

## INFEZIONE DA HIV ED HAART: COMPLICANZE RENALI ED EFFETTI SUL METABOLISMO OSSEO



■ L'impatto della HAART sullo sviluppo delle comorbidità	PAG 3
■ Il ruolo nefrotossico del virus	PAG 4
■ HAART e rene	PAG 4
■ Il danno del virus e dei farmaci sull'osso	PAG 5
■ Gli studi di confronto tra regimi terapeutici	PAG 7
■ Linee guida italiane: screening, prevenzione e raccomandazioni	PAG 9



# Infezione da HIV ed HAART: complicanze renali ed effetti sul metabolismo osseo

La disponibilità e l'uso sempre più diffuso della HAART negli ultimi due decenni ha determinato progressi enormi nella terapia dell'infezione da HIV, benchè non sia stato possibile ottenerne l'eradicazione: l'HIV infatti, non viene completamente eliminato dai *reservoir* virali (1).

La HAART, trasformando l'infezione da HIV in una patologia cronica, ha determinato un aumento importante dell'aspettativa di vita dei pazienti (2). Oltre a ciò, è aumentata l'età media dei soggetti con nuova diagnosi di HIV/AIDS: i CDC statunitensi calcolano che nel 2015 oltre la metà delle persone con infezione da HIV/AIDS negli USA avrà un'età superiore a 50 anni (3). La maggiore sopravvivenza dei pazienti in terapia HAART ha fatto emergere una serie di nuove comorbidità legate alla malattia e di eventi avversi correlati alla maggior durata del trattamento, che rispecchiano i naturali processi di invecchiamento (4).

I soggetti HIV-positivi presentano alterazioni immunologiche simili a quelle dei soggetti HIV-negativi anziani. Molti studi hanno riportato nei pazienti HIV-positivi lo sviluppo di aterosclerosi e disturbi cardiovascolari (5,6), osteopenia/osteoporosi e osteomalacia (7), epatici (8), renali (9) e deficit neurocognitivi (10): la progressione della malattia da HIV si associa alle caratteristiche di fragilità (11) tipiche dell'invecchiamento.

A livello immunologico, alcune alterazioni che caratterizzano i soggetti HIV-positivi sono identiche a quelle associate all'età avanzata nei soggetti HIV-negativi: da recenti studi è emersa un'ipotesi secondo cui nei pazienti HIV-positivi la persistente immunoattivazione determina immunosenescenza, con la conseguente progressione della malattia da HIV.

Vi concorrono l'esaurimento della popolazione di cellule CD8+ HIV-specifiche e, attraverso l'impoverimento delle risorse immuni, il deficit di cellule T CD4, con riduzione dell'immunità cellulare, senescenza replicativa dei linfociti T CD4, aumento dei *marker* di infiammazione.

Si ritiene (12) che questi cambiamenti siano una con-

LA MAGGIORE ASPETTATIVA DI VITA DEI PAZIENTI HIV-POSITIVI TRATTATI HA FATTO EMERGERE UNA SERIE DI COMORBIDITÀ IMPORTANTI, A LIVELLO CARDIOVASCOLARE, RENALE ED OSSEO

sequenza dell'immunoattivazione e dell'infiammazione, che si traduce in un declino generale del sistema immunitario.

## L'impatto della HAART sullo sviluppo delle comorbidità

Accanto al ruolo proprio del virus, è emerso in questi anni un coinvolgimento diretto dei farmaci antiretrovirali, attraverso sia lo sviluppo di eventi avversi (13) che di tossicità specifiche: coinvolgimento tanto più importante quanto è sempre più precoce (14-16) l'inizio della HAART nella storia naturale dell'infezione da HIV.

Se prima dell'era HAART il clinico focalizzava l'attenzione su diagnosi e gestione dell'infezione da HIV, delle infezioni opportunistiche e sul monitoraggio dello squilibrio del sistema immunitario, oggi il suo compito si è fatto più complesso e include anche il controllo dei fattori di rischio metabolici, cardiovascolari, epatici, ossei e renali: agendo su questi fattori è, infatti, possibile ottenere una riduzione della mortalità per le comorbidità associate, che oggi sono responsabili dell'eccesso di mortalità nei pazienti HIV-positivi rispetto alla popolazione generale (**figura 1**) (17).

### Il ruolo nefrotossico del virus

Le complicanze renali sono tra le comorbidità più comuni nei pazienti adulti con infezione da HIV (18): l'aumento della sopravvivenza nei pazienti HIV-positivi determina un aumento del rischio di complicanze metaboliche, come diabete (19) e dislipidemia (20,21), che possono contribuire al danno vascolare e alla riduzione della funzione renale. E' stato dimostrato in pazienti non trattati che il virus HIV infetta in modo diretto l'endotelio renale, integrandosi nella cellula endoteliale (22-24), determinando un aumento dell'apoptosi e andando a costituire un *reservoir* dell'infezione. Il virus agisce sulla cellula staminale mesenchimale spingendola verso una differenziazione ad adipocita ("foam cell") e, quindi, con un aumento del rischio vascolare. In tal senso, nel paziente non trattato può essere già presente un danno asintomatico.

