

Infezione da HIV: problematiche emergenti e nuovi obiettivi

Leonardo Calza, Roberto Manfredi, Francesco Chiodo

Riassunto. La terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) ha avuto un impatto notevole sulla storia naturale dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), conducendo ad una marcata riduzione della morbilità e della mortalità ad essa correlate, anche se essa è frequentemente associata a complicanze cliniche e metaboliche. La sindrome da ridistribuzione del grasso corporeo o lipodistrofia, l'iperlipidemia, l'insulino-resistenza e il diabete sono stati frequentemente descritti nei pazienti trattati con i nuovi potenti regimi antiretrovirali. Le potenziali conseguenze a lungo termine delle alterazioni metaboliche associate all'HAART non sono del tutto note, ma un aumento del rischio di eventi coronarici precoci è stato osservato nei giovani pazienti HIV-positivi trattati con HAART. Dall'altro lato, l'uso delle potenti e costose terapie di associazione nei paesi in via di sviluppo è molto limitato e non in grado di rallentare l'espansione dell'epidemia di AIDS, conducendo alla disperata necessità di un vaccino. Nonostante 20 anni di sforzi, la strada è ancora molto lunga, anche se sono stati compiuti notevoli progressi nella comprensione di questo problema.

Parole chiave. AIDS, HIV, lipodistrofia, terapia antiretrovirale, vaccino anti-HIV.

Summary. *HIV infection: emerging issues and new challenges.*

Highly active antiretroviral therapy (HAART) has had a significant impact on the natural history of human immunodeficiency virus (HIV) infection, leading to a remarkable decrease in its morbidity and mortality, but is frequently associated with clinical and metabolic complications. Fat redistribution syndrome or lipodystrophy, hyperlipidaemia, insulin resistance and diabetes have been extensively reported in subjects treated with new, potent antiretroviral regimens. The potential long-term consequences of HAART-associated metabolic alterations are not completely understood, but an increased risk of premature coronary artery disease has been reported in young HIV-positive persons receiving HAART. On the other hand, the use of potent and expensive antiretroviral combinations in developing countries is very restricted and is unlikely to slow the AIDS pandemic, leading to a desperate need for a vaccine. Despite 20 years of effort, it is still a long way off, even also considerable progress has been made in understanding this problem.

Key words. AIDS, antiretroviral therapy, HIV, lipodystrophy, AIDS vaccine.

L'infezione da HIV, oggi

La pandemia dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), dopo 25 anni dalla sua iniziale descrizione, lungi dall'essere stata ricondotta entro dimensioni stabili e contenute, è ancora oggi un'emergenza sanitaria in continua espansione e caratterizzata da una variabilità assai dinamica. La sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) è inoltre, tuttora, una delle più frequenti cause al mondo di morte per malattie infettive e in assoluto una delle più frequenti cause di decesso in età giovanile.

Questo sorprendente dinamismo deriva dalla natura estremamente eterogenea e composita del-

la pandemia in corso, che è in realtà una costellazione polimorfa di numerose sub-epidemie derivanti dai molteplici e diversificati fattori biologici, comportamentali, sociali e culturali con cui l'infezione si confronta nelle diverse popolazioni e nelle diverse aree geografiche.

In base ai dati dell'UNAIDS, un'agenzia facente capo all'Organizzazione delle Nazioni Unite, dal 1981 (anno in cui sono stati descritti i primi casi della malattia) alla fine dell'anno 2005 l'infezione da HIV/AIDS ha causato complessivamente nel mondo oltre 25 milioni di morti, di cui circa l'80% nell'Africa Sub-Sahariana, il 14% nel Sud-Est Asiatico, il 4% nell'America Latina e il 3% nell'America Settentrionale e nell'Europa Occidentale.

Nel solo anno 2005 vi sono stati circa 3 milioni di morti per AIDS, di cui 2,3 milioni (76,7%) nell'Africa Centrale e Meridionale, 400 mila nel Sud-Est Asiatico, 80 mila nell'America Latina, 23 mila nell'Europa Orientale, 20 mila nel Nord America e 6800 nell'Europa Occidentale.

Secondo le più recenti stime, alla fine dell'anno 2005 vi erano nel mondo complessivamente circa **39 milioni di adulti e bambini viventi con infezione da HIV/AIDS**, di cui 24,5 milioni (62,8%) nell'Africa Sub-Sahariana, 7,6 milioni (19,5%) nel Sud-Est Asiatico, 1,6 milioni (4,1%) nell'America Latina, 1,3 milioni (3,3%) nell'America Settentrionale, 720 mila (1,8%) nell'Europa Occidentale e Centrale, 1,5 milioni (3,8%) nell'Europa Orientale e nell'Asia Centrale. Secondo queste stime, circa il 90% delle persone attualmente viventi con infezione da HIV risiederebbe in paesi in via di sviluppo o a basso tenore di vita socio-economico (Africa, America Latina, Europa Orientale, Asia), in cui l'accesso alle moderne e costose terapie antiretrovirali è generalmente precluso.

Sempre nell'anno 2005 si sarebbero verificate in tutto il mondo circa **4 milioni di nuove infezioni** da HIV di cui ben 2,7 milioni (67,5%) nell'Africa Sub-Sahariana, 830 mila (20,7%) nel Sud-Est Asiatico, 220 mila (5,5%) nell'Europa Orientale e nell'Asia Centrale, 140 mila (3,5%) nel Sud America, 43 mila (1%) nel Nord America e 22 mila (0,5%) nell'Europa Occidentale. Anche la distribuzione geografica delle nuove infezioni riflette quella delle persone viventi con infezione da HIV, interessando per circa il 90% i paesi in via di sviluppo. Si calcola che ogni giorno vi siano oltre 15 mila nuove infezioni da HIV, di cui ben il 95% nei paesi in via di sviluppo: questo significa che **si infetta una persona ogni 6 secondi e che una persona muore di AIDS ogni 9 secondi**. Delle 15 mila nuove infezioni giornaliere, il 50% coinvolge il sesso femminile e il 50% colpisce gli adolescenti e i giovani adulti (età compresa tra 15 e 24 anni).

La popolazione infantile, in particolare, sta pagando un contributo sempre più pesante alla pandemia dell'infezione da HIV. Si stima che nel 2005 in tutto il mondo siano morti per AIDS 570 mila bambini e ragazzi di età inferiore ai 15 anni, e che i bambini viventi con infezione da HIV/AIDS alla fine di quell'anno fossero 2,3 milioni. Delle 15 mila nuove infezioni da HIV giornaliere, almeno 2000 sono in età pediatrica e, complessivamente, vi sarebbero state nel corso del 2005 circa 700 mila nuove infezioni in tale fascia di età.

