

Volume LXVII - Nuova Serie
ANNO ACCADEMICO 2022-2023 308° DALLA FONDAZIONE

2022-2023

N. 1
Gennaio
Marzo
2023

Atti della

Accademia

Lancisiana

*Aspicis eff
Arto si qua mentem pugnata ad
Concilio eloquio medica quantum eminet arto
Dextera ni poterit reddere, scripta docent.*

RIVISTA MEDICO-SCIENTIFICA

www.attidellaaccademialancisiana.it
www.accademia-lancisiana.it



Periodico trimestrale

Anno Accademico 2022-2023: 308° dalla fondazione

Vol. LXVII - n. 1 - Gennaio - Marzo 2023

Proprietà

ACCADEMIA LANCISIANA ETS

Borgo Santo Spirito, 3

00193 Roma

lancisi@aruba.it

www.accademia-lancisiana.it

© Accademia Lancisiana

Direttore Responsabile:

Franco Salvati

Comitato Scientifico:

Laura Gasbarrone, Pierluigi Antignani, Raoul Borioni, Giovanni Minardi

Segreteria di Redazione:

Chiara Abruzzini e Valentina Carelli

Redazione

Borgo Santo Spirito, 3

00193 Roma

Telefono 06.68978137 – Fax 06.6867828

Autorizzazione Tribunale di ROMA n. 9191 del 7 maggio 1963

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento anche parziale, con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.

Ai sensi della legge n. 675 (tutela dati personali) e del GDPR UE 2016/679 si garantisce la massima riservatezza dei dati personali forniti e la possibilità di richiederne gratuitamente la rettifica o la cancellazione, o di opporsi al trattamento dei dati che riguardano, scrivendo a: Accademia Lancisiana, email lancisi@aruba.it

INDICE

Seduta Inaugurale

08 novembre 2022

- Discorso del Presidente nella Seduta Inaugurale del 308° Anno Accademico
L. Gasbarrone I-1
- Prolusione. Cambiamenti climatici, ambiente e salute
F. Cotana I-7
-

Seduta commemorativa

15 novembre 2022

- Commemorazione del Prof. Vanni Beltrami
F. Mucilli I-17
- Commemorazione del Prof. Felice Livi
P. Ortensi I-20
-

Simposio

22 novembre 2022

Il paziente pediatrico al bivio tra terapie cardiovascolari avanzate e prospettive di vita

Moderatore: Rachele Adorasio

- La metodologia integrata come strumento di valutazione (Sintesi)
R. Adorasio I-23
- Il coinvolgimento del paziente pediatrico nel processo decisionale
A. Silletti I-26
- Gli elementi di natura etica emersi nell'ambito delle discussioni sui pazienti
A. Dalle Ore I-30
-

Conferenza

29 novembre 2022

- PNRR missione salute: verso il rilancio del Servizio Sanitario Nazionale?** I-36
N. Cartabellotta
-

Conferenza

06 dicembre 2022

- La rivoluzione scientifica e culturale delle nuove linee guida del diabete** I-42
R. Giordano

Simposio**13 dicembre 2022****Impatto del lockdown e dell'isolamento: ciò che resta del COVID-19 nell'anziano**

Moderatore: Vincenzo Marigliano

Introduzione <i>V. Marigliano</i>	I-54
Le conseguenze nell'anziano ospedalizzato <i>B. Marigliano</i>	I-57
Le conseguenze nell'anziano in RSA (Sintesi) <i>W. Verrusio</i>	I-62
Le conseguenze nell'anziano in assistenza domiciliare <i>F. Caserta, N. Silvestri</i>	I-64
Differenze di genere nel post COVID (Sintesi) <i>W. Verrusio, M. Cacciafesta</i>	I-71

Conferenza**20 dicembre 2022**

Nanotecnologia in Odontoiatria e Posturologia: il ruolo del Taopatch <i>G. Angeloni</i>	I-73
---	------

Comunicazione**10 gennaio 2023**

Terapia fotodinamica (PDT) nelle patologie dermatologiche rare <i>M. Berta</i>	I-77
--	------

Conferenza**10 gennaio 2023**

Il sequenziamento del genoma umano: 20 anni di studi, scoperte e riflessioni <i>F. Belli</i>	I-82
--	------

Seduta Inaugurale

08 novembre 2022

Discorso del Presidente nella Seduta Inaugurale del 308° Anno Accademico

L. Gasbarrone

Accademici, Soci, Signore e Signori,
do a tutti il benvenuto alla inaugurazione del 308° Anno Accademico dell'Accademia Lancisiana.

Saluto tutti i presenti in Aula e le personalità che hanno inviato la loro adesione.

Vi riassumo come di consueto l'attività dello scorso Anno Accademico 2021-2022.

L'Anno Accademico è stato inaugurato il 9 novembre 2021 con la Prolusione sul tema "*Storia della Medicina Trasfusionale: da Landsteiner al sogno del sangue artificiale*" tenuta dal Dott. Mauro Montanari, Direttore della UOC di Medicina Trasfusionale dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù.

Come ogni anno si è tenuta la *Seduta Commemorativa* dedicata a Soci e Accademici scomparsi nel precedente Anno Accademico; sono poi seguite 14 Sedute Scientifiche, nell'ambito delle quali si sono tenute 7 Conferenze e 7 Simposi; inoltre si sono svolte una Seduta Straordinaria, 2 Corsi ECM e la tradizionale giornata dedicata alla Celebrazione della "*Settimana per la Cultura*".

Anche nello scorso anno è stato dato particolare interesse al tema della *pandemia COVID-19*, problema peraltro assolutamente non esaurito, sul quale si sono concentrati più eventi in calendario:

- il Simposio "*Diagnostica per immagini in Pronto Soccorso durante la pandemia COVID-19*", organizzato dal Prof.

Michele Galluzzo, Direttore della Unità di Diagnostica per immagini dell'Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini;

- il Simposio "*La Sindrome Long-COVID*", organizzato dai Proff. Giovanni Gasbarrini e Antonio Gasbarrini dell'Università Cattolica di Roma;
- il Corso ECM "*Cuore Polmone. Le patologie cardiorespiratorie gravi*", organizzato dal Prof. Giovanni Minardi, Vice Presidente dell'Accademia, e dal Prof. Giuseppe Munafò, nostro Accademico;
- il Corso ECM "*Esperienza di un COVID Hospital: aspetti organizzativi e clinico assistenziali*", organizzato dal Dott. Giuseppe Baccaro, Direttore Sanitario della Casa di Cura Città di Roma;
- la Conferenza "*Non solo COVID. Un mondo di infezioni: antiche e nuove, neglette ed emergenti, orfane e globalizzate*" tenuta dall'Accademico Prof. Francesco Belli.

Nel mese di maggio si è svolta la Seduta Straordinaria "*2022: la guerra*" a cui sono intervenuti la Dott.ssa Alba Arcuri, giornalista RAI, la Sorella Cristina Perozzi della Croce Rossa Italiana, la Dott.ssa Maria Giuseppina Lecce della Comunità Sant'Egidio, il Prof. Aldo Morrone, Direttore Scientifico dell'IRCCS "Santa Maria e San Gallicano" di Roma, il Prof. Pietro Ferrara, della Cattedra di Pediatria dell'Università Campus Bio-Medico

di Roma, il Dott. Giancarlo Santone Direttore del Centro di Salute per Migranti Forzati della ASL Roma1, in rappresentanza dell'allora Direttore Generale della ASL Roma 1 Dott. Angelo Tanese.

Il 12 aprile 2022 in occasione della Celebrazione della *"Settimana per la Cultura"*, si è tenuta la giornata dedicata alla Cultura con lo svolgimento di 2 Conferenze e la Cerimonia per l'assegnazione del *"Premio Giovanni Maria Lancisi"* per l'Anno Accademico 2020-2021, con la presentazione delle 5 Tesi di Laurea da parte dei vincitori.

Il *"Premio Giovanni Maria Lancisi"*, bandito dal 2017 in collaborazione con le Università romane *"Sapienza"* e Poli satelliti, Tor Vergata, Campus Biomedico, Cattolica, ha ottenuto negli anni sempre più adesioni; quest'anno le Tesi di Laurea pervenute per la candidatura al Premio e sottoposte alla valutazione della Commissione incaricata sono state 23.

Durante tutto l'Anno Accademico gli Eventi in calendario si sono svolti con *"modalità mista"*, in presenza con libero accesso, come è consuetudine dell'Accademia, e via web su piattaforma Zoom. Abbiamo constatato che la partecipazione alle Sedute in modalità *"da remoto"* è generalmente molto più consistente rispetto alla abituale presenza in sede, con punte di oltre 100 partecipanti per alcune Sedute, per cui riteniamo di dover continuare l'attività in *"modalità mista"* per permettere la partecipazione agli eventi di un maggior numero di persone. Inoltre, per favorire la visibilità dell'attività istituzionale, le videoregistrazioni delle Sedute sono pubblicate sul sito dell'Accademia, accessibili tramite il canale YouTube istituzionale.

Per partecipare in presenza è stato necessario attenersi al *"Protocollo di prevenzione emergenza epidemiologica COVID-19"* di cui l'Accademia si è dotata in ottemperanza alle disposizioni governative relative alle misure di prevenzione della diffusione dell'infezione da Sars-Cov-2.

Il 25 gennaio 2022 l'Accademia ha ospitato e patrocinato l'incontro di presentazione del Primo numero della Rivista *"Unicamillus Global Health Journal"* fondata dall'Università Unicamillus - International Medical University, a cui collabora il nostro Accademico Prof. Alessandro Boccanelli, e che è stata presentata dal Rettore dell'Università Prof. Gianni Profita.

Il 25 maggio si è tenuta in Accademia la giornata di apertura del Congresso *"Updates in Chirurgia dei Trapianti"*, patrocinato dall'Accademia e organizzato dal nostro Segretario e Accademico Prof. Giuseppe Maria Ettore, Direttore del P.O.I.T. (Polo Interaziendale Trapianti) e della UOC Chirurgia Generale e Trapianti d'Organo della Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini di Roma.

L'Accademia ha concesso il patrocinio per la VII edizione del *"Premio 2022 Eccellenze in Sanità"*, organizzato dalla Fondazione *"San Camillo-Forlanini"*, che si è tenuto il 28 settembre 2022 presso la Sala della Protomoteca in Campidoglio.

Oltre alla consueta attività istituzionale, nel corso dell'Anno Accademico abbiamo dato inizio ad un progetto condiviso dall'Accademia e dalla Asl Roma 1 al fine di *"Promuovere la cultura della salute"*. Nell'ambito di questo progetto *"La mia salute bene primario della collettività"*, l'Accademia Lancisiana come antica Istituzione che si occupa di cultura, di Scienza e di Medicina, svolge il compito di divulgare e di *"promuovere la cultura della salute"* affrontando l'argomento *salute* dal punto di vista scientifico, mentre la ASL fornisce informazione di quanto messo a disposizione della cittadinanza per la prevenzione. Insieme all'allora Direttore Generale di questa ASL Dott. Angelo Tanese abbiamo convenuto che in questo contesto dell'Ospedale Santo Spirito, dedicato specificamente alla salute e all'assistenza ed in possesso di un suo patrimonio culturale storico, questa collaborazione tra Accademia Lancisiana e

ASL Roma1 sia anche perfettamente coerente con gli scopi istituzionali della ACOSI, l'Associazione Culturale Ospedali Storici Italiani, che riunisce molte strutture assistenziali italiane dotate di un patrimonio storico significativo, tra cui appunto il Santo Spirito, Istituzioni nelle quali Cultura, Scienza e patrimoni storici coesistono con realtà assistenziali, il cui fine comune è comunque "produrre salute". Nell'ambito del progetto si sono svolti i seguenti incontri:

- 3 maggio 2022 "Presentazione del progetto";
- 24 maggio 2022 "Lo screening oncologico";
- 11 ottobre "La prevenzione del diabete".

Verrà presto valutata dalle parti interessate la continuazione del progetto.

Passiamo ora ad illustrare in sintesi il Calendario del presente *Anno Accademico 2022-2023*, che inauguriamo questa sera e che, come vedete, è piuttosto ricco; abbiamo ricevuto molte proposte interessanti ed è stato difficile non prenderle in considerazione. Oltre alla odierna Seduta Inaugurale, il calendario prevede la Seduta Commemorativa, 22 Sedute Scientifiche, la Giornata per la Celebrazione della "Settimana per la Cultura", in occasione della quale si terranno 4 Conferenze su argomenti storico-culturali e sarà conferito, il "Premio Lancisi", rivolto ai neolaureati delle Facoltà di Medicina e Chirurgia delle Università romane Autori delle Tesi di Laurea selezionate, i quali saranno invitati a esporle in aula, riceveranno il relativo attestato e l'iscrizione gratuita per 3 anni all'Accademia Lancisiana. Il calendario prevede inoltre 3 Corsi ECM: "Cuore Polmone VI Edizione" organizzato dai Proff. Alfonso Maria Altieri, Giovanni Minardi, Giuseppe Munafò e Giovanni Peliti; "Percorso multidisciplinare del tumore al seno: dal 'to cure' al 'to care' " organizzato dal Dott. Giuseppe Baccaro e dalla Dott.ssa Valeria

Fiaschetti; "Ulcere vascolari degli arti inferiori: nuovi approcci ad una patologia antica" organizzato dai Proff. Giorgio Guarnera e Raoul Borioni.

È continuata l'attività editoriale con la pubblicazione della Rivista trimestrale "Atti della Accademia Lancisiana", che costituisce il documento della nostra Attività Scientifica. Sono stati pubblicati i primi 2 numeri dell'annata 2021-2022 ed è in corso di pubblicazione il numero 3. Come sapete dall'anno 2016 la Rivista è un periodico telematico ed è pubblicata esclusivamente online all'indirizzo www.attidellaaccademialancisiana.it, accessibile direttamente o attraverso il link sul sito della Accademia. Ne è Direttore il nostro Accademico Prof. Franco Salvati, che ringraziamo sempre per la sua costante e meticolosa opera, mentre la Segreteria ne cura la pubblicazione e la diffusione. Nella nostra Biblioteca conserviamo l'archivio dei Volumi a stampa (il Vol. 1 della Vecchia Serie risale all'anno 1880) e una copia cartacea dei fascicoli pubblicati online, mentre dal sito della Rivista è possibile scaricare e stampare sia i fascicoli per intero che i singoli articoli. Sul sito dell'Accademia sono inoltre presenti l'indice dei lavori pubblicati dal 1957, anno di inizio della Nuova Serie, e gli Articoli pubblicati dal 2006 al 2015.

Continua anche l'attività della *Biblioteca*, che ha una collezione di circa 12.000 volumi di argomento medico e non solo, molti dei quali antichi, di alto pregio e di rilevante valore documentale. La Biblioteca è aperta al pubblico e fruibile dagli utenti esterni tramite i servizi delle biblioteche moderne, i cataloghi di pubblico accesso, la fornitura a distanza di documenti, la consultazione da remoto di interi Volumi in formato digitale. Il patrimonio bibliografico si incrementa costantemente grazie a lasciti e donazioni che sono in corso di catalogazione nell'OPAC del Servizio Bibliotecario Nazionale, si intende completare l'acquisizione delle nuove collezioni e, compatibilmente con la

disponibilità di risorse, provvedere alla sistemazione delle scaffalature e all'ampliamento degli spazi dedicati ai Volumi. Lo scorso anno, grazie alla collaborazione della Biblioteca Universitaria Alessandrina, si è proceduto alla *migrazione su un nuovo server del software delle immagini digitalizzate dei libri di Medicina del 1500 presenti in Biblioteca*, che è fruibile e accessibile pubblicamente dal Sito Istituzionale. La Biblioteca è dotata di un *"Regolamento che disciplina le modalità di accesso e di utilizzo dei servizi"*, consultabile sul sito.

L'Accademia Lancisiana è tra gli *Istituti Culturali sottoposti al controllo del Ministero della Cultura*, settore disciplinato dalla Legge 534 del 1996. Le competenze in materia di Istituti Culturali sono assegnate alla Direzione Generale Educazione, Ricerca e Istituti Culturali del MIC, diretta dal Dott. Mario Turetta, presso il Servizio II il cui dirigente è il Dott. Gabriele Capone, a cui sono state trasferite nell'anno 2020, in seguito alla riorganizzazione del MIC, dalla Direzione Generale Biblioteche e diritto d'Autore, diretta dalla Dott.ssa Paola Passarelli. L'Accademia ha beneficiato continuativamente dall'anno 2003, con la sola eccezione del triennio 2012-2014, del contributo ordinario dello Stato, a cui sono ammesse le Istituzioni in possesso dei requisiti, tramite l'inserimento nell'apposita tabella emanata dal Ministero e sottoposta a revisione ogni tre anni. Come ho già detto lo scorso anno, per il triennio in corso 2021-2023 l'Accademia non è stata inclusa nella tabella degli Enti beneficiari del contributo, ma è stata ammessa al contributo annuale dello Stato (art. 8 della stessa Legge) destinato agli Enti non inseriti in tabella per le annualità 2021 e 2022. Questo contributo tuttavia non è sufficiente a coprire le spese di bilancio e non assicura una continuità di introiti pari a quello erogato agli Enti ammessi nella tabella triennale, pertanto auspichiamo di essere riammessi nella tabella dal prossimo triennio e quindi poter disporre

delle risorse necessarie per proseguire la nostra attività.

Nel 2022, analogamente agli anni precedenti, è stata presentata domanda per l'ammissione ai Premi e alle menzioni speciali per le pubblicazioni periodiche di elevato valore culturale bandito dal MIC, contributo di cui l'Accademia ha beneficiato fino all'anno 2012.

L'Accademia è un Ente con personalità giuridica, quindi può ricevere erogazioni liberali detraibili dai redditi. Inoltre è *iscritta nell'Elenco permanente degli Enti del Volontariato ammessi al 5% dell'Agazia delle Entrate*, per la cui iscrizione definitiva nel 2018 si è reso necessario modificare lo Statuto per adeguarlo alla normativa degli Enti del Terzo Settore. L'inquadramento dell'Accademia in Ente del Terzo Settore è in via di formalizzazione con l'iscrizione nel relativo registro (RUNTS).

Grazie alle donazioni del 5% per l'anno finanziario 2021 ci sono stati destinati circa € 5.200,00; ringrazio quindi tutti coloro che hanno voluto devolvere il loro contributo alla Accademia sperando che siano sempre più numerosi. Inoltre per l'anno 2021, con riferimento al periodo d'imposta 2020, è stato possibile destinare all'Accademia anche il 2% del reddito, essendo stata ammessa nell'apposito elenco delle Associazioni Culturali istituito presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri e grazie a questo beneficio ci sono stati destinati circa € 2.350,00. Con questi introiti contiamo di poter coprire le spese straordinarie necessarie per rinnovare il Sito web istituzionale, di vecchia generazione, in modo da trasferire i contenuti attuali su una nuova piattaforma più flessibile dotata di una veste grafica che migliori la fruizione da parte degli utenti. Purtroppo siamo sempre "sul filo" per quanto riguarda le risorse economiche, dobbiamo sempre attentamente valutare quali iniziative intraprendere.

Per rimanere in tema di risorse economiche e di contributi, invito gli iscritti

che non sono in regola con le quote sociali a regolarizzare in breve tempo la loro posizione amministrativa in modo da assolvere a un compito che, come molte Società scientifiche scrivono nel loro Statuto, costituisce un *“dovere morale”* di tutti i Soci, oltre a rappresentare uno dei principali introiti da cui l'Accademia trae i suoi mezzi finanziari. Periodicamente viene effettuato un controllo amministrativo e i soci morosi vengono dichiarati, come da Statuto, decaduti. Con l'occasione ricordo a tutti che ora è possibile pagare la quota direttamente in sede con carta di credito su POS o attraverso bonifico bancario, non più con bollettino postale poiché il c/c postale, poco utilizzato, proprio per razionalizzare le spese, è stato chiuso.

L'Accademia opera in base alla normativa europea in materia di protezione dei dati, GDPR 679/2016, e alle disposizioni in materia di fatturazione elettronica introdotte dalla legge di Bilancio 2018.

È tuttora in corso una revisione e aggiornamento dell'Atto di Convenzione che regola i rapporti con la ASL Roma 1.

Nel corso dell'ultimo Anno Accademico sono stati nominati 3 nuovi Accademici, che hanno fattivamente contribuito alla attività della Accademia, a cui questa sera consegniamo il diploma di Accademico:

Giuseppe Baccaro, Direttore Sanitario della Casa di Cura Città di Roma;

Michele Galluzzo, Direttore della Unità di Diagnostica per immagini, emergenza-urgenza dell'Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini;

Mirella Tronci, Consigliere della Fondazione San Camillo-Forlanini e già Direttore della Unità di Microbiologia e Virologia dell'Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini.

Inoltre sono stati nominati 3 Accademici Emeriti:

Vanni Beltrami, Professore Emerito di Clinica Chirurgica dell'Università *“Sapienza”*,

che ha tenuto in Accademia numerose conferenze sia di carattere scientifico che culturale, e componente del Consiglio Direttivo, venuto a mancare nell'agosto scorso e che ricorderemo nella seduta commemorativa;

Claudio Bevilacqua, Specialista in Medicina Legale e del Lavoro, Professore presso l'Università di Trieste, che per molti anni ha partecipato con le Sue Conferenze alla Celebrazione della Settimana per la Cultura;

Giuseppe Visco, che è stato Primario Infettivologo presso l'INMI *“Lazzaro Spallanzani”*, Presidente dell'ESMO, Componente del Consiglio Direttivo della Scuola Medica Ospedaliera e Componente di Diritto del Consiglio Direttivo dell'Accademia.

Nel corso dell'anno 2022 sono stati nominati 7 nuovi Soci.

Nel giugno scorso si sono svolte le elezioni per il rinnovo del Consiglio Direttivo per il quadriennio 2022-2026. Il Consiglio Direttivo uscente è stato riconfermato, con la sola variazione dell'ingresso del Prof. Francesco Belli, al posto del Prof. Giuseppe Visco, dimissionario per motivi di salute.

Ringrazio i componenti del Consiglio Direttivo in carica per il loro lavoro, il Vice Presidente Prof. Giovanni Minardi, i Consiglieri Proff. Pier Luigi Antignani, Francesco Belli, Raoul Borioni, Giovanni Minisola, Andrea Onetti Muda, Pietro Ortensi e il Segretario Prof. Giuseppe Maria Ettore. Un particolare ringraziamento alla Dott.ssa Simonetta Buttò, rappresentante uscente del Ministero della Cultura nel nostro Consiglio Direttivo, sempre vicina e disponibile fattivamente a proporre soluzioni per i problemi dell'Accademia.

Ringrazio l'Ufficio di Segreteria, la Dott.ssa Valentina Carelli, per il lavoro che svolge, devo dire sempre più oneroso non solo per l'attività istituzionale in sé ma per gli aspetti burocratici sempre più complessi in

virtù della “semplificazione”, la Sig.ra Chiara Abruzzini, nostra memoria storica, per la sua costante collaborazione “da remoto” e tutti coloro che partecipano attivamente alla vita della Accademia.

Torniamo ora alla parte più importante della Seduta Inaugurale, costituita dalla Prolusione su “*Cambiamenti climatici, ambiente e salute*”. Inutile dire che l’argomento è attuale, di interesse collettivo: sono sotto gli occhi il cambiamento del clima e gli effetti che ne derivano sull’ambiente. Sull’argomento si scrive molto, sui quotidiani come sulle riviste scientifiche, soprattutto quando accade un evento estremo conseguente. A Sharm el Sheikh è in corso la conferenza dell’ONU: si afferma che siamo avviati ad una vera e propria crisi sanitaria legata ai cambiamenti climatici. Le previsioni segnalano che tra il 2030 e il 2050 il cambiamento climatico provocherà circa 250mila morti in più all’anno per malnutrizione, diarrea, malattie come malaria e stress da caldo. Inoltre i costi dei soli danni diretti del “*climate change*” alla salute sono previsti tra i 2 e 4 miliardi di dollari l’anno entro il 2030. La consapevolezza del problema sembrerebbe esistere, si parla molto delle misure correttive necessarie, a cominciare da quelle che ciascuno di noi singolarmente potrebbe applicare. Come al solito, siamo molto bravi nella teoria ma molto meno nella pratica.

Abbiamo quindi chiamato ad affrontare l’argomento e a “*metterci in guardia*” su quel che accade e accadrà il Prof. Franco Cotana, Ingegnere elettronico, Ordinario di Fisica Tecnica Industriale e Coordinatore del Dottorato di Ricerca in Energia e Sviluppo Sostenibile presso l’Università di Perugia; Direttore del Centro di Ricerca sulle Biomasse (CRB) istituito dal Ministero dell’Ambiente e da lui fondato. Cambiamenti climatici e sviluppo sostenibile sono argomento costante di studio del Prof. Cotana nel corso della sua attività universitaria, ed è per questo persona di riferimento per le Istituzioni; ha al suo attivo circa 200 pubblicazioni, autore di 25 brevetti nei settori dell’energetica, è stato ed è responsabile scientifico di numerosissimi progetti nazionali e internazionali sullo sviluppo sostenibile, ha ricevuto numerosi riconoscimenti per la sua attività e per le ricerche svolte. Quindi sicuramente un esperto della materia.

Concludo ringraziando tutti Voi per essere intervenuti questa sera in presenza e numerosi “da remoto” e Vi aspetto puntualmente alle prossime sedute in calendario.

Laura Gasbarrone
Presidente dell’Accademia Lancisiana

Prolusione. Cambiamenti climatici, ambiente e salute

F. Cotana

Introduzione

Presso il Centro Interuniversitario di Ricerca sull’Inquinamento e sull’Ambiente Felli CIRIAF, sono attivi da oltre 20 anni gruppi di ricerca sui temi dell’ambiente, dei cambiamenti climatici e sugli effetti dell’inquinamento sulla salute umana. Il CIRIAF, istituito nel 1997 dal prof. Mauro Felli inizialmente tra l’ateneo di Perugia e Roma 3, oggi può vantare l’afferenza, con delibera dei rispettivi organi di governo, di 10 Atenei e, al consiglio scientifico del CIRIAF, partecipano oltre cento docenti universitari anche di altre Università e del CNR. I membri del consiglio CIRIAF sono in prevalenza ingegneri e medici, ma anche agronomi, architetti, veterinari, chimici, giuristi, economisti e letterati, sono organizzati in sezioni e sezioni strutturate. Tra le sezioni strutturate giova ricordare: il CRB, Centro Nazionale di Ricerca sulle Biomasse, e la SSTAM, Scuola Superiore Territorio Ambiente e Management (entrambi i centri sono stati istituiti dal Ministero dell’Ambiente presso l’Ateneo di Perugia, rispettivamente nel 2003 e nel 2006, poi nel 2013 e nel 2015 integrati nel CIRIAF come sezioni autonome) (Fig. 1).

Il CRB può vantare da 18 anni anche un dottorato di ricerca internazionale e industriale nel cui collegio dei docenti sono presenti oltre a ingegneri e agronomi anche i medici di Medicina del Lavoro dell’Ateneo e vari docenti di prestigiose università internazionali, tra cui il Premio Nobel ing. Shūji Nakamura inventore del led blu e delle lampade a led. Non di minore importanza è il CRC, Centro di Ricerca sul Clima e i Cambiamenti Climatici, istituito nel 2006 tra 6 dipartimenti e centri dell’Università di Perugia, anche tale centro dal 2015 è divenuta una sezione strutturata del CIRIAF.

Dopo la prematura morte del prof. M. Felli, da 22 anni ogni anno, nella prima quindicina di Aprile, si svolge il congresso nazionale CIRIAF da me presieduto, con il tema interdisciplinare dal titolo: *“Sviluppo Sostenibile, Tutela dell’Ambiente e della Salute Umana”* e l’attribuzione a ricercatori del settore della Medicina, del concomitante *“Premio Felli”*, assegnato a ricerche effettuate nel campo interdisciplinare dell’ambiente e della salute umana.



Fig. 1. CIRIAF - Attività di ricerca interuniversitaria e interdisciplinare tra medici e ingegneri.

È da questo patrimonio ventennale di ricerche interdisciplinari che mi accingo ad affrontare il tema dei cambiamenti climatici, ambiente e salute.

Iniziando dai cambiamenti climatici, è ormai consolidata la convinzione, nel modo scientifico, che il considerevole incremento dei gas serra in atmosfera sia la principale causa dell'incremento della temperatura media del pianeta e dell'aumento degli eventi meteo estremi (uragani, tempeste, bombe d'acqua e nubifragi, elevate escursioni termiche), con temperature massime mai registrate negli ultimi 150 anni. In effetti la concentrazione della CO₂ in atmosfera, per l'intenso uso dei combustibili fossili, ha raggiunto i 420 ppm in pochissimo tempo se confrontato con le escursioni degli ultimi 300.000 anni (Fig. 2). Sebbene in passato la Terra ha vissuto escursioni della sua temperatura media anche di 8 °C in 100.000 anni, quello che avviene oggi non ha precedenti in termini di rapidità e velocità dei fenomeni perché sta accadendo in meno di 150 anni. Sono oltre 37 i miliardi di tonnellate di CO₂ equivalente che ogni anno vengono immessi in atmosfera per l'uso dei

combustibili fossili, oltre a questo, milioni di tonnellate di macro inquinanti come NO_x e SO_x e polveri sottili rendono vaste aree del Pianeta particolarmente inquinate da avere impatti rilevanti sulla salute umana (Fig. 3).

Gli effetti diretti e indiretti dell'uso dei combustibili fossili sulla salute umana sono ben noti da molto tempo e sono ben rappresentati nella Fig. 4 (malattie polmonari, cardiovascolari, tumori, etc).

La COP21 di Parigi del 2015 ha fissato i limiti di incremento della temperatura media del pianeta a 1,5 °C al 2050 e ha dato avvio all'agenda ONU 2030 per lo sviluppo sostenibile con la definizione dei 17 SDGs *Sustainable Development Goals*. Tale importantissimo evento era stato preceduto di qualche mese dalla pubblicazione il 24 Maggio 2015 dell'Enciclica "Laudato Si" di Papa Francesco.

Potremmo dire che il 2015 è stato un anno di svolta in cui si è iniziato a mettere in atto concretamente le strategie per quella lunga corsa di 35 anni che viene ormai da tutti definita come il temine di "decarbonizzazione" dell'economia (Fig. 5).

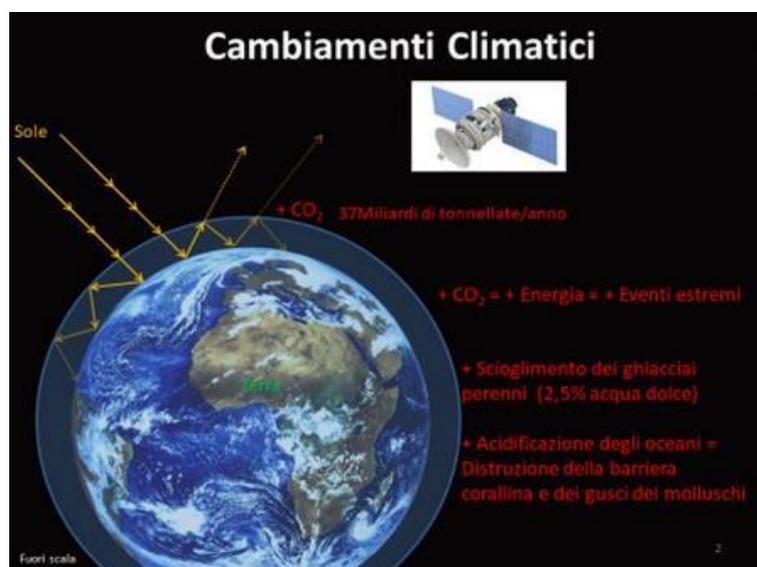


Fig. 2. Emissioni di CO₂ e effetto serra e conseguenze planetarie.

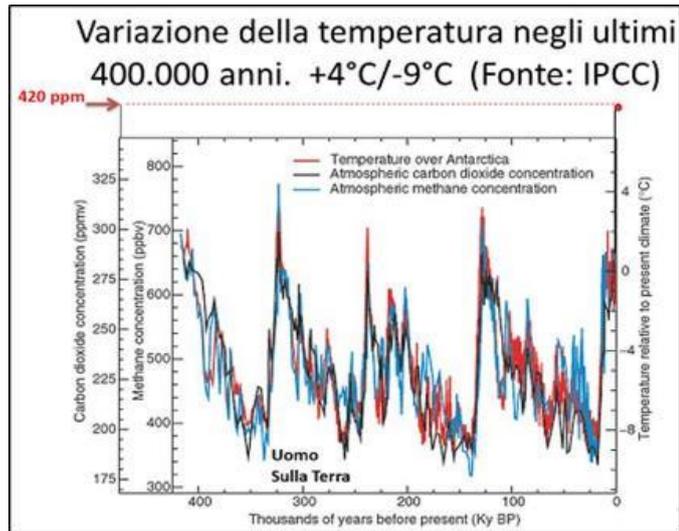


Fig. 3. Variazioni della temperatura media terrestre e concentrazione della CO2.

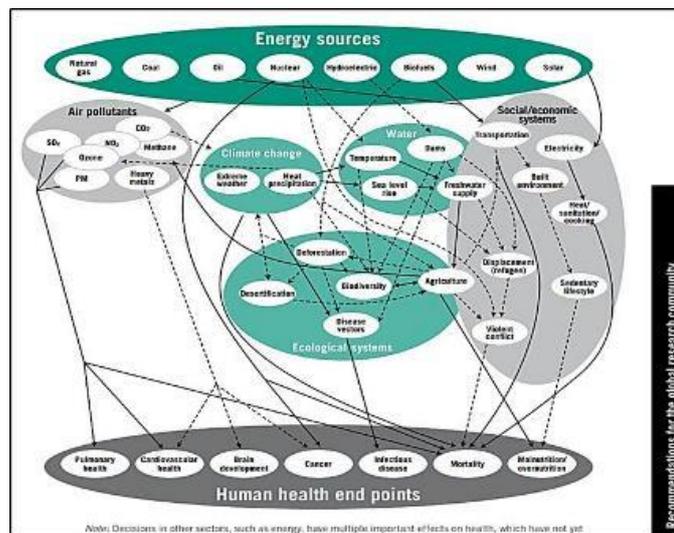


Fig. 4. Effetti diretti e indiretti dell'uso dei combustibili fossili sulla salute umana.

Decarbonizzazione dell'economia italiana entro il 2050 piano ambizioso in 27 anni

a) **Incrementare l'Efficienza energetica del 30%**: riducendo i consumi da 126 Mtep a 90 Mtep.
b) **Incrementare la Produzione di Energia Rinnovabile del 77%**: incrementando la prod. FER **+70 Mtep**

Il mix di energie rinnovabili sfruttabile annuo per la decarbonizzazione:

-Eolico	+ 10,0% (pari a 9 Mtep)
-Idroelettrico	+ 2,0% (pari a 1,8 Mtep)
-Fotovoltaico	+ 35,0% (pari a 31,5 Mtep, 280 Gwp, 170.000 ha)
-Biomasse (incluso biogas)	+ 15,0% (pari a 13,5 Mtep)
-Geotermia a alta entalpia	+ 1,5% (pari a 1,35 Mtep)
-Geotermia a bassa entalpia per Usi termici -Riscaldamento, aria e acqua di falda con Pompe di Calore	+ 12,0% (pari a 10,8 Mtep)
-Rifiuti (9 Mton/y indiff=3Mton CSS)	+ 1,5% (pari a 1,35 Mtep)

del totale FER circa il 18% sottoforma di idrogeno verde (16 Mtep pari a 5,4 Milioni ton H₂ 18%)

Totale incremento FER +77% (pari a circa 70 Mtep)

RINNOVABILI % CFL consumi finali lordi 2050 +23% OGGI (pari a 20,7 Mtep)..NUCLEARE?

..... Ma..... **La temperatura media della Terra continuerà a salire?!**.. Cosa FARE?

Fig. 5. Ipotesi di piano di decarbonizzazione al 2050 dell'Economia italiana.

La decarbonizzazione dell'Economia in 27 anni

Oggi viviamo proprio in questo periodo di transizione verso la decarbonizzazione dell'economia mondiale da raggiungere nel 2050 (almeno in Europa), in attuazione al protocollo di Parigi del 2015 della COP21. Per questo ambizioso obiettivo tutte le tecnologie per il contrasto, la mitigazione e l'adattamento ai cambiamenti climatici, vanno implementate con rapidità e senza indugio.

Il bilancio energetico dell'Italia, ad esempio, mostra come il 40% dell'energia consumata sia legata agli usi Civili, in particolare per riscaldamento e raffrescamento delle nostre abitazioni, il 30% per i Trasporti e, contrariamente a quanto si potrebbe immaginare, solo il 27% all'Industria, mentre i consumi energetici in agricoltura sono solo del 3%. Il PNIEC (Piano Nazionale Integrato per l'Energia e il Clima) nel 2020 aveva stabilito una riduzione di circa il 40% di CO₂ in Italia da raggiungere nel 2030; nel 2021 la direttiva UE Fit For 55 ha incrementato tale obiettivo con una riduzione media in Europa delle emissioni di CO₂ al 2030 del 55%.

Recentemente la guerra in Ucraina ha costretto l'UE a rivedere il piano di decarbonizzazione Europeo con la direttiva *Repower EU* del 18 maggio 2022 che ha stanziato 300 miliardi di euro per incrementare alcuni obiettivi al 2030, tra questi ricordiamo:

- a. incremento delle rinnovabili al 45% (tali impianti diventano di interesse pubblico prevalente);
- b. maggiore efficienza energetica pari al 13%;
- c. produzione europea di idrogeno verde pari al 10 milioni di tonnellate annuo più altri 10 da importazioni;
- d. riduzione immediata dei tempi di autorizzazione per la realizzazione degli impianti a massimo un anno.

L'attuazione di un serio piano di decarbonizzazione in Italia entro il 2050 comporterebbe entro i prossimi 27 anni:

- un incremento dell'Efficienza energetica del 30%, riducendo i consumi dagli attuali 126 Mtep (milioni di tonnellate equivalenti di petrolio) a 90 Mtep;
- un Incremento della Produzione di Energia da fonti rinnovabili del 77%, incremento pari a 70 Mtep. Il mix di energie rinnovabili sfruttabile annuo avrebbe nell'eolico e soprattutto nelle biomasse e nel fotovoltaico i punti di forza maggiori. Solo per il Fotovoltaico occorrerebbero oltre 150.000 ettari di superficie per installare impianti per circa 250 GW (miliardi di watt) di potenza di picco;
- la produzione di idrogeno rinnovabile dovrebbe raggiungere circa i 5,4 milioni di tonnellate annue pari al 18% del consumo energetico nazionale.

L'Idrogeno come vettore energetico

In merito a tale prospettiva, la decarbonizzazione nei prossimi anni prevede due vettori energetici: l'Idrogeno rinnovabile e l'energia elettrica.

Mentre l'energia elettrica è già ampiamente utilizzata e richiederà reti elettriche potenziate e intelligenti per poter bilanciare in ogni istante la produzione e l'utilizzazione dell'energia, per quanto riguarda l'idrogeno rinnovabile occorre perfezionare e sviluppare ancora tecnologie capaci di migliorare e perfezionare la produzione, lo stoccaggio, il trasporto e l'utilizzazione dell'idrogeno stesso.

Le auto elettriche consentono una modesta autonomia e sono destinate prevalentemente al trasporto urbano. L'auto a Idrogeno è un'auto elettrica in cui l'elettricità è prodotta a bordo grazie a dispositivi elettrochimici denominati celle a combustibile. In tali dispositivi l'idrogeno proveniente dalle bombole a bordo del veicolo è utilizzato con l'ossigeno dell'aria per

una reazione elettrochimica senza combustione che permette la produzione ad alta efficienza (oltre il 60%) di elettricità e, come scarto, si ha soltanto la produzione di un innocuo vapore acqueo. I vantaggi sono evidenti: il rifornimento è fatto in pochi minuti e l'autonomia con 6 o 7 kg di idrogeno raggiungendo i circa 700 km è confrontabile con quella delle attuali autovetture a benzina o a gasolio.

Già esistono in commercio auto a Idrogeno prodotte in Corea del Sud e in Giappone ma in Europa ancora manca una adeguata rete di distributori di idrogeno rinnovabile e soprattutto i costi di questo nuovo vettore energetico sono ancora competitivi con i combustibili fossili. In Italia a Bolzano nell'unico distributore aperto al Pubblico il prezzo per ogni kg di Idrogeno supera i 16 euro e, sebbene con un kg di idrogeno una autovettura percorre circa 100 km, il prezzo è troppo elevato per immaginare nel breve una diffusione delle auto a idrogeno.

Ma come viene prodotto oggi l'idrogeno e come potrebbe essere prodotto a costi contenuti? Contrariamente a quanto potremmo immaginare, la tecnologia più diffusa per la produzione dell'idrogeno non è l'elettrolisi dell'acqua ma la tecnologia chimica è costituita dalla "*Steam Reforming*" del metano (gas naturale) che rappresenta circa il 95% dell'intera produzione mondiale, ovviamente tale idrogeno non è rinnovabile in quanto il gas naturale è una fonte energetica fossile che ha come scarto l'emissione di CO₂ in atmosfera (Fig. 6).

Sebbene la produzione di idrogeno Rinnovabile attraverso elettricità da fonti rinnovabili con il processo di elettrolisi dall'acqua, sia la strada principale indicata dall'Unione Europea, esistono altre tecnologie in avanzato stato di sviluppo e pre-commercializzazione o addirittura tecnologie già consolidate e immediatamente disponibili che permettono di produrre idrogeno a basso costo a partire da biomasse.

In primo luogo le biomasse erbacee e/o zuccherino-amidacee sono già ampiamente utilizzate negli impianti di digestione anaerobica per la produzione di biogas e la generazione di energia elettrica incentivata con appositi motori-generatori. Con la cessazione degli incentivi, tali impianti possono essere facilmente trasformati per la produzione di bio-metano o metano rinnovabile che può essere immesso in rete o trasportato in carri bombolai. Gli attuali impianti di "*Steam Reforming*" per la produzione di idrogeno alimentati a gas naturale, potrebbero essere alimentati da questo nuovo bio-metano in modo che l'idrogeno prodotto sia idrogeno rinnovabile. L'incremento della produzione di bio-metano da biomasse erbacee potrebbe essere anche ottenuto incrementando la costruzione degli impianti di digestione anaerobica e utilizzando i rifiuti organici da raccolta differenziata o le biomasse erbacee ottenute dalla coltivazione di una parte degli oltre 4 milioni di ettari abbandonati dagli agricoltori negli ultimi 50 anni. Ma il contributo maggiore alla produzione di Idrogeno rinnovabile potrebbe arrivare dai boschi e dalla filiera legno energia. Senza passare dall'elettricità ma utilizzando direttamente l'energia dei legami chimici delle biomasse ligno-cellulosiche, frutto dell'energia solare accumulata con la fotosintesi clorofilliana, è possibile utilizzare il processo di "*Steam Gasification*" per produrre direttamente Idrogeno con rendimenti altissimi e quindi con costi inferiori a 3 Euro al Kg di idrogeno, come nell'impianto di SENDEN in Germania o nel prototipo dell'ENEA Trisaglia in Basilicata (Fig. 7).

