

L'aumento di peso nei pazienti che vivono con infezione da HIV: analisi retrospettiva di 10 anni di monitoraggio in una coorte di pazienti con sovrappeso o obesità.

Weight gain in people living with HIV infection: a 10-year retrospective analysis of a cohort of overweight and obese patients.

Claudia Bartalucci ¹, Sara Cavagnaro ¹, Sabrina Bianchi ¹, Antonio di Biagio ^{1,2}, Lucia Taramasso ²

¹ Clinica Malattie Infettive, DiSSal, Università degli Studi di Genova

² Clinica Malattie Infettive, Ospedale Policlinico San Martino IRCCS, Genova

Autore per la corrispondenza:

Lucia Taramasso
Clinica Malattie Infettive,
Ospedale Policlinico
San Martino IRCCS, Genova
Largo R. Benzi 10, 16132
Genova

taramasso.lucia@gmail.com

Keywords:
HIV, obesity, overweight,
BMI, weight gain,
comorbidities, metabolic
syndrome

Conflitto di interessi:
nessuno

JHA 2021; 6(4): 74-79

DOI: 10.19198/JHA31524

Riassunto

L'aumento dell'aspettativa di vita delle persone che vivono con l'HIV (PHIV) ha portato negli ultimi anni ad un aumento della prevalenza delle comorbidità metaboliche, in particolare sovrappeso e obesità, le cui cause sono attualmente oggetto di ricerca. Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'aumento di peso annuale di PHIV sovrappeso e obesi e quali fattori clinici e terapeutici sono associati a un maggiore aumento di peso.

Studio di coorte retrospettivo condotto nel periodo marzo 2011-marzo 2021, che ha incluso PHIV con BMI ≥ 25 kg/m² (sovrappeso) o ≥ 30 kg/m² (obesi). L'associazione tra aumento di peso annuale e variabili cliniche e farmacologiche è stata testata con un modello di regressione lineare.

Sono stati inclusi nello studio 164 PHIV di cui il 73% maschi. L'età mediana al momento dell'arruolamento era di 53.5 (± 10.34) anni, BMI 29.7 (± 4.35) kg/m² con il 34% di PHIV obesi e il 66% di PHIV in sovrappeso nella coorte. Il 96% dei partecipanti allo studio aveva un HIV-RNA < 50 copie/ml, con linfociti T CD4+ medi di 640 (q_1 457.5 q_3 914.5) cellule/mm³. L'84,5% dei PHIV ha avuto un aumento di peso durante i 10 anni di osservazione, con un incremento ponderale medio di 1.30 (± 1.70) kg/anno di osservazione: +0.91 (± 1.20) kg/anno nei PHIV sovrappeso e +2.05 (± 2.21) kg/anno nel PHIV obesi. All'analisi univariata, un maggiore aumento di peso è stato associato a una carica virale più elevata (copie/anno) (VCY, β +0.30, 95%CI +0.12; +0.36, $p < 0.001$), mentre una correlazione inversa è stata riscontrata con l'esposizione cumulativa agli inibitori della proteasi (IP, β -0.15, 95%CI -0.08; 0.00, $p = 0.08$), agli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI, β -0.18, 95%CI 0.011; -0.001, $p = 0.021$), con l'età avanzata (β -0.23, 95%CI -0.07; -0.01, $p = 0.003$) e gli anni totali di infezione da HIV (β -0.31, 95%CI -0.08; -0.03, $p < 0.001$). Dopo l'aggiustamento per i principali fattori confondenti, gli anni di infezione da HIV sono rimasti l'unico fattore signifi-

Abstract

The increase in life expectancy of people living with HIV (PHIV) has led to an increase in the prevalence of metabolic comorbidities in recent years, in particular overweight and obesity, the causes of which are currently being researched. The aim of this study is to evaluate the annual weight gain of overweight and obese PHIV, and which clinical and therapeutic factors are associated with greater weight gain. Retrospective cohort study conducted in the period March 2011-March 2021, including PHIV with BMI ≥ 25 kg/m² (overweight) or ≥ 30 kg/m² (obese). The association among annual weight gain and clinical and pharmacological variables was tested with a linear regression model.

