltegravir (INSTI) (12).

La patogenesi della dislipidemia correlata agli inibitori della proteasi sembra essere dovuta all'omologia della regione catalitica della proteasi di HIV-1 con la regione di due proteine umane coinvolte nel metabolismo lipidico: cytoplasmic retinoic-acid binding protein type 1 (CRABP-1) and low density lipoprotein-receptor-related protein (LRP) (13). Questa omologia sembra risultare nell'inibizione dell'attività di queste proteine e quindi nella comparsa delle manifestazioni clinico-laboratoristiche che vanno dalla iperlipidemia alla alterata redistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia, lipatrofia e/o lipoaccumulo). Questi effetti metabolici sono stati in parte controllati da quando è stata introdotta una nuova molecola come booster per i PI, il cobicistat, il cui impatto sul metabolismo lipidico è sicuramente inferiore rispetto al ritonavir. È da ricordare, per i non ad-

detti alla terapia ARV, che l'uso del cosiddetto booster in associazione ai PI è necessario per diminuire il dosaggio dei farmaci (e quindi ridurre gli effetti collaterali), migliorarne l'assorbimento e la concentrazione ematica, ed in ultima analisi ridurne la frequenza di somministrazione (oggi possibile ogni 24 ore rispetto alle prime molecole di questa classe che la prevedevano ogni 4-6 ore).

Nell'ultimo decennio la scelta dei farmaci antiretrovirali di prima linea (ma anche per quanto riguarda lo switch terapeutico cosiddetto pro-attivo) si è spostata sull'implementazione dell'uso degli INSTI e sull'inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTI) tenofovir alafenamide (TAF), in quanto queste molecole hanno un profilo metabolico più favorevole rispetto ai PI. Ciononostante, recenti studi di coorte hanno dimostrato come i regimi basati su INSTI siano associati ad un aumento del peso corporeo e ad un aumentato rischio di malattia cardiovascolare (diabete, ipertensione, steatosi epatica, iperglicemia) (14). Byonanebye DM et al hanno dimostrato come i soggetti arruolati in uno studio multicentrico di coorte (RESPOND), che assumevano terapia a base di INSTI, avevano un rischio inferiore di dislipidemia rispetto a chi assumeva PI, ma questo rischio era comunque più alto rispetto ai soggetti che erano sottoposti a regimi a base di NNRTI (15). In aggiunta, quando l'analisi veniva corretta per i diversi fattori confondenti, non si osservava una differenza significativa nell'occorrenza di eventi cardiovascolari tra le diverse classi di farmaci durante il follow up.

Nonostante la ben nota tossicità mitocondriale degli NRTI (causa tra le altre di acidosi lattica, neuropatia periferica sensitiva, pancreatite ed epatotossicità) le molecole attualmente utilizzate nella pratica clinica [tenofovir disoproxil-fumarato (TDF), lamivudina (3TC) ed emtricitabina (FTC)] non sembrano avere importanti effetti sul profilo lipidico.

La più recente formulazione di tenofovir

(TAF) sembra determinare un aumento di colesterolo totale, HDL-c e LDL-c rispetto al TDF (16). Il maggiore accumulo intracellulare del TAF rispetto al TDF potrebbe essere alla base delle alterazioni mitocondriali correlate all'aumento di peso nei soggetti che utilizzano TAF (17). Gli esteri fumarati sono potenti agonisti di GPR109A (recettore 2 dell'acido idrossicarbossilico), il quale inibisce la lipolisi nell'adipocita, diminuendo i livelli di LDL-c (18). Inoltre il TDF negli adipociti aumenta i livelli di PPAR- γ (recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi) e CCAAT/enhancer-binding proteins più del TAF, inibendo la proliferazione adipocitaria (19). TDF in combinazione con emtricitabina o lamivudina è stato associato ad un minore livello di colesterolo totale, LDL-c e trigliceridi comparato ad altri NRTI (20), tra cui abacavir (21); inoltre la co-formulazione TDF/FTC sembra avere un ruolo ipolipemizzante (anche se modesto) rispetto al placebo (22), infatti lo studio ACTG 5206 (23) ha dimostrato come nei pazienti virologicamente soppressi l'uso del TDF sia associato ad una riduzione dei livelli di LDL-c e dei trigliceridi.

In generale, tutti i farmaci, appartenenti alla classe degli INSTI, si associano a profili lipidici favorevoli. Raltegravir (INSTI di prima generazione) tra tutti gode di molti studi comparativi con molecole di altre classi (efavirenz e darunavir) che ne dimostrano tali effetti (12). In maniera simile a raltegravir, dolutegravir e bictegravir (INSTI di seconda generazione) non causano incremento significativo dei livelli lipidici in pazienti naive (24, 25).

I trial DRIVE-AHEAD e DRIVE-FORWARD (26) hanno recentemente dimostrato come il farmaco doravirina, una molecola appartenente alla classe degli NNRTI di terza generazione, rispetto ad efavirenz, determini minimi cambiamenti nei livelli di colesterolo, sottolineando l'eccellente profilo metabolico di questo farmaco particolarmente utile nel trattamento di PLWH che presentano alterazioni lipidiche ed incremento del peso corporeo.

Pertanto, nell'approccio alla terapia ARV, in accordo con quanto indicato nelle linee guida, è necessario valutare l'impatto dei farmaci sulla salute cardiovascolare e sull'assetto lipidico delle persone, sia nel soggetto naive che nello switch, pro-attivo e non, tenendo anche in opportuna considerazione le possibili interazioni farmacologiche soprattutto in un contesto di polifarmacoterapia, evento questo sempre più frequente con l'invecchiamento della popolazione.

Ruolo delle linee guida per la gestione della dislipidemia e del rischio CV nei PLWH

LDL-c: obiettivi di terapia

Una corretta gestione del rischio cardiovascolare (CV) prevede un'adeguata valutazione del profilo lipidico. Questo dovrebbe essere valutato ogni anno nei soggetti a rischio CV alto o molto alto e ogni 3-5 anni nei soggetti con rischio moderato o basso.