Del resto i boschi sono in continuo aumento in Europa e, in Italia meno del 30% del legno che cresce ogni anno viene utilizzato, contro una media europea di oltre il 75%. I boschi italiani, costituiti da oltre 12 milioni di ettari gran parte abbandonati e non coltivati, sono prevalentemente boschi cedui e necessitano di un accorta pratica silvicolturale che consenta ogni 30 anni di

rinnovare il bosco stesso. Tale pratica permette di incrementarne la capacità di assorbire CO₂ dall'atmosfera, prevenire gli incendi tutelando la biodiversità, coltivare i prodotti del sottobosco incrementandone anche gli usi turistici e i servizi ecosistemici.

Giova infine sottolineare che, a differenza della produzione di idrogeno da elettrolisi con elettricità rinnovabile (da fotovoltaico, eolico,

idroelettrico o geotermico), l'uso delle biomasse è l'unico modo che consente la produzione di idrogeno rinnovabile e al tempo stesso l'assorbimento della CO₂ dall'atmosfera e lo stoccaggio di una parte di questa nel terreno sotto forma, rispettivamente di compost da biomasse erbacee o biochar da biomasse ligno-cellulosiche.

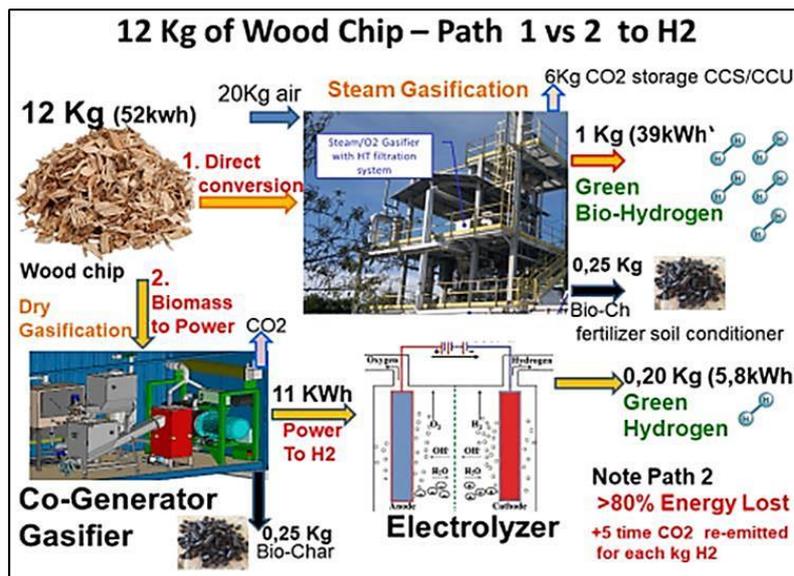


Fig. 6. Produzione di Idrogeno rinnovabile dal Legno: confronto tra “Steam Gasification” e Elettrolisi.



Fig. 7. Produzione di Idrogeno rinnovabile a basso costo da Legno.

La mitigazione del Cambiamento Climatico e la solidarietà tra i popoli

Il processo di decarbonizzazione dei paesi più ricchi non basta da solo ad assicurare uno sviluppo sostenibile e armonioso della civiltà umana. Al contrario impedire l'uso di combustibili fossili a paesi poveri in via di sviluppo potrebbe far piombare tali paesi nella miseria e nelle guerre civili innescando grandi processi di emigrazione.

Nel breve periodo occorre perseguire a livello mondiale gli obiettivi dell'agenda ONU 2030 (Fig. 8) per lo sviluppo sostenibile che coniugano la tutela dell'ambiente e la lotta ai cambiamenti climatici e la solidarietà con:

- il contrasto alla povertà, alla fame e alle disuguaglianze;
- la disponibilità di energia pulita e di acqua come beni primari per lo sviluppo economico, l'innovazione e il lavoro, la tutela della salute umana;
- la pace, la giustizia e l'istruzione come presupposto per la cooperazione e la solidarietà tra i popoli.

Per tali finalità e obiettivi, sono inseriti, nell'agenda del padiglione Italiano della Conferenza mondiale sul Clima COP27, numerose proposte e progetti che coinvolgono i giovani, il mondo delle Università e della ricerca Italiana.

Tra questi abbiamo avuto il piacere e l'orgoglio di poter illustrare come "*side event*" della COP27 il progetto ALBEDO, proposto dal CIRIAF dell'Università di Perugia e supportato dalla Fondazione Sorella Natura di Assisi (riconosciuta dal Ministero dell'Ambiente) che, oltre a contribuire a mitigare il riscaldamento globale, misurandone gli effetti da satellite, ha importanti risvolti sociali per popolazioni povere, in particolare Africane, nell'area sub-sahariana (Fig. 9).

Tale progetto, a cui la ricerca Italiana del CIRIAF con 10 Atenei italiani consorziati (Pavia, Firenze, Pisa, Roma3, Roma La Sapienza, l'Aquila, Cassino, Bari, Lecce) e altri gruppi internazionali (Fig. 10) ha dato un rilevante contributo, prevede lo sviluppo di un'orticoltura estensiva, con l'uso di una speciale membrana innovativa riciclabile ad elevato Albedo per la pacciamatura, la raccolta dell'acqua piovana, la subirrigazione e la riflessione della radiazione solare onde mantenere fresco il terreno (Fig. 11).

Il risultato che viene perseguito è quello di produrre cibo in abbondanza con pochissima acqua nelle aree maggiormente soleggiate e semiaride del Pianeta (Figg. 12 e 13). Inoltre, la commercializzazione, anche su base volontaria, dei crediti di compensazione dell'anidride carbonica, certificata con misure e monitoraggi da satellite, permetterebbe di autofinanziare la diffusione del progetto su larga scala, facendo crescere una economia locale in grado di alleviare le sofferenze di certe popolazioni costrette per ragioni economiche all'emigrazione. Il Fondo "*Loss and Damage*", che sarà istituito a conclusione della COP 27 il prossimo 18 novembre, potrà avviare il progetto che poi si autofinanzierà grazie ai crediti di carbonio equivalenti certificati attraverso il monitoraggio e le misure da satellite (Fig. 14).

L'auspicio è che l'Italia abbia un ruolo rilevante nel progetto, contribuendo all'istituzione di una agenzia per la certificazione dei crediti di carbonio equivalenti generati dall'incremento dell'albedo terrestre, con le pratiche agro-orticole proposte. Determinante sarà l'uso dei satelliti per l'osservazione e la misura dallo spazio degli effetti sul contenimento della temperatura media della Terra, grazie ai progetti che via via saranno proposti e implementati prioritariamente nelle parti povere e più aride Pianeta.



Fig. 8. I diciassette obiettivi dell'agenda ONU 2030 in relazione alle 3/5 P (Planet, People, Prosperity).

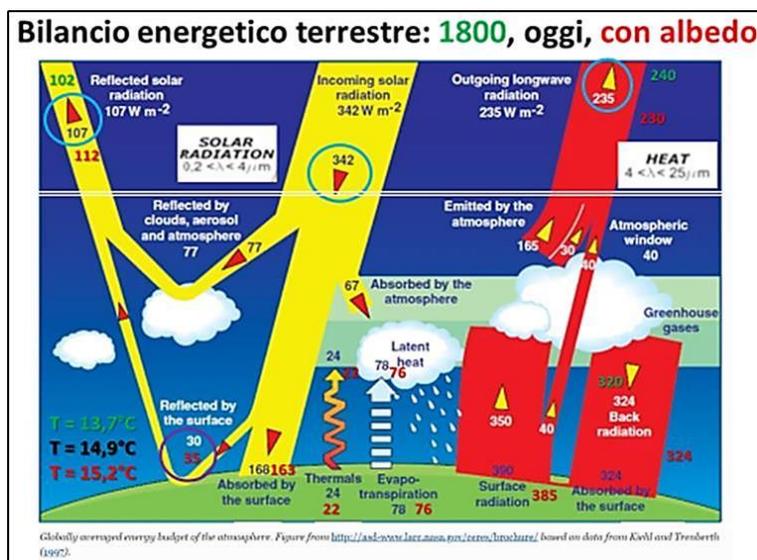


Fig. 9. Ruolo fondamentale dell'Albedo (radiation reflected) nel bilancio energetico della terra.

IRG INTERNATIONAL RESEARCH GROUP

Prof. F. Cotana
CIRIAF – University of Perugia

Prof. M. Santamouris
Università di Atene, Cipro, Singapore, South Wales Australia

Prof. L. Cabeza
University of Lleida

Prof. A. Akbari
Berkeley Lab, Concordia Univ. Canada

Prof. F. Rossi
CIRIAF – University of Perugia

Fig. 10. Gruppo di ricerca internazionale sull'effetto dell'Albedo e sui materiali riflettenti.



Fig. 11. Membrana ad elevato albedo per la Pacciamatura di ortaggi con sub-irrigazione e raccolta di acque piovane. La quantità di radiazione solare riflessa fuori dall'atmosfera è misurata e contabilizzata da satellite.



Fig. 12. Risultati dopo 3 anni di sperimentazione: abbondanza di cibo, meno di un ventesimo di acqua utilizzata e 15 metri quadrati di superficie compensano l'effetto serra di una ton di CO₂.

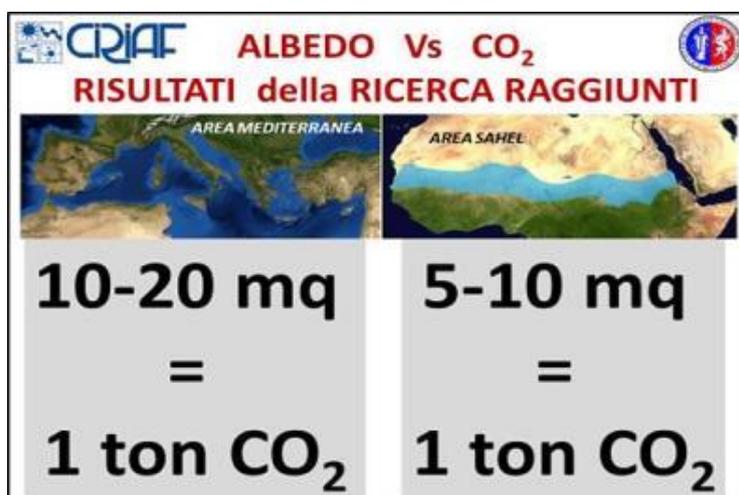


Fig. 13. Risultati del modello tarati sul modello sperimentale: nel SAEL l'effetto serra di una ton di Co₂ può essere compensato da una superficie tra 5 e 10 m² di orticoltura con pacciamatura ad elevato Albedo.



Fig. 14. Prospettive della tecnologia ALBEDO per popolazioni povere.
 Progetto da avviare anche con i fondi "Loss an Demage" istituito dalla COP 27.

Prof. Franco Cotana, Prof. Ordinario di Fisica Tecnica Industriale, Coordinatore del Dottorato di Ricerca in Energia e Sviluppo Sostenibile, Università degli Studi di Perugia; Direttore Centro Nazionale di Ricerca sulle Biomasse (CRB) istituito dal Ministero dell'Ambiente.

Per la corrispondenza:
 franco.cotana@unipg.it

Grazie!

Health events at COP27
6-18 November 2022
 3 November 2022 Departmental news
 Sharm El-Sheikh, Egypt

Seduta Commemorativa

15 novembre 2022

Commemorazione del Prof. Vanni Beltrami

F. Mucilli

Il Prof. Vanni Beltrami nasce a Torino il 5 giugno 1932, figlio di Gian Mario, Generale di Brigata Aerea della Regia Aeronautica e di Teodolinda Campagnani. Rimasto precocemente orfano di padre si trasferisce a Roma con la madre e si iscrive alla Facoltà di Medicina e Chirurgica dell'Università "La Sapienza". Durante il corso di studi diventa allievo interno presso l'Istituto di Clinica Chirurgica diretta dal Prof. Raffaele Paolucci di Valmaggione, che sarà il suo primo Maestro. Si laurea nel 1956 e continua la sua frequenza presso l'Istituto di Clinica Chirurgica, diretto dal Prof. Giovanni Marcozzi.

Si specializza in Chirurgia Generale, Chirurgia Toracica e Pneumologia sempre presso l'Università "La Sapienza". Frequenta come Borsista le Università di Parigi, Utrecht ed Uppsala. Presso questa ultima sede fu assistente del Prof. U.O. Bjork apprendendo ed appassionandosi alla chirurgia toracica che sarà il suo principale campo di ricerca e di applicazione.

Diviene assistente ordinario nel 1964 ed aiuto nel 1965.

È in questo periodo che, a seguito di una esperienza di diversi mesi nel 1966 presso l'ospedale del cantiere della costruenda diga di Kainji in Nigeria, nasce il suo amore per l'Africa che durerà per tutta vita e lo renderà un esperto di fama.

Nel 1968 va a dirigere in qualità di Primario Chirurgo, per incarico del Medico Provinciale e del Magnifico Rettore della "Sapienza", l'Ospedale già SMOM (Sovrano



Prof. Vanni Beltrami

Militare Ordine Ospedaliero di Malta) "U. Barberini" di Nettuno. Al suo arrivo riorganizzò e rivitalizzò l'Ospedale tanto che alcuni dei suoi allievi ebbero la fortuna di conoscerlo in tale periodo diventando interni della struttura. La sua fama si diffuse nel circondario richiamando un alto numero di pazienti per interventi di Chirurgia Generale e Toracica.

Maturo a Cattedra nel 1971 viene chiamato dalla Libera Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti, della quale fu uno dei padri fondatori e dal 1 novembre 1973 va a dirigere l'Istituto di Patologia Chirurgica della stessa Università. Diventa subito un punto di riferimento regionale ed extraregionale prevalentemente per la

Chirurgia Toracica e fonda la Scuola di Specializzazione in Chirurgia Toracica. Divenuto Ordinario di Clinica Chirurgica nel 1980 (Gruppo dei 54), dal 1 novembre 1982 va a dirigere l'Istituto di Clinica Chirurgica ed in varie occasioni è stato responsabile supplente degli Istituti di Urologia, Anestesia e Rianimazione, Clinica Ostetrica e Ginecologica con le relative Scuole di Specializzazione insieme a quella di Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, oltre che rivestire la carica di prorettore per circa due anni.

Quegli anni furono molto prolifici sia dal punto di vista lavorativo sia scientifico, permettendo la crescita di tutti i collaboratori e portando la giovane Università "G. D'Annunzio" alla visibilità internazionale venendo invitato come Visiting Professor dalle Facoltà mediche di Luebeck e Vancouver.

Il giovane gruppo di collaboratori fu guidato e coinvolto da questo Maestro carismatico nella crescita chirurgica, nello studio, nella ricerca e nella didattica tanto che ne portò alcuni in Cattedra, altri a Primariato ospedaliero ed alcuni più giovani furono avviati alla carriera universitaria. Le sue lezioni erano sempre molto seguite ed attrasse molti giovani studenti che divennero dapprima interni e poi Allievi creando così una Scuola Chirurgica alla quale molti si fregiano di appartenere.

A coronamento di una carriera brillante ed a chiusura del cerchio, come soleva dire, il 1° novembre 1998 viene chiamato a dirigere la V Clinica Chirurgica Generale e Toracica - Dipartimento Francesco Durante - dell'Università "La Sapienza" di Roma, divenendone Professore Emerito il 1 novembre 2002.

Durante la sua vita lavorativa è stato autore di circa 400 pubblicazioni scientifiche, delle quali 35 testi monografici e relazioni in sede nazionale.

Nel 1982 si laurea in Lettere discutendo una tesi sulla Antropologia Culturale, a dimostrazione della molteplicità dei suoi interessi che non erano confinati solo alla chirurgia.

Proprio per la sua intensa attività di africanista è stato Consigliere dell'Istituto Italo-africano dal 1983 e dell'Istituto Italiano per l'Africa e l'Oriente dal 1996 ed è autore di 80 pubblicazioni tra cui testi monografici riguardanti l'Antropologia delle popolazioni nomadi, la Chirurgia nei paesi in via di sviluppo, la preistoria nel Sahara.

Uomo imponente dall'innato portamento elegante, pur incutendo rispetto e riverenza, era affascinante e brillante in ogni occasione. Estremamente colto, aveva una ferrea volontà ed era severo prima di tutto con sé stesso. Tra gli insegnamenti lasciati a noi Allievi sicuramente il rispetto per le Istituzioni e per gli altri, l'entusiasmo e l'attaccamento al lavoro e la centralità del malato. Ripeteva che la vita bisogna conquistarsela e per fare ciò bisogna lottare ed essere protagonisti perseguendo i propri obiettivi, anche i più ambiziosi, senza assumere atteggiamenti rinunciatari o da spettatori. Aveva la grande capacità di saper valutare i propri allievi ognuno per le proprie attitudini e capacità, ma senza mai fare distinzione di ceto o di sesso. Illuminato, curioso, innovatore con grandi capacità didattiche e di ricercatore, aveva doti umane straordinarie con grande disponibilità nei confronti di tutti, a seconda del problema. Per i suoi Allievi è stato non solo un Maestro di Chirurgia, ma un Maestro di Vita da emulare per il suo rigore, la sua instancabilità e l'attaccamento al lavoro ed alla Chirurgia, la sua grande cultura e la sua umanità che ne amplificavano ulteriormente il fascino innato. Proprio per questo suo modo di essere per tutti i suoi Allievi fu una figura, oltre che di Maestro, di Padre.

La frase che meglio permette di comprendere l'uomo, il chirurgo, il letterato,

l'africanista è un frammento delle "Memorie di Adriano" tratte da un Suo lavoro *"Una breve illusione: così imparai a comprendere che ciascuno determina sé stesso, e muore secondo le proprie leggi"*.

Prof. Felice Mucilli, Ordinario di Clinica Chirurgica, Direttore Unità di Clinica Chirurgica, Università degli Studi "Gabriele d'Annunzio", Chieti

Per la corrispondenza: fmucilli@unich.it

Commemorazione del Prof. Felice Livi

P. Ortensi

Felice Livi è nato a Roma, il 1 febbraio 1927, ed è morto nella sua casa di Cortona il 6 luglio 2022.

Un incontro importante.

Conosciamo tante persone durante la vita, di molte non ricordiamo nulla, altre ci rimangono impresse, magari per un dettaglio, poche sono determinanti nella storia di ognuno di noi.

Felice Livi è entrato con il suo mondo nella mia vita tanti anni fa, all'inizio degli anni '80 quando, provenendo dall'Ospedale San Camillo, si trasferì all'Ospedale Santo Spirito con il suo bagaglio di professionalità, cultura ed umanità, con l'incarico di aiuto dirigente del servizio di Gastroenterologia. È lui che ha dato un impulso determinante a questa attività specialistica presso l'Ospedale. Inizia con lui di fatto, un moderno ed efficiente Servizio di Endoscopia Digestiva; un'attività che andò a colmare una carenza inaccettabile, facendo fare un salto di qualità all'Istituzione.

Attualmente la Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva del Santo Spirito è una eccellente Unità Organizzativa Complessa (di cui fanno parte anche la Gastroenterologia dell'Ospedale San Filippo Neri e dell'Ospedale Nuovo Regina Margherita); ha uno staff di 6 medici oltre al primario, 7 infermieri oltre alla coordinatrice infermieristica (caposala), un OSS (operatore socio-sanitario). Al Santo Spirito si effettuano ogni anno intorno alle 1.600 visite e circa 6.000 esami endoscopici diagnostici e chirurgici.

Quindi, la storia del prestigioso reparto di cui ora l'Ospedale Santo Spirito è dotato, con la sua qualificata attività di Endoscopia Digestiva, parte da lontano, origina proprio dall'arrivo di Livi 40 anni fa con la sua attività



Prof. Felice Livi

quasi artigianale, con il suo coraggio, il suo entusiasmo e le sue capacità.

Era dotato, tra l'altro, di una notevole manualità, di abilità in informatica (comincia con lui una moderna gestione dei dati relativi all'attività del servizio).

A proposito della storia e dell'evoluzione della Gastroenterologia al Santo Spirito, voglio menzionare il dott. Riccardo Ballanti, già aiuto del dott. Livi.

Il dott. Riccardo Ballanti, prematuramente scomparso (26/10/2018), fu dirigente del servizio dopo Livi, dandogli forte ulteriore impulso e qualifica, istituendo, tra l'altro, un programma di screening per la prevenzione dei tumori del colon-retto.

Vorrei ora narrare qualcosa che mi riguarda personalmente; lo faccio perché credo sia il modo migliore per descrivere e caratterizzare la personalità del Dott. Livi a beneficio di coloro che non lo hanno conosciuto.

Dopo poco tempo dal suo arrivo al Santo Spirito, frequentai la Gastroenterologia in

qualità di tirocinante ma quella non era la mia strada e lui, con intelligenza, sensibilità e fermezza me lo fece capire.

I bravi medici di un tempo, quando si trovavano nel ruolo formativo, in rapporto a colleghi più giovani, ne sentivano tutta la responsabilità e si ponevano il problema di assisterli, indirizzarli. Mi pare che oggi nessuno sia più disponibile per questo, secondo l'attuale e comoda logica del «non sono affari miei, non mi riguarda».

Fu così che Felice Livi, che era un vero medico, nelle capacità e nell'etica, mentre mi sconsigliava di proseguire, mi offriva sostegno ed aiuto per trovare la mia strada, secondo le mie attitudini.

Mi mise a disposizione il suo entusiasmo e le sue conoscenze; in questo modo potei avere a buon prezzo i primi occhialini da ingrandimento per operare le mani, comprati in un negozietto che solo lui poteva conoscere ed il mio primo porta - aghi da micro, costruito da un geniale artigiano che aveva la bottega presso il San Camillo. Strumento che certo non avrei potuto comprare dalle grandi ditte: quelle che forniscono gli ospedali. E poi mi ascoltava, mi incoraggiava, si compiaceva sinceramente dei miei progressi e dei miei progetti nella chirurgia della mano. Mi diceva della sua esperienza nella gestione dei traumi delle mani quando in Canada (a Kitchener in Ontario) dove aveva lavorato al Pronto Soccorso appena laureato, dopo i weekend, arrivavano "i giardinieri della domenica" che si erano feriti con il tagliaerba.

Scriveva bene, con cultura e fantasia ad un livello che poteva senz'altro reggere il confronto con i più validi professionisti della carta stampata.

Amava le attività artigianali, manuali e questo era un altro punto di incontro tra noi, di discussione: un comune Interesse.

Immaginava e realizzava dispositivi, utili al suo lavoro: come quando fece costruire

dagli artigiani della manutenzione (presenti allora in Ospedale) una sorta di faretra posizionata obliqua sul lato del carrello dell'endoscopia dove infilare i lunghi e flessibili strumenti diagnostici.

Era un medico completo con una corretta visione di insieme del paziente attualmente, purtroppo, abbandonata dai più, per puntare tutto sull'aspetto tecnico, super-specialistico della professione: i singoli organi piuttosto che il paziente in toto. Un modo, quest'ultimo, di praticare la Medicina basato su una filosofia sbagliata, credo ed anche pericolosa per le possibili conseguenze, giustificato tuttavia da una presunta, discutibile efficienza.

Socio dell'Accademia Lancisiana dal 1982, poi Accademico dal 1997.

Fece parte del Consiglio Direttivo con incarico di Amministratore dal 2003 al 2014. Dal 2014 si era trasferito a Cortona, città natale della madre e per la distanza e per i gravi disturbi della vista, che rendevano di fatto impossibile partecipare attivamente alla vita della Lancisiana, nel 2016 era stato nominato Accademico Emerito.

Era un uomo intelligente, buono, simpatico, disinteressato, colto e creativo; capace di quella sottile, comunicativa ironia che aiuta a vivere e ad affrontare le avversità.

Dott. Pietro Ortensi, Accademico Lancisiano, Ortopedico

Per la corrispondenza: dportensi@virgilio.it

"Mio nonno, che Voi avete conosciuto come medico, per quanto ha potuto mi ha trasmesso la passione per l'arte, mi parlava di monumenti e di opere, della loro storia e, come ho potuto comprendere dai racconti di mia madre e delle mie zie, con la stessa passione ha affrontato il suo lavoro.

Per me, che non ho avuto l'opportunità di trascorrere molto tempo con lui, oggi è stata una bellissima occasione per sentirne parlare, della sua vita e delle sue iniziative in campo

medico, e per questo, anche a nome dei familiari qui presenti, vanno i miei ringraziamenti, in particolare al prof. Ortensi”.

Beatrice Annibali, nipote del Prof. Livi

Il paziente pediatrico al bivio tra terapie cardiovascolari avanzate e prospettive di vita

Moderatore: Rachele Adorasio

La metodologia integrata come strumento di valutazione (Sintesi)

R. Adorasio

Lo scompenso cardiaco è una sindrome clinica ben caratterizzata sul piano clinico, sia in età pediatrica che in età adulta ed è oggetto di una notevole attenzione per il rilevante impatto economico sui costi di salute pubblica. Sebbene tale diagnosi sia meno considerevole nel mondo pediatrico, tale sindrome necessita di costi molto superiori a quelli rilevati per l'età adulta, per il maggior ricorso a presidi chirurgici e/o interventistici e al trapianto cardiaco.

È da considerare che il numero di pazienti affetti è destinato ad aumentare per l'aumento di incidenza di scompenso cardiaco nel gruppo di pazienti operati per cardiopatia congenita. L'analisi del beneficio sul trattamento in età pediatrica è assolutamente a favore della produttività: infatti gli anni di vita salvata e le potenzialità che il bambino può esprimere sono teoricamente illimitate e pertanto dalla analisi costo-beneficio essa va in favore del beneficio in termini di anni di vita guadagnata.

Dal punto di vista organizzativo, la strategia identificata nell'esperienza internazionale è stata quella di creare un'area con personale esperto dell'argomento e che prenda in carico i pazienti, sia nella fase di ricovero che extraospedaliera, in modo da intercettare le fasi di riacutizzazione della sindrome e

stabilire strategie preventive. Nella popolazione adulta i programmi di gestione dello scompenso cardiaco rappresentano una componente chiave della gestione, di impatto equiparabile a quello terapeutico: hanno ridotto le reospedalizzazioni, conducendo un aumento di aderenza alle Linee Guida, e migliorato la sopravvivenza. Questi programmi variano da Centro a Centro ma sono tutti basati su un approccio ad ampio raggio che includa diverse strategie mediche (precoce programmazione della dimissione e precoce rivalutazione, follow up intenso condotto da personale medico ed infermieristico esperto, valutazione domiciliare e ricorso ai servizi sociali), sia quelle terapeutiche (ottimizzazione della terapia farmacologica) che un esteso programma di educazione (clinica, alimentare, abitudini di vita) al paziente ed alla sua famiglia. In alcune patologie pediatriche, i programmi così comprensivi hanno dimostrato di essere efficaci sul miglioramento della prognosi della malattia. Dal 2010 ad oggi molti progressi sono stati compiuti anche nel campo dell'assistenza ventricolare meccanica e si è andato definendo un nuovo gruppo di pazienti con scompenso. In altri centri con lo stesso livello di complessità di patologia, esiste la definizione di un'area che in modo organico, è responsabile dell'iter diagnostico e terapeutico del paziente dalla fase di

scompenso fino al trattamento sostitutivo (trapianto cardiaco o sistemi di assistenza ventricolare meccanica).

Nell'Ospedale Bambino Gesù è stata creata una Unità Complessa che si occupa del percorso del paziente con scompenso cardiaco, trapianto e assistenza ventricolare meccanica. A questa afferisce una specifica unità che è dedicata alle Terapie Cardiovascolari avanzate. Tale unità ha messo a punto un percorso multidisciplinare che si occupa di valutare il paziente nella sua interezza. Innanzitutto partendo dalla problematica cardiaca, attraverso un approccio multiparametrico si stima il rischio di mortalità individualizzato. Tale approccio multiparametrico considera l'età del paziente, le caratteristiche anatomiche, tissutali ed emodinamiche. Viene inclusa la capacità di rispondere ai farmaci ed ai test funzionali. Ugualmente importante è la valutazione psicologica, sociale che sono poi lo spunto della discussione per eventuali implicazioni etiche che la scelta terapeutica comporta. Ognuno di tali punti viene affrontato in discussioni collegiali che coinvolgono un team multidisciplinare. Il team multidisciplinare è costituito quindi da diverse figure professionali, non solo mediche e chirurgiche in ambito cardiovascolare ma anche lo psicologo, l'assistente sociale ed il bioeticista. L'attuale evoluzione del trattamento del paziente con cardiopatie congenite e la progressiva cronicizzazione sia di queste patologie che delle cardiomiopatie pongono il focus su questi pazienti cronici che necessitano di adeguata presa in carico. Alcuni di questi bambini si presentano sin dalla nascita con progressive e multiple insufficienze d'organo oppure queste ultime si manifestano progressivamente con l'età, caratterizzando così un quadro di fragilità clinica peculiare. Queste condizioni di fragilità rappresentano scenari nei quali il progressivo carico sintomatologico e l'ingravescente condizione di sofferenza psico-esistenziale e socio-economica che colpiscono malato e

familiari/caregiver, richiedono un adeguato intervento complesso volto a garantire la migliore qualità di vita possibile.

Nonostante gli innegabili avanzamenti della Medicina, e la possibilità di modificare la storia naturale di questi pazienti (ad esempio intervento cardiocirurgico, impianto di dispositivo di assistenza meccanica, impianto di defibrillatori), i pazienti pediatrici con scompenso cardiaco presentano una storia clinica caratterizzata da riacutizzazioni intercorrenti, ciascuna seguita inevitabilmente da un globale, progressivo scadimento della qualità di vita. Così, nella traiettoria di malattia di questi pazienti è forse possibile individuare un punto in cui il livello di gravità rende più rare le fasi di remissione, ne abbrevia la durata e provoca un aumento del numero dei ricoveri e della durata della degenza. Questo aspetto sottolinea la necessità di puntare su un tema clinico assistenziale che permetta di definire anche con la famiglia il percorso di "appropriatezza clinica" ed "etica" di trattamento. Il decorso clinico è relativamente imprevedibile per il singolo paziente, con fasi di stabilità alternate a fasi di riacutizzazione della malattia che possono anche rappresentare l'evento terminale. Ciò nonostante, la doppia natura del trattamento – "life-prolonging" e "symptom relief" – potrebbe rappresentare lo standard di cura anche nei pazienti pediatrici con scompenso cardiaco. L'implementazione di strategie di cura è basata generalmente sulle evidenze e su algoritmi o modelli. Tali dati sono mancanti nei pazienti pediatrici con scompenso cardiaco sebbene suggeriti come indicazione di esperti nelle Linee Guida dello Scompenso Cardiaco nei pazienti con cardiopatie congenite. Tali analisi focalizzate sui bisogni insoddisfatti dei pazienti con malattie croniche mediante modelli multiparametrici potrebbero aiutare in futuro a comprendere quale modello può facilitare la tempestiva presa in carico. Allo stato attuale, è quindi necessario focalizzare l'attenzione essenzialmente su due

tematiche: il riconoscimento dei bisogni insoddisfatti dei pazienti e delle loro famiglie e l'efficacia delle cure intese in senso globale integrando anche le necessità psicologiche e spirituali.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Choudhry S, Puri K, Denfield SW. An Update on Pediatric Cardiomyopathy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2019; 21: 36.

Dipchand AI, Kirk R, Naftel DC, et al. Ventricular Assist Device Support as a Bridge to Transplantation in Pediatric Patients. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 402-15.

Stout KK, Broberg CS, Book WM, et al. Chronic Heart Failure in Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: 770-801.

Wang T, Chen L, Yang T, et al. Congenital Heart Disease and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e012030.

Webster G, Zhang J, Rosenthal D. Comparison of the epidemiology and co-morbidities of heart failure in the pediatric and adult populations: a retrospective, cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord* 2006; 6: 23.

Prof.ssa Rachele Adorisio, Responsabile UOS Terapie Cardiovascolari Avanzate, U.O.C. Scopenso, Trapianto e Assistenza Meccanica Cardio respiratoria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù- IRCCS

Per la corrispondenza:
rachele.adorisio@opbg.net

Il coinvolgimento del paziente pediatrico nel processo decisionale

A. Silletti

“L’affermazione di una autonomia, funzione ancora in formazione, profondamente caratterizzata dall’esperienza della sofferenza in relazione alle aspettative del Clinico ed alle attese della Famiglia”.

Diritto alla salute e minori d’età

La Convenzione sui diritti dell’infanzia rappresenta lo strumento normativo internazionale più importante e completo in materia di promozione e tutela dei diritti dei bambini (ONU, 1989). Secondo la definizione della Convenzione sono *"bambini-adolescenti"* gli individui di età inferiore ai 18 anni (art. 1), il cui interesse deve essere tenuto in primaria considerazione in ogni circostanza (art. 3).

La Convenzione tutela:

- il diritto alla vita (art. 6);
- il diritto alla salute e alla possibilità di beneficiare del servizio sanitario (art. 24);
- il diritto di esprimere la propria opinione (art. 12) e a essere informati (art. 13).

Tali documenti (in particolare l’art. 12 e 13) prevedono due principi generali a cui far riferimento nel coinvolgimento del minore nei processi decisionali di salute. Il primo è quello del **superiore interesse** dello stesso, identificato come criterio-guida in tutte le decisioni nell’ambito del diritto minorile; questo prevede che “in tutte le decisioni relative ai fanciulli, di competenza sia delle istituzioni pubbliche e private di assistenza sociale, dei tribunali, delle autorità amministrative o degli organi legislativi, l’interesse superiore del fanciullo deve essere una considerazione preminente”. La seconda prescrizione normativa è quella relativa all’**obbligo di ascolto del minore**, a norma della quale si garantisce al fanciullo, capace di discernimento, il diritto di esprimere

liberamente la sua opinione su ogni questione che lo interessa.

Tali principi trovano riconoscimento in numerosi documenti giuridici¹; oggi, ad esempio, la norma di riferimento più ampia è contenuta nella legge n. 219/2017, dedicata alle questioni del consenso informato in Medicina. La persona minore d’età deve ricevere informazioni sulle scelte relative alla propria salute in modo consono alle sue capacità, per essere messa nelle condizioni di comprendere le sue condizioni di salute ed esprimere di conseguenza le sue volontà sugli interventi programmati. Il fine è quello di coinvolgere il minore nel processo decisionale e di tenere in adeguata considerazione le opinioni espresse in tutti i processi decisionali che lo riguardano. Sebbene quindi il consenso al trattamento (ed al rifiuto) sia espresso o rifiutato dai genitori o dal tutore, la decisione dovrà tenere conto della volontà della persona minore, *“in relazione alla sua età e al suo grado di maturità, e avendo come scopo la tutela della salute psicofisica nel pieno rispetto della sua dignità”.*

Le scelte terapeutiche e il processo decisionale condiviso

Nella Medicina pediatrica e dell’adolescenza i vari trattamenti sanitari devono dunque essere attuati solo in presenza del relativo consenso informato da parte di tutti i soggetti coinvolti. Se in passato si evitava il più possibile di affrontare con i pazienti più giovani la realtà della loro condizione, specie in caso di patologie gravi, oggi si va diffondendo la convinzione che un atteggiamento di sostanziale chiarezza sia preferibile anche nei confronti dei minori, che dovrebbero perciò essere parte attiva nel processo decisionale in modo consono al loro grado di sviluppo personale e cognitivo. Il paziente minore dovrebbe comprendere la

propria situazione medica e le opzioni terapeutiche disponibili, valutarne il significato e prendere una decisione che risponda ai suoi interessi a medio e lungo termine. Qualora il paziente minore *non* avesse capacità di autodeterminazione, il medico dovrà richiedere il consenso ai genitori, tutori o amministratori, ma dando la possibilità al minore di rimanere attore del processo. Non sempre è facile gestire il coinvolgimento del giovane paziente nelle scelte terapeutiche in modo adeguato, ma una corretta *condivisione del processo decisionale* fra paziente, genitori e personale sanitario diventa presupposto indispensabile per una buona relazione terapeutica e dunque per il successo stesso della cura allo scopo di migliorare l'aderenza ai trattamenti.

Generalmente il processo di formulazione delle scelte può essere ricondotto a tre modelli decisionali: il modello paternalistico, il modello basato sul trasferimento di informazioni ed il modello di condivisione.

- Nel modello paternalistico il paziente accetta passivamente ciò che viene prescritto dal medico. L'assunto è che il medico sappia fare la scelta migliore per il paziente, senza che ci sia bisogno di coinvolgere il paziente nel processo decisionale.
- Nel modello basato sul trasferimento delle informazioni il medico ha solamente il compito di fornire al paziente le informazioni sull'efficacia e sui rischi delle diverse opzioni terapeutiche. La decisione sulla scelta terapeutica è esclusiva prerogativa del paziente.
- Il modello di condivisione invece è caratterizzato da uno scambio reciproco di informazioni tra medico e paziente. Ambedue esprimono le proprie opinioni sulle preferenze per uno o l'altro trattamento con l'obiettivo di raggiungere un consenso sulla terapia da utilizzare.

È stato dimostrato come un maggiore coinvolgimento del paziente e della famiglia di pazienti pediatrici possa aumentare la soddisfazione, l'adesione alla terapia e la capacità di fronteggiare la malattia (coping) con effetti positivi sugli esiti di salute e di qualità della vita. Per tali motivi viene sempre più spesso sottolineata l'importanza di favorire un approccio di condivisione nelle scelte terapeutiche secondo il modello Shared Decision-Making (SDM). L'importanza di favorire una maggiore partecipazione dei pazienti nelle scelte sulla salute è riconosciuta a livello internazionale e nazionale, tuttavia il limitato numero di pubblicazioni italiane sulla partecipazione dei pazienti e le esperienze esaminate, mostrano come l'implementazione del modello di decisioni condivise sia ancora in una fase iniziale in Italia, probabilmente anche a causa delle difficoltà oggettive che spesso devono essere affrontate nella pratica clinica, come ad esempio problemi organizzativi (il tempo limitato previsto per le visite ambulatoriali) e problemi culturali da parte dei pazienti.

L'importanza del coinvolgimento nella pianificazione preventiva e il ruolo dello psicologo

Una fase importante del processo terapeutico nella quale può essere necessario il coinvolgimento degli attori interessati è sicuramente quella della pianificazione preventiva. Parlare per tempo delle prospettive e delle possibili condizioni future del paziente permetterà al minore e alla famiglia di prepararsi rispetto alle decisioni che li attendono; la pianificazione preventiva condivisa permette di compiere le scelte necessarie in modo più informato e ponderato. In questo modo si migliora la qualità delle decisioni prese nell'interesse del giovane paziente e si contiene l'enorme pressione psicologica che già grava sui genitori chiamati a decidere, in parte, per il figlio o la figlia. I colloqui per la pianificazione preventiva hanno effetti positivi sui giovani pazienti: rafforzano negli interessati la

sensazione di mantenere il controllo della situazione e danno loro la certezza che i loro desideri saranno tenuti in debita considerazione nell'ulteriore evolvere della malattia.

La presenza di un facilitatore, identificato nella figura dello Psicologo ospedaliero, diventa fondamentale nella gestione degli aspetti emotivi implicati. Questo è particolarmente importante perché, come dimostrato in letteratura, il livello di adattamento psicologico raggiunto incide sugli outcomes clinici e sulla sopravvivenza². L'atteggiamento e lo stile di coping utilizzati dal paziente e dalla famiglia avranno un'influenza sulla qualità di vita, sulla compliance ai trattamenti medici e sul decorso biologico della malattia (Putton e Fortugno, 2011).

Emerge come sia necessario che i modelli terapeutici vadano oltre il corpo e si concentrino anche sulla mente, in quanto la malattia ha un impatto estremamente negativo sulla salute mentale, con tutti i pensieri intrusivi e le emozioni che accompagnano una diagnosi, una permanenza ospedaliera o un intervento chirurgico. In base a questa visione, le ricerche e gli studi attuati all'interno dell'ambito concorrono alla rappresentazione delle mutue influenze tra la malattia organica ed il disagio vissuto a livello psicologico (Kidd, Styron, 2020). L'obiettivo finale della Psicologia nel contesto ospedaliero sarà dunque quello di dare supporto al processo di cura nei confronti del paziente tramite l'utilizzo di un approccio multidisciplinare, che abbraccia la totalità dell'individuo, in cui l'ascolto profondo, il potersi **aprire nella globalità delle proprie emozioni**, potrà aiutare a non sprofondare nell'oblio di angoscia e tristezza che spesso caratterizza questi percorsi. Gli adolescenti, in particolare, vivono prevalentemente necessità non oggettive, in quanto ciò che sperimentano sono ansie e timori che non riescono a condividere neanche con i propri

familiari per vari motivi, come ad esempio la paura di non essere compresi o di aggiungersi al carico emotivo già presente. Lo Psicologo, quindi, vuole rappresentare una figura esterna e formata, che costituisce un punto di riferimento, in grado non soltanto di dare accogliamento alle angosce e preoccupazioni del paziente, ma anche di aiutare quest'ultimo a riformulare tali pensieri e a renderli meno ostacolanti (Vito, 2014).

In sintesi, il colloquio psicologico può svolgere diverse funzioni, ma nello specifico ha l'obiettivo di diventare uno spazio dedicato alla pensabilità dell'esperienza e l'elaborazione di vissuti emotivi associati. Spesso, i vissuti dei giovani pazienti che non trovano un accogliamento, rischiano di prendere altre vie, come per esempio cadute depressive, disagio agito nella relazione con gli operatori sanitari, aggressività, svalutazione, non aderenza al trattamento, cattivo stile di vita... Pertanto, risulta necessario pensare alla strutturazione di un intervento psicologico su più livelli che faciliti il processo di accettazione, adattamento e reazione alla patologia e che incoraggi l'aderenza alle terapie attraverso un processo decisionale consapevole.

A sostegno del percorso descritto, prospettive future potrebbero prevedere diversi interventi collaterali a supporto, tra cui:

- Opuscoli informativi rivolti ai pazienti e ai familiari
- Gruppi psico-educazionali: rivolti separatamente ai pazienti e ai familiari dove offrire la possibilità ai pz di poter comunicare i propri vissuti all'interno di uno spazio sicuro, contenitivo, dove poter condividere e dove poter affrontare le difficoltà nel gestire le contraddizioni insite nella propria condizione: da una parte la salute dall'altra il timore di ricadere nella malattia.

