

# La geriatria nell'infezione da HIV: multimorbilità, politerapia e prevenzione primaria in soggetti di età superiore a 65 anni

## Geriatrics in HIV infection: multimorbidity, polypharmacy and primary prevention in patients above 65 years

**Rachele Biagini, Chiara Montrucchio, Andrea Calcagno, Laura Trentini, Maria Cristina Tettoni, Chiara Alcantarini, Ambra Barco, Alice Trentalange, Maurizio Milesi, Micol Ferrara, Roberto Bertucci, Giovanni Di Perri, Stefano Bonora.**

Unit of Infectious Diseases, Department of Medical Sciences, University of Torino, Torino, Italy.

### Riassunto

In seguito all'introduzione di terapie antiretrovirali sempre più efficaci, i pazienti HIV-positivi raggiungono un'aspettativa di vita di poco inferiore ai soggetti HIV-negativi; il fenomeno dell'invecchiamento porta con sé nuovi problemi nella gestione di questi pazienti, soprattutto riguardo la presenza di comorbilità età-correlate non secondarie all'infezione da HIV e all'utilizzo cronico di farmaci, oltre a quelli antiretrovirali. Per delineare più precisamente questo fenomeno emergente, in questo studio sono stati analizzati 107 pazienti sieropositivi, con età maggiore di 65 anni, e sono state prese in considerazione comorbilità presenti, politerapia assunta e tre principali aree di interesse: il rischio cardiovascolare, la presenza di deficit neurocognitivi e il rischio di patologie ossee. I risultati provenienti da questo studio mostrano una percentuale significativa di pazienti con rischio cardiovascolare elevato (variabile da 68,5% a 88,5% in base allo score di rischio utilizzato). Inoltre, il 55,9% dei pazienti valutati ha mostrato uno spessore intima media carotideo anormale, indice di danno endoteliale. I pazienti sono stati sottoposti a batterie di test psicologici di screening: deficit neurocognitivi potenziali sono stati osservati in percentuali variabili tra il 15,7% (FAB) e il 65,3% (IHDS) e necessitano di ulteriori test approfonditi. Anche riguardo al rischio di patologie ossee (valutato con ultrasonografia al calcagno) sono emersi valori di T score compatibili con osteopenia e osteoporosi rispettivamente nel 40,8% e 2% dei pazienti valutati. In conclusione, l'alta prevalenza di patologie età-correlata emersa in questo studio mostra l'esigenza di un nuovo tipo di gestione del paziente sieropositivo over-65, finalizzata alla prevenzione e alla gestione multidisciplinare.

### Abstract

*Following the introduction of more effective antiretroviral therapies, life expectancy in HIV-positive patients is nowadays slightly lower than in HIV-negative subjects; the phenomenon of ageing holds new problems in the management of these patients, especially regarding the presence of non HIV-correlated comorbidities and the chronic use of drugs, in addition to antiretroviral medications. To more precisely define this emerging phenomenon, we analyzed 107 HIV-positive patients, aged >65 years, considering comorbidities, polypharmacy and three main focus areas: cardiovascular risk, neurocognitive deficits and the risk of bone disease. The results from this study show a significant proportion of patients with high cardiovascular risk (from 68.5% to 88.5% according to the risk score used). In addition, 55.9% of the evaluated patients showed abnormally high carotid intima media thickness, a proxy of endothelial damage. Patients underwent screening psychological tests: possible neurocognitive deficits were observed in 15.7% (FAB) to 65.3% (IHDS) subjects and warrant further comprehensive testing. Using quantitative calcaneal ultrasound, T-scores values compatible with osteopenia and osteoporosis were observed in 40.8% and 2.0%, respectively, of evaluated patients. In conclusion, the high prevalence of age-related diseases that emerged in this study calls for a new type management of elderly HIV-positive subjects: prevention and multidimensional management are the main objective of such approach.*

### Autore per la corrispondenza:

**Andrea Calcagno**  
Unit of Infectious Diseases,  
Department of Medical  
Sciences, University of  
Torino  
c/o Ospedale Amedeo  
di Savoia,  
C.so Svizzera 164  
10159, Torino, Italy,  
tel. +390114393884,  
fax +390114393818  
[andrea.calcagno@unito.it](mailto:andrea.calcagno@unito.it)