One hundred and sixty-four PHIV, 73% male, were included in the study. Median age at the time of enrollment was 53.5 (± 10.34) years, BMI 29.7 (± 4.35) kg/m² with 34% of obese PHIV and 66% of overweight PHIV in the cohort. Almost all (96%) had HIV-RNA < 50 copies/mL, with mean CD4+ T lymphocytes 640 ($q_{1457.50}$ - $q_{3914.50}$) cells/mm³.

Weight gain was found in 84.5% PHIV. The average weight gain was 1.30 kg/year (± 1.70); +0.91 (± 1.20) kg/year in overweight and +2.05 (± 2.21) kg/year in obese PHIV. At the univariate analysis, a greater weight increase was associated to higher HIV viremia copy/years (VCY, β +0.30, 95%CI +0.12; +0.36, $p < 0.001$), while an inverse correlation was found with the cumulative exposure to protease inhibitors (PI, β -0.15, 95%CI -0.08; 0.00, $p = 0.08$) or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI, β -0.18, 95%CI -0.011; -0.001, $p = 0.021$), older age (β -0.23, 95%CI -0.07; -0.01, $p = 0.003$) and total years of HIV infection (β -0.31, 95%CI -0.08; -0.03, $p < 0.001$). No correlation was found between cumulative or current exposure to integrase inhibitors (INI) and weight change during the study period. After adjusting for the main confounders, the years of HIV infection remained the only factor significantly correlated

cativamente correlato all'andamento del peso nel corso degli anni, (β -0.32, 95%CI-0.08;-0.03, p <0.001) con una correlazione inversamente proporzionale tra anni di infezione e aumento di peso.

In conclusione, tra i PHIV in sovrappeso e obesi, l'84,5% ha aumentato il proprio peso in un follow-up di 10 anni. L'entità dell'aumento di peso era inversamente proporzionale agli anni di infezione da HIV. I nostri risultati mostrano un aumento maggiore del peso globale subito dopo la diagnosi di infezione da HIV, coerentemente con un fenomeno del *ritorno alla salute*, e un aumento più lento ma continuo negli anni successivi, durante un follow-up di 10 anni, indipendentemente dal tempo cumulativo trascorso sui farmaci PI, NNRTI e INI.

to the weight trend over the years, (β -0.32, 95%CI -0.08; -0.03, p <0.001) with an inverse correlation between years of infection and weight gain.

In conclusion, among overweight and obese PHIV, 84.5% increased their weight over a 10-year follow up. The extent of weight increase was inversely proportional to the years of HIV infection. Our findings suggest a steeper increase of global weight soon after the diagnosis of HIV infection, consistently with a "return to health" phenomenon, and a slower but continue increase over the next years, during a prolonged follow up of 10 years, independently by the cumulative time spent on PI, NNRTI and INI drugs.

Introduzione

I cambiamenti del peso corporeo hanno un importante ruolo nella valutazione dello stato di salute generale delle persone che vivono con infezione da HIV (PHIV). Il deperimento organico ha storicamente rappresentato una caratteristica identificativa dell'infezione, originariamente chiamata *slim disease*. Nel 1987 il *Centers for Disease Control and Prevention* ha raggruppato sotto il nome di *Wasting Syndrome HIV-associata* un insieme di sintomi di deperimento, non spiegato da altre cause, che si osservava frequentemente tra i soggetti con infezione da HIV prima dell'avvento della terapia antiretrovirale. Per definire questa sindrome si doveva riscontrare una perdita involontaria maggiore del 10% del proprio peso corporeo accompagnata dalla presenza da più di 30 giorni di diarrea cronica, astenia o febbre (1).

All'interno di questa cornice storica, l'aumento di peso era stato identificato come un importante fattore prognostico positivo, associato a un aumento della sopravvivenza e ad una ridotta incidenza di complicanze AIDS correlate (2).

In epoca recente, l'aumento di prevalenza di comorbidità metaboliche nei PHIV, ha portato a un crescente interesse nei confronti del fenomeno dell'aumento di peso, ed in particolare ci si è chiesti se tale fenomeno potesse rappresentare un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, analogamente a quanto osservato nella popolazione generale nei pazienti sovrappeso ed obesi (3).

Molteplici fattori sono stati associati all'aumento di peso in corso di infezione da HIV: tra i fattori HIV-relati una conta di CD4 <200/mm³ e una carica virale con HIV-RNA > 100.000 copie/ml; tra i fattori legati all'ospite l'età <50 anni e la presenza di basso indice

di massa corporea al momento della diagnosi (2, 4). Inoltre, è stato documentato un maggiore aumento di peso nel sesso femminile e nell'etnia afroamericana (4).