Per concludere, si sottolinea l'importanza di un **approccio multidisciplinare a completo supporto del paziente coinvolto** nel processo di cura, al fine di migliorare la qualità globale del processo stesso.

Note nel testo

1. Si vedano, per esempio, la Dichiarazione dei diritti del fanciullo del 1959 (par. 2), la Convenzione per l'eliminazione di tutte le forme di discriminazione contro le donne del 1979 (art. 5 b) e art. 16, par. 1 d), la Convenzione sui diritti dell'infanzia del 1989 (par. 3.1.) e la Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea (art. 24.2) del 2001. Si segnala che l'art. 2 del progetto di legge recante "Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento" approvato dalla Camera dei Deputati in aprile 2017, limita lo scopo del consenso o rifiuto prestato dai genitori o dal tutore riguardo al trattamento sanitario del minore alla "tutela della salute psicofisica e della vita del minore".
2. Spaderna et al. *J Heart Lung* 2010, Havik et al. *Transplantation* 2007, Sirri et al. *Transplantation* 2010.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Butow P, Devine R, Boyer M, Pendlebury S, Jackson M, Tattersall MH. Cancer consultation preparation package: changing patients but not physicians is not enough. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4401-9.
- Charles C, Whelan T, Gafni A. What do we mean by partnership in making decisions about treatment? *BMJ* 1999; 319: 780-2.
- Elwyn G, Edwards A, Hood K, et al. Achieving involvement: process outcomes from a cluster randomized trial of shared decisionmaking skill development and use of risk communication aids in general practice. *Fam Pract* 2004; 21: 337-46.
- Goss C, Renzi C. Patient and citizen participation in health care decisions in Italy. *Ger J Evid Qual Health Care* 2007; 101: 236-40.
- <http://www.pnlg.it>, Istituto Superiore di Sanità, Roma. Last access 10/03/2008.
- Joosten EA, DeFuentes-Merillas L, de Weert GH, et al. Systematic review of the effects of shared decision-making on patient satisfaction, treatment adherence and health status. *Psychother Psychosom* 2008; 77: 219-26.
- Kabat-Zinn J. Participatory medicine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 239-40.
- Kidd SA, Styron TH. A systematic review of the psychology literature addressing hospital practice. *Am Psychol* 2020; 75: 316-28.
- Lotz JD, Daxer M, Jox RJ, Borasio GD, Fuhrer M. "Hope for the best, prepare for the worst": A qualitative interview study on parents' needs and fears in pediatric advance care planning. *Palliat Med* 2016; 31: 764-71.
- Lotz JD, Jox RJ, Borasio GD, Fuhrer M. Pediatric advance care planning: a systematic review. *Pediatrics* 2013; 131: e873-80.
- Marckmann G, Wiesing U. *Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Einführung.* In: Wiesing U (Hg.) *Ethik in der Medizin. Ein Studienbuch.* Stuttgart: Philipp Reclam jun. 2012, pp. 452-8.
- The American Board of Clinical Psychology. Examination manual for board certification in clinical psychology. Washington; 2020.
- Vito A. *Psicologi in ospedale. Percorsi operativi per la cura globale di persone.* Milano, Franco Angeli, 2014.
- Wahass SH. The role of psychologists in health care delivery. *J family & Community Med* 2005; 63-70.
- Prof.ssa Antonella Silletti, Psicologia Clinica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS
- Per la corrispondenza: psicologia@opbg.net

Gli elementi di natura etica emersi nell'ambito delle discussioni sui pazienti

A. Dalle Ore

Introduzione

"La bioetica dalle aule universitarie, dai collegi e dagli studi degli eticisti si sposta sul luogo della sua stessa origine, il letto del malato, laddove si generano i dilemmi che gli eticisti contemplanò, e laddove in definitiva le discussioni etiche si concretizzano nella decisione dell'azione particolare".

Edmund Pellegrino, 1988

L'etica, prima di essere una questione di azioni da compiere, è una capacità di guardare ad una realtà sempre più complessa e in dinamico divenire, in cui si rende sempre più urgente una chiarificazione sui diversi aspetti che vengono ad implicarsi nelle scelte che appartengono al mondo della cura.

L'etica, come servizio all'Operatore Sanitario ed al Paziente/Famiglia, esplicita: desideri, valori ed obiettivi che caratterizzano sempre una scelta in un contesto multiculturale in cui questi si declinano a partire da diverse sensibilità.

L'aspetto interessante che deve cogliere un Ospedale, il nostro, che si confronta con realtà sanitarie afferenti ad altri Paesi, è la condivisione nella testimonianza di una identità che accoglie il pensiero ed il valore dell'altro perché entrambi – il nostro ed 'altri' Centri - rispondono al desiderio di sanare il Bambino malato.

Imparare a declinare l'ideale che ci spinge ad affermare il 'bene cura' ci permette di costruire rapporti e relazioni fondate sulla verità; e la verità ha sempre maggiore forza persuasiva rispetto al pregiudizio o all'ignoranza. Il nostro benevolo intento è ricercare, proprio per rispondere all'esigenza di cura, la condivisione degli elementi di

natura etica che sono emersi attraverso la discussione dei casi clinici.

Se, come saggiamente ha intuito Pellegrino, l'etica è al letto del Paziente, dobbiamo iniziare a raccontare, e condividere, come l'equipe del Cardiotrapianto e Assistenza Meccanica si confronta con gli aspetti di natura etica che, trasversalmente, rappresentano il nucleo della valutazione non per una affermazione arbitraria o formale circa la priorità disciplinare della Bioetica ma perché la disciplina Bioetica indaga sulla ragione che sostiene il percorso terapeutico.

In tal senso rendere espliciti gli elementi che vengono considerati può senz'altro essere di aiuto, non solo per il nostro Centro.

Obiettivo

L'obiettivo di questo contributo è esplicitare gli elementi di natura etica che, implicitamente, caratterizzano la decisione di un 'piano di cura' studiato sul paziente. Sentendo, come equipe, la necessità di operare secondo una metodologia etica condivisa.

I due 'pilastri' che declinano, generalmente, la discussione in ambito Etico sono:

1. *La relazione Medico/Paziente.* MA per la nostra realtà assistenziale pediatrica è sempre mediata dal genitore/tutore; ciò rappresenta una grande sfida: istaurare una relazione inclusiva dalla quale dipenderà, per buona parte, la riuscita del nostro operato. Il paziente è il bambino e sarà a lui che risponderò come clinico, non formalmente ma sostanzialmente, nel declinare un percorso ipotizzato.

2. *Il Principio di Autonomia*. Cardine della liceità per ogni scelta che comporta un intervento di natura medica, MA è inapplicabile perché o il piccolo è troppo piccolo o ci troviamo davanti ad un minore consapevole. Ci preme ricordare che, analogamente a tutte le funzioni/capacità che si stanno sviluppando nel periodo dell'adolescenza, anche l'esercizio della personale autodeterminazione valoriale è 'in formazione', non possiamo domandare, per fini decisionali, una espressione di Consenso ad un minore.

Qualsiasi adattamento che possa modellare questi due Principi universalmente e trasversalmente condivisi, come il fondamento etico dell'operato del clinico, risulterebbero riduttivi rispetto alla portata del Principio stesso.

Per il rispetto assoluto che dobbiamo all'esercizio dell'Autonomia nella relazione fiduciaria che caratterizza il rapporto medico/paziente accordiamo, così, una priorità al Principio di Beneficialità.

Il Principio di Beneficialità/non maleficenza, come Il Principio di Giustizia, non prevedono una argomentazione relazionale, ma implicano una accurata analisi del Dato Clinico che il medico media/spiega al paziente/genitore perché insieme concorrono a delineare un percorso di cura proporzionatamente volto al bene integrale per l'assistito, sia personale che sociale; proprio su questo accordo condiviso strutturiamo un'analisi che si declina, a partire dalla Medicina dell'Evidenza, in un percorso Personalizzato.

Noi partiamo dal Dato Clinico; o più precisamente, dalla circostanziata manifestazione del Dato Clinico, valutando l'ipotesi di cura in ottemperanza del Principio di Beneficialità.

Metodo

Dobbiamo operare delle scelte che confluiscono in un percorso

diagnostico/terapeutico perseguendo il bene medico per il nostro paziente pediatrico affetto da scompenso cardiaco.

Nella consapevolezza che:

- Si tratta di una condizione che comporterà, a prescindere dall'impiego dei diversi rimedi, una cronicità caratterizzata da momenti di riacutizzazione, che accompagnerà il nostro piccolo per tutta la sua vita, lunga o breve che sia.
- L'obiettivo sarà la costante ricerca di una sempre migliore *Qualità di Vita* come: contenimento sintomatologico del rischio/tossicità legato ai diversi distretti implicati nella cura globale del paziente.
- Qualsiasi intervento pianificato comporta, come condizione, la condivisione/collaborazione del genitore/tutore; in tal senso ogni professionista coinvolto è tenuto ad una informazione che, calibrata sulla capacità di comprensione dell'interlocutore, sia chiara, efficace e condivisa.
- Il percorso declinato è fluido: deve prevedere l'ipotesi di adattarsi, misurarsi, rispondere a sempre nuove esigenze dettate dalla patologia progressiva.
- I protagonisti del nostro Percorso di Cura sono il Medico ed il Paziente: genitore/tutore, Psicologo, Personale Infermieristico, Assistente Sociale, Assistente Spirituale ed Eticista sono gli 'strumenti' che sostengono questi protagonisti.
- Il nostro Paziente pediatrico è il Soggetto di tutto il nostro operato; non in termini di coinvolgimento nel processo decisionale - in quanto è ideologicamente forviante ipotizzare una assunzione di responsabilità che sia consapevole tanto delle conseguenze prevedibili quanto di quelle non prevedibili - ma come protagonista che detta la linea di condotta terapeutica volta al suo miglioramento/contenimento.

- Il costante riferimento alla realtà del mondo dell'adulto è dettata, da un lato, dalla maggiore ricchezza di Dati che, operando nell'area pediatrica, abbiamo imparato a 'leggere' in 'riferimento' al bambino e, dall'altro, riconoscendogli una natura, con conseguente dignità, solo ascrivibile al genere umano dobbiamo, per forza, attingere ai Colleghi che da più tempo e con maggiore frequenza trattano pazienti per i quali hanno dovuto compiere delle scelte e declinare percorsi misurandosi con storie e valori in relazione al 'Paziente Cardiopatico'. Per noi Pediatri non è un limite ma una affascinante sfida.

Con la necessità di definire:

- *Qualità di Vita*. Una equilibrata, quanto esaustiva, indagine conoscitiva, e di riflesso misurabile, su tutti gli elementi di natura fisiologica e valoriale che caratterizzano l'esistenza del nostro paziente nel – NON 'e del' - suo contesto familiare e relazionale. Nella valutazione sull'opportunità d'intervenire non si demanda la Qualità di Vita ad un soggettivo percepito familiare perché la Famiglia, giustamente, non possiede tutti gli elementi di natura clinica che si palesano oggi e che, inevitabilmente, comporteranno un certo grado di cambiamento nel futuro, da un lato, e dall'altro alla stessa Famiglia domandiamo di accudire e crescere il nostro assistito; in questo preciso istante si gioca una comunicazione equilibrata ed esaustiva in cui verrà accolto un percorso che comporta un alto livello assistenziale o concordato un accompagnamento nella evoluzione naturale della patologia.

- *Salute*. Come obiettivo perseguibile sempre e comunque *"La promozione della salute è il processo che mette in grado le persone di aumentare il controllo sulla propria salute e di migliorarla. Per raggiungere uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale, un individuo o un gruppo deve essere capace di identificare e realizzare le proprie*

aspirazioni, di soddisfare i propri bisogni, di cambiare l'ambiente circostante o di farvi fronte. La salute è quindi vista come una risorsa per la vita quotidiana, non è l'obiettivo del vivere. La salute è un concetto positivo che valorizza le risorse personali e sociali, come pure le capacità fisiche. Quindi la promozione della salute non è una responsabilità esclusiva del settore sanitario, ma va al di là degli stili di vita e punta al benessere". (OMS, Carta di Ottawa per la promozione della salute, 1986) Proprio in tal senso operano, in sinergia, Psicologi e Assistenti Sociali: nel declinare un programma educativo di sostegno ove si manifestino 'fragilità', o difficoltà di accudimento, per garantire l'efficacia prospettata nell'onerosità del percorso terapeutico valutato a beneficio del piccolo.

- *Analisi sulla Allocazione delle Risorse*. Come parte integrante di un percorso di cura che declini la fattibilità e l'opportunità, non solo esclusivamente sotto il profilo clinico, ma opportunamente calibrato in relazione alle risorse economiche e sociali che questo percorso comporta. La regola che perseguiamo, sempre in relazione al Principio primo fondato sulla valutazione ascrivibile al Principio di Beneficialità, si può enunciare come: ciò che valuto come 'bene medico' per il mio singolo paziente, in un preciso 'momento' e davanti ad una circostanziata decisione è un bene reale se, ipotizzandone l'estensione nel tempo e nel numero di pazienti, permane come 'bene'; viceversa si rischia d'investire risorse economiche e sociali che non affermano la reale Beneficialità neppure per 'quel preciso momento' e dinnanzi a 'quella particolare decisione clinica'.

Come procediamo nella valutazione/pianificazione di un piano terapeutico sotto il profilo etico?

Posto come Principio primo la valutazione di un intervento fondato sulla Beneficialità per il paziente, è fondamentale,

per il medico, raggiungere un grado di certezza condivisa sulla condizione oggettiva del bambino, o giovane adulto, attuale ed in proiezione al futuro tale da poter essere condivisa con il genitore/tutore.

Procedendo con:

- *La discussione*: avviene, nell'ambito dell'equipe, in modalità collegiale disposti alle diverse osservazioni che provengono dagli specialisti coinvolti - Cardiologo, Cardiochirurgo, Aritmologo, Pediatra, Psicologo, Immunologo, Infermiere, Eticista... - ciò risponde all'esigenza di operare sempre in vista del beneficio, non solo per il Paziente, ma anche per il collega che si dovrà occupare di altro 'distretto' in altro 'tempo'.

- *Il Dato clinico*: come primo dato da cui parte un'indagine volta alla individuazione di un percorso di cura che, data la complessità che caratterizza la condizione dei nostri assistiti, comporta un:

- *Percorso diagnostico*: ogni indagine è, a priori, concordata al fine di declinare con sempre maggiore margine di precisione la condizione attuale del piccolo. A differenza del paziente adulto ogni procedura, anche una semplice ecografia, rappresenta un livello di invasività che espone il paziente a esperienza di stress e dolore; ogni intervento diagnostico è valutato rispetto alle attese che nutriamo nei riguardi del risultato: se l'indagine diagnostica ha come obiettivo una maggiore/migliore declinazione terapeutica valutiamo questo esame come un beneficio diretto ascrivibile al paziente; se l'indagine implementa esclusivamente il dato conoscitivo, verosimilmente non sarà un beneficio eseguirla a prescindere dalla invasività o meno della procedura. Nell'ambito assistenziale il valore conoscitivo è in subordine rispetto all'area della Ricerca.

- *Il percorso terapeutico*: sotto il profilo etico si declina sempre secondo i seguenti punti:

- *trasparenza*: documentata e tracciata monitoraggio del paziente nel tempo;

- *appropriatezza*: ogni paziente si giova di un percorso terapeutico nel momento in cui può essere garantito il migliore beneficio possibile;

- *equità*: la ri-valutazione consente la possibilità di orientare la strategia terapeutica;

- *oggettività*: questi criteri sono condivisi all'interno dell'equipe curante multidisciplinare e, nel momento in cui il medico ne ravvisa l'opportunità, con il paziente o la famiglia.

- *La Ricerca*: un protocollo assistenziale non preclude, in subordine alla valutazione del clinico sulla opportunità in vista della Beneficialità, la proposta di un percorso sperimentale previa autorizzazione vincolante dell'Organo preposto: il Comitato Etico. L'opportunità di un arruolamento verrà condiviso con l'equipe curante.

- *Lo Psicologo*: come colui che può declinare gli aspetti di natura personale e valoriale; si tratta di un apporto clinico fondamentale perché permette una relazione sia con il piccolo paziente che con i genitori come 'spazio di dialogo' in cui possa emergere l'autonomia decisionale del bambino e le 'aspettative' dei genitori. A tal proposito è opportuno ribadire fermamente che, malgrado ci sia una oggettiva immaturità sotto il profilo dell'autodeterminazione, dobbiamo sempre contestualizzare e valorizzare le espressioni che ci provengono dal nostro paziente, perché vivendo personalmente la condizione limitante dettata dalla cronicità il ragazzino può manifestare una maturità valutativa che deve essere considerata in relazione alla Centralità dovuta al Paziente. L'esperienza del dolore, della mancanza e della paura hanno un valore soggettivo e personale, ma nella condivisione delle attese circa una 'ipotesi' di miglioramento, acquistano una valenza oggettiva e misurabile ascrivibile al perseguimento di un bene percepito.

- *L'Aspetto Sociale*: merita accurata attenzione perché il calcolo del beneficio non può prescindere dalla capacità di accoglimento ed aderenza di 'un' percorso, qualsiasi percorso. Il clinico ha la necessità di operare in sinergia con il caregiver: il piccolo è scrupolosamente seguito dall'Ospedale nel periodo, più o meno lungo, del ricovero MA il nostro obiettivo è il rientro a casa; il beneficio, per pianificare un percorso assistenziale su un paziente cronico, è calcolato anche rispetto all'oggettiva capacità genitoriale di mantenere, secondo le indicazioni mediche, la stabilità/miglioramento del paziente quando tornerà a casa. Compito dei Servizi Sociali è attivare tutte le risorse che possano 'sostenere', ove se ne ravvisi la necessità, il gravame della Famiglia.

- *La Famiglia*: come 'un' interlocutore privilegiato. Il bene medico, è il fondamento del Principio di Beneficialità che è il Principio su cui si è strutturata la nostra esperienza di Ambulatorio Coordinato per la valutazione del Cardiotrapianto e Assistenza Meccanica, è posseduto nella sua perfetta declinazione dal Medico, anzi per la maggior parte dei nostri assistiti per ottenere questo 'possesso' è indispensabile attingere da più e diversi specialisti, in relazione alla circostanziata condizione clinica del suo assistito; così, in virtù di una continuità al di fuori del regime ospedaliero, è indispensabile un accordo che includa anche le aspettative che i genitori nutrono nei riguardi del generato. Ove la decisione clinica, sempre sulla Beneficialità, raggiunge un grado di certezza nella condivisione della conoscenza medica, rientreranno tutti gli elementi ascrivibili alla personale disponibilità di proseguire con un piano intensivo assistenziale, MA nel rispetto della libertà di adesione che attiene, appunto, alla Famiglia. Ove la decisione clinica, sempre sulla Beneficialità, NON raggiunge un 'certo' grado di certezza, la discrezionalità del clinico, nella comunicazione con la famiglia, deve essere

resa manifesta affinché la decisione che le spetterà implichi un maggior carico di responsabilità. Spesso, nella incertezza dettata dalla complessità, un atteggiamento di trasparente condivisione sostiene tanto il medico quanto il genitore. I nostri pazienti ci insegnano, quotidianamente, che *l'Ars Medica* è una conoscenza sempre per approssimazione e mai paga di sé stessa.

- *La comunicazione*: è il momento di restituzione del lavoro di equipe.

Conclusioni

Fino a che la bioetica è stata confinata come 'disciplina accademica' lo scontro tra i diversi presupposti antropologici era la condizione che connotava il suo contributo; dal momento in cui si è iniziato ad impiegare la disciplina come *strumento per la decisione clinica*, diviene urgente un ripensamento, non sul fondamento del nostro convincimento, ma sulla ricchezza e varianza della relazione professionale con un 'altro' strutturalmente diverso da me che pone/riconosce come fondanti dei valori che, inevitabilmente, sono diversi dai miei.

È orientato al beneficio del nostro paziente pediatrico un 'determinato' percorso terapeutico?

Per rispondere a questa domanda è indispensabile costruire un *percorso analitico* che, motivando la decisione, fornisca le ragioni condivise sulla proposta di cura.

La risposta, che sarà maturata nella relazione tra il medico ed il genitore ha, pur riconoscendo le infinite possibilità circa l'opportunità di fare o non fare diversi percorsi assistenziali data la diversità tra i protagonisti della decisione, una 'radice' comune nel dato di partenza: *dobbiamo fare una scelta a partire dall'evidenza di operare per il Bene di una persona incapace di manifestare compiutamente la propria volontà.*

Nella consapevolezza che:

- La consuetudine ad 'esperienza consolidata' non genera, in automatico, una valutazione a favore della Beneficialità.
- Percepriamo l'urgenza di una unità di valutazione da cui possano scaturire le proposte sui diversi percorsi clinici.
- La declinazione delle specificità di ogni professionalità non è occasione di affermazione 'personale' ma un servizio al collega.
- La libertà di poter mutare la strategia terapeutica in ogni momento.
- La scelta di 'una' strategia, compatibilmente alla sicurezza per il paziente, deve poter contemplare l'ipotesi di 'mutare la strategia'.
- La gradualità terapeutica ha come parametro privilegiato il beneficio per il paziente.

- La valutazione del parametro rischio/beneficio, in alcuni casi, non può esimersi dalla considerazione circa l'impossibilità dettata da una oggettiva mancanza di alternativa terapeutica. Occupandoci di assistenza per un paziente pediatrico che vive una condizione di cronicità, inevitabilmente si istaurano delle relazioni affettive che rendono 'titanico' il calcolo del beneficio quando il rischio è rappresentato dall'evento morte. Questa oggettiva condizione reale e relazionale può essere sostenuta – NON vicariata - solo in una condivisione con l'equipe con la quale si è declinato il percorso fondato sulla Beneficialità.

Prof.ssa Anna Dalle Ore, Bioetica Clinica,
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Per la corrispondenza:
anna.dalleore@opbg.net

PNRR missione salute: verso il rilancio del Servizio Sanitario Nazionale?

N. Cartabellotta

Le analisi indipendenti condotte dalla Fondazione GIMBE nell'ambito della campagna #SalviamoSSN¹ da quasi dieci anni documentano la perdurante grave crisi di sostenibilità del SSN. In particolare, il 4° Rapporto GIMBE sul SSN², pubblicato nel giugno 2019, aveva rappresentato il SSN come un paziente cronico con multimorbidity, diagnosticando quattro principali "patologie" che ne compromettevano lo "stato di salute": l'imponente definanziamento pubblico di circa € 37 miliardi nel decennio 2010-2019; l'incompiuta del DPCM sui nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) che aveva ampliato prestazioni e servizi a carico del SSN senza la necessaria copertura finanziaria; gli sprechi e le inefficienze a livello politico, organizzativo, professionale; l'espansione incontrollata dell'intermediazione assicurativo-finanziaria. Un grave stato di salute ulteriormente compromesso da due "fattori ambientali" che rendevano poco salubre l'habitat del SSN: da un lato la non sempre leale collaborazione Stato-Regioni, dall'altro le aspettative spesso irrealistiche di cittadini e pazienti. In questo contesto la pandemia COVID-19 ha confermato il cagionevole stato di salute del SSN, facendo emergere soprattutto l'imponente depauperamento del personale sanitario e la fragilità dell'assistenza territoriale, oltre che l'incapacità di attuare un'unica catena di comando. Tuttavia se nel pieno dell'emergenza tutte le forze politiche convergevano sulla necessità di potenziare e rilanciare il SSN, progressivamente la sanità è "rientrata nei ranghi". E di fatto, le criticità rilevate sono ben lontane dall'essere risolte,

non solo per l'impatto dell'emergenza sanitaria che ha prima paralizzato e poi fortemente rallentato la gestione ordinaria della sanità pubblica, come ampiamente riportato dal 5° Rapporto GIMBE sul SSN³:

- **Finanziamento pubblico.** Se formalmente la stagione dei tagli alla sanità può ritenersi conclusa è evidente che il netto rilancio del finanziamento pubblico è stato imposto dall'emergenza pandemica e non dalla volontà politica di rafforzare in maniera strutturale il SSN (Fig. 1). Una mancata intenzione confermata dalle previsioni del DEF 2022 e della NaDEF 2022 che nel triennio 2023-2025 prevedono una riduzione della spesa sanitaria media del 1,13% per anno e un rapporto spesa sanitaria/PIL che nel 2025 precipita al 6,0%, ben al di sotto dei livelli pre-pandemia. Nonostante le maggiori risorse investite, il confronto internazionale restituisce risultati simili a quelli dell'era pre-COVID: nel 2021 la spesa sanitaria totale in Italia è sostanzialmente pari alla media OCSE in termini di percentuale di PIL (9,5% vs 9,6%), ma inferiore come spesa pro-capite (\$ 4.038 vs \$ 4.435). Soprattutto, la spesa pubblica pro-capite nel nostro Paese è ben al di sotto della media OCSE (\$ 3.052 vs \$ 3.488) e in Europa ci collochiamo al 16° posto: ben 15 Paesi investono di più in sanità, con un gap dai \$ 285 della Repubblica Ceca ai \$ 3.299 della Germania (Fig. 2). Francamente impietoso il confronto con i paesi del G7 sulla spesa pubblica: dal 2008 siamo fanalino di coda con gap sempre più ampi

e oggi divenuti incolmabili (Fig. 3). Peraltro, nella bozza della Legge di Bilancio 2023 del 23 novembre è previsto solo un incremento di € 2 miliardi, un importo che oltre ad essere eroso dall'inflazione non permetterà di coprire i

costi straordinari dovuti alla pandemia e alla crisi energetica, né tantomeno di avviare alcun rilancio del SSN. Con il risultato di mandare "in rosso" anche le Regioni più virtuose, con inevitabili conseguenze sulla qualità dell'assistenza.



Fig. 1. Fabbisogno Sanitario Nazionale: trend 2010-2022.

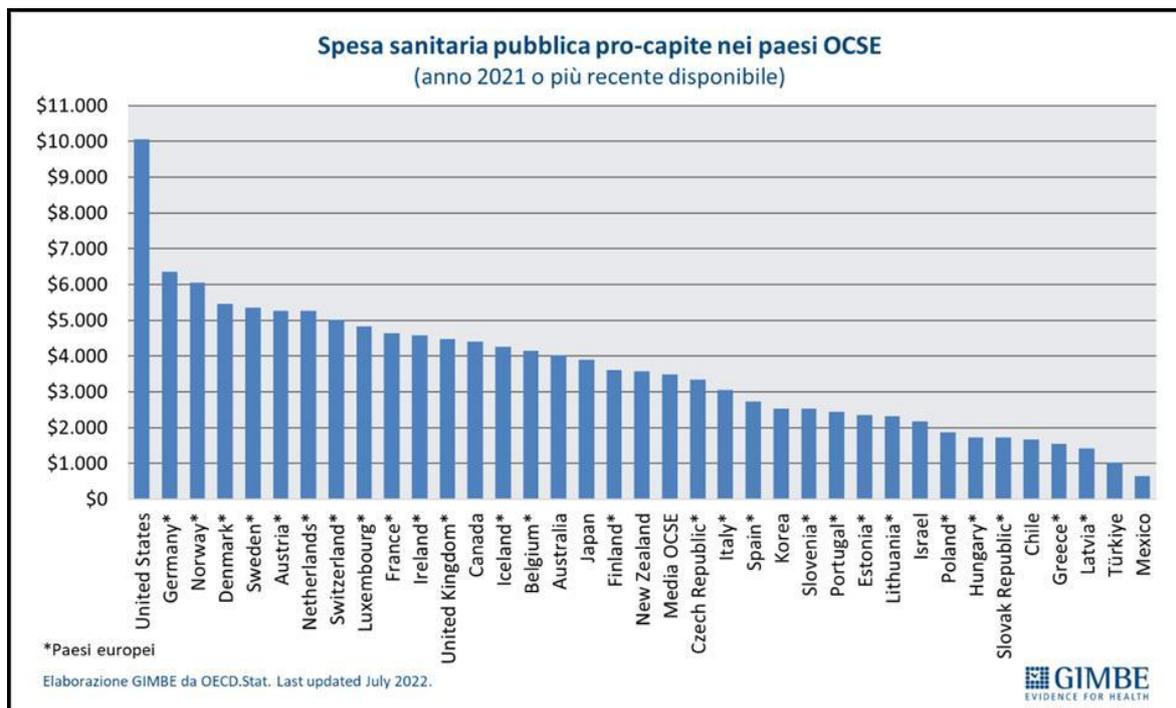


Fig. 2. Spesa sanitaria pubblica pro capite nei Paesi OCSE.

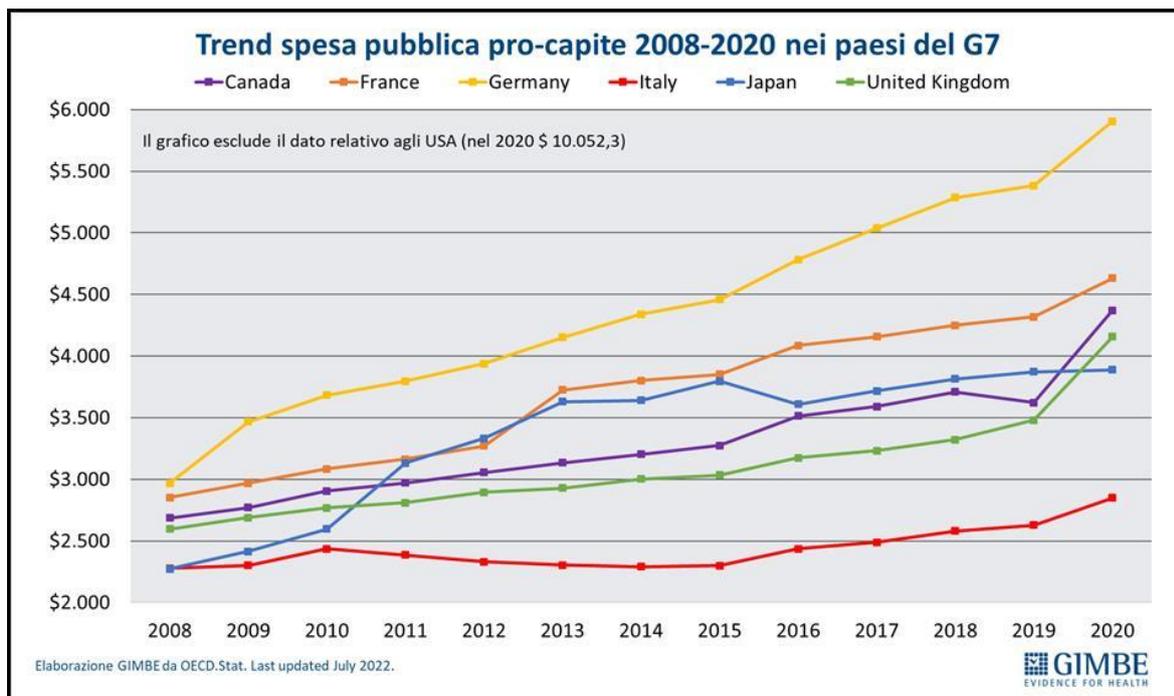


Fig. 3. Trend spesa pubblica pro capite 2008-2020 nei Paesi del G7.

- Livelli Essenziali di Assistenza.** Non si è mai concretizzato l’aggiornamento continuo dei LEA per mantenere allineate le prestazioni all’evoluzione delle conoscenze scientifiche; inoltre, le nuove prestazioni di specialistica ambulatoriale e protesica non sono esigibili su tutto il territorio nazionale perché il cd. “Decreto Tariffe” non è mai stato approvato per carenza di risorse economiche; infine il Nuovo Sistema di Garanzia, la nuova “pagella” con cui lo Stato darà i “voti” alle Regioni, non è affatto uno specchio fedele per valutare la qualità dell’assistenza. A quasi sei anni dal DPCM che ha istituito i “nuovi LEA”, le disuguaglianze regionali, in termini di esigibilità di prestazioni e servizi a carico del SSN, non dipendono solo dalle capacità di erogazione delle Regioni, ma affondano nell’impianto istituzionale di aggiornamento e verifica dei LEA. Un impianto che richiede una profonda revisione di responsabilità, metodi e strumenti, perché l’esigibilità di servizi e prestazioni sanitarie in tutto il territorio nazionale non rimanga solo sulla carta.
- Sprechi e inefficienze.** Non è mai stato avviato un piano nazionale per ridurre sprechi e inefficienze.
- Espansione incontrollata del secondo pilastro.** Il ciclo di audizioni parlamentari avviato nel gennaio 2019 e finalizzato alla riforma della normativa frammentata e incompleta relativa alla sanità integrativa, che negli anni ha favorito l’utilizzo strumentale della defiscalizzazione dei fondi sanitari integrativi a favore di assicurazioni e sanità privata, si è arenato dopo pochi mesi.
- Informazione della popolazione.** Negli anni in cui la pandemia ha monopolizzato l’informazione il quadro è sensibilmente peggiorato per la diffusione di teorie negazioniste e posizioni no-vax che hanno contribuito a deteriorare il rapporto di fiducia tra sanità e cittadini.
- Regionalismo differenziato.** Riguardo alle maggiori autonomie richieste in sanità da Emilia-Romagna, Lombardia e Veneto, se alcune oggi rappresenterebbero uno strumento per fronteggiare la grave carenza di personale sanitario da estendere in tutto il Paese, altre rischiano

di sovvertire totalmente gli strumenti di governance nazionale, altre ancora risultano francamente “eversive”.

Dal canto suo la pandemia non ha affatto mollato la presa e inizia a far vedere i suoi effetti a medio-lungo termine, identificandosi non solo come “patologia acuta recidivante”, ma anche come un’altra malattia cronica che peggiora lo stato di salute del SSN. Innanzitutto, si accumula sempre più ritardo nell’erogazione di prestazioni chirurgiche, ambulatoriali e di screening non ancora recuperate dalle Regioni nonostante quasi € 1 miliardo di investimenti dedicati e la definizione di un Piano Nazionale per il recupero delle liste di attesa. In secondo luogo, il progressivo impatto del long-COVID ha richiesto l’apertura di centri dedicati in tutto il Paese con uno sforzo organizzativo e di personale specialistico sempre maggiore. Ancora, l’impatto sulla salute mentale, fatica a trovare adeguate risposte assistenziali. Infine, la pandemia ha ulteriormente indebolito il capitale umano del SSN. In altri termini, gli effetti “non acuti” della pandemia costituiscono oggi un’ulteriore determinante che indebolisce il SSN, sia in termini di ritardo nelle prestazioni ordinarie, sia per l’emergenza di nuovi bisogni di salute, sia soprattutto per il depauperamento numerico e la demotivazione di professionisti e operatori sanitari. E nonostante l’azzeramento dell’imbuto formativo grazie ai consistenti investimenti in borse di studio per le scuole di specializzazione e contratti di formazione specifica in medicina generale, la “questione personale” è entrata nella fase più critica.

Al contempo il SSN si trova di fronte ad un’irripetibile occasione di svolta: oggi infatti le sfide della transizione digitale e dell’approccio *One Health* incrociano la fine della stagione dei tagli e, soprattutto, le grandi opportunità offerte dal PNRR che rappresenta un “prezioso organo da trapiantare in un paziente con malattie multiple”. Al fine di centrare i due obiettivi

chiave della Missione 6, ovvero ridurre le diseguaglianze regionali ed ottenere il massimo ritorno di salute dalle risorse investite, è necessario predisporre le adeguate contromisure per fronteggiare le criticità che ostacolano l’attuazione del PNRR che riguardano vari ambiti: differenze regionali (modelli organizzativi e performance dell’assistenza territoriale, attuazione del fascicolo sanitario elettronico), carenza di personale, eterogeneità delle modalità contrattuali vigenti sul territorio, scarsa attitudine alla collaborazione inter-professionale, offerta del privato accreditato, analfabetismo digitale di professionisti sanitari e cittadini, tempi di attuazione della legge delega sugli appalti pubblici, carico amministrativo di Regioni e Aziende sanitarie, aumento dei costi delle materie prime e, soprattutto, dell’energia. In particolare, servono ulteriori riforme per attuare la riorganizzazione dell’assistenza territoriale, un aumento della spesa corrente vincolata al personale sanitario e una rigorosa governance di 21 servizi sanitari regionali per rispettare le scadenze imposte dall’Europa.

La XIX legislatura sarà determinante per il destino del SSN: tra gestione della pandemia, attuazione del PNRR, necessità di riforme strutturali, recupero delle prestazioni e gestione ordinaria, è indispensabile rimettere la sanità al centro dall’agenda politica, perché il diritto costituzionale alla tutela della salute non può essere ostaggio dell’avvicendamento dei Governi. E in questo contesto di crisi internazionale, bisogna tenere i riflettori accesi sul rischio reale per le persone: quello di perdere, lentamente ma inesorabilmente, il modello di un servizio sanitario pubblico, equo e universalistico, conquista sociale irrinunciabile per l’eguaglianza di tutte le persone. E, cosa ancor più grave, di non approfittare della grande opportunità per rilanciarlo offerta dal PNRR, di fatto una *last call*.

Con questo obiettivo, la Fondazione ha elaborato il “Piano di rilancio del Servizio

Sanitario Nazionale” (Fig. 4) che sarà oggetto di una consultazione pubblica rivolta a tutte le categorie di stakeholder della sanità, sia a livello individuale, sia tramite le organizzazioni di categoria. Il Piano propone coraggiose riforme e azioni indispensabili a garantire il diritto costituzionale alla tutela della salute a tutte le persone. Un diritto fondamentale che, silenziosamente, rischia di trasformarsi in un privilegio per pochi, lasciando indietro le persone più fragili e svantaggiate. Perché se la Costituzione tutela la salute di tutti, la sanità deve essere per tutti.

Piano di rilancio del Servizio Sanitario Nazionale

- **LA SALUTE IN TUTTE LE POLITICHE.** Mettere la salute al centro di tutte le decisioni politiche non solo sanitarie, ma anche ambientali, industriali, sociali, economiche e fiscali (*health in all*).
- **APPROCCIO ONE HEALTH.** Attuare un approccio integrato alla gestione della salute, perché la salute dell’uomo, degli animali, delle piante e dell’ambiente, ecosistemi inclusi, sono strettamente interdipendenti.
- **GOVERNANCE STATO-REGIONI.** Rafforzare le capacità di indirizzo e verifica dello Stato sulle Regioni, nel rispetto delle loro autonomie, per ridurre disuguaglianze, iniquità e sprechi.
- **FINANZIAMENTO PUBBLICO.** Rilanciare il finanziamento pubblico per la sanità in maniera consistente e stabile, al fine di allinearla alla media dei paesi europei.
- **LIVELLI ESSENZIALI DI ASSISTENZA.** Garantire l’uniforme esigibilità dei LEA in tutto il territorio nazionale, il loro aggiornamento continuo e rigoroso monitoraggio, al fine di ridurre le disuguaglianze e rendere rapidamente accessibili le innovazioni.
- **PROGRAMMAZIONE, ORGANIZZAZIONE E INTEGRAZIONE DEI SERVIZI SANITARI E SOCIO-SANITARI.** Programmare l’offerta di servizi sanitari in relazione ai bisogni di salute della popolazione e renderla disponibile tramite reti integrate che condividono percorsi assistenziali, tecnologie e risorse umane, al fine di superare la dicotomia ospedale-territorio e quella tra assistenza sanitaria e sociale.
- **PERSONALE SANITARIO.** Rilanciare le politiche sul capitale umano in sanità: investire sul personale sanitario, programmare adeguatamente il fabbisogno di medici, specialisti e altri professionisti sanitari, riformare i processi di formazione e valutazione delle competenze, al fine di valorizzare e motivare la colonna portante del SSN.
- **SPRECHI E INEFFICIENZE.** Ridurre gli sprechi e le inefficienze che si annidano a livello politico, organizzativo e professionale, al fine di reinvestire le risorse recuperate in servizi essenziali e vere innovazioni, aumentando il *value* della spesa sanitaria.
- **RAPPORTO PUBBLICO-PRIVATO.** Disciplinare l’integrazione pubblico-privato secondo i reali bisogni di salute della popolazione e regolamentare la libera professione per evitare disuguaglianze e iniquità di accesso.
- **SANITÀ INTEGRATIVA.** Avviare un riordino legislativo della sanità integrativa al fine di arginare fenomeni di privatizzazione, aumento delle disuguaglianze, derive consumistiche ed erosione di risorse pubbliche.
- **TICKET E DETRAZIONI FISCALI.** Rimodulare ticket e detrazioni fiscali per le spese sanitarie, secondo principi di equità sociale e prove di efficacia di farmaci e prestazioni, al fine di evitare sprechi di denaro pubblico e ridurre il consumismo sanitario.
- **TRASFORMAZIONE DIGITALE.** Diffondere la cultura digitale e promuovere le competenze tecniche tra professionisti sanitari e cittadini, al fine di massimizzare le potenzialità delle tecnologie digitali e di migliorare accessibilità ed efficienza in sanità e minimizzare le disuguaglianze.

- **INFORMAZIONE AI CITTADINI.** Potenziare l'informazione istituzionale basata sulle migliori evidenze scientifiche, al fine di promuovere sani stili di vita, ridurre il consumismo sanitario, aumentare l'alfabetizzazione sanitaria della popolazione, contrastare le fake news e favorire decisioni informate sulla salute.
- **RICERCA SANITARIA.** Destinare alla ricerca clinica indipendente e alla ricerca sui servizi sanitari un importo pari ad almeno il 2% del fabbisogno sanitario nazionale standard, al fine di produrre evidenze scientifiche per informare scelte e investimenti del SSN.