**Keywords:**  
HIV, Ageing, Multimorbidity,  
Polypharmacy

**Potenziali conflitti di interessi:** nessuno

JHA 2017; 2(1): 19-25

DOI: 10.19198/JHA31425

## Introduzione

Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità negli ultimi anni si è verificato un aumento del numero dei pazienti sieropositivi con età superiore a 50 anni, passando da una percentuale del 17% registrata nel 2001 ad una prevalenza del 30% attuale; questo è dovuto ad una maggiore efficacia della terapia antiretrovirale, alla ridotta incidenza di infezione dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV) nei nuovi nati e alla ridotta percezione del rischio, da parte della popolazione con età superiore o uguale a 50 anni, verso comportamenti correlabili all'infezione da HIV, soprattutto legati alle abitudini sessuali (1).

In uno studio olandese, pubblicato da Smit e collaboratori (2), è stato creato un modello predittivo fino al 2030, usando i parametri raccolti nella coorte nazionale ATHENA negli anni 1996-2010. Questo studio conferma il trend dell'aumento dell'età media della popolazione, con una percentuale dei pazienti sieropositivi con età maggiore di 50 anni che incrementerà dal 28% registrato nel 2010 al 73% previsto nel 2030; analogamente, è previsto anche un incremento dei pazienti con età superiore a 70 anni, che aumenteranno dall'8% fino al 12% nel 2030. Il medesimo modello è stato presentato recentemente a Glasgow, confermando nella popolazione italiana simili proiezioni: le tre comorbidità più prevalenti saranno la malattia cardiovascolare, il diabete e l'insufficienza renale cronica (3).

Il processo di invecchiamento si evidenzia in modo eterogeneo, in base a fattori genetici ed ambientali che influenzano ogni singolo paziente. Se nella popolazione generale si può considerare l'età di 65 anni come cutoff per iniziare percorsi di monitoraggio e interventi clinici, per i pazienti sieropositivi questo limite va abbassato alla soglia dei 50 anni (4). Questo poiché secondo alcuni studi pubblicati da Guaraldi e collaboratori (5) le comorbidità correlate con l'invecchiamento si presentano prematuramente nelle persone sieropositive, a paragone con la popolazione generale. Infatti, prendendo in analisi alcune patologie età-correlate e mettendone a paragone la prevalenza nei due campioni di pazienti, è risultato che la prevalenza di polipatologia (intesa come la presenza di almeno due patologie età-correlate) nei pazienti sieropositivi anticipa la rispettiva prevalenza nella popolazione sieronegativa di circa 10 anni. (5). Un fattore critico sembrerebbe la durata dell'infezione da HIV con prevalenze signifi-

ficativamente maggiori in soggetti con più di 20 anni di infezione (6).

Nella valutazione dei pazienti anziani con diagnosi di infezione da HIV è importante prendere in considerazione le comorbidità di questo gruppo di pazienti, che hanno un impatto rilevante sulla qualità della vita e sulla progressione dell'infezione da HIV. Infatti, se l'avvento della HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) ha portato un aumento della sopravvivenza di pazienti infetti, d'altra parte ha conseguito un aumento di patologie e mortalità cardio-vascolare. In uno studio di Lang e collaboratori (7) in cui sono stati analizzati due campioni di pazienti sieropositivi, rispettivamente con e senza anamnesi di infarto del miocardio, alcuni parametri specifici per la patologia da HIV (il numero di copie virali/ml, un basso valore di nadir nella conta di cellule CD4+ e un alto valore di cellule CD8+) risultavano associati in modo significativo ad un aumentato rischio di infarto del miocardio. Invece nello studio SMART (8) si è constatato che la terapia antiretrovirale assunta in modo non ottimale ma intermittente aveva delle conseguenze non solo sullo stato immunologico del paziente, ma era associato anche ad un maggior rischio di progressione della malattia e di incidenza di patologie epatiche, renali e cardiovascolari. Un altro parametro che spesso viene utilizzato per valutare il rischio cardiovascolare è lo spessore intima media (Intima-Media Thickness, IMT), dal momento che un aumento di IMT a livello carotideo, anche nella popolazione generale asintomatica, rispecchia la situazione di altri distretti vascolari (come quello coronarico), diventando fattore predittivo di patologie vascolari. In una metanalisi (9) ricavata da 57 studi, che prendeva in considerazione alcuni parametri cardiovascolari, è emerso che i pazienti sieropositivi presentavano un valore di IMT maggiore rispetto al campione di soggetti senza infezione.