Il ruolo della terapia antiretrovirale nelle modifiche del peso corporeo non è stato ancora completamente chiarito; tuttavia, i farmaci antiretrovirali hanno mostrato un diverso impatto sul peso corporeo a parità di tassi paragonabili di soppressione virologica (9) con aumento ponderale maggiore rispetto all'atteso, soprattutto associato ai farmaci inibitori dell'integrasi (INSTI) ed all'utilizzo di tenofovir alafenamide (TAF) (5-7). L'incremento di peso sembra inoltre differente sulla base della pregressa esposizione a farmaci antiretrovirali: nei PHIV con HIV-RNA <50 copie/ml che iniziano un nuovo regime ART contenente INSTI o TAF, l'incremento di peso atteso è più modesto rispetto ai PHIV ART-naïve, con dati non sempre univoci, con alcuni studi che non confermano un particolare ruolo di dolutegravir (DTG) nell'aumento di peso nello switch (8-10). Per quanto riguarda gli altri inibitori dell'integrasi approvati e già in uso per il trattamento dell'infezione da HIV, bicitegravir (BIC), elvitegravir (EVG) e raltegravir (RAL), i dati sono meno conclusivi. Dai dati disponibili ad oggi, BIC sembrerebbe associato ad un incremento ponderale simile a quello riscontrato in corso di trattamento con DTG (4), mentre l'esposizione a EVG e RAL sembrerebbe meno strettamente associata ad un effetto di incremento ponderale (11). Per quanto riguarda invece la classe degli inibitori delle proteasi (IP), anche questi sono stati associati in passato a un incremento di peso, più significativo nel paziente naïve che non nel paziente experienced e maggiormente evidente rispetto a quello osservato in corso di

trattamento con inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) (2). Infine, i farmaci NNRTI vengono considerati generalmente una classe con effetto neutrale o comunque ridotto sull'aumento di peso (2,6,7). Per quanto riguarda il ruolo degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa è stato evidenziato come sia abacavir che tenofovir disoproxil fumarato (TDF) siano associati a maggior incremento ponderale rispetto a zidovudina in prima linea, ma inferiore rispetto a TAF (4).

Gli studi fino ad oggi condotti hanno analizzato i dati sull'aumento di peso nei PHIV all'interno di una popolazione eterogenea di pazienti selezionati sulla base dell'indice di massa corporea (*body mass index*, BMI).

L'obiettivo del nostro studio è quello di caratterizzare la popolazione di PHIV con diagnosi di sovrappeso e obesità e documentare i cambiamenti di peso corporeo, cercando una correlazione tra i fattori clinici e terapeutici associati a un maggiore incremento ponderale.

Materiali e Metodi

Studio retrospettivo di coorte, condotto presso l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova, che analizza l'aumento di peso corporeo correlato alla terapia antiretrovirale in una coorte di PHIV sovrappeso o obesi.

In questo studio sono stati arruolati tra Marzo 2011 e Marzo 2021 i pazienti con BMI ≥ 25 kg/m² (sovrappeso) oppure ≥ 30 kg/m² (obesi). I dati clinici dei pazienti sono stati raccolti per il periodo marzo 2011-marzo 2021, con la raccolta del peso annuo per i 10 anni di osservazione. In caso di più di un valore di peso disponibile per l'anno di osservazione è stata riportata la media dei valori disponibili.

Obiettivo dello studio

Obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare l'incremento ponderale annuo in una coorte di persone che vivono con HIV con diagnosi di sovrappeso o di obesità.

Obiettivi secondari dello studio sono stati quelli di cercare correlazioni tra l'incremento ponderale annuo con fattori demografici, l'esposizione alle diverse classi di farmaci antiretrovirali e gli anni di esposizione al farmaco, i fattori viro-immunologici, gli stili di vita e le comorbidità nella popolazione totale dello studio e nei due sottogruppi di pazienti sovrappeso ed obesi; il confronto della prevalenza

di comorbidità e delle abitudini di vita nelle PHIV sovrappeso e obesi.

