

Iperensione arteriosa e dislipidemia in un paziente HIV-positivo in terapia antiretrovirale

Caso clinico

Alessandro Maloberti¹, Paolo Villa¹, Dario Dozio¹, Francesca Citterio¹,
Giorgia Grosso¹, Mauro Betelli¹, Francesca Cesana^{1,2}, Cristina Giannattasio²

Abstract

The introduction of antiretroviral therapy (ART) has substantially modified the clinical history and epidemiology of HIV infection with an important decline in infective causes of death and an increase in non-infective comorbidities particularly in cardiovascular complications. HIV infection has been related to an increased cardiovascular risk due to the presence of three factors: classic cardiovascular risk factors (shared with the general population), HIV infection itself (indirectly due to the inflammation and directly due to viral molecule) and ART-related chronic metabolic alterations.

We describe a peculiar case of metabolic alteration in an HIV infected patient on ART with particular attention to the diagnosis and therapeutic aspects.

Giving the higher cardiovascular risk of this specific population it is advisable that the clinician performs a frequent re-assessment of risk factors and cardiovascular organ damage. An early detection of metabolic alteration must lead to an aggressive specific therapy; this must be done by taking care of the HIV-infected subject fragility and the interactions with ART.

Keywords: HIV; Antiretroviral therapy; Dyslipidemia; Arterial hypertension; Cardiovascular risk

Arterial hypertension and dyslipidemia in a HIV-positive patient treated with antiretroviral therapy

CMI 2012; 6(1): 5-14

¹ Centro Iperensione Arteriosa, Clinica Medica, Ospedale San Gerardo, Monza

² Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università degli studi di Milano-Bicocca e Cardiologia IV, Ospedale Niguarda, Milano

INTRODUZIONE

L'introduzione della terapia antiretrovirale altamente efficace (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy* – HAART) ha determinato una sostanziale modifica nell'epidemiologia e nella storia naturale dell'infezione da HIV [1]. Essa ha infatti comportato una notevole riduzione della mortalità e della morbilità passando da una sopravvivenza media dalla diagnosi di 1,2 anni nel 1989 fino a oltre 16 anni nel 2003 [1].

L'aumento della sopravvivenza ha causato una cronicizzazione dell'infezione che, insieme alla diminuzione della mortalità per cause infettive, ha determinato l'insorgenza di nuove problematiche nella gestione del paziente affetto da infezione da HIV. Con-

seguentemente lo spettro delle patologie è passato a condizioni prima non note in questa popolazione quali tumori, epatopatie,

Perché descriviamo questo caso

Il paziente descritto è un tipico caso di complicanze metaboliche determinate dall'infezione da HIV e dalla terapia antiretrovirale. Bisogna sempre tenere presente che i soggetti HIV-positivi presentano un rischio cardiovascolare più elevato che nella popolazione generale: è dunque necessario sottoporli a screening più frequenti per valutare l'insorgenza di complicanze metaboliche

Corresponding author
Prof.ssa Cristina Giannattasio
cristina.giannattasio@ospedaleniguarda.it

nefropatie e patologie ossee. Queste condizioni vengono complessivamente chiamate comorbilità non infettive, e tra di esse spicca sicuramente un aumento della mortalità e morbilità cardiovascolare con un incremento del numero di eventi e del rischio cardiovascolare rispetto all'era pre-HAART e rispetto alla popolazione generale [2-4]. La patologia cardiovascolare nel soggetto HIV-positivo è rappresentata principalmente dalla miocardiopatia dilatativa, dalle pericarditi e da un processo aterosclerotico accelerato.

Nei soggetti affetti da HIV l'incremento del rischio cardiovascolare e l'aterosclerosi accelerata sarebbero causate dalla concomitanza dei fattori di rischio cardiovascolare classici, tra cui segnaliamo un'alta prevalenza di tabagismo [5,6], ma anche dalla presenza di fattori specifici per questa popolazione ovvero il virus HIV di per sé e la terapia antiretrovirale.

Il virus HIV di per sé determinerebbe un incremento del rischio sia indirettamente a causa dell'infiammazione cronica, dell'immunoattivazione e dei disturbi della coagulazione [7], sia direttamente a causa di alcune sue molecole (quali Gp120, TAT e NEF) che in studi *in vitro* hanno dimostrato di stimolare pattern pro-aterogenici [8,9]. Inoltre l'infezione virale cronica è stata associata a dislipidemia con un incremento del colesterolo totale e LDL e dei trigliceridi e con una diminuzione del colesterolo HDL [10,11].

Infine la terapia antiretrovirale è stata connessa a molteplici alterazioni metaboliche specialmente in chi assume inibitori delle proteasi (*Protease Inhibitors* – PI), in particolar modo se di vecchia generazione. La terapia cronica con PI e inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (*Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* – NRTI) è stata connessa a dislipidemia [12-14], alterazioni glucidiche fino al franco diabete [15,16], ipertensione [17], lipodistrofia [18] e sindrome metabolica [19].