L'aumento dei valori di colesterolo LDL (LDL-c) è direttamente proporzionale all'incremento del rischio CV, e viceversa. L'EACS ha rilasciato nell'ottobre 2023 l'ultimo aggiornamento delle linee guida sulla gestione dell'infezione da HIV-1 e AIDS, includendo anche una revisione dell'approccio al trattamento delle dislipidemie (7). Queste includono una sezione dedicata alla gestione del rischio CV, contenente indicazioni pratiche sull'approccio terapeutico alla dislipidemia, mutate sulle nuove linee guida per la gestione delle dislipidemie prodotte congiuntamente dall'European Society of Cardiology e dall'European Atherosclerotic Society (ESC/EAS) nel 2019 (27).

Per un corretto approccio terapeutico è necessaria una preliminare valutazione e stima del rischio CV globale, cui seguirà una stratificazione in classi di rischio: ad ogni classe di rischio (basso, moderato, alto, molto alto) è assegnato un differente obiettivo terapeutico di LDL-c. Seppure tale approccio metodologico che identifica soglie di rischio consenta una mi-

gliore identificazione dei pazienti a maggiore o minor rischio CV globale, è importante rammentare che questo rischio è un continuum e che la prescrizione di farmaci ipolipemizzanti non può essere basata sui soli valori offerti dai calcolatori di rischio CV specifico (LDL-c-relato), ma deve essere indirizzata da una valutazione personalizzata del rischio CV globale. A tal proposito è fondamentale riconoscere i fattori clinici ed anamnestici che consentono di individuare soggetti appartenenti a categorie di rischio alto e molto alto, per i quali non è necessario ricorrere all'utilizzo di calcolatori per la stima del rischio cardiovascolare.

Persone a *rischio molto alto* (almeno uno dei seguenti):

1. Documentata malattia cardiovascolare:
 - Diagnosi clinica (sindrome coronarica acuta, angina stabile, rivascolarizzazione coronarica, ictus, attacco ischemico transitorio e arteriopatia periferica);
 - e/o diagnosi radiologica (placche emodinamicamente significative a livello coronarico – rilevate tramite angiografia o TC coronarica – e/o carotideo).
2. Diabete mellito con:
 - almeno un danno d'organo bersaglio;
 - o almeno 3 fattori di rischio CV maggiori;
 - DM di tipo 1 di lunga durata (>20 anni).
3. Insufficienza renale grave (eGFR <30 ml/min/1.73m²).
4. Ipercolesterolemia familiare con malattia cardiovascolare aterosclerotica o almeno un fattore di rischio CV maggiore.

Persone a *rischio alto* (almeno uno dei seguenti):

1. Singolo fattore di rischio CV marcatamente elevato:
 - Colesterolo totale > 8 mmol/L.
 - LDL >4.9 mmol/L.
 - Pressione arteriosa ≥180/110 mmHg.
2. Diabete mellito, in assenza di danno d'organo, con:
 - Durata ≥10 anni;
 - o almeno un fattore di rischio CV.

3. Insufficienza renale moderata (eGFR <60 ml/min/1.73m²).
4. Ipercolesterolemia familiare senza altri fattori di rischio CV maggiori.

Ad ogni modo, l'obiettivo di LDL-c da raggiungere deve essere personalizzato sulla base della stima del rischio CV, indipendentemente dall'approccio terapeutico utilizzato. Di seguito i target da raggiungere in funzione del livello di rischio cardiovascolare globale stimato:

1. Rischio molto alto o prevenzione secondaria: un regime terapeutico che raggiunge una riduzione del LDL-c $\geq 50\%$ dal basale e un obiettivo di LDL-c <1,4 mmol/L (<55 mg/dL).
2. Rischio alto: un regime terapeutico che raggiunge una riduzione del LDL-c $\geq 50\%$ dal basale e un obiettivo di LDL-c <1,8 mmol/L (<70 mg/dL).
3. Rischio moderato: obiettivo di LDL-c <2,6 mmol/L (<100 mg/dL).
4. Basso rischio: obiettivo di LDL-c <3,0 mmol/L (<116 mg/dL).

Interventi terapeutici nelle PLWH

Il primo passo da intraprendere per ridurre il rischio CV nelle PLWH risiede nella modifica dello stile di vita: un ridotto apporto calorico, un maggiore esercizio fisico, la riduzione del peso corporeo e la cessazione del fumo tendono ad aumentare i livelli di HDL-c; il consumo di pesce, la riduzione delle calorie, dei grassi saturi e dell'assunzione di alcol riducono invece i livelli ematici di trigliceridi. Infine, la riduzione dell'assunzione di grassi saturi nella dieta migliora i livelli di LDL-c. Qualora tali interventi non dovessero risultare efficaci, è necessario valutare se un cambiamento della terapia anti-retrovirale possa contribuire a migliorare il profilo lipidico. Solo successivamente si prenderà in considerazione l'impegno di farmaci ipolipemizzanti. Gli inibitori competitivi dell'enzima HMG-CoA (3-Hydroxy-3Methyl-Glutaryl-Coenzima A) reduttasi, anche noti come statine, rappresentano la prima linea di terapia ipoli-

pemizzante. Molecole diverse presentano diverso potere ipolipemizzante in relazione alla loro abilità di ridurre i valori di LDL-c. Ad esempio, per atorvastatina, rosuvastatina e simvastatina è atteso un range di riduzione dei valori di LDL-c di circa 1.5-2 mmol/L (60-100 mg/dL); più basso invece il range atteso per fluvastatina e pravastatina (0.8-1.5 mmol/L corrispondente a 35-60 mg/dL). La pitavastatina alla dose di 4mg/die ha recentemente dimostrato efficacia nel ridurre l'incidenza di eventi CV maggiori nelle PLWH nel trial REPRIEVE (28), uno studio di fase 3 randomizzato e controllato con pitavastatina 4 mg al giorno vs placebo volto a valutare l'incidenza di malattia CV su base aterosclerotica nei soggetti in trattamento ART di età compresa tra 40 e 75 anni e a rischio basso-intermedio secondo le stime del rischio ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease) a 10 anni utilizzando il calcolatore di rischio dell'American Heart Association e dell'American College of Cardiology (AHA/ACC) del 2013 con soglie specifiche per LDL-c (29). I risultati dello studio REPRIEVE, insieme all'osservazione che i calcolatori di rischio CV progettati utilizzando dati dalla popolazione generale sottostimano costantemente il rischio CV tra le PLWH, hanno motivato l'EACS ad implementare delle interim guidelines (2024 <https://www.eacsociety.org/guidelines/interim-guidance/>) per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari nelle PLWH di età ≥ 40 anni. In particolare, l'EACS raccomanda che il rischio CV a 10 anni venga stimato annualmente nelle PLWH di età ≥ 40 anni, utilizzando i calcolatori SCORE2 (per persone di età compresa tra 40 e 69 anni) o SCORE2-OP (per persone di età ≥ 70 anni) (30).