Analisi Statistica

Gli obiettivi primari, ovvero la variazione ponderale annua della nostra coorte e la variazione del BMI/annuo, sono state espresse rispettivamente come incremento medio di kg/anno e incremento medio kg/m²/anno. I valori continui sono stati riportati come valori medi (\pm deviazione standard) o valori mediani (range interquartile, q₁-q₃). Per confrontare le variabili con distribuzione normale è stato utilizzato il test T di Student per campioni indipendenti, mentre per le variabili con distribuzione non-normale è stato utilizzato il test non parametrico per campioni indipendenti. Le variabili di frequenza sono state confrontate con il test del Chi quadrato o il test di Fisher, come appropriato. L'associazione tra aumento di peso e variabili farmacologiche e demografiche è stata studiata con un modello di regressione lineare, l'analisi multivariata è stata effettuata con la regressione lineare tramite una procedura stepwise.

Risultati

Sono stati inclusi 164 pazienti nello studio, di cui il 73% maschi, con età mediana al momento dell'arruolamento di 53.5 (± 10.34) anni, BMI medio di 29.7 (\pm Deviazione standard, DS, 4.35). Fra essi, 55 (34%) erano obesi e 106 (66%) sovrappeso. La maggior parte dei pazienti (96%) aveva un HIV-RNA < 50 copie/ml al momento dell'arruolamento nello studio, mentre la conta di linfociti T CD4+ mediana era di 640 (q₁457.50-q₃914.50) cellule/mm³. Le comorbidità e le abitudini di vita della popolazione studiata sono mostrate in **Tabella 1**.

In 136 dei soggetti in studio (84.5%) si è riscontrato un incremento ponderale, con aumento di peso medio di 1.30 kg/anno (sovrappeso +0.91 kg/anno, obesi +2.05 kg/anno), con un aumento di peso annuo significativamente maggiore nella popolazione di obesi ($p < 0.001$). Si è osservato che esiste una correlazione inversa statisticamente significativa tra l'aumento di peso/annuo e l'età al basale ($p < 0.003$). Suddividendo la popolazione in due gruppi, soggetti sopra e sotto l'età media, si è evidenziato come l'aumento di peso/annuo sia stato maggiore nel gruppo di soggetti più giovani, con aumento di peso/anno di 1.69 (DS \pm 1.57) vs. 0.98 kg/anno (DS \pm 1.75) dei soggetti di età superiore alla

media, con una differenza statisticamente significativa fra i due gruppi ($p=0.004$).

Per quanto riguarda i fattori viro-immunologici, sono risultati correlati a un maggiore aumento del peso corporeo il valore di viremia cumulativo espresso in termini di viremia copy/years ($p < 0.001$) ed un minore tempo intercorso fra la diagnosi di infezione da HIV ed il baseline dello studio ($p < 0.001$, **Tabella 2**). Nessuno dei parametri ematici considerati (colesterolo totale, LDL, HDL, glicemia e trigliceridi) ha mostrato un'associazione con l'incremento di peso annuo registrato nello studio.

Dopo aggiustamento per i principali fattori confondenti, gli anni di infezione da HIV rimanevano l'unico fattore correlato all'andamento del peso negli anni ($\beta -0.32$, 95%CI - 0.08; -0.03, $p < 0.001$) con una correlazione inversa tra anni di infezione e aumento di peso, mentre non risultava significativo all'analisi multivariata il tempo di esposizione alle differenti classi di antiretrovirali utilizzate come terapia anchor, (INSTI, PI ed NNRTI) o il tipo di *backbone* (**Tabella 2**).

Tabella 1. Prevalenza di comorbidità, fumo di sigaretta e consumo alcolico nei pazienti sovrappeso ed obesi inclusi nello studio.

	NO: n (%)	SI: n (%)	EX: n (%)
Fumo di sigaretta	58 (36.02%)	58 (36.02%)	45 (27.97%)
Abuso di alcool	103 (63.98%)	48 (29.81%)	10 (6.21%)
Uso di sostanze endovena	133 (82.61%)	2 (1.24%)	26 (16.15%)
Diabete	135 (83.85%)	26 (16.15%)	-
Iipertensione	75 (47.20%)	86 (52.80%)	-
Sindrome metabolica	127 (73.91%)	34 (26.09%)	-
Steatosi epatica	111 (68.75%)	50 (31.25%)	-
Lipodistrofia	155 (96.27%)	6 (3.73%)	-
Ictus	155 (96.27%)	6 (3.73%)	-
IMA	151 (93.79%)	10 (6.21%)	-
Terapia psichiatrica	144 (89.44%)	17 (10.56%)	-

IMA = infarto miocardico acuto.