Quanto questo determini un reale incremento del rischio di eventi non è ancora

chiaro: infatti gli studi in questo ambito hanno dato risultati contrastanti; se da una parte si è evidenziato un incremento del rischio di infarti miocardici acuti del 26% [20-22], dall'altra l'inizio della terapia non è stato connesso a un incremento del rischio cardiovascolare [23]. È verosimile che i diversi criteri di inclusione, endpoint e tempi di osservazione siano alla base delle differenze osservate.

Le evidenze appena individuate, insieme a una relativa giovane età di insorgenza e quindi a un notevole tempo di esposizione, hanno portato le società internazionali a stendere linee guida specifiche per questa popolazione per la valutazione del rischio cardiovascolare e per l'appropriata terapia delle alterazioni metaboliche [24,25].

Le ultime linee guida della *European AIDS Clinical Society* (EACS – ottobre 2011) [24,25] individuano una strategia di screening più aggressiva rispetto alla popolazione generale evidenziando la necessità di valutare l'anamnesi cardiovascolare, la pressione arteriosa, i lipidi plasmatici, il metabolismo glucidico e gli indici di composizione corporea (BMI, circonferenza addominale, rapporto vita/fianchi e presenza di lipodistrofia) alla diagnosi, prima di affrontare una terapia antiretrovirale, a breve distanza da ogni sua modifica e comunque almeno una volta all'anno.

In questo contesto abbiamo deciso di descrivere un caso clinico paradigmatico delle alterazioni metaboliche che si possono riscontrare nel paziente HIV-positivo in terapia antiretrovirale affrontandole sia dal punto di vista clinico-diagnostico, sia dal punto di vista terapeutico.

CASO CLINICO

Descriviamo il caso di un paziente di sesso maschile di 65 anni (B.L.) noto per infezione da HIV dal 1994 verosimilmente per trasmissione eterosessuale. È stato inizialmente

Raccomandazioni

- Valutare alla diagnosi, all'introduzione della terapia antiretrovirale, a ogni sua modifica e comunque annualmente il rischio cardiovascolare dei pazienti HIV-positivi
- Effettuare periodicamente gli accertamenti con uno studio completo dei possibili danni d'organo cardiovascolare, parimenti a quanto previsto per il paziente iperteso non HIV-positivo
- Tenere presente le interazioni della terapia antiretrovirale con i farmaci antipertensivi, ipolipemizzanti e ipoglicemizzanti (www.hiv-druginteractions.org)

seguito presso l'ospedale Niguarda in buon compenso clinico-virologico senza assumere terapia antiretrovirale fino a novembre 2006.

Da segnalare come nel 1993 il paziente abbia subito un intervento di chirurgia otorinolaringoiatrica per neoplasia della tonsilla destra con successiva radioterapia in sede. Nel 1994 subiva un ulteriore intervento per svuotamento linfonodale cervicale. Il follow-up è quindi stato sempre negativo e non sono state affrontate ulteriori radioterapie locali né chemioterapie sistemiche.

Dal punto di vista dei fattori di rischio cardiovascolare, prima di tale intervento il paziente risultava affetto da ipertensione arteriosa di I grado (pressione arteriosa - PA = 145/95 mmHg, mai sottoposta a terapia antipertensiva), era obeso di I grado (peso = 106 kg, altezza = 177 cm, BMI = 33,8 kg/m²) e fumava abitualmente 1-2 sigari al giorno (dall'età di 20 anni circa) mentre i lipidi plasmatici erano sempre risultati nella norma.

In anamnesi familiare non veniva segnalata alcuna patologia di rilievo e in modo particolare non cardiopatia ischemica, accidenti cerebrovascolari, ipertensione arteriosa, diabete mellito e dislipidemia.

Dopo l'intervento il paziente ha sospeso il consumo di sigari e ha iniziato e mantenuto una adeguata dieta ipocalorica con relativo calo ponderale fino a 85 kg (BMI = 27,1 kg/m², corrispondente a una condizione di sovrappeso). Questi provvedimenti, uniti a un programma di esercizio fisico aerobico, hanno comportato una normalizzazione dei valori di pressione arteriosa (PA = 135/85 mmHg).

Dal 13 novembre 2006 al 16 dicembre 2006 il paziente veniva ricoverato presso il reparto di malattie infettive dell'ospedale San Gerardo di Monza per comparsa di cefalea e vomito. All'esame del liquor cefalorachidiano veniva riconosciuta la presenza di *Cryptococcus neoformans* e veniva quindi trattato con amfotericina B endovena 200 mg/die per 1 mese circa.

Per la comparsa dell'infezione opportunistica e il quadro di severa immunodepressione (CD4⁺ = 41 cell/mm³, HIV-RNA = 13.000 copie/ml), il paziente rientrava nel gruppo C3 della classificazione CDC per il virus HIV [26] e, in data 28 novembre 2006, iniziava un regime di terapia antiretrovirale di combinazione altamente attiva con due NRTI (abacavir + lamivudina, 600 + 300 mg, 1 compressa alle ore 8) e un PI potenziato (lopinavir/ritonavir, 200 + 50 mg, 2 compresse alle ore 8 e 2 compresse alle ore 20).