Quando la stima del rischio CV è $\geq 10\%$ la terapia con statine è indicata secondo le attuali linee guida EACS. I target sono quelli precedentemente indicati.

Quando la stima del rischio CV è compresa tra 5 e <10% si raccomanda una terapia con statine a intensità moderata, le opzioni includono:

pitavastatina 4 mg una volta al giorno, dove disponibile atorvastatina 20 mg una volta al giorno o rosuvastatina 10 mg una volta al giorno.

Quando la stima del rischio CV è <5% considerare una terapia con statine a intensità moderata (vedi opzioni sopra), dopo una valutazione dei rischi e benefici in accordo con la persona (Figura 3).

Relativamente al dosaggio da impiegare, è consigliabile partire con la dose minima efficace, e progressivamente aumentare fino al raggiungimento dell'obiettivo di LDL-c individuato, tenendo a mente che molecole diverse posseggono potenza diversa, per cui è possibile passare da una molecola di minore ad una di maggiore potenza al fine di mantenere dosaggi ridotti di statine prescritte. Bisogna tuttavia ricordare che le statine non sono esenti da interazioni farmacologiche con la terapia ARV, che è necessario tenere in considerazione al fine di massimizzarne l'efficacia e ridurne al minimo

gli effetti avversi (disturbi gastrointestinali, cefalea, miotossicità, fra i più frequenti). Gli NNR-TI ed i PI sono tra gli ARV più comunemente coinvolti in tale meccanismo di interazione.

La pitavastatina non presenta interazioni di rilievo con i farmaci ARV e per tale ragione potrebbe imporsi nel prossimo futuro come terapia ipolipemizzante orale d'elezione per le PLWH, soprattutto considerati i vantaggi quali la riduzione dell'attivazione immunitaria e dell'infiammazione presente a carico della parete arteriosa dimostrata in precedenti studi (31), un aumento più significativo dei livelli di HDL-c ed un minore impatto sui livelli glicemici.

Altre strategie di intervento farmacologico possono essere prese in considerazione nei casi di comprovata intolleranza alle statine (che quindi non possono essere utilizzate), o come terapia aggiuntiva alla terapia con statine già in corso, qualora questa non si dimostri sufficiente a raggiungere gli obiettivi di LDL-c

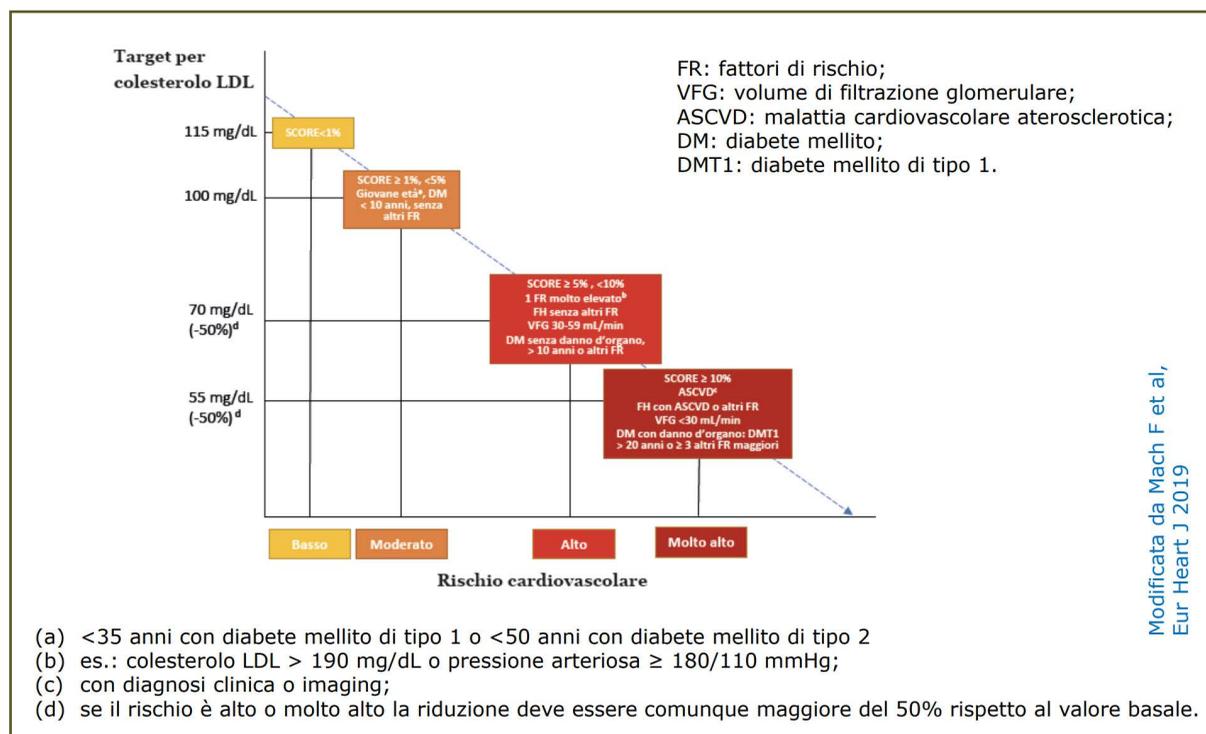


Figura 3 - Flow chart degli interventi terapeutici in base al rischio stimato di eventi CV.

individuali nonostante dosaggi massimali di statine.

