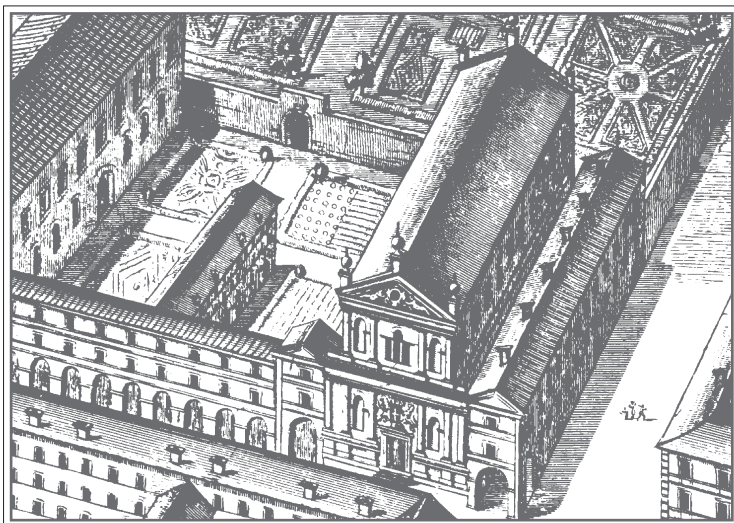




Giornale *della*  
Accademia *di* Medicina  
*di* Torino





Anno CLXXXIII

2020

GIORNALE  
DELLA  
ACCADEMIA DI MEDICINA  
DI TORINO

*Comitato di Redazione*

<b>Alessandro Bargoni</b>	<b>Umberto Dianzani</b>
<b>Gianni Bona</b>	<b>Guido Gasparri</b>
<b>Caterina Bucca</b>	<b>Giuseppe Poli</b>
<b>Teresa Cammarota</b>	<b>Patrizia Presbitero</b>
<b>Mario Campogrande</b>	<b>Francesco Scaroina</b>
<b>Paolo Cavallo Perin</b>	<b>Piero Stratta</b>
<b>Adriano Chiò</b>	<b>Vincenzo Villari</b>
<b>Alessandro Comandone</b>	

*Direttore Responsabile*

**Giancarlo Isaia**

*Assistenti Editoriali*

**Paolo Arese**

**Lorenzo Marchese**

# ACCADEMIA DI MEDICINA

## DI TORINO

### Ufficio di Presidenza

---

<i>Presidente:</i>	<b>Giancarlo Isaia</b>
<i>Vice Presidente:</i>	<b>Teresa Cammarota</b>
<i>Segretario:</i>	<b>Francesco Scaroina</b>
<i>Amministratore:</i>	<b>Vincenzo Villari</b>
<i>Bibliotecario:</i>	<b>Alessandro Bargoni</b>
<i>Consiglieri:</i>	<b>Umberto Dianzani</b> <b>Piero Stratta</b>
<i>Delegato ai rapporti con il Network Bibliotecario:</i>	<b>Paolo Arese</b>
<i>Past President:</i>	<b>Alessandro Comandone</b>

## *SOMMARIO*

### **PARTE I**

<b>Elenco dei Presidenti della Società Medico-Chirurgica e dell'Accademia di Medicina di Torino .....</b>	<b>13</b>
<b>Elenco dei Soci .....</b>	<b>15</b>

### **PARTE II**

<b>Sedute dell'Accademia di Medicina, anno 2020 .....</b>	<b>33</b>
-----------------------------------------------------------	-----------

### **PARTE III**

#### **Pubblicazioni dell'Accademia**

*Alessandro Bargoni*

<b>Risorgere dalle ceneri: la Biblioteca dell'Accademia di Medicina .....</b>	<b>39</b>
-----------------------------------------------------------------------------------	-----------

<i>Giancarlo Isaia, Henri Diémoz, Francesco Maluta, Ilias Fountoulakis, Daniela Ceccon, Alcide di Sarra, Stefania Facta, Francesca Fedele, Giuseppe Lorenzetto, Anna Maria Siani, Gianluca Isaia</i>	
<b>La luce solare contribuisce al contenimento delle complicanze del Covid-19</b> .....	44

<i>Antonio D'Avolio, Giancarlo Isaia</i>	
<b>Vitamina D nella prevenzione e nel trattamento del Covid-19: nuove evidenze</b> .....	47

#### **PARTE IV**

#### **Relazioni presentate nelle sedute ordinarie**

<i>Giancarlo Isaia</i>	
<b>Relazione del Presidente alla seduta inaugurale del 178° Anno Accademico dell'Accademia di Medicina Anno 2020/2021</b> .....	63

<i>Katia Mareschi, Ivana Ferrero, Giuseppe Pinnetta, Marco Leone, Elena Marini, Aloe Adamini, Alessia Giovanna Santa Banche Niclot, Manuela Spadea, Franca Fagioli</i>	
<b>Terapie cellulari. Le potenzialità terapeutiche delle cellule staminali mesenchimali</b> .....	73

<i>Lidio Maffi</i>	
<b>La ossigeno terapia iperbarica</b> .....	91

<i>Carlo Campagnoli</i>	
<b>Terapie ormonali per la menopausa: storia e attualità</b> .....	101

*Mario Gallo*  
**Terapie ormonali in menopausa: modalità ed alternative** ..... 118

*Paolo Vineis*  
**Climate change and health** ..... 128

*Elisa Palazzi*  
**Le montagne raccontano il clima che cambia** ..... 135

## **PARTE V**

**Atti del Convegno**  
**"Leggere i segni della Violenza"**  
15 marzo 2021

*Cristina Biglia*  
**Risorse del territorio come risposta ai bisogni delle persone**  
**esposte a violenza e delle loro famiglie** ..... 147

*Paola Castagna*  
**È sempre facile leggere i segni della violenza?** ..... 154

*Maria Teresa Sorrentino*  
**Il ruolo della radiologia nel percorso diagnostico**  
**della violenza domestica** ..... 165

*Gabriella Tanturri*  
**Lesioni otorinolaringoiatriche da violenza:**  
**strategie di riconoscimento** ..... 172

## PARTE VI

### Atti del Convegno della Fondazione Ferrero

#### “Healthy Ageing Week 2021”

4-13 novembre 2021

*Giancarlo Isaia*

**Intervento del Presidente dell'Accademia di Medicina di Torino** ..... 183

**ABSTRACT DELLE RELAZIONI** ..... 187

*Matti Apro*

**The elderly patient with cancer:  
a person to be treated with respect of individual priorities** ..... 189

*Carlo Agostoni*

**The ageing of the paediatric population  
in a globally sustainable scenario** ..... 193

*John Beard*

**The who construct of healthy ageing  
linking geroscience to functioning** ..... 194

*Marco Canevelli*

**Life-course approach nella salute pubblica** ..... 195

*Matteo Cesari*

**Prevenzione delle malattie croniche in età avanzata** ..... 197

*Massimo Collino*

**Slow drugs: the challenges of pharmacology in the elderly  
with cancer between present and future** ..... 198



<i>Alessandro Comandone, Marco Gonella, Samanta Clementi, Gianluca Cuomo, Serena Villa</i>	
<b>Caregiving in elderly patients: epidemiology and unmet needs. Results of a perspective study</b>	201
 <i>Andrea Cossarizza</i>	
<b>Inflammageing al tempo del Covid-19</b>	204
 <i>Patrizia D'Amelio</i>	
<b>Immunosenescenza e malattie dello scheletro</b>	205
 <i>Giovanni Di Perri</i>	
<b>Vulnerabilità al Covid-19: età, genere ed altro</b>	207
 <i>Marco Inzitari</i>	
<b>Integrated care for older adults: from hospital to the community</b>	209
 <i>Giancarlo Isaia</i>	
<b>Covid-19 and hypovitaminosis D: evidences or suggestions?</b>	213
 <i>Alberto Mantovani</i>	
<b>Innate and adaptive immunity and Covid-19: a double edged sword</b>	218
 <i>Gianvito Martino</i>	
<b>Immunosenescence in neurological disorders: is there a role?</b>	220
 <i>Lorenzo Richiardi</i>	
<b>Anziani e cancro: che cosa ci dicono e come interpretare i dati epidemiologici</b>	222

*Marcel Rufo*

**Gusti e profumi dalla pandemia alla demenza:  
quando i nipoti possono aiutare i nonni** ..... 226

*Raanan Shamir*

**Healthy diet since the beginning for successful aging** ..... 227

*Riccardo Torta*

**Aspetti emozionali del dolore oncologico nell'anziano** ..... 233

*Gilberto Turati*

**Alternative welfare models for an active ageing** ..... 238

*Alessandro Vespignani*

**Modelli di diffusione delle epidemie** ..... 241

**CALL FOR ABSTRACT** ..... 243

*Caterina Lia, Valeria Figini, Marcello Figus, Marco Daperno,  
Rodolfo Rocca, Guido Pagana*

**Uno strumento innovativo per il supporto dell'anziano  
con malattia cronica intestinale** ..... 245

*Germana Pareti*

**Aging e biofilia** ..... 248

*Annamaria Gianti, Elio Laudani, Stefano Bernocco*

**Piano locale cronicità:  
una fotografia dell'arruolamento genere-specifica** ..... 251

*Davide Crivelli, Martina Sansone, Michela Balconi*

**Executive functions and neurocognitive efficiency  
across the life-span: a novel multidimensional tool  
for neuropsychological screening** ..... 254