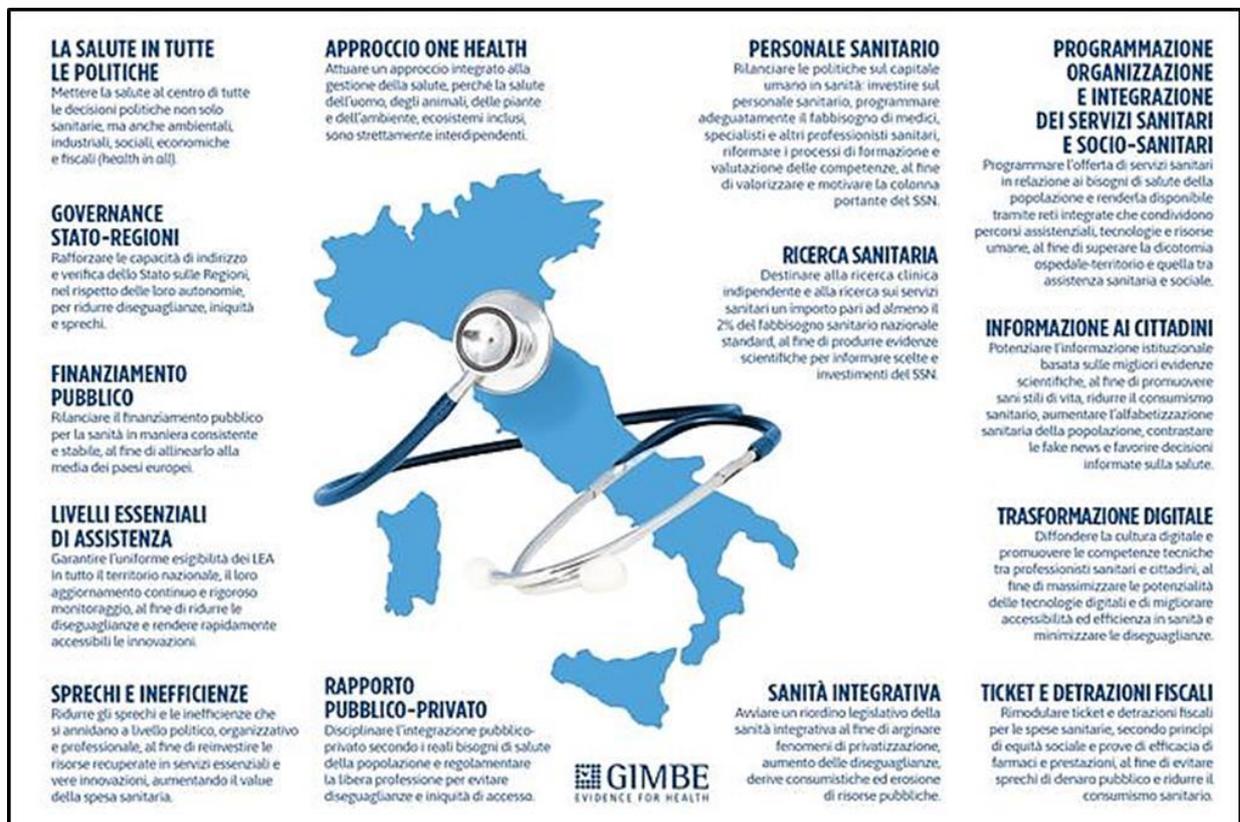


Fig. 4. Piano di rilancio del Servizio Sanitario Nazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Cartabellotta A. Salviamo il Nostro SSN. Evidence 2013; 5(3): e1000038. Disponibile a: www.evidence.it/art/e1000038. Ultimo accesso: 24 ottobre 2022.
2. 4° Rapporto GIMBE sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale. Fondazione GIMBE: Bologna, giugno 2019. Disponibile a: www.rapportogimbe.it. Ultimo accesso: 24 ottobre 2022.
3. 5° Rapporto GIMBE sul Servizio Sanitario

Nazionale. Fondazione GIMBE: Bologna, ottobre 2022. Disponibile a: www.rapportogimbe.it. Ultimo accesso: 24 ottobre 2022.

Dott. Nino Cartabellotta, Presidente della Fondazione GIMBE

Per la corrispondenza:

nino.cartabellotta@gimbe.org

La rivoluzione scientifica e culturale delle nuove linee guida del diabete

R. Giordano

Le nuove e più recenti linee guida (LG) della patologia diabetica sia internazionali che nazionali hanno creato proprio una rivoluzione copernicana, con un diverso approccio alla patologia ed alle sue complicanze rispetto anche al passato recente. Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) è una delle emergenze sanitarie in più rapida crescita del 21° secolo e una delle malattie croniche con il più alto impatto socio-economico sui sistemi sanitari mondiali. Anche da noi in Italia le percentuali del DM2 variano da circa il 5 al 10 % della popolazione con una grande differenza tra regioni del nord e del sud e con una uguale notevole differenza nelle grandi città tra il centro e la periferia. Ma il DM2 è anche la principale causa di malattia renale cronica, ed è associato ad un significativo aumento del rischio cardiovascolare e della complessità clinica e assistenziale. La presenza di una costellazione di malattie cardiache, metaboliche e renali, in un paziente complesso con DM2, costituisce la Sindrome Metabolica Cardiorenale. La gestione di questi pazienti dovrebbe prevedere un cambio di paradigma da una strategia reattiva a un approccio proattivo secondo il *Chronic Care Model*. Questo è alla base delle nuove LG che sono state redatte dalle varie società scientifiche mondiali riguardo al diabete.

Tale premessa è fondamentale per iniziare a trattare ed a descrivere i vari algoritmi terapeutici come ci vengono proposti dalle ultime LG, e che portano anche a capire il perché sia stata creata la nota 100

allargando il campo dei sanitari che possono prescrivere i nuovi farmaci antidiabetici.

Qual è la terapia “migliore” per la persona con DM2? Questa domanda risuona costantemente nella mente di chi si dedica alla gestione delle persone con diabete, e che affronta, ogni giorno, la realtà dei nostri ambulatori con troppe richieste di accesso, con risorse troppo scarse, con amministrazioni che, pur impegnandosi, non riescono a far fronte alle necessità. È un interrogativo che include e comprende i nostri “desideri insoddisfatti”: strategie di intervento che permettano di mantenere stabile nel tempo l’HbA1c, di preservare la funzione beta-cellulare, di agire con efficacia senza incrementare il peso corporeo, di prevenire le complicanze, di modulare il profilo di rischio cardiovascolare. La stagione esaltante e piena di innovazioni che abbiamo la fortuna di vivere riguardo al diabete è stata caratterizzata negli ultimi 15 anni dalla immissione sul mercato di moltissime nuove classi di farmaci, sostenute da solide evidenze scientifiche derivanti da trial di intervento e di *outcome* cardiovascolare e da studi in *real world*. Tuttavia, gli aggiornamenti progressivi delle LG, mai così rapidi e numerosi, hanno forse generato delle sensazioni anche errate, oltre ad uno spiazzamento che sta ritardando la reale rivoluzione terapeutica. Per esempio si può segnalare l’errata convinzione che la terapia insulinica sia “passata di moda”, e che nella faretra di opzioni terapeutiche a disposizione del diabetologo del XXI secolo stia diventando sempre meno utile. Invece vorrei

condividere intanto la convinzione che, nonostante i suoi 100 anni di vita (ricordo che ho scritto un romanzo *“Ultima fermata l’isola che c’è”* che racconta l’esaltante epopea della scoperta dell’insulina), la terapia insulinica è ancora giovane, e rappresenta una risorsa importante per il trattamento anche della persona con DM2 in ogni fase della malattia. Una tragica conferma del ruolo centrale della terapia insulinica nel paziente instabile è arrivata nelle corsie dei centri COVID di tutto il mondo, in cui l’insulina ha rappresentato la prima scelta per la gestione efficace dell’iperglicemia. Ma prima e oltre le necessità dei pazienti ospedalizzati, la terapia insulinica si rivela oggi ancor più efficace e sicura grazie ai progressi tecnologici e biotecnologici che hanno messo a disposizione del diabetologo insuline con cinetiche di assorbimento sempre più vicine alla fisiologia della secrezione beta-cellulare, insieme a strumenti sempre più sofisticati e pratici per la somministrazione del farmaco ed il monitoraggio della glicemia. Tutto ciò consente un impiego versatile e adattabile, con la possibilità di intensificare, de-intensificare o interrompere la terapia seguendo l’evoluzione del quadro clinico. La disponibilità di nuovi analoghi consente inoltre il raggiungimento dei target con rischio molto ridotto di ipoglicemia, e l’associazione con altri antidiabetici permette di calibrare e personalizzare il trattamento secondo le esigenze del paziente. In particolare, la combinazione dell’insulina con i farmaci della classe degli agonisti del recettore del GLP-1 rappresenta l’opzione più moderna ed efficace nel panorama della terapia iniettiva del DM2, offrendo la massima potenza ipoglicemizante, una notevole riduzione degli effetti collaterali, e la possibilità di modificare la storia naturale della malattia grazie alla documentata protezione cardio-renale.

I diversi punti della mia relazione affronteranno tutte queste tematiche, con l’auspicio che, a 100 anni dalla sua scoperta,

anche l’insulina possa rappresentare un’ulteriore opportunità per una diabetologia moderna, attenta all’ottimizzazione dei risultati, ma anche alla personalizzazione della terapia e al miglioramento della qualità di vita del paziente diabetico, per il presente e per il futuro. Ma veniamo al tema principale di questa mia trattazione e quindi alle ultime LG. Nel novembre del 2022 L’*American Diabetes Association* (ADA) e la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) hanno presentato una nuova versione del documento di consenso sulla gestione dell’iperglicemia e non solo nelle persone con DM2 (l’ultimo aggiornamento ADA- EASD risale al 2019). Anche se nel frattempo erano uscite altre LG, prime tra tutte le LG italiane AMD/SID che anticipavano ampiamente la rivoluzione terapeutica in atto. Il documento di consensus, pubblicato contemporaneamente sulle riviste *Diabetologia e Diabetes Care*, enfatizza l’importanza della gestione del peso come parte integrante del trattamento, focalizzandosi sulla rilevanza di un approccio olistico e personalizzato, considerando le caratteristiche cliniche e socioeconomiche della singola persona. Particolare attenzione è stata posta alle strategie di intervento utili per il conseguimento di un buon controllo metabolico: la riduzione del rischio cardiorenale, la prevenzione delle complicanze e il miglioramento della qualità di vita. Come in altri rapporti di consenso congiunto ADA/EASD, viene prestata molta attenzione al coinvolgimento della persona nella cura del diabete.

Vediamo di analizzare brevemente i punti più importanti. Gli obiettivi della cura del diabete sono principalmente prevenire le complicanze e ottimizzare la qualità di vita, non soltanto controllare e gestire i valori glicemici. Nell’ambito della gestione del DM2 la priorità dovrebbe essere l’individualizzazione dell’assistenza, coinvolgendo la persona con diabete in tutti i processi decisionali. Monitorare e affrontare le disuguaglianze

nell'erogazione della cura e valutare i determinanti sociali della salute. La comunicazione tra la persona con diabete e i membri del team sanitario riveste un ruolo centrale dell'assistenza integrata. A tutte le persone con DM2 dovrebbe essere offerto l'accesso ai programmi di educazione e supporto all'autogestione del diabete (*Diabetes Self-Management Education and Support*, DSMES), che riveste un ruolo chiave nella cura, al pari dei farmaci. Una sezione del consensus è dedicata al raggiungimento e al mantenimento degli obiettivi di controllo glicemico e di gestione del peso, incentrata sull'efficacia dei farmaci che inducono calo ponderale (compresa la metformina sulla quale sono ultimamente sorti degli equivoci) e sui benefici dello stile di vita. Vengono forniti aggiornamenti sulle terapie ipoglicemizzanti, tra cui le raccomandazioni sui nuovi GLP-1 RA per via orale, sulle dosi più elevate di dulaglutide e semaglutide, sulla associazione GIP/GLP-1 RA (tirzepatide), e sulla combinazione GLP-1 RA e insulina. Quindi tantissime opzioni e novità che si basano sulla "protezione d'organo". Nelle persone con patologie cardiovascolari accertate, si indica di utilizzare come farmaco di prima scelta non la metformina ma un GLP-1 RA efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori o un SGLT2i efficace nel ridurre eventi cardiovascolari maggiori e scompenso cardiaco e nel migliorare la funzione renale. Negli individui senza una patologia cardiovascolare accertata ma con molteplici fattori di rischio cardiovascolare (età ≥ 55 anni, obesità, ipertensione, fumo, dislipidemia o albuminuria), utilizzare un GLP-1 RA efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori o un SGLT2i efficace nel ridurre eventi cardiovascolari maggiori e scompenso cardiaco e nel migliorare gli esiti renali. Nelle persone con scompenso cardiaco, malattia renale cronica, patologia cardiovascolare accertata o fattori di rischio cardiovascolare multipli, la decisione di utilizzare un GLP-1 RA o un SGLT2i dovrebbe essere indipendente dall'uso di metformina e

dai livelli basali di HbA1C. Nello scompenso cardiaco si raccomanda l'utilizzo di un SGLT2i in grado di migliorare gli esiti legati allo scompenso e agli *outcome* renali. Nell'insufficienza renale cronica e un GFR ≥ 20 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$, dovrebbe essere iniziato un SGLT2i efficace nel ridurre eventi cardiovascolari maggiori e nel migliorare gli esiti renali, proseguendo il trattamento con SGLT2i fino alla dialisi o al trapianto renale. Se tale trattamento non fosse tollerato o controindicato, prendere in considerazione un GLP-1 RA efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori. La scelta dei farmaci utili a migliorare gli esiti cardiovascolari e renali non dovrebbe differire per gli anziani. Nelle persone con età < 40 anni si dovrebbe prendere in considerazione una terapia di combinazione precoce. Per il posizionamento dell'insulina considerare prima l'utilizzo di un GLP-1 RA, poi iniziare con l'insulina basale e intensificare in modo tempestivo titolando fino all'obiettivo concordato e nel frattempo continuare i farmaci di protezione d'organo e la metformina.

La nuova Consensus ADA/EASD 2022 ha trattato molti temi sull'assistenza centrata sulla persona, compreso il linguaggio, il processo decisionale condiviso, l'accesso all'educazione e al supporto sull'autogestione del diabete, l'inerzia terapeutica, considerando l'ambito assistenziale e le risorse disponibili, per conseguire un trattamento più efficace e proattivo fin dall'inizio, incluso l'uso precoce della terapia combinata. Gli aspetti fondamentali della cura del diabete includono la promozione di comportamenti sani attraverso la terapia nutrizionale medica, l'attività fisica e il supporto psicologico, nonché la gestione del peso. Ovviamente diventa importante il rapporto di comunicazione e l'uso del linguaggio tra il paziente ed il team diabetologico. Può essere molto utile utilizzare delle tecniche per migliorare la comunicazione degli operatori come la *Theatrical Based Medicine* (TBM) molto

utilizzata in diabetologia. I benefici dimostrati per le persone ad alto rischio con malattia cardiovascolare aterosclerotica (CVD), insufficienza cardiaca (HF), o malattia renale cronica (CKD) offerta dagli agonisti del recettore del peptide 1 simile al glucagone (GLP-1 RA) e dagli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i) forniscono importanti progressi nel trattamento volto a ridurre la progressione e l'onere del diabete e delle sue complicanze. Questi benefici sono in gran parte indipendenti dai loro effetti ipoglicemizzanti. Infatti questi trattamenti sono stati inizialmente introdotti come agenti ipoglicemizzanti, ma ora sono prescritti anche per la protezione degli organi. Non a caso gli SGLT2i sono stati inseriti dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) nelle terapie a prescindere dalla presenza del Diabete. Il raggiungimento degli obiettivi glicemici raccomandati produce riduzioni sostanziali e durature nell'insorgenza e nella progressione delle complicanze microvascolari e l'intervento precoce è essenziale. La maggiore riduzione del rischio assoluto deriva dal miglioramento dei livelli glicemici molto elevati e una riduzione più modesta deriva dalla quasi normalizzazione dei livelli di glucosio plasmatico. L'impatto del controllo del glucosio sulle complicanze macrovascolari è meno certo, ma è supportato da meta-analisi e studi epidemiologici.

Poiché i benefici del controllo intensivo del glucosio emergono lentamente mentre i danni possono essere immediati, le persone con un'aspettativa di vita più lunga hanno più da guadagnare da una gestione glicemica intensiva precoce. Un obiettivo ragionevole di HbA1c per la maggior parte degli adulti con un'aspettativa di vita sufficiente per vedere i benefici microvascolari (generalmente ~10 anni) è di circa 53 mm/mol (7%) o meno. Obiettivo per una HbA1c inferiore a questa può avere valore se può essere raggiunto in modo sicuro senza ipoglicemia

significativa o altri effetti avversi del trattamento. Un target più basso può essere ragionevole, in particolare quando si utilizzano agenti farmacologici che non sono associati al rischio di ipoglicemia. Obiettivi più elevati possono essere appropriati in caso di aspettativa di vita limitata, complicanze avanzate o scarsa tollerabilità o se sono presenti altri fattori come la fragilità. I migliori risultati del DSMES si ottengono attraverso programmi con un curriculum basato sulla teoria e strutturato e con tempi di contatto superiori alle 10 ore. Mentre i programmi online possono rafforzare l'apprendimento, un approccio globale all'istruzione che utilizza più metodi può essere più efficace. Prove emergenti dimostrano i vantaggi della telemedicina o dei programmi DSMES basati sul web, e questi sono stati utilizzati con successo durante la pandemia della malattia da COVID.

Quindi un approccio individualizzato e personalizzato. Se semplicemente si prendono in considerazione le LG del 2016 fino a quelle del 2020, sia italiane SID/AMD che quelle EASD, o americane di AACE (endocrinologi) e ADA o ancora dell'IDF mondiale, si può vedere come i meccanismi di gestione delle terapie siano cambiati in modo eccezionale. Il DM2 è una malattia molto eterogenea con età di insorgenza variabile, con diversi gradi correlati all'obesità, insulino-resistenza e tendenza a sviluppare complicanze. Fornire un'assistenza centrata sulla persona che affronti la multimorbilità e sia rispettosa e rispondente alle preferenze e alle barriere individuali, compresi i costi differenziali delle terapie, è essenziale per un'efficace gestione del diabete. Con indicazioni convincenti per terapie come SGLT2i e GLP-1 RA per individui ad alto rischio con CVD, SC o CKD, il processo decisionale condiviso è essenziale per contestualizzare le prove su benefici, sicurezza e rischi. La metformina è ancora farmaco di prima scelta solo per DM2 che non ha bisogno di altri interventi specifici.

La riduzione del peso come intervento mirato è stata principalmente vista come una strategia per migliorare l'HbA1c e ridurre il rischio di complicanze legate al peso. Tuttavia, è stato recentemente suggerito che la perdita di peso del 5-15% dovrebbe essere un obiettivo primario di gestione per molte persone che vivono con DM2. Una maggiore entità della perdita di peso conferisce risultati migliori. La perdita di peso del 5-10% conferisce un miglioramento metabolico. Una perdita di peso del 10-15% o più può avere un effetto modificante la malattia e portare alla remissione del diabete, definita come livelli normali di glucosio nel sangue per 3 mesi o più in assenza di terapia farmacologica in un rapporto di consenso del 2021. La perdita di peso può esercitare benefici che vanno oltre la gestione glicemica per migliorare i fattori di rischio per le malattie cardiometaboliche e la qualità della vita.

La gestione della glicemia viene valutata principalmente con la HbA1c. Come con qualsiasi test di laboratorio, la misurazione di HbA1c ha dei limiti. Potrebbero esserci discrepanze tra i risultati di glicata e i veri livelli medi di glucosio nel sangue di un individuo, in particolare in alcuni gruppi razziali ed etnici e in condizioni che alterano il turnover degli eritrociti, come l'anemia, la malattia renale allo stadio terminale (specialmente con la terapia con eritropoietina) e la gravidanza. Il monitoraggio regolare della glicemia può aiutare con l'autogestione e l'adeguamento dei farmaci, in particolare nelle persone che assumono insulina. Nelle persone con DM2 che non usano insulina, il monitoraggio routinario del glucosio è di limitato beneficio clinico aggiuntivo mentre aggiunge oneri e costi. Tuttavia, per alcuni individui, il monitoraggio della glicemia può fornire informazioni sull'impatto dello stile di vita e della gestione dei farmaci sulla glicemia e sui sintomi, in particolare se combinato con l'educazione e il supporto. Tecnologie come la scansione intermittente o il monitoraggio

continuo del glucosio (CGM) in tempo reale forniscono maggiori informazioni e possono essere utili per le persone con DM2, in particolare in quelle trattate con insulina.

Il comportamento terapeutico subottimale nell'assunzione di farmaci e i bassi tassi di uso continuato di farmaci, colpisce quasi la metà delle persone con DM2, portando a un controllo glicemico subottimale e dei fattori di rischio CVD, nonché a un aumento del rischio di complicanze del diabete, mortalità, ricoveri ospedalieri e aumento dei costi sanitari. Numerosi fattori contribuiscono all'uso incoerente dei farmaci e all'interruzione del trattamento tra le persone con diabete, tra cui la percezione della mancanza di efficacia dei farmaci, la paura dell'ipoglicemia, la mancanza di accesso ai farmaci e gli effetti avversi dei farmaci. Concentrarsi sui facilitatori dell'adesione, come il supporto sociale/familiare/fornitore, la motivazione, l'istruzione e l'accesso a farmaci/cibi, può fornire benefici. I tassi osservati di aderenza e persistenza ai farmaci variano a seconda delle classi di farmaci e tra gli agenti. Un'attenta considerazione di queste differenze può aiutare a migliorare i risultati. In definitiva, le preferenze individuali sono i principali fattori che guidano la scelta dei farmaci. Anche quando le caratteristiche cliniche suggeriscono l'uso di un particolare farmaco sulla base delle prove disponibili dagli studi clinici, le preferenze relative alla via di somministrazione, ai dispositivi di iniezione, agli effetti collaterali o al costo possono impedire l'uso da parte di alcuni individui. Oltretutto questa rivoluzione nelle linee guida potrebbe paradossalmente incrementare l'inerzia terapeutica.

Per concludere voglio fare un'analisi di tutte le classi di farmaci prese singolarmente. Iniziando dagli **SGLT2i** che sono farmaci orali che riducono il glucosio plasmatico aumentando l'escrezione urinaria di glucosio. Hanno un'efficacia glicemica da

intermedia ad alta, con un'efficacia glicemica inferiore a una velocità di filtrazione glomerulare stimata inferiore (eGFR). Tuttavia, il loro ambito di utilizzo si è notevolmente ampliato sulla base di studi sugli esiti cardiovascolari e renali. Gli studi sugli esiti cardiorenali hanno dimostrato la loro efficacia nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori composti (MACE), morte cardiovascolare, infarto miocardico, ricovero per insufficienza cardiaca (HHF) e mortalità per tutte le cause e migliorare gli esiti renali nei soggetti con DM2 con un rischio accertato/alto di CVD. Dati recenti hanno aumentato la fiducia nella sicurezza della classe di farmaci SGLT2i. Il loro uso è associato ad un aumentato rischio di infezioni genitali micotiche, che sono generalmente lievi e curabili. Mentre l'uso di SGLT2i può aumentare il rischio di chetoacidosi diabetica (DKA), l'incidenza è bassa, con un modesto rischio assoluto incrementale. Gli studi sugli esiti cardiovascolari SGLT2i (CVOT) hanno riportato tassi di DKA dello 0,1-0,6% rispetto a tassi di <0,1-0,3% con placebo. E mentre i primi studi hanno portato l'attenzione su diverse aree di interesse sulla sicurezza (danno renale acuto, disidratazione, ipotensione ortostatica, amputazione e fratture), studi a lungo termine che hanno valutato e monitorato in modo prospettico questi eventi non hanno visto un significativo squilibrio dei rischi. Le analisi dei dati degli studi sugli esiti SGLT2i suggeriscono anche che le persone con DM2 e malattia arteriosa periferica traggono maggiori benefici in termini di risultati assoluti dalla terapia SGLT2i rispetto a quelli senza malattia arteriosa periferica, senza un aumento del rischio di eventi avversi maggiori degli arti.

I **GLP-1 RA** invece aumentano la secrezione di insulina glucosio-dipendente e la soppressione del glucagone, rallentano lo svuotamento gastrico, frenano gli incrementi glicemici postprandiali e riducono l'appetito, l'apporto energetico e il peso corporeo. Oltre a migliorare l'HbA1c negli adulti con diabete

di tipo 2, specifici GLP-1 RA sono stati anche approvati per ridurre il rischio di MACE negli adulti con diabete di tipo 2 con CVD accertata (liraglutide, semaglutide, dulaglutide sottocutaneo e semaglutide orale) o fattori di rischio cardiovascolare multipli. I recenti studi su GLP-1 RA a dosi più elevate hanno indicato benefici incrementali per glucosio e peso a dosi più elevate di GLP-1 RA, con percentuali maggiori di persone che raggiungono obiettivi glicemici e la capacità di aumentare gradualmente la dose per migliorare la tollerabilità gastrointestinale. Gli effetti collaterali più comuni del GLP-1 RA sono di natura gastrointestinale (nausea, vomito e diarrea) e tendono a manifestarsi durante l'inizio e l'aumento della dose e diminuiscono nel tempo. Si raccomanda un aumento graduale della titolazione per mitigare gli effetti gastrointestinali. Dovrebbe essere fornita educazione quando si inizia la terapia con GLP-1 RA. GLP-1 RA promuove il senso di sazietà, facilitando la riduzione dell'assunzione di cibo. I dati dei CVOT su altre aree di interesse per la sicurezza (pancreatite, carcinoma pancreatico e carcinoma midollare della tiroide) indicano che non vi è alcun aumento di questi rischi con GLP-1 RA. GLP-1 RA è controindicato nelle persone a rischio per il raro carcinoma midollare della tiroide. Le maggiori complicanze della retinopatia osservate nel SUSTAIN 6 CVOT sembrano attribuibili all'entità e alla rapidità delle riduzioni di emoglobina glicata in soggetti con retinopatia diabetica preesistente e livelli glicemici elevati, come è stato osservato in studi precedenti con l'insulina.

La **Metformina** a causa della sua elevata efficacia nell'abbassare l'HbA1c, del minimo rischio di ipoglicemia se usata in monoterapia, della neutralità del peso con il potenziale per una modesta perdita di peso, del buon profilo di sicurezza e del basso costo, è stata tradizionalmente raccomandata come terapia ipoglicemizzante di prima linea per la gestione del

DM2. Tuttavia, è in corso l'accettazione che altri approcci possano essere appropriati. In particolare, i benefici di GLP-1 RA e SGLT2i per gli esiti cardiovascolari e renali sono risultati indipendenti dall'uso di metformina, e quindi questi agenti dovrebbero essere considerati nelle persone con rischio accertato o elevato di CVD, SC o CKD, indipendentemente da uso di metformina. All'inizio del trattamento può essere presa in considerazione una terapia di combinazione precoce basata sulla necessità percepita di ulteriore efficacia glicemica o protezione cardiorenale per estendere il tempo al fallimento del trattamento. La metformina non deve essere utilizzata nelle persone con eGFR <30 ml/min per 1,73 m² e la riduzione della dose deve essere presa in considerazione quando l'eGFR è <45 ml/min per 1,73 m² (177). L'uso di metformina può determinare una riduzione delle concentrazioni sieriche di vitamina B12 e un peggioramento dei sintomi della neuropatia. Pertanto, il monitoraggio periodico e l'integrazione sono generalmente raccomandati se i livelli sono carenti, in particolare in quelli con anemia o neuropatia.

Gli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4i) sono farmaci orali che inibiscono l'inattivazione enzimatica degli ormoni incretinici endogeni, con conseguente rilascio di insulina glucosio-dipendente e una diminuzione della secrezione di glucagone. Hanno un'efficacia ipoglicemizzante più modesta e un effetto neutro sul peso e sono ben tollerati con un rischio minimo di ipoglicemia. I CVOT hanno dimostrato la sicurezza cardiovascolare senza riduzione del rischio cardiovascolare di quattro DPP-4i (saxagliptin, alogliptin, sitagliptin e linagliptin). Riduzioni del rischio di progressione dell'albuminuria sono state osservate con linagliptin (studio CARMELINA). Sebbene generalmente ben tollerato, è stato riscontrato un aumento del rischio di HHF con saxagliptin, che si riflette nella sua etichetta, e ci sono state rare segnalazioni di artralgia e reazioni di

ipersensibilità con la classe DPP-4i. L'elevata tollerabilità e la modesta efficacia di DPP-4i possono significare che sono adatti a popolazioni e considerazioni specifiche particolarmente fragili. Infatti il trattamento dell'iperglicemia ospedaliera con insulina basale più DPP-4i si è dimostrato efficace e sicuro negli anziani con DM2.

Polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente e GLP-1 RA. Nel maggio 2022, la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha approvato tirzepatide, un GIP e GLP-1 RA, per la somministrazione sottocutanea una volta alla settimana per migliorare il controllo del glucosio negli adulti con diabete di tipo 2 in aggiunta a un'alimentazione sana e all'esercizio fisico. La perdita di peso è maggiore rispetto agli altri GLP1. Ulteriori benefici metabolici includevano miglioramenti nel contenuto di grasso nel fegato e riduzione del volume del tessuto adiposo addominale viscerale e sottocutaneo. Sulla base dei risultati della meta-analisi, la tirzepatide era superiore ai suoi comparatori, inclusi altri GLP-1 RA a lunga durata d'azione, nella riduzione del glucosio e del peso corporeo, ma era associata a maggiori probabilità di eventi avversi gastrointestinali, in particolare nausea. Inoltre, gli attuali dati a breve termine provenienti da RCT suggeriscono che la tirzepatide non aumenta il rischio di MACE rispetto ai farmaci di confronto. Tuttavia, dati robusti sul suo profilo cardiovascolare a lungo termine saranno disponibili dopo il completamento degli studi in corso.

Le **Sulfoniluree** hanno un'elevata efficacia ipoglicemizzante, ma con una mancanza di effetto duraturo e i vantaggi di essere poco costose e accessibili. Tuttavia, a causa della loro stimolazione della secrezione di insulina indipendente dal glucosio, sono associati ad un aumentato rischio di ipoglicemia. Le sulfoniluree sono anche associate all'aumento di peso, che è relativamente modesto in ampi studi di coorte. L'uso di sulfoniluree o insulina per il

controllo precoce intensivo della glicemia nello studio prospettico del diabete del Regno Unito (UKPDS) ha ridotto significativamente il rischio di complicanze microvascolari, sottolineando l'importanza di una gestione glicemica precoce e continua. Gli esiti avversi cardiovascolari con le sulfoniluree in alcuni studi osservazionali hanno sollevato preoccupazioni, sebbene i risultati delle revisioni sistematiche non abbiano rilevato alcun aumento dei tassi di mortalità per tutte le cause rispetto ad altri trattamenti attivi e non è stata riscontrata alcuna differenza nell'incidenza di MACE nelle persone ad alto rischio cardiovascolare trattati con glimepiride o linagliptin.

I **tiazolidinedioni (TZD)** sono farmaci orali che aumentano la sensibilità all'insulina, hanno un'elevata efficacia ipoglicemizzante ed hanno un'elevata durata della risposta glicemica, molto probabilmente attraverso un potente effetto sulla conservazione della funzione delle cellule beta. Nello studio PROactive in adulti con diabete di tipo 2 e malattia macrovascolare, è stata osservata una riduzione degli endpoint cardiovascolari secondari, sebbene non sia stata raggiunta la significatività per l'outcome primario. Nello studio *Insulin Resistance Intervention After Stroke* (IRIS) in adulti senza diabete ma con insulino-resistenza e anamnesi recente di ictus o attacco ischemico transitorio, è stato riscontrato un minor rischio di ictus o infarto del miocardio con pioglitazone rispetto placebo. Con pioglitazone sono stati osservati effetti benefici sulla steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e sulla steatoepatite non alcolica (NASH). Tuttavia, questi benefici devono essere bilanciati con i possibili effetti collaterali di ritenzione idrica e scompenso cardiaco congestizio, aumento di peso e frattura ossea. Gli effetti collaterali possono essere mitigati utilizzando dosi più basse e combinando la terapia TZD con altri farmaci (SGLT2i e GLP-1 RA) che promuovono la perdita di peso e l'escrezione di sodio.

Dell'**insulina** abbiamo già trattato nella prima parte di questa relazione ma comunque il vantaggio principale della terapia insulinica è che abbassa il glucosio in modo dose-dipendente e quindi può affrontare quasi tutti i livelli di glucosio nel sangue. Tuttavia, la sua efficacia e sicurezza dipendono in gran parte dall'educazione e dal supporto forniti per facilitare l'autogestione. Occorre prestare particolare attenzione ai profili farmacocinetici e farmacodinamici delle insuline disponibili, nonché all'adeguamento della dose e dei tempi alle esigenze fisiologiche di un individuo. Sono disponibili numerose formulazioni di insulina, con progressi nella terapia orientati verso una migliore imitazione dei modelli fisiologici di rilascio dell'insulina. Le sfide della terapia insulinica includono l'aumento di peso, la necessità di educazione e titolazione per un'efficacia ottimale, il rischio di ipoglicemia, la necessità di un monitoraggio regolare del glucosio e il costo. Sia l'insulina glargine U100 che l'insulina degludec hanno dimostrato sicurezza. Una formazione completa sull'automonitoraggio della glicemia, la dieta, la tecnica di iniezione, l'autotitolazione dell'insulina e la prevenzione e un trattamento adeguato dell'ipoglicemia sono della massima importanza quando si inizia e si intensifica la terapia insulinica. Sono ora disponibili nuove formulazioni e dispositivi, tra cui siringhe preriempite, autoiniettori e insufflatori intranasali, per somministrare il glucagone nel contesto di ipoglicemia grave e dovrebbero essere presi in considerazione per i soggetti a rischio. Gli analoghi dell'insulina basale ad azione prolungata hanno un minor rischio di ipoglicemia rispetto alle precedenti generazioni di insulina basale, sebbene possano costare di più. Le insuline concentrate consentono l'iniezione di un volume ridotto. Il costo e l'accesso sono considerazioni importanti e possono contribuire all'interruzione del trattamento. L'insulina ad azione breve e rapida può essere aggiunta all'insulina basale

per intensificare la terapia per affrontare i livelli prandiali di glucosio nel sangue. Le insuline premiscelate (sempre meno utilizzate) combinano l'insulina basale con l'insulina prandiale (ad azione breve o rapida) nello stesso flaconcino o penna, conservando le proprietà farmacocinetiche dei singoli componenti. Ricordiamo che è in commercio anche la **terapia combinata GLP-1-insulina**.

Conclusioni. Ricordando che il DM2 è una patologia molto diffusa, giacché rappresenta il 90% di tutti i casi di diabete: secondo il Ministero della Salute, riguarda circa il 5% della popolazione, cioè oltre 3 milioni di persone a cui si stima possa aggiungersi almeno 1 milione di persone che hanno la malattia ma ancora non lo sanno. La NOVITÀ più rilevante delle LG è senz'altro la "scomparsa" delle Sulfaniluree, famiglia di farmaci la cui azione consiste nello stimolare il pancreas a produrre maggiori quantità di insulina, l'ormone che regola lo zucchero nel sangue (glicemia). In Italia, questi farmaci sono utilizzati dal 30% delle persone con diabete, mentre in Europa la media è del 15%. Si tratta di una novità non di poco conto, dato che nelle LG internazionali e italiane le Sulfaniluree sono state sempre annoverate tra i farmaci tradizionali di seconda linea dopo la metformina, che invece è al "primo posto" e ancora ci resta tra i farmaci da usare nel trattamento di tipo 2. Nelle precedenti LG le Sulfaniluree si trovavano al "secondo posto", sullo stesso "gradino" dei farmaci di nuova generazione (inibitori di DPP4, analoghi di GLP-1, gliflozine). Nelle LG Italiane e internazionali dal 2021, esclusa IDF invece, le Sulfaniluree scompaiono del tutto. Alla base c'è ovviamente una ragione scientifica, legata al rischio di ipoglicemia provocato da questi medicinali, soprattutto nel paziente anziano con insufficienza renale, e all'elevato rischio cardiovascolare emerso dagli studi di confronto con i nuovi farmaci. In uno studio pubblicato sul British Medical Journal, sono stati comparati pazienti che hanno

cominciato ad assumere Sulfaniluree e pazienti che hanno continuato solo con metformina, osservando in particolare tutte le complicanze intervenute, dai ricoveri per infarto e ictus ai decessi per cause cardiovascolari e non. Dalla ricerca è emerso che il rischio di complicanze aumenta con le Sulfaniluree, specie per coloro che passano a tali farmaci sospendendo del tutto la metformina. Già nel 2018, sulla scorta delle evidenze scientifiche, le LG SID e AMD avevano escluso l'uso di Sulfaniluree come farmaco di prima scelta in associazione a Metformina. Ora sono state eliminate del tutto e si consiglia di lavorare alla de-prescrizione. Secondo quanto si afferma nelle recenti LG, nella sezione dedicata al trattamento farmacologico, "si raccomanda l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari: SGLT-2i e i GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. Pioglitazone, DPP-4i, acarbosio ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta". La ragione è illustrata poche righe più avanti: "gli insulino-secretagoghi (Sulfaniluree e Repaglinide) hanno minore efficacia a lungo termine, con rischio di ipoglicemia e mortalità maggiori delle altre classi e pertanto non dovrebbero essere più considerati nel trattamento del paziente con diabete di tipo 2". Il linguaggio è molto tecnico perché destinato a medici, ma il messaggio è chiaro: la revisione sistematica degli studi su questi farmaci ha evidenziato un rapporto benefici/rischi non favorevole per le Sulfaniluree, rispetto ad altre opzioni terapeutiche più moderne. Di conseguenza, viene raccomandato di non prescrivere queste molecole alle persone con diabete che non ne facciano già uso e di procedere alla loro progressiva sostituzione in chi fosse già in trattamento con questi farmaci. Al contrario la metformina, secondo gli studi analizzati, è un farmaco efficace e conveniente, in termini di rischio/beneficio, così come emergono evidenze sui benefici

cardio-vascolari di alcune classi di farmaci come gli SGLT2 inibitori e i GLP-1 agonisti, che vengono dunque poste in una posizione importante all'interno degli algoritmi terapeutici. Questi farmaci vanno considerati in seconda linea, dopo la metformina, nei pazienti senza malattie cardiovascolari note, mentre vanno prescritti già in prima linea nei pazienti con patologie cardiovascolari. Detto ciò si comprende come sia davvero in atto nella gestione della patologia diabetica di tipo 2 una vera rivoluzione COPERNICANA.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, et al. Reduction in hypoglycemia with the predictive I-58 low-glucose management system: a long-term randomized controlled trial in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017; 41: 303-10.
- Bachran R, Beyer P, Klinkert C, et al. Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for preschool children, prepubertal children, adolescents, and young adults. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 1-5.
- Barrera FJ, Toloza FJ, Ponce OJ, et al. The validity of cost-effectiveness analyses of tight glycemic control. A systematic survey of economic evaluations of pharmacological interventions in patients with type 2 diabetes. *Endocrine* 2021; 71: 47-58.
- Battellino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomized controller trial. *Diabetologia* 2012; 55: 3155-62.
- Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. Insulin glargine 300 units/mL provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units/mL. *Diabetes Care* 2015; 38: 637-43.
- Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. ASPIRE In- Home Study Group. Threshold-based insulin pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 224-32.
- Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. For the STAR 3 Study Group. Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study: results from the 6-month continuation phase. *Diabetes Care* 2011; 34: 2403-5.
- Brändle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycemic control in Switzerland. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 217-30.
- Bruttomesso D. La terapia insulinica con microinfusore. *Eco Ed. Internazionali*, 2006; 105-6.
- Carroll MF, Schade DS. The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy. *Endocr Pract* 2005; 11: 55-64.
- Cheng AYY, Patel DK, Reid TS, Wyne K. Differentiating basal insulin preparations: understanding how they work explains why they are different. *Adv Ther* 2019; 36: 1018-30.
- Chuang LH, Verheggen BG, Charokopou M, Gibson D, Grandy S, Kartman B. Cost-effectiveness analysis of exenatide once-weekly versus dulaglutide, liraglutide, and lixisenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: an analysis from the UK NHS perspective. *J Med Econ* 2016; 19: 1127-34.
- Cummins E, Royle P, Snaith A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1-181.
- Danne T, Kordonouri O, Holder M, et al. Prevention of hypoglycaemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 1129-34.
- Davies M, Aroda V., Collins B, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. A consensus report by the ADA and EASD 2022. *Diabetes Care* 2022; 45: 2753-2786. *And Diabetologia* 2022, 65: 1925-66.
- Dicembrini I, Mannucci E, Monami M, Pala L. Impact of technology on glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized trials on continuous glucose monitoring and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 2619-25.
- Faulds ER, Zappe J, Dungan KM. Real-world implications of HCL insulin delivery system. *Endocr Pract* 2019; 25: 477-84.

- Frohnert BI, Alonso GT. Challenges in delivering smaller doses on insulin. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 597-9.
- Giordano R. Prossima fermata l'isola che c'è. Italia: Compagnia Nuove Indie/Amazon, 2021.
- Giordano R. Theatrical based medicine. Manuale di formazione al metodo. CNI /amazon; Pacini Editore, 2021.
- Giordano R. 100 anni di terapia insulinica (1921 - 2021) il racconto e l'evoluzione della terapia insulinica con le altre innovazioni del diabete. *Atti dell'Accademia Lancisiana* 2022; vol LXVI n. 1: 42-59.
- Gruppo Annali AMD 2020. Diabete tipo 1. Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico. <https://www.diabete.com/wpcontent/uploads/2020/10/Annali-nuova-versione2020>.
- Holmes RS, Crabtree E, McDonagh MS. Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 984-92.
- Johnston R, Uthman O, Cummins E, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Winchester, England)* 2017; 21: 1-218.
- Lastretti M, Marchini F, Caputo A, Giordano R. Communication through the theatrical based medicine method. A key to real-action in diabetology. *International Diabetes Federation Congress 2019, 2-6 Dec, Busan*.
- Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented pump therapy and automated insulin suspension vs. standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patient with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1240-7.
- Madenidou AV, Paschos P, Karagiannis T, et al. Comparative Benefits and Harms of Basal Insulin Analogues for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Int Med* 2018; 169: 165-74.
- Mannucci E, Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G. Effect of insulin secretagogues on major cardiovascular events and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020; 30: 1601-8.
- Matejko B, Kukulka A, Kiec-Wilk B, Stapor A. Basal insulin dose in adults with type 1 diabetes mellitus on insulin pumps in real-life clinical practice: a single-center experience. *Adv Med* 2018; 2: 1-5.
- Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) vs. multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD005103.
- Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 457-66.
- Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2010; 47 Suppl 1: 77- 81.
- Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Diabetes Control and I-59 Complications Trial Research Group. N Engl J Med* 1993; 329: 977- 86.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 2009; 32: 193- 203.
- Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, et al. Quality of life and treatment satisfaction in adults with type 1 diabetes: a comparison between continuous insulin infusion and multiple daily injections. *Diabet Med* 2008; 25: 213-20.
- Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. CSII vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol* 2019; 56: 973-80.
- Pickup JC, Phil D. Insulin-pump therapy for type 1. *N Engl J Med* 2012; 366: 1616-24.
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of

Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44: S111-S24.

