

Disfunzione vascolare nei pazienti con infezione da HIV.

Vascular Dysfunction in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients.

Katia Falasca¹, Claudio Ucciferri^{1,2}, Michela Pontolillo¹, Jacopo Vecchiet¹.

¹ Clinica Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università "G. d'Annunzio", Chieti

² Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università del Molise - Campobasso.

Riassunto

La malattia cardiovascolare aterosclerotica è un crescente problema per il paziente con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Abbiamo arruolato 80 pazienti HIV+, 68 dei quali trattati con terapia antiretrovirale combinata (cART) e 12 naïve, abbinati per età, pressione sanguigna sistolica e diastolica a 82 soggetti sani. Abbiamo studiato lo spessore intima-media carotide (IMT), la dilatazione mediata dal flusso (FMD), la velocità dell'onda dell'impulso (PWV) e l'indice di aumento (Alx), come indici di aterosclerosi subclinica, nei pazienti HIV+ rispetto ai controlli non infetti e comparato parametri viroimmunologici, marcatori infiammatori, microalbuminuria e altri parametri biochimici.

Rispetto a soggetti non infetti, i soggetti HIV+ avevano valori più elevati di IMT, PWV e Alx (tutti $p=0,0001$); e FMD inferiore ($p=0,001$). Nel gruppo HIV+, i pazienti naïve avevano livelli statisticamente più bassi di IMT ($p=0,02$) e Alx ($p=0,042$) e FMD più elevati ($p=0,032$) rispetto ai pazienti trattati con cART. Nel gruppo HIV+, i valori IMT erano significativamente correlati al numero di cellule CD4+ ($r=-0,31$, $p=0,008$) e CD8+ ($r=0,261$, $p=0,025$), interleuchina-6 ($r=0,284$, $p=0,015$) e endotelina-1 ($r=0,302$, $p=0,009$).

La disfunzione vascolare è più prevalente nei pazienti con infezione da HIV che nei soggetti sani. Inoltre, i pazienti trattati con cART hanno presentato valori di IMT e Alx più alti e valori inferiori rispetto ai pazienti naïve. I nostri dati supportano l'ipotesi che sia l'infezione da HIV che il trattamento cART siano fattori di rischio per l'arteriosclerosi accelerata.

Abstract

Atherosclerotic cardiovascular disease is an increasing concern for patient with human immunodeficiency virus (HIV) infection. We enrolled 80 HIV infected patients, 68 of whom treated with combined antiretroviral therapy (cART) and 12 therapy-naïve, matched for age, systolic and diastolic blood pressure with 82 healthy subjects. We investigated carotid intima-media thickness (IMT), flow-mediated dilation (FMD), pulse wave velocity (PWV) and the augmentation index (Alx), as indices of subclinical atherosclerosis, in HIV-infected patients compared with control, uninfected subjects, along with viro-immunological parameters, inflammatory markers, microalbuminuria and other biochemical parameters.

Compared with uninfected subjects, HIV-infected subjects had higher IMT, PWV and Alx values (all $P=0.0001$); and lower FMD ($P=0.001$). In the HIV+ group, naïve patients had statistically lower levels of IMT ($P=0.02$), and Alx ($P=0.042$) and higher FMD ($P=0.032$) compared with cART-treated patients. In the HIV+ group, IMT values was significantly related to the number of CD4+ ($r=-0.31$, $P=0.008$) and CD8+ cells ($r=0.261$, $P=0.025$), interleukin-6 ($r=0.284$, $P=0.015$) and endotelin-1 ($r=0.302$, $P=0.009$).

Vascular dysfunction is more prevalent in HIV-infected than in healthy subjects. Furthermore, cART-treated patients featured higher IMT and Alx and lower FMD values than naïve patients. Our data support the hypothesis that both HIV infection and cART treatment are risk factors for accelerated arteriosclerosis.

Autore per la corrispondenza:

Katia Falasca
Clinic of Infectious Diseases, Dept. of Medicine and Science of Aging. University "G. d'Annunzio" School of Medicine, Via dei Vestini 66013 Chieti - Italy
k.falasca@unich.it

Keywords:

HIV infection; intima-media thickness; arterial stiffness; flow-mediated dilation; endothelial dysfunction; atherosclerosis.

