

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche



Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

TESI DI LAUREA

**Aumento di peso in persone con infezione da HIV
obese e sovrappeso:**

l'impatto della pandemia SARS-CoV-2

RELATORE:

Prof. Antonio Di Biagio

CORRELATRICE:

Dr.ssa Lucia Taramasso

CANDIDATA:

Sonia Lerta

Anno accademico 2021/2022

1	INTRODUZIONE	4
1.1	HIV e sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome) [1].....	4
1.1.1	Vie di trasmissione	5
1.2	Terapia antiretrovirale (ART).....	7
1.3	Peso e HIV	11
1.3.1	Wasting syndrome e cause di weight loss	14
1.3.2	Lipodistrofia	20
1.3.3	Weight gain	24
1.4	Pandemia Sars-Cov-2 e aumento di peso	33
1.5	Razionale e scopo dello studio	36
2	LO STUDIO	37
2.1	Materiali e metodi.....	37
2.1.1	Variabili cliniche e laboratoristiche.....	37
2.1.2	Questionari	40
2.1.3	Il database Ligurian HIV Network	43
2.2	Obiettivi dello studio:	44
2.3	Analisi statistica.....	44
3	RISULTATI	45
3.1	Descrizione della popolazione in studio e confronto tra le sottopopolazioni “sovrappeso” e “obesi”	45
3.1.1.	Dati demografici e clinici	45
3.1.2	Valori ematici di glucosio e di lipidi	47
3.1.3	Stili di vita e comorbilità	48
3.1.4	Variabili viro-immunologiche ed esposizione cumulative alle diverse classi di farmaci	49
3.2	Analisi dell’incremento ponderale annuo nel periodo pandemico	49

.....	50
3.3 Confronto tra incremento di peso in periodo pandemico e pre-pandemico	50
3.4 Fattori associati ad un maggiore incremento di peso nel periodo 2 rispetto al periodo 1	51
3.5 Fattori associati ad aumento di peso nell'intero periodo di osservazione (2010-2021).....	56
3.6 Risultati dei questionari	59
3.6.1 Questionario IPAQ per l'attività fisica.....	59
3.6.2 Pittsburgh Sleep Quality Scale	61
3.6.3 Questionario INRAN sulle abitudini alimentari.....	62
4 DISCUSSIONE	66
4.1 Punti di forza e limiti dello studio	67
4.2 Conclusioni.....	68
5 APPENDICE	69
6 BIBLIOGRAFIA	75
7 RINGRAZIAMENTI	79

1 INTRODUZIONE

1.1 HIV e sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome) [1]

Il retrovirus HIV (Human Immunodeficiency Virus), è stato isolato nel 1983 da parte del laboratorio di virologia dell'Istituto Pasteur (Parigi) e del National Cancer Institute (Bethesda), come agente eziologico della Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (Acquired Immunodeficiency syndrome, AIDS). Fu inizialmente denominato LAV (lymphadenopathy associated virus) e HTLV-III (human T-lymphotropic virus type III).

L'AIDS era stata precedentemente descritta nel 1981, in seguito ad un numero sorprendentemente alto di casi di polmonite da *Pneumocystis jiroveci* e di Sarcoma di Kaposi, osservati in giovani omosessuali precedentemente sani negli stati di New York e della California [2]. In seguito l'affezione venne riscontrata anche in soggetti eterosessuali, soggetti che facevano uso di droghe per via endovenosa, e anche in individui che avevano ricevuto trasfusioni. L'andamento epidemiologico ne suggerì la causa infettiva.

Il virus HIV appartiene alla famiglia dei Retroviridae, sottofamiglia Orthoretrovirinae, genere Lentivirus. È un virus a RNA dotato di mantello e si replica mediante l'enzima trascrittasi inversa (RT). Causa un'infezione cronica associata, nella maggior parte dei pazienti, a viremia persistentemente positiva (fase di latenza clinica) e a immunodeficienza progressivamente ingravescente con esito in severe manifestazioni cliniche opportunistiche.

Oggi si conoscono due sierotipi del virus, HIV-1 e HIV-2, originati attraverso eventi multipli di infezioni tra scimmia e uomo. Secondo l'ipotesi più accreditata, il virus è stato trasmesso all'uomo attraverso l'esposizione cutanea o mucosale a sangue infetto, causata dalle attività venatorie o di macellazione nei confronti di animali infetti. Attraverso l'analisi filogenetica è stato stabilito che entrambi i sierotipi di HIV sono correlati con i SIV (Simian Immunodeficiency Virus), i virus dell'immunodeficienza delle scimmie [1]. HIV-1 risulta correlato con i SIVcpz (SIV Chimpanzees), mentre HIV-2 è correlato con SIVsm (SIV Sooty Mangabeys).

HIV-1 è la causa più frequente di malattia da HIV nel mondo, mentre HIV-2 ha una diffusione limitata ad alcune aree dell'Africa Occidentale, dove ha una prevalenza intorno

all'1% (in particolare, in Guinea Bissau raggiunge una prevalenza del 7% circa nella popolazione urbana), a Paesi con notevole immigrazione di soggetti provenienti dall'Africa occidentale o che intrattengono legami economici e politici con queste aree del mondo: Francia, Portogallo, Angola e Mozambico.

HIV-2 ha le stesse vie di trasmissione di HIV-1, tuttavia la sua efficienza di trasmissione è molto più bassa, in quanto esso si replica a basso titolo ed è difficilmente isolabile dal sangue dei soggetti infettati nella fase asintomatica dell'infezione. La frequenza con la quale si sviluppano casi di malattia a partire dall'infezione da HIV-2 è notevolmente inferiore a quella che si osserva nei soggetti HIV-1-sieropositivi; inoltre, richiede 10-20 anni per manifestarsi.

1.1.1 Vie di trasmissione

La trasmissione può avvenire per via sessuale, parenterale o materno-fetale (da madre a figlio, per via transplacentare, intrapartum o durante l'allattamento al seno). Il virus è presente in sangue ed emoderivati, nel liquido seminale e nelle secrezioni cervico-vaginali, ma ad oggi non è stata riportata nessuna trasmissione tramite questi liquidi. Nella tabella qui sotto abbiamo una stima del rischio di contrarre l'infezione nei diversi comportamenti a rischio [3].

Estimated per-act probability of acquiring HIV from an infected source, by exposure route.

Exposure route	Risk per 10 000 exposures to an infected source	95% Confidence interval	Reference(s)
Parenteral exposure			
Blood transfusion	9250	(8900-9610)	[5]
Needle-sharing injection drug use	63 ^b	(41-92)	[12]
Percutaneous needle stick	23	(0-46)	[5]
Sexual exposure^d			
Receptive anal intercourse	138 ^c	(102-186)	[3,13-15]
Insertive anal intercourse	11 ^d	(4-28)	[13,14]
Receptive penile-vaginal intercourse	8 ^e	(6-11)	[7]
Insertive penile-vaginal intercourse	4 ^e	(1-14)	[7]
Receptive oral sex	Low ^f	(0-4)	[14,19]
Insertive oral sex	Low ^f	(0-4)	[19]
Vertical transmission			
Mother-to-child transmission	2260 ^g	(1700-2900)	[8]

Figura 1: probabilità di contrarre infezione HIV con i diversi tipi di esposizione.

La trasmissione parenterale può avvenire tramite trasfusione di sangue o emoderivati infetti, oppure con l'inoculazione di sangue tramite scambio di siringhe o per puntura accidentale con strumenti infetti. È la via potenzialmente più pericolosa: si stima che il rischio di trasmissione sia di 9250/10.000 casi di trasfusione di sangue infetto[3]. Per fortuna, grazie al controllo del sangue dei donatori, è un rischio oggi quasi totalmente azzerato. Rimane alta la percentuale di trasmissione data da uso di droghe endovenose con scambio di aghi (63/10.000) [3].

La trasmissione verticale può avvenire per via transplacentare durante la gravidanza, intrapartum o durante l'allattamento al seno. La probabilità di trasmissione da madre a figlio oscilla tra percentuali piuttosto alte in Africa (35%) e percentuali inferiori in Europa (14%). L'utilizzo di farmaci antiretrovirali nelle donne gravide ha ridotto nei Paesi sviluppati la prevalenza intorno al 2-3%. Fattori favorenti la trasmissione perinatale sono stati individuati in: nascita prematura, stato di malattia avanzata, basso numero di linfociti CD4+ e viremia elevata nelle madri. Un altro importante fattore di rischio è l'allattamento al seno, per questo si preferiscono modalità alternative quando disponibili [1].

Per quanto riguarda la trasmissione tramite rapporti sessuali non protetti (vedi figura 2):

- Il rischio di infezione tramite rapporti vaginali è stimato, su 10.000 rapporti, a 8 casi per rapporto ricettivo (pene di persona infetta- vagina di persona sana) e a 4 casi per rapporto insertivo (pene di persona sana – vagina di persona infetta).
- I rapporti anali comportano un rischio molto più elevato: 138/10.000 per ricezione, 11/10.000 nel caso di inserzione.
- I rapporti orali presentano tassi di trasmissione non inesistenti ma vicini allo 0.

Fattori che possono aumentare il rischio di trasmissione sessuale di HIV includono: concomitanti malattie sessualmente trasmissibili, infezione da HIV acuta o in stadio avanzato, alta carica virale. Fattori che invece possono diminuirlo sono l'uso di condom, circoncisione del maschio, terapia antiretrovirale, profilassi pre-esposizione (PREP).

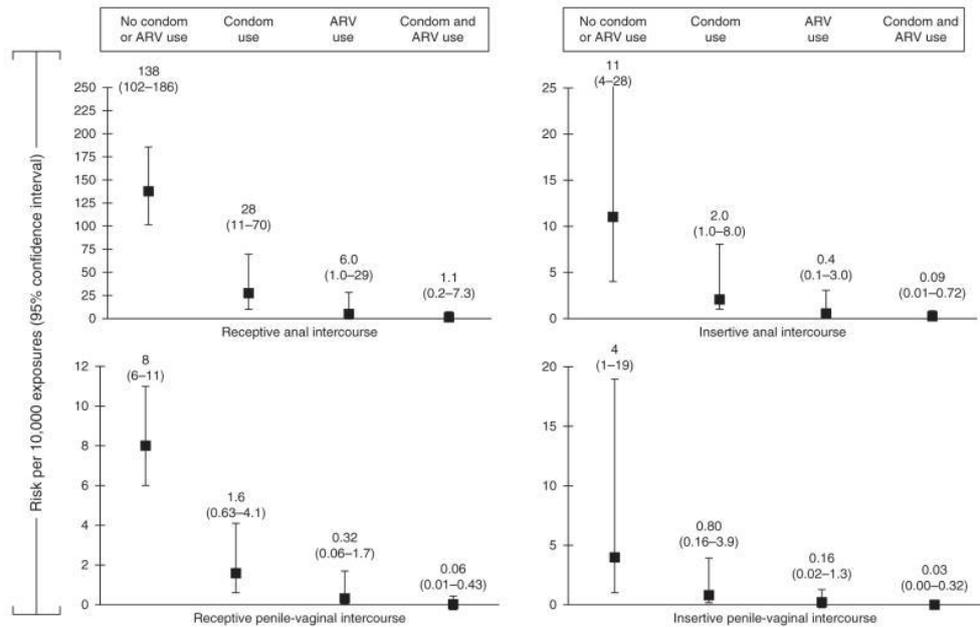


Figura 2: rischio di trasmissione di HIV-1 ogni 10.000 eventi di esposizione, corretto con gli effetti modificatori dell'uso di terapia antiretrovirale nel partner infetto, dell'uso di condom ed entrambi.

1.2 Terapia antiretrovirale (ART)

Esistono attualmente cinque classi di farmaci che possono essere utilizzati nella terapia antiretrovirale [4]:

- *Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI)*. Attualmente in uso sono 4 inibitori nucleosidici (Abacavir ABC, Emtricitabina FTC, Lamivudina 3TC, Zidovudina AZT) e 2 nucleotidici (Tenofovir disoproxil fumarato TDF e Tenofovir alafenamide TAF). Questi farmaci vengono riconosciuti dalla trascrittasi inversa ed inseriti nella catena di DNA che l'enzima sta producendo utilizzando l'RNA virale come stampo, bloccando l'allungamento della sequenza di DNA. Di conseguenza, viene prodotto DNA difettivo e viene impedita la maturazione dei virioni.
- *Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)*. Sono Efavirenz (EFV), Nevirapina (NVP), Rilpivirina (RPV), Etravirina (ETR), Doravirina (DOR). Bloccano la trascrittasi inversa tramite una regolazione allosterica.

- *Inibitori della integrasi (INSTI)*; Raltegravir (RAL), Elvitegravir (EVG), Dolutegravir (DTG), Bictegravir (BIC). Esercitano un blocco sulla integrasi, cioè l'enzima deputato ad incorporare il genoma virale all'interno della cellula ospite.
- *Inibitori della proteasi (PI)*. Quelli utilizzati attualmente sono: Darunavir (DRV), Atazanavir (AZV), Ritonavir (RTV). Inibiscono le proteasi, enzimi che producono le proteine virali.
- *Inibitori della fusione*. Impediscono l'entrata del virus nella cellula con meccanismi diversi: Maraviroc lega il CCR5, Enfivirtide lega il gp41, Fostesamvir lega il gp120.

Le linee guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale (2017) [5] raccomandano fortemente l'inizio della ART in tutte le persone con infezione da HIV.

È raccomandato iniziare la ART appena possibile, modo da ridurre significativamente la frequenza delle cellule che contengono il DNA virale [5]. Trattare già in fase iperacuta determina un potenziale vantaggio in termini di riduzione del reservoir virale, misurato in 20 volte maggiore rispetto ai pazienti trattati successivamente [6].

Inoltre, come evidenziato dagli studi START [7] e Temprano [8], anche il paziente HIV naive con infezione cronica da HIV ha un vantaggio nell'iniziare subito il trattamento, indipendentemente dalla conta di linfociti CD4+. Si è chiaramente evidenziato che la ART è associata a un beneficio clinico a prescindere dallo stato immunitario di partenza, riducendo l'incidenza di tumori HIV correlati, come il Sarcoma di Kaposi e linfomi, di gravi infezioni batteriche, di eventi AIDS-definienti e di morte.

L'obiettivo principale dell'inizio della ART è la soppressione virologica (cioè la non rilevabilità di HIV-RNA) entro 3-6 mesi, con recupero dell'assetto immunologico del paziente, riduzione dei livelli di infiammazione cronica e delle complicanze associate: questo migliora sensibilmente la qualità di vita del paziente. La non rilevabilità di RNA ha anche un risvolto socio-sanitario, in quanto azzera il rischio di trasmissione dell'infezione, con beneficio sullo stigma delle persone che convivono con il virus.

Nel paziente naive, di norma, si deve utilizzare una terapia di combinazione, scegliendo una associazione di farmaci detta regime terapeutico. I regimi di prima linea terapeutica raccomandati comprendono, a parte alcune eccezioni:

- Due analoghi nucleos(t)idici costituenti il "backbone": ABC/3TC, TAF/FTC o TDF/FTC. Tutti e tre i backbone sono disponibili in co-formulazione tra di loro o con

terzi farmaci. Il maggiore vantaggio dei backbone comprendenti tenofovir, rispetto ad abacavir, sta nel fatto che non richiedono il test per la presenza di HLA-B*5701 e che presentano una maggiore attività antivirale e barriera genetica nei confronti di HBV. Inoltre, l'uso recente (primi 6 mesi) di abacavir è stato correlato con maggior rischio di infarto del miocardio in soggetti con alto rischio cardio vascolare. Abacavir, rispetto a tenofovir, offre il vantaggio di poter essere utilizzato anche in soggetti con insufficienza renale avanzata, senza richiedere adeguamento posologico.

- Come terzo farmaco, nel paziente naïve, è raccomandato un regime basato su inibitori delle integrasi (INSTI), o, limitatamente ai pazienti con HIV-RNA <100.000 copie/mL e conta di linfociti T CD4+ >200 cellule/μL, su RPV. Regimi basati su inibitori delle proteasi con booster sono raccomandati solo in presenza di condizioni non favorevoli l'aderenza o nella necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza [5].

Nella tabella sottostante sono riportati i regimi raccomandati per l'inizio della ART [5].

REGIME	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<i>Regimi raccomandati</i>		
TDF/FTC+RAL	[A1]	[1,2,3,7]
TAF/FTC+RAL	[AII]	[1,2,3,7]
TAF/FTC/EVG/COBI	[A1]	[11]
TDF/FTC+DTG	[A1]	[7,8]
TAF/FTC+DTG	[AII]	[7,8]
ABC/3TC+DTG oppure ABC/3TC/DTG	[A1]	[7,8]
TDF/FTC/RPV (in caso di valori di HIV-RNA < 100.000 cp/mL e conta di T CD4+ > 200 cellule/μL)	[A1]	[32,36]
TAF/FTC/RPV (in caso di valori di HIV-RNA < 100.000 cp/mL e conta di T CD4+ > 200 cellule/μL)	[AII]	[32,36]
<i>Regimi raccomandati in particolari condizioni</i>		
TAF/FTC+ATV+r o TAF/FTC+DRV+r * (in caso di condizioni non favorevoli l'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza)	[AII]	[2,8,13,25]
TAF/FTC+ATV/COBI o TAF/FTC+DRV/COBI o TAF/FTC/DRV/COBI* (in caso di condizioni non favorevoli l'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza)	[AII]	[26,27]
<ul style="list-style-type: none"> • I regimi basati su NNRTI sono controindicati in caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa agli NRTI ed agli NNRTI. • ABC, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701. • COBI da non utilizzare con e-GFR<70 ml/min/1.73m². Dati di follow-up ancora limitati sulla funzione tubulare renale. EVG/COBI/FTC/TAF utilizzabile con eGFR ≥ 30 ml/min • TAF/FTC utilizzabile con eGFR ≥ 30 ml/min. • * TDF/FTC può sostituire TAF/FTC in associazione a PI boosterati [AII] solo in caso di interazioni che limitino l'utilizzo di TAF (terapia TBC) o in gravidanza. In tutte le altre condizioni l'associazione è considerata alternativa [B]. • DRV/r è da utilizzare al dosaggio 800/100 mg QD. • RAL va utilizzato preferibilmente al dosaggio di 1200 mg QD (due compresse da 600 mg in unica somministrazione) o in alternativa a quello di 400 mg BID. • Nell'utilizzo di ATV/r e ATV/COBI va tenuto conto del rischio di iperbilirubinemia e le potenziali conseguenze di tale effetto collaterale sul paziente. • Il regime contenente TDF/FTC/RPV non è registrato per il trattamento di pazienti con valori di HIV-RNA > 100.000 copie/mL. TAF/FTC/RPV utilizzabile con eGFR ≥ 30 ml/min • I regimi contenenti TAF o COBI non devono essere utilizzati al momento nella donna in gravidanza. <p>*r = co-formulato; "+*" = non co-formulato.</p>		

Il principale limite dell'ART è costituito dall'impossibilità di eradicare l'infezione. La terapia deve essere quindi continuata a tempo indeterminato, e questo facilita l'insorgenza di problematiche quali tossicità, comorbidità, danni d'organo, interazioni farmacologiche e scarsa aderenza, che possono richiedere la sostituzione del regime in atto.

Gli effetti collaterali degli antiretrovirali variano in base al farmaco, alla classe ed alle caratteristiche del paziente. Tra i più comuni e precoci ricordiamo sintomi gastrointestinali come nausea, vomito e diarrea (quest'ultima può essere transitoria o persistente, e determinare quindi la non aderenza alla terapia), ma anche stanchezza e cefalea (soprattutto da AZT) ed incubi associati ad EFV. Effetti più gravi ma meno comuni sono anemia da AZT, tossicità retinoide (prurito e unghie incarnite) causata da PI, reazioni di ipersensibilità da NNRTI [9]. Nella figura sottostante sono schematizzati i principali effetti collaterali:

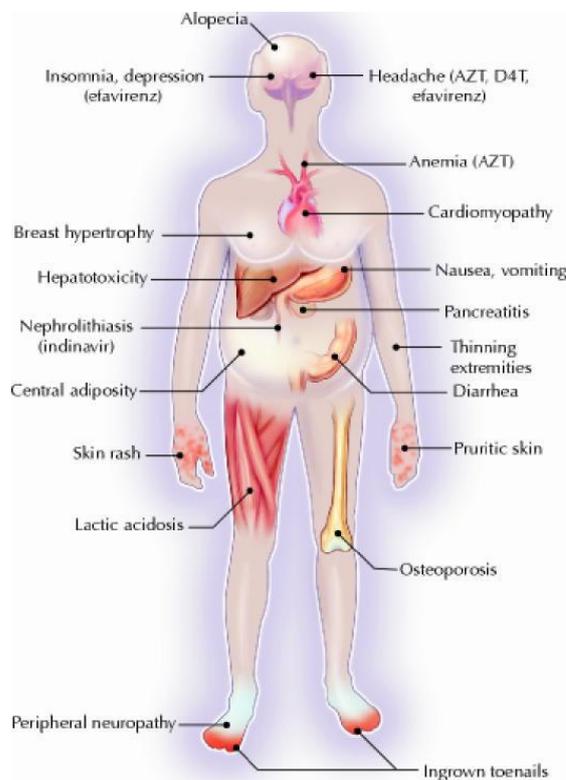


Figura 3: Effetti avversi dei farmaci antiretrovirali (Montessori et al., 2004)

È indispensabile, in questo contesto, ottimizzare la ART, cioè applicare strategie volte al raggiungimento della miglior condizione psico-fisica del paziente e allo stesso tempo al mantenimento della soppressione virologica. Come riportano le Linee Guida Italiane del 2017 [5], le principali finalità dell'ottimizzazione terapeutica sono:

- Ovviare ad una tossicità in atto (switch reattivo);

- Prevenire una tossicità prevedibile (switch preventivo o proattivo);
- Favorire l'aderenza attraverso una riduzione in sicurezza del numero di compresse o dosi;
- Ovviare a interazioni farmacologiche sfavorevoli.

1.3 Peso e HIV

Storicamente, l'aumento di peso nelle persone che vivono con infezione da HIV è stato associato ad un aumento della sopravvivenza e ad una ridotta incidenza di complicanze AIDS correlate [10]. Questo era particolarmente evidente quando costituiva un recupero da condizioni di malnutrizione o di *wasting syndrome*, spesso associata alle fasi più avanzate dell'infezione e considerata un criterio AIDS-definente.