Pinsker JE, Leas S, Muller L, Habib S. Real world improvements in hypoglycemia in an insulindependent cohort with diabetes mellitus pre/post Tandem Basal-IQ technology remote software update. *Endocr Pract* 2020; 26: 714-21.

Schmidt S, Nørgaard K. Sensor-augmented pump therapy at 36 months. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 1174-7.

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care* 2016; 39: 686-93.

Sabapathy S, Neslusan C, Yoong K, Teschemaker A, Johansen P, Willis M. Cost-effectiveness of Canagliflozin versus Sitagliptin When Added to Metformin and Sulfonylurea in Type 2 Diabetes in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2016; 23: e151-68.

Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a

workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes care* 2013; 36: 1384-95.

Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 196-213.

Vega-Hernandez G, Wojcik R, Schlueter M. Cost-Effectiveness of Liraglutide Versus Dapagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the UK. *Diabetes Ther* 2017; 8: 513-30.

Walsh J, Roberts R. *Pumping Insulin. Everything You Need for Success with an Insulin Pump.* 3rd ed. San Diego, CA: Torrey Pines Press, 2000.

Prof. Renato Giordano, UOC Diabetologia e Dietologia, Asl Roma 1

Per la corrispondenza:
Regiordano.rg@gmail.com;
regiordano@libero.it

Impatto del lockdown e dell'isolamento: ciò che resta del COVID-19 nell'anziano

Moderatore: Vincenzo Marigliano

Introduzione

V. Marigliano

Il concetto di fragilità

L'Italia è un paese che diventa ogni giorno più vecchio e quindi sempre più si trovano anziani in condizioni di vulnerabilità, fragilità e dipendenza.

Questa condizione si è molto accentuata durante l'emergenza sanitaria da COVID-19. È necessario quindi, comprenderne le cause e trarre da questa esperienza pandemica gli elementi che permettano all'anziano di non cadere in una via senza ritorno di abbandono, scoraggiamento, depressione, ansia e solitudine.

Secondo Eurostat nel 2080 la popolazione europea sarà di 520 milioni e il 30% di questa avrà più di 65 anni. Questa situazione riguarderà specialmente l'Italia che è il paese più vecchio dell'Unione Europea con un tasso percentuale di ultrasessantacinquenni che supera il 22% rispetto alla popolazione complessiva. Inoltre, il numero degli ultraottantenni è di quasi 7 persone su 100, cioè circa il 6,8%.

Questa situazione porta l'Italia ad avere un tasso di incidenza della popolazione anziana sulla popolazione in età lavorativa di circa il 46%, condizione purtroppo esclusiva del nostro paese, mentre l'Europa si aggira sul 34,8% circa. È necessario quindi attuare interventi sociosanitari di prevenzione, di comunicazione e di sostegno per queste

persone affinché non siano per loro stessi e per la società un peso.

Va introdotto a questo punto, per comprendere la delicatezza della questione, il concetto di fragilità.

Fried nel 2001 e Van Campen nel 2011 hanno tentato di definire questo concetto come una condizione di vulnerabilità a livello biologico, medico, psicologico e sociale. Tale condizione consiste in un maggior rischio di incorrere in una perdita funzionale, totale o parziale, fino alla privazione della stessa autonomia.

Negli ultimi anni è stato introdotto il concetto di vulnerabilità che va considerato un indicatore di prefragilità e quindi permette l'identificazione di condizioni rischiose, che possono portare alla perdita graduale dell'autonomia con successiva disabilità e dipendenza.

In una indagine di Peek del 2012 sono stati indagati l'impatto dei fattori di stress sull'aumento della vulnerabilità e l'effetto che l'utilizzo del supporto sociale può avere come strategia per fronteggiarne gli effetti sulla fragilità.

Dall'analisi di questo autore emerge che i fattori di stress determinano sempre un aumento di questa, per cui, se non si

interviene rapidamente si incorre in una definitiva perdita dell'autosufficienza.

Mai come in questo momento della pandemia da COVID-19 è evidente come questa situazione di rischio sia legata a fattori scatenanti, quali il ricovero e la paura di contrarre questa grave malattia.

La situazione demografica

Da un report del 10 gennaio 2022 dell'Istituto Superiore di Sanità vengono messi in evidenza alcuni elementi che ci fanno riflettere. Su 140.000 pazienti deceduti e positivi al SarsCov-2 l'età media è di 80 anni e prevalente è il sesso maschile. Solo nella fascia di età superiore ai 90 anni il numero di decessi di sesso femminile è superiore. Questo dato è da mettere in relazione al fatto che la popolazione ultranovantenne è costituita per il 72% da donne. Tale dato ci fa pensare che i più fragili sono gli uomini e che quindi la prevenzione per la vulnerabilità e la disabilità va attuata precocemente specialmente nel sesso maschile. Negli uomini, le patologie preesistenti in un campione di deceduti (di cui è stato possibile analizzare le cartelle cliniche inviate all'Istituto Superiore di Sanità dagli ospedali) dimostrano che le patologie prevalenti pre COVID sono per la maggior parte maschili, con un rapporto di 2 a 3 tra donne e uomini. Ricordiamo dunque, in ordine di frequenza, le patologie riscontrate: la cardiopatia ischemica, la fibrillazione atriale, lo scompenso cardiaco, l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito di tipo 2. È da sottolineare che il confronto delle caratteristiche dei decessi COVID-19 positivi tra i casi non vaccinati e quelli con ciclo vaccinale completato mostra che, seppure il secondo non garantisca una efficacia vaccinale completa del 100%, permette comunque di prevenire casi di malattia severa tra l'89 ed il 95%.

L'analisi dei decessi in un anno della popolazione generale tra il febbraio 2021 e il gennaio 2022 dimostra che, su 46.572

decessi da COVID-19, l'84,4% non era vaccinato rispetto ad un 11% di vaccinati.

Un problema fondamentale per le persone anziane che si ricoverano è che il 30-40% di questi ha deficit cognitivi, per cui tale condizione compromette l'affidabilità dell'anamnesi, nonché delle diagnosi preesistenti ed aumenta il rischio di delirium durante la degenza ospedaliera. Questo elemento deve essere considerato nella organizzazione e nella programmazione terapeutica del paziente, anche per sapere se l'insorgenza del deficit cognitivo sia collegato ad altre cause o allo stress del ricovero stesso. Importante a questo proposito, dovrebbe essere la comunicazione tra i medici ospedalieri e quelli di Medicina Generale, anche perché al di là della terapia necessaria si possa pianificare una dimissione protetta che nel paziente anziano è molto complessa. Infatti, questa deve essere pianificata con l'aiuto delle risorse territoriali (infermieri, assistenti sociali e medici di assistenza primaria). Durante il ricovero l'ospedalizzazione espone i pazienti anziani ai gravi rischi dell'isolamento, dell'immobilità e del trattamento terapeutico diverso dall'abituale domiciliare. È noto infatti che gli esiti positivi della ospedalizzazione, si riducono notevolmente con l'età.

Circa il 75% dei pazienti ultrasessantacinquenni, anche se perfettamente indipendenti nello svolgimento delle attività del vivere quotidiano all'ammissione in ospedale, vengono sempre dimessi con una riduzione nella loro autonomia. Infatti non meno del 15% dei pazienti anziani viene trasferito in strutture alternative e non inviato al proprio domicilio, specialmente laddove abbiano contratto una malattia grave come il COVID-19.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. J

Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M146-M156.

Peek MK, Howrey BT, Ternent RS, Ray LA, Ottenbacher KJ. Social support stressor and frailty among older mexican American adults. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 2012; 67: 755-64.

Report Istituto Superiore di Sanità 10/01/2022. <https://www.iss.it/publ>.

WHO. World report on aging and health. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565042>.

Prof. Vincenzo Marigliano, Emerito di Medicina Interna, "Sapienza" Università di Roma.

Per la corrispondenza: ikki1942@msn.com

Le conseguenze nell'anziano ospedalizzato

B. Marigliano

L'anziano ricoverato si trova in un nuovo mondo. Al di là della malattia tutto è cambiato!

Spesso indossano pigiami o camici da ospedale. I familiari sono lontani e non sono ammessi a visitare parenti. Rimarranno pertanto soli in una stanza o al massimo con uno o più compagni di stanza poco comunicativi, che spesso si lamentano e danno al degente una maggiore angoscia. Le procedure ospedaliere possono disorientare, avendo orari organizzativi ovviamente diversi da quelli di casa e l'evento di un accesso alla Terapia Intensiva amplifica tutti questi problemi, anche per i segnali acustici di tutti i monitor e la luce forte senza differenza tra giorno e notte. Il tutto finisce per procurare un grave stato confusionale e un declino cognitivo spesso non completamente reversibile.

Pertanto non solo il fisico ne risente, ma anche la salute mentale.

Diversi studi, nella popolazione anziana, hanno descritto le conseguenze dell'isolamento ospedaliero e/o domiciliare, come un maggior rischio di depressione, disturbi emotivi, stress, irritabilità ed insonnia spesso associati a più alti tassi di suicidio.

Tuttavia, gli effetti dell'isolamento da COVID-19 sulla salute degli anziani non sono stati ancora ampiamente approfonditi. Pertanto, lo scopo di questa relazione è analizzare i potenziali effetti dell'isolamento ospedaliero causato dalla pandemia sulla salute mentale e fisica negli anziani.

La solitudine

In una bella pubblicazione uscita su *Lancet Public Health* a maggio del 2020, Armitage R. e Nellums L. hanno fatto il punto delle conseguenze dell'isolamento negli anziani, mettendo in evidenza come

l'avvento del COVID nel 2019 ha costretto la popolazione anziana in Inghilterra ad isolarsi per un lungo periodo, sia per proteggersi da una malattia grave che per evitare un sovraccarico sul sistema sanitario nazionale.

Questo isolamento sociale però, diventa un vero disagio per la salute pubblica in quanto è stato dimostrato che aumenta il rischio di malattie cardiovascolari, autoimmuni, neurocognitive. Inoltre, si è evidenziato che il distacco dai contatti sociali mette gli anziani ad un maggior rischio di depressione, ansia, disturbi del sonno e rischio di demenza.

Le persone che si sentono sole, a differenza dei soggetti che non hanno queste angosce, mostrano distorsioni automatiche dell'attenzione, interpretate come minacce sociali *ad personam*, coinvolgendo aree cerebrali deputate all'attenzione, alla rappresentazione di sé e al tono dell'umore, quali l'amigdala.

Il ricovero ospedaliero separa bruscamente gli anziani dagli usuali contatti sociali ma con le tecnologie informatiche, attualmente fruibili, si potrebbero correggere questi inconvenienti. C'è però da considerare che le persone anziane spesso non sono ancora in grado di utilizzare, nell'immediato, tali mezzi.

L'isolamento durante la pandemia, non è stato come quello lento e progressivo che spesso si riscontra nella persona anziana in una vita di relazioni normali, ma è stata una repentina esigenza di protezione della popolazione dal pericolo di un contagio potenzialmente mortale. Sicuramente l'isolamento protegge da questa malattia, ma toglie quelle risorse al sostegno del benessere e della normale sensazione del tono dell'umore che il contatto sociale dà all'anziano.

Morire da soli

Un problema messo in evidenza con questa pandemia è quello della solitudine nella parte terminale della vita dei nostri nonni che va risolto assolutamente. Questo avviene specialmente nei luoghi di ricovero dove i malati gravi, che non possono essere tenuti in casa, sono ricoverati in strutture per acuti o per lungodegenti ove però l'accesso ai familiari e agli amici non è consentito.

La solitudine è ancora più dolorosa, sia per i malati che per la famiglia, quando la malattia porta a una fase terminale e quindi vi è il pericolo di morire da soli come la cronaca ci ha narrato ed il libro *“Emozioni virali. Le voci dei medici dalla pandemia”* ci ha ben descritto. Il dolore e l'angoscia del morire soli coinvolge i nostri malati che non hanno la possibilità di stringere una mano amica e guardare un volto conosciuto. Questa sofferenza è anche il dramma di coloro che amano quella persona e che non hanno avuto la possibilità di essere vicini come avrebbero voluto al momento del trapasso. La mancata conoscenza della progressione della malattia nei minimi particolari e l'impossibilità di avere la notizia di un imminente distacco non comunicato, porta all'impossibilità di elaborare il lutto nei giusti tempi, il tutto aggravato dalla mancata opportunità di vedere la salma e di assistere al rito funebre.

Tali problemi sono stati messi in evidenza da Marco Geddes, presidente di Filicaia, che ha posto l'accento sul fatto che in una situazione ad alto rischio si sia dovuto scegliere tra la lesione dei sentimenti con la limitazione della libertà e la possibilità di diffusione dei contagi. In realtà si è scelto il male minore.

Nelle strutture di ricovero, per favorire i contatti si potrebbero attrezzare spazi appositamente adeguati, permettendo attraverso un vetro e un microfono, il colloquio diretto tra pazienti e parenti con la possibilità sia visiva che vocale. Nel caso di malati terminali, se ritenuto necessario,

anche se in periodi pericolosi e drammatici, la presenza di una persona cara correttamente equipaggiata sarebbe auspicabile. Altra situazione dolorosa è quella del decesso di una persona sola senza parenti conosciuti al momento. In questo caso è necessario attivare procedure per conservare la salma, consentire la ricerca e il rintracciamento dei parenti prima di procedere ad una sepoltura o incenerimento.

Sopravvissuti e rinchiusi in casa nel terrore

Molte persone dopo la dimissione, si rinchiodano in casa terrorizzati di avere una recidiva. È stata fatta un'indagine su un campione di 645 ultrasessantacinquenni dall'Associazione Senior Italia che ha evidenziato come la vita degli anziani sia radicalmente cambiata. L'80% è ancora traumatizzata dal COVID-19, il 19,8% di questi ha paura di morire, il 38,6% teme di ritornare in ospedale ed il 34,7% d'incorrere nella possibilità di morire solo. Spaventa più di un terzo degli intervistati l'incertezza del futuro. Questo cambiamento di vita porta alla difficoltà di poter accedere ai controlli programmati per le malattie di base, ma addirittura il 36,3% ha avuto grandi difficoltà a contattare i medici specialisti ed il 19,3% di comunicare con gli uffici pubblici.

È evidente anche una problematicità ad approvvigionarsi sia di medicine che di alimenti consentiti e consigliati dalla dieta prescritta e la difficoltà di restare in contatto col proprio medico di famiglia.

I supporti informatici quali uso del telefono, WhatsApp, email e videochiamate, sono difficili per molti anziani. Questo crea loro un grande disagio ed il rischio di rimanere senza assistenza. Tale situazione è convalidata dal fatto che solo il 19,5% del campione intervistato è riuscito ad effettuare visite specialistiche ed esami diagnostici che erano invece programmati addirittura prima della pandemia. Di questi solo il 35% è riuscito a sottoporsi a queste visite con grande difficoltà e notevoli ritardi.

In una intervista effettuata dall'AGI (Agenzia Giornalistica Italia) ad un operatore del numero telefonico 1500 (numero di pubblica utilità gestita da Almoviva e istituito dal Ministero della Salute per fornire risposte, assistenza e aiuto alle persone in piena pandemia) le telefonate degli ultrasessantenni, soprattutto donne, diventa sempre più drammatica con l'avanzare dell'età. Vi sono inoltre ogni giorno almeno 130 telefonate, il più delle volte di persone non malate ma con necessità di essere rassicurate.

Le conseguenze psicologiche

La pandemia da COVID-19 ha avuto conseguenze drammatiche e continua ad averne su tutta la popolazione, specialmente quella anziana che ne è stata colpita. Molti possono adattarsi ad un graduale ritorno alla normalità, ma le conseguenze dell'infezione nel lungo termine, Sindrome del Long Covid, hanno notevoli ripercussioni sia sul piano fisico che psichico. Il perdurare dei sintomi della sfera emotiva può spingere al rifiuto di lasciare la propria casa e continuare un isolamento volontario protratto, situazione conosciuta anche con il nome di "Sindrome della Capanna".

Una volta superata la fase critica della malattia o dell'isolamento, vi sono segni che in parte riflettono il residuo fisico della malattia ed in parte i danni psicologici (quali dispnea, cefalea, stanchezza, alterazioni del tono dell'umore, stati d'ansia, insonnia e perdita della memoria).

Tali sintomi sono stati evidenziati in una metanalisi (comprensiva di 16 studi - 78255 partecipanti) condotta da Mogesie N et al. in cui si è rilevato come l'ansia coinvolga il 38,12% dei soggetti studiati in Cina ed il 47% ed il 70 % in altri paesi quali l'Italia e l'India. Visto il notevole impatto epidemiologico, non vi è dubbio, quindi, che l'ansia e la depressione siano problemi di salute mentale pubblica potenziale di tutta la comunità globale. Viene suggerita pertanto la necessità di un riconoscimento precoce di queste

patologie e di un intervento immediato fin dal sorgere della malattia.

COVID-19 e disturbi del sonno

Numerosi studi si sono occupati delle sequele provocate dall'infezione da SARS-COV2 sul sonno. Un lavoro di novembre 2021 edito su *Lancet Psychiatry* ha dimostrato, prendendo in esame 60.000 persone ammalate di COVID-19, che l'insonnia occupa in questi malati il secondo posto tra i disturbi psicologici dopo l'ansia e come questa, una volta comparsa, possa divenire permanente.

L'insonnia persistente, una volta comparsa, indipendentemente dalla condizione momentanea del paziente diventa bidirezionale in quanto va ad ampliare i disturbi cognitivi, endocrino-metabolici, cardiovascolari e del tono dell'umore. Per di più, l'associazione medica brasiliana nel supplemento del 2020 del suo giornale, ha messo in evidenza una riduzione della capacità immunologica e la comparsa della fragilità.

Molti studi hanno cercato di dare una risposta a questi disturbi del sonno individuando nell'alterazione dei ritmi biologici, legati all'isolamento forzato, la rottura dei ritmi circadiani normali. In un ricovero si rispettano tabelle ospedaliere e gli orari dei pasti sono programmati in maniera ben diversa dall'abituale domiciliare.

Altro problema che può influenzare il sonno è quello dell'alimentazione scorretta legata alla paura o all'impossibilità di uscire da casa, per cui vi è scarsa varietà di alimenti peraltro solitamente a lunga conservazione.

L'alterazione del sonno fisiologico così indotta, viene definita come "Disturbo post traumatico da stress". Ad ulteriore conferma una ricerca di mercato ha mostrato che le vendite di sonniferi sono aumentate del 40%.

L'alterazione del ritmo sonno veglia oltre a determinare un aumento dei livelli di stress, ansia e depressione sembrerebbe mostrare negli anziani un legame bidirezionale con le

patologie neurologiche (accelerazione nell'insorgenza di disturbi neurodegenerativi quali demenza vascolare, parasonnie e sindromi parkinsoniane).

Declino cognitivo post-infettivo

In un'interessante pubblicazione edita su *Molecular Neurodegeneration* del luglio 2021, sono stati studiati 1536 ultrasessantenni ricoverati negli ospedali di Wuhan dal 10 febbraio fino al 10 aprile 2020 e paragonati per controllo con 466 ricoverati non COVID. Questo lavoro ha evidenziato come gli anziani con ARDS da SARS-Cov2 presentino un incrementato rischio di declino cognitivo nel lungo termine.

Purtroppo tale pericolo non esiste solo per i malati che hanno avuto una malattia severa, ma anche per coloro che hanno presentato una forma paucisintomatica in quanto predisposti geneticamente o affetti da comorbidità preesistenti che faciliterebbero l'insorgenza di una demenza vascolare.

Cosa ha insegnato la pandemia

Sicuramente la pandemia continua ad avere conseguenze drammatiche su tutta la popolazione (Sindrome da Long COVID) in particolare su quella anziana con ripercussioni sulla salute fisica, psicologica e cognitiva. Dobbiamo quindi aiutare i nostri anziani fornendo loro degli strumenti finalizzati a riconoscere le proprie emozioni, programmare obiettivi concreti e pratici nella vita di ogni giorno per recuperare quelle energie che permettono una vita piena. Fare sport, leggere libri, cucinare, dipingere, prendersi cura delle piante, lavori manuali che andrebbero a stimolare le capacità creative rinforzando il buon umore e la voglia di vivere.

Prendiamo, a questo proposito, in prestito le parole di John Kabat Zinn, medico statunitense Direttore della Clinica per la riduzione dello Stress presso l'università del Massachusetts: "*Non puoi fermare le onde ma puoi imparare a cavalcarle*".

Compito importante sarà quello delle istituzioni e del terzo settore. Organizzare e coordinare le numerose realtà territoriali e garantire livelli di servizi adeguati ed efficienti per i bisogni della popolazione anziana. È questa una zona grigia dove un'analisi specifica di natura medica potrà caratterizzare le differenze tra soggetti indicando i reali bisogni orientati alla situazione individuale. In questo contesto occorre organizzare e armonizzare i classici interventi più o meno assistenziali, strutturati, di sostegno fisico ed economico già esistenti, con interventi di prossimità all'anziano per non farlo cadere in un vortice di depressione e di abbandono.

L'attività del volontariato, attualmente complementare ed integrativo, si dovrà armonizzare con la rete standard dei servizi sanitari e di assistenza economica. Questi interventi coordinati tra servizi sociali e terzo settore consentirebbero il riconoscimento a livello locale delle necessità individuali e peculiari per la singola persona, attivando le tecnologie moderne per contrastare sul nascere i danni del post COVID nella terza età.

L'insegnamento di nuove tecnologie e l'utilizzo in pieno di quelle già conosciute, aumenterà la vicinanza relazionale per consentire trattamenti terapeutici e contatti informali (telefonate, sms, videochiamate) garantendo un senso di appartenenza ad una comunità. A conferma di ciò vi è una ricerca di Markward T. del 2019, che ha dimostrato come le videochat siano indicate come un rimedio al rischio di depressione. Non ultimo, accanto a queste soluzioni tecnologiche, è stato suggerito l'intervento delle istituzioni per modificare contesti sociali e ambientali applicando modelli europei con il concetto del "*Aging in Place*", allo scopo di favorire convivenze tra giovani studenti e anziani. Ciò ha evidenti vantaggi sia sul piano economico, derivante dal supporto statale alle due categorie, che per il naturale aiuto reciproco indotto dalla convivenza.

In conclusione, sicuramente la pandemia ci ha fatto capire che il distanziamento sociale, inevitabile per ridurre i contagi, ha provocato un aggravamento dell'isolamento già esistente dell'anziano e che bisogna intervenire subito con una serie di nuove attività. Gli anziani più che prendere solo medicine devono essere educati alla tecnologia per permettere, anche quando la pandemia sarà solo un lontano ricordo, un controllo più serrato ed efficace dei parametri vitali mantenendo nel contempo attive le relazioni interpersonali, vera ed importante cura.

Così solo, si potrà difendere la bellezza e il valore della terza età, patrimonio per la collettività moderna. La società infatti, deve offrire ai suoi anziani uno "spazio" ideale e concreto nel quale possano invecchiare bene. Occorre quindi guardarsi da una sorta di "infantilismo" che vorrebbe privilegiare sotto ogni aspetto la gioventù, mentre l'età senile è considerata quasi uno scarto di esistenza. La riscoperta del senso e della preziosità della vecchiaia, con il suo impareggiabile bagaglio di saggezza e di esperienza non può che risolversi in un grande beneficio per l'intera collettività.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Armitage R, Nellums LB. COVID-19 and the consequences of isolating the elderly. *Lancet Public Health* 2020; 5: e256.
- Courtin E, Knapp M. Social isolation, loneliness and health in old age: a scoping review. *Heal Soc Care Community* 2017; 25: 799-812.
- Di Giovanni C, Conley J, Chiu D, Zaborski J. Factors influencing compliance with quarantine in Toronto during the 2003 SARS outbreak. *Biosecur Bioterror* 2004; 2: 265-72.
- Grün A. *La grande arte di Invecchiare*. San Paolo Edizioni, 2009.
- Kall A, Backlund U, Shafran R, Andersson G. Lonesome no more? A Two year follow up of internet administered cognitive behavioral therapy for loneliness. *Internet Interv* 2020; 19: 100301.
- Lee S, Chan LYY, Chau AMY, Kwok KPS, Kleinman A. The experience of SARS-related stigma at Amoy Gardens. *Soc Sci Med* 2005; 61:2038-46.
- Liu YH, Wang YR, Wang QH, et al. Post infection cognitive impairments in a color of elderly patients with COVID-19. *Mol Neurodegener* 2021; 16: 48.
- Morin CM, Benca R. Chronic insomnia. *Lancet* 2012; 379: 1129-41.
- Necho M, Tsehay M, Birkie M, Biset G, Tadesse E. Prevalence of anxiety, depression and psychological distress among general population during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Int j Soc Psychiatry* 2021; 67: 892-906.
- Nobre B, Morin CM. Insomnia and circadian misalignment: an underexplored interaction towards cardiometabolic risk. *Sleep Sci* 2021; 14: 55-63.
- Sepúlveda-Loyola W, Rodríguez-Sánchez I, Pérez-Rodríguez P, et al. Impact of Social Isolation Due to COVID-19 on Health in Older People: Mental and Physical Effects and Recommendations. *J Nutr Health Aging*. 2020; 24: 938-47.
- Silva ESME, Ono BHVS, Souza JC. Sleep and immunity in times of COVID-19. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020; 66Suppl 2(Suppl 2):143-147.
- Sodano L. *Emozioni virali. Le voci dei medici dalla pandemia*. Pensiero Scientifico Editore, 2020.
- Yip PSF, Cheung YT, Chau PH, Law YW. The impact of epidemic outbreak: The case of severe acute respiratory syndrome (SARS) and suicide among older adults in Hong Kong. *Crisis* 2010; 31: 86-92.
- Yoon MK, Kim SY, Ko HS, Lee MS. System effectiveness of detection, brief intervention and refer to treatment for the people with post-traumatic emotional distress by MERS: A case report of community-based proactive intervention in South Korea. *Int J Ment Health Syst* 2016; 10: 51.

Dott.ssa Benedetta Marigliano, Specialista in Medicina Interna, già Dirigente I livello presso UOC di Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: ikki1942@msn.com

Le conseguenze nell'anziano in RSA (Sintesi)

W. Verrusio

La pandemia da COVID-19 ha fatto emergere in modo drammatico le tante criticità legate al mondo degli anziani ed alla loro assistenza. Grande risonanza hanno avuto sui mass media le critiche rivolte al modello assistenziale delle RSA, considerate da molti come luoghi di non cura, dove l'anziano viene abbandonato a sé stesso e dove il COVID-19 si è diffuso più facilmente provocando un alto numero di vittime. Se i dati confermano purtroppo un impatto devastante della pandemia fra gli anziani istituzionalizzati anche -ma non solo- in RSA, bisogna considerare i fattori predisponenti che rendono gli ospiti delle strutture residenziali più vulnerabili. Fra questi basti pensare al fatto che la vita comunitaria di per sé rappresenta un fattore rischio per le patologie infettive, o che nelle RSA vivono gli anziani più fragili, ossia quei soggetti che per le loro caratteristiche (età avanzata, elevata comorbidità, disabilità) possono più frequentemente andare incontro alle complicanze del COVID-19.

È di tutta evidenza, quindi, come l'elevata mortalità da COVID-19 fra gli anziani delle RSA sia da ricondurre in modo preponderante alle caratteristiche intrinseche degli assistiti. Ciononostante, in molti propongono un superamento di tale modello assistenziale. È plausibile immaginare la chiusura delle RSA? Alcuni dati possono aiutarci a dare una risposta¹.

In Italia vi sono più di settecentomila ultranovantenni e poco più di quattordicimila centenari. Fra gli over 90, il 70% sono femmine e, di queste, la metà circa risulta essere affetta da demenza. Le stime per i prossimi decenni, nonostante una contrazione determinata dalla pandemia, confermano una tendenza in continuo aumento di soggetti anziani, al punto che alcuni hanno definito questo fenomeno come

“silver tsunami”². Al netto di contesti familiari sempre più frammentati e di un calo delle nascite - particolarmente rilevante nel nostro Paese - diffuso nelle società più economicamente avanzate, appare utopistico pensare di poter fare a meno delle RSA, intese come luoghi di cura deputati all'assistenza e al mantenimento della performance globale dell'anziano fragile.

In questo contesto, particolarmente interessante può essere l'esperienza della RSA Ebraica di Roma, una struttura gestita dall'Ente Casa di Riposo Ebraica di Roma (CRER). Con l'ausilio della tecnologia e sperimentando nuove metodologie di riabilitazione fisica e cognitiva oltre che d'interazione con l'ospite, la RSA Ebraica è riuscita a superare le barriere virtuali imposte prima dal lockdown e, successivamente, dall'adozione di misure volte a ridurre il rischio di diffusione del COVID-19. Il supporto psicologico telefonico agli ospiti, gli incontri in videochiamata fra i pazienti e i familiari, la possibilità di effettuare attività riabilitative e ludiche con un sistema di connessione condivisa con altre RSA in Italia, hanno consentito di mitigare gli effetti del lockdown e delle varie misure adottate nel corso della pandemia^{3,4}.

Le nuove tecnologie possono aiutare da un lato ad innovare le strategie assistenziali in RSA, dall'altra a mantenere queste strutture aperte al mondo esterno. Spesso il contesto domiciliare viene contrapposto a quello delle RSA e, tra quanti vorrebbero superare il modello delle strutture residenziali, la casa viene indicata come il luogo di cura da preferire per tutti gli anziani. Se è indubbiamente vero che l'assistenza a casa del paziente deve essere sempre presa in considerazione come prima opzione, è altrettanto vero che spesso gli anziani vivono in condizione d'isolamento anche a casa

propria. I dati sulla qualità di vita degli anziani non istituzionalizzati durante gli anni della pandemia confermano un peggioramento della loro qualità di vita, con un elevato tasso di rinuncia alle cure, un aumento dei disturbi del tono dell'umore e delle problematiche di tipo economico⁵. Le politiche dell'invecchiamento attivo volte anche all'arricchimento ambientale possono migliorare la qualità di vita degli anziani. Di qui l'idea della CRER di offrire un supporto sociale ad alcuni anziani della Comunità Ebraica di Roma, portando nelle loro case dei dispositivi ed una piattaforma dedicata (denominata "Guido!", www.ageingtech.it) utili per svolgere delle attività di arricchimento ambientale da remoto come la ginnastica dolce, il training cognitivo ed uno sportello di ascolto per gli utenti e i caregivers.

Le attività qui brevemente esposte della CRER dimostrano come le RSA possano rappresentare uno *spoke* importantissimo per l'assistenza all'anziano fragile istituzionalizzato e le nuove tecnologie possono essere utili per contrastare quella condizione d'isolamento in cui troppo spesso vivono gli anziani, anche a casa propria, non solo in tempi di pandemia.

Ringraziamenti

Parte delle attività della CRER qui menzionate sono state cofinanziate con il contributo della Unione delle Comunità

ebraiche italiane (UCEI) nell'ambito del progetto "Nuove metodologie di training psico-cognitivo nell'anziano fragile in RSA". Si ringrazia inoltre il Consiglio di Amministrazione della CRER, il Presidente Avv. I.D. Barda e il Direttore Generale dott. M. Coi.

BIBLIOGRAFIA

1. Noi Italia, ISTAT 2019.
2. Verrusio W, et al. X Appendice – Le Parole del XXI secolo – "Fragilità". Enciclopedia Italiana Treccani 2020.
3. Renzi A, Verrusio W, Evangelista A, Messina M, Gaj F, Cacciafesta M. Using drawings to express and represent one's emotional experience during the coronavirus disease 2019 pandemic: a case report of a woman living in a nursing home. *Psychogeriatrics* 2021; 21: 118-20.
4. Renzi A, Verrusio W, Messina M, Gaj F. Psychological intervention with elderly people during the COVID-19 pandemic: the experience of a nursing home in Italy. *Psychogeriatrics* 2020; 20: 918-9.
5. ISS. Passi e Passi d'Argento e la pandemia Covid-19. Rapporto ISS Covid-19, 2021; 5.

Prof. Walter Verrusio, MD PhD, "Sapienza"
Università di Roma

Per la corrispondenza:
walter.verrusio@uniroma1.it

Le conseguenze nell'anziano in assistenza domiciliare

F. Caserta, N. Silvestri

Il 31 dicembre 2019 la Commissione Sanitaria Municipale di Wuhan (Cina) ha segnalato all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) un cluster di casi di polmonite ad eziologia ignota nella città di Wuhan, nella provincia cinese di Hubei. Il 9 gennaio 2020 il Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie della Cina (CDC) ha riferito che è stato identificato un nuovo coronavirus (SARS-CoV-2) come agente causale della malattia respiratoria poi denominata COVID-19. La Cina ha reso pubblica la sequenza genomica che ha permesso la realizzazione di un test diagnostico. Il 30 gennaio l'OMS ha dichiarato l'epidemia di Coronavirus in Cina Emergenza Internazionale di salute pubblica. L'OMS ha elevato la minaccia per l'epidemia di coronavirus al livello mondiale come "molto alto" il 28 febbraio 2020. L'11 marzo 2020 il Direttore Generale dell'OMS Tedros Adhanom Ghebreyesus ha definito la diffusione del COVID-19 non più un'epidemia confinata ad alcune zone geografiche, ma una pandemia diffusa in tutto il pianeta. I dati dell'OMS aggiornati al 18 novembre 2022 ci dicono che, dall'inizio della pandemia, abbiamo avuto nel mondo 633.601.048 casi confermati di cui 6.596.542 morti. Alla data del 6 novembre sono state somministrate 12.943.741.540 dosi di vaccino. In Europa i casi confermati sono stati 264.175.987 con 2.132.478 morti. La prevalenza nella comunità è, comunque, in parte incerta a causa dei molti casi asintomatici o non diagnosticati. Tutti i gruppi anagrafici sembrano essere stati ugualmente colpiti, ma, di sicuro, la popolazione anziana è quella a maggior rischio di andare incontro ad esiti negativi con un tasso elevato di mortalità che è risultato essere cinque volte superiore alla media globale per le persone di età superiore agli 80 anni (World Health Organization 2021). Oltre il 95% dei decessi dovuti a Covid-

19 in Europa e circa l'80% in Cina ha riguardato persone di età superiore ai 60 anni¹, negli Stati Uniti l'80% dei decessi ha riguardato la popolazione con più di 65 anni.

Per evitare la diffusione del Coronavirus e per la salvaguardia della salute della popolazione sono state attuate dai diversi Governi in tutto il mondo varie strategie che prevedevano: lockdown, quarantena ed isolamento. Termini spesso utilizzabili in modo interscambiabili, ma di fatto con significati diversi in quanto per lockdown intendiamo un "confinamento" ovvero restrizione alla libera circolazione delle persone in buona salute; la "Quarantena" indica la separazione e la limitazione del movimento di persone che, pur non essendo malate, sono state esposte ad un agente infettivo, riducendo così il rischio di infezioni altrui; mentre il termine "Isolamento" si riferisce all'allontanamento di persone alle quali è stata diagnosticata una malattia contagiosa da coloro i quali non sono malati^{2,3}.

Ma l'OMS ha più volte evidenziato come ci sia una stretta relazione fra il livello di partecipazione sociale nella comunità e le funzioni fisiche e mentali degli anziani, dove per partecipazione sociale si intende coinvolgimento nelle attività religiose, culturali, politiche, sportive e di volontariato della propria comunità. Diversi studi hanno evidenziato gli effetti protettivi di tale impegno sociale sulla salute della popolazione anziana, considerato uno stimolo importante per aumentare il livello di attività fisica⁴ e mantenere le funzioni cognitive⁵. La partecipazione sociale è stata associata ad una migliore qualità della vita, una maggiore massa muscolare, migliori funzioni cognitive e ad una riduzione delle comorbidità e disabilità nella popolazione anziana⁶, mentre l'isolamento sociale risulta essere un fattore predittivo di mortalità alla

pari del fumo, obesità, ipertensione, dislipidemia e diabete⁷.

Durante la pandemia tutto ciò è venuto meno, molte strutture ed organizzazioni comunitarie sono state chiuse come misura cautelare e molte persone anziane sono state costrette, per lungo tempo, a non ricevere più visite dai loro familiari. Di conseguenza la partecipazione sociale è stata drasticamente ridotta se non annullata del tutto. Si può, quindi, ipotizzare che la diminuzione dell'interazione sociale abbia potuto causare un impatto negativo sulla salute mentale e fisica delle persone anziane.

Ma il distanziamento sociale, ha prodotto di conseguenza una riduzione dell'attività fisica che sappiamo essere un elemento indispensabile per la salute e la qualità della vita dell'anziano in quanto è in grado di ridurre il decadimento fisico e cognitivo, il rischio di cadute e fratture, la depressione e le sindromi geriatriche, l'ospedalizzazione e la mortalità⁸. I benefici dell'attività fisica sono rappresentati da un lato dall'aumento della sopravvivenza e della indipendenza funzionale, dall'altro dal miglioramento della qualità della vita sia fisicamente, per il miglior controllo della pressione arteriosa, del profilo lipidico, della sensibilità all'insulina, della densità ossea e dell'aumento della forza e della resistenza, che psicologicamente per il miglioramento della qualità del sonno, del tono dell'umore e delle funzioni cognitive. In sintesi, l'esercizio fisico è uno dei modi più sicuri per migliorare la salute a qualunque età esso si effettui. Precedenti ricerche condotte in occasione di altre quarantene/isolamento hanno documentato gli effetti dell'isolamento sociale sulla salute mentale come l'incremento di depressione, disturbi emotivi, stress ed insonnia⁹ che hanno indotto ad una maggiore incidenza di suicidi nella popolazione più anziana¹⁰. Tuttavia gli effetti del distanziamento sociale causati dal COVID-19 sulla salute della popolazione anziana non sono stati ancora documentati con certezza.

Una review di 41 articoli pubblicati fra il 2019 ed il 2020 che includeva solo articoli riguardanti soggetti geriatrici ha approfondito due aspetti importanti:

- 1) gli effetti potenziali dell'isolamento sociale causato dalla pandemia da COVID-19 sulla salute fisica e mentale della popolazione anziana;
- 2) le raccomandazioni e le attività consigliate da svolgere a casa, per contrastare il declino cognitivo e funzionale.

I risultati emersi dalle ricerche effettuate hanno evidenziato un effetto negativo generale sulla salute mentale nella popolazione anziana studiata durante il periodo d'isolamento ed oltre.

Si sono riscontrati livelli più alti di ansia, depressione, disturbi del sonno¹¹ e rischio di demenza¹².

La prevalenza dell'ansia e della depressione varia tra i diversi Studi, con tassi che vanno dall'8,3% al 49,7% per l'ansia e dal 14,6% al 47,2% per la depressione e Santini et al. nel 2020 hanno dimostrato come il distanziamento sociale metta gli anziani a maggior rischio di depressione ed ansia, amplificando, così, il grado di disturbi affettivi già presenti per l'avanzare dell'età. I dati del loro studio sembrerebbero indicare un andamento di reciproco rinforzo fra disturbi affettivi e ritiro sociale. I disturbi affettivi nell'anziano possono, infatti, innescare alla lunga comportamenti di ritiro sociale, pensieri autoreferenziali disfunzionali e peggioramento dei sintomi psichiatrici e questi, a loro volta, tenderebbero ad aggravare i disturbi affettivi e l'ansia preesistente¹³.

Dagli studi effettuati è emerso anche che potenziali fattori di rischio per l'insorgenza di tali patologie sono:

- il sesso femminile¹⁴;
- avere una percezione negativa della propria età (ageismo)¹⁵;

- essere un operatore sanitario¹⁶;
- avere scarse risorse economiche personali e familiari¹⁵;
- il tempo trascorso alla ricerca di notizie e informazioni sul COVID-19¹⁵;
- avere o aver avuto un familiare /conoscente ammalato di COVID-19 o una storia pregressa di problemi di salute¹⁴.

Ma il distanziamento sociale dovuto alla pandemia induce conseguenze negative anche sulla salute fisica dell'anziano. Come dimostrato in due ricerche di Castaneda-Babarro e Goethals nel 2020 dalle quali è emerso che essi sono legati alla ridotta attività fisica come conseguenza delle restrizioni imposte. Durante il confinamento ed ancor oggi il numero di anziani che frequentano programmi di attività fisica di gruppo ed attività fisica in generale, come il tempo dedicato alle passeggiate, è fortemente diminuito. Gli effetti positivi della partecipazione sociale rappresentati dalla migliore forza muscolare, un apparato respiratorio e polmonare più sano, minori infiammazioni croniche e disabilità rispetto a coloro che non vi partecipano sono venuti a mancare¹⁷. La relazione fra l'interazione sociale e la salute fisica opera attraverso meccanismi diversi: stimola il sistema muscolo scheletrico, cardiovascolare, respiratorio e nervoso mediante l'attività fisica necessaria all'espletamento delle funzioni intraprese e il mantenimento dei rapporti sociali¹⁸. L'attività fisica genera benefici sulla salute fisica stimolando la contrazione muscolare, il dispendio energetico, diminuendo il sistema infiammatorio e lo stress ossidativo e riducendo la prevalenza dei vari disturbi cronici (diabete, ipertensione, dislipidemia, osteoporosi, depressione ecc.) e di sindromi geriatriche (sarcopenia)¹⁹. Da quanto detto conseguono le seguenti raccomandazioni e linee guida per preservare il più possibile la salute mentale e fisica della popolazione anziana costretta a domicilio.

- 1) Rafforzare le connessioni sociali utilizzando la tecnologia (video chiamate, applicazioni telefoniche) o tramite la partecipazione a gruppi di supporto telefonici (ove esistenti).
- 2) Correggere il proprio stile di vita: applicando delle routine quotidiane, regolarizzando il ritmo sonno-veglia, le abitudini alimentari e l'attività fisica (ginnastica a corpo libero, utilizzo di tapis roulant, cyclette, pedaliere da pavimento).
- 3) Impiegare tecniche di rilassamento (respirazione diaframmatica e rilassamento muscolare).
- 4) Intraprendere la stimolazione cognitiva (esercizi di stimolazione cognitiva mediante anche l'utilizzo di applicazioni ad hoc) soprattutto per quei soggetti già affetti da deterioramento cognitivo.