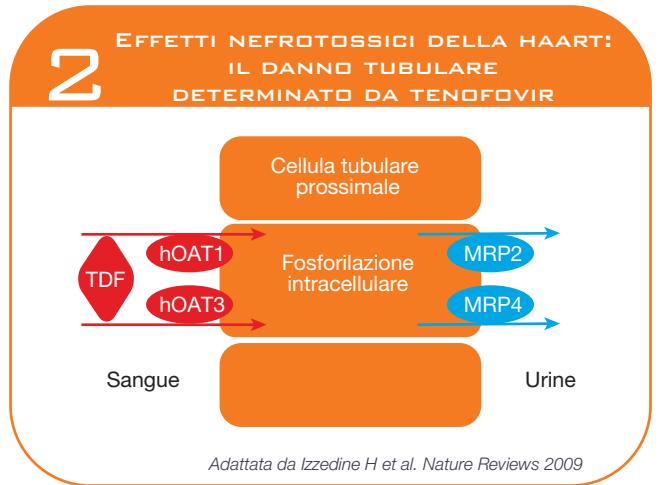
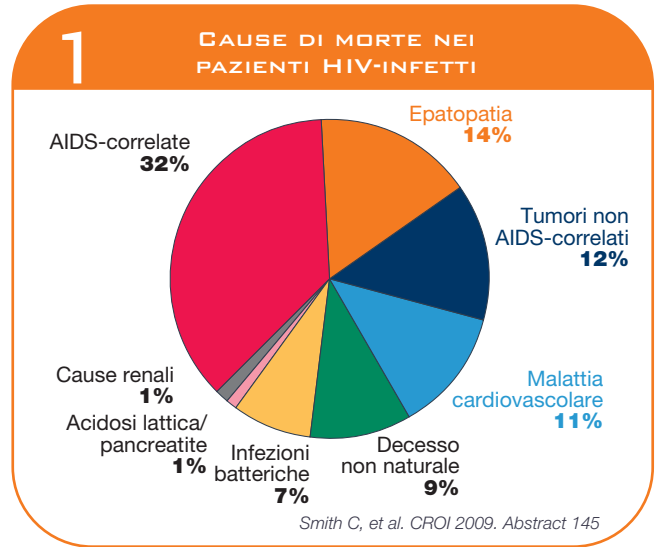
### HAART e rene

Il rene rappresenta un organo-chiave per l'escrezione dei farmaci e dei metaboliti dei farmaci: alcune molecole antiretrovirali hanno dimostrato di determinare un danno a livello renale.

Ad oggi tutti gli studi di tollerabilità dei farmaci antiretrovirali sono stati eseguiti confrontando regimi e non farmaci singoli: un modello interpretativo degli effetti renali di un singolo farmaco viene da una multicentrica europea condotta su pazienti con epatite cronica B, che mostra nei pazienti trattati con tenofovir monoterapia una maggior percentuale di ipofosforemia, proteinuria, riduzione del GFR (*glomerular filtration rate*) rispetto ai pazienti *naive* al farmaco (24).

L'eliminazione renale di tenofovir comprende una fase glomerulare e una fase tubulare di secrezione attiva, motivo per cui le segnalazioni di tossicità riguardano sia una riduzione della filtrazione glomerulare (25) che un danneggiamento della funzionalità tubulare (26).

La riduzione del GFR causata da tenofovir in una certa quota di pazienti determina un danno glomerulare ed è stato dimostrato, nei pazienti in cui si instaura questa riduzione, un deficit di alfa 1 idrossilasi (27): infatti, alla riduzione della funzionalità renale, corrisponde la riduzione dell'attività enzimatica di conversione a metabolita attivo della vitamina D, con effetti importanti sul rischio cardiovascolare (28) e anche su alcuni tipi di neoplasie (29). Le funzioni extrascheletriche della vitamina D sono centrali in questo ambito: la vitamina D è, infatti, coinvolta nella regolazione del sistema Renina Angiotensina Aldosterone (RAAS), dell'insulino-resistenza e della presentazione dell'antigene al macrofago: un suo deficit può risultare implicato nella patogenesi dell'ipertensione (30) e, quindi, contribuire all'aumentato rischio di comorbidità cardiovascolare



**ACCANTO AI MECCANISMI NEFROTOSSICI DEL VIRUS HIV STESSO, EMERGE L'IMPATTO DI ALCUNI FARMACI HAART, IN GRADO DI DETERMINARE UN DANNO RENALE**

(31). Nei pazienti con infezione da HIV è stato, infatti, dimostrato che la riduzione della GFR si associa ad un aumentato rischio cardiovascolare. Tenofovir può determinare anche un danno del tubulo renale prossimale (32), con comparsa di ipofosfemia (33,34). Il meccanismo di tossicità tubulare sembrerebbe essere dovuto all'accumulo intracellulare del

principio attivo, escreto in forma immodificata dall'emuntorio renale: coesisterebbero sia un ridotto trasporto extracellulare mediato da MRP-2 che un aumentato ingresso intracellulare proporzionale alle più alte concentrazioni sieriche (figura 2).

Discusso è il ruolo degli inibitori della proteasi come co-fattori nella patogenesi del danno renale da tenofovir. E' stato supposto che gli inibitori della proteasi possano inibire la funzionalità dei trasportatori di membrana MRP-2 e MRP-4 (35).

Lo sviluppo, raro, di Sindrome da Fanconi, secondaria all'uso di cidofovir, adefovir e tenofovir, è caratterizzato dalla contemporanea presenza di glicosuria normoglicemica, acidosi metabolica da bicarbonaturia, proteinuria, ipokaliemia, iperfosfaturia con associata concomitante ipofosfatemia (36). Spesso asintomatica e, quindi, confinata al rilievo laboratoristico del clinico, la Sindrome di Fanconi, se non riconosciuta prontamente, può determinare una cronica perdita di fosfati con conseguente impatto sul metabolismo osseo (37). Lo squilibrio di fosforo e il deficit di vitamina D correlati alla tossicità renale possono determinare un quadro di osteomalacia: alcuni studi hanno riscontrato un'associazione tra l'uso di tenofovir e il danno osseo (38). La presenza di bassi livelli di vitamina D nei pazienti HIV-positivi è, inoltre, un fattore associato al rischio di progressione clinica dell'infezione (39).