In primo luogo è da considerarsi l'uso dell'ezetimibe, un inibitore dell'assorbimento intestinale del colesterolo, da solo o in associazione alle statine stesse, anche se questa molecola è dotata di un'azione ipolipemizzante ridotta rispetto alle statine: range atteso di riduzione di LDL-c di soli 0.2-0.5 mmol/L (12-20 mg/dL). Infine, per i soggetti ad alto rischio CV con intolleranza alle statine, interazioni farmacologiche tra statine ad alta intensità e terapia ARV, o in quelli che non riescono a raggiungere gli obiettivi di LDL-c con statine e/o ezetimibe, si dovrebbe considerare l'utilizzazione di un inibitore della proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK-9), come gli anticorpi monoclonali evolocumab o alirocumab; o, in alternativa, un inibitore dell'ATP-citrato-liasi (ACLY), come acido bempedoico. Mentre quest'ultimo può provocare gotta e coleditiasi, non sono segnalati particolari effetti avversi comunemente riscontrabili con l'impiego degli anticorpi monoclonali evolocumab ed alirocumab. Inoltre, per evolocumab sono disponibili dati relativi al trattamento dei PLWH (32).

Ipertrigliceridemia: obiettivi di terapia ed interventi terapeutici

A differenza di quanto visto per i valori di colesterolo, non è chiaro quale sia il contributo indipendente dei trigliceridi al rischio CV. Non sono disponibili valori target per i trigliceridi: ciononostante, valori <1.7 mmol/L (150 mg/dL) sono associati a un minor rischio CV e, analogamente, valori superiori dovrebbero suggerire al clinico di indagare altri fattori di rischio CV (pressione arteriosa sistemica, glicemia, coagulazione, fumo, alimentazione, stile di vita, predisposizione genetica).

Il trattamento con statine è raccomandato come prima scelta farmacologica per ridurre il rischio di malattie CV negli individui ad alto rischio CV con ipertrigliceridemia >2,3

mmol/L (>200 mg/dL). La conferma dell'ipertrigliceridemia deve essere ottenuta mediante valutazione lipidemica a digiuno. Trigliceridi molto elevati (>10 mmol/L o >900 mg/dL) aumentano il rischio di pancreatite, ed in tale contesto trovano indicazione i fibrati. Infine, l'icosapent etile, un estere puro dell'acido eicosapentaenoico (EPA) della famiglia degli omega-3, è indicato per ridurre il rischio CV come complemento alla terapia con statine nei pazienti a rischio molto elevato (post infarto miocardico e diabetici con un altro fattore di rischio CV) con trigliceridemia >1,7 mmol/L (150 mg/dL).

Aspetti molecolari ed effetto immunomodulante delle statine

È noto da tempo che le statine, oltre a inibire la HMG-CoA reduttasi, esercitano numerosi effetti sui tessuti vascolari e sulle cellule ematiche. La *Figura 4* sintetizza i principali effetti delle statine sull'endotelio, sulle piastrine e sulle cellule del sistema immunitario. A livello endoteliale, le statine mostrano un'azione antinfiammatoria, riducendo la produzione di specie reattive dell'ossigeno e l'attività pro-infiammatoria mediata dalla ciclossigenasi 2; parallelamente, migliorano il tono e l'omeostasi vascolare, diminuendo i livelli di endotelina 1 e inducendo la sintesi dell'ossido nitrico, favorendo così la vasodilatazione (33, 34).

A livello piastrinico, sono state osservate una riduzione della capacità di adesione e aggregazione, importanti nella patogenesi degli eventi CV, mediate dalla riduzione della produzione di trombossano A2 e del fattore piastrinico 4 (PF-4) (33).

In aggiunta, le statine esercitano rilevanti azioni antinfiammatorie sui leucociti; è stata evidenziata una riduzione del reclutamento dei macrofagi dovuta ad una ridotta produzione della chemochina MCP-1 e delle principali citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, IL-8, TNF). Ciò si traduce inoltre in una minore attivazione

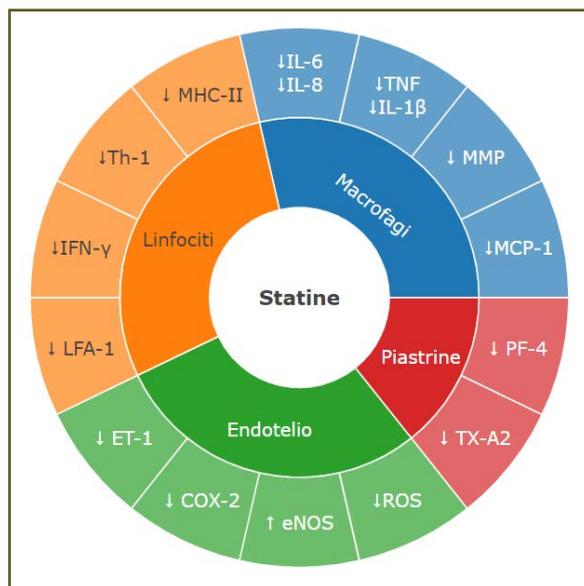


Figura 4 - Principali effetti delle statine in ambito vascolare e immunologico.

COX-2: Cicloossigenasi-2; eNOS: Ossido Nitrico Sintasi Endoteliale; ET-1: Endotelina-1; IFN-γ: Interferone gamma; IL-1β: Interleuchina 1 beta; IL-6: Interleuchina 6; IL-8: Interleuchina 8; LFA-1: Antigene Associato alla Funzione Linfocitaria 1; MHC-II: Complesso Maggiore di Istocompatibilità classe II; MCP-1: Proteina Chemoattraente dei Monociti-1; MMP: Metalloproteinasi di Matrice; PF-4: Fattore Piastrinico 4; ROS: Specie Reattive dell'Ossigeno; Th-1: Polarizzazione tipo 1; TNF: Fattore di Necrosi Tumorale; TX-A2: Trombossano A2.

macrofagica ed in una ridotta produzione di metalloproteinasi (34, 35).

Per quanto riguarda la linea linfoide, è stato osservato che le statine ostacolano una polarizzazione pro-infiammatoria di tipo 1, con conseguente riduzione della produzione di interferone gamma; questo processo è inoltre ulteriormente amplificato dalla down-regolazione delle molecole di adesione, come l'integrina LFA-1, e di molecole MHC di classe II (34, 36).

Tali attività hanno suggerito potenziali usi della terapia con statine che vanno oltre il classico trattamento delle dislipidemie, come ad esempio nel setting di malattie autoimmuni o infiammatorie (37, 38).