In particolare, per quanto riguarda l'attività fisica vengono raccomandati: 150-300 minuti a settimana di attività fisica aerobica di moderata intensità e due sessioni a settimana di allenamento per la forza muscolare, cicli misti di esercizi cardio e di potenziamento da eseguire a casa ed esercizi di coordinazione e di mobilità. Possono essere impiegati a tale scopo applicazioni telefoniche o piattaforme digitali. I caregivers in questo ambito possono avere un ruolo cruciale nel supervisionare ed incentivare le attività svolte al fine di promuovere il benessere fisico e mentale dell'anziano costretto a domicilio. Per ridurre gli stati d'ansia e la sensazione di essere "poco utile", si raccomanda di far partecipare l'anziano, nei limiti delle sue possibilità, ad adeguate attività quotidiane²⁰, che comprendano il corretto utilizzo dei media evitandone gli eccessi o l'utilizzo di fonti non ufficiali. Occorre spiegare le notizie provenienti dai media in modo chiaro utilizzando anche illustrazioni semplici che possono tornare molto utili soprattutto per la popolazione affetta da decadimento cognitivo. Per aumentare la resilienza della popolazione geriatrica è fondamentale una giusta combinazione tra educazione alla salute e

counselling psicologico. Occorre far comprendere all'anziano l'utilità della quarantena per la loro e l'altrui sicurezza adottando un linguaggio semplice e chiaro.

Ma fondamentale per il benessere fisico e psichico dell'anziano è garantire una continuità nei controlli medici e terapeutici anche in piena pandemia e lì dove non sono possibili in presenza anche utilizzando la telemedicina con consulti medici on line²¹. I trattamenti terapeutici ed i contatti informali online, ma anche telefonate ed SMS, possono essere adottati dagli enti locali e dai familiari stessi per fornire reti di sostegno sociale e un senso di appartenenza, oltre che da professionisti della salute mentale e dal Geriatra per contenere e regolare gli stati ansiosi e depressivi, il senso di impotenza, allarme e panico. I familiari possono comunicare con loro, condividere emozioni, pensieri ed azioni, così come renderli partecipi della vita quotidiana, ascoltarli e fare piccoli progetti per guardare al futuro con un minimo di progettualità. I contatti sociali devono essergli garantiti più che da messaggi, anche se frequenti, meglio da telefonate o videochiamate. Le chat video riducono il rischio di depressione come dimostrato in uno studio longitudinale a cui hanno partecipato più di 1400 soggetti in cui l'uso di chat video riduce di circa la metà l'insorgenza di depressione anche a distanza di anni²² e le chiamate video di facile utilizzo migliorano la funzionalità del cervello, come dimostrato in uno studio del 2015 dove le conversazioni video quotidiane, a differenza delle comunicazioni non-video, mostrano un miglioramento dei soggetti arruolati nei test delle funzioni esecutive basate sul linguaggio²³. Le nuove tecnologie, dai telefoni cellulare con l'uso di WhatsApp alle piattaforme video come Skype possono aiutare a limitare i danni che insorgono dalle limitazioni dei contatti relazionali, garantendo il mantenimento dei supporti psicologici già avviati o l'opportunità di attivarne di nuovi se necessario. Queste sono le cose necessarie per non farli sentire soli in

questi momenti di chiusura verso l'esterno. Per tutti questi motivi, la nostra ASL Napoli 1 Centro ed in particolare il distretto dove lavoro ha cercato di garantire sempre l'assistenza domiciliare anche nei periodi più difficili del lockdown. Anche nei mesi di chiusura totale ovvero marzo, aprile e maggio 2020, si sono indubbiamente ridotte le visite effettuate in ambulatorio per l'impossibilità dei pazienti di raggiungere la sede ASL, ma non si è ridotta l'assistenza del paziente geriatrico a domicilio, garantendo la continuità assistenziale per tutte le altre patologie croniche sofferte dai pazienti anziani e, con le dovute precauzioni necessarie al periodo, anche per le riacutizzazioni che non presentavano i segni del COVID-19. Un servizio dedicato è stato istituito per i soli pazienti affetti da COVID-19. Questo ha fatto sì che non abbiamo avuto eccessivi peggioramenti delle patologie croniche dei nostri pazienti e, soprattutto dei pazienti con demenza come si può anche evidenziare dal corretto recupero delle visite ambulatoriali nel post-lockdown. Ed abbiamo anche attivato un servizio di ginnastica domiciliare tramite piattaforma digitale per i pazienti in grado di utilizzare tali tecnologie e di eseguire gli esercizi con la guida di fisioterapisti dedicati. Ricordo a tal proposito che oltre 14 milioni di persone in Italia convivono con una patologia cronica e di questi 8,4 milioni sono ultra 65enni. 5 milioni e mezzo sono affetti da almeno 3 malattie croniche e 4 milioni presentano disabilità gravi. Già dopo i 65 anni più della metà delle persone convive con una o più malattie croniche e questa quota aumenta con l'età fino ad interessare i 3/4 degli ultra 85enni ed i malati cronici sono quelli più a rischio di sviluppare forme gravi di COVID-19. Secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), infatti, le più comuni malattie croniche diagnosticate prima di contrarre l'infezione da COVID-19 nei pazienti deceduti sono:

- Ipertensione arteriosa (66%);
- Diabete mellito di tipo II (29,2%);

- Cardiopatia ischemica (27,8%);
- Fibrillazione atriale (24,2%);
- Demenza (23,1%);
- Insufficienza Renale Cronica (21,1%);
- Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (17,3%);
- Tumori attivi negli ultimi 5 anni (17%).

Ma, purtroppo, l'assistenza domiciliare non è stata garantita allo stesso modo su tutto il territorio nazionale. La pandemia ha fatto da stress test al nostro Sistema Sanitario, evidenziando le innumerevoli carenze se non addirittura assenze della rete territoriale di cura ed assistenza socio-sanitaria ed una discutibile resilienza dell'Ospedale non adeguatamente supportato dai servizi di assistenza domiciliare. Tutto questo obbliga ad una riorganizzazione e potenziamento dei servizi sanitari territoriali a partire dagli interventi di cura e l'utilizzo di strumenti di valutazione standardizzati per riconoscere, misurare e trattare la fragilità ed i bisogni delle persone, specialmente quelle con pluripatologie. Dopo oltre un decennio di politiche di contenimento della crescita della spesa che ha visto la sanità fortemente penalizzata, i provvedimenti straordinari per affrontare l'emergenza COVID-19 hanno aperto margini per lo sviluppo delle risorse per la sanità, ben oltre i livelli precedentemente definiti nelle sessioni di programmazione economica dei diversi governi che si sono succeduti nella nostra nazione. Il post-pandemia dovrebbe rappresentare un'assoluta novità, non soltanto in termini quantitativi, ma anche qualitativi ed organizzativi dei servizi sanitari, in genere, e territoriali, in particolare. Il 2020 avrebbe dovuto essere l'anno dell'avvio del potenziamento dell'assistenza a domicilio, con un rafforzamento degli investimenti del Sistema Sanitario Regionale (SSR) di 734 milioni (Decreto Legislativo Rilancio) che avrebbero dovuto consentire il recupero dello storico ritardo dell'Italia nei servizi di assistenza domiciliari.

Ma, rispetto a quanto annunciato, l'implementazione delle risorse per far diventare il domicilio luogo principale dove concentrare gli interventi assistenziali è stata molto più modesta di quella attesa. Nel complesso dal 2019 al 2020 la spesa per le cure domiciliari (incluse quelle palliative) è aumentata soltanto di circa 100.000 euro. Seppur rivelatosi il setting assistenziale dove la spesa è aumentata di più a seguito della pandemia, l'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) continua ad assorbire una quota molto esigua della spesa delle regioni (1,3% nel 2020), ovvero non abbiamo assistito ad un significativo cambiamento del ruolo di questi servizi nel complesso del Sistema Sanitario. Nel corso del 2021, poi, è stata riconosciuta la possibilità per le regioni di utilizzare in maniera flessibile le risorse del Decreto Legislativo Rilancio e ciò ha ulteriormente ridotto l'efficacia della realizzazione degli obiettivi iniziali in quanto le regioni hanno concentrato le loro risorse su altre attività strettamente emergenziali (Terapie Intensive, dispositivi di prevenzione, tamponi ecc.) a discapito dell'auspicata riorganizzazione dei servizi territoriali. Pertanto, secondo un'indagine del 2021, il numero degli over 65enni assistiti in ADI è passato da 391.000 del 2019 a 385.000 del 2020. Le prospettive future non ci consentirebbero di essere ottimisti in quanto il documento di Economia e Finanza 2022 prevede una riduzione della spesa sanitaria sul PIL dal 7% del 2022 al 6,2% del 2025 facendoci intuire che, una volta usciti dal post emergenza, la spinta espansiva tenderebbe ad esaurirsi. Qualche speranza possiamo mantenerla soltanto per il fatto che il 13 luglio 2021 è stato definitivamente approvato il PNRR dell'Italia per decisione di esecuzione del Consiglio dei Ministri, che ha recepito la proposta della Commissione Europea. Il PNRR per la Sanità (missione 6) prevede un efficace miglioramento del Sistema Sanitario Nazionale per rendere le strutture più moderne, digitali e inclusive, garantire equità di accesso alle cure, rafforzare la prevenzione e i servizi sul territorio

promuovendo la ricerca ed avviare lo sviluppo di strutture di prossimità, come le Case della Comunità, come punto di riferimento per la risposta ai bisogni di natura a rilevanza sanitaria e sociosanitaria e promuove il potenziamento delle cure domiciliari, affinché la casa possa diventare il luogo privilegiato dell'assistenza, anche se allo stato attuale delle cose ancora non sono stati definiti i passaggi operativi con conseguente slittamento temporale dei benefici attesi. Ma per tali obiettivi sono stati stanziati ingenti somme per la componente 1 della missione 6 per rafforzare le strutture ed i servizi sanitari di prossimità, nonché i servizi di assistenza a domicilio e garantire a tutti i cittadini le stesse possibilità di assistenza indipendentemente dal loro contesto sociale e geografico. Per cui l'obiettivo da perseguire nei prossimi anni è di veder finalmente realizzata una rete di assistenza sanitaria in genere e geriatrica in particolare che garantisca al cittadino la fruizione del miglior setting assistenziale per le sue problematiche facendo sì che tutti i nodi della rete siano giustamente rappresentati. La Centrale Operativa Territoriale deve essere lo strumento organizzativo innovativo che svolge una funzione di coordinamento della presa in carico del cittadino/paziente e di raccordo tra servizi e soggetti coinvolti nel processo assistenziale nei diversi setting: attività territoriali, sanitarie e sociosanitarie, ospedaliere e della rete di emergenza-urgenza, in modo tale da garantire la continuità, la facile accessibilità e la integrazione della assistenza sanitaria e sociosanitaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; 41: 145-51.
2. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020; 395: 912-20.
3. Manuell ME, Cukor J. Mother Nature versus human nature: public compliance with evacuation and quarantine. *Disasters* 2011; 35: 417-42.
4. Douglas H, Georgiou A, Westbrook J. Social participation as an indicator of successful aging: An overview of concepts and their associations with health. *Aust Heal Rev* 2017; 41: 455-62.
5. Sepulveda-Loyola W, Ganz F, Maciel RPT, et al. Social participation is associated with better functionality, health status and educational level in elderly women. *Brazilian J Dev* 2020; 5: 5983-92.
6. Smith GL, Banting L, Eime R, Sullivan GO, Uffelen JGZ Van. The association between social support and physical activity in older adults: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2017; 14: 56.
7. Pantell M, Rehkopf D, Jutte D, Syme SL, Balmes J, Adler N. Social isolation: a predictor of mortality comparable to traditional clinical risk factors. *Am J Publ Health* 2013; 103: 2056-62.
8. Ozemek C, Lavie CJ, Rognmo O. Global physical activity levels-Need for intervention. *Prog Cardiovasc Dis* 2019; 62: 102-7.
9. Lee S, Chan LYY, Chau AMY, Kwok KPS, Kleinman A. The experience of SARS related stigma at Amoy Gardens. *Soc Sci Med* 2005; 61: 2038-46.
10. Yip PSF, Cheung YT, Chau PH, Law YW. The impact of epidemic outbreak: The case of severe acute respiratory syndrome (SARS) and suicide among older adults in Hong Kong. *Crisis* 2010; 31: 86-92.
11. Kurina LM, Knutson K, Hawkey LC, Cacioppo JT, Lauderdale DS, Ober C. Loneliness is associated with sleep fragmentation in a communal society. *Sleep* 2011; 34: 1519-26.
12. Holwerda TJ, Deeg DJ, Beekman AT, et al. Feelings of loneliness, but not social isolation, predict dementia onset: result from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 135-42.
13. Santini Z, Jose P, Cornwell E, et al. Social disconnectedness, perceived isolation, and symptoms of depression and anxiety among older Americans (NSHAP): a longitudinal

- mediation analysis. *Lancet Public Health* 2020; 5: e62-e70.
14. Mazza C, Ricci E, Biondi S, et al. A Nationwide Survey of Psychological Distress among Italian People during the Covid-19 pandemic: Immediate psychological Responses and Associated Factors. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17:3165.
 15. Losada-Baltar A, Jimenez-Gonzalo L, Gallego-Alberto L, Del Sequeros Pedrosos-Chaparro M, Fernades-Pires J, Marquez-Gonzales M. "We're staying at home". Association of self perceptions of aging, personal and family resources and loneliness with psychological distress during the lock-down period of Covid-19. *J Gerontol B Psychol Sci Soc* 2021; 76: e10-e16.
 16. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during Covid-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res* 2020; 288: 112954.
 17. Tomioka K, Kurumatani N, Hosoi H. Association between social participation and 3-Year change in instrumental activities of daily living in community-dwelling elderly adults. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 107-13.
 18. Fernandez-Alonso L, Munoz-Garcia D, La Touche R. The level of physical activity affects the health of older adults despite being active. *J Exerc Rehabil* 2016; 12: 194-201.
 19. Jimenez-Pavon D, Carbonerll-Baeza A, Lavie CJ. Physical exercise as therapy to fight against the mental and physical consequences of Covid-19 quarantine: Special focus in older people. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; 63: 386-8.
 20. Chinese Society of Geriatric Psychiatry, Alzheimer's disease chinese, Psychogeriatric Interest Group of Chinese Society of Psychiatry – Expert recommendations on mental health and psychosocial support for persons with cognitive disorders and their caregivers during the Covid-19 outbreak. *Chinese J Psychiatry* 2020; 53: 89-94.
 21. Di Giovanni G, Mousaw K, Lloyd T, et al. Development of a telehealth geriatric assessment model in response to the Covid-19 pandemic. *J Geriatric Oncol* 2020; 11: 761-3.
 22. Teo AR, Markwardt S, Hinton L. Using Skype to Beat the Blues: longitudinal data from a National Representative Sample. *Am J Geriatric Psychol* 2019; 27: 254-62.
 23. Dodge H, Zhu J, Mattek N, et al. Web-enabled conversational interactions as a method to improve cognitive functions: Result of a 6-week randomized controlled trial, Alzheimer's & Dementia. *Translational Research & Clinical Interventions* 2015; 1: 1-12.
- Prof. Francescosaverio Caserta, Dott.ssa Nunzia Silvestri, ASL Napoli 1 Centro, UOC Assistenza Anziani e Cure domiciliari.
- Per la corrispondenza: f.caserta@libero.it

Differenze di genere nel Post COVID (Sintesi)

W. Verrusio, M. Cacciafesta

Il 10% delle persone che hanno contratto il COVID-19 riferisce sintomi persistenti (da 12 settimane o più), una condizione nota come *Long COVID*¹. Tra le manifestazioni più frequentemente riscontrate troviamo una sensazione di stanchezza cronica associata a disturbi della sfera cognitiva e/o affettiva.

È interessante notare come questa sindrome colpisca maggiormente il sesso femminile, oltre che le persone di età più avanzata e in condizioni di sovrappeso/obesità². Alcuni studi hanno ipotizzato un meccanismo di tipo autoimmune alla base di questa maggiore predisposizione delle donne ad incorrere nel *Long COVID*. Infatti, è noto come la risposta immune sia più forte nelle donne rispetto agli uomini e questo rappresenta un'arma a doppio taglio: l'*outcome* del COVID-19 acuto è più severo nel sesso maschile, ma le reazioni autoimmuni sono più frequenti nel sesso femminile. Il danno d'organo causato da un'eccessiva risposta infiammatoria attivata dal virus, ma anche una reazione autoimmune "slatentizzata" dal virus stesso, forse per mimetismo molecolare con alcuni componenti del nostro organismo, potrebbero essere responsabili dei quadri di *Long COVID*³. Un altro aspetto che può aver contribuito a rendere le donne più vulnerabili è stato il carico emotivo che hanno dovuto sopportare durante la pandemia per supportare la famiglia (aiutare i figli a seguire le lezioni da casa, occuparsi dell'organizzazione domestica, lavorare in smart working). Le mamme si sono fatte carico del malessere dei figli e come caregiver hanno continuato ad accudire anche le persone anziane della famiglia. A tal proposito non stupisce come siano state proprio le donne ad usufruire maggiormente del "bonus psicologo" messo a disposizione dal Governo per mitigare gli effetti della

pandemia. Ma il COVID-19 non è l'unico responsabile di questa maggiore suscettibilità del sesso femminile a sviluppare disturbi dell'affettività. Dati pre-pandemia evidenziano, infatti, come sebbene il totale degli anni vissuti dagli uomini sia inferiore rispetto a quello delle donne, il numero di anni vissuti con una salute percepita buona o molto buona e quello degli anni vissuti senza limitazioni nelle attività sono, invece, leggermente maggiori per gli uomini rispetto alle donne⁴.

In altre parole, le donne possono vantare una maggiore longevità rispetto agli uomini ma a costo di una qualità di vita (QoL) più bassa. Diverse le basi fisiopatologiche che possono rendere le donne più suscettibili ai disturbi dell'affettività: dalle alterazioni tipiche indotte dalla menopausa (ad esempio, il deficit estrogenico altera il metabolismo e i livelli dei neurotrasmettitori a livello sinaptico, con implicazioni negative sui circuiti dell'emotività; i sintomi somatici come le vampate di calore influenzano negativamente la QoL), al processo d'invecchiamento cerebrale che, nella donna, colpisce maggiormente l'ippocampo e il lobo parietale, con possibili implicazioni nella sfera cognitiva ed affettiva. Studi di neuroimaging funzionale, inoltre, hanno evidenziato come le aree limbiche, sede dell'emotività, nella donna, a parità di stimoli, si attivino più intensamente che negli uomini⁵.

Del resto, gli studi sul connettoma, ovvero un modello descrittivo della rete strutturale di connessioni che formano il cervello umano, dimostrano come nella donna prevalgano le connessioni interemisferiche rispetto a quelle intraemisferiche prevalenti nel maschio. Ciò è indice di una maggiore integrazione delle modalità di ragionamento analitico e sequenziale dell'emisfero sinistro con quelle

emotive dell'emisfero destro⁶. Una maggiore attivazione di aree cerebrali connesse con l'emotività potrebbe spiegare, quindi, la maggiore suscettibilità delle donne a sviluppare i disturbi dell'affettività in particolari condizioni di stress come, ad esempio, quelle provocate dalla pandemia da COVID-19.

BIBLIOGRAFIA

1. Office for National Statistics. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. 19 Jan 2021.
www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications.
2. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021; 27: 626-31.

3. Rapporto ISS COVID-19 n. 2/2021.
4. EHLEIS. Health expectancy in Italy. EHLEIS Country Reports 2014; 7.
<http://www.eurohex.eu>.
5. Salomone G. Gender e cervello.
<https://www.bing.com/videos/search?q=Salomone+G.+Gender+e+cervello>.
6. Ingalhalikar M, Smith A, Parker D, et al. Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 823-8.

Prof. Walter Verrusio, Prof. Mario Cacciafesta, "Sapienza" Università di Roma

Per la corrispondenza:
walter.verrusio@uniroma1.it;
mauro.cacciafesta@uniroma1.it

Nanotecnologia in Odontoiatria e Posturologia: il ruolo del Taopatch

G. Angeloni

Sono il Dr. Giuliano Angeloni, Odontoiatra, applicatore di Nanotecnologia Taopatch, Tutor formativo Taopatch in Odontoiatria. La mia "Mission" è quella di cambiare il modo di curare le persone nel mondo in materia di Posturologia e di Odontoiatria attraverso un'attenta analisi della Genetica ed Epigenetica, senza utilizzare farmaci né chimica né campi magnetici, ma attraverso una integrazione di luce terapeutica, seguendo la ricerca scientifica in grado di migliorare la postura e il movimento agendo direttamente sul sistema propriocettivo.

Perché un Odontoiatra è qui oggi a parlare di Posturologia e di sistema propriocettivo; la mia formazione olistica mi ha sempre fatto considerare che attaccato ad un dente esiste un essere umano con la sua struttura, la sua componente biochimica, bioenergetica e somato-emozionale. Nel 2017 finalmente il Ministero della Salute emana delle Linee Guida in materia di Posturologia che hanno fatto chiarezza ed ordine nella diagnosi e terapia delle 'disfunzioni posturali globali', sottolineando l'importanza del ruolo del recettore cranio-mandibolare-dentale nel destabilizzare gli equilibri posturali insieme agli altri recettori primari, come quello oculare, vestibolare e podalico.

Fatte queste giustificate premesse, entriamo nell'argomento della mia conferenza: perché c'era bisogno di una nuova tecnologia per interagire con il sistema propriocettivo e i recettori della postura? Avevamo già tanti stimoli terapeutici per

migliorare la propriocezione, come bite, plantari, lenti oculari, manipolazioni fisioterapiche o osteopatiche ma non si era posto attenzione al contesto che ci circonda, in quanto sempre di più l'ambiente (epigenetica) interferisce con la nostra salute, anzi possiamo affermare che la salute dipenda proprio dall'ambiente. Esiste oramai una bella differenza tra chi vive in una grande metropoli o chi vive in campagna o sulle montagne.

Quello che vogliamo sottolineare è che per anni si è parlato tanto di inquinamento atmosferico, di inquinamento idrico e di inquinamento alimentare e conosciamo oramai bene tutti gli effetti di tali inquinamenti sulla nostra salute generale.

Quello di cui si parla poco è invece la presenza, oramai molto diffusa, di un nuovo inquinamento che sta condizionando la nostra salute generale, sto parlando dell'inquinamento elettromagnetico, invisibile, che oramai pervade negli spazi dove viviamo e si parla poco di come riesca a creare disturbo alla nostra salute generale.

Da milioni di anni l'uomo abita su questa terra e da sempre tutto l'ambiente era pervaso da un unico segnale elettromagnetico, che era quello del magnetismo terrestre, la frequenza di Shumann, 7,8 Hz / 14 Hz / 20 Hz. Tutti i cibi che mangiavamo, animali o vegetali, tutte le acque che bevevamo, erano nutrite dal un solo segnale elettromagnetico, quello del magnetismo terrestre. Possiamo affermare che non sembra quindi essere casuale la scoperta che le onde Alpha emesse dal

cervello abbiano la stessa identica frequenza del magnetismo terrestre. Le onde Alpha rappresentano uno stato di salute e di calma, rappresentano la nostra creatività: è una sorta di portale verso gli stati di coscienza più profondi.

I ricercatori hanno scoperto dunque che quei 7,8 Hz delle onde di Shumann vibrano alla medesima frequenza di una parte specifica del nostro cervello, del nostro Software Biologico: l'Ippocampo. Questa area cerebrale parrebbe associata ad un certo tipo di memoria, alle motivazioni ed al controllo delle emozioni e sembra giochi un ruolo importante nel controllo delle risposte allo stress.

Le nostre cellule e recettori, per tanti anni, erano abituati ed adattati a gestire solo segnali biologici, onde elettromagnetiche di 7,8Hz erano dunque il segnale biologico, oggi purtroppo il mondo è cambiato e noi siamo immersi in milioni di radiofrequenze invisibili che pervadono i nostri ambienti ed interagiscono con il nostro Software Biologico.

Esiste dunque oggi il bisogno di re-insegnare, di ricordare, di ri-engrammare e di risintonizzare le onde da usare per stare bene, soprattutto perché è stato dimostrato scientificamente nel 2009 come le onde del cervello regolano direttamente la nostra produzione ormonale e quindi indirettamente i nostri equilibri funzionali.

La domanda che sorge ora è semplice: come possiamo difenderci dagli effetti negativi dell'inquinamento elettromagnetico sulla nostra salute?

La risposta ancora una volta sta nella natura che ci ospita, è stato studiato come la luce possa influire direttamente sulla regolazione del nostro corpo, la luce è vita tanto quanto l'acqua ed il cibo, e la vita nasce dalla luce, come nelle piante. La luce regola i nostri ritmi circadiani, nel 2014 un bellissimo studio dal titolo "*Why your body loves sleep*", dimostrò tutto questo scientificamente, la

luce non è per noi uomini solamente legata alla produzione di Vit D, ma è fondamentale per attivare i nostri foto-recettori che si è visto essere ovunque anche nel cervello. Molte proteine sono fotosensibili e si attivano in presenza di specifiche lunghezze d'onda, le quali possono regolare l'afflusso di sangue in periferia oppure attivare i mitocondri delle cellule a produrre maggiori quantità di ATP.

Su PubMed è possibile trovare numerosissimi studi che parlano di terapia basata sulla luce. Purtroppo i nostri stili di vita quotidiani, il nostro contesto, lavorativo e non, ci tengono lontani dalla luce solare utile alla salute, siamo in carenza cronica di luce terapeutica, una carenza dunque che deve essere integrata soprattutto sopra una certa soglia di età.

La cosa interessante è che il nostro corpo non ha solamente fame di luce ma produce costantemente luce, sotto forma di raggi infrarossi, le nostre cellule producono calore e basta osservare un corpo umano, analizzato da una termografia per vedere subito come differenti parti del nostro corpo possano emettere luce infrarossa a seconda della funzione e dello stato di salute dei tessuti in quel momento. In fondo Fritz Albert Popp nel 1976 aveva dimostrato scientificamente la presenza di fotoni, emessi da alcune cellule per comunicare con altre e riuscirono per la prima volta a fotografare un'onda elettromagnetica luminosa che faceva da messaggero fra due cellule umane. Dunque le cellule degli esseri umani, di animali e di piante emanano luce i cosiddetti BIO FOTONI sotto forma di quanti energetici che le mette in grado di scambiare informazioni anche a lunga distanza.

Questa premessa è utile ed indispensabile per capire meglio il ruolo oggi della Nanotecnologia Taopatch, cioè da una parte quello di integrare ed inviare alle cellule messaggi luminosi di salute mancanti, come un integratore Low Dose di lunghezza d'onda di luce terapeutica, e dall'altra avere

lo scopo di ricordare alle cellule il linguaggio biologico risintonizzando le onde Alpha, Beta e Gamma del cervello che sono quelle del migliore funzionamento e rendimento del direttore d'orchestra: il sistema nervoso centrale (SNC).

Tutto questo aiuta il SNC a comunicare meglio con i recettori periferici e riorganizzare meglio il sistema propriocettivo.

Pertanto il dispositivo Taopatch è un dispositivo medico che migliora la postura ed il movimento agendo direttamente sul sistema propriocettivo, il nostro 6° senso, quel sistema che controlla ogni movimento del corpo attraverso un continuo scambio di informazioni tra il Software Biologico e tutti i recettori del movimento: la propriocezione è la capacità di percepire e riconoscere la posizione del proprio corpo nello spazio e lo stato di contrazione dei propri muscoli anche senza il supporto della vista, la propriocezione assume un'importanza fondamentale nel complesso meccanismo di controllo del movimento.

Come funziona Taopatch? Il dispositivo Taopatch ha lo scopo di emettere verso il corpo dei fotoni della stessa lunghezza d'onda usata nella terapia laser (ultra debole) e fotoni della stessa lunghezza d'onda di quelli usati dalle cellule per comunicare tra loro.

Può dunque aiutare a migliorare l'equilibrio e a rendere più fluido il movimento, a detensionare le parti del corpo contratte e ad essere più flessibili, di conseguenza può aiutare a ridurre qualunque dolore dovuto ad una errata postura, può aiutare a simmetrizzare le spalle ed il bacino, può aiutare a simmetrizzare gli arti inferiori. Migliora la comunicazione tra il Software Biologico e i recettori della postura ed è molto utile a bilanciare i recettori fra loro.

Una nuova tecnologia dunque interdisciplinare che si può applicare sul corpo 24 ore al giorno su punti per un riequilibrio posturale, su punti di agopuntura

della MTC, in prossimità dei recettori posturali ATM, occhio, appoggio podalico.

Viene molto utilizzato per risolvere 'Trigger Point' locali muscolari, questo dispositivo non è da banco ma può essere prescritto da professionisti del settore sanitario che hanno eseguito un corretto percorso formativo presso la casa madre.

Una tecnologia complessa da spiegare in poche righe ma che ha già trovato interesse nel mondo scientifico e le dovute validazioni, sono 15 anni di lavoro con nanotecnologia Taopatch e 8 anni che miglioriamo la prestazione ed il tutto è dimostrato scientificamente.

In ambito Posturale sono molteplici gli effetti del riequilibrio posturale mediante ausilio di Nanotecnologia Taopatch, il tutto documentato con pedana stabilometrica, baropodometria, spinometria della colonna vertebrale (Formetric), Heand grip test per la misurazione della forza muscolare, pelvic balance e delta leg per la misurazione dell'equilibrio del bacino e per la misurazione in centimetri delle false dismetrie indotte dal disequilibrio generale. Abbiamo riscontrato inoltre un importante ruolo nella terapia e prevenzione dello sviluppo di scoliosi in età evolutiva.

In ambito odontoiatrico gli effetti che vengono di più utilizzati sono la loro capacità di creare una immediata rimodulazione neuromuscolare, applicati in prossimità del recettore cranio mandibolare, che ci permette di migliorare l'apertura della bocca dei pazienti e di risolvere velocemente episodi di lock acuto con ipo-mobilità dei condili mandibolari; inoltre è stato di molto aiuto il loro effetto immediato sul controllo del dolore e dell'infiammazione facendo di molto diminuire la somministrazione di farmaci antidolorifici ed antinfiammatori. Grazie alla duttilità dei dispositivi è stato possibile inserire il Taopatch all'interno dei nostri Bite o apparecchi odontoiatrici e questo ha prodotto un'importante

diminuzione dei tempi di intervento ed una maggiore capacità adattativa del paziente alla presenza dell'ortesi terapeutica inserita nel cavo orale.

Un altro ruolo importante è stato quello di utilizzare alcuni dispositivi specifici *Taopatch Green Emotion*, per il controllo dell'aspetto somato-emozionale che è di importante aiuto nei pazienti fobici ed impauriti dalle terapie odontoiatriche, permettendo di stabilire in breve tempo una nuova area di confort emozionale e permettendo il regolare svolgimento delle terapie in studio.

Concludendo posso affermare che la Nanotecnologia Taopatch si è facilmente inserita all'interno dei miei protocolli

terapeutici, odontoiatrici e posturali, senza creare danni o effetti collaterali, senza indurre sofferenza sul paziente, stimolando in lui curiosità ed ammirazione, riducendomi i tempi di intervento ed aiutandomi a controllare la funzione ed il dolore senza utilizzare farmaci o chimica e soprattutto permettendomi di inserire le mie più differenti terapie odontoiatriche all'interno di un sistema armonico, integro, bioenergeticamente valido e funzionalmente più performante.

Dott. Giuliano Angeloni, Odontoiatra,
Applicatore 'Taopatch'

Per la corrispondenza:
giulianoangeloni@gmail.com

Terapia fotodinamica (PDT) nelle patologie dermatologiche rare

M. Berta

Gli antichi Egizi utilizzavano già estratti di alcune piante come la psoralea coryfolia, applicati sulla cute e attivati da luce solare, per il trattamento di affezioni dermatologiche molto diffuse allora, quali vitiligine e psoriasi.

Nel 1900 la fotodinamica venne "riscoperta a livello moderno" dal lavoro di Von Tappeiner e Raab, suo specializzando, presso l'Istituto per la Farmacologia e Tossicologia di Monaco di Baviera.

Questi chiarirono il meccanismo di azione e osservarono, descrivendoli inoltre, gli effetti fotodinamici (PDT) e nel 1904 fu da loro coniato il termine "fotodinamico" che entrò così nella letteratura scientifica.

Nel 1903 venne attribuito il premio Nobel a Niels Finsen per il trattamento del Lupus Vulgaris con radiazione luminosa concentrata (già allora considerata nell'elenco delle malattie rare).

Nel 1929 il Premio Nobel andò ad Hans Fischer per la caratterizzazione delle porfirine, la più importante categoria di fotosensibilizzatori, sostanze eccitate e attivate dalla luce solare/rossa.

Oggi la PDT è efficace verso un'ampia gamma di cellule bersaglio, inclusi batteri e virus (anche miceti) ed è stata utilizzata in diversi ambiti clinici quali Dermatologia, Urologia, Vulnologia, Odontoiatria, Gastroenterologia (carcinoma di Barret).

Le applicazioni antimicrobiche basate sulla PDT, sono utili per il trattamento di varie infezioni, per la sterilizzazione dell'acqua potabile e di emoderivati (Fig. 1).

Indipendentemente dalla finalità terapeutica la fotodinamica si articola comunque in 3 fasi:

1. viene somministrata per via topica o sistemica una sostanza (5-ALA o acido 5 aminolevulinico a livello cutaneo);
2. si attende un lasso di tempo da 40 a 60' (tempo ridotto grazie alla presenza nella preparazione dei vettori-poliossameri), perché la sostanza penetri selettivamente nei tessuti bersaglio;
3. tale sostanza, attraverso un processo metabolico (catena dell'eme), si trasforma in protoporfirina IX (fotosensibilizzante) che viene attivata da sorgente luminosa (luce rossa).



Fig. 1. Paziente in trattamento.

La luce rossa rappresenta "il sole" e la sua luce, priva di UVB degli antichi Egizi, avendo stessa lunghezza d'onda di 630 nm (nanometri).

Durante la fase di attivazione il fotosensibilizzante genera delle particolari

sostanze reattive (ROS, Reactive Oxygen Species) all'interno dei tessuti bersaglio.

I ROS interagiscono con le cellule dei tessuti bersaglio provocandone la distruzione selettiva e questo è il meccanismo di azione che porta agli effetti clinici desiderati (distruzione per stress ossidativo e le cellule vanno incontro a morte per apoptosi o necrosi).

Oggi, per quanto riguarda la Dermatologia, la PDT rappresenta in ambito dermo-oncologico, un valore aggiunto quale trattamento di cheratosi attiniche e carcinomi basocellulari superficiali, utilizzata con successo in tutte le cliniche e ospedali d'Europa ove presente anche un piccolo reparto.

Una delle recenti scoperte 5-ALA + poliossameri (vettori), ha permesso di ampliare il target della PDT alle più comuni patologie dermatologiche (acne, acne rosacea, psoriasi, dermatite atopica etc), alle ulcere cutanee (venose, diabetiche e da compressione), alle patologie virali (verruche e condilomi), alle patologie con annessi cutanei (alopecia areata, lichen pilare, onicomicosi e onicopsoriasi), ma anche alle malattie rare cutanee.

Tale associazione 5-ALA + Poliossameri (vettori) è stata estremamente utile per:

1. eliminare il dolore da PDT;
2. ridurre il tempo di "incubazione" del 5-ALA (40-60' contro 2 ore);
3. eliminare la pratica occlusiva della parte da trattare (solo per ulcere e oncodermatologia);
4. ridurre il tempo di esposizione alla sorgente luminosa (10 minuti a seduta 1 volta a settimana);
5. eliminare effetti collaterali, dolore, bruciore, prurito post trattamento (solo in alcuni casi un lieve eritema).

Conosciuta quindi, come già sottolineato, in campo dermatologico in:

1. Oncologia cutanea (cheratosi attiniche e basaliomi);
2. Morbo di Bowen e linfomi cutanei a cellule T;
3. Acne papulo-pustolosa;
4. Foto e cronoaging;
5. Psoriasi;
6. DA;
7. Ulcere (venose, diabetiche e da compressione);
8. Infezioni virali e batteriche (resistenza ad antibiotici) micosi cutanee.

Negli ultimi anni è cresciuta l'attenzione nei confronti delle malattie rare (istituzioni, case farmaceutiche). Nei numerosi casi in cui non esiste una terapia farmacologica specifica, vengono utilizzate *off label* molecole sviluppate per altre malattie.

In Dermatologia sono anche disponibili terapie locali, alcune delle quali sono state sperimentate, altre, come detto, possono essere utilizzate *off label*. Soluzioni terapeutiche a basso costo che in alcuni casi si sono dimostrate efficaci anche nel lungo periodo.

Un esempio: la PDT, oterapia fotodinamica, tecnica non invasiva, non fastidiosa, sperimentata e utilizzata per il trattamento di varie problematiche cutanee.

Acanthosis Nigricans: rara iperpigmentazione ipercheratosica che si localizza prevalentemente alle pieghe cutanee, in particolare in pazienti obesi e insulino resistenti. La PDT è stata sperimentata con ottimi risultati, in particolare su ipercheratosi atte a ridurre ispessimento dello strato corneo epidermico, normalizzando la cheratina.

Efficace anche perché l'esame istologico evidenzia acantosi con papillomatosi e ipercheratosi ortocheratosica, ma senza significativo aumento del pigmento perché un incremento della melanina eventuale,

limiterebbe il passaggio di luce per raggiungere le cellule Target.

Cheratoderma palmo-plantari: geneticamente determinate, con ispessimento focale o diffuso dello strato corneo a livello delle superfici palmo plantari (Fig. 2).

La fotodinamica (PDT) con 5-ALA normalizza la formazione di cheratina e dimostra azione cheratolitica nel tempo paragonata ad acido salicilico e urea. Agisce su sovrainfezioni batteriche.

Malattia di Hailey-Hailey: con trasmissione genetica e mutazione del gene ATP2c 1 situato sul cromosoma 3, coinvolto nella regolazione del trasporto del calcio all'interno della cellula. Colpisce le pieghe cutanee dove si sviluppano reazioni infiammatorie e lesioni vegetanti o granulomatose con sovrainfezione batterico/micotica. Nei casi trattati con fotodinamica (PDT) si risolve la prima, si riducono le lesioni e si elimina la presenza di

microrganismi (segnalata come valida alternativa dalle associazioni di pazienti) (Fig. 3).

Idrosadenite suppurativa: malattia cronica che colpisce i follicoli piliferi e le ghiandole apocrine, con infiammazione dei follicoli piliferi della cute nelle regioni ascellare, inguinale, mammaria e anale, con conseguente flogosi e formazione di noduli sottocutanei, seguiti da ascessi dolorosi e fistole. Dei 3 stadi di Hurley la terapia fotodinamica si inserisce nel I° e inizio del II°, essendo il III° prettamente di pertinenza chirurgica (Fig. 4, 5).

La PDT ha ottenuto notevoli risultati mirati versus:

1. infiammazione;
2. sovrainfezione microbica;
3. cicatrizzante le prime fistole.

Utile in particolare per superare il problema delle resistenze, viste le molecole antibiotiche impegnate (tetraciclina, clindamicina, rifampicina).



Fig. 2. Cheratoderma plantare.



Fig. 3. Malattia di Hailey-Hailey prima e dopo PDT.

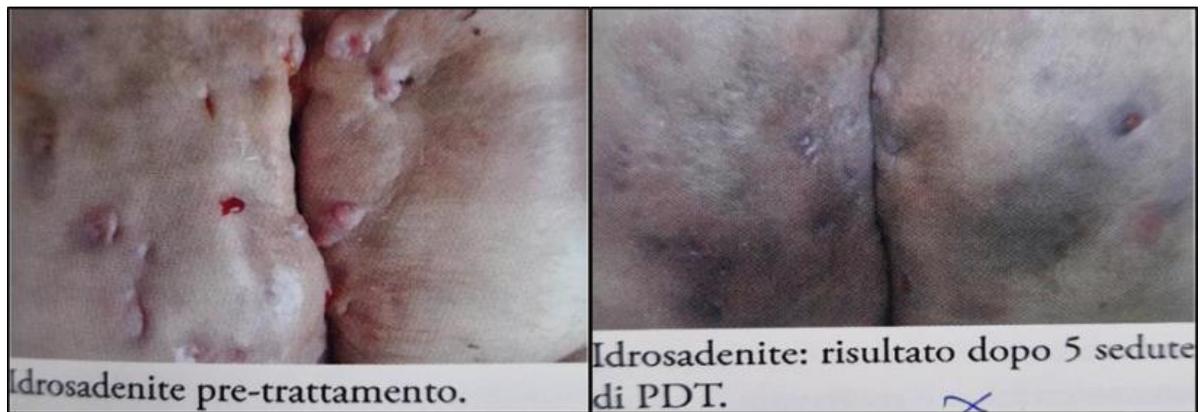


Fig. 4 e 5. Idrosadenite prima e dopo PDT.

Malattia di Darier: malattia cronica genetica che determina difetto della cheratinizzazione. Risultato di mutazioni del Gene ATP2A2 sul cromosoma 12q 23-24 e alterazioni nella segnalazione del calcio. Eruzione simmetrica di papule ipercheratosiche, con predilezione per aree seborroiche del corpo ed esacerbata da calore e sudorazione. Le lesioni spesso si infettano diventando maleodoranti (herpes Simplex – infezioni piogeniche).

La fotodinamica (PDT) è scelta da molti in aggiunta alla terapia topica di retinoidi al fine di sospendere l'uso cronico di retinoidi sistemici. Agisce con successo su lesioni papulari - infiammazioni - batteri.

Lichen Scleroatrofico: sclerosi circoscritta a probabile base autoimmune. Situazione precancerosa (talvolta trasformazione in carcinoma squamoso) (Fig. 6).

Nella donna: flogosi, prurito e bruciore, dispareunia secchezza vaginale.

Nell'uomo: chiazze bianco brunastre, escoriazioni, prurito, uretrite, stenosi uretrale, fimosi. Si associa fotodinamica (PDT) a corticosteroidi e antiossidanti (vit E).

Obiettivi: ridurre fibrosi dermica migliorando l'elasticità cutanea agendo su fibroblasti e metallo proteinasi della matrice extracellulare. Ridurre, se non azzerare, il rischio di evoluzione neoplastica delle lesioni meno recenti.



Fig. 6. Lichen scleroatrofico.

Neurofibromatosi di tipo 1: patologia autosomica dominante con manifestazioni cliniche quali: chiazze caffè/latte, neurofibromi cutanei, noduli iridei di Lisch, lentiggini ascellari o inguinali (neurofibromi/tumori guaina nervi periferici, localizzazione cutanea). Fotodinamica utilizzata con Doxyciclina che permette maggiore assorbimento di 5-ALA potenziando l'effetto della PDT per eliminare cellule tumorali.

Scleroderma cutanea e Morfea: patologia cronica con fibrosi di origine autoimmune, malfunzionamento del microcircolo periferico, ispessimento dermico con indurimento cutaneo. Una o più chiazze di colorito dal rosato al madreperlaceo con un bordo più evidente spesso eritemato-violaceo. La terapia fotodinamica (PDT) agisce sulla condizione infiammatoria accompagnata da circoscritta sclerosi. Le metalloproteinasi della matrice risultano aumentate in corso di PDT e degradano le fibre collagene ispessite. I fibroblasti ipertrofici incamerano + 5 ALA rispetto a quelli normali con maggior concentrazione intracellulare di Pp IX che li rende veramente sensibili al trattamento.