La situazione più drammatica della pandemia in corso è dunque quella dei **Paesi in via di sviluppo**, ove si concentra, come detto, oltre il 90% dei soggetti sieropositivi per HIV. Nei paesi del-

l'Africa Centrale e Meridionale la prevalenza media dell'infezione da HIV è aumentata tra il 1984 ed il 2005 dall'1-5% al 20-30%, con i valori massimi in paesi quali Kenya, Sud Africa, Etiopia, Nigeria, Zimbabwe, Uganda, ove è infetto sino ad un terzo della popolazione adulta. Nelle donne gravide in questi paesi la prevalenza dell'infezione da HIV è pure drammaticamente aumentata negli ultimi anni, passando, ad esempio, in Sud Africa dallo 0,7% del 1990 al 25% del 2005, con evidenti gravissime conseguenze sull'incidenza di trasmissione verticale e di infezione congenita.

Uno dei dati più allarmanti è che degli oltre 6,5 milioni di pazienti con AIDS che vivono nei paesi in via di sviluppo e che avrebbero necessità della terapia antiretrovirale, solo poco più del 20% ha effettivamente accesso a questi farmaci, principalmente per i costi economici molto elevati delle moderne terapie di combinazione.

In Italia, secondo i dati forniti dall'Istituto Superiore di Sanità, i casi cumulativi di AIDS notificati dall'inizio dell'epidemia sino al 30 giugno 2005 sono 55.286, di cui 34.532 (pari al 62,5%) già deceduti. Il numero dei casi di malattia e il tasso di mortalità per AIDS nel nostro paese, analogamente agli altri paesi dell'Europa Occidentale ed agli Stati Uniti, si sono drasticamente ridotti a partire dal secondo semestre del 1996, a seguito dell'introduzione nella pratica clinica delle nuove potenti terapie antiretrovirali di combinazione basate sull'utilizzo degli inibitori della proteasi di HIV. L'età media alla diagnosi di AIDS è di 32-34 anni e il numero cumulativo di casi di AIDS interessa ancora in prevalenza gli uomini (78% del totale). In Italia la percentuale dei casi di AIDS riscontrati in età pediatrica è molto bassa (1,3%), mentre va sensibilmente aumentando quella dei casi diagnosticati in pazienti stranieri (dal 2,7% del totale prima del 1994 al 15% nel 2005, rappresentati in prevalenza da soggetti provenienti da paesi africani).

Si stima che attualmente vi siano in Italia circa 130 mila pazienti con infezione da HIV, con almeno 6-8 mila nuove infezioni all'anno. Considerando le diverse regioni italiane, il tasso di incidenza di AIDS più elevato nel 2005 era quello della Lombardia (7,3 casi per 100 mila abitanti), seguito da quelli di Lazio (5,0), Emilia Romagna (4,5) e Liguria (4,3), mentre un'incidenza sensibilmente inferiore era riscontrata nelle regioni centrali e meridionali (0,6 in Molise ed in Calabria, 1,8 in Campania, Basilicata e Sardegna).

Lo scenario della pandemia dell'infezione da HIV si è profondamente modificato a partire dal 1996, quando si sono resi disponibili i primi rappresentanti di una nuova e potente classe di farmaci antiretrovirali: gli inibitori della proteasi (PI).

L'associazione di due dei farmaci precedentemente utilizzati (gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa o NRTI) con un PI ha consentito di ottenere una nuova terapia antiretrovirale di combinazione a 3 farmaci caratterizzata, rispetto alle monoterapie o duplici terapie preesistenti, da un'efficacia molto superiore. Per questo motivo il nuovo trattamento di associazione è stato definito terapia antiretrovirale altamente attiva (highly active antiretroviral therapy o HAART)^{1,2}.

L'introduzione e la progressiva diffusione dell'HAART nella pratica clinica hanno prodotto negli anni successivi al 1996 una drammatica riduzione sia della mortalità per AIDS sia dell'incidenza di AIDS, conducendo ad un notevole prolungamento dell'attesa media di vita e ad un sensibile miglioramento della qualità di vita di questi pazienti.

Col passare degli anni sono però via via emersi i limiti di questa terapia, rappresentati in prevalenza dai frequenti effetti collaterali e dal profilo di tollerabilità non sempre soddisfacente, a cui si aggiungono i costi elevati, la posologia complessa con il conseguente negativo impatto sull'aderenza dei pazienti e l'inefficacia conseguente alla comparsa della resistenza virale³⁻⁸. Se inoltre queste potenti terapie di associazione sono capaci di sopprimere quasi completamente la replicazione virale stabilizzando l'infezione da HIV, esse non sono però in grado di eradicare l'infezione stessa, costringendo il paziente ad assumere i farmaci indefinitamente o per lunghi periodi di tempo.



La prevenzione e la corretta gestione clinica degli eventi avversi della terapia antiretrovirale rappresenta oggi una delle più urgenti problematiche da affrontare e risolvere al fine di un trattamento terapeutico ottimale dell'infezione da HIV.

Questa problematica infatti include in sé altre problematiche attualmente molto rilevanti, quali la necessità di ottenere regimi antiretrovirali semplici da assumere, privi di rilevanti interazioni farmacologiche, ben tollerati e tali da non influire negativamente sulla qualità della vita dei pazienti. Questi problemi pongono quindi altrettante sfide che rappresentano i nuovi obiettivi della ricerca, accanto all'esigenza di ottenere farmaci potenti ed attivi anche su virus multi-resistenti, oltre che un efficace vaccino anti-HIV preventivo e terapeutico.

La sindrome lipodistrofica

Tra gli effetti collaterali di più recente osservazione e di più frequente riscontro nei soggetti in terapia con HAART sono da considerare la lipodistrofia e le alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico, caratterizzate da potenzialmente rilevanti ripercussioni sulla prognosi a lungo termine, oltre che sulla sfera psicologica e sociale, di questi pazienti.

La sindrome lipodistrofica è un'alterata distribuzione del tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale (o lipodistrofia) associata o meno ad anomalie del metabolismo lipidico e glucidico. La lipodistrofia (definita anche sindrome da ridistribuzione del tessuto adiposo corporeo) può manifestarsi in tre diverse forme cliniche: una perdita di grasso alle estremità (volto, glutei, arti superiori e, più spesso, inferiori) o lipoatrofia; un accumulo di grasso a livello centrale (tronco, mammelle o regione dorso-cervicale con l'aspetto a "buffalo hump" o "gibbo di bufalo") o lipoipertrofia; una forma mista, con presenza contemporanea di lipoatrofia periferica ed accumulo di grasso centrale⁷⁻⁹.