**Il danno del virus e dei farmaci sull'osso**

Negli ultimi anni è sempre più frequente il riscontro di pazienti HIV-positivi che presentano una ridotta massa ossea e una contemporanea disorganizzazione strutturale della colonna vertebrale, con aumento di fratture (figura 3) (40).

Un'importante meta-analisi pubblicata nel 2006 da Brown ha mostrato che i pazienti HIV-positivi hanno un

aumento del rischio di sviluppo dell'osteoporosi superiore di 3,7 volte rispetto agli HIV-negativi (41).

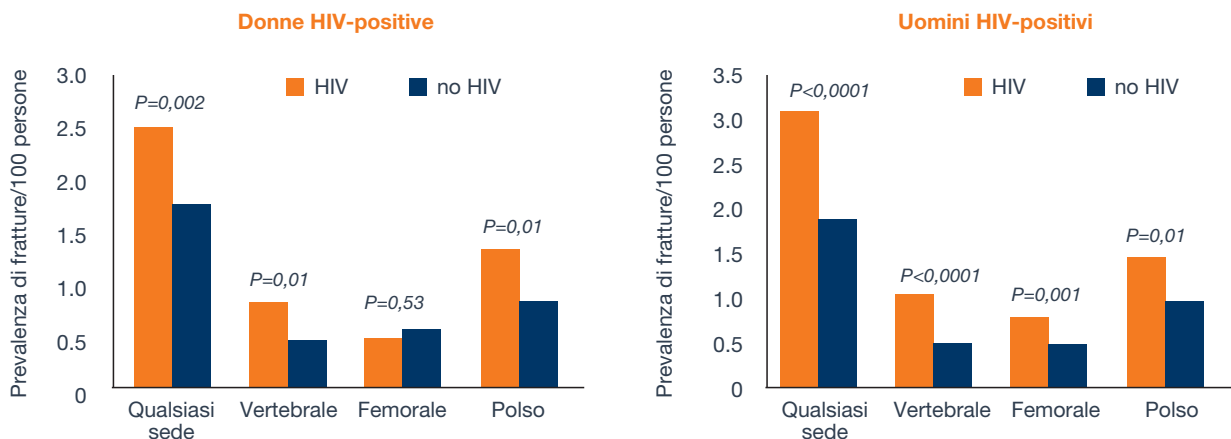
Dal punto di vista osteoblastico, ci sono evidenze che l'HIV inibisca sia la differenziazione e la proliferazione del precursore stromale in osteoblasto, sia l'osteoblasto stesso, e stimoli nel contempo i fenomeni di perdita delle proteine della matrice e di demineralizzazione, tipici dell'apoptosi osteoblastica. Dal punto di vista, invece, osteoclastico, altri dati confermano la relazione diretta tra i livelli di HIV-RNA plasmatico, l'aumento della concentrazione di alcune citochine della famiglia del TNF (RANKL, OPG, TRAIL) e la perdita di massa ossea. Il tutto si traduce in un aumento dell'attività di riassorbimento da parte degli osteoclasti ed in una contemporanea riduzione dell'attività di neoformazione da parte degli osteoblasti, con un bilancio finale inevitabilmente negativo (figura 4) (42).

La terapia antiretrovirale ha un ruolo negativo sull'osso, che eccede l'azione osteotossica della HAART, come evidenziato dallo studio SMART (43). L'impatto della terapia antiretrovirale sulla prevalenza di osteopenia e

LO SQUILIBRIO DI FOSFORO E IL DEFICIT DI VITAMINA D CORRELATI ALLA TOSSICITÀ RENALE POSSONO CAUSARE OSTEOMALACIA E OSTEOPENIA, FREQUENTI NEI PAZIENTI HIV-POSITIVI TRATTATI