Uno studio retrospettivo del 2010 condotto a Lusanka (Zambia) ha analizzato una coorte di persone con infezione da HIV di età >15 anni, descrivendo l'associazione tra l'aumento di peso a sei mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale e gli outcome clinici [11]. È stata osservata un'associazione tra l'aumento di peso dopo l'inizio di terapia antiretrovirale e

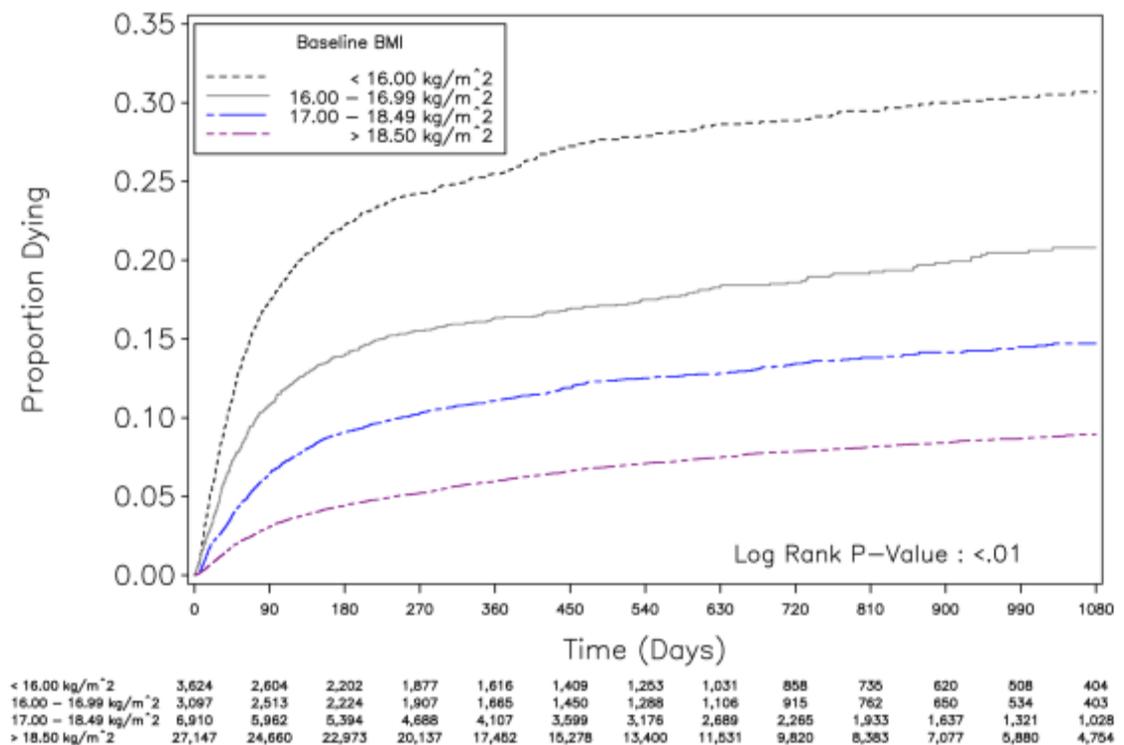


Figura 4: Tempo al decesso stratificato per BMI all'inizio della terapia antiretrovirale, Lusaka, Zambia (dall'1 Maggio 2004 fino al 30 Aprile 2008; N=40.778)

migliori outcome clinici in tutte le classi di BMI. I miglioramenti sono stati più pronunciati in pazienti con BMI <16 kg/m², mentre un non aumento di peso dopo sei mesi di terapia antiretrovirale è stato associato ad un rischio di morte di quasi dieci volte rispetto ad un aumento ≥10 kg.

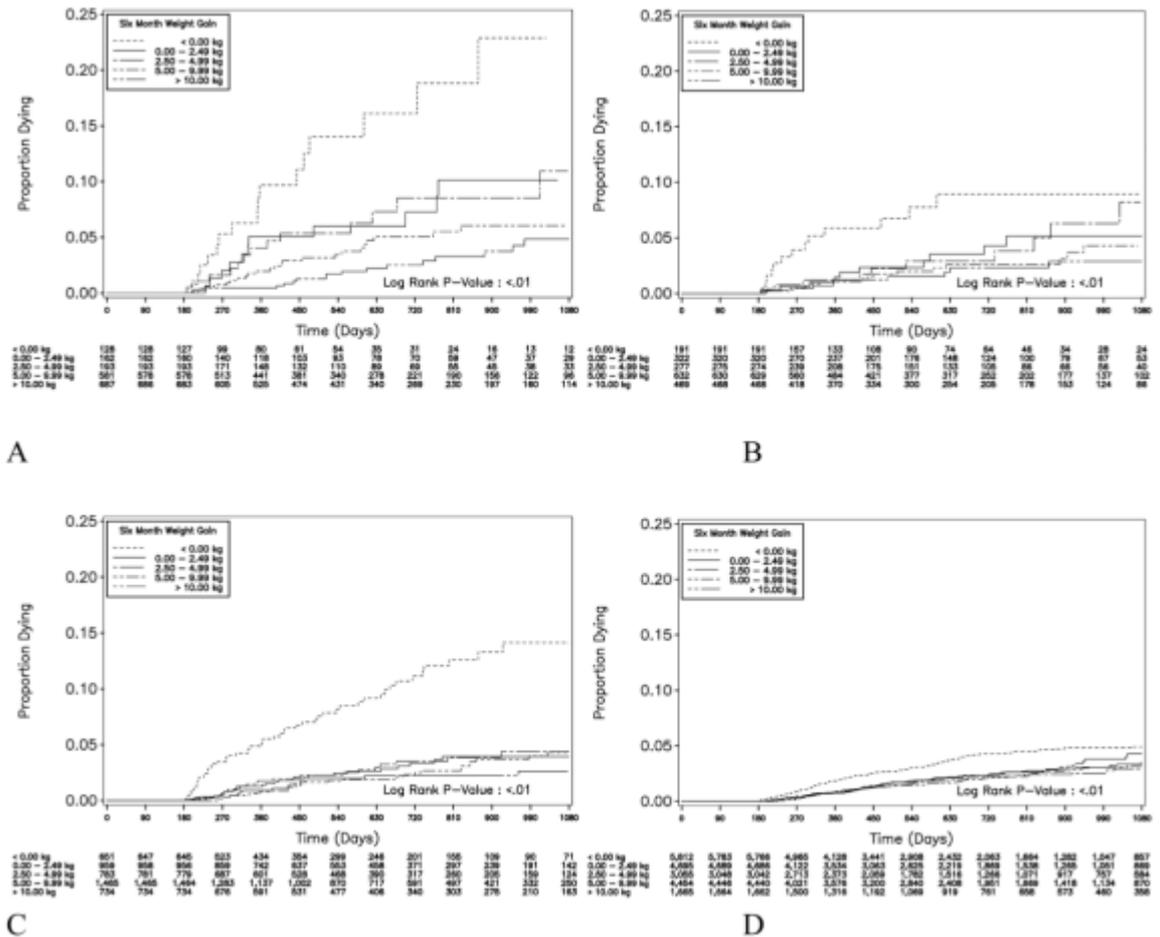


Figura 5(A-D): tempo al decesso in pazienti sopravvissuti >6 mesi dopo l'inizio della terapia antiretrovirale e Lusaka, Zambia (dal 1 Maggio 2004 al 30 aprile 2008, N=27.915), stratificati secondo l'aumento di peso a 6 mesi: (A) BMI <16.0, (B) BMI 16.00-16.99, (C) BMI 17.00-18.49, (D) BMI >18,5 kg/m²

Un altro studio ha analizzato l'aumento di peso nel primo anno dall'inizio della terapia antiretrovirale in associazione alla mortalità [10]. Sono stati estrapolati dati dai database del Veterans Aging Cohort Study (VACS) [12], che sono periodicamente aggiornati sulla base di una coorte di Veterani degli USA. Lo studio ha dimostrato che l'aumento di peso nel primo anno dall'inizio della terapia antiretrovirale è associato ad una minore mortalità tra i pazienti che inizialmente erano sottopeso o normopeso, ma nessun beneficio significativo è stato dimostrato in pazienti che erano già sovrappeso oppure obesi (vedi Fig.6).

Il peso al baseline, la conta dei linfociti T CD4+ e i livelli di emoglobina sono stati fortemente associati all'aumento di peso (vedi Fig.7). L'aumento di peso è stato maggiore negli individui con malattia più grave, a prescindere dal peso al baseline.

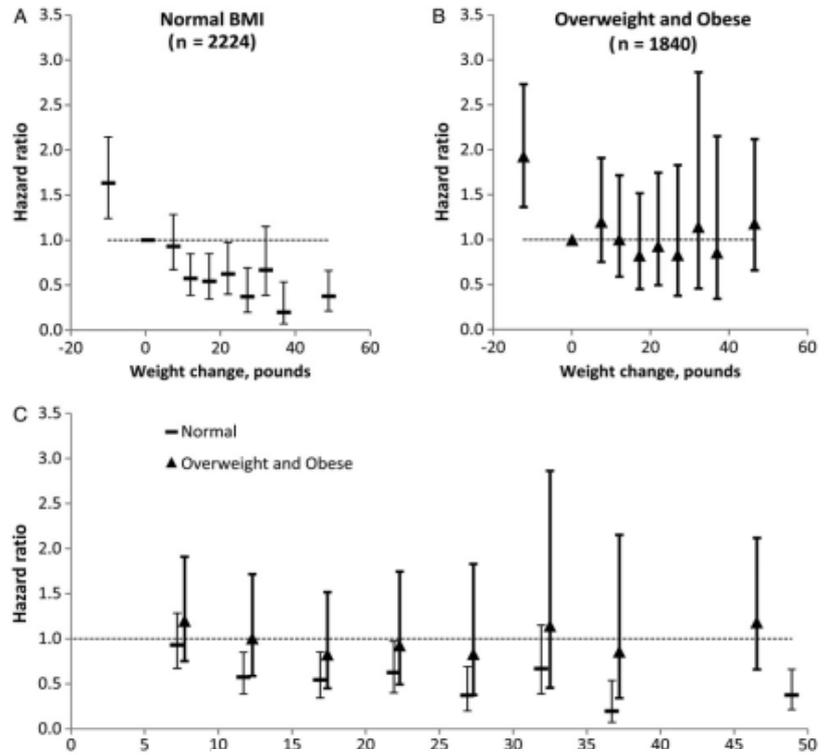


Figura 6: Associazione tra aumento di peso a 12 mesi ed Hazard Ratio per mortalità dopo 5 anni

Table 3. Factors Associated With Weight Change After Months of Antiretroviral Therapy

Predictor	β	(95% CI)	P Value
Weight change as continuous measure, multivariable linear regression model			
Intercept	4.6	(3.4–5.7)	<.0001
Age ≥ 50 y	-1.0	(-2.0, .0)	.046
Female sex	-1.6	(-4.6, 1.3)	.28
Black race	-1.4	(-2.4, -.4)	.007
Baseline BMI, kg/m ²			
Underweight (<18.5)	6.7	(4.5–8.9)	<.0001
Normal (18.5–24.9)	Ref		
Overweight (25–29.9)	-2.1	(-3.3, -1.0)	.0003
Obese (≥ 30)	-3.6	(-5.2, -2.0)	<.0001
CD4 count <100 cells/ μ L	7.8	(6.6–8.9)	<.0001
Hemoglobin <12 g/dL	8.3	(7.1–9.5)	<.0001
Protease inhibitor–based regimen	1.3	(.3–2.3)	.015
	OR	(95% CI)	P Value
Weight gain ≥ 10 pounds, multivariable logistic regression model			
Age ≥ 50 y	0.89	(.78–1.02)	.0915
Female sex	0.82	(.55–1.23)	.339
Black race	0.81	(.71–.92)	.00
Baseline BMI, kg/m ²			
Underweight (<18.5)	1.69	(1.26–2.26)	.001
Normal (18.5–24.9)	1.00		
Overweight (25–29.9)	0.89	(.76–1.04)	.133
Obese (≥ 30)	0.79	(.64–.98)	.0337
CD4 count <100 cells/ μ L	2.63	(2.28–3.04)	<.0001
Hemoglobin <12 g/dL	2.57	(2.21–2.99)	<.0001
Protease inhibitor–based regimen	1.14	(.99–1.30)	.0658

Figura 7: Fattori associati ad aumento di peso dopo mesi di terapia antiretrovirale

Con l'introduzione della ART si è evidenziata una notevole riduzione della morbilità e della mortalità nei pazienti HIV, in particolare una riduzione dell'incidenza di patologie opportunistiche e di altre condizioni AIDS-definienti come la *wasting syndrome* [13]. Tuttavia, si è osservata l'insorgenza di un nuovo quadro clinico, definito nel 1998 come sindrome lipodistrofica, caratterizzato da un insieme di alterazioni nutrizionali, quali dislipidemia e resistenza insulinica, e da cambiamenti nella distribuzione del grasso corporeo con perdita di grasso periferico accompagnata dall'accumulo di grasso centrale, che sappiamo essere correlato ad aumentato rischio cardiovascolare [14]. L'eziologia di questa sindrome non è ad oggi ancora del tutto chiarita, sembra essere multifattoriale e un ruolo importante è stato associato alla terapia antiretrovirale con PI o NRTI [9].

Negli ultimi anni, grazie ai nuovi regimi ART, si è osservato un progressivo miglioramento dello stato di benessere delle persone che vivono con infezione da HIV e perciò anche una riduzione dell'incidenza della sindrome lipodistrofica. Infatti, le nuove terapie antiretrovirali, rispetto a quelle passate, sopprimono meglio la replicazione del virus, sono meno tossiche, hanno barriere genetiche più potenti all'insorgenza di resistenze, hanno meno effetti collaterali e infine comportano anche un ridotto carico di pillole (Single Tablet Regimen-STR) [8]. Nonostante questo, si è gradualmente registrato un nuovo fenomeno metabolico paradossale nelle persone con infezione da HIV, rappresentato da un aumento di peso. L'origine di questo fenomeno sembra essere multifattoriale e ad oggi è ancora discusso quale effetto abbia nel paziente con infezione da HIV e perciò come valutarlo, come gestirlo e come eventualmente limitarlo [14].

1.3.1 Wasting syndrome e cause di weight loss

La *wasting syndrome* era una caratteristica identificativa precoce dell'infezione da HIV, originariamente chiamata "slim disease" in Africa, evidente soprattutto in epoca pre-antiretrovirale e caratterizzata da sintomi di deperimento non spiegati da altre cause.

Nel 1987, il Center for Disease Control and Prevention (CDC) ha incluso il wasting associato ad HIV nelle manifestazioni AIDS-definienti, dandone una prima definizione come associazione di:

- Perdita involontaria di >10% del peso corporeo basale
- Diarrea, febbre o astenia per ≥ 30 giorni, in assenza di una malattia concomitante [15].

Nella pratica clinica, il deperimento associato all'HIV è solitamente definito come qualsiasi perdita di peso involontaria, caratterizzata dalla perdita di massa muscolare negli uomini e da una perdita di massa muscolare e grassa nelle donne, che è predittiva della progressione della malattia e della mortalità [16].

L'eziologia della *wasting syndrome* è multifattoriale, e le cause possono includere le condizioni socio-economiche, l'accesso alle cure, fattori psicologici e complicanze mediche della ART [16].

I primi studi nutrizionali, eseguiti su pazienti in gravi condizioni ospedalizzati con AIDS prima della disponibilità di qualsiasi agente antiretrovirale, hanno dimostrato una forte correlazione tra l'entità della perdita di peso, la gravità della deplezione della massa cellulare corporea e la diminuzione di anni di vita. Questi studi sono stati eseguiti prima dell'identificazione dell'HIV come agente eziologico dell'AIDS e rappresentano la storia naturale dell'esaurimento dei tessuti all'inizio dell'epidemia a New York [17].

Una review pubblicata nel 2005 [16] riporta dati provenienti dalla coorte Nutrition for Healthy Living (NFLH), con l'obiettivo di descrivere la perdita di peso ed il wasting associati ad HIV durante l'epoca della terapia antiretrovirale. Sono stati studiati 881 adulti con infezione da HIV nell'area di Boston dal 1995 al 2005. Sono state analizzate le cause di perdita di peso, individuandone due principali categorie: l'inadeguato apporto di nutrienti e le alterazioni del metabolismo (vedi Fig. 8).

Category, symptom
Inadequate nutrient intake
Oral and upper gastrointestinal
Anorexia
Psychosocial-economic
Malabsorption
Altered metabolism
Uncontrolled HIV infection
Metabolic demands of HAART
Opportunistic infections or malignancies (AIDS-defining conditions)
Hormonal deficiencies (testosterone or thyroid)
Cytokine dysregulation

Figura 8: Cause di perdita di peso in persone con HIV[16]

Prendiamo in considerazione l'inadeguato apporto di nutrienti:

- *Dieta*. Nel contesto di questo studio sono stati redatti diari alimentari per 3 giorni in un totale di 516 partecipanti, stratificati per categorie in base alla conta T CD4+ (<200, 200-499 e >500 cellule/m³). È stato osservato

che il BMI ed il peso erano significativamente più bassi nelle categorie con bassa conta T CD4+ rispetto a quelle con più T CD4+, e che nella categoria con >500 cell/mm³ il BMI ed il peso non erano differenti da quelli della popolazione generale.

È stato inoltre riscontrato che gli uomini nella categoria <200 CD4+ necessitavano del maggiore importo calorico (calcolato in kilocalorie per kg di peso corporeo), e che le donne sono più soggette a inadeguato importo di nutrienti, dato che può essere spiegato dal basso status socioeconomico e dalla significativa presenza di utilizzatrici di droghe per via endovenosa, sia in passato sia attualmente.

- *Rapporto tra sintomi gastrointestinali e perdita di peso in acuto.*
- *Malassorbimento e disfunzioni gastrointestinali.* Le manifestazioni opportunistiche con diarrea severa causante *wasting syndrome* si osservavano nei primi momenti dell'epidemia HIV, mentre sono presenti raramente nell'era della terapia antiretrovirale. In ogni caso, la disfunzione gastrointestinale può ancora avere un ruolo nella perdita di peso durante l'infezione da HIV. Sono stati osservati casi di malassorbimento nell'88% della coorte NFHL: il 47,7% presentava un anormale assorbimento del D-Xilosio (che può essere usato come marker di assorbimento intestinale), e il 38,9% riporta almeno un episodio di diarrea nel mese precedente (dato osservato significativamente di più negli uomini che nelle donne).

Consideriamo ora le cause di perdita di peso da alterazione del metabolismo:

- *Rapporto tra carica virale e peso corporeo.* È stata esaminata la correlazione tra le oscillazioni di carica virale e lo stato nutrizionale: per i partecipanti allo studio che non usavano terapia antiretrovirale, per ogni log₁₀ di aumento di HIV-RNA si aveva una diminuzione del peso corporeo di 0,92 kg, mentre questo non si verificava negli individui che facevano uso di ART.
- *Aumento di consumo di energia a riposo.* È stato confermato un aumento di dispendio energetico a riposo di 90 kJ/die per ogni aumento di 1-log₁₀ copie/mL della carica virale, ed un aumento aggiuntivo di 339 kJ/die per chi riceveva ART. Questi risultati suggeriscono che la carica virale e la

ART hanno effetti indipendenti sul consumo di energia a riposo. L'aumentato metabolismo energetico può avere un ruolo, dunque, anche nell'epoca della ART, accompagnandosi alla redistribuzione del tessuto adiposo, in particolare nel quadro della lipodistrofia[18] .

- *Ruolo delle manifestazioni AIDS-definienti.* Nonostante per lungo tempo si pensasse che la perdita di peso in pazienti con infezione da HIV fosse correlata direttamente con episodi di infezioni opportunistiche o malignità [19], i dati della coorte NFHL suggeriscono che l'aumento di dispendio energetico causato dalle condizioni AIDS-definienti contribuisce poco alla perdita di peso.
- *Ruolo delle citochine infiammatorie.* Si è ipotizzato un ruolo delle citochine infiammatorie come IL6 e TNF_alfa nella *wasting syndrome*. In alcuni studi i livelli di TNF-alfa erano elevati in pazienti con AIDS[20], mentre studi successivi non hanno dimostrato alti livelli di TNF nel siero della maggior parte dei pazienti con AIDS, e non è nemmeno emersa una correlazione tra i livelli di TNF sierici con l'entità della perdita di peso [21].

Uno studio pubblicato nel 2011 dall'American Journal of Clinical Nutrition [22] ha distinto differenti pattern di perdita di peso correlata ad HIV in pazienti allo stadio IV dell'infezione. Sono stati studiati 30 soggetti di sesso maschile con infezione da HIV, e i cambiamenti di peso sono stati così categorizzati:

- Evento acuto di perdita di peso: perdita di almeno 4 kg di peso corporeo in meno di 4 mesi;
- Evento cronico di perdita di peso: perdita di 4 kg o più di peso corporeo in un periodo di 4 o più mesi, senza intercorrenti periodi di aumento di peso;
- Evento di aumento di peso: aumento di più di 4 kg in qualsiasi periodo di tempo;
- Evento di peso stabile: documentato se almeno di 4 mesi, con oscillazioni di <2 kg in periodi di 4-12 mesi e <4 kg in periodi oltre i 12 mesi.

In questo contesto sono stati individuati due pattern distinti di perdita di peso:

- Pattern 1: fasi di perdita di peso rapida e consistente, spesso in periodi di meno di un mese (vedi Fig. 9)
- Pattern 2: perdita di peso cronica e costante (vedi Fig. 10)

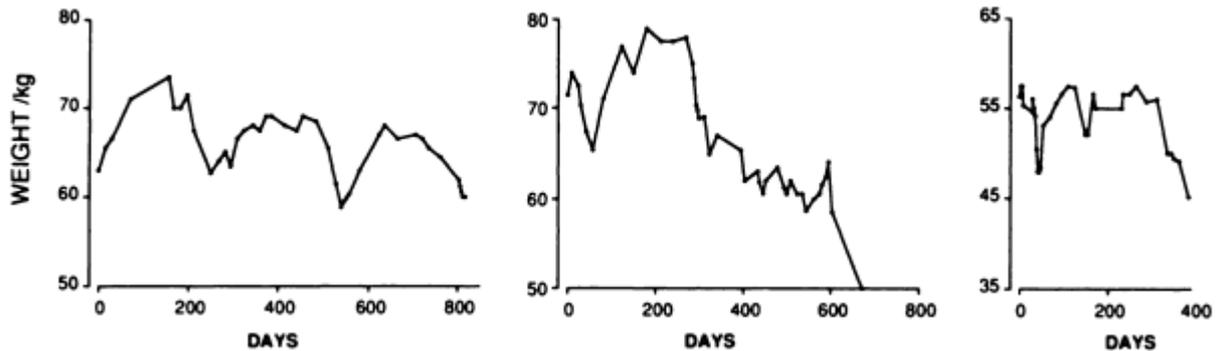


Figura 9: grafici basati sul peso dei soggetti 27,29 e 14, sulla stessa bilancia, dal momento della diagnosi di infezione allo stadio IV. Si vedono bruschi episodi di perdita di peso acuta, alcuni seguiti da episodi di recupero di peso. In ognuno di questi, alla perdita finale di peso, è seguita la morte.

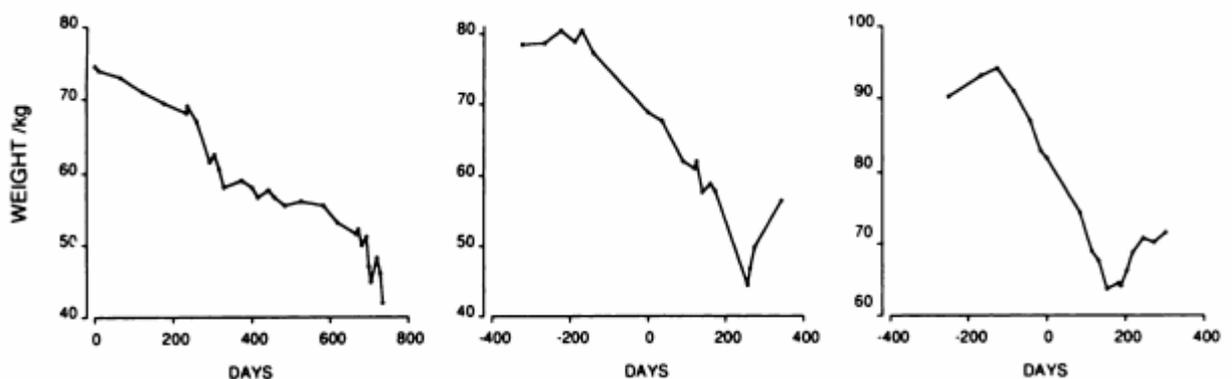


Figura 10: grafici basati sul peso dei soggetti 3,21 e 28, pesati sulla stessa bilancia. Si riscontra perdita di peso cronica e progressiva in periodi >4 mesi. Come giorno 0 è considerato quello di diagnosi di infezione al IV stadio.

