

Nutrizione Artificiale nel paziente con sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)

Premessa

Negli ultimi anni si sono verificati sostanziali progressi nella terapia dell'infezione HIV: l'introduzione, dal 1996, della terapia HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) ha determinato una riduzione dell'incidenza dell'AIDS, delle infezioni opportunistiche ad essa associate e della mortalità globale (1). In Italia la mortalità per AIDS si è ridotta dai 4.528 casi registrati nel 1995 ai 476 deceduti nel 2000 (Istituto Superiore di Sanità, novembre 2001). Inoltre, prima dell'avvento della HAART, che utilizza farmaci inibitori delle proteasi, la maggior parte dei pazienti affetti da AIDS presentava un peso corporeo inferiore al 90% del peso ideale o aveva perso più del 10% del peso abituale (2). Il "wasting" (inteso come la perdita involontaria del 10% del peso abituale, associato a febbre cronica, astenia o diarrea, secondo la definizione del CDC di Atlanta del 1987), correlato alla sindrome da immunodeficienza acquisita, si manifesta con perdita sia della massa magra che del tessuto adiposo (3) ed è associato ad un'aumentata morbilità e mortalità (4). In un ampio studio di coorte, pubblicato nel 1998, Wheeler et al. osservarono che anche i pazienti che avevano perso il 5% del loro peso corporeo abituale presentavano un elevato rischio di mortalità (5).

La cronicizzazione della malattia, che consegue alle nuove terapie, ha fatto emergere nuove problematiche metaboliche e nutrizionali, che possono influenzare negativamente la qualità della vita, l'aderenza agli schemi terapeutici e la sopravvivenza. Gli inibitori delle proteasi determinano infatti un aumento del peso corporeo, che però è rappresentato quasi completamente da incremento del tessuto adiposo e non della massa magra (6). Si può inoltre verificare un'anomala distribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia), con aumentata deposizione periviscerale addominale e dorsocervicale (gibbo), e lipoatrofia sottocutanea, particolarmente evidente al volto e agli arti. Questa sindrome di alterata distribuzione del grasso corporeo può rendere difficile, in caso di calo ponderale, la distinzione tra wasting e lipoatrofia (7). Lo studio "Nutrition for healthy living" (8) ha evidenziato una prevalenza di wasting del 30% nei soggetti trattati con HAART, rispetto ad una prevalenza del 50% nei soggetti non trattati.

Già nelle fasi precoci di infezione da HIV vi è un'elevata prevalenza di deficit in micronutrienti. Sono documentati bassi livelli di vitamina A, vitamina B₁₂, vitamina B₆, zinco e selenio. In un'analisi multivariata il deficit di selenio era significativamente correlato alla mortalità (9).

Razionale

Nei soggetti con infezione da HIV la malnutrizione è multifattoriale: la causa principale sembra essere lo scarso introito nutrizionale (10), a cui contribuiscono il malassorbimento intestinale e le alterazioni metaboliche associate all'infezione (11).

- Malassorbimento intestinale.

La prevalenza del malassorbimento intestinale varia dal 50% nei pazienti asintomatici all'80% nei pazienti AIDS con infezioni associate (12).

- Alterazioni metaboliche associate all'infezione da HIV.

L'infiammazione associata all'infezione da HIV, o a infezioni secondarie, è responsabile di ipermetabolismo; la severità della risposta ipermetabolica è correlata alla progressione della malattia e alla presenza di infezioni secondarie; in assenza di malattie neoplastiche associate, la maggior parte delle determinazioni del metabolismo basale dei pazienti con infezione da HIV ed infezioni secondarie hanno dimostrato un aumento medio del 10-15% del metabolismo basale (13). A determinare l'ipermetabolismo contribuiscono, oltre alla risposta infiammatoria, l'aumentato turnover proteico e l'aumento della lipogenesi epatica post prandiale e a digiuno. Alla perdita della massa muscolare contribuisce l'ipogonadismo. La prevalenza di ipogonadismo è elevata nei pazienti AIDS (14).