<p><i>Carmela Rinaldi, Sara Bortoluzzi, Chiara Airoidi, Fabrizio Leigheb, Daniele Nicolini, Sophia Russotto, Kris Vanhaecht, Massimiliano Panella</i></p> <p><b>The early detection of osteoporosis in a cohort of healthcare workers: is there room for a screening program?</b> .....</p>	257
<p><i>Mariarosaria Savarese, Eleonora Gheduzzi, Niccolò Morelli, Rita Bichi, Cristina Masella, Guendalina Graffigna</i></p> <p><b>Cremona beside caregivers: una ricerca per assistere chi assiste</b> .....</p>	259
<p><i>Matteo Piolatto, Federico Bianchi, Matteo Rota, Alessandra Marengoni, Aliakbar Akbaritabar, Flaminio Squazzoni</i></p> <p><b>The effect of social relationships on cognitive decline among older adults: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies</b> .....</p>	262
<p><i>Maria Donata Orfei</i></p> <p><b>L'adattamento psicologico dei soggetti ageing alla pandemia da Covid-19: evidenze da uno studio longitudinale su soggetti volontari</b> .....</p>	265
<p><i>Anna Mulasso, Simone Cuomo, Giorgia Micene, Ruben Bertolusso, Emanuela Rabaglietti, Alberto Rainoldi, Laura Marinaro</i></p> <p><b>Healthy Lifestyle Index, fragilità e qualità di vita: risultati di una survey condotta sulla popolazione over 60 ai tempi del Covid</b> .....</p>	268
<p><i>Roberto Stefano Moro, Angela Lucia Fogliato, Ernestina Parente</i></p> <p><b>Gli anziani in quarantena: narrazione sul conforto del cibo</b> .....</p>	271
<p><i>Davide Minniti, Alessandro Bonansea, Carmelo Labate, Federica Gallo, Evelin Ramonda</i></p> <p><b>DNC dovuto a Covid-19: le sequele cognitive del Coronavirus</b> .....</p>	275

*Davide Minniti, Alessandro Bonansea, Federica Gallo,  
Evelin Ramonda*

**Tele-neuropsicologia. La valutazione neuropsicologica  
in un contesto di smartworking, durante l'emergenza Covid-19.  
L'esperienza dell'ASL TO3** ..... 278

*Lucio Bogleione, Federica Poletti, Roberta Moglia, Roberto Rostagno,  
Marco Cantone, Maria Esposito, Silvio Borrè*

**Prevalenza e fattori di rischio dell'insorgenza di psicosi acuta  
nei pazienti anziani ospedalizzati per infezione da Sars-Cov-2:  
studio retrospettivo** ..... 280

*Vincenzo Cantaluppi, Umberto Morosini, Erika Naso,  
Pier Paolo Sainaghi, Mattia Bellan, Ravindra L. Metha,  
Marita Marengo*

**Lo sviluppo di danno renale acuto aumenta il rischio di mortalità  
intraospedaliera e di sequele di disfunzione d'organo post-ricovero  
nei pazienti Covid-19 anziani** ..... 282

*Giorgi Beridze, Federico Triolo, Giulia Grande, Laura Fratiglioni,  
Amaia Calderón-Larrañaga*

**Covid-19 collateral damage: psychological distress and behavioral  
changes among older adults during the first outbreak in Stockholm,  
Sweden** ..... 285

*Noemi Iaia, Daniela Rossin, Barbara Sottero, Giuseppe Zeppa,  
Giuseppe Poli, Fiorella Biasi*

**Dietary oxysterols may affect intestinal barrier  
and disrupt immune homeostasis** ..... 287

*Eleonora Mazzucco, Valentina Bettio, Annamaria Antona,  
Marco Varalda, Giovanni Leo, Jacopo Venetucci,  
Marcello Manfredi, Daniela Capello*

**Aging and biobank during Covid-19 period** ..... 289

<i>Valentina Bettio, Eleonora Mazzucco, Carmela Rinaldi, Silvia Vittoria Cracas, Daniela Ferrante, Gianluca Aimaretti, Fabrizio Faggiano, Daniela Capello</i>	
<b>UPO Biobank, the University of Eastern Piedmont biological bank dedicated to aging research and populations studies</b> .....	292
<i>Clare Tazzeo, Debora Rizzuto, Amaia Calderón-Larrañaga, Albert Roso-Llorach, Alessandra Marengoni, Anna-Karin Welmer, Graziano Onder, Caterina Trevisan, Davide Liborio Vetrano</i>	
<b>Multimorbidity patterns and risk of frailty in older community-dwelling adults: a populationbased cohort study</b> .....	295
<b>ABSTRACT VINCITORI DEI PREMI</b> .....	297
<i>Mahitab Farghali, Sara Ruga, Rebecca Galla, Claudio Molinari, Francesca Uberti</i>	
<b>Alpha-lipoic acid and palmitoylethanolamide in the control of oxidative stress and cytokine storm typical of Covid-19</b> .....	299
<i>Marita Marengo, Guido Merlotti, Nicola Origlia, Irene Peterlongo, Peter Stenvinkel, Giovanni Camussi, Vincenzo Cantaluppi</i>	
<b>Ruolo delle extracellular vesicles plasmatiche nei meccanismi di infiammaging, danno cardiovascolare e deficit cognitivo dei pazienti con malattia renale cronica avanzata</b> .....	302
<i>Tommaso Raiteri, Simone Reano, Ivan Zaggia, Andrea Scircoli, Flavia Prodam, Nicoletta Filigheddu</i>	
<b>A hypothesis on the lack of efficacy of vitamin D supplementation to treat cancer-associated muscle wasting</b> .....	305
<i>Isabella Ceravolo, Alice Margherita Ornago, Alberto Finazzi, Paola Rebora, Emanuele Focà, Alberto Zucchelli, Stefania Arsuffi, Paolo Mazzola, Alessandra Marengoni, Giuseppe Bellelli</i>	
<b>The effect of frailty on short and medium-term mortality of patients with coronavirus Disease-19: the Fracovid Study</b> .....	308

*Alberto Zucchelli, Davide Liborio Vetrano, Alessandra Marengoni,  
Graziano Onder, Roberto Bernabei, Francesco Lapi, Cluaudio Cricelli*

**Development and validation of a frailty index in primary care in italy:  
the health-search frailty index** ..... 310

Sito web dell'Accademia di Medicina di Torino ..... 313

Norme redazionali per la pubblicazione sul  
"Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino" ..... 315

Indice degli Autori ..... 317

*PRESIDENTI DELLA SOCIETÀ  
MEDICO-CHIRURGICA DI TORINO*

1842-1844 Bernardino Bertini

1845-1846 Alessandro Riberi

*PRESIDENTI DELL'ACCADEMIA  
DI MEDICINA DI TORINO*

1846	Alessandro Riberi	1883-1885	Carlo Reymond
1846-1849	Giovanni Giacomo Bonino	1885-1887	Domenico Tibone
1849-1851	Secondo Giovanni Berruti	1887-1889	Giacomo Gibello
1851-1853	Luigi Battalia	1889-1891	Maurizio Reviglio
1853-1855	Filippo Demichelis	1891-1892	Gaetano Arena
1855-1857	Paolo Andrea Carmagnola	1892-1893	Giulio Bizzozero
1857-1859	Lorenzo Girola	1893-1895	Angelo Mosso
1859-1860	Giovacchino Fiorito	1895-1897	Cesare Lombroso
1860-1863	Carlo Demaria	1897-1899	Gerolamo Mo
1863-1864	Benedetto Trompeo	1899-1901	Edoardo Perroncito
1864-1866	Giovanni Demarchi	1901-1903	Camillo Bozzolo
1866-1869	Francesco Telesforo Pasero	1903-1905	Icilio Guareschi
1869-1871	Giovanni Stefano Bonacossa	1905-1907	Luigi Pagliani
1871-1873	Gaetano Pertusio	1907-1909	Daniele Bajardi
1873-1875	Vincenzo Peyrani	1909-1911	Pietro Giacosa
1875-1877	Lorenzo Bruno	1911-1913	Bonaventura Graziadei
1877-1879	Luigi Olivetti	1913-1919	Valentino Oliva
1879-1881	Alberto Gamba	1919-1921	Antonio Carle
1881-1883	Michele Lessona	1921-1923	Ferdinando Battistini

1923-1926	Giuseppe Vicarelli	1967-1969	Pier Carlo Borsotti
1926-1928	Camillo Negro	1969-1971	Giulio Cesare Dogliotti
1928-1930	Ignazio Dionisio	1971-1976	Giorgio Cavallo
1930-1932	Stefano Balp	1976-1979	Alfredo Lucca
1932-1934	Ferruccio Vanzetti	1979-1986	Guido Filogamo
1934-1938	Vitige Tirelli	1986-1990	Rino Colombo
1938-1940	Luigi Bobbio	1990-1994	Angelo Carbonara
1940-1942	Ottorino Uffreduzzi	1994-1998	Adriano Vitelli
1942-1949	Carlo Gamna	1998-2002	Mario Umberto Dianzani
1949-1950	Luigi Ferrio	2002-2004	Renato Cirillo
1950-1952	Carlo Chiaudano	2004-2008	Giuseppe Poli
1952-1956	Pio Bastai	2008-2010	Nicola Riccardino
1956	Stefano Perrier	2010-2014	Alberto Angeli
1956-1957	Giacomo Mottura	2014-2018	Alessandro Comandone
1957-1962	Carlo Chiaudano	2018-2022	Giancarlo Isaia
1962-1967	Achille Mario Dogliotti		



**ACCADEMIA DI MEDICINA DI TORINO***Via Po, 18 - 10123 Torino**Telefono 011.670.96.07- Fax 011.236.96.07**www.accademiadimedicina.unito.it**ELENCO SOCI (AL 31 OTTOBRE 2020)***Soci Ordinari** (in ordine di anzianità di nomina)**Alberto Sartoris***Professore di Otorinolaringoiatria**Università di Torino*

(30 Giugno 1977)

**Giorgio Palestro***Professore Emerito di Anatomia**e Istologia Patologica**Università di Torino*

(20 Maggio 1983)

**Giuseppe Piccoli***Professore di Nefrologia**Università di Torino*

(14 Dicembre 1977)

**Mario Rizzetto***Professore di Gastroenterologia**Università di Torino*

(26 Maggio 1989)

**Paolo Gallinaro***Professore Emerito**di Ortopedia e Traumatologia**Università di Torino*

(3 Luglio 1979)

**Marco Massobrio***Professore Emerito di Ostetricia e**Ginecologia**Università di Torino*

(30 Novembre 1990)

**Luigi Sena***Professore Emerito di Patologia Clinica**Università di Torino*

(3 Luglio 1979)

**Francesco Di Carlo***Professore Emerito**di Farmacologia**Università di Torino*

(20 Dicembre 1991)

**Giacomo Giacobini***Professore di Anatomia Umana Normale**Università di Torino*

(20 Maggio 1983)

**Alberto Piazza***Professore di Genetica Umana**Università di Torino*

(18 Dicembre 1992)