Come risultato, sono stati riscontrati:

- 33 eventi acuti di perdita di peso in 18 individui. Circa la metà di questi eventi (52%) è stata seguita da recupero (nel 65% di questi si ritornava al peso immediatamente precedente l'episodio), mentre nell'altra metà (48%) non è stato recuperato peso: nel 69% di questi la perdita di peso è culminata con la morte, mentre nei restanti è susseguito un periodo di stabilità o si è instaurata una perdita cronica;
- 23 eventi cronici di perdita di peso;
- 13 episodi di peso stabile per più di 4 mesi;

- 35 episodi di aumento di peso, associati al recupero da manifestazioni opportunistiche.

Mettendo in relazione gli eventi di cambiamento di peso e le caratteristiche cliniche associate, si può concludere che:

- Esiste un'associazione tra eventi acuti di perdita di peso ed infezioni opportunistiche (soprattutto PCP, batteriemie, TBC) in quasi tutti i casi, specialmente infezioni non gastrointestinali (82%), ma anche gastrointestinali (tra cui diarrea) (30%);
- La perdita di peso cronica appare correlata a disturbi gastrointestinali (68%), soprattutto diarrea (50%).

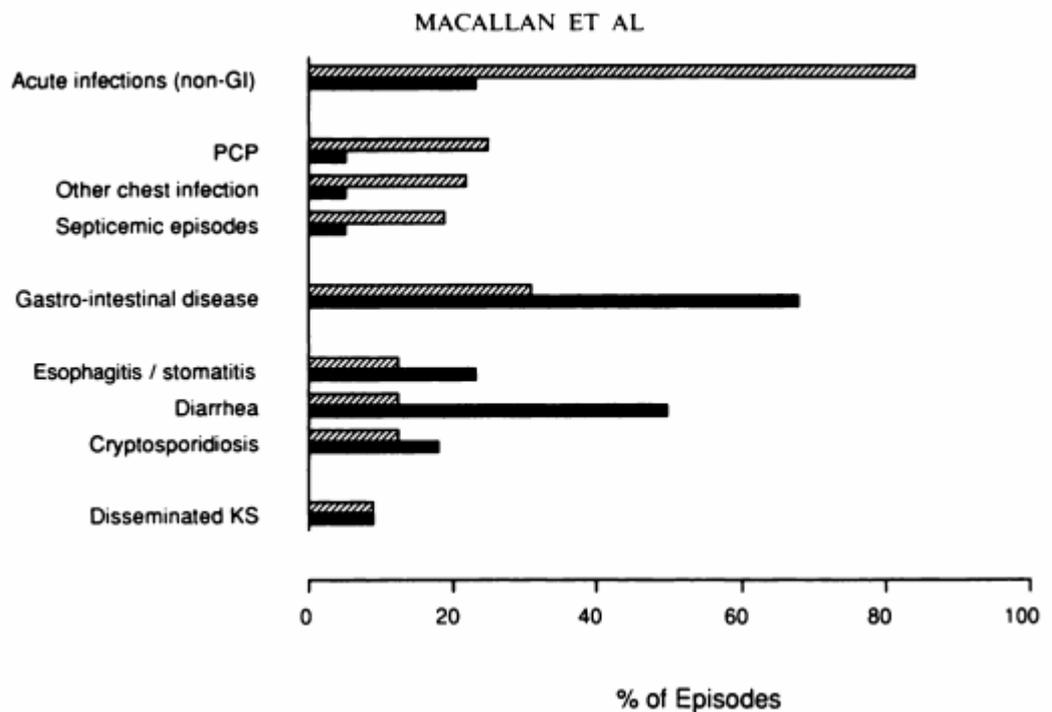


Figura 11: caratteristiche cliniche associate ad episodi di perdita di peso acuta in <4 mesi (colonne barrate) in confronto a episodi di perdita di peso cronica in 4 o più mesi (colonne nere).

La prevalenza della *wasting syndrome* associata all'HIV, la quale era del 30% nell'era pre-ART dell'epidemia di HIV, è oggi diminuita. Nonostante ciò, è ancora possibile riscontrarla in alcuni pazienti HIV, in particolare in chi fa uso di sostanze stupefacenti endovena, negli individui con insicurezza alimentare, alta carica virale e livelli di reddito basso [23].

1.3.2 Lipodistrofia

Circa due anni dopo l'introduzione della terapia antiretrovirale, sono stati descritti quadri di alterazioni metaboliche e di distribuzione anomala del tessuto adiposo determinanti cambiamenti della forma del corpo. Si trattava in particolare di pazienti in terapia con inibitori di proteasi (PI) che progressivamente presentavano assottigliamento del tessuto adiposo sottocutaneo (SAT) a livello delle guance, braccia e gambe, in associazione, ma non sempre, ad accumulo di tessuto adiposo viscerale (VAT) a livello dorsocervicale, mammario e dell'addome, lipomi sottocutanei, dislipidemia, insulino-resistenza, iperglicemia e/o diabete conclamato. Le anomalie metaboliche comprendevano iperlipidemia, resistenza all'insulina e acidosi lattica [24].

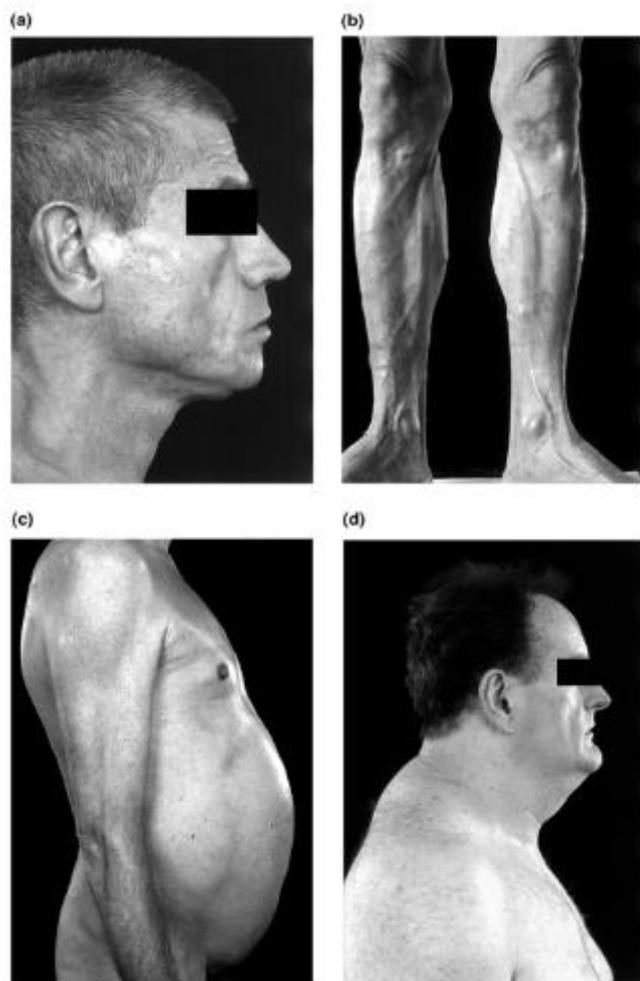


Figura 12: (A) lipoatrofia facciale con perdita di tessuto adiposo sottocutaneo (SAT) dalle regioni buccale, periorbitali e temporali. (B) lipoatrofia agli arti inferiori con preminenza di vene, tendini e malleoli (C) accumulo di tessuto adiposo viscerale evidente sull'addome disteso con lipoatrofia della regione glutea (D) accumulo di tessuto adiposo nella regione dorsocervicale, anche detto "gobba di bisonte"

Si è osservato che le caratteristiche cliniche non erano omogenee in tutti i casi: alcuni pazienti presentavano una lipoatrofia pura, altri un semplice accumulo di grasso e, infine,

un sottogruppo aveva un'immagine mista di entrambe le caratteristiche. Per questo motivo, per anni, non c'è stata nessuna definizione universalmente condivisa di sindrome lipodistrofica, e questo spiega la difficoltà nel determinarne la prevalenza e l'eziologia [25].

Svariati studi (vedi Fig. 13) hanno identificato fattori di rischio associati a lipodistrofia [26]. Fattori osservati consistentemente nelle varie coorti includono età avanzata, uso corrente e durata totale di uso di terapia antiretrovirale, soprattutto NRTI e PI, ma non NNRTI. Associazioni meno chiare sono state trovate con sesso, AIDS alla diagnosi, risposta dei CD4+ e della HIV-RNA alla terapia, basso peso prima dell'avvio della terapia, alti livelli di peptide-C e di trigliceridi dopo un anno di terapia, combinazione tra PI, ed uso degli analoghi della timidina.

Table 1. Factors associated with lipodystrophy in cohort and prospective studies.

Cohort [reference]	n	Antiretroviral therapy					HIV disease		Demographics			Metabolic parameters (increases)			
		PI now	↑ PI duration	NRTI now	↑ NRTI duration	NNRTI	CD4 cell	↑ HIV RNA	↑ Age	AIDS	Sex	Caucasian	Lactate	Lipids	Insulin resistance
Sydney [14]	221	+	+	+	+	-	-	-	-	-	ns	ns	+	+	+
Australia [15]	1348	+	+	+	+	-	-	+	+	LA, male	ns	-	+	+	+
HOPS [10]	1077	IDV	IDV	d4T	d4T	-	↑	+	+	-	+	ns	+	+	ns
Swiss [16]	1480	+	+	+	+	-	ns	-	-	-	ns	ns	+	+	ns
Aquitaine [17]	581	ns	+	ns	+	ns	-	-	LA	+	ns	ns	+	+	+
Italian [18]	2250	+	+	+	+	-	-	+	-	Female	ns	+	ns	ns	ns
Vancouver [19]	221	+	+	+	+	-	-	-	-	-	ns	ns	+	+	ns
Barcelona [20]	462	ns	+	ns	+	na	-	-	+	Female	ns	ns	ns	+	+
Germany [21]	115	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	ns	+	+	ns

↑, Increase; ↓, decrease; +, positive association with presence of HIV lipodystrophy; -, negative association with presence of HIV lipodystrophy; d4T, stavudine; HOPS, HIV Outpatient Study; IDV, didanosine; LA, lipodystrophy; na, not applicable (no patient in this cohort received a NNRTI); NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; ns, not studied; PI, protease inhibitor; PI/NRTI now, subject on PI/NRTI containing regimen at time of study; PI/NRTI duration, total length of exposure to stated class of drug.

Figura 13: fattori associati a lipodistrofia in studi di coorte e prospettici

Oltre agli effetti a livello estetico e di riflesso psicologico di questi accumulo adiposi anormali, la principale preoccupazione per questi pazienti risiede nell'aumentato rischio di eventi cardiovascolari prematuri determinati dagli effetti metabolici, particolarmente l'iperlipemia e l'insulino-resistenza, che hanno un ruolo nella promozione dell'aterogenesi [24].

Lipodistrofia e alterazioni del metabolismo glucidico. Gli adipociti secernono ormoni quali adiponectina, leptina e resistina, coinvolti in numerose vie metaboliche. È stato dimostrato, ad esempio, che la diminuzione dei livelli di adiponectina è associata all'insorgenza di resistenza insulinica. Non è noto se le anomalie metaboliche siano dovute a una ridotta massa di tessuto adiposo o a un cambiamento nell'espressione ormonale dello stesso, ma si è osservato che nei pazienti con HIV con lipoatrofia periferica e lipoipertrofia centrale si ha una diminuzione dei livelli di adiponectina e di leptina, e di conseguenza un parallelo aumento della resistenza insulinica [27].

Importante anche notare che i pazienti naïve al trattamento che durante la terapia antiretrovirale hanno sviluppato notevoli cambiamenti nella composizione corporea e modificazioni metaboliche presentano un polimorfismo a singolo nucleotide nel gene resistina, che è stato collegato invece allo sviluppo di diabete mellito [28].

Lipodistrofia e alterazioni del metabolismo lipidico. Una premessa fondamentale è che le persone con infezione da HIV hanno, rispetto ai controlli, più alti livelli di trigliceridi e più bassi livelli di colesterolo sia LDL sia HDL indipendentemente dalla quantità di tessuto adiposo [29].

Data l'associazione del tessuto adiposo totale con la dislipidemia nella popolazione generale, è stato condotto lo studio FRAM (Fat Redistribution and Metabolic Changes in HIV Infection) [29], dove uno degli obiettivi principali è stato quello di definire la relazione tra le rilevazioni del volume del tessuto adiposo regionale, rilevato mediante risonanza magnetica, e i livelli di trigliceridi a digiuno, di LDL-C e di HDL-C. Questa comparazione è stata attuata mediante misurazioni in un gruppo di persone con infezione da HIV rispetto a controlli senza infezione HIV.

Figure 2 A (Triglycerides): Multivariable association of regional adipose tissue with lipid and lipoprotein levels in HIV-infected and Control men (not age restricted)

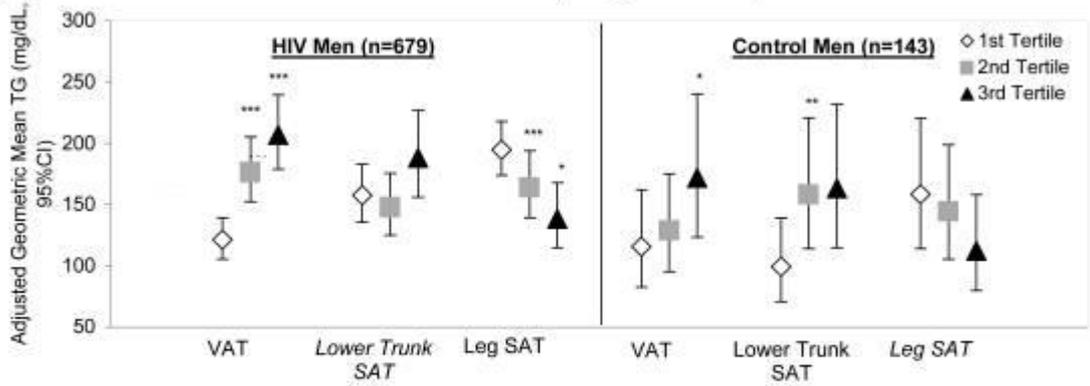


Figure 2B (LDL Cholesterol):

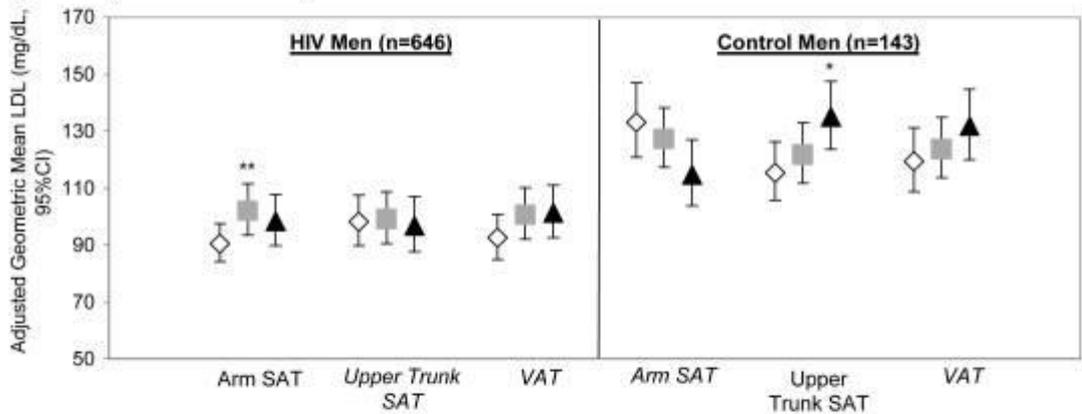


Figure 2C (HDL Cholesterol):

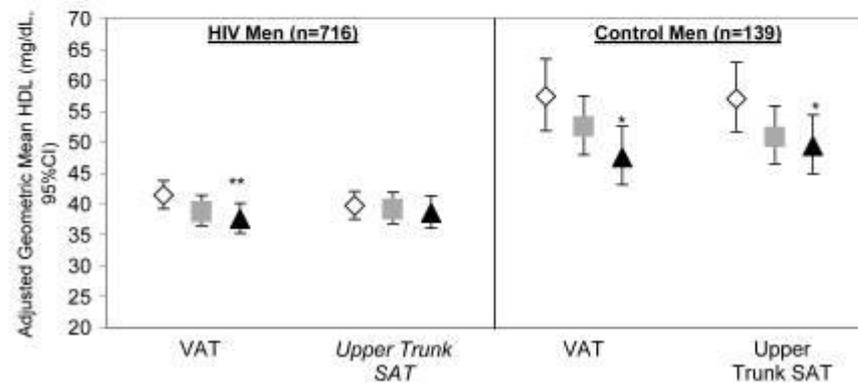


Figura 14: associazione tra tessuto adiposo regionale e livelli di lipidi in persone infette da HIV e controlli sani

Da questo studio è emerso che avere una maggiore quantità di grasso viscerale comporta avere valori di trigliceridi più elevati e valori di HDL-C inferiori. La presenza di una riduzione a livello del tessuto sottocutaneo misurato a livello della gamba, di particolare interesse a causa della prevalenza della lipoatrofia associata all'HIV, è invece correlata ad un aumento dei livelli di trigliceridi.

1.3.3 Weight gain

Negli ultimi anni, le nuove terapie antiretrovirali hanno determinato il superamento dell'effetto collaterale della lipodistrofia, con un progressivo miglioramento dello stato di benessere delle persone che vivono con infezione da HIV.

Di pari passo, si è registrato il fenomeno metabolico paradosso dell'aumento del sovrappeso e dell'obesità, la cui origine sembra essere multifattoriale ma potenzialmente legata all'invecchiamento della popolazione e all'utilizzo di alcuni nuovi farmaci utilizzati nel trattamento dell'infezione [14].

Ruolo dell'invecchiamento. L'invecchiamento costituisce di per sé un fattore di rischio per l'aumento di peso: nella popolazione generale si assiste a un progressivo incremento di peso (circa 0,5 kg/anno) dalla giovane età fino all'età anziana, quando, a causa della perdita di massa magra, la curva del peso tende a invertire il suo andamento declinando [14]. All'andamento del peso corporeo, nel corso della vita, contribuiscono, oltre all'età cronologica, anche altre caratteristiche quali il sesso, l'etnia e l'area geografica in cui si vive (Fig. 15) [30].

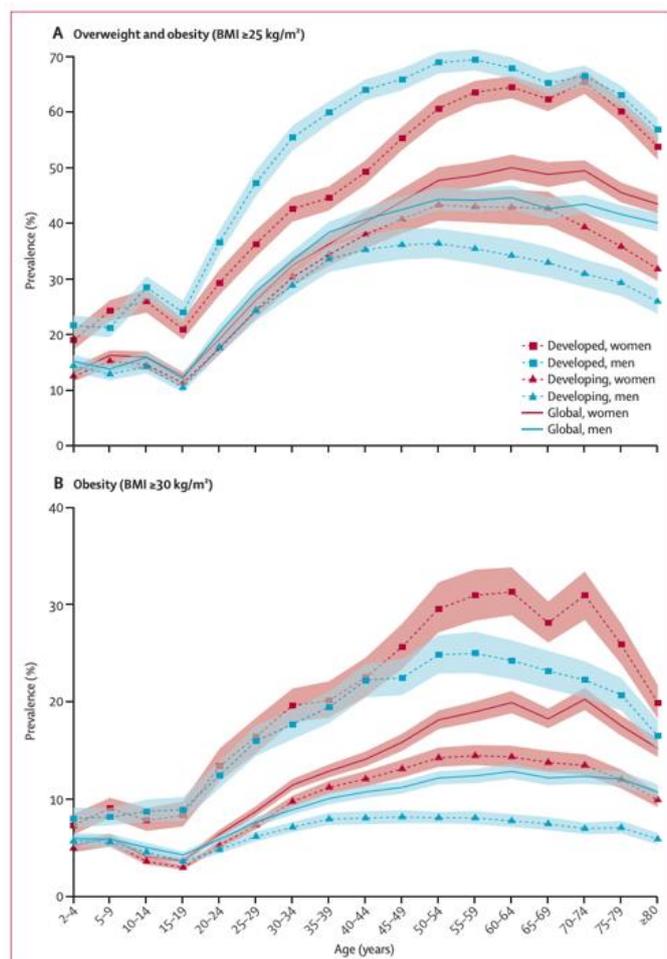


Figura 15: prevalenza di condizioni di sovrappeso e di obesità, divisi per sesso ed età

Oggi, di fronte ad un aumento di peso nel paziente con infezione da HIV, bisogna tenere in considerazione che non è sempre attribuibile a fattori virali o terapeutici, ma una certa quota di obesità e sovrappeso è attesa indipendentemente da essi, in linea con quanto atteso nella popolazione generale.

L'invecchiamento quindi spiega, almeno in parte, l'aumento di peso dei pazienti. Questo fatto, però, non rende meno rilevante il problema, in quanto l'aumento di peso e l'invecchiamento rappresentano due fattori predisponenti nei confronti dell'insorgenza di problematiche cardiovascolari [14].

Ruolo della terapia antiretrovirale

Gli *INSTI* sono attualmente la classe di farmaci più utilizzata nella terapia di prima linea e nelle strategie di switch, grazie alla loro elevata efficacia e tollerabilità. Tuttavia, recenti report hanno evidenziato la possibilità di un inatteso aumento del peso corporeo in corso del loro utilizzo in terapia [14], a partire dalle prime segnalazioni verificatesi in pazienti in trattamento con dolutegravir e riportate da Amélié Menard e colleghi in una lettera inviata ad AIDS nel 2017 [31]: nel loro studio, il 7% delle interruzioni di DTG per effetti avversi era motivata da un eccessivo aumento di peso (tra i 4 e i 12 kg). Sono stati condotti diversi studi per capire l'associazione tra incremento di peso e uso di INSTI, in particolare DTG, sia nel paziente naive che nel paziente experienced.

Per quanto riguarda il paziente naive, possiamo citare due importanti studi:

- Nel trial NAMSAL [32], 310 pazienti in terapia di prima linea con DTG hanno incrementato il proprio peso in media di 5 kg all'anno, mentre 303 pazienti in trattamento con EFV avevano un aumento in media di 3 kg/anno. L'obesità è stata riscontrata nel 12% dei pazienti in terapia con DTG e nel 5% dei pazienti in terapia con EFV.
- Nello studio ADVANCE [33], dopo 48 settimane, i pazienti in terapia con DTG associato a tenofovir alafenamide/emtricitabina (TAF/FTC) sono aumentati in media di 6 kg (con un picco di 10 kg osservato nelle donne), rispetto ai pazienti in terapia con DTG + tenofovir disoproxil fumarato, aumentati in media solo di 3 kg, e ai pazienti in terapia con TDF/FTC/EFV, con incremento inferiore ai 2 kg.

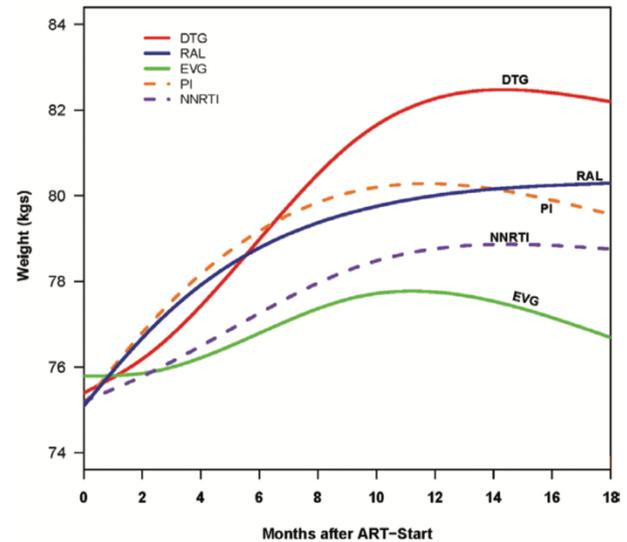
Nei pazienti experienced, invece, i dati sottolineano un incremento di peso più modesto rispetto al naive. I risultati non sono sempre univoci, e, inoltre, dopo correzione dell'analisi per potenziali confondenti e sulla base del confronto con altri INSTI, non si è confermato un particolare ruolo di dolutegravir nell'aumento di peso nello switch [14].

