

Darunavir e incremento del peso corporeo: due diversi booster, stessi risultati

Darunavir and Weight gain: two different booster, the same results

Lucia Taramasso¹, Elena Ricci², Antonio Di Biagio³; CISAI study group.

¹ Università degli studi di Genova, Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Genova, Italia

² Dipartimento della donna, del bambino e del neonato, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale, Maggiore Policlinico, Milan, Italy

³ Clinica di Malattie Infettive, Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia

Riassunto

L'incremento del *body mass index* (BMI) in corso di terapia antiretrovirale (ART) può comportare un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare in pazienti con infezione cronica da HIV. Pochi dati sono disponibili sull'effetto degli inibitori delle proteasi (PI) potenziati con cobicistat in questo contesto. Il presente studio si propone di valutare il cambiamento di BMI nei pazienti ART-experienced che hanno avviato darunavir/cobicistat (DRV/c) e di confrontarli con i pazienti trattati con darunavir/ritonavir (DRV/r) nell'ambito del progetto SCOLTA. Sono stati inclusi nello studio 552 pazienti, 386 in trattamento con DRV/r e 166 con DRV/c. I pazienti erano prevalentemente di sesso maschile (72%), con età mediana di 46 anni (42.0-51.0) ed erano in ART da un periodo medio di 11.7 anni (11.5 ± 4.6 anni in DRV/r e 12.0 ± 7 anni in DRV/c). Nei pazienti in trattamento con DRV/r il BMI aumentava in media di 0.3 (±1.2) a sei mesi (T1) ($p < 0.0001$) e di 0.5 (±1.3) a 12 mesi (T2) ($p < 0.0001$), mentre nei pazienti in trattamento con DRV/c il BMI aumentava in media di 0.1 (±1.4) al T1 ($p = 0.26$) e di 0.2 (±2.0) al T2 ($p = 0.29$). L'aumento di BMI risultava significativo in entrambe le coorti in un modello generale lineare corretto per i possibili confondenti.

In conclusione, l'impatto di DRV/c sull'aumento del BMI non è differente da quello riscontrato in corso di DRV/r. DRV/c può essere quindi utilizzato nelle strategie di switch terapeutico nei pazienti che richiedano un PI, senza comportare un rischio aggiuntivo di incremento ponderale rispetto a DRV/r.

Abstract

An increase of the body mass index (BMI) in course of antiretroviral therapy (ART) might constitute an adjunctive cardiovascular risk factor in people living with HIV (PLWHIV). Few data are available on the impact of new cobicistat-boosted protease inhibitors (PI) on BMI. In this study, we aim at evaluating the BMI change in ART-experienced PLWHIV who were switched to either darunavir/cobicistat (DRV/c) or darunavir/ritonavir (DRV/r) in the context of SCOLTA study. Five hundred fifty-two patients were included (386 in DRV/r and 166 in DRV/c), 72% males, with median age of 46 (42.0-51.0) years, and in ART since mean 11.7 years (11.5 ± 4.6 years in DRV/r and 12.0 ± 7 years in DRV/c) before the switch. Patients treated with DRV/r experienced a BMI increase of 0.3 (±1.2) after 6 months (T1) ($p < 0.0001$) and 0.5 (±1.3) after 12 months (T2) ($p < 0.0001$), while in patients treated with DRV/c, the BMI increased of mean 0.1 (±1.4) at T1 ($p = 0.26$) and 0.2 (±2.0) at T2 ($p = 0.29$). BMI increase resulted significant in both cohorts, according to a general linear model, after adjusting for possible confounders. In conclusion, DRV/c had an impact on BMI that was similar to that found in DRV/r. DRV/c can be used in patients needing PI-based ART in alternative to DVR/r without increasing the risk of BMI increase.

Autore per la corrispondenza:

Lucia Taramasso
Dipartimento di Scienze della Salute
Via Pastore, 1
16132 Genova, Italia

taramasso.lucia@gmail.com

Keywords:
darunavir; weight gain, cobicistat; ritonavir; BMI, cardiovascular risk, comorbidities

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA JHA 2018; 3(2): 43-48

DOI: 10.19198/JHA31450

Introduzione

L'inizio della terapia antiretrovirale (ART), soprattutto nei primi mesi, è da sempre associato ad aumento del peso corporeo. Questo evento si verifica in particolare tra i pazienti con basso *body mass index* (BMI) pre-ART oppure nei pazienti con un minor numero di linfociti CD4 all'esordio (1-3). Nell'era *early ART* il recupero del peso durante il

trattamento era spesso segnalato come una conseguenza della riabilitazione nutrizionale, oppure provocato dal prolungamento della sopravvivenza, ed ancora come esito del recupero immunologico (4-7).

