

# Effetto degli acidi grassi omega-3 sull'assetto lipidico di pazienti HIV positivi in terapia antiretrovirale: esperienza personale in un gruppo di 20 soggetti

**Effect of omega-3 fatty acids on the lipid structure of HIV positive patients on antiretroviral therapy: personal observation of 20 subjects**

**Roberto Ranieri**

Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano, Italy

## INTRODUZIONE

L'ipertrigliceridemia è una frequente conseguenza della terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) e si associa ad aumentato rischio di eventi cardiovascolari quali l'infarto miocardio [1-5].

La rilevanza della dislipidemia nei pazienti HIV positivi in HAART è tale che il controllo dell'assetto lipidico è uno degli obiettivi del *management* dell'infezione da HIV [5].

Gli interventi sullo stile di vita dei pazienti, quali la riduzione dell'apporto dietetico di grassi ed il regolare esercizio fisico, sono difficili da perseguire a causa della tipologia e dell'epidemiologia dei pazienti (multietnicità, tossicodipendenza) e hanno mostrato solo modesti effetti sul quadro lipidico [6].

Negli ultimi anni si è pertanto verificata la necessità di introdurre in terapia farmaci ipolipemizzanti, i cui limiti sono rappresentati dalle interazioni farmacologiche (citocromo P450) e dalla potenziale tossicità se usati in combinazione con i farmaci antiretrovirali [7-9]. Nei pazienti HIV negativi, gli acidi grassi omega-3 (oli di pesce) riducono i livelli di trigliceridemia a digiuno e postprandiali e indotti da farmaci, e svariati *trials* clinici ed epidemiologici hanno dimostrato che la supplementazione dietetica con omega-3 può ri-

durare l'incidenza del rischio cardiovascolare [10-14].

Nel 2005, Wohl et al. hanno riportato come la supplementazione dietetica con acidi grassi omega-3 sia più efficace rispetto alla sola correzione degli stili di vita (dieta ipolipidica ed esercizio fisico) nel correggere l'ipertrigliceridemia indotta da HAART nei pazienti HIV positivi. Tale osservazione è stata ribadita anche in recenti lavori di Carter e De Truchis [15-17]. La dose di omega-3 adottata in questi studi era variabile e compresa tra 3 e 9 grammi/die. Gli omega-3 sono stati ben tollerati dai pazienti, con l'unica segnalazione di rari episodi di intolleranza gastroenterica.

Nel lavoro di Wohl si sottolinea anche come l'uso di omega-3 comporti un'elevazione del colesterolo LDL rispetto ai pazienti non trattati; questo dato non è però confermato negli altri studi.

Recentemente, un gruppo spagnolo ha documentato come gli acidi grassi omega-3 posseggano anche un effetto immunomodulatore, provocando un significativo aumento della conta dei linfociti CD4, se usati al dosaggio medio di 3-4 g/die [18].

Scopo di questo lavoro è stato quello di riportare un'esperienza personale di impiego di acidi grassi omega-3 in un gruppo di pazienti HIV positivi affetti da dislipidemia correlata alla terapia HAART.

## PAZIENTI E METODI

Sono stati studiati 20 pazienti HIV positivi (12 maschi e 8 femmine) ad ogni stadio della malattia, di età media 37 anni, seguiti presso l'Ambulatorio di Malattie Infettive dell'Ospedale San Paolo di Milano. Dieci di essi erano coinfecti con virus dell'epatite C (HCV), 4 presentavano familiarità positiva per dislipidemia e 12 erano fumatori (10-20 sigarette/die). I pazienti assumevano terapia HAART da un periodo medio di 22±9 mesi. I soggetti in studio erano in buon controllo immunovirologico e presentavano tutti ipertrigliceridemia (trigliceridi ≥200 mg/dl) correlata alla terapia HAART. Sono stati esclusi dallo studio soggetti con trigliceridemia superiore a 500 mg/dl. I parametri anagrafici, immunovirologici e lipidici dei pazienti all'inizio dello studio sono rappresentati nella Tabella 1 (media ± DS).