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2017; 2(4): 87-93

DOI: 10.19198/JHA31438

Introduzione

La malattia cardiovascolare aterosclerotica, causa di morbilità e mortalità nella popolazione generale, è un problema emergente anche nei pazienti HIV+. È stato riportato un aumento di eventi cardiovascolari (CVD) in pazienti HIV+ prima della disponibilità della terapia antiretrovirale (cART) (1, 2), e questo è diventato più rilevante dopo l'avvento della cART (3). I fattori che contribuiscono al CVD nella popolazione HIV+ includono uno stato

infiammatorio cronico secondario all'infezione, anomalie metaboliche correlate alla cART e, infine, l'insieme dei fattori di rischio cardiovascolari tradizionali (4, 5). Attualmente, la relazione tra l'aumentato CVD nei pazienti HIV+ e l'esposizione alla cART non è ben accertata. Dati precedenti riportarono una relazione diretta tra l'infiammazione vascolare e la dislipidemia dopo l'iniziazione della cART. Diversi studi hanno dimostrato che i pazienti HIV+ trattati con cART, in particolare con gli inibitori

delle proteasi, sviluppano cambiamenti aterogeni nel profilo lipoproteico e segni di arteriosclerosi precoce. Tuttavia, se la terapia cART è di per sé un fattore di rischio per l'arteriosclerosi accelerata, rimane una questione controversa (6, 7).

Lo spessore intima-media dell'arteria carotide (IMT) è un marcatore surrogato per i danni aterosclerotici subclinici e rappresenta uno dei predittori di CVD nella popolazione generale e nei pazienti ipertesi, nonché in soggetti HIV+ (8, 9). Altri studi hanno dimostrato che la dilatazione mediata dal flusso (FMD) dell'arteria brachiale è chiaramente compromessa nei pazienti naive e migliora rapidamente in risposta alla cART (10, 11).

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare gli indici di disfunzione vascolare, valutati tramite la reattività vascolare brachiale, la rigidità arteriosa e IMT, in pazienti HIV+, sia naive che riceventi cART, confrontando entrambi i gruppi con soggetti HIV-.

Materiali e metodi

Popolazione in studio

Abbiamo reclutato 124 pazienti HIV+ seguiti dalla Clinica di Malattie Infettive della Università di Chieti, che sono stati esaminati durante i controlli di routine. Inoltre, abbiamo acquisito dati provenienti da 98 pazienti HIV-, visitati presso l'ambulatorio della Divisione Universitaria di Cardiologia dello stesso Ospedale Universitario. Dall'intera popolazione abbiamo escluso i pazienti con ipertensione (N=7), diabete (N=10), terapie speciali (cioè ketoconazolo, steroidi, ormone della crescita, testosterone o agente anabolizzante nei 6 mesi precedenti) (N=3), malattie cardiovascolari che potrebbero interferire con la cART, abuso di stupefacenti o infezione acuta nei 3 mesi precedenti (N=5), tutte condizioni potenzialmente associate ad alterazioni della funzione endoteliale. Per gli stessi motivi, i soggetti con abitudini di lavoro notturno (N=2) sono stati esclusi. Infine, anche i pazienti (N=9) con cART <12 mesi sono stati esclusi. La popolazione finale era composta da 162 pazienti, di cui 80 pazienti HIV+ (68 pazienti continuamente trattati con cART senza variazioni terapeutiche per > 12 mesi e 12 naive) e 82 soggetti sani HIV-.

La durata mediana dell'infezione da HIV è stata di 9 anni (intervallo da 1 a 25 anni). La modalità di infezione della popolazione era distribuita come segue: contatto eterosessuale 52,5%; contatto omosessuale 23,8%; contatto bisessuale 3,8%; uso di

droga iniettabile 20,1%. Sono stati valutati anche i fattori di rischio tradizionali, come storia familiare di ipertensione, abitudine tabagica, consumo di caffè/alcool e l'attività fisica.

È stato scelto il matching ratio caso:controllo 1:1, in grado di fornire informazioni sufficienti anche in piccoli studi relativi ai rischi relativi, come riportato in precedenza (12).

Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara ed è stato eseguito in conformità con gli standard etici stabiliti nella Dichiarazione di Helsinki del 1964.