Oltre alla dislipidemia, un ruolo fisiopatolo-

gicamente importante nella genesi e progressione della malattia aterosclerotica è rappresentato dall'infiammazione, dall'attivazione immunitaria e dallo stress ossidativo, tutti fattori ampiamente indagati nell'infezione da HIV-1 (39). Tra i vari marcatori per la valutazione del rischio CV alcune linee guida menzionano il dosaggio della proteina C reattiva ad alta sensibilità (hsPCR), anche se questa valutazione viene suggerita in pazienti selezionati e non vi siano ancora valide stratificazioni e predizioni del rischio che ne tengano conto (40, 30). Nei pazienti con sindrome coronarica acuta inoltre, marcatori quali PCR, interleuchina (IL)-6 e IL-1 elevati sono stati visti essere correlati a prognosi intraospedaliere e a breve termine peggiori (41). Nella popolazione generale si è visto come le statine abbiano effetti antinfiammatori (42) e come questi riducano la progressione della malattia CV, al di là dei noti effetti ipolipemizzanti (43). A questo proposito importante risulta essere l'azione di alcune statine, quali l'atorvastatina, la pravastatina e la pitavastatina nella riduzione dello stress ossidativo, dell'adesione delle cellule immunitarie alla parete dell'endotelio e del reclutamento monocitario, con effetto di stabilizzazione della placca immunomediato (44). È stato inoltre osservato come l'utilizzo di alcune statine nella popolazione generale come prevenzione primaria degli eventi CV possa determinare tale beneficio anche grazie ai loro effetti antinfiammatori, risultando efficace soprattutto in coloro che presentavano bassi livelli di colesterolo ed alti livelli di PCR (45, 46). L'HIV-1 e la terapia ARV sono responsabili dell'aumentato stato infiammatorio osservato nei PLWH rispetto la popolazione generale (47) ed alcuni marcatori infiammatori, quali PCR, IL-6 e d-dimero sono stati associati a malattia CV anche in questa popolazione (48). È stato osservato come l'uso delle statine nei PLWH contribuisce alla riduzione della mortalità non solo da eventi CV, come mostrano i risultati ottenuti in una coorte di 1538 pazienti in cui l'utilizzo di questi farmaci si è dimostrato

essere associato a una riduzione della mortalità globale (49). Molte fonti dalla letteratura suggeriscono come questo effetto possa in parte derivare dall'azione immunomodulante di questa classe di farmaci.

Nel trial SATURN-HIV sono stati arruolati 147 pazienti in trattamento con farmaci ARV con livelli di LDL-c ≤ 130 mg/dL, rischio cardiovascolare a 10 anni $< 5\%$ e livelli di infiammazione elevati (PCRhs > 2 mg/dL) o indicatori di attivazione dei linfociti T (linfociti T CD8+ espressioni fenotipo CD38+/HLA-DR+ $> 18\%$); successivamente i soggetti sono stati randomizzati ad assumere 10 mg di rosuvastatina al giorno o placebo e sono stati seguiti per 96 settimane. Lo studio ha mostrato come la progressione dell'IMT carotideo fosse ridotta nel braccio dei pazienti sotto statina, mostrando come l'effetto fosse quindi indipendente dall'azione ipolipemizzante del farmaco (50). Sempre lo stesso trial nei pazienti in terapia con statina sono stati documentati valori minori di CD14 solubile (sCD14), proteina questa indice di attivazione monocitaria e predittore indipendente di mortalità nei PLWH (51). Un trial italiano ha mostrato inoltre come l'utilizzazione della rosuvastatina in combinazione a terapia ARV è associato ad

una riduzione dei marcatori di infiammazione rispetto alla sola ARV (52). In una coorte di 1031 PLWH l'utilizzo di statine senza concomitante uso di aspirina è stato associato ad una riduzione dei valori di hsPCR, di IL-6 sierica e di sCD14 (53). Lo stesso studio ha indicato come le statine con proprietà lipofile fossero maggiormente associate alla riduzione dei marcatori infiammatori. Un trial condotto negli Stati Uniti e a Porto Rico su 252 PLWH in terapia ARV con dislipidemia ha mostrato come l'uso della pitavastatina rispetto alla pravastatina riduca maggiormente alcuni marcatori di attivazione e di infiammazione vascolare (sCD14, oxLDL e Lp-PLA2) (54). Anche l'atorvastatina ha dimostrato un importante ruolo immunomodulante nei PLWH: in alcuni studi è stata infatti osservata una riduzione dell'attivazione dei linfociti T CD8+ (55), una riduzione delle cellule espressioni il CD38 (56), marker associato a progressione di malattia verso l'AIDS e alla morte (57). La *Tabella 1* riporta i dati di una recente meta-analisi che ha valutato l'impatto delle statine su diversi parametri immunologici (58).

Per quanto riguarda la conta dei linfociti T CD4+ al basale, venti studi hanno rilevato una differenza trascurabile e non significativa, con

Tabella 1

Marcatore	Numero Studi	N pazienti (Statine/ Non trattati)	Misura	Stima (IC 95%)	P value	Eterogeneità (I ²)
Conta Linfociti T CD4+ Baseline	20	886/906	SMD	-0.01 (-0.25, 0.23)	0.95	83%
Conta Linfociti T CD4+ al FU	3	57/55	SMD	-0.59 (-1.38, 0.19)	0.14	72%
Linfociti T CD8+CD38+HLA-DR+	5	72/75	SMD	1.10 (0.93, 1.28)	< 0.00001	0%
Linfociti T CD4+CD38+HLA-DR+	3	151/149	SMD	0.92 (0.32, 1.52)	0.003	81%
Rischio di <i>viral rebound</i>	16	826/852	RR	1.01 (0.98, 1.04)	0.65	0%
Colesterolo totale	9	200/203	SMD	-2.87 (-4.08, -1.65)	< 0.00001	95%

FU, Follow-up; IC, Intervallo di confidenza; RR: Rischio Relativo; SMD, differenza media standardizzata.

un'alta eterogeneità. Al follow-up, tre studi hanno riportato globalmente una differenza non significativa nella conta dei linfociti T CD4+. I linfociti T CD8+CD38+HLA-DR+ mostrano una differenza media standardizzata significativa in 5 studi (SMD 1.10, IC95% 0.93, 1.28), senza eterogeneità. Analogamente, per i linfociti T CD4+CD38+HLA-DR+, tre studi riportano una differenza significativa (SMD 0.92, IC95% 0.32, 1.52) con alta eterogeneità. Sedici studi hanno valutato l'effetto delle statine sul rischio di *viral rebound* nei pazienti con carica virale non rilevabile in terapia antiretrovirale: la stima complessiva dell'effetto non ha evidenziato un rischio significativo di *rebound*, suggerendo quindi l'assenza di effetto delle statine sul rischio di replicazione virale (RR 1.01, IC95% 0.98, 1.04). A conclusione, e come riferimento, nove studi, pur con un'alta eterogeneità, evidenziano una riduzione significativa (SMD -2.87 IC95% -4.08, -1.65) dei livelli di colesterolo totale.

