

Origine multifattoriale dell'aumento di peso in una persona con HIV ricevente cART: descrizione di un caso clinico.

Multifactorial origin of weight gain in a person living with HIV receiving cART: a case report.

Vincenzo Lai¹, Andrea De Vito², Claudia Piu¹, Giordano Madeddu²

¹Struttura complessa di Microbiologia e Virologia, Dipartimento di scienze Biomediche, Università di Sassari

² Struttura complessa di Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università di Sassari

Autore per la corrispondenza:

Prof. Giordano Madeddu, M.D.

S.C. Malattie Infettive e Tropicali
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali
Università degli Studi di Sassari
Viale San Pietro n. 35b
07100 - Sassari-Italy

Phone n.: +39 079213304
Fax n.: +39 079228781

giordano@uniss.it

Keywords:

Weight gain, HIV, Combination antiretroviral therapy

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno.

JHA 2021; 6(1): 18-21

DOI: 10.19198/JHA31511

Riassunto

L'aumento di peso dopo l'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) è comune tra le persone con HIV (PWH), in particolare quelle con deplezione più pronunciata della conta delle cellule CD4+ o basso indice di massa corporea (BMI) pre-ART. All'inizio dell'era cART, l'aumento di peso durante il trattamento era spesso visto come miglioramento delle condizioni cliniche. Negli ultimi due decenni, tuttavia, il BMI dei PWH riceventi cART è costantemente aumentato, e ciò è associato a un aumentato rischio di sviluppare una sindrome metabolica e altre condizioni di comorbidità. Evitare l'aumento di peso nei pazienti in cART potrebbe ridurre tali rischi. A tal proposito vi presentiamo un caso clinico in cui viene analizzato l'andamento nel tempo dei parametri vitali e delle indagini ematochimiche, in relazione al cambiamento dei regimi terapeutici antiretrovirali. Il nostro caso clinico suggerisce come il ruolo dei farmaci antiretrovirali nel causare l'aumento di peso debba essere sempre inserito in un contesto più ampio includente la familiarità, la dieta e l'esercizio fisico praticato dal paziente.

L'aumento di peso dopo l'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) è comune tra le persone con HIV (PWH), in particolare quelle con deplezione più pronunciata della conta delle cellule CD4 + (CD4) o indice di massa corporea (BMI) pre-ART inferiore (1-3). All'inizio dell'era ART, l'aumento di peso durante il trattamento era spesso visto come prova di riabilitazione nutrizionale ed era associato a una migliore sopravvivenza e recupero immunologico (4). Tuttavia, negli ultimi due decenni il BMI delle PWH in ART è costantemente aumentato. In uno studio multicentrico eseguito negli Stati Uniti (USA), oltre la metà di coloro che

Abstract

Weight gain after initiation of combination antiretroviral therapy (cART) is common among people with HIV (PWH), particularly those with more pronounced depletion of CD4 + cell counts or low pre-ART body mass index (BMI). In the early ART era, weight gain during treatment was often seen as an improvement in the patient's clinical condition. However, over the past two decades the BMI of PWH on ART has steadily increased, and this is associated with an increased risk of developing a metabolic syndrome and therefore other comorbid conditions. Avoiding weight gain in patients on cART may reduce these risks. In this regard, we present a clinical case in which the trend over time of vital parameters and blood chemistry tests is analyzed, in relation to the change in antiretroviral therapeutic regimens. Our case suggests that the role of antiretroviral drugs in causing weight gain should be evaluated in a wider context, including patient's family history, diet and physical exercise.

rimanevano in trattamento a tre anni erano in sovrappeso o obesi (1).

Tra le PWH, un BMI elevato è associato a un aumentato rischio di sviluppare diabete e altre condizioni di comorbidità (6-8) e l'evitare l'aumento di peso potrebbe ridurre questi rischi.

