

**„VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
FROM TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITY CLINIC OF INFECTIOUS DISEASES I**

MĂDĂLINA-IANCA ȘUBA



PhD THESIS

**GASTROINTESTINAL ADVERSE EFFECTS
ASSOCIATED WITH ANTIRETROVIRAL THERAPY**

- S U M M A R Y -

Scientific Advisor:
PROF. DR. VOICHIȚA ELENA LĂZUREANU

**Timișoara
2025**

I. INTRODUCTION

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a complex retrovirus that primarily affects CD4⁺ T lymphocytes, dendritic cells, and macrophages, progressively leading to severe immunodeficiency and the development of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Globally, HIV remains a primary public health concern, with a significant prevalence in the African region, where more than two-thirds of infected individuals reside. Despite therapeutic advancements, HIV continues to be associated with high mortality rates, and its management requires effective therapies and appropriate preventive strategies.

Antiretroviral therapy (ART) has revolutionized HIV management, transforming the infection from a fatal disease into a manageable chronic condition. ART combines multiple classes of drugs that act at different stages of the viral replication cycle, suppressing HIV replication and preventing progression to AIDS. By maintaining an undetectable viral load, ART reduces the risk of HIV transmission and significantly improves patients' life expectancy and quality of life. However, ART is not without adverse effects, among which gastrointestinal complications are among the most common and problematic.

Some of the most common gastrointestinal adverse effects associated with ART include nausea, diarrhea, abdominal pain, and nutrient malabsorption. These effects not only impair patients' quality of life but can also lead to decreased treatment adherence, compromising therapeutic efficacy and promoting drug resistance. Over time, gastrointestinal complications can contribute to dehydration, weight loss, and malnutrition, particularly affecting patients with other comorbidities.

As ART becomes increasingly accessible in resource-limited countries, a growing number of patients are living with HIV into old age, making the long-term adverse effects of therapy a significant concern. Current research focuses on developing better-tolerated ART regimens with reduced toxicity to optimize adherence and therapeutic outcomes. Additionally, strategies for managing gastrointestinal side effects are essential for improving patients' quality of life.

Investigating gastrointestinal toxicities associated with ART is particularly important in the current context, with implications for individualized clinical strategies and public health policies. Studies on these effects could contribute to the development of personalized treatment strategies aimed at reducing the secondary impact of ART and improving patient adherence, especially in regions with a high HIV burden.

II. GENERAL SECTION

HIV is a complex retrovirus belonging to the Lentivirus genus within the Retroviridae family. It can infect essential components of the immune system, such as CD4⁺ T lymphocytes, dendritic cells, and macrophages. The progressive destruction of these cells through direct and indirect cytopathic mechanisms leads to Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), characterized by profound immunosuppression and an increased susceptibility to opportunistic infections and malignancies.

By the end of 2023, HIV remained a significant global public health issue, with an estimated 39.9 million people living with the virus. According to the World Health Organization (WHO), Africa remains the most affected region, accounting for more than two-thirds of global cases. In 2023, approximately 1.3 million new infections were recorded, and HIV-related mortality reached 630,000 deaths. Since the beginning of the epidemic, HIV has caused over 42 million deaths worldwide.

HIV is transmitted through exposure to specific bodily fluids (blood, semen, vaginal, and rectal secretions), and in the absence of treatment, the infection progresses to its final stage—AIDS. After infection, the virus integrates its single-stranded RNA genome into the host cell DNA through reverse transcription, establishing a latent reservoir capable of persisting throughout life.

HIV has a spherical morphology, with an approximate diameter of 120 nm, consisting of a conical capsid protected by a proteinaceous matrix and a host-derived lipid membrane containing the viral glycoproteins gp120 and gp41. These structures facilitate the virus's attachment to CD4 receptors and CCR5/CXCR4 coreceptors, enabling entry into target cells.

The HIV replication cycle is a complex process that allows the virus to exploit the host's cellular machinery for multiplication. After fusion of the viral membrane with the host cell, the viral genome undergoes reverse transcription, converting single-stranded RNA into double-stranded DNA, which is then integrated into the host genome by the enzyme integrase. Upon cellular activation, the viral DNA undergoes transcription and translation into viral proteins assembled and released as infectious virions.

One of the most significant medical advances in HIV management has been the introduction of ART. This approach combines multiple drug classes, each targeting a specific stage of the viral cycle. ART suppresses HIV replication, prevents progression to AIDS, preserves immune function, and significantly reduces transmission risk. The "Undetectable = Untransmittable" (U=U) concept indicates that patients with an undetectable viral load do not transmit HIV through sexual contact. Furthermore, ART has revolutionized the prevention of vertical transmission, significantly reducing maternal-to-child HIV cases.

Despite its efficacy, ART is not free from adverse effects, with gastrointestinal manifestations being among the most common, including nausea, vomiting, diarrhea, and abdominal discomfort. These symptoms negatively impact patients' quality of life and may reduce treatment adherence, increasing the risk of viral resistance.

As ART becomes more widely accessible worldwide, an increasing number of patients are living with HIV into older age, making long-term side effects a significant concern. Current research focuses on better-tolerated ART regimens with an improved safety profile. Additionally, strategies are being developed to manage gastrointestinal toxicities, including dose optimization, probiotic use, and dietary interventions.

While in high-income countries, ART has significantly reduced HIV incidence, in resource-limited regions such as Sub-Saharan Africa and Eastern Europe, incidence rates remain high. This situation strains healthcare systems and calls for adapted treatment strategies.

The social and economic impact of HIV is profound, affecting workforce productivity, worsening poverty, and placing a financial burden on healthcare systems—the high costs of ART and the necessity of lifelong treatment present economic challenges for governments and patients. Additionally, stigma and discrimination hinder access to testing, prevention, and treatment services.

This thesis aims to analyze the impact of ART-related gastrointestinal adverse effects and how they influence patient adherence and therapeutic success. Investigating this issue is crucial, as it has implications for clinical practice and public health policies. Proper management of these adverse effects can improve patient quality of life and contribute to enhancing HIV treatment strategies.

III. SPECIAL SECTION

The widespread implementation of ART has transformed HIV infection from a fatal disease into a manageable chronic condition. However, the long-term adverse effects of ART continue to pose significant challenges for both patients and healthcare systems. Among the most frequently reported complications is gastrointestinal toxicity, which affects treatment adherence and the overall quality of life of patients.

This doctoral research aims to investigate in detail the gastrointestinal complications associated with ART, with the following main objectives:

1. Characterizing the frequency and severity of gastrointestinal symptoms in HIV-positive patients undergoing ART.
2. Identifying risk factors associated with gastrointestinal toxicity, including age, the ART regimen used, and the presence of metabolic comorbidities.
3. Exploring the systemic consequences of ART-induced gastrointestinal disorders, such as weight changes, hepatotoxicity, and systemic inflammation.
4. Evaluating management strategies to reduce gastrointestinal adverse effects, including dietary modifications, probiotic supplementation, and ART regimen adjustments.

Through clinical studies, statistical analyses, and interdisciplinary evaluations, this thesis will contribute to strengthening knowledge regarding ART-associated toxicities and optimizing personalized therapeutic strategies to improve outcomes for HIV patients. The research focuses on the prevalence, pathophysiological mechanisms, and clinical impact of gastrointestinal adverse effects, offering evidence-based solutions to enhance the quality of life of patients undergoing ART.