Queste varianti della sindrome lipodistrofica possono o meno essere associate alle alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico (prevalentemente iperlipidemia ed iperglicemia), conducendo così ad un ampio spettro di possibili anomalie morfologico-metaboliche, la cui più nota classificazione è riportata nella tabella 1.

L'insorgenza delle alterazioni lipodistrofiche sembra essere correlata alla terapia prolungata con varie classi di farmaci antiretrovirali. La comparsa della lipoatrofia periferica, in particolare, vede come più probabili agenti causali gli analoghi nucleosidici (e soprattutto la stavudina) somministrati per lunghi periodi^{8,9}, mentre l'accumulo di grasso a livello centrale pare associato al trattamento protratto con gli inibitori della proteasi e la forma mista sembra dipendere dall'uso prolungato di più classi di farmaci^{7,10}.

Tabella 1. - *Classificazione della lipodistrofia e delle anomalie metaboliche correlate all'HAART proposta dal Gruppo Europeo per lo Studio delle Lipodistrofie Associate alla Terapia Antiretrovirale (ALECS).*

Tipo	Alterazione prevalente	Sottotipo
I	Perdita di tessuto adiposo	a) senza riduzione della bolla di Bichat b) con riduzione della bolla di Bichat
II	Accumulo di tessuto adiposo	c) in un solo distretto d) in più distretti e) lipomatosi
III	Forma mista	a/b + c/d/e
IV	Alterazioni metaboliche isolate	ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia e/o iperglicemia

Altri fattori favorenti l'insorgenza della lipodistrofia nei pazienti sotto HAART comprendono variabili relative al paziente (età adulta o avanzata, sesso maschile per la lipoatrofia e le anomalie metaboliche, sesso femminile per l'accumulo di grasso, razza caucasica, familiarità per malattie metaboliche, livelli lipidici e "body mass index" inizialmente alterati), variabili relative alla terapia (uso di NRTI, stavudina, PI e durata protratta del trattamento) e, forse, variabili relative alla stessa malattia da HIV (durata dell'infezione, immunoricostruzione).

■ L'esatto meccanismo patogenetico alla base della sindrome lipodistrofica è ancora per gran parte oscuro, ma, secondo l'ipotesi di Carr, esso potrebbe comprendere l'elevata omologia strutturale (circa del 60%) tra la regione catalitica della proteasi di HIV (su cui agiscono i PI) e due proteine cellulari coinvolte nell'omeostasi del metabolismo lipidico (la "cytoplasmic retinoic-acid binding protein type 1" o CRABP-1 e la "low-density lipoprotein-receptor-related protein" o LRP). In base a questa teoria, che presenta però aspetti non del tutto convincenti, i PI causerebbero accidentalmente l'inibizione della CRABP-1, strutturalmente simile alla proteasi virale, impedendo la sua fisiologica funzione (la conversione dell'acido retinoico in acido cis-9-retinoico e l'attivazione del recettore dell'acido retinoico o RXR nella cellula adiposa), conducendo così alla ridotta differenziazione e proliferazione degli adipociti, all'esaltazione della loro apoptosi, alla lipoatrofia periferica ed alla liberazione in eccesso nel circolo ematico di acidi grassi e trigliceridi. Inibendo il recettore LRP, invece, i PI causerebbero una diminuzione nell'assorbimento di acidi grassi e chilomicroni (ricchi in trigliceridi) da parte delle cellule endoteliali dei capillari e degli epatociti, con conseguente iperlipidemia, lipoipertrofia centrale ed insulinoresistenza⁷.

■ In base all'ipotesi di Brinkman, invece, l'apoptosi degli adipociti e la lipoatrofia periferica deriverebbero direttamente dall'inibizione della DNA polimerasi γ mitocondriale ad opera degli NRTI, con conseguente replicazione difettiva del DNA di questi organuli nelle cellule adipose ed alterazione dei loro normali processi proliferativi e differenziativi. Questo deficit della duplicazione del DNA mitocondriale potrebbe poi causare a livello centrale un'insufficiente produzione della quantità di ATP necessaria alla lipolisi, con successivo arresto dei processi lipolitici ed accumulo in eccesso di tessuto adiposo¹¹.

Blanco e Lonergan hanno condotto esperimenti *in vitro* che confermerebbero la teoria di Brinkman¹², così come Saint-Marc ha osservato una maggiore incidenza di lipoatrofia ed iperlattacidemia nei pazienti in terapia con stavudina⁸ e Walker ha rilevato una riduzione della quantità di DNA mitocondriale nel tessuto adiposo sottocutaneo negli individui con lipoatrofia in terapia con NRTI¹³. Dall'altro lato, però,

Blanche ha descritto otto casi di acidosi lattica in bambini nati da madri sieropositive trattate con NRTI durante la gravidanza, in assenza di alterazioni quantitative o qualitative del DNA mitocondriale negli adipociti¹⁴, così come lo stesso Walker ha osservato anche un'alterazione dell'RNA mitocondriale associato all'uso degli NRTI¹³. Non è neppure chiaro, dal momento che i mitocondri sono organuli ubiquitari nell'organismo, perché l'eventuale disfunzione della duplicazione del loro DNA e della catena respiratoria si verifichi soltanto in alcuni tipi cellulari¹⁵.

■ Secondo altre ipotesi, la lipodistrofia potrebbe non essere un effetto collaterale della terapia anti-retrovirale, o non dipendere soltanto da essa, ma rappresentare una manifestazione tardiva della stessa malattia da HIV, o derivare da un'interazione tra gli effetti dell'infezione e quelli dei farmaci.

In base a queste teorie, l'alterata distribuzione del grasso corporeo e le anomalie metaboliche potrebbero essere causate da disfunzioni endocrine (aumento della produzione di ACTH e cortisolo, riduzione di quella di DHEA), reazioni autoimmuni, attivazione del complemento, reazione flogistica cronica od alterazione del profilo citochinico indotte dal virus stesso o dai farmaci antiretrovirali. Tra le citochine, in particolare, l'aumentata sintesi di TNF- α inibirebbe la lipoproteina lipasi ed indurrebbe, di conseguenza, l'apoptosi degli adipociti bruni e la lipoatrofia.