Sindrome SAPHO (acronimo di: Sinovite, Acne, Pustolosi, Idrosadenite, Osteite asettica con iperostosi): manifestazione multisistemica con coinvolgimento infiammatorio del sistema osteo-articolare e del sistema cutaneo.

Notevoli risultati con PDT, mirata alle lesioni acneiche del volto, sulla pustolosi palmoplantare, sull'idrosadenite fasi 1-2 scala di Hurley, per l'azione antiinfiammatoria sull'aspetto di fistolizzazione e contaminazione batterica.

Leishmaniosi: anche se di natura infettiva, è comunque considerata nel nostro Paese rara. È dovuta ad un protozoo trasmesso all'uomo da un flebotomo (pappatacio). Nel punto della puntura si ha eritema, seguito da papula e poi da un nodulo: può quindi formarsi un'ulcera che lascia nel tempo cicatrice escavata. PDT è estremamente efficace per l'azione antinfiammatoria, antiprotozoaria, cicatrizzante (associazione trattamenti: PDT con paromomicina + gentamicina crema e/o con composti antimoniali/antimoniato di N-metilglucamina intralesionale) (Fig. 7).



Fig. 7. Leishmaniosi prima e dopo 6 trattamenti in associazione ad Antimoniato intralesionale.

Prof. Mauro Berta, Dermatologo,
Ambulatorio Malattie Tropicali INMI L.
Spallanzani; Ambulatorio Dermatologico
Studi Medici RFP, Roma

Per la corrispondenza:
mauroberta1@virgilio.it

Il sequenziamento del genoma umano: 20 anni di studi, scoperte e riflessioni

F. Belli

Nel corso del 2022 si sono verificati, in ambito biomedico, due eventi che hanno richiamato l'attenzione tanto della comunità scientifica, quanto dell'opinione pubblica, a livello internazionale, grazie anche alla loro diffusione mass-mediatica. Il primo è stato la pubblicazione, ad Aprile, su *"Science"*, dei risultati ottenuti da un Consorzio Internazionale che ha sequenziato per la prima volta al 100% un genoma umano, colmando tutte le lacune delle indagini precedenti; il secondo, ad Ottobre, riguarda l'assegnazione del premio Nobel per la Medicina e la Fisiologia a Svante Pääbo, pioniere e tra i padri dell'antropologia molecolare e della paleogenetica, sì che discipline e premio hanno visto riconosciuta l'importanza di ricerche, dalle ricadute dottrinali e pratiche anche nella medicina moderna.

Obiettivo iniziale di questa conferenza era quello di illustrare i progressi compiuti negli ultimi anni riguardo il sequenziamento dei genomi umani attuali e antichi e delle altre specie ominine con cui abbiamo convissuto e ci siamo ibridati: un aggiornamento del nostro precedente convegno in Accademia del 2013. I due importanti eventi ricordati sopra hanno corroborato ulteriormente il progetto; conferenza, e memoria che presentiamo, si articoleranno in due parti: illustrazione del primo genoma umano completamente sequenziato, tecnologia e risultati innovativi già ottenuti; aggiornamento riguardo i confronti fra genomi antichi e moderni, sottolineandone le ripercussioni in medicina

e clinica pratica, nonché gli apporti di geni esogeni o "alieni" nel DNA umano, avvenuti sia dopo incroci con altre specie ominine, che a seguito di passaggi orizzontali unidirezionali e integrazione di geni microbici, materia quest'ultima ancora largamente inesplorata.

Il sequenziamento del genoma umano: dai primi risultati parziali di inizio secolo, al completamento oggi raggiunto

Nel febbraio 2001 apparve su *"Nature"* il frutto del lungo, e costosissimo, lavoro dello *"Human Genome Project"* che, onestamente, lo pubblicava come sequenziamento iniziale e parziale del genoma umano¹: ma il battage pubblicitario fu tale che venne presentato, e tanti lo percepirono come tale, quale risultato completo e definitivo. Ci sono voluti vent'anni per giungere ad un primo sequenziamento completo, anni nel corso dei quali diversi gruppi interdisciplinari (l'impresa al momento non è attuabile da singoli o pochi ricercatori per la sua complessità) si sono dedicati a colmare le numerose lacune presenti nella conoscenza del nostro genoma, strutturali e, di conseguenza, funzionali, ognuno aggiungendo comunque tasselli importanti. Ricordiamo fra gli altri il *"Genome Reference Consortium"* (GRC, 2013), il cui genoma sequenziato nove anni fa, GRCh38, è stato assunto come riferimento fino ad oggi. Il gruppo che ha annunciato sulle pagine di *"Science"* il primo sequenziamento completo di un genoma umano è il *«Telomere-to-Telomere Consortium»*², che propone come nuovo riferimento il proprio lavoro, siglato T2T-CHM13v1.1.

Come nei precedenti genomi di riferimento, anche il lavoro di “T2T Consortium” si è basato sul sequenziamento di tutti i cromosomi, compreso X, di una linea cellulare prelevata da una mole idatiforme (CHM), “Complete Hydatidiform Mole”. La maggior parte dei genomi CHM sono omozigoti con un cariotipo 46,XX. Analisi ancestrali evidenziano che la maggior parte del genoma CHM13 è di origine europea, comprese regioni derivate da introgressioni neanderthaliane.

Alla realizzazione del progetto del “T2T-Consortium” hanno lavorato un centinaio di ricercatori di tutto il mondo, perlopiù biologi, genetisti, bioinformatici; fanno capo a 54 istituzioni e centri di ricerca tra i più prestigiosi nei campi delle scienze biomediche, genetica di base e applicata, biotecnologie, informatica e procedure computazionali.

Se assumiamo un semplice parametro, il numero di coppie di basi (bp) analizzate e sequenziate, quale indicatore delle lacune colmate nel corso degli anni nei genomi di riferimento proposti dai diversi gruppi di lavoro, osserviamo come si è passati dai 2.580.000.000 (82.7%) bp del 2001, “Human Genome Project”, ai 2.800.000.000 (89.8%) bp fra gli anni 2003/2010, ad una quota attorno ai 2.900.000.000 bp (92%) del GRCh38 del 2013. Il “T2T-Consortium” ha colmato l’8% rimanente, per cui ha presentato il suo risultato con lo slogan: 3.117.275.501 bp sequenziate, 0 omissioni o lacune. Ma, al di là dei numeri, l’importanza del lavoro svolto per ottenere T2T-CHM13v1.1, è nella natura e nel significato strutturale e funzionale delle sequenze che costituiscono l’8% rimasto finora nel “dark side of our genome”, distribuite in quote variabili praticamente in tutti i cromosomi. Ecco dunque quali sono i progressi e le novità raggiunte:

- Identificazione e sequenziamento completo delle oltre 3 miliardi bp (in

precedenza ne mancavano almeno 200 milioni).

- Decifrazione delle parti più difficili da sequenziare: centromeri e telomeri dei cromosomi, bracci corti dei 5 cromosomi acrocentrici e relativi satelliti, elementi da cui dipendono, durante e dopo la replicazione del DNA, ordinamento e corretta separazione di tutto il materiale genetico di un cromosoma, nonché sequenze e geni regolatori di percorsi metabolici che interferiscono con la durata di vita della cellula. Sono tutti caratterizzati da sequenze altamente ripetute, che hanno finora reso complicato il loro corretto sequenziamento.
- Sequenziamento di numerosissime sequenze riferibili a DNA ribosomiale (rDNA).
- Individuazione di 2000 nuovi geni, molti disattivati, ma altri attivi o potenzialmente attivabili; 2 milioni di nuove varianti geniche sconosciute.
- Sequenziamento completo, senza lacune ed errori, di sequenze dapprima analizzate in modo approssimativo: sono emerse 622 nuove varianti in geni di cui è noto l’impatto e il collegamento con patologie e quadri clinici.
- Sequenziamento completo del DNA mitocondriale: 16569 bp e 37 geni.

Manca, nel lavoro di “T2T-Consortium”, per scelta tecnologica e procedurale, il sequenziamento completo del cromosoma Y³, obiettivo peraltro già raggiunto da altri gruppi.

Il numero di geni codificanti si è attestato a quota 19.969, 140 dei quali totalmente nuovi; fra questi, 4 sono indicati di interesse clinico-medico (CFHR1, CFHR3, OR51A2, UGT2B28): hanno caratteristiche in comune, il differente grado di presenza e attivazione in rapporto al numero di copie, la proprietà di codificare per recettori delle cellule T verso immunoglobuline. I 140 geni totalmente nuovi ed esclusivi di T2T-CHM13 sono

perlopiù localizzati nelle regioni pericentromeriche e nei bracci corti dei cromosomi acrocentrici. Vi sono tuttavia oltre 63.000 sequenze, il 6% in più rispetto ai genomi precedenti, che devono essere funzionalmente analizzate: alcune potrebbero identificarsi in nuovi geni codificanti. Come segnalato, sono state individuate numerose sequenze ripetute (33% in più), e sono stati sequenziati tutti i satelliti dei cromosomi acrocentrici. Il nuovo genoma aggiunge o corregge 238 Mbp di sequenze che non erano allineate correttamente in GRCh38 (> 1%), sequenze che comprendono i satelliti centromerici (76%), duplicazioni segmentali (19%), rDNA (4%); di queste, 182 Mbp non hanno un allineamento primario (non si ritrovano) in GRCh38 e sono esclusivi di T2T-CHM13. Come risultato finale, T2T-CHM13 aumenta il numero di geni conosciuti nel genoma umano.

Confrontando “vecchi” e nuovo genoma, T2T-CHM13 è non solo più completo, ma anche più preciso e rappresentativo e referente di tutte le varianti brevi e lunghe emerse anche nei campioni di genomi umani ancestrali; riduce contemporaneamente sia i falsi positivi che i falsi negativi tra le varianti, generatisi in GRCh38 a causa dell’aggiunta a posteriori di sequenze mancanti o improprie, o per l’esclusione di altre o false duplicazioni. Questi miglioramenti, anche per la riduzione prossima allo 0 di sequenze rivelatesi incongrue o errate, hanno permesso di eliminare migliaia di varianti spurie. Infine, il “nuovo” genoma si è dimostrato più rappresentativo delle “*human copy number variations*” rispetto a GRCh38 e, se confrontato con 268 genomi umani del progetto SGDP (“*Simons Genome Diversity Project*”), è 9 volte più predittivo di questi, sempre riguardo a hCNV. Questi risultati sottolineano sia la qualità dell’assemblaggio che la stabilità genomica della linea cellulare da cui è derivato.

Rimandiamo al report edito da “*Science*” per visualizzare le vecchie e nuove sequenze

e i cromosomi interamente sequenziati e assemblati, mediante un nuovo programma che automaticamente, dopo il sequenziamento, riporta in un grafico bidimensionale l’assemblaggio a “*string graph*” ad alta risoluzione e l’allineamento di ogni singolo cromosoma, bracci corti e lunghi, con particolare riferimento ai bracci corti dei 5 cromosomi acrocentrici e relativi satelliti, alle regioni centromeriche e telomeriche di tutti i cromosomi, al rDNA, cioè tutte le sequenze finora rimaste escluse da un completo e corretto sequenziamento; soprattutto si conferma la frequenza di sequenze altamente ripetute.

Oltre i 5 cromosomi acrocentrici (13,14,15,21,22), presentavano ampie lacune, ora colmate, i cromosomi 1,9,16: anche questi sono caratterizzati da diverse sequenze ripetute. T2T-CHM13 manifesta un’origine prevalentemente europea, e conferma la presenza di regioni derivate da introgressioni neanderthaliane.

L’assemblaggio e l’allineamento a “*string graph*” ad alta risoluzione del genoma CHM13 permette di dipanare regioni con sequenze ripetute e/o ad alta similitudine, come i bracci corti dei cromosomi acrocentrici: finora avevamo, quale rappresentazione grafica, una matassa confusa e intricata, ora le regioni sequenziate al 100% sono correttamente assegnate a ciascun cromosoma, comprese quelle appartenenti a rDNA. Tutto questo, come vedremo, è la base fondamentale per assegnare a ciascuna sequenza genica posizionamento esatto e ruolo, operazione che prende il nome di “annotazione del genoma”.

In definitiva, per ogni cromosoma, bracci lunghi e corti sono mostrati con i geni “annotati”, la percentuale di unità geniche metilate, e l’annotazione dei satelliti e delle ripetizioni è basata su un codice, ad es. di colori, per differenziarli. Le sequenze di rDNA sono illustrate con il numero di copie, caratterizzate da una elevata similarità fra di

loro, situazione che ne ha impedito il mappaggio con le procedure convenzionali. Le “mappe di calore” (*heatmaps*) evidenziano un’alta identità dei bracci corti di ciascun cromosoma acrocentrico con quelli degli altri 4. I bracci corti distali comprendono strutture satellite conservate e ripetizioni invertite, mentre i bracci corti prossimali mostrano una diversità strutturale.

Un esempio di nuovi dati, applicabili in clinica, individuati nel genoma T2T-CHM13, è rappresentato dalla genetica della distrofia muscolare fascio-scapolo-omerale (FSHD). È stata studiata una regione duplicata del cromosoma 4, quella subtelomerica 4q, che è associata alla malattia; questa regione, molto complessa, comprende geni implicati nell’eziologia della malattia: FRG1, FSHD region gene 1, FRG2, FSHD region gene 2, e una ripetizione macrosatellite D4Z4 contenente un doppio gene homeobox 4 (regolatore e conservato) DUX4. Numerose duplicazioni di questa regione hanno complicato in precedenza l’analisi genetica della FSHD.

L’assemblaggio di T2T-CHM13 rivela 23 *paralogs* (geni o tratti di DNA appartenenti a un gruppo di sequenze omologhe all’interno della stessa specie) di FRG1 attraverso tutti i cromosomi acrocentrici e i cromosomi 9 e 20. Questo gene ha subito una recente amplificazione nei primati. Comunque, solo 9 FRG1 *paralogs* erano stati trovati in GRCh38, a causa delle difficoltà di un’analisi basata sulle sequenze. Fra questi 9, uno, FRG1DP, è localizzato nella regione centromerica del cromosoma 20 e presenta un’alta identità, 97%, con diversi altri paraloghi, FRG1BP4/10. Con il mappaggio attuale, è stato inoltre dimostrato come nel vecchio genoma fossero emerse molte varianti falsamente positive, ora eliminate. Molti paraloghi FRG1 sono presenti anche in altri genomi umani sequenziati, e tutti, tranne FRG1KP2/3, hanno a monte isole CpG e sono fortemente espressi in CHM13. Pertanto, oggi sappiamo che alla FSHD sono associati paraloghi e

varianti ben più numerosi di quanto evidenziato dai precedenti, incompleti genomi.

Per quanto riguarda il cromosoma Y, le scoperte più recenti, che sintetizziamo per completezza, sembrano quasi ridimensionarne il ruolo⁴. La trasformazione delle ovaie in testicoli e l’input alla produzione di testosterone non sono dovute solo all’azione dei geni SRY, ma anche dei geni Sox9 e Enh13, che si trovano sul cromosoma 17. Quasi la metà (ma il numero è in aumento) degli uomini >70 anni perde il cromosoma Y dalle cellule staminali emopoietiche e di altri fenotipi: le cellule figlie non lo ricevono più; è stato dimostrato che questi soggetti sviluppano più frequentemente tumori, patologie cardiache e vivono circa 6 anni di meno degli uomini che conservano Y. I maschi Y- vanno incontro a processi fibrotici a carico di vari organi, cuore compreso, per l’attivazione del sistema fibrogenetico indotto da TGFβ: la relazione con la perdita di Y non è chiara. In ogni caso, con l’età l’espressione dei geni del cromosoma Y si riduce, le proteine codificate diminuiscono e le funzioni correlate si affievoliscono. I biologi evolucionisti evocano persino la progressiva scomparsa di Y nella nostra specie, evento già osservato in altre specie animali.

Per concludere, riportiamo alcuni numeri relativi al nostro genoma e un confronto con altre specie viventi⁵. Prima del genoma sequenziato nell’ambito dello «*Human Genome Project*», < 2000, il numero di geni presenti in cDNA era stimato fra 40.000 e 100.000; con i primi sequenziamenti (2001-2012) il numero si è ridimensionato a 26.000 – 30.000. I genomi di riferimento analizzati fra il 2013 e il 2020 (GRCh38, ad es.) hanno riportato quote comprese tra 19.890 e 20.700. T2T-CHM13 ne ha depennati, in base ai dati della proteomica e della trascrittomica, ulteriori 1700 la cui azione non si traduce in codifica di proteine, ma ne ha aggiunti un centinaio «nuovi», rintracciati

solo in quest'ultimo riferimento, per cui la cifra ultima di geni codificanti nucleari è 19.969; a questi vanno aggiunti 37 geni presenti nel DNA mitocondriale. Nel genoma vi sono però diverse migliaia di geni nc, pseudogeni, misconosciuti, totalmente inattivi o comunque ancora di difficile decifrazione. Il 90% dei geni umani ha un'origine antichissima, è condiviso o è stato ereditato dagli animali a simmetria bilaterale; il rimanente 10% è più recente, da 50 milioni *ya* (*years ago*, anni fa) a oggi, dopo la comparsa dei primati, con i quali è condiviso.

Classi e ordini di animali presentano dimensioni del genoma assai diversificate; così nei mammiferi il numero di bp varia da 1.5 a poco più di 4 miliardi: come abbiamo visto, quello umano è di 3.1 miliardi bp, molto simili i genomi di cane e gatto, 3.6 miliardi bp il DNA della grande megattera norvegese⁶. Le dimensioni dei genomi dei rettili sono molto simili a quelle dei mammiferi, negli uccelli non superano i 2.5 miliardi bp, molto variabili nelle altre classi di animali i valori riscontrati: i pesci cartilaginei fra 2.3 e 8 miliardi bp; i molluschi da 0.5 a 2.8 miliardi bp; gli insetti da poche migliaia a > 10 miliardi; infine, anfibi e pesci ossei da 0.5 a > 100 miliardi bp! E, tra questi ultimi, ricordiamo *Protopterus Aethiopicus*, un antico pesce osseo dei mari africani il cui genoma > 133 miliardi bp! Legge comune è che quanto più un genoma è grande, tanto più contiene sequenze ripetute anche milioni di volte. Le dimensioni di un genoma, invece, non correlano né con il numero di geni presenti, né con la complessità e le proprietà funzionali della specie.

Brevi note tecniche

In realtà il sequenziamento è solo il primo passo di una serie di procedure che permettono di conoscere, di una struttura complessa, come un genoma a DNA e/o RNA, natura biochimica e molecolare dei singoli componenti, allineamento, configurazione e rapporti: seguono altri steps ugualmente importanti che completano un iter chimico e

informatico, ormai quasi completamente automatizzato, multiprocedurale e multidisciplinare.

SEQUENZIAMENTO: processo attraverso cui si determina l'esatta sequenza dei nucleotidi che costituiscono l'intero genoma di un organismo vivente; oggi è notevolmente facilitato dalla rapida evoluzione delle tecnologie automatizzate e di quelle bioinformatiche in relazione all'acquisizione, memorizzazione, analisi e interpretazione dei dati. Si articola in varie fasi: ESTRAZIONE, PURIFICAZIONE, ISOLAMENTO del DNA, la sua frammentazione casuale e il clonaggio dei frammenti ottenuti in vettori stabili alla propagazione in cellule di batteri o di lievito; le attuali tecnologie consentono il sequenziamento fino a 1.000.000 di nucleotidi per ogni singola azione. I vettori utilizzati sono oggi i cromosomi batterici artificiali (BAC, *Bacterial Artificial Chromosome*) che possono contenere fino a 300 kb. I cloni così ottenuti vengono ordinati a seconda della loro localizzazione nel contesto della porzione cromosomica di provenienza, producendo la mappa fisica di questa parte di genoma. Dopo un'ulteriore frammentazione di ciascun frammento clonato, si procede al sequenziamento nucleotidico vero e proprio: si utilizza perlopiù la tecnica enzimatica, più adatta al sequenziamento automatico, sviluppata da F. Sanger.

Per ricostruire la sequenza completa di un genoma si fa quindi ricorso a una strategia, chiamata *shotgun*, che consiste nell'ASSEMBLAGGIO e nell'ALLINEAMENTO delle migliaia di piccoli frammenti del genoma stesso, provenienti da librerie plasmidiche, dei quali si conosce la sequenza, usando un sistema informatico e software dedicati per cercare i loro punti di attacco e sovrapposizione nucleotidica (VALIDAZIONE). I frammenti contigui (*contigs*) assemblati in modo completo coincidono con i cromosomi del genoma.

Seguono la PULIZIA: eliminazione di sequenze incongrue, errate, non coincidenti e sovrapposte e l'ANNOTAZIONE DEL DNA: il processo per identificare le posizioni dei geni e tutte le regioni codificanti in un genoma e determinare cosa fanno quei geni.

I metodi di sequenziamento, ma soprattutto clonazione, assemblaggio e validazione convenzionali hanno presentato dei limiti, sfociati nel mancato obiettivo del 100% di sequenziamento completo del genoma umano. "T2T-Consortium" ha superato questi limiti implementando le tecnologie precedenti e creandone di nuove, per tutta la procedura: "PacBio's circular consensus sequencing" (HiFi), "Oxford Nanopore ultralong-read sequencing" (ONT), "Illumina PCR-Free sequencing" (ILMN). Il principio dell'assemblaggio di T2T-CHM13 si basa sulla rappresentazione grafica "assembly string graph" (grafico a corde), costruita direttamente dalla tecnologia "HiFi", che opera anche la validazione e il polishing, in un "string graph" bidirezionale.

Alcuni risultati e punti fermi raggiunti

Delegittimazione del concetto di razza.

Antropologia molecolare e genetica hanno dimostrato in maniera definitiva che la classificazione e la suddivisione della specie umana in razze o sottogruppi è inconsistente, la scienza ha decostruito ogni possibile tentativo di farlo. La nostra specie è universalmente unica pur in una complessità variegata. Come già aveva notato Darwin, *"...le differenze fra le popolazioni, anche se vistose, sono perlopiù irrilevanti, mentre vi è una grande uniformità nelle caratteristiche veramente importanti, comprese quelle mentali e cognitive: nonostante le differenze esteriori tra aborigeni americani, negri africani ed europei, quello che veramente colpisce, dai tanti aspetti del carattere, è quanto le loro menti siano simili tra loro..."*.

L'antropologo ed etnologo C. Levi-Strauss⁷ e il genetista L.L. Cavalli-Sforza⁸ hanno scritto libri fondamentali che bocciano scientificamente l'esistenza delle razze. R.

Levi-Montalcini⁹ ha affermato: *"...la continua variazione della specie umana è stata plasmata dagli incessanti spostamenti e dalle relazioni con gli ecosistemi ed è sempre stata alla base della nostra stessa evoluzione..."*.

Malattie mono/poligeniche, epigenetiche e multifattoriali. La conoscenza più approfondita del nostro genoma conferma e ribadisce che:

1. Le malattie da alterazione, assenza o ipo-espressione di un solo gene sono complessivamente numerose, diverse migliaia, ma ognuna rimane confinata perlopiù nel campo delle rarità. Oggi conosciamo meglio non solo quelle da deficit di geni nucleari, ma anche mitocondriali. In Italia le malattie "rare" monogeniche incidono con una frequenza complessiva di 42 casi/100.000 abitanti, i pazienti sono attualmente 255.000 e fanno capo a 300 presidi specialistici¹⁰.
2. Le malattie la cui eziologia dipende dal concorso di più geni sono ben più numerose, ma forse ancor meno inquadrabili e classificabili, dunque eziologicamente nebulose: i geni coinvolti sono sì ben noti, ma peso e ruolo nel determinismo dei diversi quadri clinico-patologici variano da forma a forma, da soggetto a soggetto, configurandosi pertanto una miriade di situazioni diversificate.
3. Cominciamo a conoscere patologie la cui eziologia è legata anche a fattori epigenetici, ai meccanismi che condizionano il grado di espressività e attivazione/repressione di molti geni, lungo le sequenze di DNA.
4. Ma la stragrande maggioranza delle patologie, neoplastiche, degenerative, dismetaboliche, nasce dal concorso di fattori endogeno-genetici ed esogeni, infettivi, inquinanti, iatrogeni, talora anche con l'intervento di meccanismi epigenetici: una multifattorialità che rende ancora ardua l'esatta comprensione della relazione cause/effetti.

Progressi in neuroscienze. È questo il settore cui la genetica ha negli ultimi anni offerto il maggior contributo di conoscenze, sia nella morfo-elettrofisiologia che nelle ricadute cliniche. I rapporti fra GENI E SVILUPPO CEREBRALE, crescita, maturazione e modellamento del cervello umano hanno basi genetiche ben precise, che si esprimono durante i primi, decisivi anni di vita; l'uomo è il solo essere vivente in cui il proprio cervello impiega (quasi) vent'anni per maturarsi compiutamente. La lunghezza dell'infanzia e dell'adolescenza, con il perdurare prolungato di tratti giovanili, fa sì che acquisiamo e immagazziniamo esperienze, che diventano decisive e fondamentali nella maturazione cognitiva. I circuiti neurali nel corso dello sviluppo subiscono cambiamenti strutturali e funzionali, come fossero «scolpiti» dalle esperienze che facciamo. Durante l'accrescimento, i cambiamenti morfo-funzionali del cervello sono condizionati dall'attività di geni la cui trascrizione e codifica è regolata a loro volta dalla stessa attività dei neuroni: si crea così un meccanismo di feed-back in cui diversi protagonisti molecolari e cellulari si autoregolano vicendevolmente. Alla base della plasticità e delle caratteristiche uniche del nostro cervello vi sono dunque geni, in un contesto di lungo accrescimento, acquisizione di esperienze e maturazione, tutti fattori che interagiscono fra loro. Riportiamo alcuni dei geni coinvolti nello sviluppo cerebrale, con particolare attenzione a quelli studiati di recente:

- Gene regolatore HARE5: controlla l'attività di altri geni coinvolti nello sviluppo della corteccia cerebrale; la variante umana permette una proliferazione delle cellule corticali di gran lunga superiore a quella degli altri primati.
- ARHGAP11B: fondamentale nello sviluppo embrionale della neocorteccia, è specifico dei rappresentanti del genere *Homo*, mentre è assente negli altri primati; insieme ad una cinquantina di

altri geni, regola la proliferazione delle cellule progenitrici dei neuroni e della glia e del ripiegamento degli strati corticali, da cui dipende l'estensione della corteccia stessa.

- Altre cellule, di recente individuazione, che nell'embrione umano proliferano ad un tasso nettamente superiore a quello di ogni altro animale, sono le «staminali neurali della glia radiale esterna oRG»¹¹: sotto controllo genico, permettono l'eccezionale sviluppo di aree corticali critiche per funzioni cognitive specifiche dell'uomo.
- GENE per OSTEOCRINA e il suo PROMOTER, MRE: ad azione ritardata ma protratta, si trova nella neocorteccia umana, soprattutto nei neuroni negli anni della crescita e dello sviluppo infantile, regola la forma dei dendriti, promuove l'allungamento degli assoni e altri cambiamenti morfo-funzionali dei neuroni neocorticali, che acquisiscono le caratteristiche proprie della specie umana¹². Negli altri vertebrati regola la crescita di ossa e muscoli: è stato definito «un gene riciclato», esempio di exaptation o cooptazione funzionale.
- Geni specifici dell'uomo, assenti negli altri primati: ZP2, iperespresso nello striato e nel cervelletto nei primi anni di vita¹³. TH: presiede alla produzione di dopamina, fortemente espresso nella neocorteccia e nello striato. MET: fortemente espresso nella corteccia prefrontale, è un gene connesso, fisiologicamente, con funzioni cognitive superiori e peculiari umane, ma patologicamente con lo spettro autistico. Ma i più importanti sono i GENI NOTCH2NL^{14, 15}: fanno parte di un sistema di famiglie geniche, correlate tra loro, presenti in forma attiva nella corteccia umana in accrescimento; ritardano il differenziamento delle cellule staminali in cellule nervose corticali, accumulando le prime che evolvono in un maggior numero di neuroni maturi. Si

trovano in una regione del genoma, 1q21.1, nota per ospitare altri geni coinvolti in disordini neurologici e in alcune forme di autismo, nonché in difetti congeniti caratterizzati da macro o micro-encefalia.

- NOVA1: controlla l'espressione di molti altri geni durante lo sviluppo precoce del cervello.
- SRGAP2C: aumenta la densità delle connessioni neurali.

Molti neuroscienziati si dedicano a cercare eventuali basi genetiche, o quantomeno un coinvolgimento di geni, in aspetti precipui della nostra specie, quali autocoscienza, creatività e socializzazione, geni che sarebbero pertanto assenti in tutti gli altri primati e ominidi estinti; ben 300 geni sono stati in diversi studi indicati o "sospettati", ma siamo ben lontani da una dimostrazione plausibile¹⁶. Come ha scritto l'antropologo Ian Tattersall: *"...Il nostro comportamento non è fisso o determinato dai geni; ma è emerso per la necessità di adattarsi rapidamente a condizioni difficili e per comunicare..."*¹⁷.

Alcune mutazioni di geni coinvolti nello sviluppo evolutivo del cervello, si sono rivelate un'arma a doppio taglio: vantaggiose in età giovanile, stimolando una maggior crescita dei neuroni e delle sinapsi, dannose per gli anziani in quanto connesse con diverse patologie; una sorta di contropartita evolutiva di determinati adattamenti. In particolare, fra gli *enhancer*, sequenze di DNA "driver" di geni vicini, ne sono stati individuati 90, attivi e specifici nei neuroni umani, profondamente diversi rispetto a quelli delle scimmie antropomorfe: queste sequenze regolano geni prossimali implicati nella crescita cerebrale, ma sono anche coinvolte, nell'anziano, nella patogenesi di neuropatie degenerative come l'Alzheimer. Al contrario sono state individuate altre sequenze che, pare, proteggano dall'Alzheimer, ma frenano l'attività di alcuni geni della crescita in età giovanile. È il

paradosso del doppio ruolo evolutivo dei neurogeni: favoriscono lo sviluppo cerebrale fra i giovani, ma devono pagare un tributo all'evoluzione, aumentando il rischio di malattie degenerative col crescere dell'età. Le principali e più frequenti malattie neurodegenerative, come l'Alzheimer, dello sviluppo neurologico coinvolgenti linguaggio e comunicazione sociale, come lo spettro autistico, psichiatriche, quali la schizofrenia, sono dovute al concorso di mutazioni poligeniche, eventi epigenetici e fattori esogeni perlopiù ancor oggi non conosciuti. Riportiamo a titolo esemplificativo alcuni geni individuati in 4 patologie neuro-psichiche:

- MALATTIA DI Alzheimer¹⁸⁻²². Geni XRCC1 e PARP: implicati nei meccanismi di riparazione del DNA. Varianti APOE2/3/4: maggior o minor capacità di degradare β -amiloide. Mutazione TREM2/R47H: < funzionalità della microglia. Gene APP: inibisce la generazione dei peptidi β -amiloide. CD33, CR1, BIN1, MS4A6A: relativamente frequenti, ma con ruolo ancora nebuloso. Mutazioni geni metabolismo proteina TAU.
- SPETTRO AUTISTICO²³. CNV o SNP'S in circa 800 geni coinvolti nell'adesione tra neuroni (NLGN1, ASTN2), nella formazione di sinapsi (SHANK2, SYNGAP1, AP2, DX53-PTCHD1) e nella sintesi di ubiquitina (UBE3A, PARK2, RFW2, FBO40). 45 geni comuni ad autismo, ADHD, dislessia e schizofrenia, che codificano per proteine indispensabili nella crescita dei neuroni e nella comunicazione inter-neuronale. Mutazioni SETD5 e BCKDK, comuni ad autismo e forme varie di ritardo mentale.
- SLA²⁴. La malattia può essere divisa, in base alle anomalie genetiche, in 4 fasi progressive; le mutazioni geniche all'esordio e nelle fasi tardive sono diverse, così come diversi i gradi di espressione genica nelle cellule midollari. Una mutazione frequente è a carico del

gene C9ORF72, nei malati e familiari di SLA, associata a meccanismi di danno dei motoneuroni.

- SCHIZOFRENIA^{25, 26}. Numerosi sono i geni presumibilmente correlabili con la sua eziopatogenesi, nessuno singolarmente determinante: siamo pertanto ancora lontani da un trattamento che abbia come target cause e/o concause, su base genica, della malattia; la quale appare come una situazione in cui più geni hanno globalmente un ruolo intricato, ma singolarmente sfumato, nell'eziopatogenesi e nello sviluppo dei sintomi, oltre fattori esogeni. Sono coinvolte mutazioni C4 (sfolgimento sinaptico), GRM3 (signalling), DRD2 (dopamina).

Invecchiamento e longevità: esistono geni o marcatori biologici individuali o di popolazione²⁷⁻²⁹?

L'uomo è il primate più longevo. Abbiamo geni che permettono di controllare infezioni, infiammazioni e parametri metabolici, quali il colesterolo, acquisiti durante la storia evolutiva: APOE. Gli stessi geni, nel tempo, sono però divenuti in parte anche fattori di suscettibilità per malattie croniche, autoimmuni, dismetaboliche, neoplastiche. Geni etichettati "di longevità" o "anti-età" ne sono stati individuati diversi, dimostrati, in maniera definitiva, nessuno: ecco alcuni esempi:

- TERC e PAI-1: regolano la lunghezza dei telomeri.
- Varianti geniche studiate in popolazioni longeve (Ecuador, Sardegna, Giappone), come gli antagonisti o i regolatori di alcuni *Growth Factor*; PAI-1 (Amish), anti-trombotico.
- Geni che regolano nelle cellule staminali emopoietiche quantità, tipologia e velocità di differenziazione e replicazione.
- mTOR e Pol-III: interferiscono con la crescita e l'invecchiamento cellulare e il risparmio calorico ed energetico.

- STK17A, COA1 e altri geni implicati nella riparazione del DNA.

La nostra longevità non è solo un evento biologico, ma dipende anche da situazioni socio-economiche, parentali, organizzative, nutrizionali e dallo stile di vita; cercare geni che in assoluto portano (e in buona salute) ad un'età avanzata è fuorviante: l'elisir di lunga vita non è (o non è solo) nel DNA. La longevità non è scritta nel DNA³⁰.

I grandi progetti di studio internazionali sul genoma umano (e non solo...)

Il sequenziamento completo del genoma umano è sì un punto di arrivo di anni di studi e applicazioni tecnologiche, ma costituisce lo start per nuovi progetti scientifici, che si presentano affascinanti e allo stesso tempo ancor più complessi da un punto di vista organizzativo e metodologico. Ecco che nascono consorzi, enti internazionali e multidisciplinari, per gestire programmi di ricerca sempre più ambiziosi. Nell'immediato e nel prossimo futuro, l'attenzione dei ricercatori si sposterà gradualmente dall'indagine meramente strutturale di geni e sequenze, al dato funzionale e ai complessi meccanismi di regolazione di singoli o gruppi di geni, al grado di espressione in condizioni fisio-patologiche, alle differenze fra cito e istotipi, alle relazioni epigenetiche. Tra i progetti già operativi ricordiamo³¹⁻³⁵: «*HUMAN KNOCKOUT PROJECT*», mappatura delle funzioni di geni e delle conseguenze fisio/patologiche della loro assenza o inattivazione; «*ROADMAP EPIGENOMICS PROJECT*», mappatura epigenetica del genoma; «*GENOTYPE TISSUE EXPRESSION*», mappatura dell'espressione dei geni umani, la loro regolazione e le differenze nei diversi tessuti; «*ALPHA FOLD PROTEIN STRUCTURE DATABASE*», algoritmo che ha sviluppato la struttura 3D di 200 milioni di proteine.

I geni raccontano la nostra storia. Antropologia molecolare e genetica svelano il percorso di H.sapiens. Aggiornamento della conferenza del 2013

A seguito del sequenziamento dei genomi umani antichi e attuali, di altre specie del genere *Homo* estinte, di primati con cui confrontarci, negli ultimi anni, grazie anche alle nuovissime metodologie d'indagine, abbiamo raccolto una miniera di nuovi, e spesso rivoluzionari, dati, grazie a tanti gruppi di ricerca, come quello di Svante Pääbo, ma non solo; in questa seconda parte della nostra memoria, aggiorniamo quanto presentammo in Accademia nel 2013: recenti studi e scoperte che stimolano diverse riflessioni.

La conferenza di cui sopra verteva su una serie di argomenti e applicazioni, che qui ricordiamo^{36, 37}. Ricostruzione della storia evolutiva della nostra specie e confronto con i genomi di altri *Homo* e di primati; percorsi geografici di *H.sapiens*: migrazioni e colonizzazione della terra; geni e fisiologia: come si è evoluto il linguaggio; coevoluzione geni-cultura: l'esempio della lattasi; malattie umane antiche e nuove: evoluzione e cambiamenti nelle interazioni fra patogeni ed ospite; ricostruzione di antiche vicende storiche; ricostruzione di antiche usanze e percorsi culturali. E ricordiamo anche quanto disse S. Pääbo, una sorta di manifesto programmatico dell'antropologia molecolare: *"Il genoma è non solo contenitore di tutta l'informazione genetica, ma museo esso stesso del passato dell'uomo, delle specie ancestrali, un museo che, imparando a percorrere e a decodificare, può rivelare tantissimo della nostra storia biologica e mentale"*.

Quanto è antica la nostra specie? Il numero di varianti geniche nelle sequenze di mt/nDNA che separa due popolazioni è direttamente proporzionale al tempo a partire dal quale esse hanno condiviso lo stesso antenato: quanto più a lungo sono state separate, tanto maggiore sarà l'accumulo di mutazioni casuali con cui i geni si evolvono.

Questo accumulo è definito tasso di evoluzione; per mtDNA è di 1-2 mutazioni

puntiformi/100 nucleotidi/milione di anni. mtDNA è stato assunto come un "orologio molecolare" che batte con un ticchettio molto veloce e costante nel tempo, in termini di evoluzione, e che si presta a documentare gli studi di archeo-genetica e antropologia molecolare: l'evoluzione di specie che si sono diversificate o di popolazioni umane che si sono differenziate. Il tasso di mutazione per nDNA risente di numerose variabili e si presta ad errori e controversie metodologiche, oggi in gran parte risolte per cui anch'esso è entrato nel computo del tempo dell'orologio molecolare. Questo termine fu adottato nel 1962 da E. Zuckerkandl e L. Pauling, che si avvalsero delle mutazioni riguardanti l'emoglobina; successivamente vennero utilizzate altre proteine come le immunoglobuline, infine i marcatori genetici.

Dati archeologici, antropologici e genetici confermano nel porre la divaricazione ultima fra Hominini-pre umani e Hominini non-umani 6.500.000/7.000.000 *ya*: nessun fossile anteriore, a tutt'oggi, può essere inserito tra gli antenati o precursori di generi e specie da cui ha tratto origine la nostra. Ma non sempre i tre filoni di studio hanno fornito dati concordanti: lacune e divergenze vistose hanno marcato la ricostruzione temporale del nostro passato, e solo di recente si è arrivati ad una sintesi più attendibile e precisa grazie a nuove scoperte: eccone in breve la storia.

Fino a pochi anni fa, i fossili più antichi recuperati della nostra specie erano quelli di Omo Kibish, 195.000 *ya* e Herto, 164.000 *ya*; a livello genetico, l'orologio molecolare del nostro genoma indica in 200.000 *ya* l'inizio della sua specificità, mentre il confronto fra mtDNA umano e neanderthaliano dimostra una sostanziale non identità. Più di recente, nDNA antichi e moderni, umani e non, e nuovi dati dell'orologio molecolare hanno indicato per *H.sapiens* un'origine più lontana. Anche le scoperte archeologiche hanno sollevato molti interrogativi: manufatti complessi, polimorfi, poliuso, frutto di menti

cognitivamente evolute, sono stati datati > 250.000 *ya*, quindi o artefici furono specie diverse da *H.sapiens*, o quest'ultimo è comparso prima di quanto i fossili disponibili avessero finora indicato. La scossa clamorosa è venuta con la datazione dei fossili scoperti alcuni decenni fa a Jebel Irhoud, Marocco: il cranio e altre ossa attribuiti a *H.sapiens* arcaico, datati accuratamente a 315.000 *ya*! 100.000 anni prima dei più antichi fossili emersi in Etiopia (vedi sopra). Sono reperti di una specie arcaica o parallela, ma accostabili a *H.sapiens*, con tratti ora moderni, ora più antichi: i fossili di J. Irhoud potrebbero dimostrare che la nostra evoluzione è stata più lunga, diversificata e complessa, dunque parzialmente da riscrivere³⁸.

Percorsi geografici di *H.sapiens*: migrazioni e colonizzazione della terra. Una storia da ricostruire mediante la convergenza dei dati archeologici, paleontologici, genetici e linguistici. Le ricerche degli ultimi 10 anni hanno confermato e rafforzato i dati inerenti tempi, modalità e divaricazioni (o mescolamento) di popolazioni che hanno caratterizzato la diffusione della nostra specie dall'Africa nel mondo, interpretando le indicazioni degli mtAplogruppi³⁹ e del tasso di mutazione genica (Vedi Atti Accademia Lanciaiana, 2013). Qui sottolineiamo siti e tempi in cui sono state dimostrate le ibridazioni fra *H.sapiens* e altre specie arcaiche, preesistenti e/o coeve, che hanno determinato nel nostro genoma un'introggressione di geni di cui portiamo ancor oggi, dopo uno sfolgimento inevitabile dovuto al tempo e alle mescolanze, tracce documentate. Fra noi e i Neanderthal gli eventi d'ibridazione iniziarono senz'altro in Medio-Oriente, tra la striscia di Gaza e l'attuale area siro-palestinese, quando furono raggiunte da *H.sapiens* che incontrò i Neanderthal lì presenti da tempo, a partire da 80/85.000 *ya*. La diffusione dell'uomo moderno verso nord e ovest e ulteriori scambi genetici avvennero nei millenni successivi, fra 47 e 37.000 *ya*, in Russia, Cechia, Balcani e Italia: le nuove

introggressioni cancellarono e coprirono in parte le precedenti. L'estinzione dei Neanderthal, com'è noto, avvenne negli ultimi siti ove si erano ritirati, nella penisola iberica, intorno a 33/35.000 *ya*.