**Mario Pippione**  
*Professore di Dermatologia*  
*Università di Torino*  
 (18 Dicembre 1992)

**Alessandro Negro Ponzi**  
*Professore di Microbiologia*  
*Università di Torino*  
 (15 Dicembre 1995)

**Giuseppe Segoloni**  
*Professore di Nefrologia*  
*Università di Torino*  
 (18 Dicembre 1992)

**Giovanni Baduini**  
*Medico Cardiologo*  
*Torino*  
 (13 Dicembre 1996)

**Pier Giorgio Montarolo**  
*Professore di Fisiologia Umana*  
*Università di Torino*  
 (17 Dicembre 1993)

**Giancarlo Isaia**  
*Professore di Medicina Interna e Geriatria*  
*Università di Torino*  
 (13 Dicembre 1996)

**Emanuele Albano**  
*Professore di Patologia Generale*  
*Università del Piemonte Orientale - Novara*  
 (16 Dicembre 1994)

**Ilario Viano**  
*Professore di Farmacologia*  
*Università del Piemonte Orientale - Novara*  
 (13 Dicembre 1996)

**Mario Boccadoro**  
*Professore di Ematologia*  
*Università di Torino*  
 (16 Dicembre 1994)

**Mario Campogrande**  
*Primario Emerito di Ostetricia e*  
*Ginecologia*  
*A.O.U. Città della Salute e della Scienza*  
*di Torino*  
 (12 Dicembre 1997)

**Paolo Cavallo Perin**  
*Professore di Medicina Interna*  
*Università di Torino*  
 (16 Dicembre 1994)

**Dario Fontana**  
*Professore di Urologia*  
*Università di Torino*  
 (12 Dicembre 1997)

**Antonio Mussa**  
*Professore Emerito di Chirurgia Generale*  
*Università di Torino*  
 (16 Dicembre 1994)

**Mario Nano**  
*Professore di Chirurgia Generale*  
*Università di Torino*  
 (11 Dicembre 1998)

**Giovanni Muto**  
*Professore Ordinario di Urologia*  
*Humanitas University - Milano*  
 (16 Dicembre 1994)

**Mario Eandi**  
*Professore di Farmacologia*  
*Università di Torino*  
 (10 Dicembre 1999)

**Federico Ponzio**

*Primario Emerito di Chirurgia Vascolare  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(10 Dicembre 1999)*

**Maria Grazia Bernengo**

*Professore di Dermatologia  
Università di Torino  
(15 Dicembre 2000)*

**Angelo Pera**

*Primario Emerito di Gastroenterologia  
A.O. Ordine Mauriziano di Torino  
(15 Dicembre 2000)*

**Gabriele Fontana**

*Primario Emerito di Urologia  
Ospedale SS. Annunziata di Savigliano  
(14 Dicembre 2001)*

**Giovanni Gandini**

*Professore di Radiologia  
Università di Torino  
(14 Dicembre 2001)*

**Elsa Margaria**

*Primario Emerito  
di Anestesia e Rianimazione  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(14 Dicembre 2001)*

**Lorenzo Silengo**

*Professore Emerito  
di Biologia Molecolare  
Università di Torino  
(14 Dicembre 2001)*

**Vittorio Modena**

*Primario Emerito di Reumatologia  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(13 Dicembre 2002)*

**Giuseppe Saglio**

*Professore di Medicina Interna  
Università di Torino  
(13 Dicembre 2002)*

**Federico Bussolino**

*Professore di Biochimica  
Università di Torino  
(12 Dicembre 2003)*

**Carlo de Sanctis**

*Primario Emerito di Endocrinologia  
Pediatria  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(12 Dicembre 2003)*

**Roberto Fantozzi**

*Professore di Farmacologia  
Università di Torino  
(12 Dicembre 2003)*

**Cesare Fava**

*Professore di Radiologia  
Università di Torino  
(12 Dicembre 2003)*

**Marcello Nobili**

*Primario Emerito di Neurologia  
Ospedale Martini di Torino  
(12 Dicembre 2003)*

**Filippo Bogetto**

*Professore di Psichiatria  
Università di Torino  
(17 Dicembre 2004)*

**Piero Borasio**

*Professore di Chirurgia Toracica  
Università di Torino  
(17 Dicembre 2004)*

**Umberto Dianzani**

*Professore di Immunologia  
Università del Piemonte Orientale - Novara  
(17 Dicembre 2004)*

**Maurizio Stella**

*Primario di Chirurgia Plastica  
e Ricostruttiva  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(17 Dicembre 2004)*

**Teresa Cammarota**

*Primario Emerito di Radiologia  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(16 Dicembre 2005)*

**Ezio Ghigo**

*Professore di Endocrinologia  
Università di Torino  
(16 Dicembre 2005)*

**Franco Merletti**

*Professore di Statistica Medica  
Università di Torino  
(15 Dicembre 2006)*

**Mario Morino**

*Professore di Chirurgia Generale  
Università di Torino  
(15 Dicembre 2006)*

**Roberto Mutani**

*Professore Emerito di Neurologia  
Università di Torino  
(15 Dicembre 2006)*

**Patrizia Presbitero**

*Primario di Cardiologia Interventistica  
Istituto Clinico Humanitas di Rozzano (MI)  
(15 Dicembre 2006)*

**Mauro Rinaldi**

*Professore di Chirurgia Cardiaca  
Università di Torino  
(15 Dicembre 2006)*

**Felicino Debernardi**

*Primario di Anestesia, Rianimazione  
e Terapia Antalgica  
I.R.C.C. di Candiolo  
(14 Dicembre 2007)*

**Irma Dianzani**

*Professore di Patologia Generale  
Università del Piemonte Orientale - Novara  
(14 Dicembre 2007)*

**Alessandro Maria Gaetini**

*Professore di Chirurgia Generale  
Università di Torino  
(14 Dicembre 2007)*

**Guido Monga**

*Professore di Anatomia Patologica  
Università del Piemonte Orientale - Novara  
(14 Dicembre 2007)*

**Umberto Ricardi**

*Professore di Radioterapia  
Università di Torino  
(14 Dicembre 2007)*

**Dario Roccatello**

*Professore di Patologia Clinica  
Università di Torino  
(14 Dicembre 2007)*

**Maria Consuelo Valentini**

*Primario di Neuroradiologia  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(14 Dicembre 2007)*

**Antonio Bertolotto**

*Primario di Neurologia*  
*A.O.U. Città della Salute e della Scienza*  
*di Torino*  
 (12 Dicembre 2008)

**Giovanni Camussi**

*Professore di Nefrologia*  
*Università di Torino*  
 (12 Dicembre 2008)

**Stefano Carossa**

*Professore di Odontoiatria*  
*e Protesi Dentaria*  
*Università di Torino*  
 (12 Dicembre 2008)

**Claudio Fabris**

*Professore di Pediatria*  
*Università di Torino*  
 (12 Dicembre 2008)

**Alessandro Bargoni**

*Professore di Storia della Medicina*  
*Università di Torino*  
 (18 Dicembre 2009)

**Rossana Cavallo**

*Professore di Microbiologia*  
*Università di Torino*  
 (18 Dicembre 2009)

**Martino Marangella**

*Già Primario di Nefrologia*  
*A.O. Ordine Mauriziano di Torino*  
 (18 Dicembre 2009)

**Giorgio Vittorio Scagliotti**

*Professore di Oncologia Medica*  
*Università di Torino*  
 (18 Dicembre 2009)

**Francesco Scaroina**

*Primario Emerito di Medicina Generale*  
*A.O. San Giovanni Bosco di Torino*  
 (18 Dicembre 2009)

**Umberto Vitolo**

*Consulente Ematologo*  
*I.R.C.C. di Candiolo*  
 (18 Dicembre 2009)

**Luca Cordero di Montezemolo**

*Professore di Pediatria*  
*Università di Torino*  
 (18 Dicembre 2009)

**Chiara Benedetto**

*Professore di Ostetricia e Ginecologia*  
*Università di Torino*  
 (17 Dicembre 2010)

**Sebastiano Marra**

*Già Primario di Cardiologia*  
*A.O.U. Città della Salute e della Scienza*  
*di Torino*  
 (17 Dicembre 2010)

**Massimo Porta**

*Professore di Medicina Interna*  
*Università di Torino*  
 (17 Dicembre 2010)

**Claudio Rabbia**

*Già Primario di Radiologia Vascolare e*  
*Interventistica*  
*A.O.U. Città della Salute e della Scienza*  
*di Torino*  
 (17 Dicembre 2010)

**Fiorella Altruda**

*Professore di Genetica Molecolare*  
*Università di Torino*  
 (16 Dicembre 2011)

**Gianni Bona**

*Professore di Pediatria  
Università del Piemonte Orientale - Novara  
(16 Dicembre 2011)*

**Guido Bongioannini**

*Primario Emerito di Otorinolaringoiatria  
A.O. Ordine Mauriziano di Torino  
(16 Dicembre 2011)*

**Giovanni Di Perri**

*Professore di Malattie Infettive  
Università di Torino  
(16 Dicembre 2011)*

**Pier Paolo Donadio**

*Già Direttore del Dipartimento di Anestesia  
Rianimazione ed Emergenza  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(16 Dicembre 2011)*

**Guido Gasparri**

*Professore di Chirurgia Generale  
Università di Torino  
(16 Dicembre 2011)*

**Caterina Casadio**

*Professore di Chirurgia Toracica  
Università del Piemonte Orientale - Novara  
(14 Dicembre 2012)*

**Stefano Cirillo**

*Primario di Radiologia  
A.O. Ordine Mauriziano di Torino  
(14 Dicembre 2012)*

**Santo Landolfo**

*Professore di Microbiologia  
Università di Torino  
(14 Dicembre 2012)*

**Franco Veglio**

*Professore di Medicina Interna  
Università di Torino  
(14 Dicembre 2012)*

**Oscar Bertetto**

*Primario di Oncologia  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(19 Dicembre 2014)*

**Adriano Chiò**

*Responsabile del Centro per la SLA  
Università di Torino  
(19 Dicembre 2014)*

**Giuliano Faccani**

*Già Primario di Neurochirurgia  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(19 Dicembre 2014)*