Tutti i pazienti in studio sono stati sottoposti a *counselling* riguardante le abitudini di vita e ad un periodo di 6 mesi di dieta ipolipemizzante ad elevato contenuto di fibre sotto controllo di un medico nutrizionista. Per lo stesso periodo, hanno assunto acidi grassi omega-3 polienoici al dosag-

**Tabella 1** - Caratteristiche dei pazienti all'inizio dello studio.

Numero totale	20
Maschi	12
Femmine	8
Età media [anni]	37
HCV positivi	10
Tempo medio di esposizione ad HAART, anni	22±9
Conta linfociti CD4, cell/mm <sup>3</sup>	412±79
Trigliceridi, mg/dl	290,35±48,51
Colesterolo totale, mg/dl	158,12±39,04
Colesterolo LDL, mg/dl	103,68±17,20

**Tabella 2** - Confronto dei parametri lipidici e immunologici pre-e post-terapia.

	Pre-terapia	Post-terapia	p
Trigliceridi, mg/dl	290,35±48,51	223,05±39,72	<0,001
Colesterolo totale, mg/dl	158,12±39,04	170,56±34,66	ns
Colesterolo LDL, mg/dl	103,68±17,20	110,45±18,70	ns
Conta linfociti CD4, cell/mm <sup>3</sup>	412±79	432±91	ns

gio di 3 grammi/die. Nel periodo di osservazione, inoltre, i pazienti hanno mantenuto lo stesso regime HAART, senza effettuare *switching* di terapia.

Al momento dell'inizio dello studio, e dopo 6 mesi di dieta e di terapia con omega-3, sono stati determinati i seguenti parametri ematochimici:

- trigliceridemia (mg/dl);
- colesterolo totale (mg/dl);
- colesterolo LDL (mg/dl);
- conta dei linfociti CD4 (cell/mm<sup>3</sup>).

L'analisi statistica è stata condotta mediante test t di Student.

## RISULTATI

I risultati dello studio sono riportati in Tabella 2 e nelle Figure 1 e 2.

I valori di trigliceridemia hanno presentato un significativo decremento dopo 6 mesi di terapia e di dieta con omega-3 (290,35±48,51 mg/dl vs 223,05±39,72 mg/dl, p <0,001).

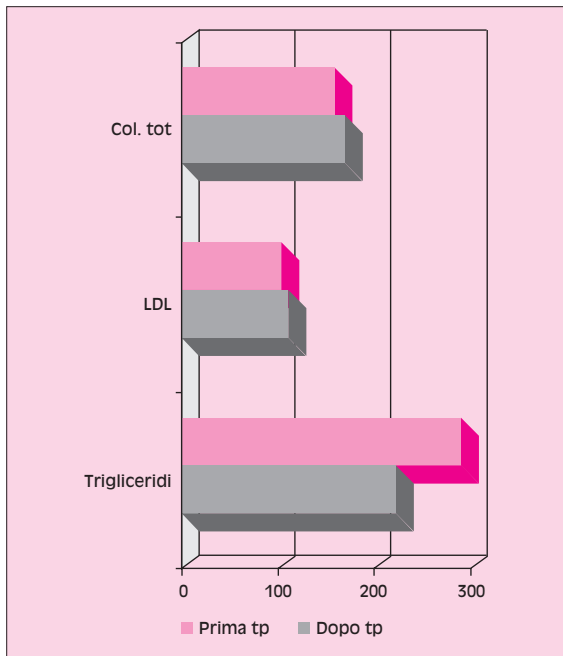
I valori di colesterolo totale (158,12±39,04 mg/dl vs 170,56±34,66 mg/dl) e di colesterolo LDL (103,68±17,20 mg/dl vs 110,45±18,70 mg/dl) hanno evidenziato un lieve incremento rispetto al basale, non statisticamente significativo.