Il paziente veniva quindi dimesso mantenendo un basso dosaggio di amfotericina B per via orale.

Nel corso di tale ricovero i lipidi plasmatici erano all'interno dei limiti di norma (colesterolo totale = 197 mg/dl, colesterolo HDL = 44 mg/dl, colesterolo LDL = 140 mg/dl e trigliceridi = 66 mg/dl).

Nel gennaio 2007 avveniva un ulteriore ricovero presso il reparto di malattie infettive del nostro nosocomio per insufficienza renale acuta prontamente regredita in seguito alla sostituzione di amfotericina B con fluconazolo e quindi molto probabilmente da imputare al primo dei due antimicotici.

Durante tale ricovero al controllo degli esami ematochimici si evidenziava completa soppressione della replicazione dell'HIV (l'HIV-RNA risultava al di sotto dei livelli di sensibilità del metodo) con una iniziale risalita dei valori di CD4⁺ (142 cell/mm³) delineando un quadro complessivo di completa risposta alla terapia antiretrovirale (*Full Responder*). Non veniva invece ripetuto il controllo della lipemia in considerazione della sua recente valutazione.

I valori di pressione arteriosa durante entrambi i ricoveri sono risultati entro i limiti di norma (in media 130/70 mmHg per il primo e 135/80 mmHg per il secondo); tuttavia tali valori erano comunque alterati dalla presenza di una patologia acuta determinante l'ospedalizzazione e quindi non sono utilizzabili ai fini delle successive valutazioni in merito all'ipertensione.

Dal punto di vista infettivologico, ai successivi controlli l'HIV-RNA si è sempre mantenuto al di sotto della sensibilità del metodo mentre i CD4⁺ sono risaliti a valori intorno a 280 cell/mm³.

Durante il successivo follow-up effettuato dagli infettivologi si assisteva, ad agosto 2008, al riscontro di dislipidemia con ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia (colesterolo totale = 310 mg/dl, colesterolo LDL = 181 mg/dl, colesterolo HDL = 94 mg/dl e trigliceridi = 236 mg/dl).

In considerazione del primo riscontro di tali alterazioni, dell'assenza di altri fattori di rischio associati, del rischio cardiovascolare complessivo (10% a 10 anni secondo la *Framingham risk score*) e delle possibili interazioni con la già avviata terapia antiretrovirale, al paziente veniva proposta una dieta ipolipidica e veniva posto in follow-up con esami ematochimici. Ai successivi controlli si assisteva a normalizzazione dei valori di trigliceridemia (174 mg/dl, mantenutosi nel-

la norma ai successivi controlli) mentre permanevano elevati i valori di colesterolemia. Nel dicembre 2009 veniva quindi proposta l'introduzione in terapia di una statina, ma il tentativo è stato limitato dall'opposizione del paziente all'assunzione di ulteriori farmaci e veniva dunque mantenuto il solo controllo semestrale degli esami ematochimici.

Nel febbraio 2010 veniva nuovamente riscontrata la presenza di ipertensione arteriosa (PA = 170/95 mmHg) che, unita alla permanenza di ipercolesterolemia, portava i colleghi infettivologi a iniziare la terapia con perindopril 4 mg 1 volta al giorno. Si assisteva a un incompleto controllo pressorio (PA = 150/90 mmHg) per cui l'inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) veniva sostituito con la sua associazione con un diuretico risparmiatore di potassio (perindopril/indapamide), poi sospeso per comparsa di iperkaliemia.

In considerazione della mancata risposta clinica il paziente veniva inviato per una valutazione presso il centro dell'ipertensione arteriosa e del rischio cardiovascolare come spesso avviene nel nostro nosocomio grazie alla presenza di una stretta e assodata collaborazione tra le due unità operative.

Nell'attesa della nostra visita il paziente veniva sottoposto a monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore (marzo 2011), che confermava la presenza di pressione arteriosa severamente aumentata per la sistolica e moderatamente aumentata per la diastolica (pressione arteriosa media 24 h = 158/88 mmHg, media diurna = 162/90 mmHg, media notturna = 149/83 mmHg).

Sempre nel marzo 2011 il paziente veniva quindi valutato presso il nostro centro dell'ipertensione arteriosa per l'ottimizzazione della terapia. Alla nostra valutazione abbiamo riscontrato una pressione arteriosa di 160/100 mmHg in clinostatismo e 165/90 mmHg in ortostatismo.

All'esame obiettivo si riscontrava la presenza di soffio sistolico 1-2/6 irradiato alle carotidi mentre la restante obiettività risultava nella norma. Non era presente alcun segno di lipoatrofia o lipoipertrofia alla valutazione clinica.

Il riscontro di valori pressori così elevati, unito allo scarso potere antipertensivo di perindopril, ci ha portato a effettuare modifiche alla terapia antipertensiva sostituendo l'ACE-I con un farmaco della stessa classe ma con maggior effetto ipotensivo (ramipril 5 mg, 1 compressa alle ore 8) rimandando l'associazione di più farmaci nel caso di mancata risposta.