The first study investigated gastrointestinal (GI) adverse effects and weight fluctuations during the first six months of BIKTARVY® therapy in HIV-infected patients, particularly analyzing variations by age group. ART plays a crucial role in HIV management, extending life expectancy and reducing disease progression. However, specific therapeutic regimens, including those based on BIKTARVY®, can cause adverse effects, especially concerning gastrointestinal tolerability, impacting adherence and therapeutic success.

The study was designed as a retrospective analysis conducted over four years at the Clinical Hospital for Infectious Diseases and Pulmonology "Dr. Victor Babeș" in Timișoara, Romania. It included 222 HIV-positive patients, both newly diagnosed and those transitioning to BIKTARVY®. Participants were divided into two age groups: 18–45 years (Group 1) and over 45 years (Group 2). The primary objective was to evaluate GI symptoms and weight changes (≥ 5 kg loss or gain). Data were collected from electronic medical records, and statistical analysis examined correlations between adverse effects and patients' demographic and clinical characteristics.

During the first month of therapy, 37.38% of patients reported gastrointestinal symptoms, with nausea, diarrhea, and epigastric pain being the most common. These adverse effects were more pronounced in older patients, suggesting increased sensitivity to ART in this population. Such manifestations can influence treatment adherence and require close monitoring to prevent complications.

Another significant finding was rapid weight loss in older patients. Although weight fluctuations are common after ART initiation, this study highlighted a greater predisposition of older patients to accelerated weight loss, exceeding 5 kg. This decline was correlated with loss of appetite and the severity of gastrointestinal symptoms, emphasizing the need for early nutritional interventions to prevent deterioration of overall health status.

Conversely, weight gain was more frequently observed in younger patients, but significant variations of over 5 kg were rare. Most patients maintained a stable weight throughout treatment, suggesting good medium-term tolerability. This aspect is essential, as maintaining a stable weight contributes to therapeutic success and a better quality of life.

From an immunological perspective, after one year of treatment, a significant increase in CD4+ lymphocyte count was observed, demonstrating the therapy's effectiveness in restoring immune function. Despite initial adverse effects, BIKTARVY® administration led to effective viral suppression and an overall improvement in immune status, confirming the long-term benefits of this therapeutic regimen.

Older patients are at a higher risk of developing gastrointestinal side effects and experiencing significant weight loss following the initiation of ART. This highlights the need for closer monitoring to identify potential complications early and intervene appropriately. Continuous surveillance can help prevent adverse health outcomes and improve treatment adherence.

Adjusting therapy early or implementing appropriate dietary interventions is essential to preventing severe side effects and the risk of treatment discontinuation. A proactive approach to managing gastrointestinal symptoms and weight fluctuations can ensure better treatment tolerability and reduce patient discomfort, ultimately improving quality of life.

ART must be personalized based on each patient's individual characteristics. Factors such as age, presence of comorbidities, and nutritional status significantly influence treatment response and the risk of adverse effects. By adopting a tailored strategy that meets each patient's specific needs, therapy efficacy can be optimized, and associated risks minimized, ensuring favorable long-term outcomes.

This study presents certain limitations that must be considered when interpreting the results. First, since it was conducted in a single medical center in Romania, the generalizability of its findings to other populations may be limited. Regional differences in treatment access, patient profiles, and medical practices could influence results in a broader context.

Another significant limitation is the study's retrospective design, which may introduce selection bias and lead to the use of incomplete data. As the information was collected from existing medical records, certain relevant variables may not have been systematically documented, potentially affecting the accuracy of the analysis.

Additionally, the six-month study period does not allow for a clear assessment of the long-term effects of BIKTARVY® treatment. While the results provide valuable insights into short- and medium-term tolerability and efficacy, longer-term studies are needed to evaluate the sustained impact of this therapy on patient health.

This study confirms that BIKTARVY® is effective in suppressing HIV replication and increasing CD4+ lymphocyte counts; however, it may be associated with gastrointestinal side effects, particularly in older patients. Monitoring GI symptoms and early interventions are essential to ensure optimal treatment adherence and improve the quality of life for HIV-positive patients. Personalized ART regimens can help reduce risks and enhance long-term treatment tolerability.

The second study examined the risks of ART-associated hepatotoxicity, comparing the effects on liver function of two generations of drugs: BIKTARVY® and DOVATO® (new-generation therapies) versus older treatments. Hepatotoxicity remains a significant concern in HIV treatment, as it is associated with therapy discontinuation, increased morbidity, and higher mortality rates. This study aims to provide a comparative perspective on the hepatic safety profile of these therapeutic regimens, contributing to the improvement of HIV treatment strategies.

The study was conducted over a four-year period at the Clinical Hospital for Infectious Diseases and Pulmonology "Dr. Victor Babeș" in Timișoara. It included 304 HIV-positive patients, divided into two groups: Group 1: Patients treated with BIKTARVY® and DOVATO®, therapies recognized for their high therapeutic efficacy and improved safety profile. Group 2: Patients treated with older ART regimens, which involved more complex treatment schemes and a higher risk of toxicity.

The inclusion criteria required patients to have a confirmed HIV diagnosis, to have been on ART for at least one year, and to have complete medical records, including liver function tests. The exclusion criteria targeted patients with untreated hepatitis B or C coinfections, excessive alcohol consumption, pre-existing liver diseases, or severe conditions that could influence the study results.

Liver function was monitored by evaluating hepatic biomarkers (ALT, AST, ALP, bilirubin, and GGT) at baseline and 6 and 12 months after treatment initiation. After one year of therapy, patients on new-generation regimens showed significant improvements in ALT, AST, and ALP values. These results suggest a superior hepatic safety profile compared to older therapies, highlighting the advantages of modern treatment regimens.

Patients treated with older ART regimens had a higher incidence of hepatomegaly and splenomegaly, indicating a more pronounced hepatic impact of these treatments. In contrast, patients who received BIKTARVY® and DOVATO® experienced significantly reduced splenomegaly after one year of treatment. The difference was notable, with a prevalence of 4.96% in the new-generation ART group, compared to 19.01% in the older ART group ($p = 0.0002$). These findings support the benefits of modern therapy in reducing the risk of liver impairment.

The risk of hepatotoxicity was higher among patients over 45 years old, as well as those with obesity, metabolic syndrome, or a history of hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia. Additionally, patients with elevated transaminase levels before ART initiation had a significantly higher risk of liver deterioration during treatment. These findings emphasize the need for thorough patient evaluations before starting ART and personalized monitoring plans based on individual risk profiles.

Liver ultrasound examinations performed after one year of treatment revealed a higher prevalence of hepatic nodules and hepatic steatosis in patients on older ART regimens. Although these differences were not statistically significant compared to those receiving new-generation ART, the results suggest a potential negative impact of older regimens on hepatic structure. Further studies are required to assess the long-term effect of different ART regimens on liver health.

The study results confirm that new-generation ART therapies provide a superior hepatic safety profile, with a reduced risk of significant long-term toxicity. These findings highlight the need for regular liver function monitoring, particularly in patients with risk factors, to prevent severe hepatic impairment. Personalizing therapy based on the patient's comorbidities and medical history is essential for optimizing treatment benefits and reducing potential adverse effects.