La conta dei CD4 non ha mostrato variazioni statisticamente significative rispetto a quanto osservato al basale (412±79 cell/mm<sup>3</sup> vs 432±91 cell/mm<sup>3</sup>).

Tutti i soggetti in studio hanno riportato buona tollerabilità al trattamento (sono stati riferiti 2 casi di nausea, controllata senza terapia farmacologica).

## DISCUSSIONE

La terapia HAART ha migliorato significativamente la morbilità e la mortalità dei pazienti HIV positivi, ma la dislipidemia ad essa correlata rappresenta una problematica rilevante nel *management* clinico di tali soggetti, risultando un impor-

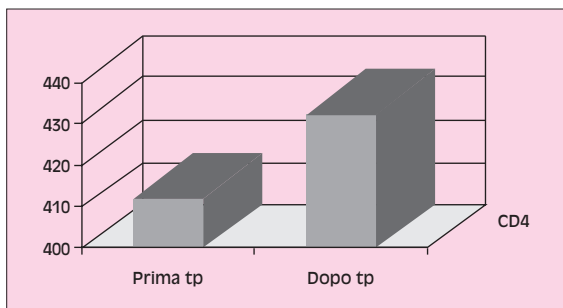


**Figura 1** - Comportamento dei parametri lipidici prima e dopo terapia con omega-3.

tante fattore di rischio cardiovascolare [3, 5]. Alla genesi della dislipidemia nell'infezione da HIV, concorrono anche le abitudini di vita spesso irregolari, l'insorgenza di lipodistrofia, la coinfezione da HCV, la familiarità positiva [19].

Gli interventi sullo stile di vita dei pazienti e il *counselling* dietologico, data la complessità del problema, hanno dato risultati insufficienti e, negli ultimi anni, si è resa evidente la necessità di una terapia farmacologica, soprattutto nei pazienti con livelli di trigliceridi e colesterolo molto elevati [6].

L'uso di fibrati e di statine come farmaci ipolipemizzanti nel paziente HIV positivo in HAART, comporta rischi di interazione metabolica (citocromo P 450), di tossicità additiva (rabdomiolisi)



**Figura 2** - Comportamento dei parametri immunologici prima e dopo terapia con omega-3.

e di intolleranza gastroenterica [7-9]. Numerosi *trials* clinici hanno dimostrato, sia in pazienti HIV negativi che positivi, l'efficacia degli acidi grassi omega-3 (olio di pesce) al dosaggio di 3-9 grammi/die nel controllare l'ipertrigliceridemia. [10-17]. Nei soggetti con infezione da HIV, in particolare, viene riportata una buona tolleranza gastroenterica ma un moderato concomitante aumento del colesterolo LDL [15]. La durata media del trattamento è di 3-4 mesi.

Da un gruppo spagnolo è stato, infine, segnalato un effetto immunostimolante degli omega-3 con aumento della conta dei linfociti CD4 [18]. In un recente editoriale, viene tuttavia sottolineata la difficoltà di individuare l'effetto peculiare degli omega-3 in pazienti con multiple interferenze farmacologiche e cliniche [19].

In questo studio si è valutato il comportamento dei trigliceridi, del colesterolo totale e LDL, e della conta dei CD4 in un gruppo di 20 pazienti HIV positivi, che presentavano ipertrigliceridemia indotta da terapia antiretrovirale ed avevano assunto 3 grammi/die di acidi omega-3 per un periodo di 6 mesi.

Sono stati presi in considerazione valori di trigliceridemia <500 mg/dl, livello che si accompagna a rischio elevato di pancreatite acuta e richiede intervento farmacologico. Al termine del periodo di terapia e di dieta ipolipemizzante combinata, i livelli di trigliceridemia hanno subito un decremento statisticamente significativo, pur mantenendosi su valori medi superiori a 150 mg/dl, che configurano un aumentato rischio cardiovascolare.