Ultrasonografia carotidea

Gli esami ecografici dell'arteria carotidea comune, del bulbo e arteria carotide interna sono stati eseguiti in modo bilaterale utilizzando Philips EnVisor C (Philips Electronics, Andover, USA) dotato di un trasduttore lineare ad alta risoluzione a 10 MHz, in accordo con un precedente studio di Tatasciore (13), la procedura è stata ripetuta 3 volte per ogni parete (anteriore, laterale e posteriore), assumendo la media dei valori massimi di IMT ottenuti in ciascuna proiezione, come precedentemente descritto e validato (14). La distanza tra il bordo iniziale delle interfacce è stata misurata con i calibri ad ultrasuoni e la concordanza tra le letture indipendenti da parte degli operatori è stata precedentemente testata ($k=0,92$).

Valutazione della dilatazione mediata dal flusso

I diametri dell'arteria brachiale e le misurazioni della velocità del flusso sanguigno sono state effettuate usando una macchina a ultrasuoni Doppler (Philips EnVisor C - Philips Electronics, Andover, USA) dotata di un trasduttore lineare ad alta risoluzione (10 MHz), con soggetti in posizione supina. Un dispositivo personalizzato di tenuta del trasduttore è stato utilizzato per assicurare che il trasduttore fosse in posizione durante l'esame. È stata acquisita un'immagine longitudinale dell'arteria brachiale 5-10 cm prossimalmente alla fossa antecubitale e sono state effettuate misure del flusso sanguigno e del diametro di base. Dopo l'acquisizione delle misure basali, il flusso di sangue è stato occluso con un bracciale BP collocato sull'avambraccio e gonfiato per 5 minuti a valori di BP soprasistolici (da 200 a 250 mmHg). Dopo la deflazione del bracciale, sono stati misurati i diametri

dell'arteria brachiale e del flusso sanguigno per 3 min. La distanza tra il bordo iniziale delle interfacce è stata misurata con pinze a ultrasuoni. Tutte le immagini brachiali a ultrasuoni sono state registrate e analizzate dagli stessi investigatori, dove è stata precedentemente verificata la concordanza tra le letture indipendenti degli operatori ($k=0.91$). La dilatazione mediata dal flusso (FMD) è stata calcolata utilizzando la seguente formula: $FMD = (\text{diametro massimo} - \text{diametro basale}) / \text{diametro basale} \times 100$ (15).

Analisi della rigidità arteriosa

La rigidità arteriosa è stata valutata usando il tonometro PulsePen® (PP) (DiaTecne s.r.l., Milano, Italia), un dispositivo convalidato per l'analisi automatica non invasiva della velocità dell'onda (PWV) (16). La misura del PWV carotideo-femorale è generalmente accettata come metodo semplice e non invasivo, rapido e riproducibile per valutare la rigidità aortica. Il PWV misura il tempo di percorrenza dell'onda di impulso su una distanza nota e viene calcolata come la distanza tra le due posizioni del trasduttore di impulsi diviso per il ritardo temporale misurato tra l'ascesa di pressione in ogni sito. La distanza è stata valutata dalla differenza tra il nodo soprasternale dell'arteria femorale meno quello dell'arteria carotidea, utilizzando una misura a nastro situata nello stesso posto della sonda del tonometro. I valori più alti dell'indice di incremento (Alx, un marker di rigidità arteriosa definita come pressione di aumento diviso la pressione di impulso ed espresso in percentuale) indicano una maggiore riflessione dell'onda dalla periferia o un ritorno più recente dell'onda riflessa a seguito di un aumento del PWV (Attribuibile ad una maggiore rigidità arteriosa). Tuttavia, Alx è calcolato come rapporto tra la pressione di aumento (definita come la differenza tra la seconda e la prima pressione sistolica dei picchi) e la pressione dell'impulso, espressa in percentuale. L'Alx, valutato tramite PP, è stato anche precedentemente convalidato (16, 17).

Protocollo

Tutti gli studi sono stati eseguiti in un laboratorio a temperatura controllata (22° C a 26° C) dopo 15 minuti di riposo. La valutazione di base è stata effettuata dopo un digiuno notturno di 12h, astensione dall'alcool per 48 ore prima della visita

(quando applicabile), astensione dal fumo sia attivo che passivo e dalla caffeina nelle 12h antecedenti, supplementazione vitaminica per ≥ 72 h prima delle valutazioni.