Per quanto riguarda gli altri inibitori dell'integrasi in uso, i dati sono meno conclusivi:

- Bictegravir: sembra essere accomunato al DTG, oltre che per l'elevata efficacia, per l'effetto collaterale di possibile aumento di peso. In una pooled analysis [34] sui trials che esaminano il suo utilizzo in prima linea si è evidenziato un incremento di peso a 96 settimane di terapia di circa 4 kg sia nei pazienti in trattamento con BIC che in quelli che assumevano DTG, ed entrambi i gruppi avevano un aumento maggiore rispetto a quello registrato in corso di EVG (poco inferiore ai 3 kg).
- Elvitegravir: è stato esaminato in differenti studi ma ad oggi non vi è ancora chiarezza sul suo ruolo nel weight gain. Rispetto agli altri INSTI sembra essere il meno gravato dall'effetto sul peso, d'altra parte non tutti gli studi hanno escluso un suo ruolo nell'incremento di peso. Un lavoro del 2019 [35] ha effettivamente riscontrato un aumento di peso dopo lo switch a EVG: 693 pazienti precedentemente in regimi non contenenti INSTI hanno infatti sviluppato un significativo incremento di peso nell'anno successivo all'avvio di TAF/FTC/COBI/EVG rispetto al confronto con l'anno precedente. Non si può escludere, tuttavia, un effetto del TAF su questi risultati.
- Raltegravir: in studi di switch [36] si è osservato un aumento di peso simile a quello in corso di DTG. Nel paziente naive, nella coorte NA-ACCORD le proiezioni di incremento corporeo a 2 anni, calcolate su 24.000 pazienti in terapia di prima linea mostrano un incremento maggiore per DTG e RAL (+6kg e +5kg) rispetto a EVG (+4 kg), e, ancora una volta, maggiore incremento del peso in terapia con INSTI rispetto a PI e NNRTI [37]. Tuttavia, nello switch, il passaggio a terapia con RAL è stato associato a minore incremento di BMI rispetto a quello riscontrato nei pazienti che passano all'inibitore delle proteasi (darunavir) [14].

Questo studio [37] pubblicato nel 2020 ha rilevato che l'aumento di peso a breve termine, dopo l'inizio della ART, varia tra i diversi tipi di INSTI (vedi fig. 16). I pazienti che iniziano regimi a base di DTG hanno un rischio più elevato di aumento di peso a breve termine, mentre tale rischio tra coloro che hanno iniziato regimi a base di EVG è minimo.

Figura 16: effetti sul peso in 18 mesi dall'inizio della ART



Inibitori della proteasi

È stato studiato l'aumento di peso a partire dalle segnalazioni di sindrome lipodistrofica: a differenza degli INSTI, i PI sono implicati anche nella genesi dell'ipercolesterolemia, dell'ipertrigliceridemia e della resistenza insulinica.

Possiamo citare un lavoro [38] basato sul database prospettico SCOLTA, con l'obiettivo di valutare l'impatto sul profilo lipidico dello switch da un regime basato su EFV o su PI/r ad un regime basato su RPV o su INSTI. Come risultato, lo switch da PI/r a INSTI ha dimostrato vantaggi sui valori di colesterolo totale e sul rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL, e lo switch a EVG ha dimostrato un effetto anche sui valori di LDL (Fig. 17).

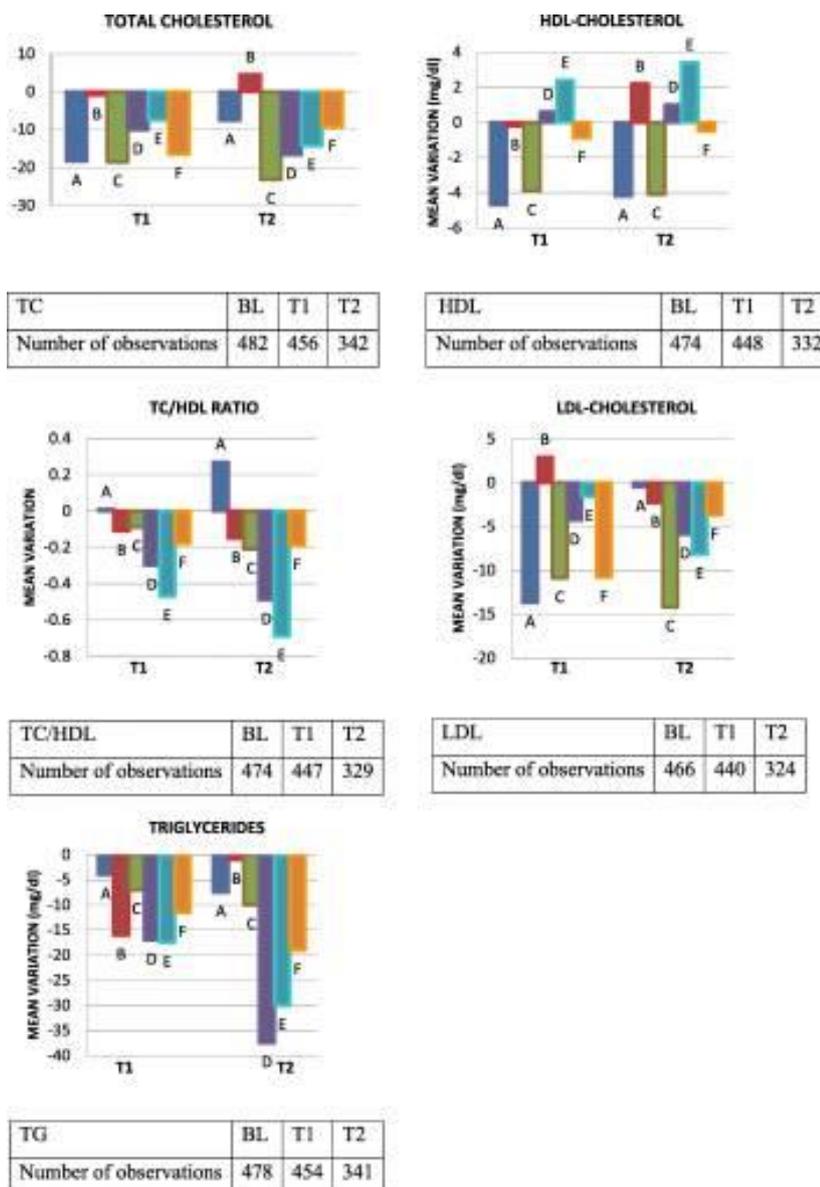


Figura 17: osserviamo qui le variazioni in media di colesterolo totale (TC), colesterolo HDL, rapporto TC/HDL, colesterolo LDL e trigliceridi (TG), dal baseline (BL) a 6 e 12 mesi di follow up (T1 e T2) per ogni gruppo di switch studiato. Si notano in particolare ottimi risultati nei gruppi di switch da regimi contenenti PI (D: switch da 2NRTI + PI a 2NRTI + DTG; E: switch da 2NRTI + PI a 2NRTI + EVG; F: switch da 2NRTI + PI a 2NRTI + RPV).

I dati delle coorti nordamericane NA-ACCORD hanno riportato un aumento di peso nei pazienti naïve apparentemente maggiore in chi assume INSTI rispetto ai PI, ma in assenza di una significatività statistica consistente nei multipli timepoint considerati, diversamente da quanto osservato nei pazienti in NNRTI, nei quali si è denotato un incremento minore rispetto ai pazienti INSTI-based durante tutta l'osservazione longitudinale dello studio (fig.4) [37].

Allo stesso modo i dati di una coorte italiana, composta da 680 pazienti naïve alla terapia antiretrovirale, hanno evidenziato un aumento di peso non dissimile in chi avviava un regime contenente DRV rispetto ad inibitori dell'integrasi [39].

Per quanto riguarda, invece, lo switch terapeutico in pazienti con carica virale soppressa, il passaggio a terapie con DRV è stato associato ad un maggiore incremento di BMI rispetto a RAL[40]. Non sembrano esserci, invece, differenze nei cambiamenti di peso registrati nei pazienti che effettuavano uno switch a trattamento con DRV/r o DRV/cobi [41].

Al contrario, in uno studio americano condotto su 3468 pazienti e presentato alla Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2019, è stato proprio lo switch a regimi non contenenti PI a costituire un fattore di rischio per un eccessivo incremento di peso rispetto ad altri regimi.

In conclusione, si può quindi affermare che l'effettivo ruolo dei PI sull'aumento di peso sembra più significativo nel naïve che non nel paziente experienced ed è maggiormente evidente quando confrontato con i vecchi NNRTI, farmaci considerati neutrali sull'effetto *weight gain* [14].

Gli **NNRTI** sono generalmente considerati neutrali sul versante *weight gain*. Sono stati dunque utilizzati soprattutto come confronto per gli studi su altre classi di farmaci. Ad esempio, nel già citato studio ADVANCE [33], i pazienti in EFV incrementavano il loro peso di circa 1,2 kg in 96 settimane, risultato significativamente inferiore ai gruppi in terapia con DTG+TDF/FTC (4 kg) e DTG + TAF/TC (6 kg). Nonostante i pazienti in EFV non siano esenti da aumento di peso corporeo, la significativa differenza con altre classi ha supportato un effetto neutro di questo farmaco sul peso.

I nuovi NNRTI (rilpivirina, RPV e doravirina, DOR) sono farmaci molto diversi da EFV dal punto di vista degli effetti collaterali, e quanto riscontrato sul piano metabolico per EFV non sembra automaticamente trasferibile anche a questi nuovi farmaci, sia per quanto riguarda il profilo lipidico sia per quanto riguarda i dati sul peso corporeo. Dopo tutto, i pazienti in RPV e DOR sembrano incrementare maggiormente il loro peso rispetto a quelli in EFV[14].

Tra i *backbones*, in passato ABC/3TC e TDF/FTC erano ritenuti farmaci con effetto neutrale su peso, BMI e massa magra, ma successivamente è stato evidenziato come sia ABC che TDF fossero associati a maggior incremento ponderale rispetto ad AZT in prima linea.

Nell'analisi pubblicata nel 2019 da Paul Sax (già citata a proposito del BIC), sui dati di sei trial clinici risulta che, a 96 settimane, i pazienti che acquistano più peso sono quelli in terapia con TAF (+4kg), seguiti da coloro che assumono ABC (+3 kg), TDF (+2 kg) e infine pazienti in AZT (<0.4 kg) [34].

Questi risultati sono in linea con quelli del trial ADVANCE [33], dove i pazienti in TAF + DTG incrementavano maggiormente il proprio peso in 48 settimane (6 kg) rispetto ai pazienti con TDF + DTG (4 kg). È stato inoltre riportato un aumento di massa grassa a carico di tronco e arti a 96 settimane, maggiore in pazienti in trattamento con TAF rispetto a TDF.

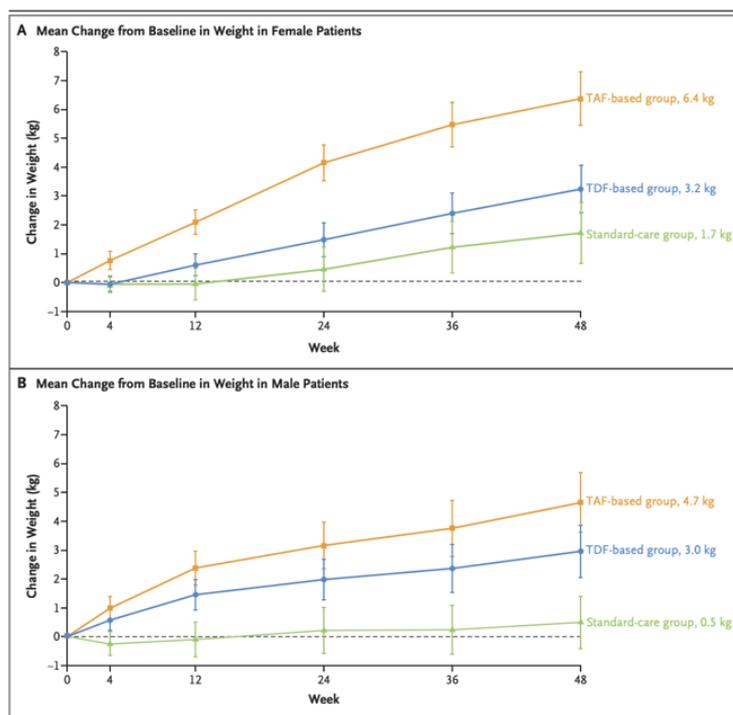


Figura 18: Andamento del peso nel tempo, misurato in incremento dal peso basale in pazienti donne (A) e uomini (B)

Sono stati presentati dati su un ruolo di TDF e TAF nell'aumento di peso in un poster del registro SCOLTA ad EACS 2019, i quali hanno dimostrato come entrambi i farmaci, in associazione a DTG, fossero correlati a un rischio di aumento di peso significativo (definito come aumento maggiore del 7%), rispettivamente di due e di quattro volte superiore rispetto al backbone ABC/3TC [42]. Tuttavia, in questo studio, l'incremento di peso avveniva prevalentemente nei pazienti naive, mentre pochi dati erano disponibili sullo switch.

Gli studi di switch sull'effetto dei backbone nell'aumento di peso sono a tutt'oggi carenti, ma qualche dato è stato raccolto su TAF in studi di coorte retrospettivi, che hanno effettivamente confermato un maggior aumento di peso dopo lo switch a TAF rispetto a chi rimaneva in TDF.

Tuttavia, nel campo dei backbone, gli studi non sono ad oggi ancora conclusivi, anche se si conferma un più evidente aumento di peso nei pazienti naïve ed un incremento decisamente meno importante negli switch, indipendentemente dai farmaci in studio [14].

Ruolo di altri fattori di rischio. In Fig. 19 sono riportati altri fattori di rischio per aumento di peso in pazienti che iniziano ART, secondo l'analisi di Paul Sax [34].

Table 3. Risk Factors for Any Weight Gain in Individuals Initiating Antiretroviral Therapy

Variable	Difference, kg	(95% CI)	PValue
CD4 count (<200 vs ≥200 cells/μL)	2.97	(2.81–3.13)	<.001
IV drug use (no vs yes)	1.41	(.97–1.85)	<.001
Race (black vs non-black)	0.99	(.87–1.11)	<.001
HIV RNA (>100K vs ≤100K copies/mL)	0.96	(.84–1.08)	<.001
Symptomatic HIV (yes vs no)	0.51	(.36–.65)	<.001
Sex (female vs male)	0.23	(.07–.4)	.006
Age (<50 vs ≥50 y)	0.22	(.07–.37)	.004
BMI			
Obese vs normal	0.21	(.06–.36)	.005
Overweight vs normal	0.24	(-.36 to -.13)	<.001

Stepwise model selection was used to identify baseline risk factors associated with weight gain in individuals initiating antiretroviral therapy, resulting in the inclusion of the above 8 baseline risk factors in the mixed-effect model. Difference, 95% CI, and P-values were determined from the mixed-effect model including these 8 baseline risk factors and visit as fixed effects and participants as a random effect.

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; HIV, human immunodeficiency virus; IV, intravenous.

Figura 19: fattori di rischio per aumento di peso in individui che iniziano ART

In particolare:

- La conta T CD4+ al basale ha mostrato la più forte associazione con l'aumento di peso in analisi multivariata: partecipanti con una conta di CD4 al basale <200 cell/mm³ hanno guadagnato in media 2,97 kg in più rispetto ai partecipanti con CD4 al basale ≥200 cell/mm³ (IC 95%, 2,81-3,13, p <0,001). Inoltre, gli aumenti della conta dei CD4 e del peso nel tempo sono strettamente correlati.
- Uso di droghe ev: i partecipanti che non ne facevano uso al baseline hanno guadagnato 1,41 kg in più rispetto a quelli che le usavano (95% CI, 97-1,85; p<0,001)
- Un HIV RNA al basale elevato (>100.000 copie/mL) è associato a un aumento di peso medio maggiore di 0,96 kg (IC 95% 0,84-1,08, p <0,001)

- I partecipanti con HIV o AIDS sintomatico hanno guadagnato 0,51 kg in più rispetto a quelli con HIV asintomatico (95% CI 0,36 - 0,65, $p < 0,001$).
- L'etnia afroamericana è associata ad un più elevato aumento di peso, con un aumento medio maggiore di 0.99 kg rispetto ai partecipanti non di etnia afroamericana (95% CI 0,87-1.11, $p < 0.001$).
- Infine, sesso femminile, età < 50 anni e una condizione di obesità al baseline hanno mostrato correlazioni minori, ma significative, con l'aumento di peso.
- La stratificazione per sesso e etnia ha rivelato il maggior aumento di peso tra le partecipanti femmine afroamericane, seguite dai partecipanti maschi afroamericani (Fig. 20).

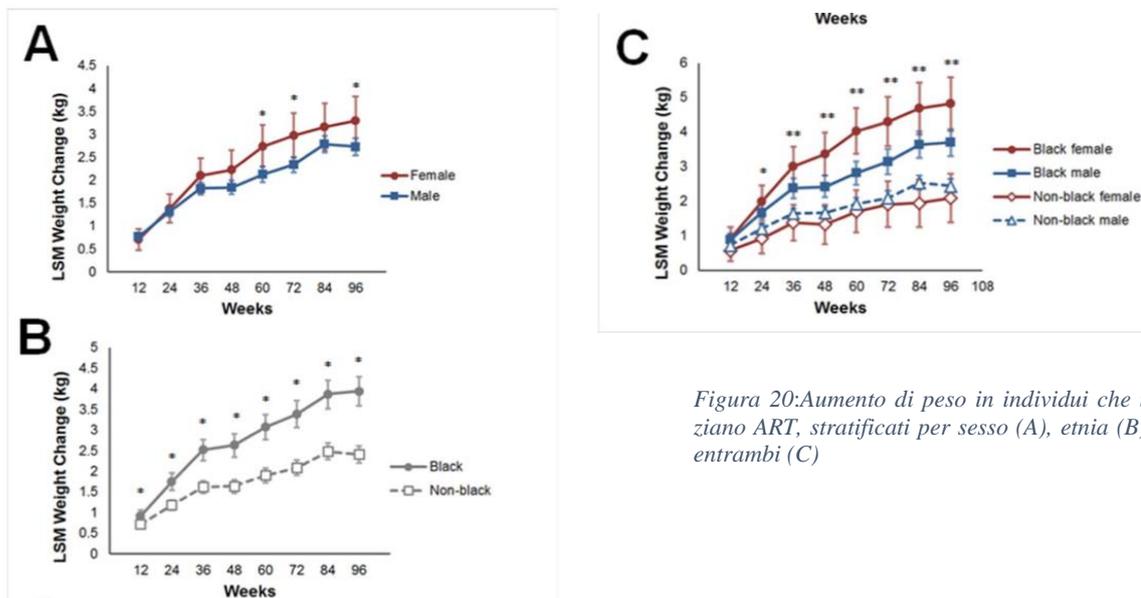


Figura 20: Aumento di peso in individui che iniziano ART, stratificati per sesso (A), etnia (B), o entrambi (C)

In conclusione: i dati attualmente disponibili, seppure indicativi di un maggior rischio di incremento del peso con i più moderni regimi ART rispetto a quelli vecchi, non sono tali da sopportare un ritorno a terapie meno efficaci o meno tollerate, e mancano tutt'ora evidenze sulla correlazione tra l'aumento di peso nei diversi regimi ART ed il rischio di patologie cardiovascolari o la mortalità, che invece sono notoriamente correlati a regimi ART non ottimali ed un fallimento nel controllo virologico [14].

1.4 Pandemia Sars-Cov-2 e aumento di peso

Il COVID-19 è una sindrome multiorgano causata dal coronavirus SARS-CoV-2. Nel dicembre del 2019, il virus viene trasmesso da animali all'uomo al mercato del pesce di Huanan, e si diffonde rapidamente dalla città di Wuhan (nella provincia cinese di Hubei), successivamente nel mondo [43].

Dati i crescenti tassi di notifica dei casi sia in Cina sia in altri Paesi, l'11 marzo 2020 la World Health Organization dichiara lo stato di pandemia [44].

Per contrastare l'infezione, all'inizio di Marzo 2020, il Governo Italiano decide di introdurre stringenti misure di contenimento: vengono proibiti raduni, eventi attività ed incontri non strettamente necessari [45]. Misure restrittive sono state adottate in più di 100 altri Paesi [46].

L'introduzione del lockdown porta ad un cambio improvviso e radicale nelle abitudini e nello stile di vita della popolazione. Sono stati individuati due ambiti principali in cui le misure restrittive hanno influenzato le abitudini di vita:

- 1) Il rimanere a casa: sono stati introdotti l'educazione digitale, lo smart working, limitazioni all'attività fisica sia in palestra sia all'aperto;
- 2) L'accumulare scorte di cibo, per limitare i viaggi al supermercato [45].

Inoltre, l'interruzione delle precedenti routine lavorative è risultata in sentimenti di noia, associati ad un maggiore consumo di calorie [47].

Questi fattori, uniti all'impatto della pandemia come stressor psicologico ed emotivo, hanno determinato aumenti di peso corporeo e di BMI nella popolazione. Alcuni autori hanno parlato di "covibesity" per descrivere questo fenomeno [48].

Possiamo citare diversi studi italiani a riguardo.

Tra il 15 Aprile ed il 4 Maggio 2020 (quest'ultima data coincide con la sospensione delle restrizioni del primo periodo di lockdown) è stata condotta un'indagine tra abitanti dell'Italia del Nord, l'area italiana più colpita dalla pandemia nel 2020. I partecipanti all'indagine hanno compilato un questionario pubblicato su piattaforme social: la newsletter dell'IRCCS Istituto Auxologico Italiano, condivisa anche sulle piattaforme Instagram e Facebook. Il questionario anonimo includeva 31 domande su dati al baseline (come età, sesso, livello di scolarità, situazione lavorativa, numero di persone coabitanti,

grandezza dell'abitazione, presenza di patologie croniche, incidenza di infezione COVID-19 nel soggetto o in parenti ed amici, abitudine al fumo, ore settimanali di attività fisica, peso e altezza) e su cambiamenti durante il lockdown (peso, qualità del sonno, attività fisica, consumo di sigarette, appetito, acquisto e consumo di cibo, uso di integratori).

Di 490 soggetti maggiorenni che hanno compilato il questionario:

- *Qualità del sonno.* Il 43% riporta sintomi di insonnia o insonnia persistente di nuova insorgenza, mentre rispettivamente il 43% ed il 13% riferiscono qualità del sonno invariata e migliorata;
- *Attività fisica.* Il 22% del campione riferisce di aver aumentato l'attività fisica durante il lockdown. Tra i soggetti considerati "attivi" (cioè soggetti che praticavano più di 2 h di attività fisica a settimana) prima della pandemia, il 14% ha continuato in modo invariato, il 50% ha ridotto le ore di attività fisica, il 18% è diventato inattivo ed un altro 18% ha aumentato le ore di attività fisica. Al contrario, il 27% dei soggetti che conducevano una vita sedentaria prima del lockdown ha iniziato a praticare attività fisica.
- *Abitudini alimentari.* Un 42% del campione riferisce di aver aumentato il consumo di cibo. In questo sottogruppo è aumentato il consumo di snack fuori pasto, e come determinanti principali della scelta dei cibi da consumare sono stati indicati "il bisogno di mantenere costi bassi" e "cucinare per passare il tempo".
- *Aumento di peso.* Tra i 408 soggetti che dichiarano di essersi pesati, il 42% ha riscontrato un peso stabile, il 39% un aumento di peso (il 79% di questi è tra quelli che riportano un aumentato consumo di cibo), ed il 19% ha notato perdita di peso [49].