Il colesterolo totale e quello LDL hanno presentato un lievissimo e non significativo incremento rispetto al basale. Il comportamento dei trigliceridi è in accordo con quanto riportato nei *trials* clinici [15]. In questo lavoro, il gruppo di pazienti in terapia dietetica ed omega-3 non è stato confrontato con un gruppo di controllo in sola terapia dietetica, ma i *trials* riportano comunque una superiorità della supplementazione con omega-3 [15-17].

Il colesterolo LDL ha mostrato invece un incremento molto minore rispetto a quello riferito da Wohl ed in linea con quanto presentato da altri autori, che non supera il 5-10% rispetto al basale [15-18].

Data la caratteristica della casistica dei pazienti in questo studio, come in altri, non si possono escludere le interferenze sul quadro lipidico indotte dalla HAART, che in questi pazienti è stata mantenuta durante il periodo di osservazione. È comunque da notare come la correzione della i-

pertrigliceridemia nei 20 pazienti in studio ha permesso di evitare *switching* di terapia antiretrovirale verso farmaci considerati di minor impatto sull'assetto lipidico.

La conta dei linfociti CD4 ha presentato solo un lieve, non significativo incremento, a differenza da quanto descritto in altri studi [18]. Anche in questo caso, non si può escludere che l'aumento dei linfociti CD4 sia in realtà dovuto alla concomitante HAART.

La terapia con omega-3 è stata ben tollerata; due soli pazienti hanno manifestato nausea, ma questo effetto collaterale non è stato tale da indurre interruzione del trattamento. La buona tollerabi-

lità rappresenta un riscontro positivo in pazienti con elevato *pill burden* dovuto ai farmaci HAART. In conclusione, la supplementazione con omega-3 nei pazienti HIV positivi con ipertrigliceridemia indotta dalla terapia antiretrovirale sembra efficace e ben tollerata e potrebbe concorrere con altri interventi, come il *counselling* dietetico, a ridurre il rischio cardiovascolare in questi soggetti. I limiti di tale terapia sembrano rappresentati da un modesto incremento del colesterolo LDL e dall'ancora insufficiente conoscenza sul loro effetto immunologico.

*Key words:* HIV therapy, lipids, omega-3.

## RIASSUNTO

La dislipidemia correlata alla terapia antiretrovirale è una problematica rilevante nel *management* del paziente sieropositivo. Gli interventi dietetici e sullo stile di vita dei pazienti hanno dato risultati insoddisfacenti, rendendo necessario un supporto farmacologico. L'uso di fibrati e statine nei pazienti HIV positivi è gravato dal rischio di tossicità legata all'interazione con la terapia antiretrovirale. Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia degli acidi grassi omega-3 sul controllo della ipertrigliceridemia nei pazienti con infezione da HIV. In questo studio si è valutato il comportamento dei tri-

gliceridi, del colesterolo totale ed LDL e della conta dei CD4 in un gruppo di 20 pazienti HIV positivi in terapia antiretrovirale prima e dopo 6 mesi di assunzione di acidi grassi omega-3 al dosaggio di 3 grammi/die. I livelli di trigliceridemia hanno presentato un decremento statisticamente significativo; i valori di colesterolo totale e LDL e la conta dei CD4 hanno presentato un lieve incremento, non statisticamente significativo. La terapia con omega-3 è stata ben tollerata e potrebbe quindi concorrere, con la dieta, a ridurre il rischio cardiovascolare nei soggetti HIV positivi.