In considerazione degli elevati valori di colesterolo, è stato anche introdotto un farmaco ipolipemizzante a basso dosaggio, preferendo atorvastatina 10 mg, che questa volta non veniva rifiutato dal paziente. Come verrà discusso nella successiva sezione, è stato scelto questo specifico principio attivo in quanto libero da interazioni con la terapia antiretrovirale del paziente.

Veniva iniziata inoltre terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico 100 mg, in considerazione dell'elevato rischio cardiovascolare stimato a 10 anni secondo le linee guida della società europea di ipertensione arteriosa e della società europea di cardiologia (ESH/ESC 2007-2009) [27,28]. In aggiunta veniva raccomandata una dieta ipolipidica, iposodica e ipocalorica, attività fisica aerobica regolare (3 volte a settimana per 30-45 minuti) e completamento degli accertamenti con valutazione del danno d'organo cardiovascolare tramite esecuzione di esami ematochimici, elettrocardiogramma, ecocolordoppler dei tronchi sovraortici, ecocolordoppler cardiaco e valutazione della rigidità aortica tramite lo studio della velocità dell'onda di polso (*Pulse Wave Velocity* - PWV) come consigliato dalle già citate linee guida ESH/ESC [27,28]. Dato il ripresentarsi dell'ipertensione arteriosa in età avanzata associata agli elevati valori (ipertensione arteriosa di II grado) è stato inoltre effettuato uno screening delle principali cause di ipertensione secondaria (iperaldosteronismo, feocromocitoma e ipercortisolismo), come indicato dalle linee guida della *Endocrine Society* [29].

Agli esami ematochimici si assisteva a un iniziale decremento dei valori della lipemia (colesterolo totale = 240 mg/dl, colesterolo LDL = 124 mg/dl, colesterolo HDL = 90 mg/dl, trigliceridi = 130 mg/dl) senza elevazione dei valori di CPK (105 U/l). L'indice di insulino-resistenza HOMA è risultato nella norma (*HOMeostatic Model Assessment*) [30] (glicemia = 95 mg/dl, insulina = 5,1 microUI/ml, HOMA = 1,19), così come l'esame emocromocitometrico, la funzione renale ed epatica.

Sempre agli esami ematochimici sono state escluse le cause più comuni di ipertensione secondaria (metanefrine e cortisolo urinario, aldosterone e renina sono infatti risultati nella norma).

L'elettrocardiogramma evidenziava la presenza di ritmo sinusale (frequenza cardiaca 80 bpm) e di blocco di branca destra completo. All'ecocardiogramma veniva riscontrata

una massa ventricolare sinistra indicizzata alla superficie corporea oltre i limiti di norma (LVMI = 165,19 g/m²) in un quadro di ipertrofia concentrica (rapporto spessore/raggio del ventricolo sinistro, H/R = 0,48). Inoltre veniva riscontrato un pattern diastolico pseudonormalizzato.

Veniva poi eseguita un'ecografia dei tronchi sovraortici con riscontro a destra di una piccola placca eccentrica a margini regolari a livello della carotide comune determinante stenosi del 20% circa; sempre a destra alla biforcazione veniva rilevata una placca isocogena a margini regolari che si estendeva alla carotide interna determinante stenosi massima del 30% [31]. A sinistra vi era la presenza di bulbo di placca iperecogena eccentrica estesa alla carotide interna determinante accelerazione di flusso (PSV = 1,25 m/s) come da stenosi del 50% per criteri velocimetrici [32] (Figura 1). Lo spessore miointimale (*Intima Media Thickness* – IMT) a sinistra era risultato essere aumentato (1,07 mm) mentre a destra non veniva misurato per presenza di placche nella sede di misura (2 cm dal bulbo carotideo sulla parete distale).

Dal punto di vista renale era presente una lieve microalbuminuria (42,8 mg/die) con funzione renale nella norma (clearance calcolata secondo formula di Cockcroft-Gault = 183 ml/min).

Come consigliato dalle linee guida ESH-ESC [27,28] nel nostro centro viene eseguita anche la PWV, che è risultata oltre i limiti di norma (13,1 m/s) sia secondo la classificazione ESH/ESC [27] sia secondo i nuovi valori di norma recentemente pubblicati [33].

Secondo le linee guida ESH-ESC [27,28] il rischio cardiovascolare stimato a 10 anni è risultato essere molto elevato, portando dunque il target pressorio del paziente a 130/80 mmHg mentre, secondo i criteri NCEP ATP-III del 2001 [34] il colesterolo LDL del paziente dovrebbe essere inferiore a 100 mg/dl (70 mg/dl secondo la revisione del 2004 [35] e secondo le linee guida della società europea di cardiologia e della società europea dell'aterosclerosi ESC/EAS 2011 [36]). È stata quindi aumentata la posologia sia dell'ACE-I (sino a raggiungere 10 mg/die) sia di atorvastatina, raggiungendo il dosaggio di 40 mg/die. Nella Tabella I sono riportate le terapie assunte dal paziente tra il 1994 e il 2011.