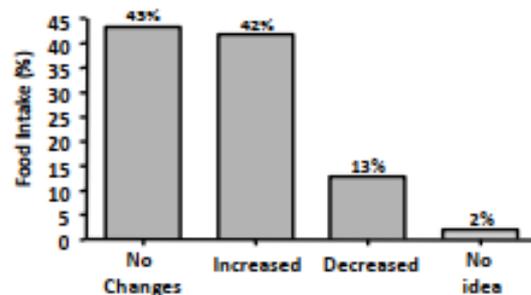
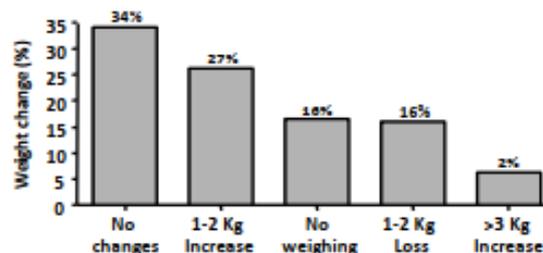


Figura 21: variazioni della quantità di cibo consumato durante il lockdown

Figura 22: variazioni di peso corporeo durante il lockdown



Un altro sondaggio anonimo, proposto tramite social media, citato dalla rivista di agricoltura Olio Officina e diffuso anche tra contatti personali degli studenti di Medicina dell'Università di Padova, ha indagato, dal 3 al 14 Aprile 2020, le abitudini alimentari degli italiani. Tra i risultati, si è osservato che il 52% dei partecipanti ha consumato più cibo durante il lockdown, ed il 19,5% ha riscontrato un aumento di peso. È stato osservato un aumento nel consumo, in particolare, dei cosiddetti “comfort foods”: cioccolato, gelato, dolci, snack salati [50].

È interessante studiare l'impatto della pandemia e del conseguente cambio di abitudini non solo nella popolazione generale, ma anche in diversi sottogruppi di persone, come i pazienti con diagnosi di patologie psichiatriche.

In un lavoro condotto al Policlinico Umberto I di Roma, tra il 25 Aprile ed il 10 Maggio 2020 sono stati somministrati questionari, focalizzati sul cambio di abitudini alimentari durante il periodo di lockdown, a pazienti obesi e sovrappeso in cura al Centro di Alta Specializzazione per la Cura dell'Obesità e delle malattie correlate (CASCO). I partecipanti sono stati divisi in due categorie, a seconda della presenza o meno di diagnosi di patologie psichiatriche (disturbi alimentari, disturbi dell'umore, disturbi d'ansia, abuso di sostanze, disturbi psicotici).

Si è osservato un aumento di peso in quasi il 50% (31/63) dei partecipanti senza una diagnosi di patologia psichiatrica, e nel 66% (31/47) dei soggetti con diagnosi di patologia psichiatrica. Per i soggetti senza diagnosi di pertinenza psichiatrica, il maggior predittore di aumento di peso è stato individuato nello stress psicologico, di cui un effetto è stato l'aumento degli episodi di consumo di cibo notturni. Il 60% dei pazienti sovrappeso ed obesi senza una pregressa diagnosi di *night eating syndrome* (NES, o sindrome da alimentazione notturna) ha riportato episodi molto più frequenti di alimentazione notturna durante il lockdown. Questa scoperta suggerisce che lo stato di lockdown potrebbe aumentare la prevalenza di disturbi alimentari, soprattutto la NES, in persone senza storia

precedente di *binge eating*. Per quanto riguarda i pazienti con diagnosi di tipo psichiatrico, non è stato lo stress il maggior predittore di aumento di peso, ma i comportamenti di *binge eating* già precedentemente manifesti [51].

1.5 Razionale e scopo dello studio

In un contesto in cui, come detto sopra, la prevalenza degli stati di sovrappeso e di obesità sta aumentando delle persone con infezione da HIV, è interessante andare a valutare quanto la pandemia abbia (e continui ad avere) un ruolo nell'aumento del peso di questi pazienti. Lo studio, a carattere retrospettivo, ha l'obiettivo di caratterizzare l'aumento di peso nelle persone sovrappeso ed obese con infezione da HIV e l'impatto dell'esposizione ai diversi regimi ART, e di confrontare l'aumento di peso e le comorbilità nei periodi pre-pandemico e pandemico. Si vuole inoltre ottenere, tramite questionari, una descrizione delle abitudini di vita dei soggetti presi in esame per quanto riguarda l'alimentazione, la qualità del sonno e il livello di attività fisica.

2 LO STUDIO

2.1 Materiali e metodi

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico condotto presso l’Ospedale Policlinico San Martino, IRCCS di Genova.

Sono stati arruolati pazienti presentatisi a visita infettivologica tra Gennaio 2021 ed Aprile 2022.

Sono stati selezionati pazienti maggiorenni, attualmente sovrappeso ($25 \leq \text{BMI} < 30$) o obesi ($\text{BMI} \geq 30$), in terapia antiretrovirale ed in follow-up presso l’Ospedale San Martino di Genova da almeno 12 mesi. Di 607 pazienti screenati, ne sono stati selezionati 321.

È stato condotto un follow up dal 2010 (o dal primo anno disponibile se successivo al 2010) al 2022 con focus su regime ART, aumento di peso e comorbidità. Sono stati individuati due periodi distinti:

- Pre-pandemico (gennaio 2010-febbraio 2020)
- Pandemico (marzo 2020- aprile 2022).

I dati dei pazienti sono stati estratti dalle relative cartelle cliniche, sia cartacee che elettroniche, e dal database online Rete Ligure HIV [52]. In un piccolo sottogruppo del campione sono stati somministrati questionari riguardo la vita quotidiana dei pazienti (qualità del sonno, abitudini alimentari, livello di attività fisica).

2.1.1 Variabili cliniche e laboratoristiche

Per ogni paziente sono stati raccolti dati riguardo: l’anamnesi fisiologica, i regimi ART attuali e negli anni di follow up, misurazioni antropometriche, valori laboratoristici, eventuali comorbidità.

Per quanto riguarda l’*anamnesi fisiologica*, sono stati riportati:

- Sesso;
- Etnia: caucasica, africana, sudamericana, asiatica;
- Età al momento dell’arruolamento;
- Abitudine al fumo: si/no/ex. Per gli ex fumatori è stato inserito l’anno di cessazione, ed inquadrato nel periodo 1 o nel periodo 2;
- Consumo di alcol: si/no;

- Storia di abuso di sostanze: attuale (sì), mai (no), in passato (ex, con eventuale anno di cessazione);
- Gravidanze durante il follow-up (se presenti, sono state motivo di esclusione).

Tra i dati antropometrici:

- Altezza;
- Peso in ogni anno di follow up (2010 o successivi-2022) e relativo BMI;
- Circonferenza addominale all'arruolamento e al primo anno di follow up;
- Delta peso 2020: differenza tra il peso del 2020 e quello del 2019;
- Delta peso 2021: differenza tra il peso del 2021 e quello del 2020;
- Delta peso 2021-2019: differenza tra il peso del 2021 e il peso del 2019, divisa per due;
- Peso preso/anno in periodo pre-pandemico: differenza tra il peso del 2019 e il peso del primo anno di follow up, divisa per il numero di anni di follow up dall'inizio al 2019;
- Incidenza di passaggio da stato di normopeso a sovrappeso, o da sovrappeso ad obeso durante il periodo pandemico.

Regimi ART:

- Composizione dell'attuale regime ART:
 - Uso di INSTI, e se sì quale: RAL, EVG, DTG, BIC;
 - Uso di PI, e se sì quale: DRV, r, ATV;
 - Uso di NNRTI, e se sì quale: EFV, NVP, RPV; DOR, ETV
 - Regime duplice: sì/no;
 - Regime con backbone: sì/no, e se sì quali sono i componenti: TAF, TDF, ABC, XTC (cioè 3TC o FTC: le due molecole sono state accomunate per l'analogia esistente tra di esse) o altro.

- Riguardo ai regimi ART precedenti, è stata calcolata l'esposizione cumulativa in mesi alle varie classi di farmaci o tipi di backbone: INSTI, PI, NNRTI, TAF, TDF, ABC, 3TC/FTC, altri backbone.

Riguardo alle *comorbidità*:

- Insorgenza di lipodistrofia (si/no);
- Terapia psichiatrica concomitante;
- Incidenza di ipertensione arteriosa. Secondo la definizione riportata nelle Linee guida 2018 dell'European Society of Cardiology (ESC) e dell'European Society of Hypertension (ESH), per ipertensione arteriosa si intende la presenza di PAS ≥ 140 mmHg e/o una PAD ≥ 90 mmHg [53]. È stato raccolto anche l'eventuale anno di diagnosi, e stratificato in periodo 1 e periodo 2;
- Incidenza di diabete mellito di tipo 2, ed eventuale anno di diagnosi (stratificato in periodo 1 e 2). Secondo l'American Diabetes Association (ADA) viene posta diagnosi di diabete mellito di tipo 2 in presenza di uno o più tra i seguenti valori:
 - glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L);
 - glicemia 2 ore dopo carico orale di glucosio (OGTT) ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)
 - glicemia random ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) in pazienti con classici sintomi di iperglicemia o crisi ipoglicemica;
 - emoglobina glicata (HbA1c) $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) [54];
- Incidenza di neoplasia maligna solida, con eventuali anni di diagnosi e di guarigione;
- Incidenza di linfoma, con eventuali anni di diagnosi e di guarigione;
- Incidenza di sindrome metabolica ed anno di diagnosi stratificato per periodo 1 o periodo 2. Si pone diagnosi di sindrome metabolica con 3 o più dei criteri NCEP ATP-III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, 2001):
 - Circonferenza addominale: ≥ 102 cm (uomo) o ≥ 88 cm (donna);
 - Livelli di trigliceridi ≥ 150 mg/dL;

- Livelli di colesterolo HDL <40 mg/dL (uomo) o >50 mg/dL (donna)
- Pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg
- Glicemia a digiuno > 110 mg/dL [55];
- Evidenza ecografica di steatosi epatica ed anno di diagnosi;
- Incidenza di ictus cerebri e IMA, con eventuali anni di diagnosi.

Infine le *variabili laboratoristiche*:

- Nadir T CD4+ cell/mm³: il valore più basso di cellule CD4+ rilevato durante il follow up;
- Zenit HIV-RNA (copie/ml): il valore più alto di HIV-RNA raggiunto durante il follow up;
- Anni di HIV;
- Copy-years viremia: è una misura dell'esposizione cumulativa alla carica virale di HIV, calcolata come il n° di copie di HIV-RNA per ml di plasma all'anno, integrato per il numero di anni dalla sieroconversione (vedi fig.20):

Figura 23: calcolo della copy years viremia. $K(T)$: copy-years, $V(t)$: misura della carica virale monitorata continuamente nel periodo da 0 a T; T: tempo dalla sieroconversione

$$K(T) = \int_0^T V(t)dt,$$

Il valore di copy-years viremia può essere compreso tra 0 e infinito ed è espresso in copie x anno/ml di plasma [56];

- I valori di laboratorio più recenti tra quelli disponibili riguardo a colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi, glicemia;
- Gli ultimi valori disponibili nell'anno 2019 riguardo a colesterolo totale, HDL, LDL, glicemia.

2.1.2 Questionari

Sono stati somministrati ai pazienti, ove possibile, questionari riguardo alla loro alimentazione, alla qualità del sonno ed al livello di attività fisica.

Questionario sull'attività fisica quotidiana: International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), short version [57]

Si tratta di un questionario che misura il tipo e la quantità di attività fisica. Sono individuati tre tipi di attività fisica:

- Intensa: sollevamento di pesi, lavori pesanti in giardino, attività aerobiche come corse o giri in bicicletta a velocità sostenuta
- Moderata: trasporto di pesi leggeri, giri in bicicletta a velocità regolare, attività in palestra, lavoro in giardino, lavoro fisico prolungato in casa
- Cammino: si considerano camminate di almeno 10 minuti.

Ad ogni tipo di attività è assegnato un valore di MET o equivalenti metabolici, unità usata per esprimerne il costo energetico.

Le domande 1 e 2 indagano per quanti giorni, negli ultimi 7, sono state compiute attività fisiche (rispettivamente di tipo intenso e moderato), e per quanti minuti ogni giorno.

La domanda 3 indaga in quanti giorni, negli ultimi 7, il soggetto ha camminato per almeno 10 minuti, per quanti minuti al giorno e a quale passo (intenso/moderato/lento).

Il risultato si calcola in MET-minuti/settimana, sommando:

- Met di attività intense = minuti attività intense * giorni * 8 Met;
- Met di attività moderate = minuti attività moderate * giorni * 4 Met;
- Met di attività di cammino = minuti cammino * giorni * 3 se passo moderato, 3,3 se passo intenso, 2,5 se passo lento.

Interpretazione del questionario	
Met attività intense = minuti * giorni * 8 Met	
Met attività moderate = minuti * giorni * 4 Met	
Met attività cammino = minuti * giorni * 3 se moderato, * 3,3 se intenso, * 2,5 se lento...	
Totale Met = Met att intense + Met att moderate + Met camminate =	
Se il totale è meno di 700 Met : SEI INATTIVO Se il totale è tra 700 e 2519: SEI SUFFICIENTEMENTE ATTIVO Se il totale è più di 2520 Met : SEI ATTIVO O MOLTO ATTIVO	

Figura 24: griglia di interpretazione del questionario IPAQ short.

Questionario sulla qualità del sonno: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Il Pittsburgh Sleep Quality Index è un questionario auto-somministrabile dal paziente, sviluppato da Daniel J. Buysse. Valuta la qualità del sonno e gli elementi di disturbo in modo retrospettivo nell'ultimo mese. Comprende 19 items divisi in 7 categorie:

- 1) Qualità del sonno
- 2) Latenza nell'addormentamento
- 3) Durata del sonno
- 4) Efficienza del sonno, cioè le ore di sonno sulle ore effettivamente passate a letto
- 5) Elementi di disturbo nel sonno
- 6) Uso di farmaci per dormire
- 7) Disfunzioni e difficoltà nelle attività giornaliere.

Per ogni categoria si ottiene uno score da 0 a 3, e si sommano per ottenere il PSQI score. I soggetti con un PSQI score ≤ 5 sono classificati come “buoni dormitori”, mentre con PSQI >5 sono classificati come “cattivi dormitori”[58].

Questionario sulle abitudini alimentari INRAN (Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione)

Il questionario si compone di varie sezioni:

- Informazioni generali: età, sesso, peso e altezza, mezzi più frequentemente adoperati per andare al lavoro (piedi, bicicletta, ciclomotore, automobile, mezzi pubblici, nessuno);
- Attività fisica praticata abitualmente e con quale frequenza settimanale;
- Abitudini alimentari:
 - o In quali luoghi (casa, mensa o ufficio, bar e tavole calde, ristoranti e pizzerie, altro) si consumano i pasti (colazione, spuntino di metà mattina, pranzo, merenda, cena);
 - o Eventuali diete particolari (vegetariana, a zona...), intolleranza al glutine, allergie o intolleranze alimentari;

- Uso di integratori alimentari, con quale frequenza e di quale tipo;
- Frequenza di consumo per gruppi di alimenti: il partecipante deve stimare quantitativamente il consumo a settimana (o al giorno/anno/mese) di 15 gruppi di alimenti: cereali, prodotti a base di cereali, carni fresche, carni trasformate, pesce, latte e yogurt, prodotti caseari, frutta fresca, frutta secca, ortaggi e verdura, legumi, uova, dolci, bevande gassate, bevande alcoliche.

2.1.3 Il database Ligurian HIV Network

Ligurian HIV Network è una piattaforma web, sviluppata dal laboratorio DIBRIS – Medinfo, che permette di registrare e acquisire, in maniera totalmente anonima, tutti gli esami di laboratorio effettuati nei reparti coinvolti nella Rete HIV Ligure.

2.2 Obiettivi dello studio:

- Valutare l'incremento ponderale di una coorte di persone che vivono con HIV e che hanno una diagnosi di sovrappeso o di obesità;
- Valutare il ruolo del periodo pandemico nell'aumento ponderale di persone con infezione da HIV sovrappeso ed obese;
- Descrivere e confrontare le abitudini di vita dei partecipanti allo studio.

2.3 Analisi statistica

Abbiamo confrontato le due sottopopolazioni “sovrappeso” e “obesi” al basale utilizzando per variabili categoriche il test del Chi quadro, e per variabili continue il test T di Student. Qualora non fosse applicabile quest'ultimo perché non presente una distribuzione normale delle variabili, abbiamo utilizzato il test U di Mann-Whitney. Lo stesso metodo abbiamo applicato nel confronto tra weight gain in periodo pandemico e pre-pandemico.

La correlazione fra incremento di peso annuo e fattori demografici, terapeutici ed immuno-virologici è stata valutata tramite un modello lineare generalizzato, con il delta WG in periodo 2 rispetto al periodo 1 come variabile dipendente ed i fattori potenzialmente correlati come covariate.

3 RISULTATI

3.1 Descrizione della popolazione in studio e confronto tra le sottopopolazioni “sovrappeso” e “obesi”

Sono stati arruolati nello studio 321 pazienti dei 607 tra quelli presentatisi a visita infettivologica nel periodo dal 1/1/2021 al 30/4/2022 presso l’Ospedale Policlinico San Martino di Genova.

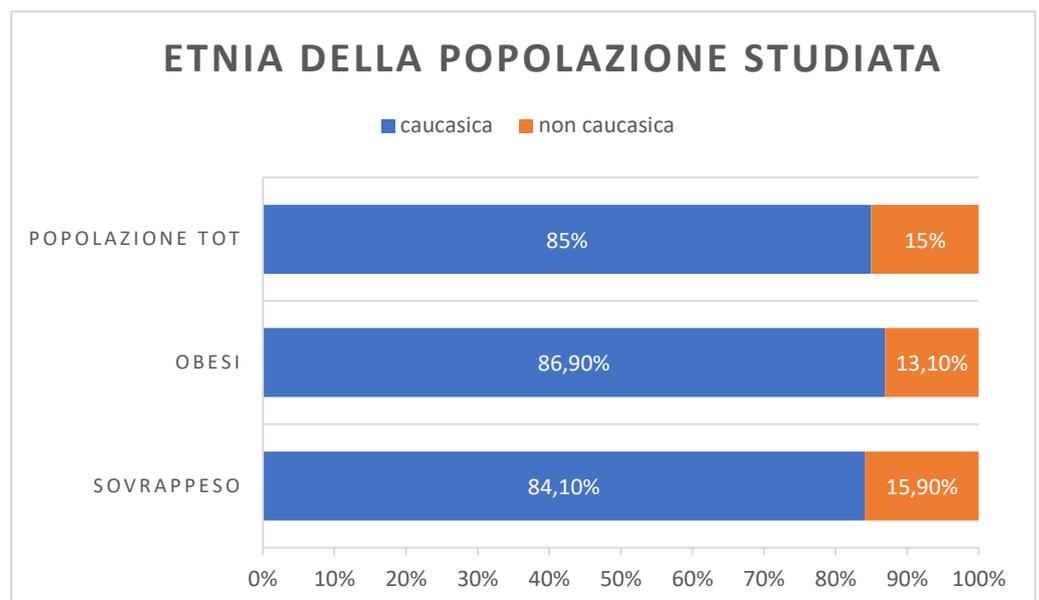
Nei paragrafi seguenti vengono descritte tutte le variabili prese in esame, nella popolazione totale (n=321) e nei due sottogruppi “sovrappeso” (n=214) ed “obesi” (n=107).

3.1.1. Dati demografici e clinici

La popolazione in studio è composta da 91 femmine (28,4%), di cui 58 (27,1%) sovrappeso e 33 (30,8%) obese, e 230 maschi (71,6%), di cui 156 (67,8%) sovrappeso e 74 (32,1%) obesi.

L’età media della popolazione in studio è di 53,7 anni (DS \pm 10,3), con sottilissima differenza tra pazienti sovrappeso ed obesi: 53,7 (DS \pm 10,4) nei primi e 53,8 (DS \pm 10,1) nei secondi.

273 soggetti (85%) sono di etnia caucasica. Tra i soggetti sovrappeso, 180 (84,1%) sono caucasici, mentre tra gli obesi sono 93 (86,9%) i soggetti di etnia caucasica.



I pazienti con ultimo HIV RNA <50 copie/ml, che si trovano quindi in condizione di non rilevabilità del virus, sono 308 (96%): tra i sovrappeso sono 207 (96,7%) e tra gli obesi 101 (94,4%).

La mediana della conta dei linfociti T CD4+ è di 690 (IQR 497-913) cell/mmc: 714 cell/mmc (IQR 483-932) nei sovrappeso e 662 cell/mmc (IQR 449-867) negli obesi.

Per quanto riguarda il peso ed il BMI del 2021: il BMI medio della popolazione totale è di 29,5 kg/m² (DS± 4,3), 27,1 (DS± 1,4) nei sovrappeso e 34,2 (DS± 4,3) negli obesi. Il peso medio della popolazione totale è di 86,8 kg (DS ± 14,6): 80,4kg (± 9,4) per i sovrappeso e 99,6 kg (± 14,8) per gli obesi.

Andando a calcolare l'aumento di peso medio annuo nell'intero periodo di osservazione (2010-2021), otteniamo per la popolazione totale un aumento di 0,7 kg/anno (DS ± 1,5). Per i sovrappeso otteniamo un aumento di 0,2 kg/anno (DS± 1,3), mentre per gli obesi l'aumento è di 1,7 kg/anno (DS± 1,5).

Le caratteristiche appena descritte sono schematizzate nella tabella sottostante. Per nessuna di queste variabili le due popolazioni sono risultate significativamente differenti, tranne che per l'aumento medio annuo di peso nel periodo di osservazione totale, maggiore nel gruppo degli obesi rispetto a quello dei sovrappeso (p<0,0001).

Partecipanti n (%)	Totali n=321 (100)	Sovrappeso n=214 (66,7)	Obesi n=107 (33,3)	P value
Sesso femminile n (%)	91 (28,4)	58 (27,1)	33 (30,8)	0,48
Età media (DS)	53,7 (±10,3)	53,7 (±10,4)	53,8 (±10,1)	0,91
Etnia caucasica n (%)	273 (85)	180 (84,1)	93 (86,9)	0,51
HIV-RNA<50 copie/ml n (%)	308 (96)	207 (96,7)	101 (94,4)	0,38
Mediana di linfociti CD4+ (IQR)	690 (479-913)	714 (483-932)	662 (449-867)	0,29
BMI 2021 (DS)	29,5 (±4,3)	27,1 (±1,4)	34,2 (±4,3)	-
Peso 2021	86,8 (±14,6)	80,4 (±9,4)	99,6 (±14,8)	-

Aumento di peso medio annuo 2010-202 (kg/anno)	0,7 (\pm 1,5)	0,2 (\pm 1,3)	1,7 (\pm 1,5)	<0,0001
---	------------------	------------------	------------------	-------------------

3.1.2 Valori ematici di glucosio e di lipidi

Abbiamo preso in esame gli ultimi valori disponibili rispetto al basale riguardo ai livelli di: colesterolo totale (CT), colesterolo LDL, colesterolo HDL, rapporto CT/HDL, trigliceridi, glicemia.