## SUMMARY

*Hyperlipidaemia related to antiretroviral therapy is a major issue in the management of HIV infection. In HIV positive patients, interventions on their lifestyles and dietary habits are only partially effective and pharmacological support is often required. However, fibrates and statins, interacting with antiretroviral therapy, may cause toxicity. A number of clinical trials have shown the effectiveness of omega-3 fatty acids on the hyperlipidaemia of HIV pa-*

*tients. In this study, the effect of six-month daily administration of omega-3 fatty acids on triglycerides, total and LDL cholesterol, and CD4 cell count was evaluated in a group of 20 HIV positive patients. Triglyceride levels significantly decreased, whilst total, LDL cholesterol and CD4 cell count did not vary. Fish oil therapy was well tolerated by all patients. Omega-3 fatty acids may contribute to reduce cardiovascular risk in HIV positive patients.*

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Tsiodras S., Mantzoros C., Hammer S., Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch. Intern. Med.* 160, 2050-2055, 2000.
- [2] Mulligan K., Grunfeld C., Tai V.W., et al. Hyperlipidaemia and insulin resistance are induced by

protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV-infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 23, 35-43, 2000.

- [3] Dube M.P., Stein J., Aberg J.A., et al. Guidelines for the evaluation and *management* of dyslipidemia in human immunodeficiency virus [HIV]-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease

- Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin. Infect. Dis.* 37, 613-627, 2003.
- [4] Holmberg S.D., Moorman A.C., Williamson J.M., et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 360, 1747-1748, 2002.
- [5] Friis-Moller N., Sabin C.A., Weber L., et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 349, 1993-2003, 2003.
- [6] Barrios A., Blanco F., Garcia-Benayas T., et al. Effect of dietary intervention on highly active antiretroviral therapy-related dyslipidaemia. *AIDS* 16, 2079-2081, 2002.
- [7] Stein J.H., Wu Y., Kawabata H., et al. Increased use of lipid-lowering therapy in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am. J. Cardiol.* 92, 270-274, 2003.
- [8] Fichtenbaum C.J., Gerber J.G., Rosenkranz S.L., et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: study A5047. *AIDS* 16, 569-577, 2002.
- [9] Palacios R., Santos J., Gonzalez M., et al. Efficacy and safety of fenofibrate for the treatment of hypertriglyceridemia associated with antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr* 31, 251-253, 2002.
- [10] Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J., et al. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23, 20-30, 2003.
- [11] Phillipson B.E., Rothrock D.W., Connor W.E., et al. Reduction of plasma lipids, lipoprotein, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med.* 312, 1210-1216, 1985.
- [12] Ashley J.M., Lowe N.J., Borok M.E., Alfin-Slater R.B. Fish oil supplementation results in decreased hypertriglyceridemia in patients with psoriasis undergoing etretinate or acitretin therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 19, 76-82, 1988.
- [13] Marchioli R., Barzi F., Bomba E., et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico [GISSI]-Prevenzione. *Circulation.* 105, 1897-1903, 2002.
- [14] Bucher H.C., Hengstler P., Schindler C., et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Med.* 112, 298-304, 2002.
- [15] Wohl D.A., Hsiao-Chuan Tien, Busby M., et al. Randomized study of the safety and efficacy of fish oil [omega-3 fatty acid] supplementation with dietary and exercise counselling for the treatment of antiretroviral therapy-associated hypertriglyceridemia. *Clin. Infect. Dis.* 41, 1498-1504, 2005.
- [16] Carter V.M., Woolley I., Jolley D., et al. A randomised controlled trial of omega-3 fatty acids supplementation for the treatment of hypertriglyceridemia in HIV-infected males on highly active antiretroviral therapy. *Sex Health.* 3, 287-290, 2006.
- [17] De Truchis P., Kirstetter M., Perier A., et al. Reduction in triglyceride level with N-3 polyunsaturated fatty acids in HIV- infected patients taking potent antiretroviral therapy: a randomized prospective study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 44, 278-285, 2007.
- [18] de Luis D.A., Bachiller P., Izaola O., Eiros Bouza J.M. Relation between intake of omega 3 fatty acids and CD4 count in patients with HIV infection: a transversal study. *An. Med. Interna.* 22, 323-325, 2005.
- [19] Grunfeld C. Fish oil treatment for hypertriglyceridemia in HIV infection: fish or foul? *Clin. Infect. Dis.* 41, 1505-1506, 2005.