**Barbara Pasini**

*Professore di Genetica Medica  
Università di Torino  
(19 Dicembre 2014)*

**Anna Sapino**

*Professore di Anatomia e Istologia  
Patologica  
Università di Torino  
(19 Dicembre 2014)*

**Vincenzo Villari**

*Primario di Psichiatria  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(19 Dicembre 2014)*

**Massimo Aglietta**

*Professore di Oncologia  
Università di Torino  
(16 Dicembre 2016)*

**Caterina Bucca**

*Professore di Pneumologia  
Università di Torino  
(16 Dicembre 2016)*

**Giancarlo Di Vella**

*Professore di Medicina Legale  
Università di Torino  
(18 Dicembre 2018)*

**Luigi Fenoglio**

*Primario di Medicina Generale  
A.O.U. Santa Croce e Carle - Cuneo  
(16 Dicembre 2016)*

**Giulio Fornero**

*Direttore Sanitario  
Camminare Insieme  
(18 Dicembre 2018)*

**Alessandro Massè**

*Professore di Ortopedia e Traumatologia  
Università di Torino  
(16 Dicembre 2016)*

**Luigi Maria Pernigotti**

*Primario Emerito di Geriatria  
A.O. Città di Torino  
(18 Dicembre 2018)*

**Sergio Sandrucci**

*Professore di Chirurgia  
Università di Torino  
(16 Dicembre 2016)*

**Francesco Porphiglia**

*Professore di Urologia  
Università di Torino  
(18 Dicembre 2018)*

**Massimo Terzolo**

*Professore di Medicina Interna  
Università di Torino  
(16 Dicembre 2016)*

**Piero Stratta**

*Professore di Nefrologia  
Università del Piemonte Orientale - Novara  
(18 Dicembre 2018)*

**Elsa Viora**

*Direttore S.S. Dipartimentale  
"Ecografia e Diagnosi Prenatale"  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(16 Dicembre 2016)*

**Ettore Giovanni Bologna**

*Direttore Medico Scientifico  
Fondazione Piera, Pietro e Giovanni  
Ferrero - Alba (CN)  
(17 Dicembre 2019)*

**Roberto Albera**

*Professore di Otorinolaringoiatria  
Università di Torino  
(18 Dicembre 2018)*

**Elio Berruti**

*Professore di Odontoiatria  
Università di Torino  
(17 Dicembre 2019)*

**Patrizia D'Amelio**

*Professore di Geriatria  
Università di Losanna (CH)  
(18 Dicembre 2018)*

**Giuseppe Carannante**

*Primario Emerito di Chirurgia Vertebrale  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(17 Dicembre 2019)*

**Carlo Ceruti**

*Professore di Urologia  
Università di Torino  
(17 Dicembre 2019)*

**Alessandro Mauro**

*Professore di Neurologia  
Università di Torino  
(17 Dicembre 2019)*

**Franca Fagioli**

*Professore di Pediatria  
Università di Torino  
(17 Dicembre 2019)*

**Pietro Quaglino**

*Professore di Dermatologia  
Università di Torino  
(17 Dicembre 2019)*

**Riccardo Ferracini**

*Professore di Ortopedia  
Università di Genova  
(17 Dicembre 2019)*

**Ugo Ramenghi**

*Professore di Pediatria  
Università di Torino  
(17 Dicembre 2019)*

**Enrico Fusaro**

*Primario di Reumatologia  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(17 Dicembre 2019)*

**Andrea Veltri**

*Professore di Radiologia  
Università di Torino  
(17 Dicembre 2019)*

**Diego Garbossa**

*Professore di Neurochirurgia  
Università di Torino  
(17 Dicembre 2019)*

**Daniele Regge**

*Professore di Radiologia  
Università di Torino  
(22 Dicembre 2020)*

**Stefano Geuna**

*Professore di Anatomia Umana  
Università di Torino  
(17 Dicembre 2019)*

**Maria Teresa Fierro**

*Professore di Dermatologia  
Università di Torino  
(22 Dicembre 2020)*

**Maria Teresa Giordana**

*Professore di Neurologia  
Università di Torino  
(17 Dicembre 2019)*

**Alessandro Vercelli**

*Professore di Anatomia Umana  
Università di Torino  
(22 Dicembre 2020)*



## **Soci Onorari Nazionali**

**Elio Guido Rondanelli**

*Professore di Clinica delle Malattie Infettive  
Università di Pavia  
(18 Dicembre 1992)*

**Adelfio Elio Cardinale**

*Professore di Radiologia  
Università di Palermo  
(13 Dicembre 2002)*

**Francesco De Matteis**

*Professore di Tossicologia  
Università di Torino  
(17 Dicembre 1993)*

**Lorenzo Moretta**

*Professore di Immunologia  
Università di Genova  
(14 Dicembre 2007)*

**Gian Gastone Neri Serneri**

*Professore di Medicina Interna  
Università di Firenze  
(11 Dicembre 1998)*

**Pietro Rossi**

*Professore Emerito Università di Torino  
già Presidente dell'Accademia delle Scienze  
(20 Dicembre 2012)*

**Umberto Marinari**

*Professore Emerito di Patologia Generale  
Università di Genova  
(15 Dicembre 2000)*

**Piero Angela**

*Giornalista e Scrittore  
(23 Ottobre 2018)*

**Rinaldo Bertolino**

*Professore Emerito di Diritto Canonico  
Università di Torino  
(13 Dicembre 2002)*

**Mario Rasetti**

*Professore di Fisica Teorica  
Politecnico di Torino  
(23 Novembre 2018)*

**Soci Onorari Esteri**

**Gian Franco Bottazzo**

*Londra*

(10 Febbraio 1984)

**Alberto Boveris**

*Buenos Aires*

(12 Dicembre 1997)

**Ralph John M.C.H. Nicholls**

*Londra*

(18 Marzo 1988)

**Salvador Moncada**

*Londra*

(11 Dicembre 1998)

**Hans Konrad Müller Hermelink**

*Wurzburg*

(26 Maggio 1989)

**Luc Montagnier**

*Parigi*

(16 Dicembre 2005)

**Anatoly V. Pokrovsky**

*Mosca*

(26 Maggio 1989)

**José Viña**

*Valencia*

(14 Dicembre 2007)

**Ronald J. Linden**

*Londra*

(20 Dicembre 1991)

**Ezio Giacobini**

*Ginevra*

(12 Dicembre 2008)

**Robert C. Gallo**

*Bethesda, Washington*

(17 Dicembre 1993)

## Soci Corrispondenti Nazionali

**Giuseppe Maria Pontieri**

*Professore Emerito di Medicina  
Sperimentale e Patologia Generale  
Università La Sapienza di Roma  
(14 Giugno 1974)*

**Ottavio Davini**

*Primario di Radiologia  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(10 Dicembre 1999)*

**Carlo Grassi**

*Professore di Malattie Respiratorie  
Università di Pavia  
(20 Maggio 1983)*

**Alberto Biglino**

*Professore di Malattie Infettive  
Università di Torino  
(15 Dicembre 2006)*

**Ferruccio Mandler**

*Primario Emerito di Laboratorio  
Fondazione Monzino di Milano  
(30 Novembre 1990)*

**Giancarlo Cortese**

*Primario di Radiologia  
A.O. Maria Vittoria di Torino  
(15 Dicembre 2006)*

**Marco Galloni**

*Professore di Anatomia Veterinaria  
Università di Torino  
(18 Dicembre 1992)*

**Paolo Pera**

*Professore di Protesi Dentaria  
Università di Genova  
(14 Dicembre 2007)*

**Fulvia Vignotto**

*Medico Anestesista  
Torino  
(18 Dicembre 1992)*

**Gianluca Gaidano**

*Professore di Ematologia  
Università del Piemonte Orientale - Novara  
(17 Dicembre 2010)*

**Donatella Gattullo**

*Professore di Fisiologia  
Università di Torino  
(16 Dicembre 1994)*

**Paolo Piero Limone**

*Primario di Endocrinologia  
A.O. Ordine Mauriziano di Torino  
(17 Dicembre 2010)*

**Andrea Ballabio**

*Professore di Genetica Medica  
Università Federico II di Napoli  
(15 Dicembre 1995)*

**Giuseppe Ottavio Armocida**

*Professore di Storia della Medicina  
Università degli Studi dell'Insubria  
(16 Dicembre 2011)*

**Marcello Garavoglia**

*Professore di Chirurgia Generale  
Università del Piemonte Orientale - Novara  
(15 Dicembre 1995)*

**Sergio Duca**

*Direttore di Neuroradiologia  
Ospedale Koelliker  
(14 Dicembre 2012)*

**Alessandro Levis**

*Primario Emerito di Ematologia  
Ospedale di Alessandria  
(14 Dicembre 2012)*

**Franco Mongini**

*Professore di Algologia  
Università di Torino  
(18 Dicembre 2018)*

**Mario Bo**

*Professore Aggregato di Geriatria  
Università di Torino  
(16 Dicembre 2016)*

**Sandro Potecchi**

*Docente al Politecnico di Torino  
(18 Dicembre 2018)*

**Alfredo Vecchione**

*Medico Competente  
del Ministero della Difesa  
(16 Dicembre 2016)*

**Gabriella Tanturri**

*Direttore S.S. Day Surgery  
Otorinolaringoiatria  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(18 Dicembre 2018)*

## **Soci Corrispondenti Esteri**

**Jean Pierre Changeux**

*Parigi  
(14 Giugno 1974)*

**Nicolas Westerhof**

*Amsterdam  
(18 Dicembre 1992)*

**Soldano Ferrone**

*New York  
(20 Maggio 1983)*

**Roberto Civitelli**

*St. Louis USA  
(17 Dicembre 2010)*

## Soci Emeriti

### Giuliano Maggi

*Professore Emerito di Chirurgia Toracica  
Università di Torino  
(23 Maggio 2006)*

### Pier Luigi Baima Bollone

*Professore Emerito di Medicina Legale  
Università di Torino  
(23 Giugno 2009)*

### Gian Luca Sannazzari

*Professore Emerito di Radioterapia  
Università di Torino  
(23 Maggio 2007)*

### Giuseppe Poli

*Professore di Patologia Generale  
Università di Torino  
(22 Febbraio 2010)*

### Giorgio Verme

*Primario Emerito di Gastroenterologia  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(23 Maggio 2007)*