I risultati per la popolazione generale e per i sottogruppi “sovrappeso” e “obesi” sono riportati nella tabella sottostante. Non ci sono variabili per cui si nota una significativa differenza tra le due sottopopolazioni.

Partecipanti n (%)	Totali n=321 (100)	Sovrappeso n=214 (66,7)	Obesi n=107 (33,3)	P value
Colesterolo totale mg/dL (DS)	191 (\pm 40)	194 (\pm 40)	185 (\pm 40)	0,07
Colesterolo LDL mg/dL (DS)	117 (\pm 34)	119 (\pm 33)	113 (\pm 35)	0,16
Colesterolo HDL mg/dL (DS)	51 (\pm 14)	52 (\pm 15)	50 (\pm 13)	0,22
Rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL (DS)	3,98 (\pm 1,18)	3,99 (\pm 1,16)	3,96 (\pm 1,22)	0,86
Trigliceridi mg/dL (IC)	119 (85-167)	113 (85-162)	125 (83-176)	0,35
Glicemia 2021* (DS)	97 (\pm 17)	96 (\pm 18)	98 (\pm 14)	0,49

*: in pazienti non diabetici

3.1.3 Stili di vita e comorbidità

Nella tabella sottostante sono riportate informazioni relative agli stili di vita e alle comorbidità delle persone arruolate nello studio.

Partecipanti n (%)	Totali n=321 (100)	Sovrappeso n=214 (66,7)	Obesi n=107 (33,3)	P value
Fumatori (%)	125 (38,9)	79 (36,9)	46 (43,0)	0,31
Ex fumatori (%)	79 (24,6)	58 (27,1)	21 (19,6)	
Abuso di alcol (%)	124 (38,6)	84 (39,3)	40 (37,4)	0,87
Ex abuso di alcol (%)	10 (3,1)	6 (2,8)	4 (3,7)	
Abuso di sostanze per via endovenosa (%)	7 (2,1)	6 (2,8)	1 (0,9)	0,53
Ex abuso di sostanze per via endovenosa (%)	53 (16,5)	36 (16,8)	17 (15,9)	
Diabete Mellito di tipo 2 (%)	38 (11,8)	21 (9,8)	17 (15,9)	0,11
Ipertensione (%)	163 (50,8)	97 (45,3)	66 (61,7)	0,006
Sindrome metabolica (%)	84 (26,2)	44 (20,6)	40 (37,4)	0,001
Steatosi epatica (%)	103 (32,1)	63 (29,4)	40 (37,4)	0,15
Lipodistrofia (%)	10 (3,1)	7 (3,3)	3 (2,8)	0,82
Ictus (%)	7 (2,2)	3 (1,4)	4 (3,7)	0,18
Infarto Miocardico Acuto (%)	11 (3,4)	8 (3,7)	3 (2,8)	0,66
Patologia psichiatrica in terapia farmacologica (%)	60 (18,7)	38 (17,8)	22 (20,6)	0,54

Nel confronto tra le due sottopopolazioni, solo due variabili hanno un significato statistico: i pazienti obesi sono significativamente più soggetti a sindrome metabolica (p=0,001) e ad ipertensione (p=0,006) dei pazienti sovrappeso.

3.1.4 Variabili viro-immunologiche ed esposizione cumulative alle diverse classi di farmaci

Partecipanti n (%)	Totali n=321 (100)	Sovrappeso n=214 (66,7)	Obesi n=107 (33,3)	P value
Copy Years Viremia log ₁₀ copie/mL	2,84 (1,23-4,18)	2,55 (1,20-4,04)	3,29 (1,26-4,52)	0,14
Zenit HIV-RNA log ₁₀ copie/mL	4,76 (3,60-5,32)	4,69 (3,09-5,26)	4,87 (3,98-5,48)	0,053
Nadir CD4+ cells/mm ³	220 (88-338)	236 (106-355)	197 (64-326)	0,13
Anni di infezione da HIV	17 (8-26)	16,5 (8-26)	17 (8-25)	0,82
Mesi di NNRTI	37 (0-84)	36,5 (0-83,5)	38 (0-85)	0,88
Mesi di PI	9 (0-91)	18 (0-82,5)	0 (0-88)	0,21
Mesi di INSTI	20 (0-53)	20,5 (0-53)	19 (0-52)	0,98
Mesi di TDF	71 (13-125)	63 (12-122,5)	84 (13-127)	0,65
Mesi di TAF	0 (0-46)	0 (0-41,5)	0 (0-47)	0,48
Mesi di ABC	0 (0-15)	0 (0-22)	0 (0-0)	0,31
Mesi di XTC	119 (71-182)	120 (71-183,5)	110 (75-176)	0,89

Legenda. NNRTI: inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa; PI: inibitori delle proteasi; INSTI: inibitori dell'integrasi; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; TAF: tenofovir alafenamide; ABC: Abacavir; XTC: 3TC o FTC (per l'analogia esistente tra queste due molecole, sono state accomunate).

Le due popolazioni non differiscono statisticamente per nessuna di queste variabili.

3.2 Analisi dell'incremento ponderale annuo nel periodo pandemico

Nel periodo pandemico (2020-2021), 201 (62,6%) dei pazienti arruolati hanno registrato un aumento di peso. Di questi, 31 pazienti sono passati da una condizione di sovrappeso ad una condizione di obesità, e 53 da una condizione di normopeso ad una condizione di sovrappeso.

Per i 298 pazienti per cui disponiamo entrambi i dati “peso 2021” e “peso 2019”, è stato calcolato il “Weight Gain Covid”: $\frac{\text{peso}_{2021} - \text{peso}_{2019}}{2}$, misura dell'aumento ponderale medio annuo durante il periodo pandemico. Il delta peso covid nella popolazione totale è risultato in media di 1,24 kg/anno (DS±2,74): 0,80 kg/anno (DS±2,32) nei sovrappeso e

2,12 kg/anno (DS±3,26) negli obesi. Si deduce che i soggetti attualmente obesi abbiano acquistato significativamente più peso dei soggetti attualmente sovrappeso ($p < 0,0001$) durante il periodo 2020-2021.

Popolazione in studio	Totale (n=298)	Sovrappeso (n=198)	Obesi (n=100)	P value
WG COVID kg/anno (DS)	1,24 (±2,74)	0,80 (±2,32)	2,12 (±3,26)	p<0,0001

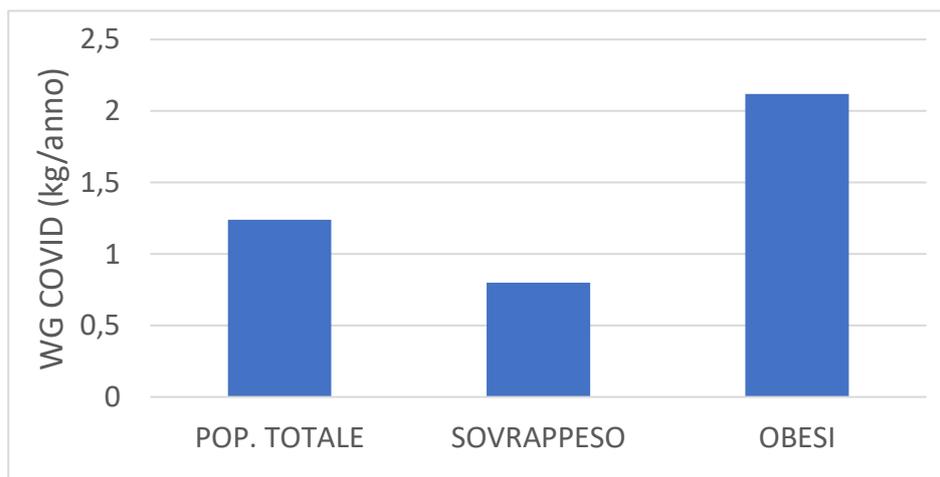


Figura 25: confronto tra WG annuo in periodo pandemico nella popolazione totale e nelle sottopopolazioni “sovrappeso” e “obesi”.

3.3 Confronto tra incremento di peso in periodo pandemico e pre-pandemico

Abbiamo voluto confrontare l’incremento di peso nei due periodi, che nomineremo periodo 1 (pre-pandemia, dal 2010 al 2019) e periodo 2 (periodo pandemico, 2020-2021), sia nella popolazione totale sia nelle sottopopolazioni “sovrappeso” e “obesi”.

A questo scopo, abbiamo considerato i pazienti in follow up in entrambi i periodi. Di questi 288, 212 si trovavano in una condizione di sovrappeso nel 2019, e 76 in una condizione di obesità. Per ognuno dei gruppi considerati è stato calcolato il “Delta incremento di peso”:

$$\text{incremento di peso annuo periodo 2} - \text{incremento di peso annuo periodo 1.}$$

Risulta quanto segue:

- Nella popolazione totale (n=288), l’aumento di peso medio annuo nel periodo 1 è di 1,37 kg/anno (DS± 2,67), mentre nel periodo 2 è di 1,15 kg/anno (DS± 2,66). In media, il delta è di -0,22 kg/anno (DS± 3,68);
- Nella popolazione che nel 2019 si trovava in una condizione di sovrappeso si è osservato un aumento di peso di 1,27 kg/anno (DS ± 2,18) nel

periodo 2 e di 1,11 kg/anno (DS±1,89) nel periodo 1, con un delta 0,16 kg/anno (DS± 2,98);

- Nella popolazione che nel 2019 si trovava in una condizione di obesità, l'aumento medio di peso annuo è stato di 0,83 kg/anno (DS ± 3,67) nel periodo 2 e 2,12 kg/anno (DS± 4,05) nel periodo 1, con un delta di - 1,29 kg/anno (DS± 5,03).

Questi dati suggeriscono una correlazione: i pazienti che si trovavano in una condizione di obesità prima dell'inizio della pandemia hanno incrementato il loro peso significativamente meno nel periodo 2 rispetto al periodo 1 (p=0,028).

Popolazione in studio	Periodo 1: pre-pandemico	Periodo2: pandemico	Delta incremento di peso	95% CI	P value
Totale (N=288)	1,37 ±2,67	1,15 ±2,66	-0,22 ±3,68	-0,65 – 0,20	0,30
Sovrappeso nel 2019 (N=212)	1,11 ±1,89	1,27 ±2,18	0,16 ±2,98	-0,24 – 0,56	0,43
Obesi nel 2019 (N=76)	2,12 ±4,05	0,83 ±3,67	-1,29 ±5,03	-2,44 – -0,14	0,028

3.4 Fattori associati ad un maggiore incremento di peso nel periodo 2 rispetto al periodo 1

Tramite il modello della regressione lineare, abbiamo indagato i fattori associati ad un maggiore aumento di peso nel periodo 2 rispetto al periodo 1. Riportiamo i risultati divisi per ambiti.

Fattori demografici e antropometrici. In analisi univariata, non risultano significative differenze per le variabili sesso, etnia, età e BMI del 2010. Il BMI del 2019, invece, presenta una correlazione inversa con un maggiore aumento di peso in periodo 2 ($p < 0,0001$), così come il valore di circonferenza addominale al basale ($p = 0,0036$). Infine, la condizione di obesità nel 2019 correla con un minore aumento di peso nel periodo 2 rispetto al periodo 1 ($p = 0,003$).

	Coefficiente beta	CI 95%	P value
Sesso (uomo vs donna)	0,128	-0.809 – 1,065	0,79
Etnia (caucasica vs non caucasica)	-1,102	-2,290 – 0,086	0,07
Età (per anno)	0,036	-0,007 – 0,086	0,07
BMI 2010	-0,121	- 0,284- 0,042	0,14
BMI 2019	-0,287	-0,381 - -0,193	<0,0001
Condizione di obesità nel 2019	-1,451	-2,402 - -0,500	0,003
Circonferenza addominale al basale	-0,081	-0,134 - -0,028	0,0036

Stili di vita e comorbidità. Di tutte le variabili prese in esame per l'analisi univariata, l'unica che presenta una significatività statistica è la diagnosi di diabete mellito: i pazienti con diagnosi di diabete mellito di tipo 2 hanno incrementato il loro peso di meno durante il periodo 2 rispetto al periodo 1 (p=0,0035).

	Coefficiente beta	CI 95%	P value
Fumatore attuale	0,788	-0,190 – 1,766	0,12
Ex fumatore	-0,224	-1,324 – 0,876	0,69
Abuso di alcol	0,446	-0,466 – 1,338	0,33
Abuso di droghe per via endovenosa	1,638	-1,131 – 4,407	0,25
Lipodistrofia	-0,038	-2,484 – 2,408	0,97
Diabete mellito di tipo 2	-1,882	-3,136 - -0,628	0,0035
Iperensione	-0,335	-1,188 – 0,518	0,44
Sindrome metabolica	-0,607	-1,562 – 0,348	0,21
Nuova diagnosi di sindrome metabolica in periodo 2	-0,749	-2,011 - 0,513	0,25
Steatosi epatica	0,115	-0,847 – 1,077	0,81
Nuova diagnosi di steatosi epatica in periodo 2	0,21	-1,393 – 1,813	0,8

Patologia psichiatrica in terapia farmacologica	-0,35	-1,459 – 0,759	0,53
--	-------	----------------	------

Regime ART attuale. Nessuna delle classi di farmaci costituenti gli attuali regimi ART ha dimostrato differenze significative all'analisi univariata.

	Coefficiente beta	CI 95%	P value
INSTI	-0,383	-1,238 – 0,472	0,38
PI	0,422	-1,119 – 1,963	0,59
NNRTI	0,33	-0,525 – 1,185	0,45
TAF	0,816	-0,166 – 1,798	0,1
TDF	0,725	-6,513 – 7,963	0,84

LEGENDA. INSTI: inibitori dell'integrasi; PI: inibitori di proteasi; NNRTI: inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa; TAF: tenofovir alafenamide; TDF: tenofovir disoproxil fumarato.

Dati viro-immunologici e laboratoristici. Due variabili significano significativamente correlate al maggior incremento di peso in periodo 2 rispetto al periodo 1: anni di HIV (p=0,001) e il Delta Trigliceridi Covid, cioè la differenza tra il valore disponibile di trigliceridi più vicino al basale e l'ultimo valore di trigliceridi disponibile per il 2019 (p=0,023). Questo implica che pazienti che hanno incrementato di più i livelli di trigliceridi nel periodo pandemico rispetto al basale hanno anche incrementato il loro peso maggiormente nel periodo 2 rispetto al periodo 1, così come i pazienti con che convivono con il virus da più anni. ù

	Coefficiente beta	CI 95%	P value
Nadir T CD4+	-0,226	-1,079 – 0,627	0,6
Anni di HIV (per anno)	0,084	0,043 – 0,125	0,0001
Delta Glucosio Covid	0,003	-0,021 – 0,027	0,78
Delta Colesterolo tot. Covid	0,007	-0,005 – 0,019	0,29
Delta Trigliceridi Covid	0,007	0,001 – 0,013	0,023

LEGENDA. *Delta glucosio Covid:* differenza tra il valore di glucosio disponibile più vicino al basale (2021 o 2022) e l'ultimo valore di glucosio disponibile per l'anno 2019; **Delta colesterolo tot. Covid:** differenza tra il valore di colesterolo totale disponibile più vicino al basale (2021 o 2022) e l'ultimo valore di colesterolo totale disponibile per l'anno 2019; **Delta Trigliceridi Covid:** differenza tra il valore di trigliceridi disponibile più vicino al basale (2021 o 2022) e l'ultimo valore di trigliceridi disponibile per l'anno 2019.

Analisi multivariata. Le variabili risultate significative all'analisi univariata sono state incluse in un'analisi multivariata. Tutte le variabili considerate si confermano statisticamente significative eccetto il Delta trigliceridi Covid.

	Coefficiente beta	CI 95%	P value
BMI 2019	-0,256	-0,352 - -0,160	<0,001
Condizione di obesità nel 2019	-1,363	-2,319 - -0,408	0,0055
Diabete mellito di tipo 2	-1,538	-2,797 - -0,278	0,017
Circonferenza addominale al basale	-0,086	-0,142 - -0,030	0,003
Anni di infezione da HIV (per anno)	0,075	0,033 – 0,117	0,0005
Delta Trigliceridi Covid	0,005	0,000 – 0,011	0,066

3.5 Fattori associati ad aumento di peso nell'intero periodo di osservazione (2010-2021)

Dopo aver confrontato indagato i fattori di rischio per WG nel periodo 2, abbiamo considerato l'intero periodo di follow up (2010-2021). Andando a calcolare l'aumento di peso medio annuo, otteniamo per la popolazione totale un aumento di 0,7 kg/anno (DS \pm 1,5): tra i sovrappeso otteniamo un aumento di 0,2 kg/anno (DS \pm 1,3), mentre tra gli obesi l'aumento è di 1,7 kg/anno (DS \pm 1,5). Questa differenza è statisticamente significativa ($p < 0,0001$).

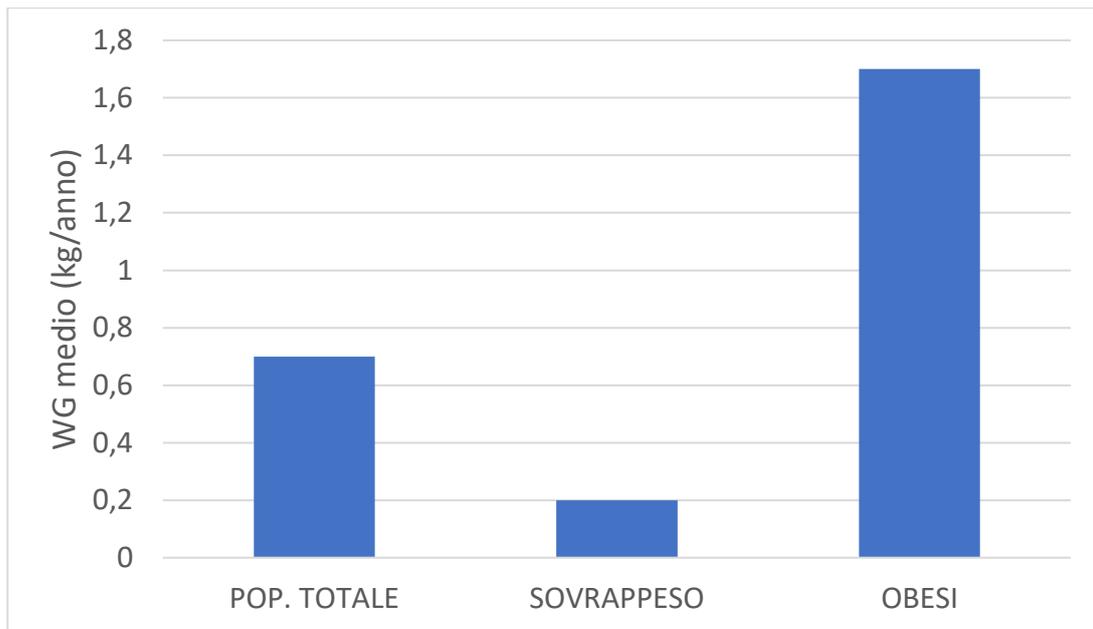


Figura 26: confronto tra WG annuo nella popolazione totale e nelle sottopopolazioni “sovrappeso” e “obesi” per il periodo 2010-2021.

Abbiamo poi indagato le correlazioni esistenti tra l’aumento di peso 2010-2021 e diverse variabili tramite il modello della regressione lineare. Nella tabella sottostante sono riportati i risultati ottenuti tramite analisi univariata e multivariata.

	Analisi univariata				Analisi multivariata			
	β	CI 95%		P value	β	CI 95%		P value
Sesso (rif. M)	-0.342	-0.920	0.236	0.25				
Età (per anno)	-0.046	-0.049	-0.043	0.0003				
Copy Years Viremia (per 1 log₁₀ copie/mL)	0.259	0.112	0.406	0.0006				
Zenit HIV-RNA (per 1 log₁₀ copie/mL)	0.216	0.053	0.379	0.01				
Nadir CD4+ (rif. < 200 cell/mm³)	0.48	-0.030	0.990	0.068				
Anni di HIV (per anno)	-0.075	-0.099	-0.051	<0,0001	-0.048	-0.083	-0.013	0.007

Anni di esposizione a NNRTI (per anno)	-0.087	-0.140	-0.034	0.0016				
Anni di esposizione a PI (per anno)	-0.071	-0.116	-0.026	0.0027				
Anni di esposizione a INSTI (per anno)	-0.019	-0.097	0.059	0.64				
Anni di esposizione a TDF (per anno)	-0.088	-0.133	-0.043	0.0002				
Anni di esposizione a TAF (per anno)	0.074	-0.059	0.207	0.28				
Anni di esposizione a ABC (per anno)	0.082	-0.004	0.168	0.063				
Anni di esposizione a XTC (per anno)	-0.098	-0.139	-0.057	<0.0001				
Colesterolo tot. (ogni 10 mg/dL)	-0.046	-0.113	0.021	0.18				
Colesterolo HDL (ogni 10 mg/dL)	-0.126	-0.306	0.054	0.17				
Colesterolo LDL (ogni 10 mg/dL)	-0.014	-0.096	0.068	0.74				

Trigliceridi (ogni 10 mg/dL)	-0.021	-0.052	0.010	0.19				
Glicemia (ogni 10 mg/dL) (per non diabetici)	-0.001	-0.173	0.171	0.98				

Diverse variabili hanno mostrato correlazione col WG in periodo 2010-2021 all'analisi univariata senza ottenere una conferma nel modello multivariato. In particolare:

- Copy years viremia e zenit HIV-RNA sembravano aver influenzato l'aumento di peso in modo diretto;
- Età, anni di esposizione a NNRTI, anni di esposizione a PI, anni di esposizione a TDF, anni di esposizione a XTC mostravano una tendenza inversa rispetto all'aumento di peso medio annuo.

L'unica variabile risultata, invece, significativa nel modello multivariato è stata "anni di HIV". Pazienti con più anni di HIV alle spalle hanno presentato un aumento di peso medio annuo statisticamente minore ($p=0,007$).

3.6 Risultati dei questionari

Sono stati compilati 63 questionari, 36 (57,1%) di persone sovrappeso e 27 (42,9%) di persone obese.

3.6.1 Questionario IPAQ per l'attività fisica

Abbiamo calcolato, per ogni questionario pervenuto, lo score MET-minuti/settimana, come descritto in "Materiali e Metodi". Esclusi 5 pazienti (2 sovrappeso e 3 obesi) che non hanno riportato dati sufficienti per calcolare lo score, abbiamo ottenuto un punteggio per 58 pazienti, stratificabili in:

- Soggetti "attivi o molto attivi", con MET-min/settimana ≥ 2520 . Sono risultati 22 soggetti (37,9%), di cui 12 sovrappeso e 10 obesi;
- Soggetti "sufficientemente attivi", con MET-min/settimana tra 700 e 2519. Sono in tutto 15 soggetti (25,9%), di cui 10 sovrappeso e 5 obesi.

- Soggetti “inattivi”, con MET-min/settimana<700. Sono risultati 21 soggetti (37,2%), tra cui 12 sovrappeso e 9 tra gli obesi.

Tra i partecipanti in condizione di sovrappeso cui è stato attribuito un punteggio, 12 (35,3%) sono “attivi o molto attivi”, 10 (29,4%) sono “sufficientemente attivi” e 12 (35,3%) sono “inattivi”.

Tra i partecipanti in condizione di obesità cui è stato attribuito un punteggio, 10 (41,7%) sono “attivi o molto attivi”, 5 (20,8%) “sufficientemente attivi”, 9 (37,5%) “inattivi”.