I pazienti con infezione da HIV presentano una prevalenza maggiore rispetto alla popolazione generale di patologie ossee legate alla ridotta densità minerale, come osteopenia, osteoporosi e fratture da fragilità. Questo è dovuto a fattori ambientali legati alle abitudini di vita, (fumo, alcol, narcotici, scarsa attività fisica, ridotto peso corporeo, ipogonadismo e ipovitaminosi D), ma anche alla terapia antiretrovirale, che in alcuni casi può causare una riduzione dei livelli di vitamina D (in particolare, utilizzo di Zidovudina ed Efavirenz) (10). Uno studio di Hoy e collaboratori (11) sottolinea l'importanza della den-

sitometria ossea in tutti i pazienti sieropositivi con età maggiore di 50 anni e suggerisce la gestione di patologie ossee mediante modificazioni dello stile di vita, supplementi di vitamina D ed eventualmente l'utilizzo dei bifosfonati, che si sono dimostrati sicuri ed efficaci in pazienti con infezione da HIV.

I deficit neurocognitivi continuano a essere prevalenti anche dopo l'introduzione della HAART e migliorano solo lievemente con la terapia. Alcuni studi di neuroimaging mostrano sostanziali differenze nel volume di materia grigia cerebrale in pazienti sieropositivi anziani, a confronto con pazienti della stessa età ma sieronegativi (12). Uno studio di Sheppard e collaboratori (13) ha messo in evidenza la relazione tra infezione da HIV e il deficit cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment, MCI), una condizione non specifica dell'infezione da HIV intermedia tra la senescenza cognitiva e la vera e propria demenza: somministrando batterie di test psicologici a due campioni di pazienti (rispettivamente con e senza l'infezione da HIV) è emersa una maggiore prevalenza di MCI nei pazienti sieropositivi rispetto a quelli senza infezione; questa più alta prevalenza era maggiormente visibile stratificando i pazienti per diverse fasce d'età.

Un parametro rilevante da considerare in pazienti HIV-positivi è la cosiddetta "polypharmacy" o politrattamento. In soggetti HIV-negativi il politrattamento (definito come l'assunzione contemporanea di 5 farmaci) è associato a eventi avversi, interazioni farmacologiche, sindromi geriatriche e disabilità (14-16). Vari algoritmi (come gli "STOPP criteria") sono stati studiati per valutare l'adeguatezza delle prescrizioni in pazienti geriatriche (17). Un recente lavoro ha dimostrato, in aggiunta a precedenti report sull'entità delle interazioni farmacologiche, l'associazione tra il politrattamento e le sindromi geriatriche in pazienti HIV-positivi: questi dati evidenziano la necessità di studi dedicati a questa categoria di soggetti (18,19).

## Materiali e metodi

Questo studio è stato svolto presso il centro di Malattie Infettive dell'ospedale Amedeo di Savoia di Torino. Pazienti sieropositivi che avessero età superiore a 65 anni (nati entro il 31/12/1950) sono stati prospetticamente valutati nell'ambulatorio Comorbidità dell'Università di Torino. La visita, della durata di circa 20 minuti, iniziava con una parte anamnestica, che comprendeva domande generali, doman-

de su patologie passate ed attuali, i farmaci assunti (oltre alla terapia antiretrovirale) ed eventuali patologie dei familiari. Si è preso nota anche dello stato immunovirologico del paziente e di valori laboratoristici non specifici dell'infezione da HIV. Utilizzando i parametri ottenuti si è calcolato anche il FIB-4, uno score che è correlato con l'entità della fibrosi epatica validato in soggetti HIV+ (calcolato secondo la formula di Sterling: età (anni) x AST (IU/L) / piastrine ( $10^9/L$ ) x radice quadrata di ALT (IU/L)). Successivamente sono stati valutati il rischio cardiovascolare, il rischio di patologie ossee e lo stato neurocognitivo. La valutazione del rischio cardiovascolare prevedeva la misurazione della pressione arteriosa, della circonferenza addominale e il calcolo del BMI. Successivamente veniva eseguito un tracciato ECG e un'ecografia dei tronchi sovraortici (TSA), per valutare il valore di IMT (come media di tre misurazioni valutate a 1 cm dalla biforcazione dell'arteria carotide comune e che era considerato positivo se maggiore di 0,9 mm) e l'eventuale presenza di placche carotidee. In base ai dati ottenuti veniva calcolato il rischio cardiovascolare del paziente, mediante l'utilizzo di score di rischio (Framingham, Cuore, D:A:D). Il rischio di patologie ossee è stato valutato mediante l'utilizzo di ultrasonografia ossea, un test non invasivo, ripetibile e senza emissioni di radiazioni ionizzanti, che si basa sull'emissione di onde ultrasonografiche a livello del calcagno del paziente (quantitative calcaneal ultrasound, qCUS). Aggiungendo dati del paziente (età, peso, altezza, genere, l'età di inizio di menopausa e il lato di dominanza) veniva elaborato un valore di T score, in base al quale era possibile fare una classificazione dello stato di densità ossea del paziente. Inoltre è stato valutato il FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), uno score che valuta il rischio di frattura a dieci anni che può essere utilizzato per dare indicazione al trattamento farmacologico dell'osteoporosi.