Da ultimo, alcuni Autori ipotizzano anche che la sindrome lipodistrofica sia favorita da una predisposizione genetica (come il polimorfismo in posizione 238 del gene per il TNF- α), da meccanismi legati all'immunoricostruzione durante HAART e da alterazioni del metabolismo della leptina¹⁵⁻¹⁷.

Da queste premesse emerge come la sindrome lipodistrofica abbia un'eziopatogenesi ancora per gran parte oscura, ma certamente complessa e multifattoriale.

Le principali alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico nei pazienti in terapia con HAART sono elencate nella tabella 2. Queste anomalie, del resto, sono state precedentemente descritte anche nei soggetti HIV-positivi naïve alla terapia ed è noto come durante la storia naturale della malattia da HIV si osservino spesso in fase iniziale una riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo totale, colesterolo-HDL e LDL ed un aumento di sensibilità all'insulina, seguiti nelle fasi più avanzate da un aumento di trigliceridi e colesterolo-VLDL.

Tabella 2. - Principali alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico nei pazienti trattati con HAART.

Alterazioni del metabolismo lipidico	Alterazioni del metabolismo glucidico
Ipertrigliceridemia	Insulino-resistenza ed iperinsulinemia
Ipercolesterolemia (aumento del colesterolo totale ed LDL)	Ridotta tolleranza al glucosio
Riduzione del colesterolo HDL	Diabete mellito

Anche l'eziopatogenesi delle anomalie metaboliche è tuttora per gran parte incerta, anche se si ritiene che gli antiretrovirali esercitino un effetto diretto sull'adipogenesi e sul metabolismo lipidico.

Vari studi condotti *in vitro* e sugli animali da esperimento hanno infatti dimostrato che alcuni PI (tra cui l'indinavir) inibiscono la maturazione e la differenziazione degli adipociti rendendoli insulino-resistenti, tramite l'inibizione diretta di alcuni fattori nucleari di trascrizione (come il "peroxisome proliferator activated receptor- γ " o PPAR γ)¹⁸.

Sia gli NRTI sia i PI sembrano inoltre capaci, ad alte dosi, di bloccare l'accumulo dei trigliceridi a livello citoplasmatico, accumulo che rappresenta un marker del processo di differenziazione degli adipociti¹⁹. Vari PI sembrano in grado di ridurre la degradazione intracellulare e di incrementare la secrezione extracellulare dell'apoproteina B, che è il principale costituente proteico delle lipoproteine LDL e VLDL²⁰, così come possono interferire con la biosintesi e l'esterificazione del colesterolo, stimolando la produzione epatica di lipoproteine^{21,22}.

Le alterazioni metaboliche osservate durante il trattamento con antiretrovirali possono presentare anche una predisposizione genetica, che determina un significativo aumento della suscettibilità dell'individuo a sviluppare dislipidemia o insulino-resistenza qualora si associ all'assunzione dei suddetti farmaci.

I polimorfismi e le varianti alleliche che possono rappresentare un fattore predisponente all'insorgenza di anomalie metaboliche, come dimostrato da numerosi studi, interessano principalmente i geni codificanti l'apolipoproteina E, la lipoproteina a, l'apolipoproteina B, il "microsomal transfer protein" (MTP), la lipoproteina lipasi (LPL), l'"intestinal fatty acid-binding protein" (FABP-I), le apolipoproteine AI-CIII-AIV, il "cholesteryl ester transfer protein" (CETP) e la paraoxonasi (PON-1 e PON-2)¹⁵.

La grande variabilità genetica di queste proteine conduce a variazioni qualitative e quantitative nella loro sintesi, con conseguente alterazione della normale via metabolica da esse regolata, che risulterà ulteriormente sbilanciata a seguito dell'assunzione di farmaci capaci di influenzare questi stessi processi metabolici.

Oltre agli evidenti effetti che la sindrome lipodistrofica può causare sulla sfera psichica e sulla vita sociale del paziente (con depressione, peggioramento della qualità di vita e ridotta aderenza, foriera di gravi conseguenze sull'efficacia del trattamento antiretrovirale), queste alterazioni morfologiche e, soprattutto, metaboliche potrebbero poi condurre anche ad un peggioramento

della prognosi, favorendo l'insorgenza di complicanze a lungo termine quali diabete mellito, pancreatite acuta e malattie cardiovascolari. Si deve infatti considerare che il rischio di queste complicanze aumenta con il passare del tempo e diviene quindi significativo nei pazienti HIV-positivi che, proprio grazie all'HAART, godono ormai di una lunga attesa di vita, occupando oggi in gran numero la fascia di età compresa tra i 40 ed i 60 anni.

Oltre all'aumento reale del rischio di **diabete mellito** (concomitante o conseguente all'insulino-resistenza) e di pancreatite (ascrivibile ad un'ipertrigliceridemia severa e persistente), si studia oggi con particolare attenzione il rischio sotto HAART di malattie cardiovascolari, ed in particolare di aterosclerosi e cardiopatia ischemica.

Il rischio di eventi cardiovascolari risulta spesso aumentato di base nei pazienti con infezione da HIV per la presenza di fattori predisponenti concomitanti quali familiarità, fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, obesità, ridotta attività fisica, alcolismo, diabete, ipogonadismo, menopausa, ipotiroidismo, malattie epatiche e renali. Tale rischio aumenterà poi, presumibilmente, nella misura in cui i farmaci antiretrovirali favoriranno la comparsa di iperlipidemia (soprattutto aumento del colesterolo totale ed LDL associato a riduzione del colesterolo HDL) e malattia aterosclerotica.

È stato inoltre dimostrato che nei soggetti trattati con PI si osserva più frequentemente un ispessimento della parete delle carotidi e la presenza di placche aterosclerotiche in questi vasi rispetto ai controlli^{6,24}. I PI e gli altri farmaci antiretrovirali (tra cui la zidovudina) possono inoltre causare un danno endoteliale diretto favorendo la comparsa di lesioni aterosclerotiche precoci^{25,26}.

È però ancora oggetto di discussione se l'incidenza di eventi cardiovascolari sia realmente aumentata nei soggetti in terapia antiretrovirale. In epoca pre-HAART, le patologie vascolari erano osservate con maggior frequenza negli individui HIV-positivi (la prevalenza oscillava tra lo 0,5 ed il 7% e raggiungeva il 34% negli studi autoptici), ma tali affezioni erano in prevalenza il risultato di infezioni opportunistiche (toxoplasmosi cerebrale, infezioni fungine, tubercolosi o neoplasie)^{27,28}.