È interessante notare che una successiva analisi per sottogruppi volta ad indagare le fonti dell'eterogeneità della conta dei linfociti T CD4+ al basale ha mostrato una SMD di -0.01 (IC 95%: -0.25, 0.21, $I^2 = 0\%$), con stime variabili fra -0.39 (IC95% -1.20, 0.42, uno studio) della pitavastatina e 0.06 (IC95% -0.50, 0.61, tre studi) dell'atorvastatina, suggerendo quindi un possibile effetto del tipo di molecola nello spiegare l'eterogeneità.

Similmente, l'analisi per sottogruppi sul colesterolo totale ha suggerito una riduzione dell'eterogeneità legata soprattutto al dosaggio di statina somministrata (2 mg di statine, SMD -3.32 (IC95% -4.63, 2.02, 1 studio); 40 mg di statine: SMD -3.48 (IC95% (-5.35, -1.62), 4 studi). A causa del ridotto numero di studi, non sono state eseguite analisi di sottogruppo per gli altri indici con elevata eterogeneità.

I risultati mostrano differenze statisticamente significative nei parametri immunitari solo per i linfociti T CD4+ e CD8+CD38+HLA-DR+; questi dati potrebbero essere spiegati come associati a una attivazione immunitaria indotta da

HIV-1 anche in presenza di un buon controllo dell'infezione con la terapia ARV (59).

Ciò comunque va interpretato nel contesto della nota attività immunomodulante delle statine: è stato dimostrato come esse inibiscono direttamente l'attivazione dei linfociti T mediata da MHC-II (60), oltre ad inibire il pathway di NF-kB e stimolare la produzione di ossido nitrico mediante induzione della ossido nitrico sintetasi (35).

Infine, la riduzione significativa dei livelli di colesterolo totale osservata, indipendentemente dal tipo di statina, conferma l'efficacia di questi farmaci nei PLWH e permette di concentrarsi sugli aspetti di sicurezza nella scelta della molecola. Infatti, alcune alternative come pitavastatina e fluvastatina presentano un minor rischio di interazioni farmacologiche in quanto metabolizzate dal citocromo CYP2C9, e non risentono quindi dell'inibizione del citocromo CYP3A4 mediata ad esempio dai PI. Similmente, sebbene la scelta della terapia antiretrovirale non debba essere guidata primariamente dal rischio di interazioni farmacologiche, è importante ricordare che per alcune classi, come gli INSTI o gli inibitori della fusione, non sono state riportate interazioni clinicamente significative con l'assunzione di statine (61). Tali aspetti sono da tenere in considerazione in quanto è stata riportata una gestione subottimale delle interazioni farmacologiche associate all'uso di statine, con rischio di ridotta esposizione, in quasi un terzo delle prescrizioni effettuate nelle PLWH (62).

Conclusioni

In conclusione, l'aumentato rischio di eventi cardiovascolari descritto nelle PLWH necessita di un approccio di tipo multidisciplinare, tenendo in opportuna considerazione i diversi fattori coinvolti in questo tipo di co-morbidità. La gestione della dislipidemia in questo contesto, rappresenta un momento fondamentale nella prevenzione del rischio CV e deve essere affrontata

ta in modo collegiale, con gli strumenti adeguati e “sartorializzati” sul singolo paziente considerando anche la storia terapeutica del paziente, i farmaci antiretrovirali utilizzati ed i trattamenti per le eventuali altre co-morbidità presenti. Le linee guida, sia HIV-1 specifiche sia quelle utilizzate nella popolazione generale, rappresentano un valido ed aggiornato strumento da considerare al riguardo. Certamente l'utilizzazione delle statine nella pratica clinica è di importanza

fondamentale, una volta ottenuta un'adeguata stratificazione del rischio CV, non solo per il loro effetto ipolipemizzante diretto, ma anche per il dimostrato impatto sui meccanismi dell'immuno-attivazione e sull'infiammazione cronica presente nella malattia da HIV-1.

Finanziamenti

Progetti Medi di Ateneo 2019 (Prof. Ivano Mezzaroma).

RIASSUNTO

L'infezione da HIV-1, grazie allo sviluppo della terapia antiretrovirale, oggi si è trasformata in una patologia di tipo cronico e le persone affette presentano un'aspettativa di vita pressoché sovrapponibile alla popolazione non infetta. Questo ha comportato l'osservazione di numerose co-morbidità associate all'infezione, prima tra tutte la maggiore incidenza di eventi cardiovascolari. A questo proposito la dislipidemia rappresenta uno dei principali fattori di rischio, con una patogenesi multifattoriale. La sua prevenzione e/o il suo trattamento rappresentano una delle maggiori sfide per garantire una salute ottimale alle persone con infezione da HIV-1. Le principali linee guida per la gestione della terapia antiretrovirale, mutuando quanto già indicato nella popolazione generale dalle diverse Società di Cardiologia internazionali, danno indicazioni precise sulla prevenzione e il trattamento di questa co-morbidità, sottolineando il ruolo centrale della terapia con le statine. Questa classe di farmaci, oltre all'effetto ipolipemizzante, esercita numerosi effetti sui tessuti vascolari e sulle cellule ematiche. A livello endoteliale per esempio le statine mostrano un'azione antinfiammatoria, ed esercitano una azione immunomodulante a livello monocito-macrofagico e sui linfociti. Tali attività hanno suggerito potenziali differenti usi della terapia con statine oltre al trattamento delle dislipidemie, come ad esempio nel setting di malattie autoimmuni o infiammatorie e nella infezione da HIV-1.