Partecipanti n (%)	Popolazione tot. n=58 (100)	Sovrappeso n=34 (58,6)	Obesi n=24 (41,4)
Attivi o molto attivi (%)	22 (37,9)	12 (35,3)	10 (41,7)
Sufficientemente attivi (%)	15 (25,9)	10 (29,4)	5 (20,8)
Inattivi (%)	21 (36,2)	12 (35,3)	9 (37,5)

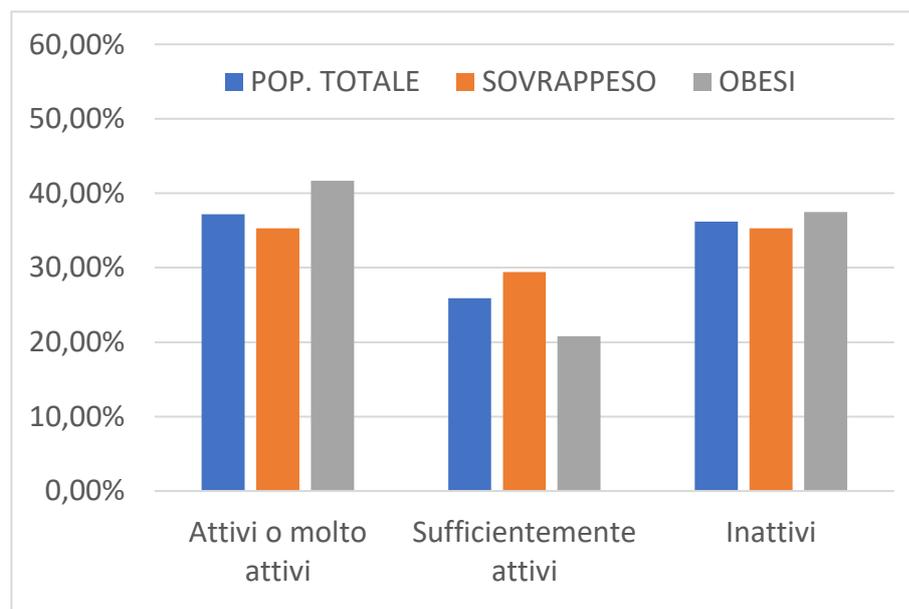


Figura 27: percentuale di pazienti definibili “attivi o molto attivi”, “sufficientemente attivi” e “inattivi” nella popolazione totale e nelle sottopopolazioni “sovrappeso” e “obesi”.

In media, nei partecipanti considerati, i MET-min/settimana sono 3323,9 (DS ±6026,4): nella popolazione sovrappeso sono in media 3387,5 (DS±5708,4) e nella popolazione obesa 3235,3 (DS±6575,5).

3.6.2 Pittsburgh Sleep Quality Scale

Come descritto in “Materiali e Metodi”, abbiamo assegnato un PSQI index per tutti i questionari compilati in modo corretto (52, di cui 31 persone sovrappeso e 21 persone obese).

Soggetti con $PSQI \leq 5$ sono classificati come “good sleepers”: sono risultati 21 soggetti in totale (41,2%), tra cui 14 sovrappeso e 7 obesi.

Soggetti con $PSQI > 5$ sono classificati come “poor sleepers”: sono risultati 30 soggetti (58,8%), tra cui 16 sovrappeso e 14 obesi.

Tra i soggetti sovrappeso, 14 (46,7%) sono “good sleepers” e 16 (53,3%) sono “poor sleepers”.

Tra i soggetti obesi, 7 (33,3%) sono “good sleepers” e 14 (66,7%) sono “poor sleepers”.

Partecipanti n (%)	Tot n=51 (100)	Sovrappeso n=30 (58,8)	Obesi n=21 (41,2)
Good sleepers (%)	21 (41,2)	14 (46,7)	7 (33,3)
Poor sleepers (%)	30 (58,8)	16 (53,3)	14 (66,7)

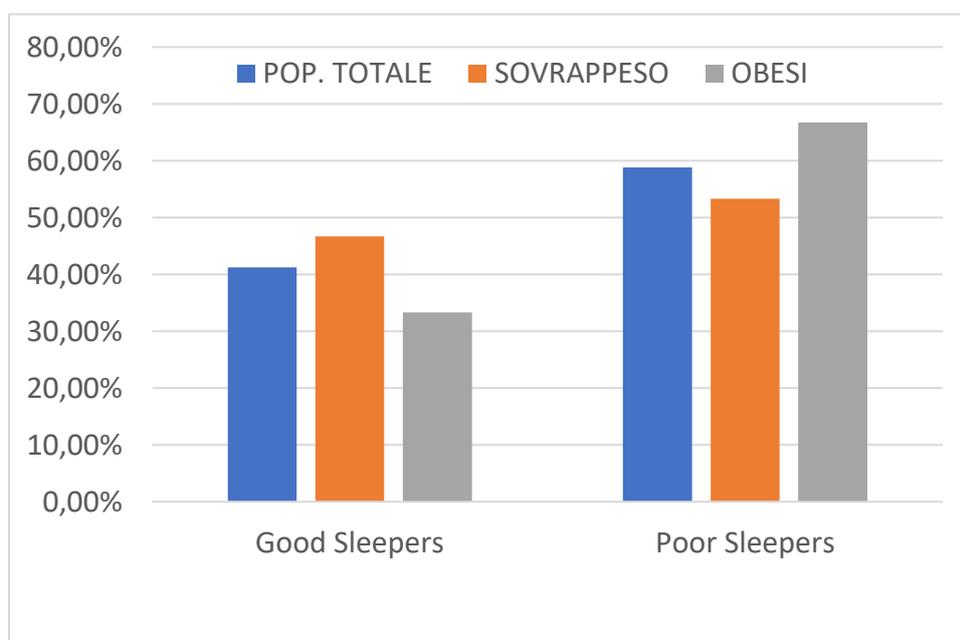


Figura 28: percentuale di pazienti definibili “good sleepers” e “poor sleepers” nella popolazione totale e nelle sottopopolazioni “sovrappeso” e “obesi”.

3.6.3 Questionario INRAN sulle abitudini alimentari

Consumo di categorie di alimenti. La parte più corposa del questionario richiede di quantificare la frequenza di consumo di diverse classi di alimenti. I risultati sono riportati nella tabella sottostante come numero di porzioni a settimana in media.

	Popolazione tot. n=63 (100)	Sovrappeso n=36 (57,1)	Obesi n=27 (42,9)
Cereali % (DS)	9,16 (±18,01)	10,85 (±23,58)	7,03 (±5,84)
Alimenti con cereali % (DS)	3,96 (±6,71)	3,56 (±3,06)	4,47 (±9,57)
Carni fresche % (DS)	4,48 (±8,94)	5,43 (±11,84)	3,29 (±1,99)
Carni trasformate % (DS)	3,21 (±6,53)	3,79 (±8,44)	2,48 (±2,65)
Pesce % (DS)	2,41(±4,63)	2,89 (±5,72)	1,83 (±2,86)
Latte/yogurt % (DS)	3,96 (±6,83)	4,86 (±8,69)	2,82 (±3,07)
Formaggi % (DS)	3,2 (±3,34)	3,05 (±3,03)	3,39 (±3,75)
Frutta fresca % (DS)	6,37 (±9,07)	7,7 (±10,91)	4,7 (±5,8)
Frutta secca % (DS)	1,48 (±2,75)	1,51 (±2,43)	1,44 (±3,16)
Ortaggi/ verdura % (DS)	5,91(±5,77)	6,64 (±6,75)	4,96 (±4,10)
Legumi % (DS)	2,42(±4,62)	2,67 (±6,02)	2,13 (±2,06)
Uova % (DS)	1,93 (±1,61)	1,88 (±1,54)	1,98 (±1,71)
Bevande gassate % (DS)	2,53 (±7,02)	3,76 (±9,12)	0,98 (±1,99)
Bevande alcoliche % (DS)	2,91 (±7,17)	3,32 (±8,61)	2,4 (±4,90)
Dolci % (DS)	5,04 (±8,67)	5,75 (±10,9)	3,58 (±4,33)

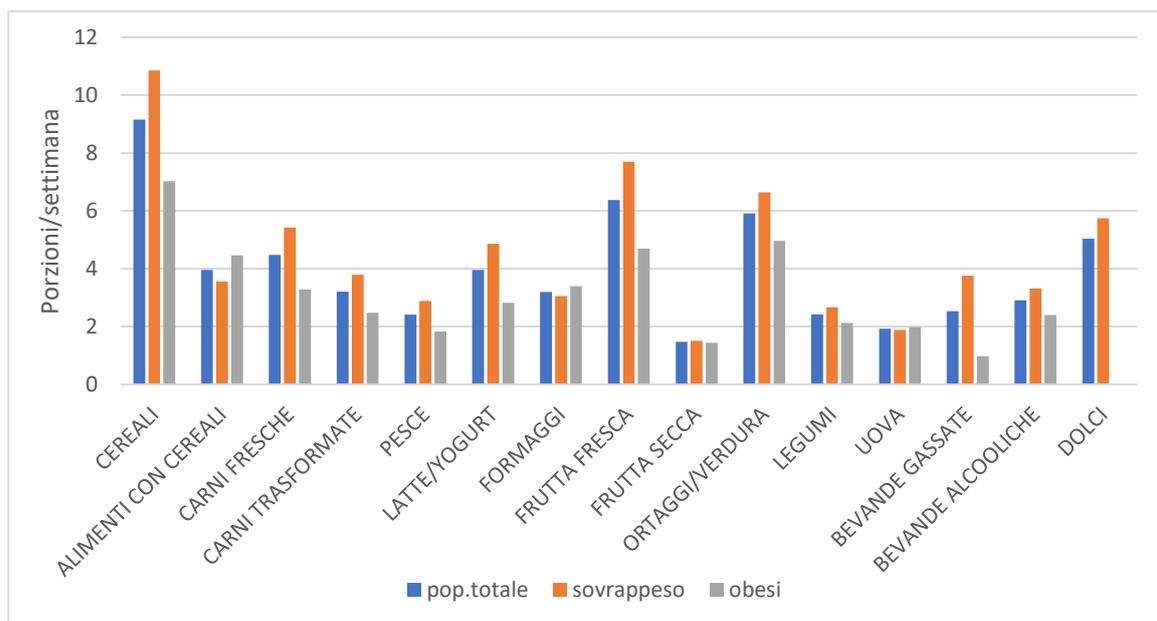


Figura 29: Confronto tra il consumo stimato di porzioni a settimana dei diversi tipi di alimenti, nella popolazione totale e nelle sottopopolazioni “sovrappeso” e “obesi”

Altri items inclusi nel questionario comprendono:

- *Mezzo di locomozione principale.* Il mezzo più popolare è l’automobile, scelta da 25 soggetti (39,7%), sia tra i sovrappeso (12/36) sia tra gli obesi (13/27), mentre quello meno popolare la bicicletta, scelta solo da 2 persone (3,1%), entrambe sovrappeso. Tutti i risultati sono sintetizzati nella tabella sottostante.

	Totali n=63 (100)	Sovrappeso n =36 (57,1)	Obesi n=27 (42,9)
Piedi (%)	12 (19,0)	11 (30,6)	1 (3,7)
Bicicletta (%)	2 (3,2)	2 (5,5)	-
Ciclomotore (%)	11 (17,5)	5 (13,9)	6 (22,2)
Automobile (%)	25 (39,7)	12 (33,3)	13 (48,1)
Mezzi pubblici (%)	6 (9,5)	2 (5,5)	4 (14,8)
Nessuno (%)	7 (11,1)	4(11,1)	3 (11,1)

- *Luoghi in cui vengono consumati i pasti principali.* Il luogo prescelto per la maggior parte dei pasti, sia in persone sovrappeso sia in persone obese, è la casa.

	Casa	Mensa/ufficio	Bar/fast food/tavola calda	Pizzeria/ristorante	Altro
Colazione	46(27S,19O)	3 (2S, 1O)	6 (4S, 2O)	1 (O)	-
Spuntino mattina	9 (5S, 4O)	12 (5S,7O)	4 (1S, 3O)	-	-
Pranzo	46 (27S, 19O)	7 (3S,4O)	4 (2S, 2O)	2 (1S, 1O)	2 (1S,1O)
Merenda	13 (6S,7O)	8 (5S, 3O)	3 (2S, 1O)	-	-
Cena	59 (33S, 6O)	1 (S)	-	4 (2S, 2O)	-

LEGENDA: S:popolazione sovrappeso; O: popolazione obesa

- *Dieta particolare.* Solo 2 (3,2%) dei compilatori hanno riferito di seguire una dieta particolare (vegetariana, vegana, chetogenica). Di questi, uno fa parte del gruppo dei sovrappeso ed uno del gruppo degli obesi.
- *Intolleranza al glutine.* Intolleranti al glutine sono risultati solo 2 dei 63 compilatori (3,2%), di cui 1 soggetto sovrappeso e 1 soggetto obeso.
- *Allergie/Intolleranze alimentari:* 7 persone (11,1%), di cui 5 obesi e 2 sovrappeso, hanno riferito allergie o intolleranze alimentari.
- *Integratori alimentari.* 15 pazienti (23,8%) hanno riportato uso di integratori alimentari, di cui 8 sovrappeso e 7 obesi. Nella tabella sottostante riportiamo i dati sui tipi di integratori nelle persone che ne usufruiscono.

Tipo di integratore	Numero tot.	Sovrappeso	Obesi
Vitamine	8	4	4
Minerali	3	2	1
Vitamine/Minerali	5	3	2
Proteine/amminoacidi	2	1	1
Fibre alimentari	2	1	1

4 DISCUSSIONE

Il nostro endpoint primario, in questo studio, era la valutazione dell'impatto della pandemia SARS-Cov-2 e delle misure di lockdown sul weight gain in pazienti con infezione da HIV già sovrappeso ed obesi.

È risultata chiara la correlazione tra obesità al momento dell'arruolamento e maggior aumento di peso durante il periodo 2 rispetto ai pazienti sovrappeso al momento dell'arruolamento: questo è anche in parte spiegabile dal fatto che ci sono pazienti (31 in particolare) che durante il periodo sono passati da una condizione di sovrappeso ad una condizione di obesità, fatto che comporta per definizione un aumento di peso.

Confrontando l'aumento di peso nei periodi 1 e 2, risulta che i pazienti che più probabilmente hanno avuto un aumento di peso annuo maggiore durante il periodo pandemico rispetto al periodo pre-pandemico sono quelli che convivono con il virus da più anni, nonostante non sia invece confermata una correlazione con l'età. Sarebbe interessante approfondire questo dato.

Sono state trovate diverse correlazioni, al contrario, con un minor aumento di peso nel periodo 2 rispetto al periodo 1:

- Maggior BMI del 2019, e condizione di obesità già nel 2019;
- Circonferenza addominale al basale;
- Diagnosi di Diabete Mellito di tipo 2.

Tali risultati potrebbero essere spiegati dal fatto che pazienti già in condizione di obesità nel 2019 e con maggiore circonferenza addominale avessero probabilmente già prima della pandemia uno stile di vita sedentario, e che la chiusura delle attività come palestre e di luoghi di svago durante il periodo pandemico non abbia modificato il loro livello di attività fisica. Sarebbe interessante, analogamente, studiare il weight gain in periodo pandemico in persone normopeso che prima delle misure di lockdown conducevano uno stile di vita sano e attivo.

Pazienti con diagnosi di diabete mellito potrebbero, invece, avere una attenzione alla dieta maggiore rispetto al resto della popolazione per evitare il peggioramento della patologia, e questo potrebbe spiegare perché hanno preso meno peso rispetto a chi non presentava questa comorbilità.

Fondamentale è notare che nell'ambito di questo studio non sono state riscontrate correlazioni tra il weight gain e il regime ART in corso, né con l'aumento di trigliceridi e colesterolo totale nel tempo. È un risultato che ci soddisfa: la pandemia non ha peggiorato significativamente le traiettorie di weight gain, né sono stati riscontrati numeri significativi rispetto alle nuove diagnosi di comorbidità quali la steatosi epatica e la sindrome metabolica, che sappiamo incidere molto sulla qualità di vita del paziente e sul rischio cardiovascolare.

Andando a considerare i fattori legati a maggior aumento di peso nell'intero periodo 2010-2022, abbiamo osservato che i pazienti in condizione di obesità al baseline hanno incrementato il loro peso maggiormente rispetto a quelli sovrappeso al baseline e che gli anni di HIV correlano negativamente con l'aumento di peso medio annuo in questo periodo di follow-up.

Nessuna correlazione, anche qui, è stata trovata con regime ART, livelli di lipidi nel sangue, glicemia né altri parametri.

4.1 Punti di forza e limiti dello studio

Tra i punti di forza del nostro lavoro emerge il lungo periodo di follow up, che ci ha permesso di valutare l'aumento di peso e le comorbidità nel tempo.

Attualmente, la letteratura riguardo il weight gain in persone con infezione da HIV durante la pandemia SARS-Cov-2 è piuttosto scarna: abbiamo provato a descrivere questo fenomeno tramite i dati e i questionari.

Tra i limiti dello studio si può riconoscere la natura retrospettiva. Se il peso dei pazienti, leggendo le cartelle cartacee a ritroso, è stato registrato pressoché ad ogni visita, non si può dire lo stesso per altre variabili quali la circonferenza addominale.

Un altro limite è costituito, sicuramente, dalla monocentricità, e di conseguenza dalla ristrettezza del campione: potrebbe risultare utile descrivere gli stessi fenomeni su un campione più ampio e proveniente da diverse città italiane.

Per quanto riguarda i questionari, sono da una parte uno strumento interessante e con la grande potenzialità di descrivere le abitudini quotidiane dei pazienti. Tuttavia, il loro limite è costituito dal fatto che sono compilati in modo auto-valutativo, che può risultare impreciso.

4.2 Conclusioni

Un aumento di peso significativo durante il periodo pandemico è stato riscontrato solo nei pazienti che si trovavano in condizione di obesità al momento dell'arruolamento, mentre pazienti che erano obesi già nel 2019 hanno presentato un aumento di peso medio annuo addirittura minore rispetto al periodo precedente, analogamente ai pazienti con maggiore BMI nel 2019, diagnosi di Diabete Mellito di tipo 2 e circonferenza addominale maggiore al momento dell'arruolamento.

Gli anni di HIV hanno mostrato una correlazione con un maggiore aumento di peso durante il periodo pandemico, ma la tendenza si inverte se andiamo a considerare l'intero follow up dal 2010 al 2021.

5 APPENDICE

Alleghiamo i questionari somministrati ai pazienti.

Questionario per la valutazione degli stili di vita e le abitudini alimentari

Elaborato da Stefania Ruggieri ruggieri@inran.it e Pasquale Buonocore buonocore@inran.it, INRAN (Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione)

La scheda è anonima (i dati verranno utilizzati nel rispetto della legge sulla privacy)

Informazioni generali

<p>Età: _____</p> <p>Sesso <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F</p> <p>Fumo <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No</p> <p>Peso (Kg) _____</p> <p>Statura (cm) _____</p>	<p>Mezzo/i più frequentemente adoperati per andare a scuola</p> <p><input type="checkbox"/> A piedi</p> <p><input type="checkbox"/> Bicicletta</p> <p><input type="checkbox"/> Ciclomotore</p> <p><input type="checkbox"/> Automobile</p> <p><input type="checkbox"/> Mezzi pubblici</p> <p><input type="checkbox"/> Nessuno (casa come posto di lavoro)</p>
---	---

Attività fisica

<p>Pratico abitualmente qualche attività fisica? (Es. camminare, nuotare, palestra, etc)</p> <p>Con quale frequenza?</p>	<p><input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> <1 volta a settimana</p> <p><input type="checkbox"/> 1 volta a settimana</p> <p><input type="checkbox"/> >1 volta a settimana</p>
--	--

Abitudini alimentari.

(non compilare i pasti che abitualmente non vengono consumati)

Dove consumo abitualmente i pasti?	Casa	Mensa, ufficio	Bar, fast food, tavola calda	Pizzeria, ristorante	Altro
Prima colazione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spuntino a metà mattinata	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pranzo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Merenda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cena	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<p>Seguo una dieta particolare? (Es. vegetariana, a zona, etc.)</p> <p>Soffro di intolleranza al glutine?</p> <p>Soffro di allergie/intolleranze alimentari?</p>	<p><input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No</p>	<p>(se si quale?) in stampatello</p> <p>.....</p> <p>(se si quale?) in stampatello</p> <p>.....</p>
--	--	---

<p>Uso integratori alimentari?</p> <p>Se sì, con quale frequenza?</p> <p>Se sì, quali? (puoi barrare anche più caselle)</p>	<p><input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Occasionalmente <input type="checkbox"/> Abitualmente</p> <p><input type="checkbox"/> Vitamine</p> <p><input type="checkbox"/> Minerali</p> <p><input type="checkbox"/> Vitamine e minerali</p> <p><input type="checkbox"/> Proteine/aminoacidi</p> <p><input type="checkbox"/> Fibre alimentari</p> <p><input type="checkbox"/> Antiossidanti</p> <p><input type="checkbox"/> Alimenti probiotici</p>
---	---

continua nel retro→

Frequenze di consumo per gruppi di alimenti

Per ogni riga riempire una sola casella, indicando quante volte vengono consumati gli alimenti corrispondenti.

	Con quale frequenza consumo:	Numero di volte				
		Anno	Giorno	Settimana	Mese	Mai (barrare)
1	Cereali e derivati? Es: pasta, riso, pane, pizza, farro, orzo, etc.	<input type="checkbox"/>				
2	Prodotti a base di cereali? Es: cornflakes, biscotti, fette biscottate, cracker etc.	<input type="checkbox"/>				
3	Carni fresche?	<input type="checkbox"/>				
4	Carni trasformate? Es: prosciutto, salame, wurstel, etc.	<input type="checkbox"/>				
5	Pesce, e altri prodotti della pesca? Es: spigola, polpo, gamberi.	<input type="checkbox"/>				
6	Latte e yogurt?	<input type="checkbox"/>				
7	Prodotti lattiero caseari? Es: formaggi freschi e stagionati.	<input type="checkbox"/>				
8	Frutta fresca?	<input type="checkbox"/>				
9	Frutta secca? Es: noci, nocciole, mandorle.	<input type="checkbox"/>				
10	Ortaggi o Verdura? Es: lattuga, radicchio, indivia, spinaci, bietole, etc.	<input type="checkbox"/>				
11	Legumi? Es: fagioli, lenticchie, piselli, ceci	<input type="checkbox"/>				
12	Uova?	<input type="checkbox"/>				
13	Dolci? Es: torte, gelati, cioccolato, etc.	<input type="checkbox"/>				
14	Bevande gassate? Es: Coca cola, gassosa, aranciata, etc.	<input type="checkbox"/>				
15	Bevande alcoliche? Es: vino, birra, superalcolici, etc.	<input type="checkbox"/>				

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Nome _____ Età _____ Sesso _____

Istruzioni:

Le seguenti domande servono a valutare come è stato il suo sonno nell'ultimo mese. Per ciascuna domanda scelga la risposta che descrive meglio la *maggioranza* dei giorni e delle notti dell'ultimo mese.

Le chiediamo, gentilmente, di rispondere a tutte le domande.

1. Nell'ultimo mese, di solito, a che ora è andata/o a letto la sera?
ORARIO IN CUI SI DISPONE A LETTO _____
2. Nell'ultimo mese, di solito, quanto tempo (in minuti) ha impiegato ad addormentarsi ogni notte?
DURATA DELL'ADDORMENTAMENTO IN MINUTI _____
3. Nell'ultimo mese, di solito, a che ora si è alzata/o al mattino?
ORARIO IN CUI SI ALZA DAL LETTO _____
4. Nell'ultimo mese, quante ore ha dormito effettivamente per notte? (potrebbero essere diverse dal numero di ore passate a letto)
ORE DI SONNO PER NOTTE _____

Per ciascuna delle seguenti domande, segni con una crocetta (X) la risposta più appropriata al suo caso.