### Nicola Riccardino

*Primario Emerito di Laboratorio,  
Analisi Chimiche e Microbiologiche  
A.O. Ordine Mauriziano di Torino  
(22 Febbraio 2010)*

### Edmondo Comino

*Primario Emerito di Radiologia  
A.O. San Giovanni Bosco di Torino  
(18 Giugno 2008)*

### Gian Franco Pagano

*Professore Emerito di Medicina Interna  
Università di Torino  
(14 Dicembre 2012)*

### Alessandro Pileri

*Professore Emerito di Ematologia  
Università di Torino  
(18 Giugno 2008)*

### Alberto Angeli

*Professore Emerito di Medicina Interna  
Università di Torino  
(12 Settembre 2014)*

### Giorgio Agati

*Primario Emerito di Radiologia  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(23 Gennaio 2009)*

### Giulio Preti

*Professore Onorario di Odontostomatologia  
Università di Torino  
(12 Settembre 2014)*

### Pier Giuseppe De Filippi

*Primario Emerito di Medicina Nucleare  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(23 Gennaio 2009)*

### Giovanni Bussolati

*Professore Emerito di Anatomia  
e Istologia Patologica  
Università di Torino  
(30 Giugno 2016)*

**Alessandro Calciati**

*Professore Emerito di Patologia Clinica  
Università di Torino  
(21 Settembre 2017)*

**Benedetto Terracini**

*Professore di Epidemiologia dei Tumori  
Umani  
Università di Torino  
(17 Ottobre 2019)*

**Alessandro Comandone**

*Primario di Oncologia  
A.S.L. Città di Torino  
(20 Aprile 2018)*

**Amalia Bosia**

*Professore Emerito di Biochimica  
Università di Torino  
(19 Gennaio 2021)*

**Paolo Arese**

*Professore Emerito di Biochimica  
Università di Torino  
(24 Maggio 2018)*

**Soci Benemeriti 2020**

Alberto Balocco

Luisa Papotti

Piero Bianucci

Giovanni Quaglia

Antonino Calvano

Ugo Riba

Vittorio Catolla

Aldo Rosso

Alessandro Chiales

Bartolomeo Salomone

Sandro Cuccu

Luca Settineri

Margherita Patti

Maurizio Severin

Matterino Dogliani

Elisabetta Strumia

Giuseppe Fraizzoli

Katia Tallone

Lionello Jona Celesia

Enrico Vergnano

Inigo Lopez de la Osa

Giorgio Vivalda

Raimondo Paletto

## Soci già Ordinari e Corrispondenti

**Antonio Amoroso**

*Professore di Genetica Medica  
Università di Torino*

**Roberto Frairia**

*Professore di Medicina Interna  
Università di Torino*

**Gian Paolo Busca**

*Professore di Clinica Otorinolaringoiatrica  
Università di Torino*

**Gianruggero Fronda**

*Primario di Chirurgia Generale  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino*

**Dario Cantino**

*Professore di Anatomia Umana Normale  
Università di Torino*

**Pietro Greco Lucchina**

*Primario Emerito di Cardiologia  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino*

**Giorgio Cortesina**

*Professore Emerito  
di Clinica Otorinolaringoiatrica  
Università di Torino*

**Mario Maritano**

*Primario Emerito di Anestesia e  
Rianimazione  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino*

**Massimo Crepet**

*Professore di Clinica delle Malattie  
del Lavoro  
Università di Padova*

**Mario Morea**

*Professore di Cardiochirurgia  
Università di Torino*

**Mario Dellepiane**

*Primario di Chirurgia Generale  
Ospedale Koelliker di Torino*

**Augusta Palmo**

*Primario Emerito di Dietetica e Nutrizione  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino*

**Giorgio Emanuelli**

*Professore Emerito di Medicina Interna  
Università di Torino*

**Giovanni Pisani**

*Primario Emerito di Radiologia  
Ospedale Maggiore di Novara*

**Carlo Faletti**

*Primario di Radiologia  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino*

**Ernesto Pozzi**

*Professore di Clinica delle Malattie  
dell'Apparato Respiratorio  
Università di Pavia*

**Guido Forni**

*Professore di Immunologia  
Università di Torino*

**Antonio Robecchi**

*Professore Emerito di Chirurgia Generale  
Università di Torino*

**Maria Giuseppina Robecchi**  
*Professore di Anatomia Umana Normale*  
*Università di Torino*

**Paolo Rossi**  
*Professore di Ortopedia e Traumatologia*  
*Università di Torino*

**Mauro Salizzoni**  
*Professore di Chirurgia Generale*  
*Università di Torino*

**Piero Sismondi**  
*Professore Emerito di Ostetricia*  
*e Ginecologia*  
*Università di Torino*

**Maria Luisa Soranzo**  
*Primario Emerito di Malattie Infettive*  
*Ospedale Amedeo di Savoia di Torino*

**Piergiorgio Strata**  
*Professore Emerito di Fisiologia Umana*  
*Università di Torino*

**Alessandro Tizzani**  
*Professore di Urologia*  
*Università di Torino*

**Gianpaolo Trevi**  
*Professore di Malattie dell'Apparato*  
*Cardiovascolare*  
*Università di Torino*

**Mariella Trovati**  
*Professore di Medicina Interna*  
*Università di Torino*

**Gian Carlo Ugazio**  
*Professore di Patologia Generale*  
*Università di Torino*

**Pierino Zardini**  
*Professore di Malattie*  
*dell'Apparato Cardiovascolare*  
*Università di Verona*



Per far fronte alle ingenti spese necessarie per installare l'ascensore della nostra storica sede in Via Po 18, è stata promossa fra i Soci e gli Amici dell'Accademia una sottoscrizione straordinaria alla quale hanno aderito, con piccole o grandi somme, le seguenti persone, alle quali va il più vivo ringraziamento per la generosità e la sensibilità dimostrate nei confronti dell'Accademia di Medicina:

*Giorgio Agati*  
*Massimo Aglietta*  
*Roberto Albera*  
*Massimo Angeli*  
*Paolo Arese*  
*Maria Grazia Bernengo*  
*Elio Berutti*  
*Mario Boccardo*  
*Filippo Bogetto*  
*Amalia Bosia*  
*Teresa Cammarota*  
*Giuseppe Carannante*  
*Stefano Carossa*  
*Adriano Chiò*  
*Alessandro Comandone*  
*Edmondo Comino*  
*Umberto Dianzani*  
*Claudio Fabris*  
*Franca Fagioli*  
*Dario Fontana*  
*Giulio Fornero*  
*Enrico Fusaro*  
*Maria Teresa Giordana*  
*Giancarlo Isaia*  
*Gianluca Isaia*  
*Santo Giuseppe Landolfo*  
*Carla Lavarini*

*Giuliano Maggi*  
*Sebastiano Marra*  
*Alessandro Mauro*  
*Franco Merletti*  
*Vittorio Modena*  
*Guido Monga*  
*Roberto Mutani*  
*Giovanni Muto*  
*Mario Nano*  
*Alessandro Negro Ponzi*  
*Alberto Piazza*  
*Giuseppe Poli*  
*Francesco Porpiglia*  
*Sandro Potecchi*  
*Nicola Riccardino*  
*Giuseppe Saglio*  
*Gianluca Sannazzari*  
*Anna Sapino*  
*Alberto Sartoris*  
*Francesco Scaroina*  
*Luigi Sena*  
*Piergiorgio Strata*  
*Piero Stratta*  
*Gabriella Tanturri*  
*Vincenzo Villari*  
*Elsa Viora*  
*Umberto Vitolo*



*Sedute dell'Accademia di Medicina – Anno 2020*

- 21 Gennaio*    **Inflammaging e longevità**  
*Introduce: Fabio MALAVASI*  
*Relatore: Claudio FRANCESCHI*
- 28 Gennaio*    **La rivoluzione digitale e la Medicina:  
epidemiologia, prevenzione e ricerca**  
*Introduce: Franco MERLETTI*  
*Relatore: Mario RASETTI*
- 11 Febbraio*    **La SLA: nuove terapie**  
*Introduce: Andriano CHIO'*  
*Relatori: Andrea CALVO*  
*Vincenzo SILANI*
- 19 Febbraio*    **La moderna chirurgia del pene:  
tecniche, indicazioni e risultati**  
*Introduce: Dario FONTANA*  
*Relatori: Luigi ROLLE*  
*Carlo CERUTI*

- 28 Maggio **WEBINAR**  
**La prevenzione e la terapia del coronavirus**  
*Introduce: Giancarlo ISAILA*  
*Relatori: Enzo MEDICO*  
**Coronavirus e Ipovitaminosi D**  
*Dario ROCCATELLO*  
*e Savino SCIASCIA*  
**Effetti del Tolicizumab nell'infezione severa**  
*Daniela SILENGO*  
*e Chiara BERTINO*  
**Testimonianza della loro esperienza nella rianimazione dell'Ospedale Giovanni Bosco**  
*Conclusione: Giovanni DI PERRI*
- 30 Settembre **Le terapie cellulari**  
*Introduce: Franca FAGIOLI*  
*Relatori: Luisa GIACCONE*  
*Franca FAGIOLI*
- 13 Ottobre **Ossigenoterapia iperbarica e necrosi avascolare ossea**  
*Introduce: Alessandro MASSE'*  
*Relatori: Lidio MAFFI*  
*Giuliano VEZZANI*
- 3 Novembre **Terapie ormonali in menopausa: storia e attualità**  
*Introduce: Giancarlo ISAILA*  
*Relatori: Carlo CAMPAGNOLI*  
*Mario GALLO*

*24 Novembre* SEDUTA INAUGURALE  
ANNO ACCADEMICO 2020/2021

**Artrite reumatoide:  
venti anni dopo i primi farmaci biologici**

*Introduce: Dario ROCCATELLO*

*Relatore: Carlomaurizio MONTECUCCO*

*1 Dicembre* SEDUTA CONGIUNTA CON  
L'ACCADEMIA DELLE SCIENZE  
E L'ACCADEMIA DI AGRICOLTURA DI TORINO

**Il cambiamento climatico:  
effetti sulla salute, sulla scienza e sull'agricoltura**

*Relatori: Paolo VINEIS*

*Elisa PALAZZI*

*Andrea SCHUBERT*

*Sedute Private*

*26 Febbraio* **Approvazione rendiconto consuntivo 2019  
e bilancio di previsione 2020**