L'incremento del BMI era in passato un evento poco considerato ma oggi, con l'aumentata sopravvivenza della popolazione HIV in terapia ART,

avere un elevato valore di BMI significa incrementare il rischio di sviluppare diabete, deficit neurocognitivo ed altre comorbidità (9-10). Nell'era attuale definita modern ART, l'aumento di peso delle persone con infezione da HIV è stato attribuito all'impiego della classe degli inibitori della integrasi (INI) (11-12). L'introduzione degli INI ha radicalmente cambiato lo scenario terapeutico, con il posizionamento della classe come terzo agente preferito a scapito degli inibitori della proteasi (PI) ed inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI). Gli stessi INI sono diventati poi opzioni valide di switch terapeutico in pazienti già trattati con ART. Negli stessi lavori di switch è stato notato l'aumento di peso in molti pazienti che cambiavano un regime NNRTI based verso un regime basato su INI (11-12). Altri autori hanno però evidenziato come questo effetto di aumento del peso sia un fenomeno che non sembra differente rispetto a quello riscontrato in corso di altre terapie antiretrovirali, basate su inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) o su inibitori delle proteasi rinforzati con ritonavir (PI/r) (13).

Al momento nessun dato è stato ancora raccolto sull'incremento ponderale in corso di terapia con PI coformulati con cobicistat. Lo scopo del presente lavoro è quello di verificare se vi siano variazioni dell'indice di massa corporea (BMI) nei pazienti in trattamento con darunavir/cobicistat (DRV/c) e di confrontare l'andamento del BMI nei pazienti in trattamento con DRV/c con quello dei pazienti trattati con DRV/r.

Materiali e metodi

La coorte SCOLTA (Surveillance Cohort Long-Term Toxicity Antiretrovirals) origina con l'intento di potenziare il sistema di farmacovigilanza relativo ai farmaci antiretrovirali di nuova introduzione e come sistema di sentinella per le reazioni avverse inattese e ritardate che insorgono in corso di qualsiasi trattamento antiretrovirale (14).

Nell'ambito di tale progetto vengono arruolati in modo prospettico tutti i pazienti di maggiore età (>18 anni) che avviino una terapia antiretrovirale con un farmaco recentemente immesso in commercio e che accettino di partecipare allo studio.

Al momento dell'arruolamento vengono registrate le caratteristiche generali demografiche e cliniche del paziente (co-infezione HCV e/o HBV, terapie croniche concomitanti alla terapia antiretrovirale,

comorbidità, valori antropometrici e valori degli esami ematochimici di routine). I pazienti vengono seguiti prospetticamente con cadenza semestrale, con regolari aggiornamenti delle caratteristiche cliniche, dei valori di laboratorio riscontrati agli esami ematochimici di routine, e delle terapie assunte. Per tutti i pazienti che sospendono o modificano il trattamento antiretrovirale in atto, vengono registrati i motivi del cambio terapeutico. Eventuali eventi avversi insorti durante l'assunzione del farmaco oggetto di studio vengono segnalati tempestivamente e definiti dal grado di gravità, dal tempo di insorgenza, dall'evoluzione ed outcome dell'evento, e dalla possibile relazione causale con la terapia antiretrovirale. I pazienti che non effettuano visite presso il centro di riferimento per più di 6 mesi consecutivi vengono considerati persi al follow-up.

Per il presente studio sono stati esaminati i dati relativi a tutti i pazienti che sono stati seguiti prospetticamente dopo l'avvio di un regime contenente DRV/r o DRV/c.

Sono stati esclusi tutti i pazienti naive alla terapia antiretrovirale e tutti coloro che erano in trattamento antiretrovirale da meno di 1 anno e da più di 25, con lo scopo di rendere il più possibile omogenea la popolazione dello studio.

I dati della coorte DRV/r sono stati raccolti a partire da maggio 2006 (15), mentre i dati della coorte DRV/c sono stati raccolti a partire da Aprile 2016.