L'aumento di peso è stato osservato in tutti i regimi di terapia antiretrovirale anche se gli inibitori dell'integrasi sembrano essere associati a un aumentato rischio (5).

Descriviamo il caso clinico di un paziente maschio di 61 anni, in cui è stata riscontrata l'infezione da HIV in data 22/05/2012.

Alla diagnosi la conta delle cellule CD4 era pari a 103/mm³ (3,6%) e l'HIV-RNA era pari a 110.000 copie/ml. All'anamnesi fisiologica negava fumo di sigaretta e consumo di alcolici. Riferiva familiarità per obesità e ipertensione arteriosa. All'anamnesi patologica remota, invece, si segnala la presenza di ipertensione arteriosa essenziale in terapia con ramipril con buon controllo pressorio.

I parametri antropometrici al momento della diagnosi evidenziavano un peso pari a 95 Kg, l'altezza era di 1,76 metri con una pressione arteriosa pari a 126/86 mmHg. Gli esami ematochimici mostrano un profilo lipidico con Colesterolo totale: 160 mg/dl, Tg: 185 mg/dl, LDL: 90 mg/dl, HDL: 21mg/dl compatibile con infezione da HIV in stadio avanzato.

Veniva iniziata la cART con atazanavir/ritonavir + tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) con ottima risposta viro-immunologica.

Nel corso degli anni, il paziente ha sempre proseguito la cART con un'ottima aderenza alla terapia, con benessere soggettivo e ottimo controllo viro-immunologico (HIV RNA sempre non rilevabile). Nel marzo 2013 veniva riscontrata dislipidemia con ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia con aumento del peso corporeo (109 kg) e diagnosi di obesità di II grado (BMI: 35,5 Kg/m²). Agli esami ematochimici il profilo lipidico del paziente risultava alterato con colesterolo totale: 306 mg/dl, trigliceridi 357 mg/dl, HDL 38 mg/dl e LDL 175 mg/dl. In considerazione del quadro dismetabolico veniva suggerita dieta e terapia con rosuvastatina.

Nel marzo 2018 veniva effettuata diagnosi di diabete mellito tipo II, in seguito al riscontro agli esami ematochimici di una glicemia a 342 mg/dl con glicosuria per il quale dopo consulenza diabetologica veniva prescritta una terapia con antidiabetici orali ed insulina. Tuttavia, nonostante riferisse di praticare la dieta e la terapia correttamente è stato osservato un progressivo aumento del peso corporeo (121 Kg), nonostante un miglioramento del profilo glicemico (98mg/dl) e del profilo lipidico che mostrava colesterolo totale 163 mg/dl, trigliceridi 222 mg/dl, HDL 38 mg/dl e LDL 81 mg/dl.

Dato il buon controllo virologico (HIV RNA non rilevabile) si decideva di semplificare, il 23.12.2017, la cART con dolutegravir (DTG) + TDF/FTC, successivamente modificata il 24.05.2018, con DTG+ tenofovir alafenamide (TAF)/FTC.

Alla visita ambulatoriale di routine effettuata il 22.05.2019, il paziente si presentava in buone condizioni generali, ma, con ulteriore aumento ponderale rispetto alla precedente visita (peso corporeo 126 kg).

Per tale motivo si decideva di sostituire il DTG con rilpivirina (RPV) passando alla coformulazione RPV/TAF/FTC (22/05/2019).

Da quel momento il paziente ha sempre mostrato un ottimo compenso viroimmunologico, e metabolico. Nonostante il buon profilo metabolico agli esami ematochimici e la modifica della terapia non si è assistito a una significativa riduzione del peso corporeo anche in considerazione della scarsa compliance alla dieta e alla ridotta attività fisica (**Figura 1**).