Marcatori virologici e immunologici

Il conteggio delle cellule CD4+ e CD8+ è stato ottenuto mediante citometria a flusso. La carica virale plasmatica (HIV-RNA) è stato determinato utilizzando il metodo di reazione a catena di polimerasi "TaqMan" (Roche Molecular Diagnostics, Milano, Italia), con un limite di rilevazione >20 copie di RNA HIV/ml di plasma.

Analisi biochimiche

Un campione di sangue venoso a digiuno è stato raccolto da tutti i partecipanti al momento del primo esame clinico per determinare i livelli plasmatici di glucosio, trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP), tasso di sedimentazione eritrosica (ESR). I test di routine di laboratorio sono stati eseguiti presso la Divisione di Patologia Clinica dell'Ospedale Universitario di Chieti.

La resistenza all'insulina è stata determinata utilizzando l'indice di valutazione del modello di omeostasi (HOMA-IR) con la seguente formula: $(\text{livello di insulina a digiuno in } \mu\text{U/mL} \times \text{livello di glucosio in mmol/L}) / 22.5$. La microalbuminuria è stata misurata su campioni di urina delle 24h raccolti per due giorni consecutivi usando un test immunonefelometrico (BN II System, Siemens Healthcare Diagnostics, Inc). Le misurazioni della cistatina sierica C sono state effettuate sui campioni di sangue fresco mediante un sistema nefelometrico BN II (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, Illinois, USA), con un esame immunonefelometrico aumentato di particelle. Infine, i livelli plasmatici di interleuchina (IL) -18, IL-6 e endotelina-1 sono stati determinati mediante test immunosorbenti enzimatici (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

Metodi statistici

Le variabili continue sono state espresse come media \pm deviazione standard (SD). Le variabili di frequenza sono state espresse come percentuali. I soggetti sono stati analizzati per la demografia basale, i dati bioumorali, le variabili BP e gli indici di *target organ damage* (TOD) (IMT, FMD, PWV e Alx). Le differenze tra gruppi sono state valutate mediante l'utilizzo dei test Student t e Wilcoxon

Variabili	Pazienti HIV+ (n= 80)	Controlli (n= 82)	p
Età (aa)	46±6	47±10	NS
Sesso (M, %)	84	60	NS
Colesterolo totale (mg/dL)	196±39	202±39	NS
Trigliceridi (mg/dL)	181±138	110±60	0,0001
LDL-C (mg/dL)	115±36	120±36	NS
HDL-C (mg/dL)	45±14	60±26	0,0001
hsCRP (mg/dL)	0,46±0,38	0,12±0,15	0,0001
Microalbuminuria (mg/L)	4,5±8,9	0,8±0,4	0,0001
BP Sistolica (mmHg)	123,5±10,5	125,4±5,1	NS
BP Diastolica (mmHg)	80,2±7,3	79,6±5,7	NS
IMT (mm)	0,067±0,016	0,052±0,011	0,0001
FMD (%)	8,50±11,56	14,61±9,68	0,0001
PWV (m/s)	8,06±2,80	6,66±2,29	0,001
Alx (%)	17,35±10,66	11,27±10,45	0,0001

Tabella 1. Parametri basali delle caratteristiche demografiche, bioumorale e pressori dei pazienti HIV+ e controlli sani.

Variabili	Pazienti HIV+ con cART (n= 68)	Pazienti HIV+ naive (n= 12)	p
Età (aa)	47±10	42±9	NS
Sesso (M, %)	85	75	0,001
BP Sistolica (mmHg)	123,1±10,5	125,9±10,7	NS
BP Diastolica (mmHg)	80,6±7,5	77,9±5,5	NS
Colesterolo Totale (mg/dL)	200±39	171±28	0,005
Trigliceridi (mg/dL)	178±120	199±221	NS
LDL-C (mg/dL)	118±36	93±31	0,02
HDL-C (mg/dL)	46±14	38±12	0,048
hsCRP (mg/dL)	0,48±0,41	0,34±0,11	0,022
Microalbuminuria (mg/L)	4,3±8,7	5,4±10,1	NS
VES (mm/h)	11,1±11,1	13,7±10,2	NS
Cistatin C (mg/L)	0,77±0,20	0,60±0,38	0,019
Glicemia (mg/dL)	89,4±26,5	87,7±14,8	NS
Insulinemia (microU/L)	13,0±11,1	13,1±11,2	NS
HOMA-IR	2,92±2,92	2,78±2,92	NS
IL-6 (pg/mL)	4,55±2,41	3,35±1,54	0,034
IL-18 (pg/mL)	361,1±148,1	392,3±117,4	NS
Endotelina-1 (pg/mL)	15,35±2,20	13,64±3,17	0,024
IMT (mm)	0,068±0,017	0,057±0,012	0,02
FMD (%)	7,34±10,35	15,07±15,89	0,032
PWV (m/s)	8,09±2,87	7,87±2,45	NS
Alx (%)	18,35±10,22	11,58±11,77	0,042