- Alterazioni metaboliche associate alla terapia HAART.

In corso di terapia HAART, alla sindrome da ridistribuzione del tessuto adiposo (lipodistrofia), si associa un aumento dei livelli ematici dei trigliceridi, del colesterolo totale e del colesterolo LDL, un aumento della glicemia e dell'insulina (15); intolleranza al glucosio è stata rilevata nel 60% dei pazienti in terapia, con una prevalenza di diabete inferiore al 6% (16). Le alterazioni

metaboliche associate alla HAART suggeriscono un aumentato rischio di coronaropatia. In uno studio prospettico su una coorte di 4.993 pazienti con infezione da HIV, l'età e la terapia HAART erano significativamente associati all'insorgenza di infarto miocardico (17).

Indicazione nutrizionale

Data l'ancora attuale ed elevata frequenza di malnutrizione nei soggetti con infezione da HIV, la valutazione nutrizionale di questi soggetti deve essere precoce ed integrata tra le valutazioni di routine clinica. Alle normali procedure di valutazione nutrizionale (anamnesi alimentare, stima dei fabbisogni, modificazioni ponderali), si devono aggiungere le valutazioni adatte a definire la patogenesi dell'eventuale malnutrizione e cioè:

- Valutazione dello stadio di malattia e di immunosoppressione
- Presenza di infezioni opportunistiche associate
- Presenza di malassorbimento
- Terapia in atto
- Presenza di lipodistrofia (valutazione dell'atrofia adiposa periferica, della lipodistrofia addominale e dorsocervicale) e/o alterazioni metaboliche nei pazienti in HAART (quadro lipidico, profilo glicemico)
- Dosaggio del testosterone circolante, possibilmente frazione totale e frazione libera
- Livelli ematici di vitamina B₁₂, acido folico, selenio
- Valutazione della massa magra con misure antropometriche o impedenziometria.

L'impedenziometria è stata validata per la monitoraggio dello stato nutrizionale nei pazienti con infezione da HIV prima dell'avvento dell' HAART (18). Tale metodica tuttavia non si è dimostrata valida in caso di lipodistrofia (19). Per la definizione della lipodistrofia associata all'infezione da HIV non sono ancora stati stabiliti standard diagnostici, sebbene a scopo di ricerca gli standard di riferimento siano la tomografia computerizzata addominale e la risonanza magnetica nucleare (20).

Evidenze

Uno studio clinico randomizzato ha dimostrato che il counselling nutrizionale associato a supplementi orali può avere un effetto positivo sulla massa magra e ritardare il catabolismo proteico nei pazienti con AIDS (21).

In caso di malassorbimento intestinale, l'impiego di diete semielementari orali si è dimostrato utile per ripristinare lo stato nutrizionale (22) e il supporto per via parenterale viene riservato ai casi di insuccesso del supporto orale; in questo studio il fabbisogno calorico è sta-

to determinato utilizzando l'equazione di Harris-Benedict, moltiplicato per un fattore di attività di 1.2 per i soggetti allettati, di 1.3 per i pazienti deambulanti, e di 1.4 per i soggetti con febbre. Venivano inoltre aggiunte 500 Kcal per permettere la replezione. Il totale rappresentava il livello calorico da raggiungere (30-35 Kcal non proteiche/kg peso corporeo reale). Sempre in pazienti affetti da malassorbimento intestinale, la terapia nutrizionale per via parenterale si è dimostrata utile nel rallentare il calo ponderale e nel ripristinare la massa magra (23).

Un adeguato introito nutrizionale è indispensabile per trattare il calo ponderale associato all'infezione da HIV; tuttavia si è dimostrato scarsamente efficace nei confronti del ripristino della massa magra corporea. Uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco ha dimostrato l'impatto favorevole sul ripristino della massa magra di una supplementazione orale di β -idrossi- β -metilbutirrato, glutamina e arginina (24).