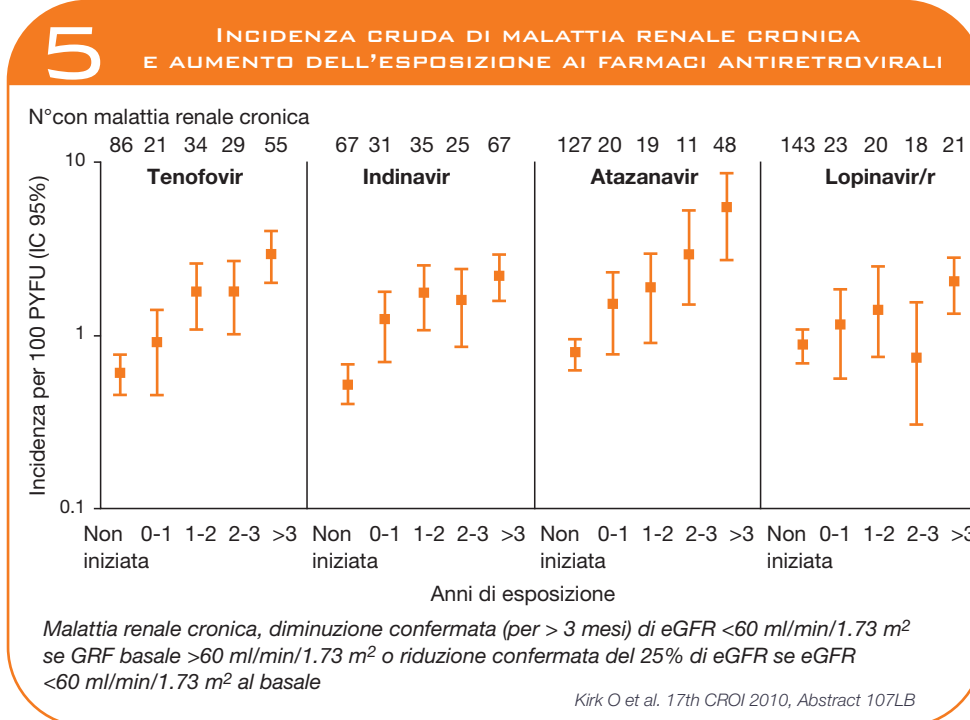
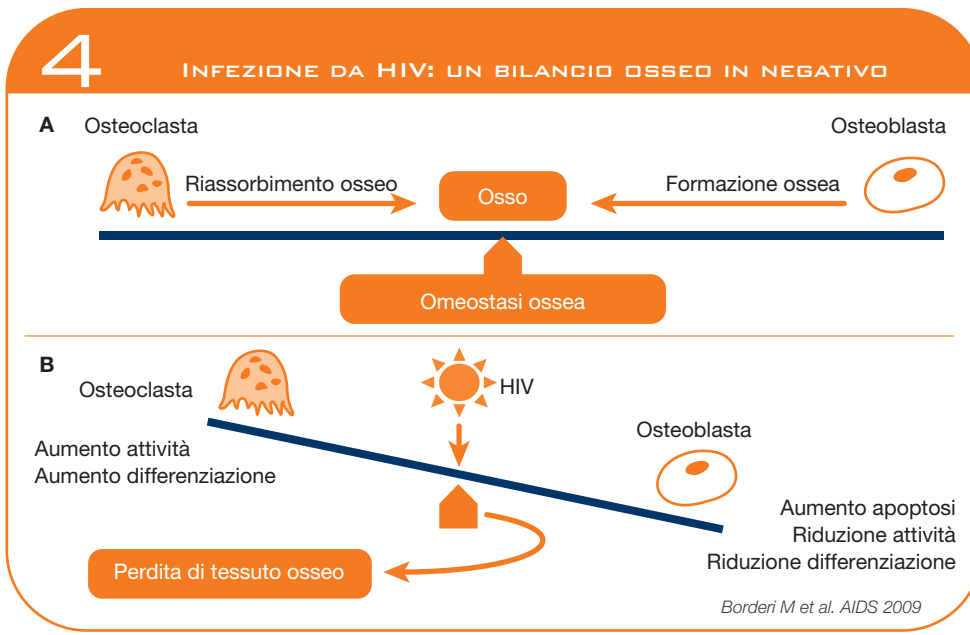
3

PREVALENZA DI FRATTURE NEI SOGGETTI HIV-POSITIVI RISPETTO AI SOGGETTI HIV-NEGATIVI



Triant VA et al. J Clin Endocrinol Metab 2008





**ALLO SQUILIBRIO OMEOSTATICO OSSEO CONTRIBUISCONO SIA IL DANNO VIRALE CHE LA TOSSICITÀ RENALE E L'ALTERAZIONE DEI MECCANISMI DI TURNOVER OSSEO DI ALCUNI FARMACI, COME TENOFOVIR**

osteoporosi è emersa dalla metanalisi di Brown (44) che, basandosi sui risultati di studi selezionati, ha dimostrato che la probabilità di sviluppare osteoporosi è aumentata di 2.4 volte nei pazienti trattati rispetto ai pazienti *naive*. Considerando il ruolo degli NRTI, *backbone* della HAART in ogni linea guida di terapia antiretrovirale, emerge l'azione a livello dei mitocondri, con un'inibizione ed azione mitotossica che varia a seconda del singolo farmaco (è più elevata per le *d-drugs* come ddC, ddl e d4T e più blanda per 3TC, AZT e abacavir) (45). Carr (46) ha riscontrato un'associazione tra uso di NRTI, aumento dei livelli di acido lattico e ridotta densità minerale ossea, suggerendo che l'acidosi lattica indotta dagli NRTI può determinare osteopenia, mediante un meccanismo correlato alla perdita di idrossiapatite calcica indotta dall'osso nel tentativo di attenuare l'acidosi lattica stessa. Tenofovir, pur mostrando una bassa azione inibitoria sulla DNA-polimerasi gamma, causa un danno osseo mediante meccanismi eziopatogenetici diversi, che comprendono la riduzione del GFR (27) (con le conseguenti ridotta attività dell'alfa-1 idrossilasi renale e ridotta produzione di 1,25

(OH) 2-vitamina D), la tossicità tubulare (con ipofosfemia e iperfosfaturia) (32,33), l'attivazione osteoclastica (mediante aumento di citochine proinfiammatorie) e l'aumento dei marcatori di *turnover* osseo (47), tutte situazioni in grado di indurre deplezione dei fosfati, osteomalacia e perdita di massa ossea. Inoltre, l'impatto di tenofovir sull'osso nei pazienti HIV-positivi sembra essere superiore rispetto a quello di altri NRTI, come abacavir (48-50). Oltre agli N(n)RTI, anche i PI possono contribuire al danno osseo (51): Brown e Qaqish hanno confermato questa ed altre osservazioni riportando, nei pazienti trattati con PI, un rischio di osteoporosi aumentato di

1,6 volte, rispetto a quelli che non assumono questi farmaci (41). Anche altri antiretrovirali possono essere implicati nella patogenesi del danno osseo (52,53).

Di recente il lavoro di Calmy (54) ha approfondito il ruolo della HAART, in particolare PI e tenofovir, evidenziando una ridotta BMD nei pazienti in terapia con PI e approfondendo i meccanismi di tossicità ossea per tenofovir, a carico del quale emerge un' aumentata attività osteoblastica ed osteoclastica, con un trend per l'aumento di PTH, indicando lo sviluppo di osteomalacia, ed evidenziando un aumento della fosfatasi alcalina, indice di maggior turnover osseo.

### Gli studi di confronto tra regimi terapeutici

I risultati della coorte EuroSIDA (55) hanno mostrato un rischio cumulativo di tossicità renale con l'esposizione a tenofovir indipendentemente dal tipo di regime HAART in atto. Tale rischio sembrerebbe accentuarsi in pazienti la cui l'eGFR risulti già alterata all'inizio della terapia (figura 5).