This study demonstrates that new-generation antiretroviral therapies (BIKTARVY® and DOVATO®) offer a safer hepatic profile than older ART treatments. After one year of treatment, patients on these regimens experienced a reduction in hepatic toxicity markers and a lower incidence of splenomegaly, without significant differences in other hepatic parameters. These findings underscore the necessity of continuous liver monitoring and individualized ART treatment strategies, considering the risks of hepatotoxicity.

Study 3 investigated the relationship between left ventricular diastolic dysfunction, systemic inflammation, and gastrointestinal symptoms in HIV-positive patients undergoing ART. Diastolic dysfunction is a frequently encountered cardiovascular complication in HIV-infected patients and is often correlated with chronic systemic inflammation. At the same time, ART is associated with gastrointestinal adverse effects that may influence patients' inflammatory status. This study aims to analyze these complex interactions and determine their potential clinical implications.

The study was conducted at the Clinical Hospital for Infectious Diseases and Pulmonology "Dr. Victor Babeș" in Timișoara and included 186 HIV-positive patients who had been on ART for at least one year. Participants underwent a comprehensive cardiological evaluation, which included Doppler echocardiography to assess left ventricular diastolic function, as well as laboratory tests for inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). Additionally, data were collected regarding gastrointestinal symptoms, including nausea, diarrhea, bloating, and abdominal discomfort, to determine their correlation with inflammatory status and cardiac function.

The study results showed that HIV-positive patients with diastolic dysfunction had significantly higher levels of systemic inflammatory markers compared to those without cardiac impairment. Moreover, gastrointestinal symptoms were more frequent among patients with diastolic dysfunction, suggesting a possible link between ART-induced intestinal dysbiosis and overall inflammatory status. Patients reporting persistent GI symptoms exhibited higher levels of CRP and IL-6, indicating an enhanced inflammatory response that could contribute to progressive cardiac impairment.

Another key aspect of the study was the difference observed between ART regimens. Patients receiving older ART regimens, particularly those based on protease inhibitors, had a higher incidence of diastolic dysfunction compared to those treated with newer-generation ART regimens such as BIKTARVY®. This finding suggests that cardiovascular adverse effects may be partially influenced by the type of ART used and its impact on systemic inflammation and endothelial function.

The study highlights the importance of close monitoring of cardiac function in HIV-positive patients, particularly those with persistent gastrointestinal symptoms. Systemic inflammation, induced by HIV and potentially aggravated by ART-related side effects, plays a crucial role in the pathogenesis of diastolic dysfunction and may contribute to cardiovascular disease progression. Early identification of these changes and the implementation of personalized therapeutic strategies, aimed at reducing inflammation and optimizing ART regimens, could improve the prognosis of HIV-positive patients.

The study's conclusions suggest that left ventricular diastolic dysfunction in HIV-positive patients is not solely a consequence of aging or metabolic comorbidities but is also driven by a chronic inflammatory environment, potentially exacerbated by ART side effects. Additionally, gastrointestinal symptoms may be more than just isolated adverse reactions, as they significantly impact systemic homeostasis and cardiovascular health. Therefore, managing these symptoms and closely monitoring inflammatory markers should become an essential component of the care of HIV-positive patients receiving ART.

The fourth study investigated the relationship between systemic inflammation, gastrointestinal complications, and the presence of type II diabetes in HIV-positive patients undergoing ART. Chronic inflammation and persistent immune activation are hallmark features of HIV infection, even in cases of effective viral suppression through ART. This persistent inflammation can contribute to various complications, including gastrointestinal dysfunction. At

the same time, the presence of type II diabetes may further exacerbate these effects by increasing oxidative stress and disrupting intestinal homeostasis.

The study employed a cross-sectional observational design, including three groups of participants: a control group of HIV-negative individuals without diabetes, an HIV-positive group on ART without diabetes, and an HIV-positive group on ART with type II diabetes. All participants were treated with new-generation ART regimens, predominantly based on integrase strand transfer inhibitors (INSTI), such as dolutegravir, in combination with nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI), including tenofovir alafenamide (TAF) and emtricitabine. This design aimed to eliminate variability induced by drug-specific toxicity and focus on the interaction between HIV, inflammation, and diabetes.

The study results showed that HIV-positive patients with type II diabetes had significantly higher levels of systemic inflammatory markers, such as C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), compared to HIV-positive patients without diabetes and the control group. Additionally, these patients reported more severe gastrointestinal symptoms, including nausea, diarrhea, and abdominal pain, indicating a link between increased systemic inflammation and gastrointestinal dysfunction.

One key finding of the study was the impact of diabetes on intestinal permeability and microbial translocation. HIV affects gut-associated lymphoid tissue (GALT), significantly losing CD4+ T cells and compromising the intestinal barrier. This process allows microbial products to enter systemic circulation, further perpetuating immune activation and chronic inflammation. Diabetes exacerbates this process by inducing oxidative stress and producing advanced glycation end-products (AGEs), which worsen intestinal integrity and contribute to gastrointestinal symptoms.

Statistical analysis revealed that elevated levels of TNF- α , CRP, and IL-6 were significant predictors of gastrointestinal symptoms in HIV-positive patients, particularly those with diabetes. Additionally, patients with a higher body mass index (BMI) had an increased risk of gastrointestinal dysfunction, suggesting a complex interaction between metabolic status, systemic inflammation, and digestive health.

Beyond the clinical implications, the study highlights the limitations of standardized ART regimens in addressing the dual challenges of HIV and diabetes. Although new-generation ART regimens have an improved toxicological profile, their ability to reduce systemic inflammation is diminished in patients with metabolic comorbidities. This finding emphasizes the need for individualized therapeutic strategies that focus not only on viral suppression but also chronic inflammation control and gastrointestinal complication management.

The study's conclusions indicate that regular monitoring of inflammatory markers and gastrointestinal symptoms is essential for HIV-positive patients, especially those with type II diabetes. Treatment strategies should include adjustments to ART regimens to minimize gastrointestinal toxicity, adjunct anti-inflammatory therapies, and nutritional interventions to improve intestinal health. Further longitudinal research is needed to assess the long-term impact of systemic inflammation on gastrointestinal health in HIV-positive patients.

IV. FINAL CONCLUSION

This doctoral research provides a detailed analysis of the adverse effects of ART on the gastrointestinal system, focusing on its prevalence, pathophysiological mechanisms, and clinical implications. Given the increasing number of HIV-positive patients undergoing long-term ART, understanding the impact of these treatments on the gastrointestinal system, liver

function, metabolic status, and systemic inflammation is essential to optimizing therapeutic regimens and improving patient outcomes.

Despite significant advancements in modern ART formulations, gastrointestinal toxicity remains one of the leading causes of treatment discontinuation or modification, affecting long-term adherence. This research systematically evaluates the burden of gastrointestinal adverse effects and their relationship with patient-specific factors such as age and comorbidities and identifies early predictive factors of toxicity, which could guide personalized ART management.

Through four structured studies, this thesis provides new insights into the complex interaction between ART, metabolic health, systemic inflammation, and gastrointestinal disorders, addressing a significant gap in HIV treatment research.

The first study assessed the prevalence and severity of gastrointestinal adverse effects in patients initiating Biktarvy® therapy, exploring its impact on weight changes. The findings revealed that gastrointestinal toxicity, particularly nausea and diarrhea, was most pronounced in the first month of treatment. Still, symptoms gradually improved, suggesting a possible physiological adaptation to the medication.