Dopo l'introduzione della terapia con PI e dell'HAART, è stata pubblicata una serie via via sempre più numerosa di articoli su casi di angina pectoris, infarto miocardico, ictus cerebrale o trombosi venosa in pazienti sotto terapia antiretrovirale²⁹⁻³¹.

Nel complesso, la sindrome lipodistrofica che compare durante terapia con NRTI presenta generalmente una prevalente componente lipoatrofica con perdita di peso, raramente la "buffalo hump", frequentemente alterazioni della funzionalità epatica, modesti aumenti di colesterolo e trigliceridi ed un metabolismo glucidico solitamente nella norma. Nella sindrome che insorge sotto terapia con PI, invece, tende a prevalere l'accumulo di grasso, è frequente la "buffalo hump", raramente si hanno calo ponderale ed alterazioni del metabolismo epatico, mentre si osservano ipertrigliceridemia ed ipercolesterolemia più marcate e spesso accompagnate da rialzi di insulinemia e glicemia²³.

Recentemente alcuni studi prospettici condotti su ampie coorti di pazienti hanno effettivamente dimostrato un aumento del rischio di infarto miocardico acuto correlato alla terapia antiretrovirale di combinazione nei soggetti in trattamento da almeno 4 anni, anche se l'aumento del rischio è modesto e certamente controbilanciato dagli effetti indubbiamente positivi dei farmaci in termini di riduzione della mortalità per eventi AIDS-correlati³².

In attesa, dunque, di ulteriori e più ampi studi clinici controllati che dimostrino il reale rischio di malattie cardiovascolari nei soggetti con infezione da HIV e sotto HAART, l'effetto dannoso esercitato a livello endoteliale dal virus stesso e dai farmaci (ovvero i PI), unitamente ai fattori predisponenti associati all'infezione ed alla stessa terapia (soprattutto l'iperlipidemia), sembrano rendere questi pazienti più suscettibili di complicanze vascolari e cardiache, da cui la necessità di un trattamento delle alterazioni metaboliche finalizzato a ridurre il suddetto rischio.

Trattamento delle alterazioni morfologiche e metaboliche

Il migliore approccio terapeutico alla sindrome lipodistrofica non è stato ancora definito con precisione e vari tipi di intervento medico sono stati proposti dai diversi Autori, conducendo a risultati non sempre concordi.

Per quanto non vi siano studi controllati allargati che dimostrino l'efficacia delle semplici misure igienico-dietetiche, l'attività fisica regolare (in particolare gli esercizi fisici aerobi di resistenza) ed un'alimentazione controllata a basso contenuto lipidico e glucidico sono sicuramente consigliate nei pazienti lipodistrofici. Questi accorgimenti, infatti, sembrano capaci di migliorare almeno le alterazioni metaboliche, se non quelle morfologiche, con conseguente riduzione del rischio cardiovascolare, aumento dell'autostima e miglioramento della qualità di vita³³.

Un possibile approccio proposto per migliorare le alterazioni lipodistrofiche probabilmente correlate alla terapia con PI è la "switching therapy", ovvero una modificazione del regime antiretrovirale ottenuta sostituendo il PI con un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI), in quanto tale classe di farmaci non sembra associata, o è associata molto più raramente, alla comparsa delle suddette alterazioni. La semplificazione della terapia antiretrovirale prodotta passando dall'HAART (2 NRTI + 1 PI) ad un regime farmacologico che risparmia i PI o "PI-sparing" (2 NRTI + 1 NNRTI o 3 NRTI) conduce inoltre ad evidenti vantaggi, quali la semplicità di assunzione per il basso numero di compresse e la buona tollerabilità di queste combinazioni farmacologiche, con immediate e positive ripercussioni su aderenza e qualità di vita.

Le possibili forme di "switching therapy" proposte sino ad oggi sono quelle in cui il PI viene sostituito con nevirapina, efavirenz, abacavir o atazanavir, o in cui la stavudina è sostituita da abacavir o tenofovir. Questi regimi di semplificazione hanno presentato nei diversi studi un'efficacia virologica del tutto sovrapponibile a quella dell'HAART com-

prendente un PI, con, in particolare, una capacità di mantenere soppressa la replicazione virale dopo il cambiamento terapeutico molto elevata per efavirenz (92-100%) ed elevata per abacavir (85-90%) e nevirapina (79-90%). La precedente prolungata esposizione a monoterapie o duplici terapie con NRTI prima dell'HAART e la presenza di mutazioni primarie nel gene della trascrittasi inversa al momento dello "switch" terapeutico costituiscono però fattori predittivi di un successivo fallimento virologico del regime semplificato³⁴⁻³⁶.

In merito all'effetto sulla lipodistrofia, la terapia semplificata si è rivelata capace in numerosi studi di migliorare la dislipidemia e l'insulino-resistenza correlate al trattamento con PI, ottenendo invece risultati controversi nel miglioramento delle anomalie morfologiche.

Nevirapina, in particolare, sembra capace di ridurre l'ipertrigliceridemia e, secondariamente, l'ipercolesterolemia e l'iperinsulinemia, ma anche **efavirenz** ed **abacavir** hanno spesso prodotto un effetto positivo sulle alterazioni metaboliche (soprattutto sull'iperlipidemia), riducendo così il rischio di complicanze cardiovascolari a lungo termine. Nevirapina ed efavirenz si sono inoltre rivelati capaci di indurre talvolta un aumento dei livelli plasmatici di colesterolo HDL³⁶⁻³⁸.



Gli effetti prodotti dai regimi farmacologici semplificati sulle alterazioni morfologiche della lipodistrofia sono invece ancora incerti. Se, infatti, un miglioramento dell'anomala distribuzione del tessuto adiposo sottocutaneo (in particolare dell'adiposità centrale) è stato descritto in alcuni studi concernenti efavirenz, nevirapina od abacavir, dall'esame della letteratura non emerge invece un effetto univoco dei regimi "PI-sparing" in questo senso, rimanendo spesso invariati i parametri antropometrici dei pazienti trattati con lo "switch"³⁴⁻³⁸.

Se la dieta e l'esercizio fisico non sono sufficienti a correggere le alterazioni metaboliche correlate all'HAART, prescindendo dalla discussa possibilità di modificare il regime antiretrovirale in atto quando questo è pienamente efficace, si rende allora necessario un intervento farmacologico sulla dislipidemia o sull'iperlipidemia.