Emerge, inoltre, l'associazione di altri fattori come il fumo, il sesso femminile, l'uso di PI/r sulla riduzione della funzione renale che si manifesta nei pazienti trattati con schemi comprendenti tenofovir, e il rischio permarrrebbe elevato anche a distanza di 12 mesi dalla sospensione dello stesso (56)

(figura 6).

Nel corso della Retroconference 2010 sono stati pre-

IL FUMO AGGRAVA IL DANNO RENALE ESERCITATO DA TENOFOVIR, IL CUI UTILIZZO È ASSOCIATO A MAGGIOR RIDUZIONE DELLA FUNZIONALITÀ RENALE E A PIÙ ALTO TURNOVER OSSEO

## 6

IL FUMO, IL SESSO FEMMINILE E L'USO DI PI/R SI ASSOCIANO AD UNA RIDUZIONE DELLA FUNZIONE RENALE NEI PAZIENTI CHE ASSUMONO TENOFOVIR

Variabile	Effetto su CG	p	Effetto su MDRD	p	Effetto su CKD-EPI	p
Età avanzata	Riduzione	0,0001	Riduzione	0,043	Riduzione	0,0006
Aumento BMI	Aumento	<0,0001	NA	ns	Riduzione	0,059
Uso PI/r	NA	ns	Riduzione	0,072	Riduzione	0,023
Fumo	Riduzione	0,073	Riduzione	0,012	Riduzione	0,05
Sesso femminile	Riduzione	0,0001	Riduzione	0,0009	Riduzione	0,0026

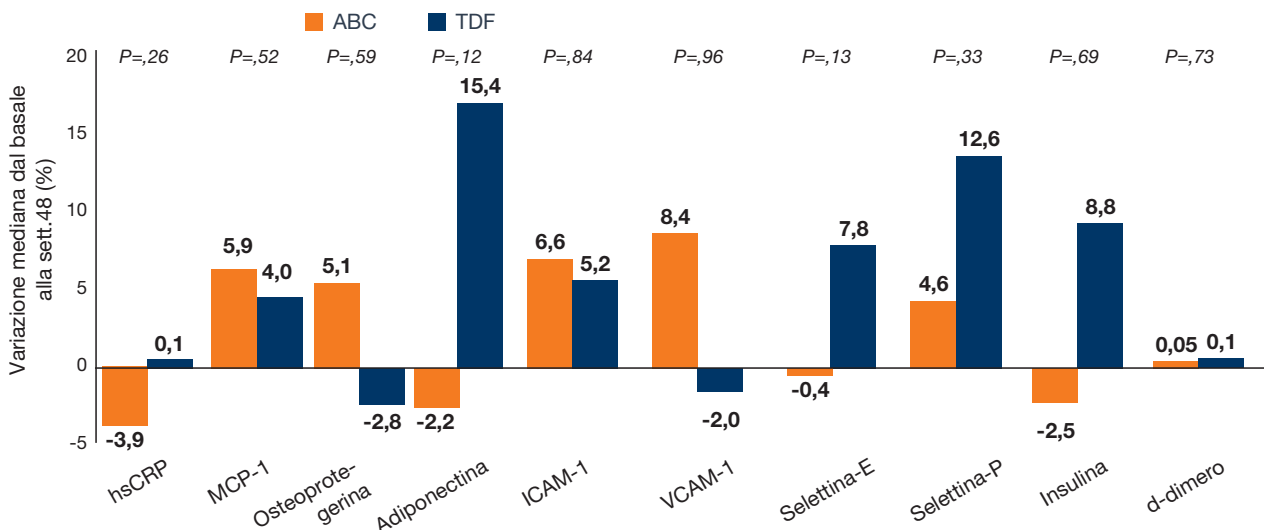
CG: Equazione Cockcroft Gault - MDRD: Equazione Modification of Diet in Renal Disease - CKD-EPI: Equazione Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration

OSMA Study Group. Glasgow 2010 (P084)

## 7

STUDIO BICOMBO: RIDUZIONE DI OSTEOPROTEGERINA, MARKER DI ATTIVAZIONE OSTEOCLASTICA

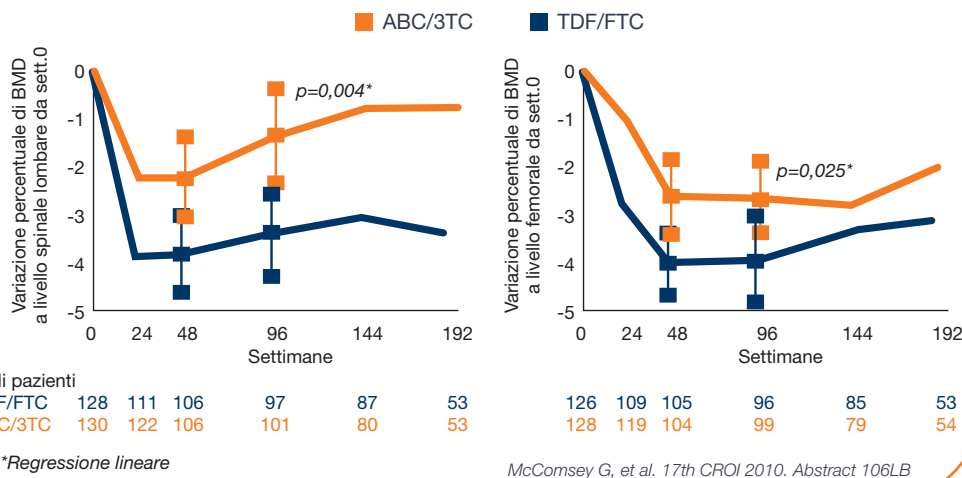
Studio BICOMBO: confronto tra basale e settimana 48 dei marker di infiammazione, di disfunzione endoteliale, di resistenza insulinica e di ipercoagulabilità