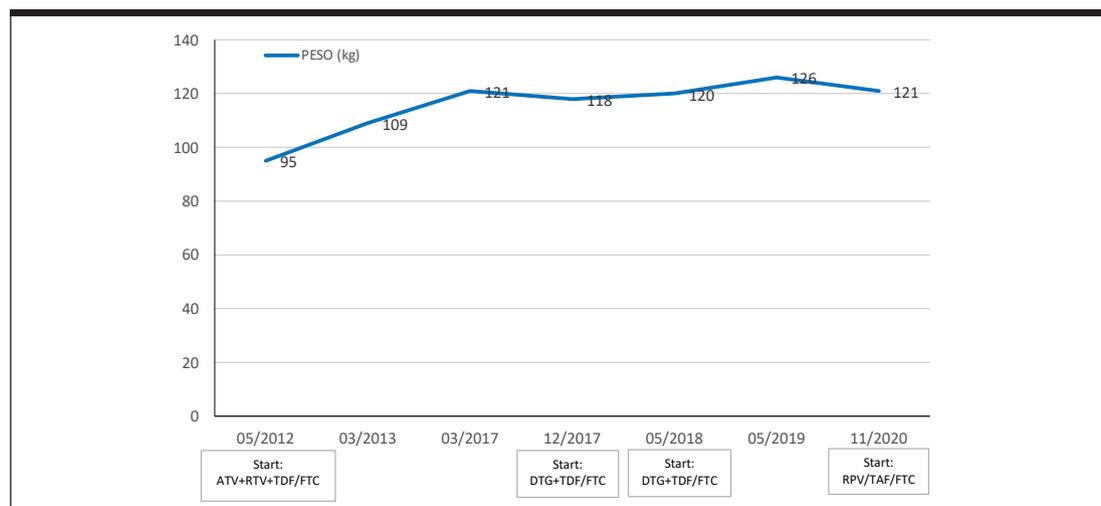


Figura 1. Andamento del peso corporeo durante il follow up in relazione ai regimi antiretrovirali praticati.

Con l'avvento della terapia antiretrovirale combinata (cART), il numero di persone che vivono con HIV virosopresse (HIV-RNA < 50 copie/mL) è aumentato raggiungendo percentuali superiori al 90% nei paesi ad alto sviluppo economico, trasformando di fatto l'infezione da HIV in una patologia cronica (7,9). Questo è stato possibile grazie all'incredibile efficacia delle nuove generazioni di farmaci antiretrovirali, che presentano un'alta barriera genetica e una maggior tollerabilità.

Se i vecchi farmaci antiretrovirali avevano come effetti avversi lo sviluppo di lipoatrofia e lipodistrofia, nei nuovi farmaci antiretrovirali, ed in particolare i regimi contenente inibitori delle integrasi (INI), un importante effetto avverso segnalato è l'aumento di peso corporeo con l'aumento del grasso addominale. L'aumento di peso corporeo non risulta essere solamente un problema dal punto di vista estetico, bensì può andare ad aumentare il rischio di sviluppare diabete mellito, sindrome metabolica e patologie cardiovascolari, rischio di per sé già aumentato nelle PWH rispetto alle persone sieronegative (6,10-12).

Se l'aumento di peso dopo l'inizio della terapia antiretrovirale nel paziente naïve, può essere vista come un ritorno allo stato di benessere, specialmente nei pazienti che giungono tardivamente alla diagnosi, altrettanto non si può dire nei pazienti che assumono la terapia antiretrovirale da diversi anni e che dopo una semplificazione terapeutica o dopo uno switch per qualsiasi motivo, sviluppano un aumento di peso (13) e un accumulo di grasso viscerale a livello addominale.

Per quanto riguarda i nuovi farmaci che compongono i regimi terapeutici utilizzati oggi, hanno una migliore tollerabilità e meno effetti avversi, in particolare la tossicità mitocondriale si è molto ridotta,

e l'incidenza di lipodistrofia è diminuita enormemente. Tuttavia, diversi nuovi farmaci sono stati associati ad un aumento di peso. Taramasso et al. nella coorte CISAI (5), hanno visto come in tutti i gruppi di pazienti da loro analizzati, si era verificato un aumento di peso statisticamente significativo. In questo studio era stati analizzati pazienti in terapia con DTG, raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG), darunavir (DRV) e rilpivirina (RPV).