Tabella 2. Parametri basali delle caratteristiche demografiche, bioumorale e pressori dei pazienti HIV+ in cART e HIV naive.

per le variabili continue distribuite in maniera normale e non normale, rispettivamente. Il test χ^2 è stato utilizzato per confrontare le variabili categoriali. I coefficienti di correlazione di Pearson o Spearman, come opportuno, hanno esaminato il grado di associazione tra le variabili esaminate. I limiti di significatività statistica sono stati fissati a $p < 0,05$. L'analisi statistica è stata eseguita con l'aiuto del software statistico SPSS release 18.0 (SPSS Inc. Headquarters, Chicago, Illinois).

Risultati

Le caratteristiche cliniche e biochimiche dei pazienti affetti da HIV e dei soggetti di controllo sono riportate nella *Tabella 1*. I due gruppi sono stati abbinati sulla base dell'età, sesso, pressione arteriosa sistolica e diastolica. Il colesterolo totale e il colesterolo LDL non differivano tra i gruppi. I pazienti HIV+ avevano un HDL-C inferiore ($p=0,0001$) e trigliceridi significativamente più alti ($p=0,0001$), hsCRP ($p=0,0001$) e microalbuminuria ($p=0,0001$). Inoltre, i pazienti con HIV + presentavano valori IMT significativamente più elevati ($p=0,0001$), PWV ($p=0,001$) e Alx ($p=0,0001$), mentre FMD ($p=0,0001$) era minore in HIV + rispetto ai soggetti di controllo (*Tabella 1*), indicando un coinvolgimento aterosclerotico subclinico in tali pazienti.

Riferendoci solo al gruppo HIV+, i pazienti con cART avevano una conta di CD4+ di 569 ± 257 cellule/ μ L, CD8+ 928 ± 415 cellule/ μ L. L'80% dei pazienti aveva HIV-RNA non rilevato, ma in tutti i pazienti l'HIV-RNA era < 400 copie/ml. Il gruppo HIV+ naive ha mostrato un quantitativo di CD4+ di 441 ± 152 cellule/ μ L, un quantitativo di CD8+ di 1000 ± 512 cellule/ μ L e HIV-RNA medio di $1,2 \times 10^5$ copie/ml. Inoltre, il gruppo HIV+ in cART presentava livelli significativamente più alti di colesterolo totale ($p=0,005$), HDL-C ($p=0,048$), LDL-C ($p=0,02$), hsCRP ($p=0,022$), IL-6 ($p=0,034$), endotelina-1 ($p=0,024$) e cistatina C ($p=0,019$) rispetto al gruppo HIV+ naive.

Nel gruppo cART i pazienti valutati sulla base della durata della terapia non hanno mostrato differenze statisticamente significative, ma solo un aumento del valore dell'IMT con l'aumentare della durata del trattamento.

Per quanto riguarda il danno degli organi bersaglio, i pazienti con cART hanno mostrato livelli significativamente più alti di IMT ($p=0,02$) e Alx ($p=0,042$) e livelli inferiori di FMD ($p=0,032$) rispetto ai pazienti naive (*Tabella 2*).