Adattato da Martinez E et al. IAS 2009. Abstract MOAB203

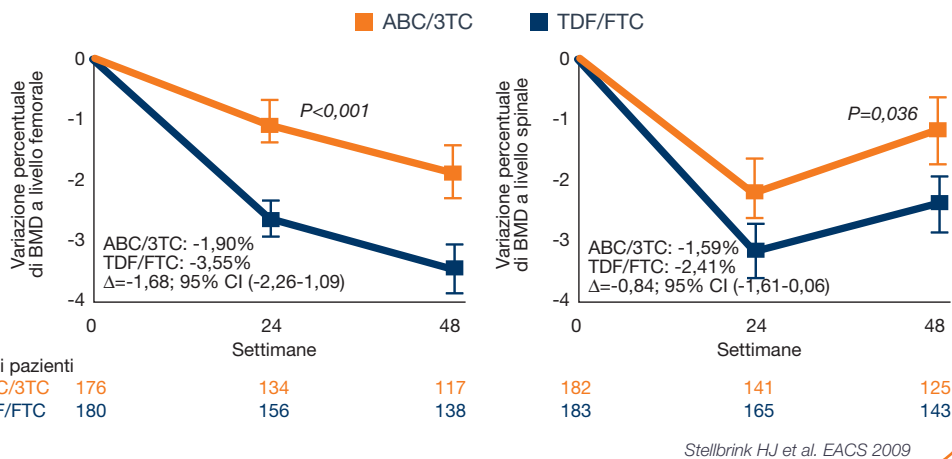
8

STUDIO ACTG A5224s: VARIAZIONE MEDIANA PERCENTUALE NELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA A LIVELLO SPINALE E FEMORALE (ITT)



9

STUDIO ASSERT: VARIAZIONE PERCENTUALE DAL BASALE NELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA A LIVELLO FEMORALE E SPINALE



GLI STUDI EVIDENZIANO UN TURNOVER OSSEO AUMENTATO E RIDUZIONI PIÙ IMPORTANTI DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA NEI PAZIENTI TRATTATI CON TDF/FTC IN CONFRONTO A ABC/3TC

sentati nuovi dati sulla potenziale nefrotossicità di alcuni regimi HAART nel paziente HIV. In particolare, lo studio ACTG 5202 - uno studio randomizzato che con-

frontava l'efficacia e la tollerabilità di tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) versus abacavir/lamivudina (ABC/3TC) in combinazione con atazanavir/r o con efavirenz in pazienti naive - ha mostrato una riduzione della clearance della creatinina nel braccio TDF/FTC combinato con atazanavir/r, confermando, comunque, la tollerabilità dell'associazione (48).

Lo studio BICOMBO ha confrontato efficacia e tollerabilità dei 2 regimi NRTI abacavir/3TC e TDF/FTC come sostituti di schemi contenenti 3TC in 333 pazienti virosoppressi: sono emersi dati interessanti sul profilo di safety dei due regimi: Martinez (49) ha pubblicato i dati sul confronto tra basale e 48ª settimana dei marker di infiammazione, di disfunzione endoteliale, di resistenza insulinica e di ipercoagulabilità, che escludono il coinvolgimento di abacavir/3TC nella patogenesi di questi fattori di rischio cardiovascolare.

Lo studio evidenzia una riduzione di osteoprotegerina (marker di protezione dall'attivazione osteoclastica) nel braccio con tenofovir, ed un aumento della stessa in quello con abacavir (figura 7).

Un sottostudio dell'ACTG5202, ACTG 5224s, ci ha offerto ulteriori dati che meritano un commento. Gli endpoint primari di questo studio erano la percentuale di variazione della densità minerale ossea di anca e vertebre lombari e la perdita di massa grassa dagli arti pari o superiore al 10% alla 96ª settimana di terapia.

Per quanto riguarda il dato sul metabolismo osseo, si osserva una alterazione più significativa della densità ossea nei bracci in TDF/FTC, che, indipendentemente dal 3° farmaco utilizzato, hanno evidenziato una perdita maggiore di BMD (bone mineral density) a livello di anca e di colonna rispetto ai bracci in abacavir/3TC (figura 8) (50).

Questi dati sono in linea con quelli dello studio AS-



# 10

## TABELLA DI SINTESI DELLA PREVENZIONE E GESTIONE DEL PAZIENTE AD ALTO RISCHIO PER MALATTIA RENALE IN CORSO DI INFEZIONE DA HIV

### Prevenzione

La valutazione della funzione glomerulare avviene con algoritmi di predizione che computano il livello di creatinina sierica, l'età, il sesso, l'etnia e misure antropometriche.

Il calcolo della clearance della creatinina è necessario, poiché il valore della creatinina sierica dipende in varia misura anche da fattori e situazioni extra-renali; inoltre, la correlazione fra creatinina e filtrato glomerulare non è lineare. La raccolta delle urine delle 24 ore, per quanto indagativa, è più accurata e sicuramente da preferire all'utilizzo delle formule *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), *Cockcroft-Gault* (CG), EPI-CKD.

Data la stretta connessione tra danno renale e danno cardiaco, gli interventi di prevenzione cardiovascolare, con particolare riferimento alla malattia ipertensiva, appaiono efficaci anche per la prevenzione delle malattie del rene.

### Gestione

In caso di Sindrome di Fanconi è obbligatoria la sospensione di tenofovir se presente nel regime terapeutico. Nei pazienti con stima del filtrato glomerulare <50 mL/min occorre eseguire aggiustamenti posologici laddove necessario.