Per il presente studio sono stati analizzati i dati al momento dell'arruolamento (T0), a sei e dodici mesi dall'avvio del farmaco di studio (T1 e T2, rispettivamente). Il valore di filtrazione glomerulare (GFR) è stato calcolato sulla base della formula di Cockcroft-Gault. L'ipercolesterolemia è stata definita come un livello basale di colesterolo > 200 mg/ml o la terapia con statina. Le variabili continue sono state espresse in termini di media (\pm deviazione standard) o mediana (1°-3° quartile), mentre le frequenze sono state espresse in termini percentuali. Il confronto fra frequenze è stato effettuato tramite l'utilizzo del test Chi quadro, mentre le variabili continue sono state confrontate nei diversi gruppi tramite il test t di Student se avevano distribuzione normale, e il test U di Mann Whitney se avevano distribuzione non normale. Per analizzare l'andamento del BMI all'interno di ciascuna coorte durante i differenti tempi dello studio è stato utilizzato il test t di Student per campioni appaiati,

mentre il confronto della variazione del BMI fra la coorte DRV/r e la coorte DRV/c è stato effettuato tramite l'analisi della varianza ANOVA a una via, e utilizzando un modello generale lineare per includere le variabili significativamente differenti a T0 tra i due gruppi, come potenziali confondenti. Sono state considerate significative tutte le differenze caratterizzate da un valore $p < 0.05$.

Il progetto SCOLTA è stato approvato dai Comitati etici dei centri partecipanti e tutti i pazienti partecipanti alla coorte firmano un consenso informato al momento dell'arruolamento.

Risultati

Sulla base dei criteri di inclusione, sono stati considerati eleggibili per il presente studio 552 pazienti, 386 in trattamento con DRV/r e 166 con DRV/c. I pazienti erano prevalentemente di sesso maschile (72%), con età mediana di 46 anni (42.0-51.0) e con un'equa rappresentazione dei tre stadi di malattia secondo CDC: 26% erano in stadio A, 37% in stadio B e 37% in stadio C. Le caratteristiche dei pazienti arruolati nella coorte DRV/r e DRV/c sono mostrate nel dettaglio in Tabella 1.

Le due coorti non differivano in termini di sesso, etnia, stadio CDC, prevalenza di co-infezione HBV o HCV all'arruolamento. Entrambi i gruppi avevano in media più di 11 anni di utilizzo del trattamento antiretrovirale (11.5 ± 4.6 anni in DRV/r e 12.0 ± 7 anni in DRV/c).

I pazienti avevano invece differenti fattori di rischio per l'acquisizione dell'infezione da HIV, con una maggior frequenza di pregresso abuso di sostanze per via iniettiva in DRV/r rispetto a DRV/c (43.0% vs 31.3%), ed una maggior frequenza di trasmissione sessuale o per altre vie di trasmissione in DRV/c rispetto a DRV/r (49.4% vs 46.4% e 29.8% vs. 10.6%, rispettivamente), $p = 0.004$. I pazienti che iniziavano DRV/c avevano più frequentemente HIV RNA < 50 copie/ml al momento dello switch rispetto a quelli che avviavano DRV/r (90.1% vs. 21.0%, $p < 0.0001$) e linfociti T CD4+ significativamente più elevati (614 ± 350 cellule/ml vs. 333 ± 295 cellule/ml, $p < 0.0001$). I pazienti in terapia con DRV/c avevano inoltre un'età media significativamente più elevata rispetto ai pazienti della coorte DRV/r (49.2 ± 9.6 vs 44.9 ± 7.6 anni, $p < 0.0002$).

Per quanto riguarda le comorbidità presenti nelle due coorti, vi era una simile prevalenza di diabe-

te mellito, mentre i pazienti in DRV/c avevano più spesso una concomitante diagnosi di ipertensione (25.3 vs. 10.1%, $p < 0.0001$) ed erano più spesso ipercolesterolemici al momento dell'arruolamento (47.6% vs. 30.8%, $p = 0.0002$), ma anche più spesso in trattamento con statine (10.8% vs. 2.8%, $p < 0.0001$). Il body mass index (BMI) era più elevato nei pazienti che iniziavano DRV/c rispetto a DRV/r (24.4 ± 9.6 vs 23.6 ± 4.4, $p = 0.07$), ma con significatività borderline, mentre il GFR di partenza era minore in DRV/c (94.4 ± 21.9 ml/min vs. 99.2 ± 25.8 ml/min, $p = 0.025$).