A seguire si assisteva a parziale raggiungimento del target pressorio (PA = 135/85 mmHg) e del colesterolo LDL (a settembre

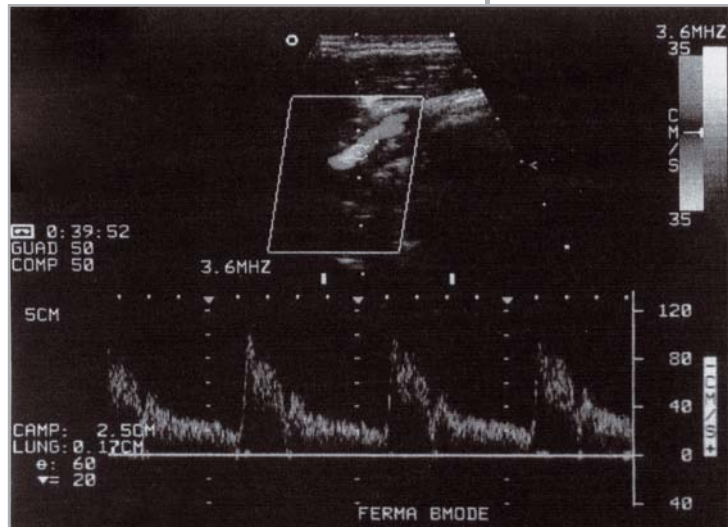


Figura 1. Immagine ecocolor Doppler del bulbo e dell'arteria carotide interna sinistra

2011: colesterolo totale = 210 mg/dl, colesterolo HDL = 90 mg/dl, colesterolo LDL = 107 mg/dl, trigliceridi = 65 mg/dl) senza che venissero evidenziati effetti collaterali indesiderati dei farmaci utilizzati.

Periodo	Terapia introdotta
1994-2006	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta ipocalorica • Esercizio fisico aerobico
Nov 2006	<ul style="list-style-type: none"> • Amfotericina B ev • Abacavir + lamivudina • Lopinavir/ritonavir
Dic 2006	<ul style="list-style-type: none"> • Amfotericina B orale (in sostituzione di amfotericina ev)
Gen 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Fluconazolo (in sostituzione di amfotericina B)
Ago 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta ipolipidica • Follow-up con esami ematochimici
Feb 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Perindopril → poi sospeso
Mar 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Perindopril/indapamide → poi sospeso • Ramipril • Atorvastatina • Acido acetilsalicilico • Raccomandata dieta ipolipidica, iposodica e ipocalorica • Raccomandata attività fisica aerobica regolare

DISCUSSIONE

Il caso clinico da noi presentato individua le tipiche complicanze metaboliche presenti nel paziente HIV-positivo a distanza di anni dall'infezione e dall'inizio della terapia antiretrovirale.

Al di là dell'interesse scientifico relativo al ruolo del virus HIV di per sé e della terapia antiretrovirale nella genesi di queste altera-

Tabella I. Riassunto delle terapie assunte dal paziente tra il 1994 e il 2011

Altri fattori di rischio, danno d'organo o presenza di patologia concomitante	Pressione arteriosa (mmHg)				
	Normale (PAS = 120-129 o PAD = 80-84)	Normale-alta (PAS = 130-139 o PAD = 85-89)	Grado 1 (PAS = 140-159 o PAD = 90-99)	Grado 2 (PAS = 160-179 o PAD = 100-109)	Grado 3 (PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110)
Nessun fattore di rischio aggiunto	Rischio nella media	Rischio nella media	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto elevato
1-2 fattori di rischio	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto molto elevato
≥ 3 fattori di rischio, SM, danno d'organo o diabete	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto molto elevato
Malattia CV o renale	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato

Tabella II. Definizione del rischio cardiovascolare secondo le linee guida ESH-ESC 2007. Modificato da [27]

zioni, il caso descritto presenta importanti implicazioni cliniche.

La presenza della patologia cronica infiammatoria sistemica, della terapia antiretrovirale e delle sue molteplici interazioni farmacologiche, la non sempre buona compliance al trattamento e le problematiche psicologiche e sociali spesso comuni in questi pazienti pongono al medico la necessità di un maggior grado di attenzione sia dal punto di vista diagnostico sia terapeutico.

Secondo le già citate linee guida dell'EACS [24,25], nel nostro caso, gli esami ematochimici già richiesti dagli infettivologi sarebbero stati sufficienti alla completa stadiazione delle complicanze metaboliche del paziente. Se invece seguiamo le linee guida ESH/ESC [27,28], queste ci indicano la necessità di effettuare ulteriori valutazioni ai fini di avere un quadro completo dell'albero cardiovascolare.

Benché le alterazioni metaboliche descritte nel nostro paziente siano presenti solo da alcuni anni all'esecuzione degli esami ecografici, è stata evidenziata la presenza di danno d'organo specifico. Infatti, a livello cardiaco è stata evidenziata la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra concentrica mentre a livello carotideo la presenza addirittura di una placca della carotide interna sinistra determinante stenosi del 50%.