Discussione

I risultati del nostro studio rivestono particolare importanza in quanto focalizzati sulla popolazione di PHIV sovrappeso o obesi, considerati a maggiore rischio di problematiche cardiovascolari quando confrontati con le persone normopeso (12).

Tabella 2. Fattori associate alla variazione di peso annua in analisi univariata e multivariata nella popolazione dello studio.

	Univariata			Multivariata		
	β	95%CI	P value	β	95%CI	P value
Età (anni)	-0.23	- 0.07; -0.01	0.003			
Copy Years Viremia (log10 copie/mL)	+0.30	+0.12; +0.36	<0.001	+0.17	-0.01; 0.29	0.071
Zenit HIV-RNA (log10 copie/mL)	+0.15	-0.005; +0.03	0.056			
Incremento annuo della conta di linfociti T CD4+	+0.14	0.00; +0.01	0.072			
Nadir dei linfociti T CD4+	-0.05	-0.002; +0.001	0.522			
Anni dalla diagnosi di infezione da HIV	-0.33	-0.08; -0.03	<0.001	-0.32	-0.08; -0.03	<0.001
Mesi di NNRTI	-0.19	-0.01; -0.001	0.019			
Mesi di IP	-0.16	-0.01; 0.00	0.049			
Mesi di INI	+0.03	-0.01; +0.01	0.708			
Mesi di TDF	-0.18	-0.01; +0.001	0.022			
Mesi di TAF	+0.03	-0.051; +0.08	0.679			
Mesi di ABC	-0.08	-0.01; +0.003	0.277			
Mesi di XTC	-0.21	-0.01; -0.001	0.008			
Colesterolo Totale	+0.05	-0.01; +0.01	0.53			
Colesterolo HDL	-0.003	-0.02; +0.020	0.97			
Colesterolo LDL	+0.02	-0.01; +0.01	0.77			
Trigliceridi	+0.08	-0.002; +0.01	0.30			
Glicemia	-0.007	-0.01; +0.01	0.93			

Nadir CD4+ = valore più basso di cellule CD4+ rilevato durante il follow-up, Log Zenit HIV-RNA = Log del valore più alto di HIV-RNA raggiunto durante il follow-up, anni di HIV = anni dalla diagnosi di infezione da HIV, 95%CI= intervallo di confidenza al 95%. INSTI = inibitori delle integrasi, IP= inibitori della proteasi, NNRTI = inibitori nucleosidici e nucleotidici della trascrittasi inversa, TDF = tenofovir disoproxil fumarato, TAF = tenofovir alafenamide fumarato, ABC = abacavir, XTC = lamivudina/emtricitabina

La comprensione dei fattori che correlano in questa precipua popolazione con un incremento ponderale è quindi alla base dello studio di una efficace strategia di gestione del rischio cardio-metabolico a lungo termine, unitamente allo studio delle comorbidità della popolazione (13).

Nel nostro studio, gli anni cumulativi di infezione da HIV sono risultati l'unico fattore correlato significativamente con l'aumento di peso durante il follow up. All'aumentare degli anni intercorsi dalla diagnosi di HIV, si riduceva l'incremento ponderale registrato nei partecipanti allo studio, che viceversa, erano più soggetti ad aumentare di peso nei primi anni successivi alla diagnosi. Solo il tempo intercorso dall'infezione da HIV, e non l'età anagrafica, manteneva una correlazione dopo aggiustamento dell'analisi multivariata per i fattori confondenti considerati nello studio. La possibile interpretazione di questo risultato potrebbe essere spiegata dal rapido ritorno al benessere correlato all'avvio della terapia. Infatti, come riportato anche in letteratura (11), nei pazienti *naïve* alla ART il rapido calo della carica virale si associa a un aumento di peso, più evidente in coloro che avviano la terapia con bassi CD4 e con più basso BMI. Nessuno degli ulteriori fattori demografici, biochimici e farmacologici considerati nel presente studio ha rivelato una associazione con l'aumento di peso negli anni. In particolare, in un considerevole periodo di osservazione di 10 anni, l'esposizione cumulativa a INSTI, PI e NNRTI non è risultata associata all'entità della variazione di peso descritta nello studio. Dall'altro lato, la viremia *copy-years*, un parametro che indica il *viral burden* globale a cui è stato esposto il paziente negli anni, ha mostrato una tendenza verso una possibile associazione con l'aumento di peso, seppur non raggiungendo la significatività statistica all'analisi multivariata. Questo risultato sottolinea che chi ha avuto una esposizione