L'andamento del BMI non è risultato significativamente diverso nei due gruppi di pazienti quando confrontati direttamente (Tabella 2). Tuttavia, analizzando separatamente l'andamento del BMI nei pazienti in trattamento con DRV/r e con DRV/c, si è notato come nei primi il BMI sia aumentato in media di 0.3 (±1.2) al T1 ($p < 0.0001$) e di 0.5 (±1.3) al T2 ($p < 0.0001$), mentre nei pazienti in trattamento con DRV/c il BMI è aumentato in media di 0.1 (±1.4) al T1 ($p = 0.26$) e di 0.2 (±2.0) al T2 ($p = 0.29$). Per quanto riguarda il regime di provenienza, i pazienti già in trattamento con PI subivano un aumento di peso inferiore, ma non significativamente, a quelli che provenivano da altri trattamenti (principalmente NNRTI): 0.2 (± 1.1) versus 0.4 (±1.5) a T1, 0.6 (± 1.6) versus 0.3 (±1.5) a T2 ($p = 0.26$ and $p = 0.20$ rispettivamente). In particolare i soggetti in DRV/c provenienti da DRV/r presentavano una variazione di BMI pari a +0.2 (± 1.3) e 0.2 (± 1.6), non significative.

Analizzando la differenza tra le due coorti con un modello generale lineare in cui sono stati inserite le variabili differenti tra i due gruppi (età, fattore di rischio, CD4, HIV RNA a T0, ipertensione, ipercolesterolemia e uso di PI nella terapia precedente), gli incrementi rispetto a T0 risultano statisticamente significativi in entrambe le coorti, e principalmente determinate dal livello iniziale di CD4: per i pazienti con CD4 < 200 cellule/mm³ a T0, la variazione era +0.5 a T1 e +0.8 a T2, per quelli con CD4 compresi tra 200 e 499 cellule/mm³ i rispettivi valori erano +0.4 e +0.4, e per i soggetti con CD4 iniziali ≥ 500 cellule/mm³ la variazione era +0.2 e +0.3.

Discussione

Il presente studio affronta, fra i primi in letteratura, il problema dell'aumento di peso in corso di

Tabella 1. Caratteristiche generali della popolazione dello studio, nelle coorti trattate con darunavir/ritonavir (DRV/r) e darunavir/cobicistat (DRV/c).

	Coorte				Tutti		P
	DRV/r		DRV/c		N	%	
	N	%	N	%			
Sesso							
F	107	27.7	45	27.1	152	27.5	0.88
Età (anni), media ± DS	44.9 ± 7.6		49.2 ± 9.6		46.2 ± 8.5		<0.0001
Etnia							
Afro-caraibica	11	2.9	3	1.8	14	2.6	
Caucasica	361	93.5	161	97.0	522	94.6	
Latino-Americana	14	3.6	2	1.2	16	2.9	0.36
Fattore di rischio							
Sessuale	179	46.4	82	49.4	261	47.3	
Tossicodipendenza	166	43.0	52	31.3	218	39.5	
Altro	41	10.6	32	19.3	73	13.2	0.004
Stadio CDC							
A	98	25.4	45	27.1	143	25.9	
B	134	34.7	71	42.8	205	37.1	
C	154	39.9	50	30.1	204	37.0	0.11
CD4 + cellule/mm³							
<200	145	37.6	14	8.4	159	28.8	
200-499	169	43.8	51	30.7	220	39.9	
≥500	72	18.6	101	60.8	173	31.3	<0.0001
Media ± DS	333 ± 295		614 ± 350		417.7 ± 338.5		<0.0001
HBsAg +	28	7.3	9	5.4	37	6.7	0.42
HCV-Ab +	166	43.0	63	38.0	229	41.5	0.19
Comorbidità							
Iperensione	39	10.1	42	25.3	81	14.7	<0.0001
Diabete	11	2.8	9	5.4	20	3.6	0.14
Ipercolesterolemia	119	30.8	79	47.6	198	35.9	0.0002
HIV-RNA<50 cp/ml	81	21.0	151	90.1	232	42.0	<0.0001
IP nel regime precedente	227	58.8	153	92.2	380	68.8	
Darunavir	0	0	129	84.3	129	34.0	
Atazanavir	63	27.5	15	9.8	78	20.5	
Lopinavir	67	29.5	7	4.6	74	19.5	
FosAmprenavir	34	15.0	2	1.3	36	9.5	
Altro	63	27.8	0	0	63	16.6	<0.0001