Occorre attivarsi ogniqualvolta il GFR sia al di sotto dei 60 mL/min e/o in caso di riscontro di proteinuria/microematuria.

In questi casi è indicato ripetere il risk assessment per disfunzione renale, interrompere o variare i dosaggi dei farmaci ove indicato ed eseguire un'ecografia delle logge renali; in caso di ematuria, indipendentemente dal grado di proteinuria, consultare lo specialista nefrologo.

Linee Guida Italiane 2010

# 11

## TABELLA DI SINTESI DELLA PREVENZIONE E GESTIONE DEL PAZIENTE AD ALTO RISCHIO PER MALATTIA DELL'OSSEO IN CORSO DI INFEZIONE DA HIV

### Prevenzione

Gli stili di vita utili nella prevenzione e trattamento dell'osteoporosi comprendono attività fisica, assunzione quotidiana di Calcio 1 g e Vit D 800 UI/die con la dieta, prevenzione del dimagrimento (BMI <18,5) e del malassorbimento, sospensione del fumo e dell'eccessivo introito di alcol.

Un caso staturale di oltre 3 cm pone il sospetto diagnostico di frattura vertebrale.

I fattori di rischio classici per osteoporosi comprendono: ipogonadismo, familiarità per fratture, BMI >19 kg/m<sup>2</sup>, ipovitaminosi D, fumo, sedentarietà, pregresse fratture da trauma minimo, età avanzata, sesso femminile, menopausa e/o amenorrea, assunzione abituaria di >3 bicchieri/die di alcol, utilizzo di steroidi per via sistemica per > 3 mesi.

In tutti i pazienti bisogna dosare i livelli plasmatici della 25-OH vitamina D, preferenzialmente in autunno e in primavera. Il dosaggio non è necessario nei pazienti che eseguono regolare supplementazione nutrizionale.

Una corretta valutazione dell'apparato osseo non può prescindere in alcun modo dallo studio del metabolismo minerale.

### Gestione

La tossicità ossea di tenofovir si estrinseca in particolare nei primi 12 mesi di terapia, specie se utilizzato in associazione a PI/r e in soggetti pretrattati: in caso di riscontro di alterazioni di funzionalità renale e/o del metabolismo osseo, ed in presenza di valide alternative efficaci, è opportuno valutare la sostituzione dello stesso.

Non esistono interventi di switch di terapia antiretrovirali di provata efficacia nella prevenzione o nel trattamento della osteoporosi nei pazienti con infezione da HIV.

La correzione dell'ipovitaminosi D deve essere effettuata con colecalciferolo: due boli consecutivi per os da 300.000 UI ciascuno preferenzialmente in primavera e autunno, seguiti da una dose di mantenimento di colecalciferolo per os pari a 7000 UI ogni sette giorni.

In caso di ipovitaminosi, è indicato controllare i livelli plasmatici di calcio, fosforo, fosfatasi alcalina e PTH.

Integrare sempre con calcio in caso di basso introito alimentare dello stesso.

Linee Guida Italiane 2010

SERT, in cui vengono evidenziati aumenti più importanti nei marker di attivazione del turnover osseo e maggiori riduzioni della densità minerale ossea nei pazienti trattati con TDF/FTC in confronto ai pazienti trattati con abacavir/3TC (figura 9) (47).

### Linee guida italiane: screening, prevenzione e raccomandazioni

Le Linee guida italiane (57) riconoscono non solo la rilevanza clinica delle comorbidità non infettive nella prognosi (con un evidenza di grado AI), nella scelta e nella modificazione dei farmaci antiretrovirali (di grado AII) e nella gestione multidisciplinare del paziente, ma per la

prima volta definiscono i marcatori di rischio, indicando i test funzionali o strutturali per poterle rilevare allo stadio asintomatico. Le linee guida indicano anche un percorso operativo, che comprende l'identificazione dei fattori di rischio e lo screening periodico e indica i principi generali di trattamento (figura 10 e 11).

Gli esperti sottolineano l'importanza di conoscere e monitorare periodicamente gli indicatori di funzionalità, che meglio di altri esprimono lo stato dell'invecchiamento progressivo dell'organismo, che è accelerato di circa un decennio dal fatto stesso di avere l'infezione da HIV.

Nella pratica clinica quotidiana, la determinazione di

semplici marcatori quali il GFR, la proteinuria, la vitamina D, gli elettroliti sierici e urinari, i marcatori di *turnover* osseo e, ove possibile, di attivazione osteoclastica, l'assetto lipidico completo, i marcatori di

infiammazione e tanti altri ancora, insieme al corretto uso degli algoritmi oggi disponibili e alle indagini strumentali diagnostiche indicate, possono essere di grande aiuto al clinico per decidere e guidare il *follow-up* ottimale per ogni singolo paziente che invecchia "con" e "per" l'infezione da HIV e la sua terapia (58).