Non bisogna naturalmente escludere l'influenza del pregresso tabagismo e obesità ma, come già ribadito, lo scopo di questo articolo non è quello di valutare l'eziologia delle alterazioni metaboliche e dei danni d'organo prima viste.

Nonostante sia stata recentemente descritta un'equazione specifica per i pazienti HIV positivi (*DAD 5 Years Estimated Risk Calculator*) [37], che tiene conto anche dell'assun-

zione pregressa e attuale di antiretrovirali, le linee guida EACS [24,25] consigliano, per la valutazione del rischio cardiovascolare a 10 anni, l'utilizzo dell'equazione di Framingham.

Un metodo più semplice per predire il rischio cardiovascolare è quello a categorie riportato nelle linee guida ESH/ESC [27,28] (Tabella II). Prima dell'esecuzione degli esami ecografici, il rischio cardiovascolare a 10 anni era stimato come moderato, mentre dopo l'esecuzione di un completo screening cardiovascolare la presenza del danno d'organo porta a collocare il paziente in una categoria superiore con un rischio cardiovascolare elevato.

Questa modifica non è importante solo dal punto di vista prognostico ma anche per la necessità di intraprendere un più frequente monitoraggio clinico-strumentale e per la presenza di obiettivi terapeutici più stretti.

Il passaggio alla categoria di rischio elevata comporta infatti un diverso target pressorio e dei lipidi plasmatici che, come già visto, dovrebbero raggiungere livelli inferiori a 130/80 mmHg e 100 mg/dl di colesterolo LDL [27,28,34,35].

Il raggiungimento di questi target è spesso difficile già nel paziente HIV-negativo [38] e risulta essere ulteriormente complesso nel paziente sieropositivo. La sfida terapeutica è posta dalle problematiche di compliance e dalla contemporanea assunzione della terapia antiretrovirale che presenta importanti interazioni farmacologiche in particolare con antipertensivi e ipolipemizzanti.

Per quanto riguarda la terapia antipertensiva è importante segnalare che non siano mai stati affrontati studi specifici sull'argomento nei pazienti HIV-positivi e quindi come si applichino a essi le informazioni note per la popolazione generale.

In un campo come quello delle interazioni farmacologiche, gravato da un alto rischio di importanti reazioni avverse anche mortali, l'aggiornamento delle informazioni è cruciale e pertanto rimandiamo al sito internet hiv-drug interactions [39] mentre ci limiteremo a riportarne alcune a titolo di esempio.

Sono state riscontrate interazioni tra dozazosina e praticamente tutti i PI e gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (*Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* – NNRTI) mentre nessuna interazione è stata segnalata con gli NRTI.

Tra i diuretici è importante segnalare le interazioni di furosemide con i PI, NNRTI e NRTI (emtricitabina, lamivudina e tenofovir), mentre nessuna è stata riportata per amiloride.

Gli ACE-I si sono rivelati sicuri se assunti contemporaneamente a tutte le classi di farmaci antiretrovirali mentre tra i sartani solo candesartan, olmesartan e valsartan sono assolutamente liberi da interazioni.

È bene evitare la somministrazione di calcioantagonisti in associazione con PI (specialmente quando questi siano *boosted* dalla presenza di ritonavir, poiché sono tutti farmaci metabolizzati dal medesimo isoenzima del citocromo P450) e NNRTI mentre nessuna interazione è stata notata con gli NRTI.

Infine le interazioni tra beta-bloccanti e PI e NNRTI sono complesse e rimandiamo al sito prima indicato per maggiori informazioni.

Nel nostro specifico caso è stata scelta una terapia con ACE-I poiché di provata efficacia e sicuramente libera da interazioni con i farmaci antiretrovirali.

Per la terapia della dislipidemia sono stati affrontati studi specifici in questa sottopopolazione e, successivamente al fallimento della terapia dietetica e comportamentale, due strategie differenti sono state evidenziate per questa problematica.

Da una parte abbiamo la possibilità di modificare la terapia antiretrovirale sostituendo farmaci noti per determinare lo sviluppo di dislipidemia con farmaci più innocui dal punto di vista metabolico. In queste alterazioni sono stati sicuramente implicati gli NRTI (e in particolar modo gli analoghi timidinici zidovudina e stavudina) [14] e i PI [13], mentre gli NNRTI hanno dimostrato una minor influenza sul profilo lipidico associandosi anche a un incremento dei valori di colesterolo HDL [40-42]. Pertanto le modifiche consigliate sarebbero quelle di passare da un NRTI timidinico o abacavir

a tenofovir o di propendere per un regime privo di NRTI; altrimenti si può decidere di sostituire la componente PI della terapia con un PI meno noto per determinare effetti metabolici, con un NNRTI o con l'unica molecola della nuova classe degli inibitori delle integrasi (raltegravir) [24,25].