La parte di valutazione neurocognitiva comprendeva l'utilizzo di 4 test, per stimare la capacità di esecuzione dei compiti, la memoria e la concentrazione. Il primo test era il "test delle tre domande", ideato da Simioni e collaboratori nel 2010 (20), che mette in luce eventuali deficit riportati di memoria, di concentrazione e di lentezza nel ragionamento. Il secondo test somministrato era l'International HIV Dementia Scale (IHDS), ideato nel 1995 (21) per valutare i disturbi neurocognitivi associati a HIV (HAND); il punteggio soglia è  $\leq 10$ . Il terzo test utiliz-

zato era il Frontal Assessment Battery (FAB), ideato da Dubois e collaboratori nel 2000 (22) per valutare le funzioni esecutive, che prevede sei esercizi diversi, ognuno con punteggio variabile da 0 a 3; il test è considerato anormale con punteggio (aggiustato per età e scolarità)  $\leq 14$ . L'ultimo test somministrato era il Clock Drawing Test (CDT), un test ideato nel 1993 (23) per valutare la demenza. Il compito del paziente di disegnare i numeri dell'orologio e le lancette veniva valutato con un punteggio che variava da 1 (quando il compito era stato eseguito senza errori) fino a 6 (in cui non era nemmeno riconoscibile l'orologio oppure il paziente scriveva il proprio nome); il test è considerato positivo con punteggio  $\geq 3$ .

Dopo la valutazione, il paziente veniva inserito in un algoritmo diagnostico per inviarlo in centri specialistici ed eseguire esami di secondo livello. In caso di rischio cardiovascolare elevato, valutabile con gli score precedentemente citati, il paziente era inviato presso un reparto di cardiologia per ripetere l'ECG, eseguire un esame ecocardiografico, effettuare il Six Minute Walking test e una visita cardiologica per valutare interventi personalizzati sul rischio cardiovascolare. In caso di un valore di T score all'ultrasonografia del calcagno interpretabile come osteoporosi, il paziente era inviato presso un centro di malattie metaboliche dell'osso, per eseguire una densitometria ossea (DEXA). Infine, in caso di anomalie di IHDs, CDT o FAB al paziente veniva proposto una sessione di test neuropsicologici completi, per definire più specificatamente l'entità del deficit neurocognitivo.

### Risultati

Abbiamo studiato 107 pazienti di età superiore a 65 anni; i parametri demografici, immunovirologici, clinici e farmacologici (classe HAART e principali farmaci concomitanti) sono descritti in tabella 1. In particolare, l'acido acetilsalicilico risulta utilizzato soltanto in 22 pazienti (21,8% del totale), sia a scopo di prevenzione primaria che di terapia di mantenimento dopo eventi cardiovascolari maggiori. I risultati dei test di screening sono raffigurati nella Figura 1.