Per l'**ipertrigliceridemia**, che può interessare il 40-80% dei pazienti in terapia con PI, i farmaci di prima scelta sono i **fibrati**: gemfibrozil (600 mg due volte al giorno), fenofibrato (200 mg al giorno) o bezafibrato (400 mg al giorno). I fibrati sono efficaci a ridurre il livello plasmatico dei trigliceridi (producendo spesso anche una riduzione del colesterolo totale ed LDL) con molteplici meccanismi, tra cui l'inibizione dell'incorporazione degli acidi grassi a catena lunga nel triacilglicerolo e l'attivazione della lipoproteina lipasi, che causano una ridotta sintesi di VLDL nel fegato ed un'accelerata rimozione di VLDL dal plasma.

Questi farmaci sono generalmente ben tollerati e causano raramente effetti collaterali, solitamente di lieve entità e transitori, tra cui disturbi gastrointestinali, rialzo delle transaminasi o reazioni allergiche con rash cutaneo. Sono comunque controindicati nei soggetti con insufficienza epatica o renale e litiasi colecistica, oltre che in associazione alle statine per il rischio di grave tossicità muscolare e rabdomiolisi^{39,40}.

Per quanto riguarda l'**ipercolesterolemia**, descritta nel 15-40% dei pazienti in trattamento con HAART, i farmaci consigliati sono **le statine**, che agiscono inibendo l'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril(HMG)-CoA-reduttasi e, di conseguenza, riducendo la sintesi intracellulare di colesterolo ed incrementando l'espressione sulla membrana plasmatica dei recettori per le LDL ed il relativo catabolismo.

Le statine sono, però, farmaci gravati da numerose interazioni farmacologiche e da rilevanti effetti avversi dose-dipendenti, poiché sono variamente metabolizzate a livello epatico dalla via del citocromo P450, così come un gran numero di altre molecole.

Nei pazienti in terapia con PI si consiglia la somministrazione di statine quali pravastatina (20-40 mg al giorno), fluvastatina (40-80 mg al giorno) o rosuvastatina (5-10 mg al giorno), in quanto questi farmaci hanno un'escrezione prevalentemente renale e non sono metabolizzati dal citocromo P 450 3A4, con minimo rischio di interazioni farmacologiche. Le altre statine (simvastatina, lovastatina ed atorvastatina), invece, dovrebbero essere evitate nei pazienti sotto HAART perché estesamente metabolizzate dal suddetto citocromo ed associate ad un alto rischio di interazioni farmacologiche con PI ed altre molecole, capaci poi di condurre a gravi effetti collaterali quali epatotossicità e rabdomiolisi. A questo riguardo le statine non dovrebbero mai essere somministrate insieme a rifampicina, rifabutina, eritromicina, claritromicina, itraconazolo, ciclosporina, carbamazepina, barbiturici, warfarin e fibrati.

Le statine consentono di ridurre significativamente il livello plasmatico di colesterolo totale ed LDL, ma anche di trigliceridi, facendo spesso aumentare quello del colesterolo HDL e svolgendo contemporaneamente un effetto anti-aterosclerotico, comprendente la stabilizzazione della placca aterosomatica per inibizione dell'attività proteolitica dei macrofagi e riduzione della proliferazione intimale³⁹.

In merito all'**iperglicemia**, infine, farmaci di prima scelta, prescindendo dall'eventuale necessità di una terapia insulinica nei casi di diabete mellito conclamato e severo, sono **i biguanidi**, come la metformina a basso dosaggio (500 mg due volte al giorno), che agiscono inibendo la gluconeogenesi epatica e riducendo glicemia, iperinsulinemia, ipertrigliceridemia e tessuto adiposo viscerale. La metformina deve però essere evitata nei pazienti con elevata creatininemia per il rischio di acidosi lattica.

Per il trattamento dell'iperglicemia durante HAART si possono utilizzare anche rosiglitazone e pioglitazone, che, oltre a far aumentare l'assor-

bimento periferico del glucosio, sono anche capaci di stimolare l'adipogenesi ed esercitare un effetto vantaggioso sulla lipoatrofia, in aggiunta ad una riduzione dei trigliceridi ed un aumento del livello plasmatico di colesterolo HDL. Le sulfaniluree, invece, vanno usate con cautela ed a bassi dosaggi, soprattutto nei pazienti in terapia con ritonavir, per il rischio di interazioni farmacologiche, mentre risultati promettenti sono stati ottenuti con l'ormone della crescita, sia sull'iperglicemia sia sulle anomalie morfologiche⁴¹.

Il trattamento della sindrome lipodistrofica nei suoi aspetti morfologici e metabolici si va affermando come la problematica farmacologica e clinica attualmente più rilevante nella gestione dell'infezione da HIV, in quanto strettamente connessa all'efficacia della terapia antiretrovirale e tale da richiedere un complesso intervento medico multidisciplinare.

I vaccini

Se l'introduzione dell'HAART nella pratica clinica ha drasticamente migliorato la prognosi dell'infezione da HIV nei Paesi industrializzati, il suo effetto sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita delle persone HIV-positivo è risultato molto meno incisivo nei Paesi in via di sviluppo, dove la grande maggioranza dei pazienti con AIDS è esclusa per motivi economici dall'accesso alle terapie di combinazione.

Anche se il tasso di incidenza della malattia si è ridotto significativamente in alcuni Paesi africani (come Senegal e Uganda) negli ultimi anni per effetto di efficaci campagne di informazione, modificazione dei costumi sociali e aumento dell'uso del profilattico, il numero di nuove infezioni annue rimane molto elevato in queste aree geografiche e le speranze si concentrano prevalentemente sullo sviluppo di un vaccino preventivo. Nonostante i vigorosi sforzi profusi in questa direzione dalla ricerca scientifica, **la produzione di un vaccino efficace anti-HIV sembra però ancora un'ipotesi remota**.

Il limite maggiore della risposta immunitaria naturale anti-HIV è che essa è sempre all'inseguimento di un virus che muta continuamente le sue caratteristiche, e che dunque sempre le sfugge persistendo in modo stabile nell'organismo infettato. Non sappiamo se l'infezione potrebbe essere eradicata e dunque scomparire nel caso in cui nell'organismo fosse già presente una risposta immunitaria protettiva prima dell'arrivo del virus.

Vi sono altri virus per i quali la risposta immunitaria naturale non è in grado di produrre la completa clearance dell'agente infettivo, che, superata l'infezione acuta, persiste indefinitamente nell'organismo (tra questi i virus herpetici come il virus di Epstein-Barr e il citomegalovirus).