Parole chiave: *HIV-1, dislipidemia, statine, terapia antiretrovirale, immuno-attivazione, infiammazione cronica.*

Bibliografia

- Zhu S, Wang W, He J, Duan W, Ma X, Guan H, et al. Higher cardiovascular disease risks in people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2024; 14: 04078.
- Gelpi M, Afzal S, Lundgren J, Ronit A, Roen A, Mocroft A, et al. Higher Risk of Abdominal Obesity, Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Hypertriglyceridemia, but not of Hypertension, in People Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV): Results From the Copenhagen Comorbidity in HIV Infection Study. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018; 67 (4): 579-586.
- Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1992; 74 (5): 1045-1052.
- Mujawar Z, Rose H, Morrow MP, Pushkarsky T, Dubrovsky L, Mukhamedova N, et al. Human immunodeficiency virus impairs reverse cholesterol transport from macrophages. *PLoS Biol*. 2006; 4(11): e365.
- Husain NE, Ahmed MH. Managing dyslipidemia in HIV/AIDS patients: challenges and solutions. *HIV AIDS (Auckl)*. 2015; 7: 1-10.
- Rosenson RS, Colantonio LD, Burkholder GA, Chen L, Muntner P. Trends in Utilization of Statin Therapy and Contraindicated Statin Use in HIV-Infected Adults Treated With Antiretroviral Therapy From 2007 Through 2015. *Journal of the American Heart Association*. 2018; 7 (24): e010345.
- Ambrosioni J, Levi L, Alagaratnam J, Van Bremen K, Mastrangelo A, Waalewijn H, et al. Major revision version 12.0 of the European AIDS Clinical Society guidelines 2023. *HIV medicine*. 2023; 24(11): 1126-1136.
- Dube M, Fenton M. Lipid abnormalities. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003; 36 (Suppl 2): S79-83.

9. Pujari SN, Dravid A, Naik E, Bhagat S, Tash K, Nadler JP, et al. Lipodystrophy and dyslipidemia among patients taking first-line, World Health Organization-recommended highly active antiretroviral therapy regimens in Western India. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2005; 39 (2): 199-202.
10. Fontas E, van Leth F, Sabin CA, Friis-Moller N, Rickenbach M, d'Arminio Monforte A, et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *The Journal of infectious diseases*. 2004; 189 (6): 1056-1074.
11. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *Aids*. 2009; 23 (13): 1679-1688.
12. Oforokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaud HJ, McComsey GA, Godfrey C, et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015; 60 (12): 1842-1851.
13. Caramelli B, de Bernoche CY, Sartori AM, Sposito AC, Santos RD, Monachini MC, et al. Hyperlipidemia related to the use of HIV-protease inhibitors: natural history and results of treatment with fenofibrate. *Braz J Infect Dis*. 2001; 5 (6): 332-338.
14. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, Landovitz RJ, Smith DM, Eaton EF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2023; 329 (1): 63-84.
15. Byonanebye DM, Polizzotto MN, Maltez F, Rauch A, Grabmeier-Pfistershammer K, Wit F, et al. Associations between change in BMI and the risk of hypertension and dyslipidaemia in people receiving integrase strand-transfer inhibitors, tenofovir alafenamide, or both compared with other contemporary antiretroviral regimens: a multicentre, prospective observational study from the RESPOND consortium cohorts. *Lancet HIV*. 2024; 11 (5): e321-e332.
16. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2014; 67 (1): 52-58.
17. Gomez M, Seybold U, Roeder J, Harter G, Bogner JR. A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015-2017. *Infection*. 2019; 47 (1): 95-102.
18. Kauppinen KJ, Aho I, Sutinen J. Switching from tenofovir alafenamide to tenofovir disoproxil fumarate improves lipid profile and protects from weight gain. *Aids*. 2022; 36 (10): 1337-1344.
19. Perna A, Carleo MA, Mascolo S, Guida A, Contieri M, Sellitto C, et al. Adipocyte differentiation of 3T3-L1 cells under tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate, and integrase strand transfer inhibitors selective challenge: an in-vitro model. *Aids*. 2023; 37 (4): 561-570.
20. Crane HM, Grunfeld C, Willig JH, Mugavero MJ, Van Rompaey S, Moore R, et al. Impact of NRTIs on lipid levels among a large HIV-infected cohort initiating antiretroviral therapy in clinical care. *Aids*. 2011; 25 (2): 185-195.
21. Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, et al. SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013; 56 (11): 1637-1645.
22. Santos JR, Saumoy M, Curran A, Bravo I, Llibre JM, Navarro J, et al. The lipid-lowering effect of tenofovir/emtricitabine: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015; 61 (3): 403-408.
23. Tungsiripat M, Kitch D, Glesby MJ, Gupta SK, Mellors JW, Moran L, et al. A pilot study to determine the impact on dyslipidemia of adding tenofovir to stable background antiretroviral therapy: ACTG 5206. *Aids*. 2010; 24 (11): 1781-1784.
24. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*. 2013; 381 (9868): 735-743.
25. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; 390 (10107): 2063-2072.
26. Orkin C, Molina JM, Cahn P, Lombaard J, Supparatpinyo K, Kumar S, et al. Safety and efficacy of doravirine as first-line therapy in adults with HIV-1: week 192 results from the open-label extensions of the DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD phase 3 trials. *Lancet HIV*. 2024; 11 (2): e75-e85.
27. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification

- to reduce cardiovascular risk. *European heart journal*. 2020; 41 (1): 111-188.
28. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, Fichtenbaum CJ, Umbleja T, Aberg JA, et al. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. *The New England journal of medicine*. 2023; 389 (8): 687-699.
 29. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Lloyd-Jones DM, Blum CB, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2013.
 30. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021; 42 (34): 3227-3337.
 31. Lu MT, Ribaud H, Foldyna B, Zanni MV, Mayrhofer T, Karady J, et al. Effects of Pitavastatin on Coronary Artery Disease and Inflammatory Biomarkers in HIV: Mechanistic Substudy of the REPRIEVE Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology*. 2024; 9 (4): 323-334.
 32. Boccara F, Caramelli B, Calmy A, Kumar P, Lopez JAG, Bray S, et al. Long-term effects of evolocumab in participants with HIV and dyslipidemia: results from the open-label extension period. *Aids*. 2022; 36 (5): 675-682.
 33. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circulation research*. 2017; 120 (1): 229-243.
 34. Koushki K, Shahbaz SK, Mashayekhi K, Sadeghi M, Zayeri ZD, Taba MY, et al. Anti-inflammatory Action of Statins in Cardiovascular Disease: the Role of Inflammasome and Toll-Like Receptor Pathways. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021; 60 (2): 175-199.
 35. Mehraj V, Chen J, Routy JP. Effects of statins beyond lipid-lowering agents in ART-treated HIV infection. *Front Immunol*. 2024; 15: 1339338.
 36. Chamani S, Kooshkaki O, Moossavi M, Rastegar M, Soflaei SS, McCloskey AP, et al. The effects of statins on the function and differentiation of blood cells. *Arch Med Sc.i* 2023; 19 (5): 1314-1326.
 37. Dehnavi S, Sohrabi N, Sadeghi M, Lansberg P, Banach M, Al-Rasadi K, et al. Statins and autoimmunity: State-of-the-art. *Pharmacol Ther*. 2020; 214: 107614.
 38. Merx MW, Liehn EA, Graf J, van de Sandt A, Schaltenbrand M, Schrader J, et al. Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. *Circulation*. 2005; 112 (1): 117-124.
 39. Mazzuti L, Turriziani O, Mezzaroma I. The Many Facets of Immune Activation in HIV-1 Infection: A Multifactorial Interconnection. *Biomedicines*. 2023; 11 (1).
 40. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 139 (25): e1082-e1143.
 41. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105 (9): 1135-1143.
 42. Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nature reviews Drug discovery*. 2005; 4 (12): 977-987.
 43. Mihos CG, Pineda AM, Santana O. Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties. *Pharmacological research*. 2014; 88: 12-19.
 44. Ota H, Eto M, Kano MR, Kahyo T, Setou M, Ogawa S, et al. Induction of endothelial nitric oxide synthase, SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010; 30 (11): 2205-2211.
 45. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *The New England journal of medicine*. 2001; 344 (26): 1959-1965.
 46. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet (London, England)*. 2009; 373 (9670): 1175-1182.
 47. Mabhida SE, McHiza ZJ, Mokgalaboni K, Hanser S, Choshi J, Mokoena H, et al. High-sensitivity C-reactive protein among people living with HIV on highly active antiretroviral therapy: a systemic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*. 2024; 24 (1): 160.
 48. Vos AG, Idris NS, Barth RE, Klipstein-Grobusch K, Grobbee DE. Pro-Inflammatory Markers in Relation to Cardiovascular Disease in HIV Infection. A Systematic Review. *PloS one*. 2016; 11 (1): e0147484.
 49. Moore RD, Bartlett JG, Gallant JE. Association between use of HMG CoA reductase inhibitors and mortality in HIV-infected patients. *PloS one*. 2011; 6 (7): e21843.
 50. Longenecker CT, Sattar A, Gilkeson R, McComsey GA. Rosuvastatin slows progression of subclinical atherosclerosis in patients with treated HIV infection. *AIDS (London, England)*. 2016; 30 (14): 2195-2203.
 51. Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *The Journal of infectious diseases*. 2011; 203 (6): 780-790.

52. Calza L, Vanino E, Salvadori C, Manfredi R, Colangeli V, Cascavilla A, et al. Tenofovir/emtricitabine/efavirenz plus rosuvastatin decrease serum levels of inflammatory markers more than antiretroviral drugs alone in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients. *HIV clinical trials*. 2014; 15 (1): 1-13.
53. Hussain SK, Golozar A, Widney DP, Rappocciolo G, Penugonda S, Bream JH, et al. Effect of Statin Use on Inflammation and Immune Activation Biomarkers in HIV-Infected Persons on Effective Antiretroviral Therapy. *AIDS research and human retroviruses*. 2021; 37 (5): 357-367.
54. Toribio M, Fitch KV, Sanchez L, Burdo TH, Williams KC, Sponseller CA, et al. Effects of pitavastatin and pravastatin on markers of immune activation and arterial inflammation in HIV. *AIDS (London, England)*. 2017; 31 (6): 797-806.
55. Overton ET, Sterrett S, Westfall AO, Kahan SM, Burkholder G, Zajac AJ, et al. Effects of atorvastatin and pravastatin on immune activation and T-cell function in antiretroviral therapy-suppressed HIV-1-infected patients. *AIDS (London, England.)* 2014; 28 (17): 2627-2631.
56. De Wit S, Delforge M, Necsoi CV, Clumeck N. Down-regulation of CD38 activation markers by atorvastatin in HIV patients with undetectable viral load. *AIDS (London, England)*. 2011; 25 (10): 1332-1333.
57. Liu Z, Cumberland WG, Hultin LE, Prince HE, Detels R, Giorgi JV. Elevated CD38 antigen expression on CD8+ T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the Multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology: official publication of the International Retrovirology Association*. 1997; 16 (2): 83-92.
58. Mokgalaboni K, Phoswa WN, Yates S, Lebelo SL, Madiba S, Modjadji P. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Impact of Statin Treatment in HIV Patients on Antiretroviral Therapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20 (9).
59. Bourgeois C, Gorwood J, Olivo A, Le Pelletier L, Ca-peau J, Lambotte O, et al. Contribution of Adipose Tissue to the Chronic Immune Activation and Inflammation Associated With HIV Infection and Its Treatment. *Front Immunol*. 2021; 12: 670566.
60. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nature medicine*. 2000; 6 (12): 1399-1402.
61. Wiggins BS, Lamprecht DG, Jr., Page RL, 2nd, Saseen JJ. Recommendations for Managing Drug-Drug Interactions with Statins and HIV Medications. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017; 17 (5): 375-389.
62. Courlet P, Livio F, Alves Saldanha S, Scherrer A, Battegay M, Cavassini M, et al. Real-life management of drug-drug interactions between antiretrovirals and statins. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2020; 75 (7): 1972-1980.