Per quanto riguarda il rischio cardiovascolare, gli score di rischio sono risultati alterati in una percentuale notevole dei pazienti esaminati, in particolare l'88,8% dei pazienti ha mostrato un rischio di eventi superiore al 10% a 10 anni secondo lo score Fra-

	Mediana o N	IQR o %
Età (med, IQR)	71,66	68,51-76,00
Sesso M (n, %)	86	77,6%
Etnia caucasica (n, %)	107	100%
BMI kg/m <sup>2</sup> (med, IQR)	25,70	22,80-29,15
Fumatori (n, %)	25	24,27%
Alcol (n, %)	36	34,95%
Sostanze (n, %)	1	0,97%
CD4+ cell/μL (med, IQR)	537,5	395-681,75
NADIR cell/μL (med, IQR)	192	76-209
CV copie/mL (med, IQR)	19	1-19
Pazienti con CV < 20 cp/mL (n, %)	83	77,57%
Anni terapia (med, IQR)	14,30	7,30-18,00
Anni soppressione (med, IQR)	9,50	3,475-14,50
Ipertensione (n, %)	62	57,94%
Osteoporosi (n, %)	2	1,86%
BPCO (n, %)	6	5,60%
Neoplasie (n, %)	4	3,73%
IRC (n, %)	7	6,54%
HAND (n, %)	4	3,73%
Dislipidemia (n, %)	52	48,59%
Diabete (n, %)	18	16,82%
Precedenti CV (n, %)	13	12,14%
IP (n, %)	42	39,6%
NNRTI (n, %)	48	45,3%
CCR5 (n, %)	7	6,6%
NRTI (n, %)	73	68,9%
INI (n, %)	32	30,2%
Terapia ipertensione (n, %)	57	53,27%
Terapia diabete (n, %)	13	12,14%
Terapia dislipidemia (n, %)	45	42,05%
ASA (n, %)	22	21,8%
TAO (n, %)	5	4,9%

**Tabella 1.** Caratteristiche del campione in studio.

mingham, il 75,8% dei pazienti secondo lo score del Progetto Cuore e il 68,5% di rischio di eventi a 5 anni secondo lo score DAD.

La mediana di IMT è risultata di 1 mm e anormale nel 55,9% dei pazienti valutati; 19 (27,9%) di questi pazienti presentavano almeno una placca a livello carotideo. La prevalenza di IMT alterata (indice di danno d'organo vascolare) e la prevalenza di placca carotidea sono rappresentate in Figura 2.

Test di screening per disordini neurocognitivi sono risultati alterati in un numero consistente di pazienti; i test neurocognitivi completi sono disponibili solo per una minoranza di soggetti. I test neurocognitivi sono risultati alterati nel 65,3% dei pazienti per quanto riguarda l'IHDS, nel 39,5% al Clock Drawing test e nel 15,7% per quanto riguarda il test FAB.

Per quanto riguarda il rischio di patologie ossee, è stato riscontrato un valore di T score sovrapponibile a osteopenia e a osteoporosi rispettivamente nel 40,8% e 2% dei pazienti valutati.

### Discussione

L'emergere del fenomeno dell'invecchiamento nei pazienti sieropositivi ha evidenziato l'importanza delle comorbidità e della politerapia che non venivano presi in considerazione fino a qualche decennio fa, a causa della ridotta aspettativa di vita dei pazienti.

L'analisi delle comorbidità e delle polipatologie del campione di pazienti over-65 afferenti al centro di Malattie Infettive di Torino ha portato alla valutazione dell'elevata prevalenza di rischio cardiovascolare, variabile tra 68,5% e 88,8%. Considerando anche la prevalenza di marcatori di danno vascolare come l'IMT alterato e/o la presenza di placche carotee si potrebbero valutare interventi di prevenzione primaria più intensivi. Sebbene l'acido acetilsalicilico a basse dosi non sia indicato in questo setting per l'aumentato rischio emorragico, in pazienti a rischio elevato (>20% o diabetici) viene tuttora consigliato (24). Altra considerazione potrebbe essere fatta sulla terapia antiretrovirale, che risente della durata di infezione da HIV e del fallimento di precedenti regimi: da un punto di vista speculativo, i regimi maggiormente consigliati in pazienti anziani sarebbero quelli a basso impatto metabolico e con limitato potenziale di interazione con altre sostanze (25). Nel nostro campione il 40% circa dei pazienti assumeva inibitori della proteasi.