A significant finding was the statistical correlation between weight loss and the severity of gastrointestinal toxicity. Patients who experienced severe symptoms also had a higher risk of nutritional malabsorption and metabolic imbalances, which could lead to long-term complications if not properly managed. The clinical implications of this study highlight the need for early supportive interventions in high-risk patient groups. Dietary adjustments, proactive symptom management, and close monitoring of weight trends during the first months of ART could improve treatment tolerability and patient adherence.

The second study focused on the risks of hepatotoxicity associated with ART, comparing new-generation ART regimens with traditional treatments. The results showed that new ART therapies, such as Biktarvy® and Dovato®, had a superior safety profile, significantly reducing hepatic inflammation markers. Additionally, patients treated with older ART regimens had a higher incidence of hepatomegaly and structural hepatic changes, emphasizing the need for continuous liver function monitoring in HIV patients.

In the third study, the research investigated the relationship between left ventricular diastolic dysfunction, systemic inflammation, and gastrointestinal symptoms in HIV-positive patients. Diastolic dysfunction was significantly more frequent in patients with elevated inflammatory markers and persistent gastrointestinal symptoms. Additionally, patients treated with older ART regimens, particularly those based on protease inhibitors, had a higher incidence of cardiac impairment compared to those on new-generation ART. This suggests a possible link between systemic inflammation, ART, and cardiovascular pathology.

The final study analyzed the role of type II diabetes in exacerbating systemic inflammation and gastrointestinal complications in HIV-positive patients. The findings showed that HIV-positive patients with diabetes had significantly higher levels of CRP, IL-6, and TNF- α compared to HIV-positive patients without diabetes. Additionally, they reported more severe gastrointestinal symptoms, indicating a link between increased systemic inflammation and gastrointestinal dysfunction. These findings underscore the importance of personalized treatment strategies, which should target both inflammation reduction and optimal diabetes management in HIV-positive patients.

The general conclusions of this research highlight the necessity of individualized therapeutic strategies, close monitoring of inflammatory parameters, and proactive management of gastrointestinal adverse effects to improve adherence and long-term

outcomes in HIV-positive patients. The study demonstrates that while ART is essential for controlling HIV infection, it can have significant implications for metabolic and gastrointestinal health. A personalized approach is crucial for optimizing treatment and minimizing risks.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „VICTOR BABEȘ”
DIN TIMIȘOARA**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ
CATEDRA UNIVERSITARĂ BOLI INFECȚIOASE 1**

MĂDĂLINA-IANCA ȘUBA



TEZĂ DE DOCTORAT

**EFECTE ADVERSE GASTROINTESTINALE
ASOCIATE TERAPIEI ANTIRETROVIRALE**

- R E Z U M A T -

Conducător Științific
PROF. DR. VOICHIȚA ELENA LĂZUREANU

**Timișoara
2025**

I. INTRODUCERE

Virusul Imunodeficienței Umane (HIV) este un retrovirus complex care afectează în principal limfocitele T CD4+, celulele dendritice și macrofagele, determinând progresiv o imunodeficiență severă ce duce la apariția Sindromului Imunodeficienței Dobândite (SIDA). La nivel global, HIV rămâne o problemă majoră de sănătate publică, cu o prevalență semnificativă în regiunea africană, unde peste două treimi dintre persoanele infectate trăiesc. În ciuda progreselor terapeutice, HIV continuă să fie asociat cu o mortalitate ridicată, iar gestionarea sa necesită terapii eficiente și strategii preventive adecvate.

Terapia antiretrovirală (ART) a revoluționat managementul HIV, transformând infecția dintr-o boală letală într-o afecțiune cronică gestionabilă. ART combină mai multe clase de medicamente care acționează asupra diferitelor etape ale ciclului replicativ viral, suprimând replicarea HIV și prevenind progresia către SIDA. Prin menținerea unei încărcături virale nedetectabile, ART reduce riscul transmiterii HIV și îmbunătățește semnificativ speranța și calitatea vieții pacienților. Cu toate acestea, terapia antiretrovirală nu este lipsită de efecte adverse, dintre care cele gastrointestinale sunt printre cele mai frecvente și problematice.

Printre cele mai comune efecte adverse gastrointestinale asociate ART se numără greața, diareea, durerea abdominală și malabsorbția nutrienților. Aceste efecte nu doar că afectează calitatea vieții pacienților, dar pot duce și la reducerea aderenței la tratament, ceea ce compromite eficacitatea terapiei și favorizează apariția rezistenței la medicamente. De-a lungul timpului, complicațiile gastrointestinale pot contribui la deshidratare, pierdere în greutate și malnutriție, afectând în special pacienții cu alte comorbidități.

Pe măsură ce ART devine tot mai disponibilă în țările cu resurse limitate, un număr tot mai mare de pacienți trăiesc cu HIV până la vârste înaintate, ceea ce face ca efectele adverse pe termen lung ale terapiei să devină o preocupare majoră. Cercetările actuale se axează pe dezvoltarea unor regimuri ART mai bine tolerate, cu toxicități reduse, pentru a optimiza aderența și rezultatele terapeutice. În plus, strategiile de gestionare a efectelor gastrointestinale sunt esențiale pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților.

În contextul actual, investigarea toxicităților gastrointestinale asociate ART este de o importanță deosebită, având implicații atât pentru strategiile clinice individuale, cât și pentru politicile de sănătate publică. Studiile privind aceste efecte ar putea contribui la dezvoltarea unor strategii de tratament personalizate, menite să reducă impactul secundar al terapiei antiretrovirale și să îmbunătățească aderența pacienților, mai ales în regiunile cu o povară ridicată a HIV.

II. PARTEA GENERALĂ

HIV este un retrovirus complex, aparținând genului *Lentivirus* din familia *Retroviridae*, având capacitatea de a infecta componente esențiale ale sistemului imunitar, precum limfocitele T CD4+, celulele dendritice și macrofagele. Distrugerea progresivă a acestor celule prin mecanisme citopatice directe și indirecte duce la Sindromul Imunodeficienței Dobândite (SIDA), caracterizat prin imunosupresie profundă și susceptibilitate crescută la infecții oportuniste și malignități.

La sfârșitul anului 2023, HIV rămâne o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, cu o prevalență estimată de 39,9 milioane de persoane infectate. Conform OMS, Africa rămâne regiunea cea mai afectată, cu peste două treimi din cazurile globale. În 2023, s-au înregistrat aproximativ 1,3 milioane de noi infecții, iar mortalitatea asociată HIV a fost de 630.000 de decese. În total, de la debutul epidemiei, HIV a provocat peste 42 de milioane de decese.

HIV este transmis prin expunerea la fluide corporale specifice (sânge, spermă, secreții vaginale și rectale), iar în absența tratamentului, progresia infecției duce la stadiul terminal – SIDA. După infectare, virusul integrează genomul său ARN monocatenar în ADN-ul celulei gazdă printr-un proces de transcripție inversă, stabilind un rezervor latent capabil să persiste pe tot parcursul vieții.

HIV prezintă o morfologie sferică, cu un diametru de aproximativ 120 nm, fiind format dintr-un capsid conic protejat de o matrice proteică și o membrană lipidică derivată de la gazdă, care conține glicoproteinele gp120 și gp41. Aceste structuri facilitează atașarea virusului de receptorii CD4 și coreceptorii CCR5/CXCR4, permițând intrarea în celulele țintă.