Analizzando l'intero gruppo HIV+, il conteggio delle cellule CD4+ era significativamente e inversamente correlato all'IMT ($r=-0,31$, $p=0,008$), mentre il conteggio di CD8+ era direttamente correlato all'IMT ($r=0,261$, $p=0,025$), come mostrato in *Figura 1*. Pertanto, l'IL-6 e l'endotelina-1 erano correlati in modo significativo e positivamente con IMT ($r=0,284$ e $p=0,015$, $r=0,302$ e $p=0,009$ rispettivamente), come mostrato nella *Figura 2*. Infine, analizzando disgiuntamente i gruppi HIV+-cART e HIV+ naïve, il numero dei CD4+ è significativamente e inversamente correlato all'IMT ($R=-0,329$, $p=0,006$), e il numero di CD8+ era direttamente correlato all'IMT ($r=0,308$, $p=0,011$) nel gruppo HIV+ -cART; mentre nessuna correlazione significativa è stata riscontrata tra CD4+, CD8+ e IMT nel gruppo HIV+ naïve (dati non mostrati). Inoltre, abbiamo valutato l'influenza della durata della malattia (dal momento della diagnosi) e classe CDC, è stato notato non esserci una significativa correlazione tra il grado di classificazione CDC e TOD (dati non mostrati).

Discussione

In questo studio, i pazienti HIV+ hanno mostrato valori significativamente più alti di IMT, PWV, Aix e valori inferiori di FMD rispetto a un gruppo-controllo HIV-. Questi risultati sono interessanti perché la rigidità arteriosa, la dilatazione mediata dal flusso e in particolare l'IMT sono riconosciuti come marcatori per CVD e aterosclerosi subclinica (18). Come riportato, la prevenzione delle CVD indotte da cART non dovrebbe essere concentrata esclusivamente sull'aterosclerosi, ma anche sul fenotipo pro-trombotico indotto dalla terapia (19). Nella nostra analisi, come previsto, il profilo lipidico e lo stato infiammatorio sono risultati alterati nei soggetti HIV+ rispetto ai controlli non infetti, e nei pazienti HIV+ con cART rispetto ai pazienti HIV+ naïve. Inoltre, i pazienti HIV+ trattati con ART hanno mostrato valori più alti di IL-6 e endotelina-1. Tutti questi risultati sono in accordo con i marker precoci di danno vascolare, come valutato dall'IMT, FMD e Aix.

La misurazione di FMD, fornisce una misura vascolare integrata che può aiutare nella previsione delle alterazioni strutturali e rappresenta una potenziale misura a breve/medio termine per valutare le strategie di prevenzione. Nel presente studio, i valori di FMD sono stati significativamente inferiori

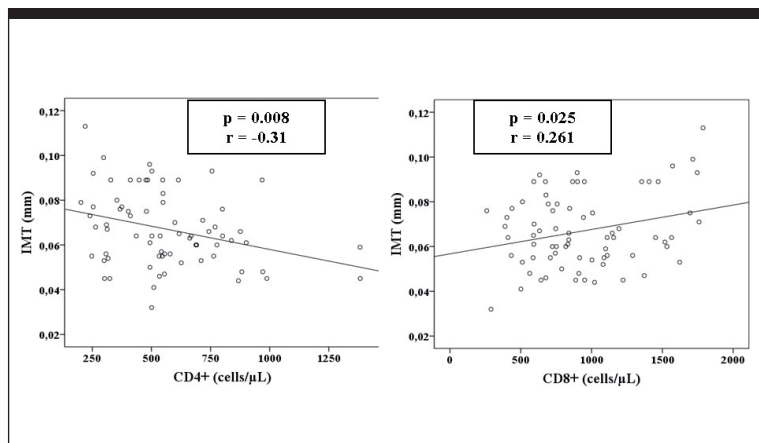


Figura 1. Relazione tra IMT e CD4+ (pannello a sinistra) e CD8+ (pannello a destra).

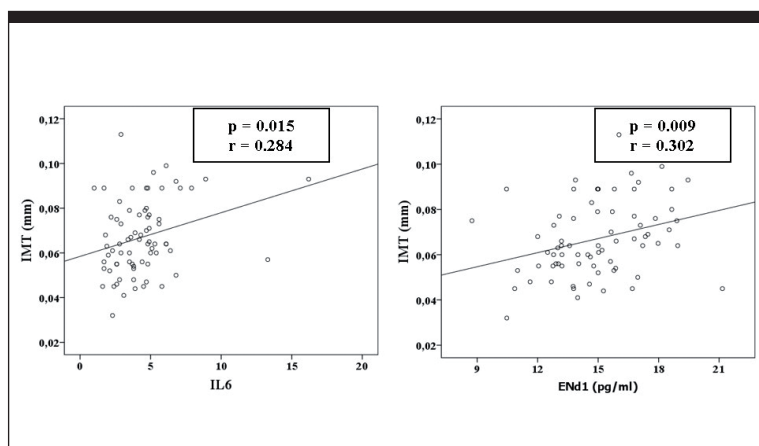


Figura 2. Relazione tra IMT e IL-6 (pannello a sinistra) e END1 (pannello a destra).

ri nei pazienti HIV+ rispetto ai controlli, e l'FMD è stata anche più bassa nei pazienti HIV+ con cART rispetto ai pazienti affetti da HIV + naïve.