Inoltre le alterazioni vascolari e i fattori di rischio

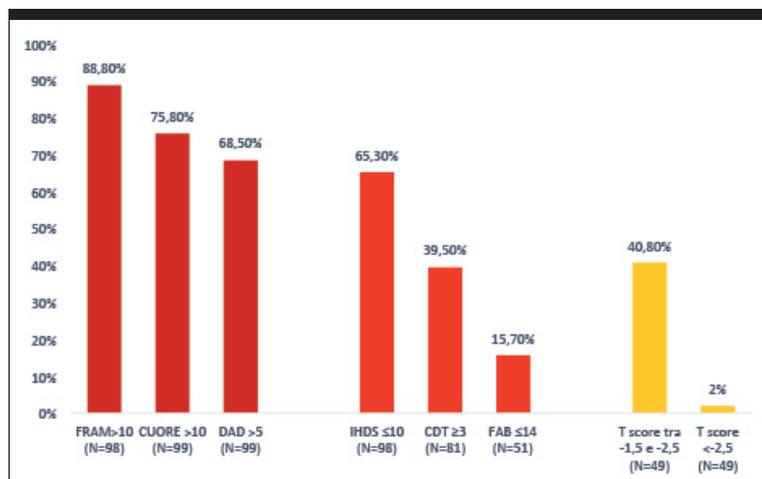


Figura 1. Risultati dei test di screening per rischio cardiovascolare, rischio di patologie ossee e stato neurocognitivo.

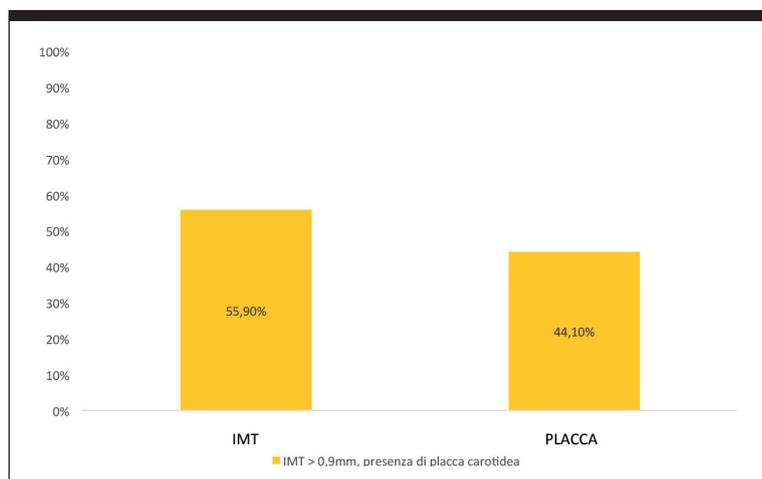


Figura 2. Prevalenza di IMT alterata e di placca carotidea.

cardiovascolare sono stati associati allo sviluppo di disordini neurocognitivi (26,27). Per quanto riguarda lo stato neurocognitivo, è di fondamentale importanza valutare in modo precoce eventuali deficit e soprattutto ottimizzare la terapia antiretrovirale per arrestare la replicazione virale a livello del sistema nervoso centrale, dal momento che attualmente non esistono terapie specifiche per i disturbi neurocognitivi associati ad HIV. In questa casistica abbiamo osservato alterazioni nei test di screening in un numero consistente di pazienti, dal momento che il 40% circa dei soggetti inclusi aveva un risultato al

CDT inferiore alla norma. Questo test, che analizza prevalentemente l'orientamento visuospatiale, è considerato uno dei migliori strumenti di screening per il decadimento neurocognitivo in pazienti HIV-negativi (23). Il nostro gruppo ha recentemente presentato i dati dell'utilizzo del CDT come test di screening: in 279 soggetti HIV-positivi il CDT alterato ha avuto una sensibilità del 30.1%, una specificità del 71.6% e un correct classification rate del 52.2% (28). Infine è importante valutare la prevalenza di patologie ossee come osteopenia ed osteoporosi, la cui prevalenza è aumentata soprattutto a causa di effetti indesiderati di alcuni farmaci antiretrovirali. I dati nei nostri pazienti si sovrappongono a quanto osservato in letteratura e indicano la necessità

di uno screening attivo in pazienti HIV-positivi così come del trattamento dell'osteomalacia.

In conclusione, la cura dei pazienti HIV-positivi di età avanzata richiede uno sforzo di gestione globale della salute del paziente. Sono necessari quindi la collaborazione con vari specialisti, l'attiva ricerca di patologie anche a livello subclinico e l'aggiustamento della terapia per garantire al meglio un invecchiamento "sano".