Ciclul replicativ al HIV este un proces complex care permite virusului să utilizeze mecanismele celulare ale gazdei pentru multiplicare. După fuzionarea membranei virale cu celula, genomul viral este transcris invers din ARN monocatenar în ADN dublu-catenar, care este integrat în genomul celulei gazdă prin intermediul enzimei integrază. În urma activării celulare, ADN-ul viral este transcris și tradus în proteine virale care sunt ulterior asamblate și eliberate sub formă de virioni infecțioși.

Unul dintre cele mai mari progrese medicale în gestionarea HIV a fost introducerea ART. Aceasta combină mai multe clase de medicamente, fiecare vizând o etapă specifică a ciclului viral. ART suprimă replicarea HIV, împiedică progresia către SIDA, conservă funcția imunitară și reduce semnificativ riscul de transmitere. Conceptul "Undetectable = Untransmittable" (U=U) indică faptul că pacienții cu o încărcătură virală nedetectabilă nu transmit HIV pe cale sexuală. De asemenea, ART a revoluționat prevenția transmiterii verticale, reducând semnificativ cazurile de HIV matern-fetal.

În ciuda eficacității sale, ART nu este lipsită de efecte adverse, printre cele mai frecvente fiind manifestările gastrointestinale, care includ greață, vărsături, diaree și disconfort abdominal. Aceste simptome afectează calitatea vieții pacienților și pot reduce aderența la tratament, crescând riscul de rezistență virală.

Pe măsură ce ART devine accesibilă în întreaga lume, tot mai mulți pacienți trăiesc cu HIV până la vârste înaintate, ceea ce face efectele secundare pe termen lung o preocupare majoră. Studiile actuale explorează regimuri ART mai bine tolerate, cu un profil de siguranță îmbunătățit. În plus, se analizează strategii pentru gestionarea toxicităților gastrointestinale, inclusiv optimizarea dozelor, utilizarea probioticelor și intervenții dietetice.

În timp ce în țările cu venituri ridicate ART a redus semnificativ incidența HIV, în regiunile cu resurse limitate, precum Africa Subsahariană și Europa de Est, incidența rămâne ridicată. Acest lucru pune presiune pe sistemele de sănătate și necesită strategii adaptate de tratament.

Impactul social și economic al HIV este profund, afectând productivitatea forței de muncă, agravând sărăcia și exercitând o presiune financiară asupra sistemelor de sănătate. Costurile ridicate ale ART și nevoia de tratament pe viață ridică provocări economice atât pentru guverne, cât și pentru pacienți. În plus, stigmatizarea și discriminarea împiedică accesul la testare, prevenție și tratament.

Această teză își propune să analizeze impactul efectelor adverse gastrointestinale ale ART și modul în care acestea influențează aderența pacienților și succesul terapeutic. Studiul acestei probleme este esențial, având implicații clinice și de sănătate publică. Gestionarea adecvată a acestor efecte adverse poate duce la o mai bună calitate a vieții pacienților și la îmbunătățirea strategiilor de tratament pentru persoanele care trăiesc cu HIV.

III. PARTEA SPECIALA

Implementarea pe scară largă a terapiei antiretrovirale (ART) a transformat infecția HIV dintr-o boală fatală într-o afecțiune cronică gestionabilă. Cu toate acestea, efectele adverse pe termen lung ale ART continuă să reprezinte provocări semnificative pentru pacienți și pentru sistemele de sănătate. Printre cele mai frecvente complicații raportate se numără toxicitatea gastrointestinală (GI), care afectează aderența la tratament și calitatea generală a vieții pacienților.

Această cercetare doctorală își propune să investigheze în detaliu complicațiile gastrointestinale asociate ART, având următoarele obiective principale:

1. Caracterizarea frecvenței și severității simptomelor gastrointestinale la pacienții HIV-pozitivi aflați sub tratament ART.
2. Identificarea factorilor de risc asociați cu toxicitatea gastrointestinală, incluzând vârsta, regimul ART utilizat și prezența comorbidităților metabolice.
3. Explorarea consecințelor sistemice asociate tulburărilor gastrointestinale induse de ART, cum ar fi modificările de greutate, hepatotoxicitatea și inflamația sistemică.
4. Evaluarea strategiilor de management pentru reducerea efectelor adverse gastrointestinale, inclusiv modificări dietetice, suplimentarea cu probiotice și ajustarea regimurilor ART.

Prin studii clinice, analize statistice și evaluări interdisciplinare, această teză va contribui la consolidarea cunoștințelor privind toxicitățile asociate ART și la optimizarea strategiilor terapeutice personalizate pentru îmbunătățirea rezultatelor pacienților cu HIV. Cercetarea se concentrează pe prevalența, mecanismele patofiziologice și impactul clinic al efectelor adverse gastrointestinale, oferind soluții bazate pe dovezi pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților aflați sub terapie antiretrovirală.

Primul studiu a investigat efectele adverse gastrointestinale (GI) și fluctuațiile de greutate în primele șase luni de terapie cu BIKTARVY® la pacienți infectați cu HIV, analizând în special variațiile în funcție de vârstă. Terapia antiretrovirală (ART) joacă un rol esențial în gestionarea HIV, prelungind speranța de viață și reducând progresia bolii. Totuși, anumite regimuri terapeutice, inclusiv cele bazate pe BIKTARVY®, pot avea efecte adverse, în special în ceea ce privește tolerabilitatea gastrointestinală, cu impact asupra aderenței și succesului terapeutic.

Studiul a fost conceput retrospectiv și s-a desfășurat pe o perioadă de patru ani la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Dr. Victor Babeș” din Timișoara, România. Au fost incluși 222 de pacienți HIV-pozitivi, atât nou-diagnosticați, cât și pacienți care au făcut tranziția la BIKTARVY®. Participanții au fost împărțiți în două grupe de vârstă: 18-45 ani (grupa 1) și peste 45 ani (grupa 2). Scopul principal a fost evaluarea simptomelor GI și a modificărilor ponderale (pierdere sau creștere în greutate de ≥ 5 kg). Datele au fost colectate din registrele medicale electronice, iar analiza statistică a urmărit corelațiile dintre efectele secundare și caracteristicile demografice și clinice ale pacienților.

În prima lună de terapie, 37,38% dintre pacienți au raportat simptome gastrointestinale, cele mai frecvente fiind greața, diareea și durerea epigastrică. Aceste efecte adverse au fost mai pronunțate la pacienții vârstnici, sugerând o sensibilitate crescută a acestora la terapia antiretrovirală. Aceste manifestări pot influența aderența la tratament și necesită o monitorizare atentă pentru a preveni complicațiile.

Un alt aspect important observat a fost scăderea rapidă în greutate la pacienții vârstnici. Deși fluctuațiile de greutate sunt frecvente după inițierea terapiei antiretrovirale, acest studiu a evidențiat o predispoziție mai mare a pacienților în vârstă la o pierdere accelerată în greutate,

depășind 5 kg. Această scădere a fost corelată cu pierderea apetitului și severitatea simptomelor gastrointestinale, subliniind necesitatea unor intervenții nutriționale precocă pentru a preveni deteriorarea stării generale de sănătate.