S = Deviazione Standard; IP = Inibitori Proteasi

terapie con PI potenziati con il cobicistat. Poiché lo switch da DRV/r a DRV/c è stato recentemente posto in relazione con un significativo vantaggio metabolico in termini di riduzione sia del colesterolo totale, che del colesterolo LDL e dei trigliceridi nei pazienti con ipercolesterolemia (16), il riscontro di uno scarso impatto sul BMI conferma la possibilità di utilizzare questo farmaco anche in pazienti con fattori di rischio cardiovascolari che necessitano di essere trattati con un regime contenente un PI. Il basso impatto metabolico di DRV/c riveste un ruolo particolarmente importante se si considerano le caratteristiche generali dei pazienti che vengono candidati a tale switch nel progetto SCOLTA, caratterizzati da una non trascurabile prevalenza di ipercolesterolemia e ipertensione, noti fattori di rischio cardiovascolare. Tali fattori rispecchiano il profilo del paziente che, nella moderna era di terapia antiretrovirale, invecchia con l'infezione da HIV. Tale profilo appare tanto più evidente quando comparato con quello dei pazienti arruolati un decennio prima nella coorte DRV/r, caratterizzati invece da una più giovane età, da una migliore funzione renale, da minor prevalenza di comorbidità, ma anche da un assetto immunovirologico meno favorevole rispetto ai pazienti delle coorte DRV/c. Proprio per questo non stupisce che nella coorte DRV/r si sia riscontrato un significativo aumento del BMI, atteso nei pazienti con più bassi CD4, e con BMI di partenza più basso (13) e parzialmente interpretabile come un ritorno al benessere e non necessariamente come un effetto non desiderato (3). Tuttavia, dal confronto diretto fra l'andamento del BMI nei pazienti in trattamento con DRV/r e DRV/c, non si evidenziava un andamento del BMI significativamente differente nelle due coorti, anche se la significatività di questo risultato è limitata dal fatto che i pazienti non fossero perfettamente confrontabili per le caratteristiche di base non del tutto sovrapponibili. Infatti, nonostante le due coorti avessero simili caratteristiche demografiche e simile stadio CDC, vi era una significativa differenza nel controllo dell'HIV-RNA al momento dello switch, che riflette un differente uso di DRV/r e DRV/c in due differenti contesti storici, il primo utilizzato più frequentemente in un contesto di fallimento virologico ed il secondo scelto prevalentemente nell'ambito di una strategia di semplificazione nella coorte SCOLTA. Il differente anno di arruolamento dei pazienti rende anche ragione

Tabella 2. Andamento del BMI nelle due coorti a confronto.

BMI	Coorte		P
	DRV/r	DRV/c	
	Media±DS	Media±DS	
T0	23.6 ± 4.4	24.4 ± 4.3	0.07
T1	23.9 ± 4.5	24.5 ± 4.7	0.24
T2	24.0 ± 4.3	24.3 ± 4.7	0.56
T1-T0	0.3 ± 1.2	0.1 ± 1.4	0.21
T2-T0	0.5 ± 1.3	0.2 ± 2.0	0.15
T2-T1	0.1 ± 1.0	0.0 ± 1.4	0.32

DS = Deviazione Standard

della maggiore prevalenza di ipertensione ed ipercolesterolemia nei pazienti in DRV/c, arruolati nel periodo più recente, i quali avevano età più avanzata e conseguente maggior rischio di comorbidità (17).

In conclusione, nonostante lo studio sia limitato da un ridotto tempo di follow-up e dall'assenza di notizie cliniche sulle abitudini di vita e dietetiche della popolazione esaminata, esso evidenzia come il problema dell'aumento di peso in corso di terapia antiretrovirale nei pazienti che assumono DRV/c, non sia significativamente differente da quello riscontrato in corso di DRV/r. DRV/c può essere quindi utilizzato nelle strategie di switch terapeutico in alternativa a DRV/c nei pazienti con fattori di rischio per patologie cardiovascolari, che necessitano di un regime ART contenente il PI, senza comportare un aggiuntivo fattore di rischio in termini di aumento del BMI rispetto alla terapia con DRV/r.