### Ringraziamenti

Gli autori vorrebbero ringraziare i pazienti per aver partecipato allo studio e il Dipartimento di Scienze Mediche dell'Università di Torino per il supporto. ■

### BIBLIOGRAFIA

- UNAIDS. The GAP report. Available at: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_Gap\\_report\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Gap_report_en.pdf).
- Smit M, Brinkman K, Geerlings S et al, on behalf of ATHENA observational cohort. *Future Challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study*. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:810-18.
- Smit M, Cassidy R, Cozzi-Lepri A et al. *Quantifying the future clinical burden of an ageing HIV-positive population in Italy: a mathematical modeling study*. 13th International Congress on Drug Therapy in HIV infection, October 23-26, 2016 Glasgow.
- Centers for Disease Control-CDC (USA). *AIDS among persons aged > 50 years - United States, 1991-1996*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47: 21-7.
- Guaraldi G, Orlando G, Zona S et al. *Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-infected Persons Compared With the General Population*. *HIV/AIDS*, 2011; 53:1120-26.
- Guaraldi G, Zona S, Brothers TD et al. *Ageing with HIV vs HIV seroconversion at older age: a diverse population with distinct comorbidity profiles*. *PloS One* 2015; 10: e0118531.
- Lang S, Mary-Krause M, Simon A, Partisani M et al, for the French Hospital on HIV (FHDH)-ANRS C04. *HIV Replication and Immune status are Independent Predictors of the Risk of Myocardial Infarction in HIV-infected Individuals*. *CID* 2012; 55: 600-7.
- The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. *CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment*. *N Engl J Med* 2006, 355: 2283-96.
- Sun D, Wu Y, Yuan Y et al. *Is the atherosclerotic process accentuated under condition of HIV infection, antiretroviral therapy and protease inhibitors exposure? A meta-analysis of the marker of arterial structure and function*. *Atherosclerosis*, 2015; 242: 109-116.
- Fox J, Peters B, Prakash M et al. *Improvement in Vitamin D deficiency following antiretroviral regime change. Results from the MONET trial*. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011; 27: 29-34.
- Hoy J. *Bone disease in HIV: recommendations for screening and management in the older patients*. *Drugs Aging*, 2015; 32: 54958.
- Gonzales-Scarano F, Martin-Garcia J. *The neuropathogenesis of AIDS*. *Nat Rev Immun* 2005; 5: 69-81
- Sheppard DP, Iudicello JE, Bondi MW et al. *Elevated rates of Mild Cognitive Impairment in HIV disease*. *J Neurovirol*, 2015; 21: 576-84.
- Steinman MA, Hanlon JT. *Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium"*. *JAMA* 2010; 304: 1592-1601.
- Schiff GD, Galanter WL, Duhig J, et al. *Principles of conservative Prescribing*. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1433-40.
- Hovstadius B, Peterson G. *Factors leading to Excessive polypharmacy*. *Clin Geriatr Med* 2012; 28: 159-72.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. *STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age and Ageing* 2014; 44: 213-8
- Marzolini C, Back D, Weber R et al, on behalf of the Swiss HIV cohort Study. *Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions*. *J Antimicrob Chemoter* 2011; 66: 2107-11.
- Guaraldi G, Menozzi M, Zona S, et al. *Impact of polypharmacy on antiretroviral prescription in people living with HIV*. *J Antimicrob Chemoter* 2017; 72: 511-4.
- Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. *Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia*. *AIDS* 2010; 24: 1243-50.

21. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. *HIV Dementia Scale: a rapid screening test*. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1995; 8: 273-8.
22. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. *The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside*. Neurology 2000; 55:1621-6.
23. Shulman KI. *Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test?* Int J Geriatr Psychiatry. 2000 Jun; 15(6): 548-61.
24. EACS (European AIDS Clinical Society). Guidelines version 8.1, October 2016.
25. Calcagno A, Nozza S, Muss C et al. *Ageing with HIV: a multidisciplinary review*. Infection 2015; 43: 509-22.
26. Wright EJ, Grund B, Robertson K et al. *INSIGHT SMART study group. Cardiovascular Risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons*. Neurology 2010; 75: 864-73.
27. Valcour V, Maki P, Bacchetti P et al. *Insulin resistance and cognition among HIV-infected and HIV-uninfected adult women: the Women's Interagency HIV Study*. AIDS Res Hum Retroviruses 2012; 28: 447-53.
28. Trunfio M, Montrucchio C, Vai D, et al. *Additional screening Tests for HIV-associated Neurocognitive Disorders*. CROI, 2017. P360.