În schimb, creșterea în greutate a fost observată mai frecvent la pacienții mai tineri, însă variațiile semnificative de peste 5 kg au fost rare. Majoritatea pacienților și-au menținut o greutate stabilă pe parcursul tratamentului, ceea ce indică o bună tolerabilitate pe termen mediu. Acest aspect este important, având în vedere că menținerea unei greutăți stabile contribuie la succesul terapeutic și la o calitate mai bună a vieții pacienților.

Din punct de vedere imunologic, după un an de tratament s-a observat o creștere semnificativă a numărului de limfocite CD4+, ceea ce demonstrează eficiența terapiei în restaurarea funcției imune. În ciuda efectelor adverse inițiale, administrarea BIKTARVY® a condus la o supresie virală eficientă și la o îmbunătățire generală a statusului imunologic, confirmând beneficiile pe termen lung ale acestui regim terapeutic.

Pacienții mai în vârstă prezintă un risc crescut de a dezvolta efecte secundare gastrointestinale și de a suferi o pierdere semnificativă în greutate în urma inițierii terapiei antiretrovirale. Acest aspect subliniază necesitatea unei monitorizări mai atente a acestora, pentru a identifica precoce eventualele complicații și a interveni în mod corespunzător. O supraveghere constantă poate contribui la prevenirea impactului negativ asupra stării generale de sănătate și la îmbunătățirea aderenței la tratament.

Pentru a preveni efectele secundare severe și riscul de abandon terapeutic, este esențială ajustarea precoce a terapiei sau implementarea unor intervenții dietetice adecvate. Gestionarea simptomelor gastrointestinale și a fluctuațiilor de greutate printr-o abordare proactivă poate asigura o mai bună tolerabilitate a tratamentului și poate reduce disconfortul pacienților, îmbunătățind astfel calitatea vieții acestora.

Terapia antiretrovirală trebuie să fie personalizată în funcție de caracteristicile individuale ale fiecărui pacient. Factori precum vârsta, prezența comorbidităților și statusul nutrițional influențează semnificativ răspunsul la tratament și riscul de apariție a efectelor adverse. Prin adoptarea unei strategii adaptate nevoilor specifice ale fiecărui pacient, se poate optimiza eficiența terapiei și se pot minimiza riscurile asociate, asigurând astfel rezultate favorabile pe termen lung.

Acest studiu prezintă anumite limitări care trebuie luate în considerare în interpretarea rezultatelor. În primul rând, fiind realizat într-un singur centru medical din România, generalizarea concluziilor la alte populații poate fi restricționată. Diferențele regionale în ceea ce privește accesul la tratament, profilul pacienților și practicile medicale ar putea influența rezultatele într-un context mai larg.

O altă limitare importantă este designul retrospectiv al studiului, care poate introduce un bias de selecție și poate duce la utilizarea unor date incomplete. Deoarece informațiile au fost colectate din dosarele medicale existente, este posibil ca unele variabile relevante să nu fi fost documentate în mod sistematic, ceea ce ar putea afecta acuratețea analizei.

De asemenea, perioada de șase luni analizată nu permite o evaluare clară a efectelor pe termen lung ale tratamentului cu BIKTARVY®. Deși rezultatele obținute oferă informații valoroase privind tolerabilitatea și eficiența pe termen scurt și mediu, sunt necesare studii suplimentare, desfășurate pe perioade mai lungi, pentru a evalua impactul acestui tratament asupra sănătății pacienților pe termen îndelungat.

Acest studiu confirmă că BIKTARVY® este eficient în suprimarea replicării HIV și în creșterea numărului de limfocite CD4+, însă poate fi asociat cu efecte secundare gastrointestinale, în special în rândul pacienților vârstnici. Monitorizarea simptomelor GI și intervențiile timpurii sunt esențiale pentru a asigura aderența optimă la tratament și pentru a

îmbunătăți calitatea vieții pacienților HIV-pozitivi. Personalizarea tratamentului ART poate contribui la reducerea riscurilor și la îmbunătățirea tolerabilității terapiei pe termen lung.

Cel de-al doilea studiu a analizat riscurile hepatotoxicității asociate terapiei antiretrovirale (ART), comparând efectele asupra funcției hepatice ale două generații de medicamente: BIKTARVY® și DOVATO® (terapii de generație nouă) versus tratamentele mai vechi. Hepatotoxicitatea este o preocupare majoră în tratamentul HIV, fiind asociată cu întreruperi ale terapiei, morbiditate și mortalitate crescută. Studiul își propune să ofere o perspectivă comparativă asupra profilului de siguranță hepatică al acestor regimuri terapeutice, contribuind la îmbunătățirea strategiilor de tratament pentru pacienții cu HIV.

Studiul s-a desfășurat pe o perioadă de patru ani la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Dr. Victor Babeș” din Timișoara, incluzând 304 pacienți HIV-pozitivi împărțiți în două grupuri: Grupul 1: Pacienți tratați cu BIKTARVY® și DOVATO®, terapii recunoscute pentru eficacitatea lor terapeutică ridicată și un profil de siguranță îmbunătățit; Grupul 2: Pacienți tratați cu regimuri ART mai vechi, care implicau scheme mai complexe și risc mai mare de toxicitate.

Criteriile de includere au presupus ca pacienții să aibă un diagnostic confirmat de HIV, să fi urmat ART pentru cel puțin un an și să aibă date medicale complete, inclusiv teste hepatice. Criteriile de excludere au vizat pacienții cu coinfecții hepatice B sau C, consum excesiv de alcool, boli hepatice preexistente sau afecțiuni grave care ar fi putut influența rezultatele.

Funcția hepatică a fost monitorizată prin evaluarea parametrilor hepatobiliari (ALT, AST, ALP, bilirubină și GGT) la debutul studiului, precum și la 6 și 12 luni după inițierea tratamentului. După un an de terapie, pacienții care au utilizat regimuri de generație nouă au prezentat îmbunătățiri semnificative ale valorilor ALT, AST și ALP. Aceste rezultate sugerează un profil de siguranță hepatică superior comparativ cu terapiile mai vechi, evidențiind avantajele utilizării noilor regimuri terapeutice.

Pacienții tratați cu terapii ART de generație veche au avut o incidență mai mare a hepatomegaliei și a splenomegaliei, ceea ce indică un posibil impact hepatic mai pronunțat al acestor tratamente. În schimb, pacienții care au primit BIKTARVY® și DOVATO® au prezentat o reducere semnificativă a splenomegaliei după un an de tratament. Diferența a fost notabilă, cu o prevalență de 4,96% în grupul ART de nouă generație comparativ cu 19,01% în grupul ART vechi ($p=0,0002$). Aceste date susțin beneficiile terapiei moderne în reducerea riscului de afectare hepatică.

Riscul de hepatotoxicitate a fost mai ridicat la pacienții cu vârsta peste 45 de ani, precum și la cei cu obezitate, sindrom metabolic sau istoric de hipertrigliceridemie și hipercolesterolemie. De asemenea, pacienții care prezentau niveluri crescute ale transaminazelor înainte de inițierea terapiei antiretrovirale au avut un risc semnificativ mai mare de deteriorare hepatică pe parcursul tratamentului. Aceste descoperiri subliniază necesitatea unei evaluări atente a pacienților înainte de inițierea ART și a unui plan de monitorizare adaptat în funcție de profilul de risc.