Strategia alternativa è quella dell'introduzione della terapia ipolipemizzante con statine o fibrati. Ancora oggi è dibattuto nella comunità scientifica internazionale quale delle due strategie sia la migliore dal punto di vista dell'efficacia, della compliance e degli effetti collaterali. L'EACS consiglia un tentativo di modifica della terapia antiretrovirale nel caso il rischio cardiovascolare a 10 anni sia molto elevato (maggiore del 20%); altrimenti viene consigliata l'introduzione di un farmaco ipolipemizzante, che si è dimostrata la strategia più efficace e gravata da una minore frequenza di eventi collaterali [43,44].

La decisione va comunque presa di comune accordo con il paziente tenendo presente le caratteristiche della sua infezione (principalmente soppressione virale e presenza di resistenze ai farmaci) e la compliance. Nel nostro caso la stabilità della soppressione della replicazione virale da alcuni anni ha portato alla decisione di introdurre una statina.

Nel caso sia presa questa decisione è importante ricordare come le statine siano metabolizzate da isoenzimi del citocromo P450 implicati nella metabolizzazione dei PI. Assolutamente controindicate sono simvastatina e lovastatina, mentre tutte le altre presentano interazioni variabili con i PI e NNRTI, per cui si rimanda al sito prima visto per maggiori indicazioni [39]. L'induzione/inibizione del citocromo P450 da parte di PI e NNRTI porta l'EACS a indicare dosi di inizio più elevate o ridotte in base alla specifica statina e alla classe di farmaci antiretrovirali utilizzata [24,25]. Di particolare importanza in questi pazienti è anche un più stretto monitoraggio delle fosfocreatinchinasi (CPK) proprio per le possibili interazioni. I fibrati presentano importanti interazioni con gli NRTI, che vanno tenute presenti nel caso siano scelti come terapia per la dislipidemia.

Nel nostro paziente nessuna alterazione è stata riscontrata per quanto riguarda il metabolismo glucidico, ma è fondamentale segnalare come la terapia ipoglicemizzante non si discosti da quella del paziente sieronegativo, necessitando primariamente di una

buona dieta e di modifiche comportamentali. Nel caso sia necessaria l'introduzione di farmaci è essenziale tenere presente le interazioni con la terapia antiretrovirale in particolare di metformina con gli NRTI (entrambe in grado di determinare acidosi lattica) [45]. I tiazolidindioni invece sono stati implicati in alterazioni del profilo lipidico, per cui andrebbero evitati (per quanto possibile) nel paziente ad alto rischio cardiovascolare [46], oltre a presentare interazioni farmacocinetiche con gli NNRTI e i PI.

CONCLUSIONI

Possiamo quindi concludere ribadendo che il paziente HIV-positivo presenta un rischio cardiovascolare incrementato determinato dalla presenza dei classici fattori di rischio, condivisi con la popolazione generale, ma anche di fattori specifici per questa popolazione, quali l'infezione HIV di per sé e la terapia antiretrovirale.

Questo pone dunque la necessità di uno screening metabolico più aggressivo rispetto alla popolazione generale, che non si limiti alla valutazione clinica e all'esecuzione di esami ematochimici (come indicato dalle linee guida EACS [24,25]), ma che sia implementato anche con uno studio cardiovascolare completo (ecocardiocolordoppler, ecocolorodoppler dei tronchi sovraortici, PWV e funzione renale) [27,28].

Un'identificazione precoce delle complicanze metaboliche deve portare a un'appropriata terapia, che deve tenere presente le particolarità del paziente HIV-positivo, ponendo particolare attenzione alle interazioni con la terapia antiretrovirale.

DISCLOSURE

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

Punti chiave

- Il paziente HIV-positivo presenta un rischio cardiovascolare incrementato rispetto alla popolazione generale
- Oltre alla presenza dei classici fattori di rischio cardiovascolare sono presenti fattori specifici per questa popolazione quali l'infezione HIV di per sé e la terapia antiretrovirale
- Importanza della identificazione precoce delle complicanze metaboliche-cardiovascolari attraverso uno screening metabolico più aggressivo rispetto alla popolazione generale, non limitato alla valutazione clinica e all'esecuzione di esami ematochimici (come indicato dalle linee guida EACS) ma implementato da uno studio cardiovascolare completo (ecocardiocolordoppler, ecocolorodoppler dei tronchi sovraortici, PWV (Pulse Wave Velocity) e funzione renale)
- Appropriata terapia che deve tenere presente le particolarità del paziente HIV-positivo ponendo particolare attenzione alle interazioni con la terapia antiretrovirale (www.hiv-druginteractions.org)

BIBLIOGRAFIA

1. Schneider MF, Gange SJ, Williams CM, Anastos K, Greenblatt RM, Kingsley L, et al. Patterns of the hazard of death after AIDS through the evolution of antiretroviral therapy: 1984-2004. *AIDS* 2005; 19: 2009-18
2. Barbaro G. Reviewing the cardiovascular complications of HIV infection after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005; 5: 337-43
3. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 1120-6
4. Rasmussen LD, Engsig FN, Christensen H, Gerstoft J, Kronborg G, Pedersen C, et al. Risk of cerebrovascular events in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. *AIDS* 2011; 25: 1637-46