Studi più recenti hanno mostrato, inoltre, come l'associazione di TAF con DTG si possa associare a un ulteriore aumentato rischio di accumulo di peso (14).

Nel nostro paziente, tuttavia, l'aumento di peso maggiore si è verificato durante la terapia con inibitore della proteasi associato a TDF con un successivo sostanziale mantenimento di un peso costante anche dopo la sospensione del DTG. In questo caso, probabilmente, la familiarità del paziente e la mancanza di aderenze alle prescrizioni dietetiche e alla necessità di eseguire un moderato esercizio fisico giornaliero hanno rivestito un ruolo di primo piano nel determinare l'aumento di peso. Spesso tali variabili non sono prese in considerazione negli studi osservazionali in quanto questi dati non sono frequentemente raccolti nella visita infettivologica di follow up e quindi non disponibili.

Il nostro caso clinico descrive la "real life" del paziente ricevente cART con aumento di peso e sottolinea, ancora una volta, come sia fondamentale considerare tale evento come multifattoriale. L'inclusione di una più accurata valutazione delle misurazioni antropometriche (inclusa la circonferenza vita), delle abitudini alimentari e dell'attività fisica appaiono fondamentali nel corretto monitoraggio della persona con HIV. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, et al. *Rising obesity prevalence and weight gain among adults starting antiretroviral therapy in the United States and Canada.* AIDS Res Hum Retroviruses. 2016; 32: 50–8.
2. Lakey WC, Yang LY, Yancy W, Chow SC, Hicks CB. *From wasting to obesity: initial antiretroviral therapy and weight gain in HIV-infected persons.* AIDS Res Hum Retroviruses. 2013; 29: 435–40.
3. Yuh B, Tate J, Butt AA, et al. *Weight change after antiretroviral therapy and mortality.* Clin Infect Dis. 2015; 60: 1852–9.
4. Madec Y, Szumilin E, Geneviev C, et al. *Weight gain at 3 months of antiretroviral therapy is strongly associated with survival: evidence from two developing countries.* AIDS. 2009; 27: 853–61.
5. Taramasso L, Ricci E, Menzaghi B, et al. *Weight Gain: A Possible Side Effect of All Antiretrovirals.* Open Forum Infect Dis. 2017; 4: ofx239.
6. Herrin M, Tate JP, Akgun KM, Butt AA, Crothers K, Freiberg MS, et al. *Weight gain and incident diabetes among HIV-infected veterans initiating antiretroviral therapy compared with uninfected individuals.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2016; 73: 228–36.
7. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. *The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease.* Lancet. 2013; 382: 1525–33.

8. Kim DJ, Westfall AO, Chamot E, et al. *Multimorbidity patterns in HIV-infected patients: the role of obesity in chronic disease clustering*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 61: 600–5.
9. Sabin CA. *Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy?* *BMC Med*. 2013; 11: 251.
10. Armah KA, Chang CC, Baker JV, et al, Veterans Aging Cohort Study (VACS) Project Team. *Prehypertension, hypertension, and the risk of acute myocardial infarction in HIV-infected and -uninfected veterans*. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 121-9.
11. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, et al, Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. *Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction*. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1993-2003.
12. Nansseu JR, Bigna JJ, Kaze AD, Noubiap JJ. *Incidence and risk factors for prediabetes and diabetes mellitus among HIV infected adults on antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis*. *Epidemiology* 2018; 29: 431–41.
13. Kumar S, Samaras K. *The Impact of Weight Gain During HIV Treatment on Risk of Pre-diabetes, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Mortality*. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 705.
14. Taramasso L, Bonfanti P, Ricci E, et al. *Factors Associated With Weight Gain in People Treated With Dolutegravir*. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 7: ofaa195.