*22 Dicembre* **Elezione di nuovi Soci**





PUBBLICAZIONI  
DELL'ACCADEMIA DI MEDICINA





## **RISORGERE DALLE CENERI: LA BIBLIOTECA DELL'ACCADEMIA DI MEDICINA**

*Alessandro Bargoni*

Mail: [alessandro.bargoni@unito.it](mailto:alessandro.bargoni@unito.it)

Un'istituzione culturale che ha alle sue spalle una attività ultra secolare, come l'Accademia di Medicina di Torino, deve possedere necessariamente una biblioteca. Infatti da un lato essa è il luogo di conservazione della degli studi, delle memorie, dell'attività pubblicistica dei suoi componenti e dall'altro della raccolta di molti testi e monografie a cui quella produzione fa di riferimento e si collega. La biblioteca, considerata in termini dinamici rappresenta il luogo delle fonti in colloquio tra loro, una rete di informazioni che nel loro insieme costituiscono cultura e sapere. Senza biblioteche non c'è sapere, non c'è cultura e non c'è neppure libertà. Infatti da sempre i tiranni considerano i libri strumenti pericolosi spesso sbarazzandosi di loro con il solito immutato, macabro rituale: gettandoli nel fuoco. Non a caso parlo di roghi perché anche la biblioteca dell'Accademia di Medicina di Torino, nel vortice della II guerra mondiale, venne completamente distrutta dall'incendio scoppiato nella notte tra l'8 e il 9 agosto del 1943 a seguito del bombardamento da parte della RAF. La tecnica dei bombardamenti alleati prevedeva dapprima il lancio di bombe dirompenti seguite da ordigni incendiari al fosforo o bidoni di benzina e fosforo. Quella notte tra gli obbiettivi più o meno casuali di edifici pubblici e privati, fu colpito da spezzoni incendiari il chiostro di San Francesco da Paola. Carlo Gamna, presidente in quegli anni, ricorda nel discorso di apertura dell'anno accademico, il 17 febbraio 1943, vale a dire sei mesi prima dell'incendio della biblioteca, che finalmente erano stati individuati i locali sicuri per il ricovero delle casse dei libri e si erano trovati i mezzi di trasporto per il trasloco. Si era anche stabilita la data. Pochi giorni prima ebbe luogo il bombardamento. La biblioteca che allora contava circa 103.000 volumi fu completamente distrutta. Anche il patrimonio archivistico relativo ai documenti dell'istituzione e agli importanti carteggi di alcuni suoi membri illustri andò in fumo.

Quanto l'Accademia sia sempre stata fortemente legata al patrimonio dei suoi libri lo si comprende fino dalle sue burrascose origini. Il nucleo dei volenterosi rappresentanti dell'arte sanitaria che diede vita nel 1819 ad una prima associazione medica, era fortemente interessato a svolgere attività di aggiornamento, di documentazione scientifica e di discussione critica delle novità che cominciavano ad apparire nei testi e nei periodici. Le difficoltà politiche imposte in epoca di Restaurazione non consentirono la costituzione di una vera associazione bensì il gruppo di medici interessati ad ampliare le loro conoscenze si riunivano regolarmente come redattori di due periodici da loro fondati e finanziati: il *Repertorio medico-chirurgico* e il *Bullettino del Consiglio Subalpino di Sanità* che sarà mutato poi in *Giornale fisico-medico del Piemonte*. Non deve stupire il fatto che si pubblicavano quasi esclusivamente recensioni di novità editoriali italiane e straniere. La Restaurazione aveva reso assai difficile la circolazione di opere a stampa sia tra i vari stati della penisola che quelle provenienti dall'estero. Inoltre i pochi libri che riuscivano a passare attraverso le maglie dei controlli avevano prezzi assai elevati. Fornire un servizio di ampie recensioni di opere medico-scientifiche era assai apprezzato dal pubblico dei lettori. Avevano assunto la direzione della redazione del *Giornale fisico-medico del Piemonte* il De Rolandis e Ricci mentre erano redattori fissi Bonacossa, Trompeo, Bertinatti, Borelli, Demaria, Demarchi, Garbiglietti, Venceslao Rolando, Fenoglio, Fiorito, Bonino. E ancora Bellingeri, Schina, Riberi e Pertusio. Il gruppo agiva in sostanza come un'accademia medica ritrovandosi periodicamente per le attività redazionali in casa di Demaria. Molti di questi nomi figurarono successivamente tra i soci "palesi", vale a dire approvati dall'autorità di pubblica sicurezza, come soci della privata Società medico-chirurgica che nel 1832 aveva finalmente ricevuto il placet dall'Autorità per la sua costituzione. In casa Demaria, sita in via dell'Accademia delle Scienze, i volumi acquistati a spese dei redattori e recensiti sulle loro riviste, assai probabilmente costituirono il nucleo originario della biblioteca della Società Medico Chirurgica che elesse successivamente la sua sede in via Po 18, in alcuni dei locali commerciali del piano terreno e che vi rimase fino al 1865 circa. Da allora la biblioteca della Società Medica, finalmente riconosciuta dallo stato, venne trasferita nei locali della vecchia biblioteca del Senato a Palazzo Madama, lasciata libera dal trasferimento degli organi istituzionali a Firenze. Nel 1891, venutisi a

liberare i locali occupati dall'Istituto di Fisiologia diretto da Angelo Mosso, grazie al loro trasferimento nei nuovi palazzi universitari del Valentino, questi furono assegnati alla Reale Accademia di Medicina che curò l'adattamento dei locali alle sue esigenze. Furono compiuti grandi lavori per recuperare gli spazi per la biblioteca e due sale di lettura; una dedicata al pubblico che la frequentava assai numeroso, e una riservata ai soci. Quarantamila volumi, tra cui numerose opere del XVI e XVII secolo nonché molti manoscritti antichi, furono trasferiti nella nuova biblioteca situata al secondo piano della manica Sud del convento di Minimi. Fu allestito un grande locale per le adunanze, oggi occupato dalla moderna biblioteca, situato al primo piano dell'edificio. In occasione della seduta inaugurale della nuova sede dell'Accademia il dieci dicembre 1893 Elsa Moleshott, figlia dello scienziato positivista, socio tra i più noti dell'Accademia, donò all'Istituzione l'intera biblioteca paterna, ricca di testi preziosi (più di tremila volumi). In quell'occasione fu scoperto un busto dello scienziato e posta una targa marmorea in ricordo dell'evento. Esattamente mezzo secolo dopo in una sera d'estate del 1943, fosforo e benzina piovuti dal cielo, ridussero in cenere la biblioteca dell'Accademia.

Propositi di ricostruzione furono manifestati subito dopo il rogo e nonostante i locali fossero impraticabili, con coraggio l'Accademia riprese le sue attività scientifiche presso l'aula di clinica medica del S. Giovanni incurante delle perduranti difficoltà del periodo di guerra. Fin dal '43 furono inoltrate le richieste al genio civile per la liquidazione dei danni di guerra e avviata la ricerca di fondi tra associati, mecenati torinesi e il coinvolgimento delle istituzioni pubbliche. Tra i primi giunse l'assegno della Società Anonima Farmaceutici Italia (Farmitalia) che donava dieci mila lire. Nel dicembre del 1946 il Presidente Luigi Ferrio ricordò con un discorso i cento anni dall'elevazione della Società Medico-Chirurgica a Reale Accademia, secondo la volontà del re Carlo Alberto avvenuta appunto nel 1846. Anche questa cerimonia si tenne nell'aula di clinica medica al San Giovanni. Ferrio con malinconico rimpianto ricordò «i libri preziosi, i manoscritti che non ci sono più, come ben 103.000 volumi, che sono andati perduti con preziose raccolte di periodici nostrani e stranieri, esemplari di opere mediche dei secoli XVI e XVII di valore inestimabile, monografie rare, trattati antichi e

recenti, busti, ritratti, ricordi cari di maestri scomparsi; tutto sarebbe da rifare ed è per la massima parte insostituibile».

Faticosamente grazie alle donazioni di numerosissimi soci o dei loro parenti, come fece la vedova del chirurgo Sebastiano Milone che donò la sua intera biblioteca, fu possibile raggiungere il numero di circa 15.000 volumi.

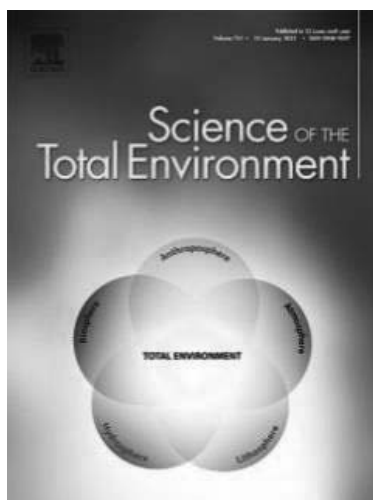
Ritornando alle tappe della ricostruzione della biblioteca, nel 1961 il Presidente Carlo Chiaudano dichiarò che finalmente era terminato l'ordinamento della biblioteca grazie all'impegno del socio bibliotecario e grande bibliofilo, Audo Gianotti. Egli poi lascerà in legato all'Accademia la sua biblioteca personale di grande collezionista, ricca di oltre mille esemplari di libri antichi, cinquecentine e incunaboli. Tuttavia mancava ancora un catalogo generale moderno e informatizzato del posseduto della biblioteca, compilato secondo le norme catalografiche del sistema bibliotecario nazionale. Alla fine degli anni '90 grazie ad un finanziamento ad hoc, elargito da una fondazione bancaria torinese, furono compilate le schede digitali di tutte le riviste e le monografie. Nel 2015 la biblioteca dell'Accademia è entrata a far parte del consorzio *biblioteche del polo della ricerca* in cui sono confluite tutte le biblioteche universitarie e la quasi totalità delle biblioteche specialistiche torinesi. In virtù di questa comunione operativa, esse si sono date regole comuni di omologazione dei cataloghi e delle politiche di gestione bibliotecaria. Tra queste regole vi è la necessità di contare sull'opera di un bibliotecario professionista periodicamente presente per la gestione e conservazione in generale dei libri e anche per la frequente necessità di aggiornare i cataloghi con le nuove donazioni che continuano a giungere all'Accademia. Sono infatti numerosi i soci che donano o lasciano in legato i migliori esemplari delle loro biblioteche personali.