Examinările ecografice hepatice efectuate după un an de tratament au arătat o prevalență mai mare a nodulilor hepatici și a steatozei hepatice în rândul pacienților care au urmat terapii ART de generație veche. Deși aceste diferențe nu au fost statistic semnificative comparativ cu pacienții care au primit ART de nouă generație, rezultatele indică o posibilă influență negativă a regimurilor mai vechi asupra structurii hepatice. Sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua impactul pe termen lung al diferitelor regimuri ART asupra sănătății hepatice.

Rezultatele studiului confirmă faptul că terapiile ART de nouă generație oferă un profil de siguranță hepatică superior, cu un risc redus de toxicitate semnificativă pe termen lung. Aceste date susțin necesitatea unei monitorizări regulate a funcției hepatice, mai ales în cazul pacienților cu factori de risc, pentru a preveni afectarea hepatică severă. În plus, personalizarea terapiei în funcție de comorbiditățile pacientului și de istoricul său hepatic rămâne esențială pentru optimizarea beneficiilor tratamentului și reducerea potențialelor efecte adverse.

Acest studiu demonstrează că terapiile antiretrovirale de nouă generație (BIKTARVY® și DOVATO®) oferă un profil hepatic mai sigur comparativ cu tratamentele ART mai vechi. După un an de tratament, pacienții care au utilizat aceste regimuri au prezentat o reducere a markerilor de toxicitate hepatică și a incidenței splenomegaliei, fără diferențe semnificative în alți parametri hepatici. Aceste descoperiri subliniază necesitatea monitorizării hepatice continue și a individualizării tratamentului ART, având în vedere riscurile hepatotoxicității.

Studiul trei a investigat relația dintre disfuncția diastolică a ventriculului stâng, inflamația sistemică și simptomele gastrointestinale la pacienții HIV-pozitivi aflați sub terapie antiretrovirală (ART). Disfuncția diastolică este o complicație cardiovasculară frecvent întâlnită la pacienții infectați cu HIV și este adesea corelată cu inflamația sistemică cronică. Simultan, terapia antiretrovirală este asociată cu efecte adverse gastrointestinale care pot influența statusul inflamator al pacienților. Acest studiu își propune să analizeze aceste interacțiuni complexe și să determine potențialele implicații clinice.

Studiul a fost realizat la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Dr. Victor Babeș” din Timișoara și a inclus un număr de 186 de pacienți HIV-pozitivi aflați sub tratament ART de cel puțin un an. Participanții au fost supuși unei evaluări cardiologice complete, care a inclus ecocardiografie Doppler pentru analiza funcției diastolice a ventriculului stâng, precum și teste de laborator pentru markeri inflamatori, inclusiv proteina C reactivă (CRP), interleukina-6 (IL-6) și factorul de necroză tumorală-alfa (TNF- α). De asemenea, au fost colectate date privind prezența simptomelor gastrointestinale, cum ar fi greața, diareea, balonarea și disconfortul abdominal, pentru a determina corelațiile acestora cu statusul inflamator și funcția cardiacă.

Rezultatele studiului au arătat că pacienții HIV-pozitivi cu disfuncție diastolică prezentau niveluri semnificativ mai ridicate ale markerilor inflamatori sistemici comparativ cu pacienții fără afectare cardiacă. De asemenea, simptomele gastrointestinale au fost mai frecvente în rândul pacienților cu disfuncție diastolică, sugerând o posibilă legătură între disbioza intestinală indusă de ART și statusul inflamator general. Pacienții care au raportat simptome GI persistente au avut niveluri mai mari de CRP și IL-6, indicând un răspuns inflamator accentuat care ar putea contribui la afectarea cardiacă progresivă.

Un alt aspect relevant al studiului a fost diferența observată între diferitele regimuri ART. Pacienții care utilizau regimuri ART mai vechi, bazate pe inhibitori de protează, au prezentat o incidență mai mare a disfuncției diastolice, comparativ cu cei tratați cu regimuri ART de generație nouă, precum BIKTARVY®. Acest lucru sugerează că efectele adverse cardiovasculare pot fi parțial influențate de tipul de ART utilizat și de impactul acestuia asupra inflamației sistemice și a funcției endoteliale.

Studiul evidențiază necesitatea unei monitorizări atente a funcției cardiace la pacienții HIV-pozitivi, în special la cei cu simptome gastrointestinale persistente. Inflamația sistemică, indusă de HIV și potențial agravată de efectele adverse ale ART, joacă un rol important în patogeneza disfuncției diastolice și poate contribui la progresia bolii cardiovasculare. Identificarea precoce a acestor modificări și implementarea unor strategii terapeutice

personalizate, care să vizeze atât reducerea inflamației, cât și optimizarea terapiei ART, ar putea îmbunătăți prognosticul pacienților HIV-pozitivi.

Concluziile studiului sugerează că disfuncția diastolică a ventriculului stâng la pacienții cu HIV nu este doar o consecință a îmbătrânirii sau a comorbidităților metabolice, ci și a unui mediu inflamator cronic, care poate fi agravat de efectele secundare ale ART. De asemenea, simptomele gastrointestinale pot fi mai mult decât simple reacții adverse izolate, având un impact semnificativ asupra homeostaziei sistemice și a sănătății cardiovasculare. Astfel, gestionarea acestor simptome și monitorizarea atentă a markerilor inflamatori ar trebui să devină o componentă esențială a îngrijirii pacienților HIV-pozitivi sub tratament antiretroviral.

Cel de-al patrulea studiu a investigat relația dintre inflamația sistemică, complicațiile gastrointestinale și prezența diabetului zaharat de tip II la pacienții HIV-pozitivi aflați sub terapie antiretrovirală (ART). Inflamația cronică și activarea imună persistentă sunt caracteristici ale infecției cu HIV, chiar și în cazul unei supresii virale eficiente prin ART. Această inflamație poate contribui la diverse complicații, inclusiv disfuncții gastrointestinale, iar prezența diabetului zaharat de tip II poate agrava aceste efecte prin creșterea stresului oxidativ și perturbarea homeostaziei intestinale.

Studiul a fost realizat printr-un design observațional transversal, incluzând trei grupuri de participanți: un grup de control format din indivizi HIV-negativi fără diabet, un grup de pacienți HIV-pozitivi sub ART fără diabet și un grup de pacienți HIV-pozitivi cu diabet de tip II aflați sub ART. Toți participanții au fost tratați cu regimuri ART de nouă generație, predominant pe bază de inhibitori de transfer de catenă de integrare (INSTI), cum ar fi dolutegravir, în combinație cu inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei (NRTI), cum ar fi tenofovir alafenamid (TAF) și emtricitabină. Scopul acestui design a fost eliminarea variabilității induse de toxicitatea specifică medicamentelor și concentrarea pe interacțiunea dintre HIV, inflamație și diabet.

Rezultatele studiului au arătat că pacienții HIV-pozitivi cu diabet zaharat de tip II au prezentat niveluri semnificativ mai ridicate ale markerilor inflamatori sistemici, precum proteina C reactivă (CRP), interleukina-6 (IL-6) și factorul de necroză tumorală-alfa (TNF- α), comparativ cu pacienții HIV-pozitivi fără diabet și cu grupul de control. În plus, acești pacienți au raportat simptome gastrointestinale mai severe, inclusiv greață, diaree și dureri abdominale, indicând o legătură între inflamația sistemică crescută și disfuncțiile gastrointestinale.