5. Savès M, Chêne G, Ducimetière P, Leport C, Le Moal G, Amouyel P, et al; French WHO MONICA Project and the APROCO (ANRS EP11) Study Group. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 292-8
6. Lichtenstein K, Armon C, Buchacz K, Moorman A, Wood K, Brooks J and HIV Outpatient Study Group. Analysis of cardiovascular risk factor in the HIV outpatient study cohort. Presented at: 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection (CROI), Denver, USA, 2006. Abstract
7. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5: 4
8. Duffy P, Wang X, Lin PH, Yao Q, Chen C. HIV Nef protein causes endothelial dysfunction in porcine pulmonary arteries and human pulmonary artery endothelial cells. *J Surg Res* 2009; 156: 257-64
9. Paladugu R, Fu W, Conklin BS, Lin PH, Lumsden AB, Yao Q, et al. Hiv Tat protein causes endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *J Vasc Surg* 2003; 38: 549-55
10. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989; 86: 27-31
11. El-sadr WM, Mullin CM, Carr A, Gibert C, Rappoport C, Visnegarwala F, et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort. *HIV Med* 2005; 6: 114-21
12. Shafran SD, Mashinter LD, Roberts SE. The effect of low-dose ritonavir monotherapy on fasting serum lipid concentrations. *HIV Med* 2005; 6: 421-5
13. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: 35-43
14. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al; 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 191-201
15. Lee GA, Rao M, Mulligan K, Lo JC, Aweeka F, Schwarz JM, et al. Effects of ritonavir and amprenavir on insulin sensitivity in healthy volunteers. *AIDS* 2007; 21: 2183-90
16. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, et al; Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. 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: 1224-9
17. Crane HM, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medication associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; 20: 1019-26
18. Podzamczar D, Ferrer E, Sanchez P, Gatell JM, Crespo M, Fisac C, et al; ABCDE (Abacavir vs. d4T (stavudine) plus efavirenz) Study Team. Less lipoatrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 139-47
19. Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E, Facchetti R, Rosella E, Franzetti M, et al. HIV and metabolic syndrome. A comparison with general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 426-31
20. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, D'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al; Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 1993-2003
21. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008; 371: 1417-26
22. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, 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. *JID* 2010; 201: 318-30
23. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 348: 702-10
24. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, et al; EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic disease in HIV. *HIV Med* 2008; 9: 72-81
25. www.europeanaidsclinicalociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines-6.pdf

26. Centers for Disease Control (CDC). Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections.
27. 2007 Guidelines for Management of Arterial Hypertension <http://www.eshonline.org/Guidelines/ArterialHypertension.aspx>
28. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *European Society of Hypertension. J Hypertens* 2009; 27: 2121-58
29. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al; Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3266-81
30. Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, Stern MP, Miettinen H. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1138-41
31. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New Engl J Med* 1991; 325: 445-53
32. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI. Carotid artery stenosis: greyscale and Doppler ultrasound diagnosis – society of radiologists in ultrasound consensus conference. *Radiology* 2003; 229: 340-6
33. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010; 31: 2338-50
34. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97
35. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39
36. The task force of the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-818
37. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S, et al; for the DAD study group: Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17: 491-501
38. Grassi G, Seravalle G, Mancia G. Blood pressure control and antihypertensive treatment. *Curr Vasc Pharmacol* 2011 Oct 21. [Epub ahead of print]
39. www.hiv-druginteractions.org
40. Van LF, Phanuphak P, Stroes E, Gazzard B, Cahn P, Raffi F, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1. *PLoS Med* 2004; 1: e19
41. El Hadri K, Glorian M, Monsempes C, Dieudonné MN, Pecquery R, Giudicelli Y, et al. In vitro suppression of the lipogenic pathway by the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz in 3T3 and human preadipocytes or adipocytes. *J Biol Chem* 2004; 279: 15130-341
42. Franssen R, Sankatsing RR, Hassink E, Hutten B, Ackermans MT, Brinkman K, et al. Nevirapine increases high density lipoprotein cholesterol concentration by stimulation of apolipoprotein A-I production. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 1336-41
43. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, Tampellini L, Sebastiani T, Pocaterra D, et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipidlowering therapy for the management of dyslipidemia. *AIDS* 2005; 19: 1051-8
44. Van der Valk N, Friis-Møller, Sabin C, Dabis F, D'Arminio Monforte A, Weber R, et al. Effect of interventions to improve dyslipidemia. Presented at: 8th International Congress on Drug Therapy in HIV infection; Glasgow, K, 2006. Abstract
45. Tebas P. Insulin resistance and diabetes mellitus associated with antiretroviral use in HIV infected patients: pathogenesis, prevention and treatment options. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49: S86-S92
46. Mulligan K, Yang Y, Wininger DA, Koletar SL, Parker RA, Alston-Smith BL, et al. Effects of metformin and rosiglitazone in HIV-infected patients with hyperinsulinemia and elevated waist/hip ratio. *AIDS* 2007; 21: 47-57