Oggi la nostra biblioteca ha mutato vocazione. Non conserva più i testi aggiornati di numerose specialità medico-biologiche e testi scientifici di difficile reperimento. In piena era digitale la totalità della letteratura scientifica è ormai dematerializzata. La biblioteca si è dunque trasformata in biblioteca storica, custode della importante produzione scientifica dei suoi soci del passato e del loro mondo scientifico di riferimento. Si potrebbe così immaginare che in questa nuova vocazione

abbia rarefatto di molto i suoi frequentatori limitando l'accesso ai rari cultori di studi storico-medici e pochi altri appassionati. L'intensa attività di digitalizzazione dei testi antichi e la loro archiviazione in una grande piattaforma pubblica internazionale, in cui l'Accademia di Medicina ha il suo portale, dal mese di gennaio 2019 ha consentito di mettere a disposizione degli interessati un grande numero di monografie digitalizzate in continuo incremento, spesso opere rare e uniche nei cataloghi nazionali e internazionali. In questo modo le "visite" alla nostra biblioteca digitale, diretta proiezione nel web degli scaffali di via Po 18, sono aumentate a dismisura superando la media annuale dei 58.000 accessi. Naturalmente con l'aumento dei visitatori parallelamente si è ampliato il loro luogo di provenienza. Non è più una platea locale o al massimo nazionale, bensì è diventata planetaria. Infatti la maggioranza dei visitatori provengono dagli Stati Uniti e subito dopo dalla Cina. I libri della nostra biblioteca vivono così una nuova vita. Verrebbe forse fin troppo facile, ricordando l'incendio, la cenere dei libri e la nuova vita della biblioteca appropriarci del motto: *post fata resurgam*. Mi sembra, senza cadere in trionfalismi fuori luogo, che la biblioteca attraverso la volontà degli associati, abbia dato in verità prova di una capacità positiva di resistenza agli eventi avversi nel corso del tempo, fino a giungere ad una sua totale riorganizzazione che l'ha portata alla ribalta della cultura internazionale. Resistere quindi agli eventi contrari ma anche sapersi adattare per migliorare e per crescere. Non sono queste le virtù della Fenice?

## LA LUCE SOLARE CONTRIBUISCE AL CONTENIMENTO DELLE COMPLICANZE DEL COVID-19

*E' quanto emerge da un recente studio, pubblicato sulla rivista "Science of Total Environment" (<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143757>), coordinato da Giancarlo Isaia, Presidente dell'Accademia di Medicina di Torino, e da Henri Dièmoz dell'ARPA della Valle d'Aosta, che ha coinvolto ricercatori dell'ARPA (Agenzia regionale per l'ambiente), dell'ENEA (Ente Nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e l'ambiente), delle Università di Torino, Roma la Sapienza e Bologna e della Città della Salute e della Scienza di Torino.*



*Lo studio ha dimostrato la presenza di una correlazione molto significativa fra il numero di decessi e di pazienti affetti da COVID-19 nelle varie Regioni italiane nel periodo della prima ondata pandemica (febbraio-maggio 2020) con la quantità di radiazioni ultraviolette prodotte dal sole e valutate in ciascuna Regione nel periodo giugno-dicembre 2019 mediante un sofisticato sistema satellitare gestito dall'Istituto meteorologico olandese (TEMIS). Dallo studio è inoltre emersa una correlazione, sebbene meno significativa, anche con altre variabili ambientali (la temperatura dell'aria rilevata durante la pandemia), sociali (il numero di residenti in RSA) e cliniche (la mortalità media per malattie cardiovascolari e diabete). Tuttavia, fra tutte queste variabili, all'analisi multivariata la radiazione ultravioletta è risultata quella di maggiore peso statistico in quanto in grado*

*di influenzare per circa l'80% le manifestazioni cliniche del COVID-19. Questo importante studio ecologico, pur non escludendo, come dimostrato da altri ricercatori, un effetto diretto dei raggi ultravioletti sulla crescita virale, conferma precedenti risultati che avevano attribuito alla Vitamina D, sintetizzata nella cute per effetto della luce solare, un importante ruolo nel contenimento dell'infezione e delle sue complicanze cliniche. Di conseguenza, gli autori auspicano che vengano promosse campagne di salute pubblica per aumentare l'esposizione alla luce solare ed il consumo alimentare di cibi contenenti la Vitamina D o, in alternativa e sotto controllo medico, una adeguata supplementazione farmacologica, soprattutto nei soggetti anziani e fragili ed in quei Paesi, come l'Italia, ad elevata prevalenza di Ipvitaminosi D, come peraltro già sostenuto (link) nel marzo scorso da Giancarlo Isaia ed Enzo Medico dell'Università e dell'Accademia di Medicina di Torino.*

### **Titolo del lavoro**

Does solar ultraviolet radiation play a role in COVID-19 infection and deaths? An environmental ecological study in Italy

### **Autori:**

Giancarlo Isaia<sup>a</sup>, Henri Diémoz<sup>b</sup>, Francesco Maluta<sup>c</sup>, Ilias Fountoulakis<sup>b</sup>, Daniela Ceccon<sup>d</sup>, Alcide di Sarra<sup>e</sup>, Stefania Facta<sup>f</sup>, Francesca Fedele<sup>g</sup>, Giuseppe Lorenzetto<sup>h</sup>, Anna Maria Siani<sup>i</sup>, Gianluca Isaia<sup>l</sup>

<sup>a</sup>, Department of Medical Sciences, University of Turin and Academy of Medicine of Turin,

<sup>b</sup> Regional Environmental Protection Agency (ARPA), Valle d'Aosta,

<sup>c</sup> Department of Industrial Chemistry, University of Bologna,

<sup>d</sup> Provincial Environmental Protection Agency (APPA), Bolzano,

<sup>e</sup> Italian Agency for New Technologies, Energy and Sustainable Economic Development (ENEA),

<sup>f</sup> Regional Environmental Protection Agency (ARPA), Piemonte,

<sup>g</sup> Regional Environmental Protection Agency (ARPA), Puglia,

<sup>h</sup> Regional Environmental Protection Agency (ARPA), Veneto,

<sup>1</sup> Sapienza University of Rome, <sup>1</sup>Geriatrics and Metabolic Bone Diseases,  
AOU Città della Salute e della Scienza of Turin





## **VITAMINA D NELLA PREVENZIONE E NEL TRATTAMENTO DEL COVID-19: NUOVE EVIDENZE**

La pandemia da Coronavirus si è manifestata e diffusa con caratteristiche peculiari e, nonostante sia presente da circa un anno, la ricerca scientifica, orientata prevalentemente verso la sintesi di anticorpi specifici diretti sull'agente etiologico e la produzione di un vaccino, non ha fornito sufficienti conoscenze: poco si sa delle caratteristiche fisiopatologiche della malattia, dei meccanismi che ne favoriscono l'aggressione alla specie umana, dei target verso cui indirizzare un trattamento farmacologico, e, infine, neppure delle caratteristiche immunologiche del virus. Tutto ciò rende molto problematiche le strategie difensive, ad oggi di fatto limitate alle indiscutibili e fondamentali misure di distanziamento fisico e di igiene individuale.

Sulla base di queste premesse, ci permettiamo di richiamare l'attenzione delle Istituzioni, del mondo scientifico e dell'opinione pubblica su un aspetto, già sollevato nei mesi scorsi (Isaia G & Medico E, <https://doi:10.1007/s40520-020-01650-9>) che si è via via accreditato con numerose evidenze scientifiche: ci riferiamo alla carenza di vitamina D, della quale sono noti da tempo gli effetti sulla risposta immunitaria, sia innata che adattiva (Charoenngam N & Holick M, <https://doi.org/10.3390/nu12072097>) e che si sviluppa nei pazienti affetti da COVID-19 in conseguenza di differenti meccanismi fisiopatologici (Aygün H et al., <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01911-4>), ma forse anche a seguito di una ridotta disponibilità di 7-deidrocolesterolo e di conseguenza del suo metabolita colecalciferolo, per la marcata riduzione della colesterolemia osservata nei pazienti con forme moderate o severe di COVID-19 (Marcello A. et al., <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101682>).

Ad oggi è possibile reperire su PubMed circa 300 lavori, editi nel 2020, con oggetto il legame tra COVID-19 e vitamina D, condotti sia retrospettivamente (Meltzer D et al., <https://doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.19722>), che con metanalisi (Pereira M et al., <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>), che hanno confermato la presenza di ipovitaminosi D nella maggioranza dei pazienti affetti da COVID-19, soprattutto se in forma severa (Kohlmeier M et al., <https://doi:10.1136/bmjnph-2020-000096>) e di una più elevata mortalità (OR 3,87) ad essa associata (De Smet D et al., <https://doi:10.1093/ajcp/aqaa252>): tutti questi dati forniscono a nostro giudizio interessanti elementi di riflessione e di ripensamento su un intervento potenzialmente utile a tutta la popolazione anziana, che in Italia è in larga misura carente di vitamina D (Isaia G et al., <https://doi.org/10.1007/s00198-003-1390-7>). E' stata infatti largamente evidenziata, con un'unica eccezione riportata in un lavoro, peraltro non ancora pubblicato e condotto su pazienti in uno stadio molto avanzato della malattia (Murai IH et al., <https://doi.org/10.1101/2020.11.16.20232397>), l'utilità della somministrazione di Vitamina D (in prevalenza colecalciferolo) a pazienti COVID-19.

A scopo propositivo, abbiamo selezionato alcuni dati, ottenuti con adeguata sperimentazione clinica, che a nostro parere, nonostante alcuni limiti metodologici, sono degni di attenzione da parte delle autorità sanitarie, al fine di considerare l'utilizzo della Vitamina D sia per la prevenzione che per il trattamento dei pazienti COVID-19.