Tra il misterioso "Uomo di Denisova", la cui identificazione genetica è stato uno dei maggiori successi scientifici di S. Pääbo, e gruppi umani migrati a est, gli incroci sarebbero avvenuti circa 45.000 *ya* in Siberia: i geni ereditati sono rimasti ancor oggi in diverse popolazioni asiatiche, come i tibetani e i Melanesiani di Papua-Nuova Guinea.

Geni ed evoluzione del linguaggio umano. La ricostruzione del percorso, biologico, cognitivo, relazionale, che, forse, intorno a 50.000 *ya*, ha portato la nostra specie a disporre di una capacità di comunicazione unica ed esclusiva tra gli esseri viventi, rimane lacunosa e più ricca di supposizioni che di dati concreti e dimostrati, e forse rimarrà a lungo, se non per sempre, indefinita⁴⁰.

Durante l'evoluzione, per acquisire questa nuova funzione della nostra specie, una manifestazione cognitiva così diversa e peculiare, è stato indispensabile il concorso di 4 fenomenologie morfo-funzionali:

1. modificazioni anatomiche;
2. coordinazione neuro-muscolare;
3. sviluppo di connessioni e circuiti cerebrali;
4. modificazioni e attivazioni geniche.

Il punto 1 è parzialmente documentabile mediante la comparazione dei fossili tra le varie specie di ominidi, scimmie antropomorfe e altri primati, nonché oggi con la ricostruzione virtuale dei tessuti molli; i punti 2 e 3 rientrano, come detto, nel campo delle congetture e delle ipotesi forse non dimostrabili, mentre il discorso genetico trae nuove acquisizioni dal sequenziamento dei genomi attuali e antichi. E qui il discorso torna al tanto enfatizzato gene FoxP2, etichettato, impropriamente, il "gene della parola"⁴¹. Situato sul braccio lungo del

cromosoma 7, codifica per un fattore di trascrizione importante nello sviluppo di aree cerebrali, del polmone, di strutture neurali connesse con il controllo motorio e l'articolazione del linguaggio. Mutazioni del gene sono associate a dislessia, disprassia e disturbi cognitivi. Presente nella nostra specie, in diversi primati e, analoghi, in altri animali, nel 2007 è stato trovato nel genoma di *H.neanderthalensis* (che forse poteva articolare alcuni suoni), rimettendo in discussione tutte le nostre conoscenze su origine ed evoluzione del linguaggio.

Nella nostra, come in tutte le altre specie, un gene o un gruppo di geni, da soli, non ci fanno parlare o comunicare verbalmente: il linguaggio è una funzione troppo complessa per poter essere regolata geneticamente da un unico elemento, non possiamo accettare l'etichetta semplicistica di "gene della parola". Il linguaggio ha richiesto, per manifestarsi, ben altro. Non esiste un unico gene, umano o ereditato da altre specie del passato, né si sono verificate mutazioni o interconnessioni fra circuiti cerebrali che, da soli ed esclusivi, spieghino il linguaggio. La questione dell'origine e dell'evoluzione del linguaggio umano deve essere affrontata multidisciplinarmente da neurobiologi, linguisti, genetisti, esperti del comportamento umano e animale: dopo aver indagato per anni con una diversificata gamma di approcci metodologici, sembra oggi che non si riesca a trovare nulla di veramente unico in noi stessi, né nel genoma, né nel cervello, che spieghi il linguaggio. Certo è, comunque, che il linguaggio non è direttamente insito nel nostro DNA; abbiamo cercato tracce di qualche evento biologico critico da cui possa essere scaturito, circa 50.000 ya, ma tutto è stato vano. Non sono stati trovati tratti distintivi di natura fisiologica, neurologica o genetica, tali da spiegare l'unicità del linguaggio, il quale sembra emergere da un insieme di capacità, alcune delle quali, singolarmente, condivise con altri animali e, forse, specie ominidi del passato, sia pur in modi e forme differenti.

Un'ipotesi unificante è che la complessità del linguaggio umano sia nata da quell'insieme di tratti che caratterizzano la nostra specie, e che chiamiamo CULTURA⁴²⁻⁴⁵.

Mutazioni, evoluzione umana, rimescolamento di popolazioni. La genealogia delle mutazioni umane aiuta ad osservare l'evoluzione lungo centinaia di generazioni, ma può oscurare le complesse interazioni tra ambiente, sopravvivenza e fecondità che si sono manifestate nel passato. Talora sul lungo termine vediamo solo i geni vantaggiosi, come la (persistenza) della lattasi, ma potremmo perdere le dinamiche nel tempo; in altri casi, nuove mutazioni adattative potrebbero essersi diffuse nelle popolazioni, senza espellere le versioni più vecchie dei geni: pertanto, le varietà ancestrali sono rimaste con noi: tutto questo aiuta a ricostruire la storia di ciascun gene. Oggi milioni di persone si spostano da un paese all'altro, portando il tasso di scambio e rimescolamento genetico ad un livello mai verificatosi prima. Saremo nel prossimo futuro un'unica popolazione mondiale variegata, di meticci e caratteri misti? Ognuno dei nostri discendenti sarà un mosaico vivente di storia umana.

Esempi classici di geni i cui alberi genealogici e storia delle mutazioni aiutano a ricostruire l'evoluzione umana, sono: AMILASI SALIVARE, LATTASI, DARC gene e MALARIA, geni per la PIGMENTAZIONE DELLA PELLE, ADATTAMENTO IN QUOTA E RISPOSTA IMMUNITARIA AI PATOGENI.

Il gene della lattasi e le sue mutazioni: un esempio di coevoluzione e intrecci biologici, culturali e sociali. "In passato l'innovazione culturale ha spesso diretto l'evoluzione biologica; la coevoluzione biologica e culturale ha permesso all'uomo di predominare anche su specie più forti fisicamente; ciò fu possibile sia grazie alla maggior intelligenza che all'accumulo di conoscenze, trasmissibile fra le generazioni, che chiamiamo "cultura" (L.L. Cavalli-Sforza). La persistenza dell'enzima lattasi, di

conseguenza la capacità di digerire il latte anche da adulti, è un carattere che dal medio-oriente si è diffuso in Europa e in tutto il mondo, con modalità e tempi non ancora del tutto chiariti, così come le pressioni selettive che l'hanno determinata⁴⁶. Le ipotesi finora più accreditate, almeno per quanto riguarda l'acquisizione di questo tratto genetico in Europa, sono due: diffusione al seguito dell'allevamento, specie di bovini e capro-ovini, dalla rivoluzione neolitica in poi, o, circa 5000 *ya*, portato dai nomadi delle steppe asiatiche. Tra le pressioni selettive che hanno favorito questo carattere, cruciale è stato il ruolo del latte stesso (e dei suoi derivati), ausilio a combattere i patogeni, che andavano diffondendosi nei centri urbani, nuovo modello di convivenza, sempre più grandi, affollati e scarsamente igienici, anche modificando il microbiota intestinale (oggi è dimostrata la sua diversificazione tra i pochi popoli dell'Africa australe ancora nomadi e cacciatori-raccoglitori, le popolazioni di allevatori-agricoltori e le genti urbanizzate): una catena, dunque, che porta a modificare il rapporto tra sistema immunitario, microbiota e alimentazione, condizionando i percorsi di difesa verso vecchi e nuovi patogeni.

Genetica della risposta immunitaria. La materia da sola meriterebbe una trattazione esclusiva ed esaustiva: sintetizziamo qui i punti su cui la ricerca immunogenetica nei prossimi anni si soffermerà maggiormente.

- Differenze di genere nelle malattie infettive, neoplastiche e autoimmuni⁴⁷.
- Rapporti e interferenze tra alimentazione, malattie dimetaboliche, risposta infiammatoria, patogenesi di processi sequenziali quali l'aterosclerosi, geni coinvolti e/o predisponenti.
- Microbioma intestinale: differenze qualitative nelle popolazioni in rapporto alla dieta^{48, 49}, all'ambiente e ad abitudini di vita, interferenze con la risposta infiammatoria locale e sistemica, rapporto bidirezionale con l'assetto genetico^{50, 51}.

- Adattamenti del sistema immunitario, geneticamente guidati, alla variabilità dell'ambiente microbiologico e alla tipologia di patogeni⁵².
- Ruolo di nuove varianti e mutazioni nella risposta umorale e cellulare⁵³.
- Risposta immune individuale in corso di patologie infettive, neoplastiche e autoimmuni, allestimento di immunoterapie personalizzate o per gruppi di pazienti altamente omogenei: **MEDICINA DI PRECISIONE**.
- Studi in vitro su organoidi, ad es. relazioni fra geni, farmaci, previsione terapeutica.

Infine, in prospettiva, due sono le tipologie d'indagine in cui nuove conoscenze di base e tecnologie innovative avranno ricadute in clinica interessanti e risolutive. **EDITING GENETICO:** come modificare con precisione singoli nucleotidi, o brevi sequenze, finalizzato a **NUOVE TERAPIE GENICHE**. **EPIGENETICA:** non è più sufficiente conoscere solo struttura e localizzazione dei geni, ma anche il grado di espressione, nonché le interferenze esogene, nell'ambito della cosiddetta epigenetica, di cui sono in allestimento per il genoma umano mappe di metilazione e atlanti di attivazione/repressione genica. L'interesse per l'epigenetica è legato al suo ruolo trasversale praticamente in ogni sito del genoma^{54, 55}.

Geni umani, di altri primati e ominidi estinti

H.sapiens condivide con i primati fino al 90 % del DNA; il 10 % divergente riguarda geni, la cui espressione funzionale è implicata, direttamente o su gruppi di altri geni, in meccanismi di regolazione-trascrizione-traduzione, nel cervello, nelle attività motorie e in quelle sensoriali. Per oltre il 30 % il genoma umano è più prossimo a quello dei gorilla che degli scimpanzè, soprattutto nei geni che regolano lo sviluppo cerebrale e l'udito^{56, 57}. Con i primati e le altre specie *Homo* con cui abbiamo convissuto condividiamo le basi genetiche del sistema

ABO. Le popolazioni moderne non africane hanno ereditato il 3/4% del genoma da *H.neanderthalensis*, alcune asiatiche, ma soprattutto melanesiane, il 5/6% dai denisoviani. Gli incroci genetici hanno arricchito qualitativamente il nostro sistema immunitario e il numero di antigeni HLA: ad es., HLAB73 deriva dai Denisoviani, HLA11 dai Neanderthaliani asiatici.

Ominidi estinti, sui cui fossili sono state effettuate con successo indagini genetiche e comparazioni con il DNA dell'uomo moderno, dimostrando antiche ibridazioni fra più specie e un'eredità di geni introgressi ancor oggi attivi e presenti nel nostro genoma, sono essenzialmente *H.neanderthalensis* e uomo di Denisova. Sicuramente le ibridazioni avvennero anche con altre specie: alcune non sono ancora state geneticamente studiate (*H.floresiensis*), altre troppo remote (*H.erectus*), altre sconosciute, "ghost", delle quali ipotizziamo l'esistenza di geni di antichissima origine.

Degli ominidi estinti è stato possibile esaminare mtDNA e nDNA antico; i risultati migliori sono stati ottenuti con reperti di un'epoca compresa fra 80.000 e 35.000 *ya*, comunque a tutt'oggi non è mai stato estratto materiale genetico su fossili più antichi di 100.000 *ya*.

H.sapiens ha convissuto in Europa ed Asia con neanderthaliani e denisoviani, fino all'estinzione di questi ultimi, scambiandosi frammenti genetici di cui l'uomo moderno porta ancora l'impronta nel proprio DNA. L'uomo di Denisova è la prima specie, nel genere *Homo*, identificata mediante esami molecolari sul DNA antico.

Eredità neanderthaliana

- Geni che regolano l'espressione della cheratina, soprattutto in popolazioni d'origine caucasica e mongoloide: da essi è derivato un contributo decisivo a nuovi caratteri morfologici, quale il colore di pelle e capelli per un nostro miglior adattamento in ambienti extra-africani.

- 18 geni, nella regione cromosomica 3p21.31, connessi con l'assorbimento dei raggi UV (OCA2 e BNC2) e i livelli e il metabolismo della Vit. D, presenti oggi fra gli asiatici orientali e i nord-europei.
- Geni implicati in diverse funzioni dell'immunità innata⁵⁸⁻⁶⁰; tra questi, alleli HLA-A*02, A*26/*66, B*07, B*51, C*07:02 e C*16:02, che hanno contribuito a diversificare il sistema HLA umano, fornendo ulteriori molecole per affrontare nuovi patogeni con cui *H.sapiens* è venuto a contatto durante la sua evoluzione e le sue migrazioni. In seguito ai cambiamenti ambientali, al miglioramento delle condizioni igieniche e al minor impatto dei patogeni, alcuni di questi geni hanno subito riconversioni e adattamenti funzionali e sono nel nostro tempo connessi con una maggior suscettibilità a immunopatie oggi incrementate, quali le malattie autoimmuni (LES, cirrosi biliare primitiva, m. di Crohn, diabete tipo II) e allergiche, l'espressione di citochine (IL 6/18) e un cluster di 3 *Toll Like Receptor* (TLR 1-6-10), ma anche, e qui la relazione rimane oscura, con caratteri morfologici (dimensioni della papilla ottica), abitudini e comportamenti (dipendenza dalla nicotina), patologie psichiche (depressione maggiore). Saggiando macrofagi e monociti provenienti da europei e amerindi, che hanno geni neanderthaliani, le cellule reagiscono ai patogeni intracellulari (virus, micobatteri) in modo più protratto nel tempo, meno effimero, anche se talora con un eccesso di effetti collaterali infiammatori: iperproduzione e tempesta citochinica.
- Geni per la crescita e l'espansione cerebrale^{14, 15, 61-63}: UBR4 (neurogenesi) e PHLPP1 (mielinizzazione); lo sviluppo di aree peculiari e il fenomeno della globularizzazione, specifici di *H.sapiens*, sono avvenuti anche con l'utilizzo e la riconversione di fattori di regolazione

ereditati dai nostri predecessori, oltre che, ovviamente, del tutto nuovi, unicamente umani. Sono poi stati individuati 87 geni implicati nello sviluppo e nelle funzioni cerebrali, che differiscono profondamente fra noi e le altre specie: le differenze non consistono solo nella struttura dei geni e nelle proteine prodotte, ma anche dal grado di espressione (attivazione o repressione) dei geni stessi e dalle influenze epigenetiche, aspetti che solo di recente si è iniziato ad indagare.

- Geni che favoriscono l'assorbimento del complesso vitaminico B.
- Una variante allelica neanderthaliana ereditata dal 30% delle donne europee attuali, codificante per un recettore del progesterone⁶⁴; le portatrici di questa variante producono una maggior quantità di recettore, diversi effetti dell'ormone in gravidanza risultano esaltati e più alto è l'indice di fertilità.

Ricordiamo infine come uno studio recente (*Ellinghaus et al.* 2020) abbia identificato un *cluster* genico sul cromosoma 3 associato ad un alto rischio di danno e insufficienza respiratoria in COVID-19⁶⁵. L'indagine è stata condotta su 3200 pazienti ospedalizzati con malattia di media/severa gravità di varie etnie: interessati sono Eurasiatici e Amerindi, che hanno ereditato il *cluster* dopo antiche ibridazioni fra noi e i Neanderthal (Zeeberg e Pääbo), rispetto agli Africani in cui è quasi assente⁶⁶. Il *cluster* comprende molti geni che codificano per fattori e mediatori dell'immunità innata e della flogosi e potrebbe contribuire alla eccessiva reazione infiammatoria caratterizzata dalla "*cytokine storm*". Le popolazioni dell'Africa centrale e australe, non interessate da questa eredità, hanno sviluppato una malattia assai meno grave e senza le ricadute dannose di una devastante reazione immuno-infiammatoria.

Eredità denisoviana

- Geni del sistema HLA, diversi da quelli dei Neanderthal, connessi con la presentazione degli antigeni e la successiva risposta a microrganismi patogeni: HLA-B*73, HLA-C*15:05, HLA-A(A*02 e A+119) e HLA-C (C*15 e C*12:02)⁵⁸.
- Un *cluster* di 3 TLR, diverso da quello ereditato dai neanderthaliani.
- Le popolazioni asiatiche e di Papua-Nuova Guinea conservano nel loro genoma un gene, TNFAIP3, che codifica la proteina A20 su induzione di TNF α , nella sola variante allelica di derivazione Denisoviana: contribuisce alla regolazione di diversi aspetti funzionali dell'immunità, quali la tolleranza e/o l'eliminazione di svariati patogeni nell'ambito dei meccanismi di resistenza naturale e dell'azione di citochine pro-infiammatorie. L'allele denisoviano, A20 T108A;I207L, è correlato ad un'esaltazione dei meccanismi dell'immunità naturale senza una concomitante esagerata e dannosa risposta infiammatoria⁶⁷.
- I tibetani attuali hanno ricevuto dai denisoviani una variante genica (EPAS1)⁶⁸ che permette di tollerare la rarefazione dell'ossigeno ad alta quota: regola la concentrazione di emoglobina, impedendo che, in condizioni di prolungata ipossia da altitudine, la poliglobulia non superi determinati valori critici, così come l'ematocrito e la viscosità del sangue e i rischi di trombosi siano contenuti.
- 2 geni, TBX15 e WARS2 sono collegati, in popoli peri-artici, all'adattamento al freddo e alle restrizioni metaboliche di una dieta povera⁶⁹.

Geni esogeni o "alieni" nel DNA umano. Scambi genici

L'inserimento di frammenti più o meno lunghi di genoma, talora perfettamente funzionanti, di una specie in un'altra è un evento comune nei procarioti, ma è stato da

tempo dimostrato anche negli eucarioti: piante e animali, dagli invertebrati ai più complessi vertebrati; nel genoma di questi ultimi, uomo compreso, vi sono alcune centinaia di geni provenienti da altre specie. La trasmissione orizzontale permette a batteri, funghi e virus di evolvere ed acquisire nuove proprietà fenotipiche, così da adattarsi a mutate condizioni ambientali: è un percorso di variabilità genetica che ha contribuito (e contribuisce tuttora) all'evoluzione degli organismi, sì da rivedere le teorie riguardo la speciazione. Questo meccanismo di passaggio e scambio orizzontale di geni, assieme alla trasmissione di informazioni genetiche mediante plasmidi, è implicato anche nella rapida acquisizione di resistenze agli antibiotici da parte dei batteri. Nell'uomo e nei vertebrati questi geni "esogeni" provengono da batteri, virus, protisti e funghi; alcuni codificano proteine enzimatiche coinvolte in reazioni cellulari e in complessi percorsi metabolici. Il nostro genoma contiene DNA o RNA (talora retroscritto a DNA) virale, lasciato di infezioni lontane o più recenti da parte di virus antichi o ancora attivi; si ritiene che questo genoma "alieno" rappresenti almeno l'8% di tutto quello umano⁷⁰. La maggioranza di queste sequenze virali non è più attiva, avendo subito nel tempo mutazioni e ricombinazioni che hanno silenziato moltissimi geni; altri geni, però, hanno conservato la capacità di codificare proteine: mutazioni dei primi e alterazioni delle molecole proteiche sono implicati nell'eziopatogenesi di malattie, quali tumori, disordini autoimmuni, cardiovascolari e miopatie.

Alcuni esempi di interazioni geni virali/DNA umano. (HERVs, Human Endogenous Retroviruses)

- Oncogeni e geni oncosoppressori⁷¹.
- TRIM5, appartenente ad una famiglia di più geni che impediscono la replicazione dei retrovirus nelle cellule dell'ospite. Fa eccezione HIV, verso il

quale la nostra specie non è ancora stata in grado di adottare le idonee e specifiche armi molecolari di inibizione nell'ambito del sistema TRIM, o altri.

- Attraverso modalità di riassetto di sequenze geniche nc, anche molto antiche e d'origine retrovirale, si sono evoluti geni importanti per lo sviluppo del cervello umano, assenti nei primati e negli ominidi estinti di cui abbiamo potuto sequenziare aDNA. È stato inoltre dimostrato che alcuni di questi nc-geni, dopo mutazioni, sono coinvolti nella comparsa e nella progressione di tumori, quali il glioblastoma⁷².
- Sequenze retrovirali inserite anticamente, cruciali per lo sviluppo di cellule embrionali: tra queste, 23, chiamate "linc-RNA o Long Intergenic non coding-RNA", che manifestano un'attività essenziale nella regolazione di molti geni nelle cellule staminali embrionali umane⁷³.
- IRGM, gene antico, presente nel lignaggio dell'uomo e delle grandi scimmie antropomorfe, scomparso e riapparso più volte nei genomi ancestrali⁷⁴. IRGM è uno dei 2 geni tronchi nel genoma umano: codificano entrambi per la GTPasi immuno-correlata, una molecola enzimatica implicata nell'immunità innata verso patogeni intracellulari, come Micobatteri e Salmonelle. È stata individuata una correlazione fra mutazioni del gene e suscettibilità a contrarre il morbo di Crohn.

Significato e interpretazione. Si stima che le sequenze geniche virali, inserite nel nostro genoma, potenzialmente in grado di codificare proteine, potrebbero essere circa un migliaio: perlopiù sono inattive da tempo, o repressibili irreversibilmente, ma alcune funzionanti soprattutto nell'ambito della risposta immunitaria; in alcuni casi geni (retro)virali silenti, si riattivano in seguito a modifiche conformazionali in siti cruciali degli

stessi geni, stress ambientali, ulteriori infezioni intercorrenti. È innegabile il fatto che i genomi di tutte le specie siano stati fortemente plasmati e condizionati, nella loro evoluzione, dall'impatto e dall'interazione con microrganismi patogeni, virus in particolare, da un punto di vista molecolare e immunitario.

Il nostro genoma è un mosaico di geni antichi e relativamente nuovi, mutati o più o meno conservati, diversi di origine esogena: ospitiamo geni che abbiamo ereditato da nostri antenati ominidi ormai estinti da lungo tempo, o relitti di ancestrali infezioni da parte di microrganismi scomparsi o attuali. Il fatto che questi geni siano sopravvissuti fino a oggi, ne giustifica in ogni caso un ruolo nella nostra fisiologia, o sbagliamo ragionando sempre in chiave finalistica e funzionale? La loro presenza ripropone profonde questioni scientifiche e filosofiche sul concetto di specie. Non sappiamo quanto della loro longevità dipenda da fattori insiti nella loro stessa natura, o da un eventuale intervento funzionale o da fattori ecologici estrinseci; da questi geni possiamo trarre insegnamenti sul ruolo delle contingenze stocastiche nella storia evolutiva degli organismi viventi attuali, noi compresi.

Nel 1942 E. Mayr superò innegabili limiti morfo-funzionali per formulare un nuovo concetto di specie, in base alla possibilità o meno per gli esseri viventi di incrociarsi e fertilizzarsi con successo⁷⁵. Isolamento riproduttivo, infertilità fra gameti di specie diverse, varietà di comportamenti in tema di riproduzione, segnano una linea netta di demarcazione e incompatibilità che distingue le molteplici specie. A lungo, scambi di informazione genetica fra specie diverse sono stati negati. Prima di Darwin, quando il magistero mendeliano era pressoché sconosciuto e i principi della genetica idee nebulse, gli scienziati ritenevano che ogni specie fosse un tipo essenziale, una forma quasi platonica ideale, immutabile: il naturalista inglese dimostrò invece che le

specie cambiano nel tempo e manifestano una considerevole misura di variazione intrinseca, che oggi includiamo nel concetto di MUTAZIONE, ribadendo che tutto questo è un vantaggio, dato che costituisce un substrato essenziale per l'evoluzione. Non poteva sapere, e non lo abbiamo saputo a lungo, che gli esseri viventi, inclusi i vertebrati, sono "aperti" anche ad apporti estrinseci, che oggi identifichiamo nei geni esogeni, ulteriore fonte di VARIABILITÀ'.

Ecco dunque che l'individuazione nei genomi attuali, uomo incluso, di relitti genici esogeni da ominidi estinti o microrganismi quali batteri e virus, mette sia pur parzialmente in discussione i principi di *Mayr*, non tanto nell'impostazione generale, quanto in alcuni dettagli formulati 80 anni fa, senza le attuali conoscenze di genetica. Oggi sappiamo che la distinzione fra specie, soprattutto se distanti nel tempo e nello spazio, è variegata, anatomica, comportamentale, ecologica, biogeografica, sessuale e riproduttiva, evidentemente genetica e molecolare.

Conclusione

Il primo sequenziamento completo di un genoma umano e i dati che abbiamo presentato, frutto di 20 anni di ricerche, sono un punto fermo di partenza per prossimi studi: si aprono per il futuro sfide complesse, ma oltremodo affascinanti. Il genoma umano è fortemente dinamico, non statico, come dimostrano MUTAZIONI e VARIABILITÀ, è anche un'enciclopedia aperta a continui inserimenti, con una frequenza che non è diversa dalle altre specie, semmai persino più diversificata. Attualissimo appare l'approfondimento delle complesse interazioni con l'ambiente, anche in tema di fecondità umana, nonché il contributo dell'epigenetica nell'eziologia dei processi morbosi. Fondamentali sono i progressi tecnologici, dalle macchine sequenziatrici all'apporto informatico (algoritmi, software, A.I., *mechanism learning*), all'*editing genetico* (CRISPR), alle applicazioni cliniche mediante

le nuovissime terapie geniche. La miglior conoscenza del DNA umano e della sua VARIABILITÀ non è utile solo per comprendere meglio l'eziopatogenesi delle malattie, la diversificazione fra patologie congenite e acquisite, la risposta terapeutica soggettiva, ma diverrà la base insostituibile per la medicina di domani, la MEDICINA PERSONALIZZATA.

Da un punto di vista dottrinale e teorico, infine, possiamo oggi ribadire l'UNICITÀ del genoma umano, senza discriminazioni in razze o sottogruppi su base biologica e genetica, pur nella diffusa VARIABILITÀ individuale: UNICITÀ E VARIABILITÀ che hanno costituito le armi vincenti della nostra specie e che devono essere salvaguardate in un ambiente che noi stessi contribuiamo a MUTARE e stravolgere.

Un genoma, dunque, soggetto a cambiamenti, polimorfismi, in una parola MUTAZIONI: chi meglio di altri potrebbe simboleggiare questa realtà biologica se non un'antica divinità etrusca e poi romana, il dio Vertumno? Ovvero la personificazione del *mutare*, l'incontenibile impulso delle cose e delle persone a divenire *altro* da quel che sono. Nasce come divinità agreste etrusca, e poi romana dei cambiamenti delle stagioni e la maturazione dei frutti, la pratica dell'innesto e delle ibridazioni (vera e propria «trasformazione» di una specie vegetale in un'altra, cambiamento biologico, oggi diremmo GENETICO)^{76, 77} e quella dello «scambiare» merci, il mutamento degli eventi e l'atto del cambiare idea. Vertumno si distingue per una sua ineguagliabile virtù: la *metamorfosi*, e come tale è citato da Ovidio e Apuleio; in età classica, il termine impiegato è MUTAZIONE.



Il dio Vertumno. Garden of Anglesey Abbey

BIBLIOGRAFIA

1. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921.
2. Nurk S, Koren S, Rhie A et al. The complete sequence of a human genome. *Science* 2022; 376: 44-53.
3. Gonen N, Futtner CR, Lovell-Badge R et al. Sex reversal following deletion of a single distal enhancer of *Sox9*. *Science* 2018; 360: 1469-73.
4. Walsch K, Sano S, Horitani K et al. Hematopoietic loss of Y chromosome leads to cardiac fibrosis and heart failure mortality. *Science* 2022; 377: 292-7.
5. Ezkurdia I, Juan D, Rodriguez JM et al. Multiple evidence strands suggest that there may be as few as 19 000 human protein-coding genes. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 5866-78.
6. Fox D. Junk DNA deforms salamander bodies. *Scientific American* 2022; 326: 2.
7. Levi-Strauss C. *Razza e storia e altri studi di antropologia*. Torino: Einaudi, 1968.
8. Cavalli-Sforza LL, Menozzi P, Piazza A. *Storia e geografia dei geni umani*. Milano: Adelphi, 1997.
9. Levi-Montalcini R, Tripodi G. *Eva era africana*. Roma: Gallucci, 2005.
10. Orphanet Italia. Registro Nazionale Malattie rare. Report 2016. www.orpha.net.
11. Nowakowski TJ, Pollen AA, Kriegstein AR et al. Molecular identity of human "Outer Radial Glia" during cortical development. *Cell* 2015; 163: 55-67.
12. Ataman B, Boulting GL, Greenberg ME et al. Evolution of Osteocrin as an activity-regulated factor in the primate brain. *Nature* 2016; 539: 242-7.
13. Sousa AMM, Zhu Y, Raghanti MA et al. Molecular and cellular reorganization of neural circuits in the human lineage. *Science* 2017; 358: 1027-32.
14. Fiddes T, Lodewijk GA, Haussler D et al. Human-specific *NOTCH2NL* genes affect Notch signaling and cortical neurogenesis. *Cell* 2018; 173: 1356-69.
15. Suzuki IK, Gacquer D, Vanderhaegen P et al. Human-specific *NOTCH2NL* genes expand cortical neurogenesis through Delta/Notch regulation. *Cell* 2018; 173: 1370-84.
16. Zwir I, Del Val C, Hintsanen M et al. Evolution of genetic networks for human creativity. *Mol Psy* 2022; 27: 354-76.
17. Tattersall I. *Becoming human: evolution and human uniqueness*. New York: Harcourt Brace, 1998.
18. Lalli MA. Origin of the PSEN1 E280E mutation causing early-onset Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dementia* 2014; 10: 277-83.
19. Tarawneh R, Head D, Fagan A et al. Cerebrospinal fluid markers of neurodegeneration and rates of brain atrophy in early Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2015; 72: 656-65.
20. Suarez-Calvet M, Araque Caballero MA, Kleinberger G et al. Early changes in CSF sTREM2 in dominantly inherited Alzheimer's disease occur after amyloid deposition and neuronal injury. *Sc Transl Med* 2016; 8: 369.
21. Hoch NC, Hanzlikova H, Rulten SL et al. *XRCC1* mutation is associated with PARP1 hyperactivation and cerebellar ataxia. *Nature* 2016; 541: 87-91.
22. Belli F. Biomarcatori nella diagnosi precoce e nel monitoraggio del morbo di Alzheimer: utopia o prossima realtà? *Policlinico Sez Med* 2021; 128: 71-82.
23. Novarino G, El Fishawy P, Kayserili H et al. Mutations in BCKD-kinase lead to a potentially treatable form of autism with epilepsy. *Science* 2012; 338: 394-7.
24. Belli F. La medicina che verrà. La rivoluzione delle biotecnologie in un percorso clinico personalizzato. *Atti Acc Lancisiana* 2020; 64: 133-60.
25. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 2016; 530: 177-83.
26. Van Os J. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010; 468: 203-12.
27. Gierman HJ, Fortney K, Roach JC et al. Whole-Genome sequencing of the world's oldest people. *PLoS ONE* 2014; 9: e112430.
28. Khan SS, Shah SJ, Vaughan D et al. A null mutation in *SERPINE1* protects against biological aging in humans. *Science Advances* 2017; 3: eaao1617.
29. Filer D, Thompson MA, Tikhaveev V. RNA polymerase III limits longevity downstream of TORC1. *Nature* 2017; 552: 263-7.

30. Garagnani P, Marquis J, Delledonne M et al. Whole-Genome sequencing analysis of semi-centenarians. *eLIFE* 2021; 10: e57849.
31. Sulem P, Helgason H, Stefansson K et al. Identification of a large set of rare complete human knockouts. *Nat Genet* 2015; 47: 448-52.
32. Gudbjartsson DF, Helgason H, Stefansson K et al. Large-scale Whole-Genome sequencing of the Icelandic population. *Nat Genet* 2015; 47: 435-44.
33. Markram H, Muller E, Ramaswamy S et al. Reconstruction and simulation of neocortical microcircuitry. *Cell* 2015; 163: 456-92.
34. Kathiresan S, Saleheen D, Natarajan P et al. Human knockouts and phenotypic analysis in a cohort with a high rate of consanguinity. *Nature* 2017; 544: 235-9.
35. Ardile K, Stranger BE, Montgomery SB et al. Enhancing GTEx by bridging the gaps between genotype, gene expression, and disease. *Nat Gen* 2017; 49: 1664-70.
36. Belli F. I geni raccontano la nostra storia. *Antropologia molecolare e genetica svelano il percorso di H.sapiens*. Atti Acc Lancisiana 2013; 57: 149-58.
37. Belli F. *Geni, storia, evoluzione*. Roma: Aracne, 2015.
38. Scerri EML. Did our species evolve in subdivided populations across Africa, and why does it matter? *Trends Ecol Evol* 2018; 33: 582-94.
39. Martiniano R, De Sanctis B, Hallast P, Durbin R. Placing aDNA sequences into reference phylogenies. *Mol Biol Evol* 2022; 39: msac017.
40. Bolhuis JJ, Tattersall I, Chomsky N, Berwick RC. Language: UG or not to be, that is the question. *PLoS Biol* 2015; 13: e1002063.
41. Krause J, Lalueza Fox C, Orlando L et al. The derived FOXP2 variant of modern humans was shared with Neandertal. *Curr Biol* 2007; 17: 1908-12.
42. Hauser MD, Yang C, Lewontin RC et al. The mystery of language evolution. *Fron Psych* 2014; 5: 1-12.
43. Lieberman P. Language did not spring forth 100,000 years ago. *PLoS Biol* 2015; 13: e1002064.
44. Gomez-Olivencia A, Barash A, Garcia-Martinez D et al. 3D virtual reconstruction of the Kebara 2 Neandertal thorax. *Nat Comm* 2018; 9: art.4387.
45. Lyn H. The question of capacity: why enculturated and trained animals have much to tell us about the evolution of language. *Psyc Bull Rev* 2017; 24: 85-90.
46. Burger J, Link V, Blöcker J et al. Low prevalence of lactase persistence in Bronze Age Europe indicates ongoing strong selection over the last 3000 years. *Curr Biol* 2020; 30: 4307-15.
47. Qu K, Zaba LC, Giresi PG et al. Individuality and variation of personal regulomes in primary human T cells. *Cell Syst* 2015; 1: 51-61.
48. Johnson RJ, Andrews P. Fructose, uricase, and the back to Africa hypothesis. *Evol Anthr* 2010; 19: 250-7.
49. Kratzer JT. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *PNAS* 2014; 111: 3763-8.
50. Ruiz-Calderon JF, Cavallin H, Song A et al. Walls talk: microbial biogeography of homes spanning urbanization. *Sci Adv* 2016; 2: e1501061.
51. Dominguez-Bello M, Knight R, Gilbert JA et al. Preserving microbial diversity. *Science* 2018; 362: 33-4.
52. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Kuipers Y et al. Evolution of cytokine production capacity in ancient and modern European populations. *eLife* 2021; 10: e64971.
53. Zhang FR, Huang W, Ghen SM et al. Genomewide association study of leprosy. *N Engl J Med* 2009; 36: 2609-18.
54. Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends End Met* 2010; 21: 214-22.
55. Daxinger L, Whitelaw E. Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals. *Nat Rev Gen* 2012; 13: 153-62.
56. Lomax-Boyd J, Skove SL, Rouanet JP et al. Human-Chimpanzee differences in a *FZD8* Enhancer alter cell-cycle dynamics in the developing neocortex. *Curr Biol* 2015; 25: 772-9.
57. Florio M, Albert M, Taverna E et al. Human-specific gene *ARHGAP11B* promotes basal progenitor amplification and neocortex expansion. *Science* 2015; 347: 1465-70.
58. Dannemann M, Andres AM, Kelso J. Introgression of Neandertal and Denisovan like haplotypes contributes to adaptive

- variation in human Toll Like Receptors. *Am J Hum Gen* 2016; 98: 22-33.
59. Deschamps M, Laval G, Fagny M et al. Genomic signatures of selective pressures and introgression from archaic hominins at human innate immunity genes. *Am J Hum Gen* 2016; 98: 5-21.
 60. Quach H, Rotival M, Barreiro L et al. Genetic adaptation and Neandertal admixture shaped the immune system of human populations. *Cell* 2016; 167: 643-56.
 61. Gunz P, Tilot AK, Wittfeld K et al. Neandertal introgression sheds light on modern human endocranial globularity. *Curr Biol* 2018; 29: 120-7.
 62. Florio M, Albert M, Taverna E et al. Human-specific gene ARHGAP11B promotes basal progenitor amplification and neocortex expansion. *Science*; 2015: 347: 1465-70.
 63. Muotri AR, Trujillo CA, Rice EK et al. Reintroduction of the archaic variant of *NOVA1* in cortical organoids alters neurodevelopment. *Science* 2021; 371: eaax2537.
 64. Zeberg H, Kelso J, Pääbo S. The Neanderthal progesterone receptor. *Mol Biol Evol* 2020; 37:2655-60.
 65. Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, et al. Genome-wide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *NEJM* 2020; 383: 1522-34.
 66. Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neandertals. *Nature* 2020; 587: 610-2.
 67. Zammit NW, Siggs OM, Gray PE et al. Denisovan, modern human and mouse *TNFAIP3* alleles tune A20 phosphorylation and immunity. *Nat Immun* 2019; 20: 1299-310.
 68. Huerta-Sanchez E, Jin X, Nielsen R et al. Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovian-like DNA. *Nature* 2014; 512: 194-7.
 69. Racimo F, Gokhman D, Fumagalli M et al. Archaic adaptive introgression in *TBX15/WARS2*. *Mol Biol Evol* 2017; 34: 509-24.
 70. Belli F. Geni “esogeni” nel DNA umano. Origine, significato e impatto clinico. *Policlinico Sez Med* 2020; 127: 47-59.
 71. Alcazer V, Bonaventura P, Depil S. Human endogenous retroviruses (HERVs): shaping the innate immune response in cancer. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 610.
 72. Frenster JD, Inocencio J, Placantonakis DG. Lentiviral transduction of primary human glioblastoma cultures. *Methods Mol Biol* 2018; 1741:81-9.
 73. Durruthy J, Sebastiano V, Wossidio M et al. The primate-specific noncoding RNA HPAT5 regulates pluripotency during human preimplantation development and nuclear reprogramming. *Nat Gen* 2016; 48: 44-52.
 74. Bekpen C, Marques-Bonet T, Eichler E et al. Death and resurrection of the IRGM gene. *PLoS Genet* 2009; e1000403.
 75. Mayr E. Systematics and the origin of species from the viewpoint of a zoologist. New York: Columbia UP, 1942.
 76. Ovidio PN. Le metamorfosi, a cura di V. Sermonetti. Milano: Rizzoli, 2014.
 77. Apuleio L. Le metamorfosi o l'Asino d'oro. Milano: Rizzoli, 2005.
- Prof. Francesco Belli, Accademico; già Dirigente Medico Microbiologia e Virologia A.O. San Camillo-Forlanini, Roma; già Docente Immunologia C.d.L. Biotecnologie, “Sapienza” Università di Roma
- Per la corrispondenza: f.belli11@virgilio.it

Norme da rispettare per la pubblicazione delle Relazioni sugli "Atti della Accademia Lancisiana".

Gli "Atti" costituiscono il documento dell'attività scientifica dell'Accademia Lancisiana. Al tempo stesso sono un titolo di prestigio tale da promuovere riconoscimenti morali e contributi economici, indispensabili per la vita dell'Accademia, da parte degli Enti. È quindi impegno di tutti gli Accademici e i Soci che gli "Atti" riportino sempre il resoconto completo dell'attività scientifica svolta.

L'Accademia Lancisiana pubblica sugli "Atti" i testi delle relazioni dei Simposi, Conferenze e Comunicazioni tenute nel corso di ogni anno accademico. A norma dello Statuto dell'Accademia (Regolamento per la pubblicazione degli Atti, art. 5) **«Chiunque svolga una relazione, una conferenza, una comunicazione è tenuto a pubblicarne il testo negli "Atti"».**

I testi dovranno essere inediti, non consegnati contemporaneamente ad altre riviste scientifiche, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia etica della ricerca.

La responsabilità dell'osservanza di quanto sopra e quella del contenuto scientifico è esclusivamente degli Autori.

Testi. I lavori redatti in formato elettronico (Word) dovranno pervenire alla Segreteria dell'Accademia Lancisiana (e-mail: lancisi@aruba.it) **entro il giorno della Seduta** e dovranno riportare: titolo, Autore/i, Istituzione presso cui il lavoro è stato svolto, indirizzo e-mail dell'Autore che si impegna a tenere la corrispondenza con la Rivista.

I Moderatori dei Simposi dovranno impegnarsi a garantire la consegna dei testi da parte dei singoli Relatori inderogabilmente entro il termine sopra indicato, nonché il rispetto delle presenti norme redazionali.

La redazione si riserva il diritto di apportare al testo eventuali necessarie modifiche nel rispetto delle norme redazionali.

I testi dovranno essere accompagnati dalla firma da parte dei singoli Autori della "Dichiarazione di responsabilità/Autorizzazione a pubblicare" allegata alle presenti norme, da consegnare tassativamente prima della Seduta.

Tale "liberatoria" esime la Rivista da eventuale correzione di bozze da parte dell'Autore.

Abbreviazioni e simboli. Eccetto che per quelle standard (unità di misura, simboli chimici,

matematici, statistici ecc.), l'uso delle abbreviazioni deve essere evitato. I termini ricorrenti nel testo possono essere abbreviati riportandoli una prima volta per intero e facendoli seguire dall'abbreviazione.

Bibliografia. Le voci bibliografiche devono essere numerate in ordine di citazione e riportate nel testo con *numero ad esponente senza parentesi*. Per gli acronimi delle riviste si faccia riferimento all'Index Medicus, indicandone, invece, il nome per intero ove non siano tra quelle citate. In caso di *bibliografia essenziale* seguire rigorosamente l'ordine alfabetico delle citazioni, senza alcuna numerazione.

Si usi lo stile più sotto esemplificato:

Citazioni da riviste: 1) Articoli standard (elencare tutti gli Autori quando siano sei o meno; se sono sette o più elencare solo i primi tre ed aggiungere et al.):

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

2) Autore non riportato: Coffee drinking and cancer of the pancreas [editoriale]. *BMJ* 1981; 283: 628.

Citazioni da libri ed altre monografie: 1) Capitoli di libri: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganism. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanism of disease*. Philadelphia: Saunders, 1974; 457-72.

2) Atti di congressi: Harley NH. Comparing random daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kaye SV, eds. *Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium, 1984* OcL 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis, 1985; 69-78.

Tabelle e figure. Le tabelle devono avere un breve titolo. Tabelle e figure non devono essere inserite nel testo di Word, ma allegate a parte come file grafici con le relative didascalie.

Per quanto non espressamente specificato nelle presenti norme si rimanda alle indicazioni fornite da *New England Journal Medicine* alla pagina <https://www.nejm.org/author-center/new-manuscripts>