Devono essere inoltre considerati interventi terapeutici mirati:

- Trattamento dell'anoressia: il megestrolo acetato determina aumento ponderale, tuttavia si verifica un aumento predominante della massa grassa, probabilmente a causa del suo effetto depressivo sull'incremento di testosterone (25)

- Testosterone: il deficit in testosterone può contribuire al wasting sia negli uomini che nelle donne affetti da infezione da HIV. Tale deficit può dipendere da malnutrizione, da malattia cronica, da assunzione di megestrolo acetato; tuttavia nel 25% dei pazienti l'ipogonadismo è primitivo (26). In uno studio randomizzato controllato, la somministrazione di 300 mg di testosterone intradermico ogni tre settimane per 12 mesi produceva un incremento di massa magra e un miglioramento nella qualità della vita in soggetti con ipogonadismo associato a AIDS (27)

- Ormone della crescita: in uno studio randomizzato controllato, la somministrazione di ormone della crescita ricombinante (rhGH), alla dose di 0.1 mg/kg sottocute per 12 settimane, ha determinato un aumento del peso corporeo, della massa magra, una riduzione della massa grassa, e un incremento di resistenza all'esercizio fisico (28). Tuttavia occorre considerare che una terapia prolungata può indurre iperglicemia e diabete; l'impiego inoltre è limitato dall'elevato costo

- Terapia della dislipidemia: l'impiego di una dieta ipolipemizzante, associata all'esercizio fisico, ha ridotto dell'11% la colesterolemia in un gruppo di pazienti con HIV (29). In caso di ipercolesterolemia è indicato l'uso di statine, considerando tuttavia la potenziale interazione con gli inibitori delle proteasi, che riducono l'attività del citocromo CYP3A4; le statine meno su-

scettibili all'interazione sono la pravastatina e l'atorvastatina. In caso di ipertrigliceridemia è indicato l'uso di fenofibrato (30).

Raccomandazioni pratiche

- 1) I pazienti con infezione da HIV presentano un aumentato rischio di malnutrizione; pertanto devono essere sottoposti ad una valutazione dello stato nutrizionale, possibilmente nelle fasi precoci di malattia. È importante valutare la presenza di lipodistrofia e/o di alterazioni metaboliche in caso di terapia HAART (A).
- 2) In caso di inadeguato introito nutrizionale, vi è indicazione ad aumentare la densità proteico-calorica dell'alimentazione, associando integratori orali, vitamine, oligoelementi (B).

l'alimentazione, associando integratori orali, vitamine, oligoelementi (B).

- 3) È consigliato un apporto calorico di 30-35 Kcal non proteiche/kg ed un apporto proteico di 1-1.8 g/kg (B).
- 4) È indicata una terapia farmacologica specifica in caso di anoressia (megestrol acetato), di ipogonadismo (testosterone), di ipotrofia muscolare severa (Growth Hormone ricombinante) (A).
- 5) In caso di insuccesso del supporto nutritivo per via orale, o in caso di disfagia, è indicata la nutrizione enterale (NE). La NE può essere somministrata tramite sonda naso gastrica se si prevede una breve durata, e tramite gastrostomia se la durata prevista supera il mese. In caso di tratto gastroenterico non funzionante e/o di intolleranza alla NE, è indicata la nutrizione parenterale (B).