Un aspect important identificat în studiu a fost impactul diabetului asupra permeabilității intestinale și translocăției microbiene. HIV afectează țesutul limfoid asociat intestinului (GALT), determinând o pierdere semnificativă a celulelor T CD4+ și compromiterea barierei intestinale. Acest lucru permite produselor microbiene să intre în circulația sistemică, ceea ce perpetuează activarea imună și inflamația cronică. Diabetul exacerbează acest proces prin inducerea stresului oxidativ și a producerii de produse avansate de glicare, ceea ce agravează integritatea intestinală și favorizează simptomele gastrointestinale.

Analiza statistică a arătat că nivelurile crescute de TNF- α , CRP și IL-6 au fost factori predictivi semnificativi ai apariției simptomelor gastrointestinale la pacienții HIV-pozitivi, în special la cei cu diabet. De asemenea, s-a observat că pacienții cu un indice de masă corporală (IMC) mai mare au avut un risc crescut de disfuncții gastrointestinale, ceea ce sugerează o interacțiune între statusul metabolic, inflamația sistemică și sănătatea digestivă.

Pe lângă implicațiile clinice, studiul evidențiază limitările terapiei ART standardizate în abordarea provocărilor duale ale HIV și diabetului. Deși regimurile ART de generație nouă au un profil toxicologic îmbunătățit, capacitatea lor de a reduce inflamația sistemică este diminuată la pacienții cu comorbidități metabolice. Acest lucru subliniază necesitatea unor

strategii terapeutice individualizate care să vizeze nu doar supresia virală, ci și controlul inflamației cronice și al complicațiilor gastrointestinale.

Concluziile studiului indică faptul că monitorizarea regulată a markerilor inflamatori și a simptomelor gastrointestinale este esențială pentru pacienții HIV-pozitivi, în special pentru cei cu diabet zaharat de tip II. Strategiile de tratament ar trebui să includă ajustarea regimurilor ART pentru a minimiza toxicitatea gastrointestinală, utilizarea terapilor antiinflamatorii adjuvante și intervențiile nutriționale pentru a îmbunătăți sănătatea intestinală. Cercetări suplimentare, de tip longitudinal, sunt necesare pentru a evalua impactul pe termen lung al inflamației sistemice asupra sănătății gastrointestinale la pacienții cu HIV.

IV. CONCLUZII FINALE

Această cercetare doctorală oferă o analiză detaliată asupra efectelor adverse gastrointestinale asociate terapiei antiretrovirale (ART), punând accent pe prevalența, mecanismele fiziopatologice și implicațiile clinice ale acestora. Având în vedere creșterea numărului de pacienți HIV-pozitivi aflați sub ART pe termen lung, este esențială înțelegerea impactului acestor tratamente asupra sistemului gastrointestinal, funcției hepatice, statusului metabolic și inflamației sistemice, pentru optimizarea regimurilor terapeutice și îmbunătățirea rezultatelor pacienților.

În ciuda progreselor semnificative în formulările ART moderne, toxicitatea gastrointestinală rămâne una dintre principalele cauze ale întreruperii sau schimbării tratamentului, afectând aderența pe termen lung. Această cercetare evaluează în mod sistematic povara efectelor adverse gastrointestinale, relația acestora cu factori specifici ai pacienților, cum ar fi vârsta și comorbiditățile, și identifică factori predictivi timpurii ai toxicității, care ar putea ghida managementul personalizat al terapiei ART.

Prin cele patru studii structurate, această teză aduce perspective noi asupra interacțiunii complexe dintre ART, sănătatea metabolică, inflamația sistemică și tulburările gastrointestinale, abordând un gol semnificativ în cercetarea tratamentului HIV. Primul studiu a evaluat prevalența și severitatea efectelor adverse gastrointestinale la pacienții care au început tratamentul cu Biktarvy®, explorând impactul acestuia asupra modificărilor ponderale. S-a constatat că toxicitatea gastrointestinală, în special greața și diareea, a fost cea mai pronunțată în prima lună de tratament, dar simptomele s-au ameliorat treptat, sugerând o posibilă adaptare fiziologică la medicație.

Un aspect semnificativ identificat a fost corelația statistică dintre pierderea în greutate și severitatea toxicității gastrointestinale. Pacienții care au experimentat simptome severe au prezentat și un risc mai mare de malabsorbție nutrițională și dezechilibre metabolice, ceea ce ar putea conduce la complicații pe termen lung, dacă nu sunt gestionate corespunzător. Implicațiile clinice ale acestui studiu subliniază necesitatea unor intervenții de susținere timpurie la grupurile de pacienți cu risc crescut. Ajustările dietetice, managementul proactiv al simptomelor și monitorizarea atentă a tendințelor ponderale în primele luni de ART ar putea îmbunătăți tolerabilitatea tratamentului și aderența pacienților.

Studiul al doilea s-a concentrat pe analiza riscurilor hepatotoxicității asociate ART, comparând regimurile ART de generație nouă cu cele tradiționale. Rezultatele au arătat că noile terapii ART, precum Biktarvy® și Dovato®, au prezentat un profil de siguranță hepatică superior, cu reduceri semnificative ale markerilor de inflamație hepatică. De asemenea, pacienții tratați cu regimuri ART mai vechi au avut o incidență mai mare a hepatomegaliei și a modificărilor structurale hepatice, subliniind necesitatea monitorizării continue a funcției hepatice la pacienții cu HIV.

În al treilea studiu, cercetarea a investigat relația dintre disfuncția diastolică a ventriculului stâng, inflamația sistemică și simptomele gastrointestinale la pacienții HIV-pozitivi. Disfuncția diastolică a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu niveluri ridicate ale markerilor inflamatori și cu simptome gastrointestinale persistente. De asemenea, pacienții tratați cu regimuri ART mai vechi, bazate pe inhibitori de protează, au prezentat o incidență mai mare a afectării cardiace comparativ cu cei tratați cu ART de nouă generație, ceea ce sugerează o posibilă legătură între inflamația sistemică, ART și patologia cardiovasculară.

Studiul final a analizat rolul diabetului zaharat de tip II în exacerbarea inflamației sistemice și a complicațiilor gastrointestinale la pacienții HIV-pozitivi. S-a constatat că pacienții HIV-pozitivi cu diabet zaharat au avut niveluri semnificativ mai ridicate de CRP, IL-6 și TNF- α , comparativ cu pacienții HIV-pozitivi fără diabet. De asemenea, aceștia au raportat simptome gastrointestinale mai severe, indicând o legătură între inflamația sistemică crescută și disfuncțiile gastrointestinale. Aceste descoperiri subliniază importanța strategiilor personalizate de tratament, care să vizeze atât reducerea inflamației, cât și gestionarea optimă a diabetului la pacienții HIV-pozitivi.

Concluziile generale ale acestei cercetări evidențiază necesitatea unor strategii terapeutice individualizate, monitorizarea atentă a parametrilor inflamatori și gestionarea proactivă a efectelor adverse gastrointestinale pentru îmbunătățirea aderenței și a rezultatelor pe termen lung ale pacienților HIV-pozitivi. Studiul demonstrează că ART, deși esențial în controlul infecției HIV, poate avea implicații semnificative asupra sănătății metabolice și gastrointestinale, iar o abordare personalizată este crucială pentru optimizarea tratamentului