Evidenza diretta di una relazione tra funzione endoteliale e misure più definitive di rigidità arteriosa è stata fornita da studi approfonditi in pazienti con malattia vascolare e vari fattori di rischio. D'altro canto, la relazione tra PWV, l'attuale misura "gold-standard" della rigidità arteriosa, e danni vascolari aterosclerosi precoci valutati con IMT non è ancora chiara e stabilita (20). È evidente che la diminuzione dell'elasticità o l'aumento della rigidità arteriosa nei soggetti normotensivi e pre-ipertesi aumenta il rischio per lo sviluppo di ipertensione arteriosa (21).

Nel nostro studio, il PWV non era diverso tra i pazienti HIV+ trattati con cART e pazienti naïve,

mentre l'Alx era più basso in HIV+ naïve. Poiché il contributo dell'HIV alla CVD è difficile da distinguere dal ruolo dei fattori di rischio cardiovascolari classici e da farmaci antiretrovirali, abbiamo esaminato sia i pazienti con HIV+ naïve e pazienti trattati con le diverse classi di terapia antiretrovirale. I soggetti di controllo sono stati accuratamente accoppiati per età, sesso e pressione sanguigna per ridurre gli effetti confondenti di queste condizioni sui risultati dello studio.

In definitiva, nel nostro studio i pazienti trattati con cART hanno mostrato una maggiore IMT e Alx, mentre l'FMD era diminuita. Non è chiaro se questi risultati siano dovuti alla durata della malattia o ad un effetto dannoso della cART. La relativa dimensione del campione non consentiva di eseguire un'analisi dell'uso di farmaci precedenti, che potrebbero influenzare la risposta attuale. Abbiamo trovato una forte correlazione inversa tra il numero di CD4+ e IMT, mentre IMT era direttamente correlata al numero di cellule CD8+ nei pazienti HIV+ nel nostro studio. Questo risultato suggerisce che maggiore è il grado di depressione immunitaria, peggiori sono le lesioni endoteliali. Questo supporta l'ipotesi che l'immunodepressione HIV-relata possa di per sé contribuire ad accelerare l'aterosclerosi.

La correlazione inversa tra IMT e CD4 + è stata confermata anche nei pazienti trattati con cART, ma non nei pazienti naïve. Infine, nei pazienti HIV+

trattati con cART, IMT era correlata con IL-6, una citochina proinfiammatoria, e ET-1, peptide proinfiammatorio, vasocostrittore e mitogeno. L'endotelio può essere attivato direttamente da HIV o da proteine associate, o indirettamente attraverso una cascata infiammatoria innescata dall'HIV. Sebbene la cART possa ridurre l'attivazione endoteliale sopprimendo l'HIV (22, 23), i nostri risultati sembrano suggerire che il trattamento possa peggiorare la disfunzione endoteliale attraverso effetti collaterali metabolici.

Il nostro studio ha diversi limiti. In primo luogo, il suo disegno trasversale non ha permesso di indagare sulla progressione delle risposte vascolari anomale nel tempo. Infine, la dimensione del campione dei nostri sottogruppi, principalmente quella dei pazienti naïve, potrebbe essere stata insufficiente per individuare piccole differenze nelle proprietà arteriose.