Anche in questo caso, per favore, faccia attenzione a rispondere a tutte le domande.

5. Nell'ultimo mese, quanto spesso ha avuto problemi di sonno dovuti a...
 - a) non riuscire ad addormentarsi entro 30 minuti
Non durante l'ultimo mese _____ Meno di una volta a settimana _____ Una o due volte a settimana _____ Tre o più volte a settimana _____
 - b) svegliarsi nel mezzo della notte o al mattino presto senza riaddormentarsi subito
Non durante l'ultimo mese _____ Meno di una volta a settimana _____ Una o due volte a settimana _____ Tre o più volte a settimana _____
 - c) alzarsi nel mezzo della notte per andare in bagno
Non durante l'ultimo mese _____ Meno di una volta a settimana _____ Una o due volte a settimana _____ Tre o più volte a settimana _____
 - d) non riuscire a respirare bene
Non durante l'ultimo mese _____ Meno di una volta a settimana _____ Una o due volte a settimana _____ Tre o più volte a settimana _____
 - e) tossire o russare forte
Non durante l'ultimo mese _____ Meno di una volta a settimana _____ Una o due volte a settimana _____ Tre o più volte a settimana _____
 - f) sentire troppo freddo
Non durante l'ultimo mese _____ Meno di una volta a settimana _____ Una o due volte a settimana _____ Tre o più volte a settimana _____

l'ultimo mese _____ settimana _____ settimana _____ settimana _____

g) sentire troppo caldo

Non durante _____ Meno di una volta a _____ Una o due volte a _____ Tre o più volte a _____
l'ultimo mese _____ settimana _____ settimana _____ settimana _____

h) fare brutti sogni

Non durante _____ Meno di una volta a _____ Una o due volte a _____ Tre o più volte a _____
l'ultimo mese _____ settimana _____ settimana _____ settimana _____

i) avere dolori

Non durante _____ Meno di una volta a _____ Una o due volte a _____ Tre o più volte a _____
l'ultimo mese _____ settimana _____ settimana _____ settimana _____

j) C'è qualche altro problema che può aver disturbato il suo sonno? NO

SI

(specificare) _____

E quanto spesso ha avuto problemi a dormire per questo motivo?

Non durante _____ Meno di una volta a _____ Una o due volte a _____ Tre o più volte a _____
l'ultimo mese _____ settimana _____ settimana _____ settimana _____

6. Nell'ultimo mese, come valuta complessivamente la qualità del suo sonno?

Molto buona _____
Abbastanza buona _____
Abbastanza cattiva _____
Molto cattiva _____

7. Nell'ultimo mese, quanto spesso ha preso farmaci (prescritti dal medico o meno) per aiutarsi a dormire?

Non durante _____ Meno di una volta a _____ Una o due volte a _____ Tre o più volte a _____
l'ultimo mese _____ settimana _____ settimana _____ settimana _____

8. Nell'ultimo mese, quanto spesso ha avuto difficoltà a rimanere sveglia/o alla guida o nel corso di attività sociali?

Non durante _____ Meno di una volta a _____ Una o due volte a _____ Tre o più volte a _____
l'ultimo mese _____ settimana _____ settimana _____ settimana _____

9. Nell'ultimo mese, ha avuto problemi ad avere energie sufficienti per concludere le sue normali attività?

Per niente _____
Poco _____
Abbastanza _____
Molto _____

Questionario sull'attività fisica quotidiana (IPAQ)

ISTRUZIONI PER LA COMPILAZIONE

- Questo questionario misura il tipo e la quantità di attività fisica che lei fa normalmente. Le domande si riferiscono all'attività svolta negli ultimi 7 giorni **al lavoro, per spostarsi da un posto all'altro e nel tempo libero**
- Per attività fisica **MODERATA** si intende un'attività che richiede uno sforzo fisico moderato e che la costringe a **respirare con un ritmo solo moderatamente piu' elevato del normale** (durante tale attività non riuscirebbe a cantare ma le sarebbe ancora possibile parlare).
- Per attività fisica **INTENSA** si intende un'attività che richiede uno sforzo fisico elevato e che la costringe a **respirare con un ritmo molto piu' elevato del normale** (durante tale attività si suda e non si riesce a parlare).
- Nel rispondere alle domande, tenga conto solo di quelle attività che l'hanno impegnata per **almeno 10 minuti** consecutivi.

Attività intense

- 1a** Negli ultimi 7 giorni, per quanti giorni ha compiuto attività fisiche **INTENSE**, come ad esempio sollevamento di pesi, lavori pesanti in giardino, attività aerobiche come corse o giri in bicicletta a velocità sostenuta?

_____ giorni alla settimana

Nemmeno uno → (vada alla domanda 2a)

- 1b** Quanto tempo in totale, normalmente, lei ha trascorso compiendo attività fisiche **INTENSE** in **uno** di questi giorni?

_____ minuti

Attività moderate

- 2a** Negli ultimi 7 giorni, per quanti giorni ha compiuto attività fisiche **MODERATE**, come ad esempio trasporto di pesi leggeri, giri in bicicletta ad una velocità regolare, attività in palestra, lavoro in giardino, lavoro fisico prolungato in casa... ? Non consideri le camminate

_____ giorni alla settimana

Nemmeno uno → (vada alla domanda 3a)

- 2b** Quanto tempo in totale, normalmente, lei ha trascorso compiendo attività fisiche **MODERATE** in **uno** di questi giorni ?

_____ minuti

Cammino

- 3a** Negli ultimi 7 giorni, per quanti giorni ha camminato per **almeno 10 minuti**?
(Consideri le camminate compiute al lavoro e a casa, quelle per spostarsi da un posto ad un altro ed ogni altra camminata che le e' capitato di fare per piacere, esercizio o sport)

_____ giorni alla settimana

Nemmeno uno → (vada alla domanda **4a**)

- 3b** Per quanto tempo in totale, normalmente, lei ha camminato in **uno** di questi giorni?

_____ minuti

- 3c** A che passo ha camminato prevalentemente?

passo **INTENSO**, che l'ha fatta respirare ad un ritmo molto più elevato del normale
passo **MODERATO**, che l'ha fatta respirare ad un ritmo solo moderatamente più elevato del normale
passo **LENTO**, senza alcun cambiamento nel suo ritmo di respiro

Attività da seduto

- 4a** Negli ultimi 7 giorni, quanto tempo in totale lei ha trascorso rimanendo seduto, durante **un giorno** lavorativo?
(includa attività svolte al lavoro, a casa, mentre si recava la lavoro e durante il tempo libero: es. ad una scrivania, a tavola, mentre stava visitando degli amici, alla TV, leggendo)

_____ minuti

- 4b** Negli ultimi 7 giorni, quanto tempo in totale ha trascorso rimanendo seduto, durante **un giorno** del fine settimana ?

_____ minuti

Interpretazione del questionario

Met attività intense = minuti * giorni * 8 Met	
Met attività moderate = minuti * giorni * 4 Met	
Met attività cammino = minuti * giorni * 3 se moderato, * 3,3 se intenso, * 2,5 se lento...	
Totale Met = Met att intense + Met att moderate + Met camminate =	

Se il totale è meno di **700** Met: SEI **INATTIVO**
Se il totale è tra 700 e 2519: SEI **SUFFICIENTEMENTE ATTIVO**
Se il totale è più di **2520** Met: SEI **ATTIVO O MOLTO ATTIVO**

6 BIBLIOGRAFIA

- [1] Mauro Moroni et. al, *Malattie infettive*. Milano, 2015.
- [2] «Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis Pneumonia Among Homosexual Men — New York City and California», pag. 5, 2020.
- [3] P. Patel, C. B. Borkowf, J. T. Brooks, A. Lasry, A. Lansky, e J. Mermin, «Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review», *AIDS*, vol. 28, n. 10, pagg. 1509–1519, giu. 2014, doi: 10.1097/QAD.0000000000000298.
- [4] E. J. Arts e D. J. Hazuda, «HIV-1 antiretroviral drug therapy», *Cold Spring Harb Perspect Med*, vol. 2, n. 4, pagg. a007161–a007161, apr. 2012, doi: 10.1101/cshperspect.a007161.
- [5] SIMIT, «Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1», 2017.
- [6] J. Ananworanich et al., «HIV DNA Set Point is Rapidly Established in Acute HIV Infection and Dramatically Reduced by Early ART», *EBioMedicine*, vol. 11, pagg. 68–72, set. 2016, doi: 10.1016/j.ebiom.2016.07.024.
- [7] INSIGHT START Study Group., «Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. N Engl J Med.;2015; 373(9):795-807».
- [8] Temprano ANRS 12136 Study Group, «A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. N Engl J Med.; 2015; 373:808-22».
- [9] V. Montessori, N. Press, M. Harris, L. Akagi, e J. S. G. Montaner, «“Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection”, *CMAJ*, vol. 170, n. 2, pagg. 229–238, gen. 2004.».
- [10] Yuh B, Tate J, Butt AA, et al., «Weight change after antiretroviral therapy and mortality. *Clin Infect Dis*. 2015;60(12):1852-1859. doi:10.1093/cid/civ192».
- [11] Koethe, John R et al., «“Association between weight gain and clinical outcomes among malnourished adults initiating antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia.” *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* vol. 53,4 (2010): 507-13. doi:10.1097/QAI.0b013e3181b32baf».
- [12] Justice, Amy C et al., «“Veterans Aging Cohort Study (VACS): Overview and description.” *Medical care* vol. 44,8 Suppl 2 (2006): S13-24. doi:10.1097/01.mlr.0000223741.02074.66».
- [13] P. K. Mankal e D. P. Kotler, «“From wasting to obesity, changes in nutritional concerns in HIV/AIDS”, *Endocrinol Metab Clin North Am*, vol. 43, n. 3, pagg. 647–663, set. 2014, doi: 10.1016/j.ecl.2014.05.004.».
- [14] Lucia Taramasso et. al, «Aumento del peso nelle persone che vivono con infezione da HIV: ritorno al benessere o effetto indesiderato della terapia antiretrovirale? *JHA*. 2021;(1):1. doi:10.19198/JHA31488».
- [15] «Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome: Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987; 36(Suppl 1):1S–15S».
- [16] Mangili, A et al., «“Nutrition and HIV infection: review of weight loss and wasting in the era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort.” *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* vol. 42,6 (2006): 836-42. doi:10.1086/500398».
- [17]. Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN Jr, «Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1989;50(3):444-447. doi:10.1093/ajcn/50.3.444».
- [18] Dong KR, Hendricks KM., «The role of nutrition in fat deposition and fat atrophy in patients with HIV. *Nutr Clin Care* 2005; 8:31–6».

- [19] Macallan DC., «Wasting in HIV infection and AIDS. *J Nutr* 1999; 129(1 Suppl):238S–42S».
- [20] C. Maury, A. Teppo, H. Repo, e J. Lahdevirta, «Elevated levels of circulating cachectin/tumor necrosis factor in patients with acquired immunodeficiency syndrome», *Am J Med*, vol. 85, pagg. 289–291, 1988.
- [21] Chang, H R et al., «“Role of cytokines in AIDS wasting.” Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.) vol. 14,11-12 (1998): 853-63. doi:10.1016/s0899-9007(98)00108-7».
- [22] Macallan, Derek & Noble, C & Baldwin, Christine & Foskett, M & McManus, T & Griffin, George, «Prospective analysis of patterns of weight change in Stage IV Human Immunodeficiency Virus Infection. *The American journal of clinical nutrition*. 58. 417-24. 10.1093/ajcn/58.3.417.», 1993.
- [23] Keithley JK, Swanson B., «HIV-Associated Wasting. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*. 2013;24(1, Supplement):S103-S111. doi:10.1016/j.jana.2012.06.013».
- [24] P. Mallon, D. Cooper, e A. Carr, «HIV-associated lipodystrophy», *HIV Medicine*, vol. 2, n. 3, pagg. 166–173, lug. 2001, doi: 10.1046/j.1468-1293.2001.00071.x.
- [25] J.-G. Baril *et al.*, «HIV-associated lipodystrophy syndrome: A review of clinical aspects», *Can J Infect Dis Med Microbiol*, vol. 16, n. 4, pagg. 233–243, lug. 2005, doi: 10.1155/2005/303141.
- [26] Carr, Andrew., «HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management, *AIDS (London, England)* vol. 17 Suppl 1 (2003): S141-8.».
- [27] L. L. Sweeney, A. M. Brennan, e C. S. Mantzoros, «The role of adipokines in relation to HIV lipodystrophy», *AIDS*, vol. 21, n. 8, pagg. 895–904, mag. 2007, doi: 10.1097/QAD.0b013e3280adc91e.
- [28] «Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of HIV-associated lipodystrophy - UpToDate». https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hiv-associated-lipodystrophy?search=lipodystrophy&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3 (consultato 5 aprile 2021).
- [29] D. Wohl *et al.*, «The associations of regional adipose tissue with lipid and lipoprotein levels in HIV-infected men», *J Acquir Immune Defic Syndr*, vol. 48, n. 1, pagg. 44–52, mag. 2008, doi: 10.1097/QAI.0b013e328016d9ba1.
- [30] M. Ng *et al.*, «Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013», *Lancet*, vol. 384, n. 9945, pagg. 766–781, ago. 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
- [31] Menard, Amélie et al., «Dolutegravir and weight gain: an unexpected bothering side effect?, *AIDS (London, England)* vol. 31,10 (2017): 1499-1500. doi:10.1097/QAD.0000000000001495».
- [32] NAMSAL ANRS 12313 Study Group, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, et al., «Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1. *N Engl J Med*. 2019;381(9):816-826. doi:10.1056/NEJMoa1904340».
- [33] W. D. F. Venter *et al.*, «Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV», *N Engl J Med*, vol. 381, n. 9, pagg. 803–815, ago. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1902824.
- [34] P. Sax *et al.*, «Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials», *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 71, ott. 2019, doi: 10.1093/cid/ciz999.

- [35] P.-H. Kuo, H.-Y. Sun, Y.-C. Chuang, P.-Y. Wu, W.-C. Liu, e C.-C. Hung, «Weight gain and dyslipidemia among virally suppressed HIV-positive patients switching to co-formulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide», *Int J Infect Dis*, vol. 92, pagg. 71–77, mar. 2020, doi: 10.1016/j.ijid.2019.12.029.
- [36] J. E. Burns *et al.*, «No overall change in the rate of weight gain after switching to an integrase-inhibitor in virologically suppressed adults with HIV», *AIDS*, vol. 34, n. 1, 2020, [Online]. Disponibile su: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2020/01010/No_overall_change_in_the_rate_of_weight_gain_after.13.aspx
- [37] K. Bourgi *et al.*, «Greater Weight Gain in Treatment-naive Persons Starting Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy», *Clin Infect Dis*, vol. 70, n. 7, pagg. 1267–1274, mar. 2020, doi: 10.1093/cid/ciz407.
- [38] L. Taramasso *et al.*, «Improvement of lipid profile after switching from efavirenz or ritonavir-boosted protease inhibitors to rilpivirine or once-daily integrase inhibitors: results from a large observational cohort study (SCOLTA)», *BMC Infectious Diseases*, vol. 18, n. 1, pag. 357, lug. 2018, doi: 10.1186/s12879-018-3268-5.
- [39] L. Calza *et al.*, «Weight gain in antiretroviral therapy-naive HIV-1-infected patients starting a regimen including an integrase strand transfer inhibitor or darunavir/ritonavir», *Infection*, vol. 48, n. 2, pagg. 213–221, apr. 2020, doi: 10.1007/s15010-019-01376-5.
- [40] L. Taramasso *et al.*, «Weight Gain: A Possible Side Effect of All Antiretrovirals», *Open Forum Infectious Diseases*, vol. 4, n. 4, pag. ofx239, ott. 2017, doi: 10.1093/ofid/ofx239.
- [41] Taramasso L, Ricci E, Di Biagio; CISAI study group., «Darunavir e incremento del peso corporeo: due diversi booster, stessi risultati. JHA. 2018; 3: 43-48.»
- [42] Taramasso L, Bonfanti P, Ricci E, et al., «Predictors of significant weight gain in patients treated with Dolutegravir. EACS conference 2019; Available from: <http://europeanidsconference.eacs.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediaId=78196&channel=28172>».
- [43] C. Wang, P. W. Horby, F. G. Hayden, e G. F. Gao, «A novel coronavirus outbreak of global health concern», *Lancet*, vol. 395, n. 10223, pagg. 470–473, feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
- [44] D. Cucinotta e M. Vanelli, «WHO Declares COVID-19 a Pandemic», *Acta Biomed*, vol. 91, n. 1, pagg. 157–160, mar. 2020, doi: 10.23750/abm.v91i1.9397.
- [45] Di Renzo, Laura et al., «“Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey.” *Journal of translational medicine* vol. 18,1 229. 8 Jun. 2020, doi:10.1186/s12967-020-02399-5».
- [46] D. Koh, «COVID-19 lockdowns throughout the world», *Occupational Medicine*, vol. 70, n. 5, pagg. 322–322, lug. 2020, doi: 10.1093/occmed/kqaa073.
- [47] A. B. Moynihan, W. A. P. van Tilburg, E. R. Igou, A. Wisman, A. E. Donnelly, e J. B. Mulcaire, «Eaten up by boredom: consuming food to escape awareness of the bored self», *Front Psychol*, vol. 6, pagg. 369–369, apr. 2015, doi: 10.3389/fpsyg.2015.00369.
- [48] M. A. Khan e J. E. Moverley Smith, «“Covibesity,” a new pandemic», *Obes Med*, vol. 19, pagg. 100282–100282, set. 2020, doi: 10.1016/j.obmed.2020.100282.
- [49] R. Cannello, D. Soranna, G. Zambra, A. Zambon, e C. Invitti, «Determinants of the Lifestyle Changes during COVID-19 Pandemic in the Residents of Northern Italy», *Int J Environ Res Public Health*, vol. 17, n. 17, pag. 6287, ago. 2020, doi: 10.3390/ijerph17176287.

- [50] F. Scarmozzino e F. Visioli, «Covid-19 and the Subsequent Lockdown Modified Dietary Habits of Almost Half the Population in an Italian Sample», *Foods*, vol. 9, n. 5, pag. 675, mag. 2020, doi: 10.3390/foods9050675.
- [51] S. Marchitelli, C. Mazza, A. Lenzi, E. Ricci, L. Gnessi, e P. Roma, «Weight Gain in a Sample of Patients Affected by Overweight/Obesity with and without a Psychiatric Diagnosis during the Covid-19 Lockdown», *Nutrients*, vol. 12, n. 11, 2020, doi: 10.3390/nu12113525.
- [52] P. Fraccaro *et al.*, «The ligurian human immunodeficiency virus clinical network: a web tool to manage patients with human immunodeficiency virus in primary care and multicenter clinical trials», *Med 2 0*, vol. 2, n. 2, pagg. e5–e5, ago. 2013, doi: 10.2196/med20.2712.
- [53] B. Williams *et al.*, «2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)», *European Heart Journal*, vol. 39, n. 33, pagg. 3021–3104, set. 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- [54] American Diabetes Association, «2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019», *Diabetes Care*, vol. 42, n. Supplement_1, pagg. S13–S28, dic. 2018, doi: 10.2337/dc19-S002.
- [55] E. Expert Panel on Detection and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, «Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)», *JAMA*, vol. 285, n. 19, pagg. 2486–2497, mag. 2001, doi: 10.1001/jama.285.19.2486.
- [56] S. R. Cole, S. Napravnik, M. J. Mugavero, B. Lau, J. J. Eron Jr, e M. S. Saag, «Copy-years viremia as a measure of cumulative human immunodeficiency virus viral burden», *Am J Epidemiol*, vol. 171, n. 2, pagg. 198–205, gen. 2010, doi: 10.1093/aje/kwp347.
- [57] IPAQ Research Committee, «Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-Short and Long Forms.» [Online]. Disponibile su: <http://www.ipaq.ki.se>
- [58] D. J. Buysse, C. F. Reynolds, T. H. Monk, S. R. Berman, e D. J. Kupfer, «The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research», *Psychiatry Research*, vol. 28, n. 2, pagg. 193–213, mag. 1989, doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.

7 RINGRAZIAMENTI

Questo momento arriva prima di quanto pensassi, prima di potermene accorgere per davvero. Un nodo alla gola accompagna questi giorni: ho un problema coi percorsi che finiscono, soprattutto se seiennali, se nel frattempo è successo di tutto e di più e se guardandomi indietro è impensabile che esista un “prima” (ma anche un “dopo”, ahimé).

Voglio innanzitutto ringraziare il Prof. Antonio Di Biagio e la Dottoressa Lucia Tarasso, e tutte le persone che hanno fatto parte di questo percorso durante l’ultimo anno: Dr.ssa Sabrina Bianchi, Dr.ssa Elena Ricci, Dr.ssa Chiara Dentone, gli specializzandi di Malattie Infettive (Silvia in particolare!). Mi sono divertita, appassionata e ringrazio tutti per il tempo dedicatomi.

Mi prodigo ora a nominare, uno per uno dimenticando di certo qualcuno, le persone con cui ho condiviso questi anni. Siete davvero tanti e sono infinitamente grata per questo.

Luca, Elena: dal primo anno, non serve più di una parola per capirci. Siete due persone empatiche ed intelligenti, e su di me avete un potere calmante immenso anche quando sono petulante. Grazie.

Ema, quest’anno abbiamo proprio spaccato facendo ricerca. E nel tempo libero, anche la tesi.

Eleonora, Corrado, Abdallah, Ciocca, Sara, Chiara, Tami, Gilma, Gaia: vi voglio bene e avete lasciato, ognuno a modo suo, un’impronta fondamentale.

La mia squadra di coinquilini: Ludovica, Jasmin, Giulia, Fabrizio, Laura, Lorenzo, Francesco, Silvia. I muri dell’appartamento continuano a ripetere le mie lamentele, ma voi non me lo avete mai fatto pesare e avete organizzato banchetti luculliani per farmi tacere almeno un attimo. Mi manca vivere con voi, lo sapete.

Andra: sei la mia migliore amica ormai da un decennio e non servono molte altre parole. Sempre presente e mai giudicante. Ti voglio bene e ti auguro tutta la felicità che meriti.

Chiara, Martina (ci sono tante Chiara e Martina ma ognuna saprà dove la ho nominata): mi sono talmente divertita con voi che mi sembra un’altra vita. La pizza alle 5 di mattina ha un sapore tutto diverso.

Grazie ai miei amici del Liceo e oltre: Madi, Anna, Vale, Gigia, Elena, Pietro, Dada, Zorzi, Cami, Andre. Penso di essermi ripresa dalla fine delle superiori, ma non del tutto.

Grazie alle persone incontrate lavorando e mantenute nella mia vita per affetto: Erika, Martina, Carmen, Silvia. Avete visto molto di me e sono felice di avervi.

Grazie alla mia famiglia. Mamma Rosanna, so di assomigliarti molto e qualcuno dice sia un bene. Vali più di quel che pensi. Stefy, è strano pensare che sei già grande, anche se sei sempre stata più matura di me, e per il resto siamo uguali. Grazie ai nonni: Giuliana e Benny, Irma e Livio. Senza manifestazioni di affetto plateali, siete stati la colonna portante dalla mia infanzia sino ad ora.

Grazie Crenar: lo sai che questo percorso, da due anni a questa parte, sarebbe stato diverso senza di te. Sei la persona più intelligente, buona ed empatica che potessi aver accanto e non sto esagerando. Ti starò vicino nelle prossime tappe quanto tu hai fatto con me, anche se non ne hai bisogno perché sei troppo in gamba. Il resto te lo dico a voce.

So di essere stata un po' melodrammatica, non è forse un mio diritto oggi?