a una più alta carica viremica tende a incrementare maggiormente il proprio peso corporeo dopo soppressione virologica, confermando il ruolo della carica virale al momento dell'avvio della terapia come fattore correlato all'aumento di peso (14). Non sono stati invece confermati fattori correlati al sesso, diversamente da quanto atteso (4), tuttavia la scarsa rappresentazione del sesso femminile nello studio potrebbe avere limitato la possibilità di identificare differenze significative in tale senso. Non è stata inoltre osservata una correlazione fra incremento ponderale e comorbidità metaboliche, così come non si è notata nessuna differenza di prevalenza delle comorbidità considerate nello studio (diabete mellito, ipertensione, sindrome metabolica, infarto del miocardio, ictus, steatosi epatica, patologie psichiatriche) tra il gruppo di persone con HIV sovrappeso e obeso, con il limite tuttavia della bassa prevalenza di eventi nella popolazione in studio.

I limiti del presente studio sono sicuramente costituiti dalla ridotta dimensione campionaria, dal disegno retrospettivo dello studio e dalla mancanza di dati sulle abitudini alimentari e sull'attività fisica svolta dai pazienti coinvolti nella ricerca. Nonostante questi limiti, lo studio ha evidenziato come nelle persone che vivono con infezione da HIV e diagnosi di sovrappeso o obesità, l'aumento di peso che si osserva negli anni sia inversamente proporzionale al tempo intercorso dalla diagnosi di infezione da HIV, suggerendo un più rapido incremento subito dopo la diagnosi, all'avvio della terapia antiretrovirale di prima linea. L'incremento ponderale successivo si è rivelato nella nostra coorte più lento, ma tuttavia continuo e non condizionato dal tempo cumulativo di terapia con le diverse classi di farmaci antiretrovirali considerate nello studio. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Calza L, Colangeli V, Borderi M, Bon I, Borioni A, Volpato F, et al. *Weight gain in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected patients starting a regimen including an integrase strand transfer inhibitor or darunavir/ritonavir*. *Infection* 2020; 48:213–221.
2. L T, al. et. *Aumento del peso nelle persone che vivono con infezione da HIV: ritorno al benessere o effetto indesiderato della terapia antiretrovirale?* *JHA - Journal of HIV and Ageing* 2020; 5:3–10.
3. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB, et al. *Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents*. *The Lancet* 2016; 388:776–786.
4. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, Mccomsey GA, Orkin C, Esser S, et al. *Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020; 71:1379–1389.

5. Shah S, Hindley L, Hill A. *Are New Antiretroviral Treatments Increasing the Risk of Weight Gain?* *Drugs* 2021; 81:299–315.
6. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. *Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV.* *New England Journal of Medicine* 2019; 381:803–815.
7. Group TNA 12313 S. *Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz–Based Regimen for the Treatment of HIV-1.* *New England Journal of Medicine* 2019; 381:816–826.
8. Taramasso L, Ricci E, Menzaghi B, Orofino G, Passerini S, Madeddu G, et al. *Weight gain: A possible side effect of all antiretrovirals.* *Open Forum Infectious Diseases* 2017; 4:1–3.
9. Burns JE, Stirrup OT, Dunn D, Runcie-Unger I, Milinkovic A, Candfield S, et al. *No overall change in the rate of weight gain after switching to an integrase-inhibitor in virologically suppressed adults with HIV.* *AIDS* 2020; 34:109–114.
10. Guaraldi G, Calza S, Milic J, Calcagno A, Focà E, Rota M, et al. *Dolutegravir is not associated with weight gain in antiretroviral therapy experienced geriatric patients living with HIV.* *AIDS* 2021; 35:939–945.
11. Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M, Castilho JL, Hulgán T, Raffanti SP, et al. *Greater Weight Gain in Treatment-naive Persons Starting Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy.* *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020; 70:1267–1274.
12. Global BMI Mortality Collaboration null, Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, et al. *Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents.* *Lancet* 2016; 388:776–786.
13. EACS European Aids Clinical Society. *Guidelines. Version 11.0. October 2021.* https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf
14. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, McComsey GA, Orkin C, Esser S, et al. *Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials.* *Clinical Infectious Diseases* 2019; :ciz999.