Conclusioni

I nostri dati confermano che i pazienti HIV+ hanno un danno aterosclerotico subclinico più elevato rispetto ai soggetti HIV-. Analizzando l'intero gruppo HIV+, i pazienti trattati con cART hanno mostrato un danno endoteliale superiore rispetto a soggetti naïve, questo sottolinea il legame tra una esposizione a trattamenti che causano un disturbo metabolico e una probabile più lunga durata dell'infezione da HIV. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Cammarosano C, Lewis W. *Cardiac lesions in acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 703-6.
2. Kaplan RC, Hanna DB, Kizer JR. *Recent Insights Into Cardiovascular Disease (CVD) Risk Among HIV-Infected Adults*. Curr HIV/AIDS Rep 2016; 13: 44-52.
3. Muyanja D, Muhoora C, Muyingo A, Muyindike W, Siedner MJ. *High Prevalence of Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease Risk Among People with HIV on Stable ART in Southwestern Uganda*. AIDS Patient Care STDS 2016; 30: 4-10.
4. Mashinya F, Alberts M, Van Geertruyden JP, Colebunders R. *Assessment of cardiovascular risk factors in people with HIV infection treated with ART in rural South Africa: a cross sectional study*. AIDS Res Ther 2015; 12: 42.
5. Currier JS, Stein JH. *HIV and atherosclerosis: moving from associations to mechanisms and interventions*. Ann Intern Med 2014; 160: 509-10.
6. Grinspoon SK. *Cardiovascular disease in HIV: traditional and nontraditional risk factors*. Top Antivir Med 2014; 22: 676-9.
7. Ucciferri C, Falasca K, Vignale F, Di Nicola M, Vecchiet J. *Long term effect of telmisartan in HIV-positive male patients with high blood pressure*. Braz J Infect Dis 2015; 19: 668-9.
8. Schillaci G, Maggi P, Madeddu G, et al. *Symmetric ambulatory arterial stiffness index and 24-h pulse pressure in HIV infection: results of a nationwide cross-sectional study*. J Hypertens 2013; 31: 560-7; discussion 567.
9. Schillaci G, Pucci G, De Socio GV. *HIV infection and antiretroviral treatment: a "two-hit" model for arterial stiffness?* Am J Hypertens 2009; 22: 817-8.
10. Calza L, Verucchi G, Pocaterra D, et al. *Cardiovascular risk factors and ultrasound evaluation of carotid atherosclerosis in patients with HIV-1 infection*. Int J STD AIDS 2009; 20: 683-9.
11. De Socio GV, Martinelli C, Ricci E, et al. *Relations between cardiovascular risk estimates and subclinical atherosclerosis in naive HIV patients: results from the HERMES study*. Int J STD AIDS 2010; 21: 267-72.

12. Breslow L. *From cancer research to cancer control*. Prog Clin Biol Res 1983; 120: 1-19.
13. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, et al. *Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects*. Hypertension 2007; 50: 325-32.
14. Puato M, Palatini P, Zanardo M, et al. *Increase in carotid intima-media thickness in grade I hypertensive subjects: white-coat versus sustained hypertension*. Hypertension 2008; 51: 1300-5.
15. Harris RA. *FMD, reproducibility, and acute exercise in the obese: are the results confounded?* Eur J Appl Physiol 2010; 109: 357-8.
16. Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A. *Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device*. J Hypertens 2004; 22: 2285-93.
17. Joly L, Perret-Guillaume C, Kearney-Schwartz A, et al. *Pulse wave velocity assessment by external noninvasive devices and phase-contrast magnetic resonance imaging in the obese*. Hypertension 2009; 54: 421-6.
18. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. *Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS)*. Eur Heart J 2010; 31: 2041-8.
19. de Saint Martin L, Pasquier E, Vandhuick O, et al. *Correlations between carotid IMT, factor VIII activity level and metabolic disturbances: a cardio-vascular risk factor in the HIV positive persons*. Curr HIV Res 2007; 5: 361-4.
20. Teofili L, Iachininoto MG, Capodimonti S, et al. *Endothelial progenitor cell trafficking in human immunodeficiency virus-infected persons*. AIDS 2010; 24: 2443-50.
21. Falasca K, Ucciferri C, Manzoli L, et al. *Metabolic syndrome and cardiovascular risk in HIV-infected patients with lipodystrophy*. Int J Immunopathol Pharmacol 2007; 20: 519-27.
22. Falasca K, Manigrasso MR, Racciatti D, et al. *Associations between hypertriglyceridemia and serum ghrelin, adiponectin, and IL-18 levels in HIV-infected patients*. Ann Clin Lab Sci 2006; 36: 59-66.
23. Falasca K, Ucciferri C, Mancino P, et al. *Cystatin C, adipokines and cardiovascular risk in HIV infected patients*. Curr HIV Res 2010; 8: 405-10.