1. Haggerty C et al. The latent reservoir for HIV in resting cells and other viral reservoirs during chronic infection: insight from treatment and treatment-interruption trials. *Curr Opin HIV AIDS* 2006; 1: 62-68
2. Palella FJ et al. HIV Outpatient Study Investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860
3. Effros RB et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 542-553
4. Desai S, Landay A. Early Immune Senescence in HIV Disease. *Curr HIV/AIDS Rep* (2010) 7:4-10
5. Kaplan RC et al. Prevalence of Elevated Cardiovascular Risk in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 1074-1081
6. Guaraldi G et al. Coronary aging in HIV-Infected patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1756-62
7. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20: 2165-74
8. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *New England Journal of Medicine*. 2006 Nov 30; 355(22): 2283-96
9. Fine DM et al. Renal Disease in patients with HIV infection: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs* 2008; 68 (7): 963-980
10. Ikezu T. The aging of human-immunodeficiency-virus-associated neurocognitive disorders. *J Neuroimmune Pharmacol* 2009, 4: 161-2
11. Desquilbet L et al. Relationship between a frailty-related phenotype and progressive deterioration of the immune system in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 50: 299-306
12. Pawelec G et al. T cells and aging (update february 1999). *Front Biosci* 1999, 4: D216-269
13. Vidal F et al. Pharmacogenetics of adverse effects due to antiretroviral drugs. *AIDS Rev* 2010; 12: 15-30
14. Kitahata MM et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009; 360: 1815-1826
15. Sterne JA et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009, 373: 1352-1363
16. Zolopa A et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 2009, 4: e5575
17. Smith C et al. Association between Modifiable and Non-modifiable Risk Factors and Specific Causes of Death in the HAART Era: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study. *15th CROI, 2009, abstract 145*
18. Röling J. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis* 2006; 42(10): 1488-95. *Epub* 2006 Apr 11
19. Brown TT et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1179-1184
20. Sobieszczyk ME et al. Prevalence and predictors of metabolic syndrome among HIV-infected and HIV-uninfected women in the Women's Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48: 272-280
21. Samaras K et al. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2007; 30: 113-119
22. Marras D et al. Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy. *Nat med* 2002; 8: 522
23. Conaldi PG et al. HIV-1 kills tubular epithelial cells in vitro by triggering an apoptotic pathway involving caspase activation and Fas upregulation. *J Clin Invest* 1998; 102: 2041
24. Lampertico P et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in field practice: a multicenter European cohort study of 737 patients with chronic hepatitis B. *AASLD 2010; Abstract* 369
25. Gallant JE et al. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1194-1198
26. Izzedine H et al. The nephrotoxic effects of HAART. *Nature reviews* 2009; 5: 563-573
27. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072
28. Cozzolino M et al. The vitamin D system: a crosstalk between the heart and kidney. *Eur J Heart Fail* 2010; 12 (10): 1031-1041
29. Lappe JM et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586-1591
30. Wang L et al. Dietary Intake of Dairy Products, Calcium, and Vitamin D and the Risk of Hypertension in Middle-Aged and Older Women. *Hypertension* 2008; 51: 1073

31. Wang TJ et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117(4):503-11. Epub 2008 Jan 7
32. Labarga P et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS* 2009; 23: 689-696
33. Izzedine H et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral naive HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 743-746
34. Barrios A. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 960-963
35. Fux C et al. Tenofovir and PI use are associated with an increase prevalence of proximal renal tubular dysfunction in the Swiss HIV Cohort Study. *16th CROI, 2008, abstract 743*
36. Pocaterra D et al. Kidney damage in patients with HIV infection, in HAART and correlated pathologies n. 7. 2010
37. Gallant J et al. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS* 2009; 23: 1971-1975
38. Jones S et al. Risk factors for decreased bone density and effects of HIV on bone in the elderly. *Osteoporos Int* 2008; 19: 913-918
39. Viard JP et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. *Journal of the International AIDS Society* 2010, 13(Suppl 4):O43
40. Triant VA et al. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(9): 3499-504. Epub 2008 Jul 1
41. Brown TT et al. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20: 2165-2174
42. Borderi M et al. Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS* 2009; 23: 1297-1310
43. Grund B, Carr A. Continuous antiretroviral therapy (ART) decreases bone mineral density: results from the SMART study. *48th ICAAC, 25-28 October 2008. Washington. Abstract H-2312a*
44. Brown TT, Qquish RB et al. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20: 2165-2174
45. Birkus G et al. Tenofovir diphosphate is a poor substrate and a weak inhibitor of rat DNA polymerases alpha, delta, and epsilon. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002, 46; 1610-1613
46. Carr A et al. Osteopenia in HIV infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-anti-retroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 703-709
47. Stellbrink HJ et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010; 51(8): 963-72
48. Daar E et al. ACTG 5202: Final Results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in Treatment-naive HIV-infected Patients. *17th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections (CROI 2010). San Francisco. February 16-19, 2010. Abstract 59LB*
49. Martinez E, BICOMBO Study Team. Abacavir-based therapy does not affect biological mechanisms associated with cardiovascular dysfunction. *AIDS* 2010 Jan 28; 24(3): F1-9
50. McComsey G et al. Bone and Limb Fat Outcomes of ACTG A5224s, a Substudy of ACTG A5202: A Prospective, Randomized, Partially Blinded Phase III Trial of ABC/3TC or TDF/FTC with EFV or ATV/r for Initial Treatment of HIV-1 Infection. *17th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections (CROI 2010). San Francisco. February 16-19, 2010. Abstract 106LB*
51. Fernandez Rivera J et al. Relationship between low bone mineral density and highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2003; 4: 337-46
52. Tebas P et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: F63-7
53. van Vonderen MG et al. First line zidovudine/lamivudine/lopinavir/ritonavir leads to greater bone loss compared to nevirapine/lopinavir/ritonavir. *AIDS* 2009; 23: 1367-76
54. Calmy A et al. Low BMD, Renal Dysfunction, and Fractures in HIV, *JID* 2009; 200: 1746-53
55. Kirk O et al. Chronic Kidney Disease and Exposure to ART in a Large Cohort with Long-term. *Follow-up: The EuroSIDA Study, 17 the CROI 2010, 107LB*
56. Uglietti A. Smoking, female gender and PI use are associated with decreasing renal function in TDF-containing HAART. *Journal of the International AIDS Society* 2010, 13(Suppl 4):P84 (8 November 2010)
57. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1301\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf)
58. Borderi M. La gestione della comorbidità nel paziente HIV-positivo. *Readfiles, N2, Anno 11, giugno 2010*