Ringraziamenti

Ringraziamo tutto il gruppo collaborativo CISAI (Coordinamento Italiano Studio Allergie e Infezione da HIV) per il contributo al presente lavoro. Coordinatori: T. Quirino, P. Bonfanti ed E. Ricci. Medici partecipanti allo studio: C. Bellacosa and P. Maggi (Bari); L. Calza (Bologna); C. Abeli and B. Menzaghi (Busto Arsizio); B.M. Celesia (Catania); C. Grosso and A. Stagno (Cesena); F. Vichi and F. Mazzotta (Firenze, S. Maria Annunziata); C. Martinelli (Firenze, Careggi); G. Penco and G. Cassola (Genova, Galliera); A. Di Biagio, L. Taramasso, LA Nicolini (Genova, S. Martino); C. Dentone (San

Remo); C. Molteni (Lecco); L. Palvarini and A. Scalzini (Mantova); L. Carenzi and G. Rizzardini (Milano, Ospedale Sacco, I Divisione); L. Valsecchi and L. Cordier (Milano, Ospedale Sacco, II Divisione); S. Rusconi, Valeria Colombo and M. Galli (Milano, Ospedale Sacco, Clinica Malattie Infettive); M. Franzetti (Padova); G.V. De Socio and A. Sgrelli (Perugia); E. Mazzotta and G. Parruti (Pescara); G.

Madeddu, P. Bagella and M. S. Mura (Sassari); R. Libertone and A. Antinori (Roma); S. Di Giambenedetto (Roma); G. Orofino, M. Guastavigna and P. Caramello (Torino).

Finanziamenti

Il presente lavoro non ha ricevuto alcun finanziamento da parte di Enti privati o pubblici. ■

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 Retrovirus 2016; 32: 50-8.
2. Lakey WC, Yang LY, Yancy W, et al. *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 Inf Dis 2015; 60: 1852-9.
4. Paton NI, Sangeetha S, Earnest A, Bellamy R. *The impact of malnutrition on survival and the CD4 count response in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy.* HIV Med 2006; 7: 323-30.
5. Madec Y, Szumilin E, Genevier C, et al. *Weight gain at 3 months of antiretroviral therapy is strongly associated with survival: evidence from two developing countries.* AIDS 2009; 23: 853-61.
6. Koethe JR, Limbada MI, Giganti MJ, et al. *Early immunologic response and subsequent survival among malnourished adults receiving antiretroviral therapy in Urban Zambia.* AIDS 2010; 24: 2117-21.
7. Koethe JR, Lusuka A, Giganti MJ, et al. *Association between weight gain and clinical outcomes among malnourished adults initiating antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia.* J Acquir Immune Defic Syndr 2010; 53: 507-13.
8. Crum-Cianflone N, Roediger MP, Eberly L, et al. *Increasing rates of obesity among HIV-infected persons during the HIV epidemic.* Plos One 2010; 5: e10106.
9. Herrin M, Tate JP, Akgun KM, et al. *Weight gain and incident diabetic among HIV-infected Veterans initiating Antiretroviral Therapy compared with Uninfected individuals.* J Acquir Immune Defic Syndr 2016; 73: 228-36.
10. Sattler FR, He J, Letendre S, et al. *Abdominal obesity contributes to neurocognitive impairment in HIV-infected patients with increased inflammation and immune activation.* J Acquir Immune Defic Syndr 2015; 68: 281-88.
11. Norwood J, Turner M, Bofil C, et al. *Weight gain in persons with HIV switched from efavirenz-based to integrase Strand transfer inhibitor-based regimens.* J Acquir Immune Defic Syndr 2017; 76: 527-31.
12. Menard A, Meddeb L, Tissot-Dupont H, et al. *Dolutegravir and weight gain: an unexpected bothering side effects?* AIDS 2017; 31: 1499-502.
13. Taramasso L, Ricci E, Menzaghi B, et al. *Weight Gain: A Possible Side Effect of All Antiretrovirals.* Open Forum Infect Dis. 2017; 4: ofx239.
14. Bonfanti P, Martinelli C, Ricci E, et al. *An Italian approach to postmarketing monitoring: preliminary results from the SCOLTA (Surveillance Cohort Long-Term Toxicity Antiretrovirals) project on the safety of lopinavir/ritonavir.* J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 39: 317-20.
15. Menzaghi B, Ricci E, Carenzi L, et al. *Safety and durability in a cohort of HIV-1 positive patients treated with once and twice daily darunavir-based therapy (SCOLTA Project).* Biomed Pharmacother 2013 ; 67: 293-8.
16. Echeverría P, Bonjoch A, Puig J, Ornella A, Clotet B, Negro E. *Significant improvement in triglyceride levels after switching from ritonavir to cobicistat in suppressed HIV-1-infected subjects with dyslipidaemia.* HIV Med 2017; 18: 782-6.
17. Boccara F. *Cardiovascular health in an aging HIV population.* AIDS. 2017; 31 (Suppl 2): S157-S163.