BIBLIOGRAFIA

1. Fleming PL, Ward JW, Karon JM, et al. Declines in AIDS incidence and deaths in the USA: a signal change in epidemic. *AIDS* 1998; 12 (suppl A): S55-S61.
2. Suttman U, Ockenga J, Selberg O, et al. Incidence and prognostic value of malnutrition and wasting in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995; 8: 239-46.
3. Paton NIJ, Macallan DC, Jebb SA, et al. Longitudinal changes in body composition measured with a variety of methods in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14: 119-27.
4. Kotler DP, Tierney AR, Wang J, et al. Magnitude of body cell mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 444-7.
5. Wheeler DA, Gibert CL, Muurahainen N, et al. Weight loss as a predictor of survival and disease progression in HIV infection. *J AIDS* 1998; 18: 80-5.
6. Silva M, Skolnik PR, Gorbach SL, et al. The effect of protease inhibitors on weight and body composition in HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 1645-51.
7. Polsky B, Kotler D, Steinhart C. HIV-Associated Wasting in the HAART Era: Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Treatment. *AIDS PATIENT CARE and STDs* 2001; 15: 8; Mary Ann Liebert, Inc.
8. Wanke CA, Silva M, Knox Ta, et al. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 803-5.
9. Baum MK. Role of micronutrients in HIV infected intravenous drug user. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25 (suppl 1): S49-52.
10. Macallan DC, Noble C, Griffin GE, et al. Energy expenditure and wasting in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 83-8.
11. Salas-Salvadò J, Garcia-Lorda P. The metabolic puzzle during the evolution of HIV infection. *Clin Nutr* 2001; 20 (5): 379-91.
12. Knox TA, Spiegelman D, Skinner S, et al. Diarrhoea and abnormalities of gastrointestinal function in a cohort of men and women with HIV infection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3482-9.
13. Garcia-Lorda P, Serrano P, et al. Cytokine-driven inflammatory response is associated with hypermetabolism of AIDS patients with opportunistic infections. *J PEN* 2000; 24: 317-22.
14. Grinspoon S, Corcoran C, Anderson E. Sustained anabolic effects of long-term androgen administration in men with AIDS wasting. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (3): 634-6.
15. Carr A, Samaras K, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance due to HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51-F58.
16. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: F63-F70.
17. Rickerts V, Brodt H, et al. Incidence of myocardial infarctions in HIV patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. *Eur J Med Res* 2000; 5: 329-33.
18. Kotler DP, Burastero S, et al. Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex, and disease. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 489S-497S.

19. Schwenk A, Breuer P, Kremer G, Ward L. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy syndrome: bioelectrical impedance analysis, antropometry and clinical score. *Clin Nutr* 2001; 20: 243-9.
20. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999; 13: 2493-505.
21. Schwenk A, Steuck H, Kremer G. Oral supplements as adjunctive treatment to nutritional counselling in malnourished HIV-infected patients: a randomised controlled trial. *Clin Nutr* 1999; 18 (6): 371-4.
22. Kotler DP, Fogleman L, Tierney AR. Comparison of total parenteral nutrition and an oral, semielemental diet on body composition, physical function, and nutrition related costs in patients with malabsorption due to acquired immunodeficiency syndrome. *JPEN* 1998; 22 (3): 120-6.
23. Melchior JC, Chastang C, Gelas P. Efficacy of 2-month total parenteral nutrition in AIDS patients: A controlled randomised prospective trial. *AIDS* 1996; 10: 379-84.
24. Clark RH, Feleke G, Din M. Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using beta-hydroxy beta-methylbutyrate, glutamine, and arginine: a randomised, double blind, placebo controlled study. *JPEN* 2000; 24 (3): 133-9.
25. Von Roenn JH, Armstrong D, Kotler DP. Megestrol acetate in patients with AIDS-related cachexia. *Ann Intern Med* 1994; 121 (6): 393-9.
26. Grinspoon S, Corcoran C, Lee K, et al. Loss of lean body and muscle mass correlates with androgen levels in hypogonadal men with acquired immunodeficiency syndrome and wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4051-8.
27. Grinspoon S, Corcoran C, Anderson E, et al. Sustained anabolic effect of long-term androgen administration in men with AIDS wasting. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 634-6.
28. Schambelan M, Mulligan K, Grunfeld C. Recombinant human growth hormone in patients with HIV associated wasting. A randomised, placebo-controlled trial. Serostim Study Group. *Ann Intern Med* 1996; 125 (11): 873-82.
29. Henry K, Meloe H, Huebesch J, Hermundson J, Simpson J. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. *Lancet* 1998; 352: 1031-2.
30. Dubè et al. HIV Dislipidemia Guidelines (AIDS Clinical Trial Group) *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1216-24.