In questi casi, tuttavia, la risposta immunitaria mantiene sotto controllo l'infezione che, tranne particolari condizioni di immunodepressione, rimane persistentemente asintomatica. Nel caso di HIV, invece, il sistema immunitario non è normalmente in grado di eliminare il virus né di mantenere stabilmente sotto controllo l'infezione (che, infatti, in assenza di terapia evolve in AIDS entro 7-10 anni).

L'approccio ottimale alla ricerca di un vaccino preventivo per l'infezione da HIV sarebbe ovviamente quello di ottenere un vaccino che stimoli la produzione di anticorpi neutralizzanti specifici per il virus. In effetti, studi condotti sui macachi e sui topi hanno dimostrato che, somministrando agli animali anticorpi monoclonali specifici anti-HIV subito prima del contagio con un virus ibrido animale che presenta il pericapside di HIV, si può prevenire l'infezione. Al contrario, somministrando gli anticorpi dopo che è avvenuto il contagio, il virus sfugge alla loro azione grazie alle sue mutazioni e l'infezione si verifica regolarmente^{41,42}. Nell'uomo però la situazione è diversa e l'estrema variabilità del virus ha sinora compromesso l'efficacia di tutti i vaccini studiati al fine di stimolare l'immunità neutralizzante⁴⁴.

Nell'infezione naturale da HIV e nell'infezione sperimentale da virus dell'immunodeficienza della scimmia (SIV) un ruolo centrale è svolto poi dalla risposta immunitaria cellulare mediata dai linfociti T CD8, che compare proprio nel momento in cui la viremia plasmatica inizia a diminuire, a documentare l'iniziale controllo dell'infezione da essa esercitato. Il vaccino ottimale dovrebbe stimolare una più rapida risposta secondaria mediata dai linfociti T localizzata principalmente a livello delle mucose, così da eliminare il virus sin dalle prime fasi dell'infezione. Anche in questo caso, però, l'elevatissima variabilità virale rappresenta un ostacolo apparentemente insormontabile alla realizzazione di un vaccino efficace, dato che è sufficiente una singola mutazione negli epitopi virali perché il virus sia in grado di sfuggire alla risposta immunitaria CD8-mediata⁴⁵.

Sono stati studiati anche vaccini terapeutici, ovvero da affiancare alla terapia antiretrovirale per potenziarne l'effetto soppressivo sulla replicazione virale. In effetti, negli animali infettati da SIV e sottoposti a terapia antiretrovirale, dopo la sospensione della terapia la replicazione virale non aumenta o aumenta molto più lentamente se durante il trattamento era stato in precedenza somministrato anche un vaccino a virus attenuato ricombinante⁴⁶. Nell'uomo, invece, la vaccinazione con vaccini inattivati di persone sottoposte a terapia antiretrovirale ha prodotto risultati contraddittori sulla replicazione virale dopo la sospensione della terapia farmacologica e a tutt'oggi la vaccinazione terapeutica non ha aggiunto un vantaggio virologico significativo a quello ottenuto con la sola terapia farmacologica^{47,48}.

Risultanti incoraggianti, anche se ancora preliminari, sono stati ottenuti dalla sperimentazione del **vaccino di Ensoli e colleghi basato sulla proteina TAT**, una proteina regolatrice della replicazione del virus che, a differenza degli antigeni di

superficie ipervariabili, rimane costante nei diversi ceppi virali e dunque rappresenta teoricamente un bersaglio più idoneo contro cui stimolare la risposta immunitaria. I trial clinici di questo vaccino utilizzato a scopo sia preventivo sia terapeutico sono però ancora in fase I e sarà necessario proseguire la sperimentazione per valutare la sua reale efficacia⁴⁹.

Lo sviluppo di un vaccino preventivo e terapeutico anti-HIV rimane ancora oggi il principale dei nuovi obiettivi della ricerca in questa area, per quanto ancora lontano dall'essere raggiunto. Probabilmente i risultati deludenti ottenuti sinora derivano dal fatto che tutti i vaccini sperimentati sono stati disegnati seguendo un approccio immunologico di tipo tradizionale che mal si adatta alle peculiari caratteristiche dell'infezione da HIV.

La stimolazione di un'immunità umorale o cellulare diretta contro gli antigeni ipervariabili di un virus che è normalmente in grado di eludere le difese immunitarie quando queste sono ancora perfettamente funzionanti rappresenta forse uno sforzo vano sin dal principio. Sono probabilmente necessari nuovi e diversi approcci a questo tipo di strategia vaccinale, che si muovano da una conoscenza ancora più profonda della risposta immunitaria anti-HIV in tutte le sue molteplici e complesse componenti.



Conclusioni e prospettive

1. A 25 anni dalla descrizione dei primi casi di AIDS, molta strada è stata percorsa dalla ricerca scientifica ma molta ne rimane ancora da percorrere.
2. Le moderne terapie antiretrovirali di combinazione, disponibili dal 1996, rappresentano certamente il più importante traguardo raggiunto, in quanto hanno drasticamente ridotto la mortalità per AIDS e profondamente migliorato la prognosi dei pazienti con infezione da HIV.
3. Tra i problemi attualmente ancora aperti si hanno però il numero tuttora elevato di nuove infezioni nel mondo, la drammatica situazione dei Paesi in via di sviluppo, la resistenza del virus ai farmaci, la tollerabilità e gli effetti collaterali delle moderne terapie antiretrovirali (tra cui soprattutto la sindrome lipodistrofica).
3. I nuovi obiettivi della ricerca comprendono dunque la realizzazione di terapie semplici da assumere, ben tollerate ed efficaci, nonché la messa a punto di un efficace vaccino anti-HIV preventivo e terapeutico.

Bibliografia

- Bart PA, Rizzardi GP, Tambussi G, et al. Immunological and virological responses in HIV-1-infected adults at early stage of established infection treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 1887-97.
- Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to highly active antiretroviral therapy. *JAMA* 2000; 284: 3128-9.
- Paolucci S, Baldanti F, Maserati R, et al. Quantification of the impact of HIV-1 reverse transcriptase and protease mutations on the efficacy of rescue HAART. *Antiviral Res* 2000; 45: 101-14.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133: 21-30.
- Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30(Suppl. 2): S171-6.
- Egger M. Metabolic complications of HAART: need perspective. *Antiviral Therapy* 2000; 5(Suppl. 5): 15.
- Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51-8.
- Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside-analogue (NRTI) therapy. *AIDS* 1999; 13: 1659-67.
- Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LI-POCO study. *AIDS* 2000; 14: 37-49.
- Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. "Buffalo hump" in men with HIV infection. *Lancet* 1998; 351: 871-5.
- Brinkman K, Smeitink J, Romijn J, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354: 1112-5.
- Blanco F, Laguna F, Garcia-Benayas T, et al. Lactate levels in HIV-positive patients under antiretroviral treatment. *Antiviral Therapy* 2000; 5(Suppl. 5): 32.
- Walker UA, Bickel M, Volksbeck SI, et al. Decrease of mitochondrial DNA content in adipose tissue of HIV-1-infected patients treated with NRTIs. *Antiviral Therapy* 2000; 5(Suppl. 5): 5.
- Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084-9.
- Lonergan JT, Behling C, Pfander H, et al. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 162-6.
- Maher B, Alfirevic A, Vilar J, Wilkins E, Park BK, Pirmohamed M. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) promoter region gene polymorphisms in patients with HIV-1 associated lipodystrophy. XII International AIDS Conference, Durban 2000; Abstract LbPp113.
- Ledru E, Christef N, Patey O, De Truchis P, Melchior JC, Gougeon ML. Alteration of tumor necrosis factor-alpha T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood* 2000; 95: 3191-8.
- Caron M, Auclair M, Vigoroux C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV-protease inhibitor indinavir impairs adipocyte differentiation and induces insulin resistance by probably altering ADD 1/SREBP-1 maturation. *Antiviral Therapy* 2000; 5(Suppl. 5): 4.
- Parker RA, Meyers DS, Andrews BA, Flint OP, Durham SK. Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and HIV protease inhibitors on adipogenesis and adipocyte metabolism. *Antiviral Therapy* 2000; 5(Suppl. 5): 4.
- Liang J, Distler O, Cooper D, Sturtley S, Gensberg H. HIV protease inhibitors increase secretion of apolipoproteins from hepatoma cells by preventing proteasomal degradation. *Antiviral Therapy* 2000; 5(Suppl. 5): 12.
- Distler O, Linag J, Cooper D, Ginsberg H, Dekelbaum R, Sturtley S. Direct effects of protease inhibitors on lipid metabolism in cultured mammalian cells. *Antiviral Therapy* 2000; 5(Suppl. 5): 13.
- Riddle TM, Kuhel DG, Woolleett LA, Fichtenbaum C, Hui DY. HIV protease inhibitor therapy increases hepatic lipoprotein production via stabilization of activated sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) in the nucleus. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001; Abstract 659.
- Walli RK, Michl GM, Bogner JR, Goebel FD. Improvement of HAART-associated insulin resistance and dyslipidemia after replacement of protease inhibitor with abacavir. *Eur J Med Res* 2001; 6: 413-21.
- Constans J, Marchand JM, Conri C, et al. Asymptomatic atherosclerosis in HIV-positive patients: a case-control ultrasound study. *Ann Med* 1995; 27: 683-5.
- Fisher SD, Miller TL, Lipshultz SE. Impact of HIV and highly active antiretroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 185: 1-11.
- Jiang B, Hebert VY, Zavec JH, Dugas TR. Antiretrovirals induce direct endothelial dysfunction in vivo. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Jun 26; [Epub ahead of print].
- Pint AN. AIDS and cerebrovascular disease. *Stroke* 1996; 27: 538-43.
- Berger JR, Harris JO, Gregorios J, Norenberg M. Cerebrovascular disease in AIDS: a case control study. *AIDS* 1990; 4: 239-44.
- Henry K, Melroe H, Huebsch J, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351: 1328.
- Behrens G, Schmidt H, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351: 1958.
- Gallet B, Pulik M, Genet P, Chedin P, Hitgen M. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351: 1959.
- Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 1993-2003.
- Vergel N, Schrader S. The body positive wellness center: a comprehensive community prototype project for improvements in body alterations and quality of life for people with HIV. XIII International AIDS Conference, Durban 2000; Abstract WePpB1379.
- Martinez E, Garcia-Viejo MA, Blanco JL, et al. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1266-73.

35. Negro E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 504-10.
36. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2002; 185: 1251-60.
37. Ruiz L, Negro E, Domingo P, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27: 229-36.
38. Raffi F, Bonnet B, Ferré V, et al. Substitution of protease inhibitors by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral treatment of HIV-1-infected patients with undetectable plasma viral loads. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1274-8.
39. Dubé MP, Sprecher D, Keith Henry W, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: recommendations of the Adults AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1216-24.
40. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Use of fibrates in the management of hyperlipidemia in HIV-infected patients receiving HAART. *Infection* 2002; 30: 26-31.
41. Lo JC, Mulligan K, Noor M, Schwarw J, Grunfeld C, Schambelan M. The effect of recombinant human growth hormone on glucose metabolism and body composition in HIV-positive subjects with fat accumulation syndromes. *Antiviral Therapy* 2000; 5(Suppl. 5): 9.
42. Parren PW, Marx PA, Hessel AJ, et al. Antibody protects macaques against vaginal challenge with a pathogenic R5 simian/human immunodeficiency virus at serum levels giving complete neutralization in vitro. *J Virol* 2001; 75: 8340-7.
43. Gauduin MC, Parren PW, Weir R, et al. Passive immunization with a human monoclonal antibody protects hu-PBL-SCID mice against challenge by primary isolates of HIV-1. *Nat Med* 1997; 3: 1389-93.
44. Desrosier RC. Prospects for an AIDS vaccine. *Nat Med* 2004; 10: 221-3.
45. Barouch DH, Kunstman J, Kuroda MJ, et al. Eventual AIDS vaccine failure in a rhesus monkey by viral escape from cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 2002; 415: 335-9.
46. Trynieszewska E, Nacsa J, Lewis MG, et al. Vaccination of macaques with long-standing SIVmac251 infection lowers the viral set point after cessation of antiretroviral therapy. *J Immunol* 2002; 169: 5347-57.
47. Kahn JO, Cherng DW, Mayer K, Murray H, Lagakos S. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 x 10(6)/L CD4 cell counts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 2193-202.
48. McMichael A. HIV vaccines. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 227-55.
49. Ensoli B, Cafaro A, Caputo A, et al. Vaccines based on the native HIV Tat protein and on the combination of Tat and the structural HIV protein variant DeltaV2 Env. *Microbes Infect* 2005; 7: 1392-9.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Leonardo Calza
Università *Alma Mater Studiorum*
Policlinico S. Orsola-Malpighi
Dipartimento di Medicina Clinica Specialistica e Sperimentale
Sezione di Malattie Infettive
via Massarenti, 11
40138 Bologna
E-mail: leonardo.calza@unibo.it