1) In uno studio osservazionale di 6 settimane su 154 pazienti, la prevalenza di soggetti ipovitaminosici D (<20 ng/mL) è risultata del 31,86% negli asintomatici e del 96,82% in quelli che sono stati poi ricoverati in terapia intensiva (Jain A et al., <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77093-z>)

2) In uno studio randomizzato su 76 pazienti oligosintomatici, la percentuale di soggetti per i quali è stato necessario, successivamente, il ricovero in terapia intensiva, è stata del 2% (1/50) se trattati con dosi elevate di calcifediolo e del 50% (13/26) nei pazienti non trattati (Castillo ME et al., <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>).

3) Uno studio retrospettivo su oltre 190.000 pazienti ha evidenziato la presenza di una significativa correlazione fra la bassa percentuale dei soggetti positivi alla malattia e più elevati livelli circolanti di 25OHD (Kaufman HW et al., <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>)

4) In 77 soggetti anziani ospedalizzati per COVID-19, la probabilità di sopravvivenza alla malattia, stimata con la curva di Kaplan–Meier, è risultata significativamente correlata con la somministrazione di colecalciferolo, assunto nell'anno precedente alla dose di 50.000 UI al mese, oppure di 80.000-100.000 UI per 2-3 mesi, oppure ancora di 80.000 UI al momento della diagnosi. (Annweiler G. et al., GERIA-COVID Study <https://doi.org/10.3390/nu12113377>)

5) Nei pazienti PCR-positivi per SARS-CoV-2, i livelli di vitamina D sono risultati significativamente minori ( $p=0.004$ ) rispetto a quelli dei pazienti PCR-negativi (dato poi confermato da altri lavori in termini di maggiore velocità di clearance virale e guarigione per coloro che hanno livelli ematici più elevati di vitamina D) (D'Avolio et al., <https://doi.org/10.3390/nu12051359>).

6) In una sperimentazione clinica su 40 pazienti asintomatici o paucisintomatici è stata osservata la negativizzazione della malattia nel 62,5% (10/16) dei pazienti trattati con alte dosi di colecalciferolo (60.000 UI/die per 7 giorni), contro il 20,8% (5/24) dei pazienti del gruppo di controllo. Nei pazienti trattati è stata inoltre riscontrata una riduzione significativa dei livelli plasmatici di fibrinogeno (Rastogi A. et al., SHADE Study <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139065>)

Sulla base dei risultati di questi e di altri studi, formuliamo le seguenti considerazioni:

1) Anche se sono necessari ulteriori studi controllati, la vitamina D sembra più efficace contro il COVID-19 (sia per la velocità di negativizzazione, sia per l'evoluzione benigna della malattia in caso di infezione) se somministrata con obiettivi di prevenzione (Balla M et al., <https://doi.org/10.1080/20009666.2020.1811074>), soprattutto nei soggetti anziani, fragili e istituzionalizzati.

2) Il target plasmatico minimo ottimale del 25(OH)D da raggiungere in ambito PREVENTIVO sarebbe di 40 ng/mL (Maghbooli Z. et al., <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239799>), per ottenere il quale occorre somministrare elevate dosi di colecalciferolo, anche in relazione ai livelli basali del paziente, e fino a 4000 UI/die (Arboleda JF & Urcuqui-Inchima S, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01523>)

3) In ambito TERAPEUTICO, gli studi randomizzati indicano l'utilità di un'unica somministrazione in bolo di 80.000 UI di colecalciferolo (N° 4, Annweiler G et al.), oppure di calcifediolo (0,532 mg il 1° giorno, 0,266 mg

il 3°, il 7° giorno e poi una volta alla settimana) (N° 2, Castillo ME et al.), oppure ancora di 60000 UI di colecalciferolo per 7 giorni, con l'obiettivo di raggiungere 50 ng/mL di 25 (OH)D (N° 6, Rastogi A et al.).

Nonostante questi ed altri dati, l'impiego della Vitamina D nella prevenzione e nella terapia del COVID-19 non è stato preso in considerazione, con la giustificazione dell'assenza di un'evidenza scientifica sufficiente, che invece, a differenza di altre vitamine o integratori, nei lavori più recenti sta a poco a poco emergendo. In Gran Bretagna invece, e prima ancora in Scozia, con disposizione governativa, (<https://www.theguardian.com/world/2020/nov/14/covid-uk-government-requests-guidance-on-vitamin-d-use>) è stata recentemente disposta la supplementazione di vitamina D a 2,7 milioni di soggetti a rischio di COVID-19 (gli anziani, la popolazione di colore e i residenti nelle RSA) con un'operazione che alla Camera dei Comuni è stata definita "*low-cost, zero-risk, potentially highly effective action*": ne è seguito un vivace dibattito scientifico, con qualche riserva espressa dal NICE (<https://www.nice.org.uk/advice/es28/resources/covid19-rapid-evidence-summary-vitamin-d-for-covid19-pdf-1158182526661>), ma con il sostegno della Royal Society of London (<https://doi.org/10.1098/rsos.201912>) (<https://doi.org/10.1098/rsos.201912>) che la definisce "*...seems nothing to lose and potentially much to gain*"

In conclusione, anche se l'utilità della Vitamina D nella prevenzione e nel trattamento del COVID-19 non è ancora del tutto ben definita, riteniamo che i dati che abbiamo sinteticamente riportato, suggeriscano un serio approfondimento in materia:

a) **con l'attivazione di una consensus conference e/o di uno studio clinico** randomizzato e controllato, promosso e supportato dallo Stato, sull'efficacia terapeutica della Vitamina D, a pazienti sintomatici o oligosintomatici, secondo uno dei seguenti schemi:

- Colecalciferolo per via orale 60.000 UI/die per 7 giorni consecutivi
- Colecalciferolo in monosomministrazione orale di 80.000 UI (nei pazienti anziani)
- Calcifediolo 0.532 mg nel giorno 1 e 0,266 mg nei giorni 3 e 7 e poi in monosomministrazione settimanale.

b) **Con la somministrazione preventiva** di Colecalciferolo orale (fino a 4000 UI/die) a soggetti a rischio di contagio (anziani, fragili, obesi, operatori

sanitari, congiunti di pazienti infetti, soggetti in comunità chiuse); segnaliamo che in questo ambito l'utilizzo della vitamina D non idrossilata, anche ad alte dosi, non presenta sostanziali effetti collaterali (Marcinowska-Suchowierska E et al. doi:10.3389/fendo.2018.00550), ed è comunque utile per correggere una situazione di specifica carenza generale della popolazione, soprattutto nel periodo invernale, indipendentemente dalla infezione da SARS-CoV-2.

A disposizione per ulteriori ragguagli, auspichiamo che questa nostra proposta, supportata da suggestive evidenze scientifiche, venga presa in seria considerazione e di conseguenza vengano assunti i provvedimenti ritenuti più opportuni.

**Hanno aderito al documento e dichiarato l'assenza di conflitti di interessi:**

1. **Giancarlo Isaia** Professore di Geriatria, Università di Torino e Presidente dell'Accademia di Medicina
2. **Antonio D'Avolio** Professore di Farmacologia, Università di Torino
3. **Donato Agnusdei** Endocrinologo, Siena
4. **Paolo Martino Allegri** Pediatra, Padova
5. **Fiorella Altruda** Professoressa di Genetica Molecolare, Università di Torino
6. **Alberto Angeli** Professore Emerito di Medicina Interna, Università di Torino
7. **Paolo Arese** Professore Emerito di Biochimica, Università di Torino
8. **Marco Astegiano** Responsabile ambulatori Gastroenterologia, Città della salute e della scienza di Torino
9. **Antonio Aversa** Professore di Endocrinologia, Università di Catanzaro
10. **Mario Barbagallo** Professore Ordinario di Geriatria, Università di Palermo
11. **Alessandro Bargoni** Professore di Storia della Medicina, Università di Torino

12. **Marta Baroni** Dirigente Medico di Geriatria, Azienda Ospedaliera di Perugia
13. **Chiara Bertino** Dirigente Medico di Anestesia e Rianimazione, ASL Città di Torino
14. **Luigi Biancone** Professore di Nefrologia, Università di Torino
15. **Aldo Biolcati** già Direttore di Geriatria Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore di Novara
16. **Ettore Bologna** Direttore Medico-scientifico della Fondazione Piera, Pietro e Giovanni Ferrero, Alba (CN)
17. **Amalia Bosia** Professoressa Emerita di Biochimica, Università di Torino
18. **Giacomo Matteo Bruno** Professore di Marketing and Communication, Università di Pavia
19. **Caterina Bucca** Professoressa di Pneumologia, Università di Torino
20. **Enrico Cacace** Reumatologo, Cagliari
21. **Riccardo Caccialanza** Direttore OUC Dietetica e Nutrizione Clinica, Policlinico S Matteo - Pavia
22. **Teresa Cammarota** Primario Emerito di Radiologia AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Vice Presidente dell'Accademia di Medicina
23. **Valentina Camozzi** Dirigente Medico di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera-Università di Padova
24. **Carlo Campagnoli** già Direttore Ginecologia Endocrinologica, Ospedale Sant'Anna di Torino
25. **Mario Campogrande** Primario Em. di Ostetr. e Ginecol. AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
26. **Massimiliano Caprio** Professore di Endocrinologia, Università telematica San Raffaele - Roma
27. **Antonino Catalano** Bone Specialist Centro polispecialistico Giovanni Paolo I - Viterbo
28. **Rossana Cavallo** Professoressa di Microbiologia, Università di Torino

29. **Paolo Cavallo Perin** Professore di Medicina Interna, Università di Torino
30. **Carlo Ceruti** Professore di Urologia, Università di Torino
31. **Alberto Cester** Geriatra, già Direttore del Dipartimento Medico, AULSS 3 Dolo Mirano (VE)
32. **Adriano Chiò** Professore di Neurologia, Università di Torino
33. **Anna Ciampolillo** Endocrinologa, Bari
34. **Arrigo Cicero** Professore di Scienze dietologiche applicate, Università di Bologna
35. **Carlo Cisari** Fisiatra, Primario Emerito AOU Maggiore di Novara
36. **Annamaria Colao** Professoressa di Endocrinologia, Università di Napoli
37. **Alessandro Comandone** Primario di Oncologia, ASL Città di Torino
38. **Luca Cordero di Montezemolo** Professore di Pediatria, Università di Torino
39. **Fausto Crapanzano** Responsabile UOC di Riabilitazione, ASP di Agrigento
40. **Sonia Cristallini** Endocrinologa, Perugia
41. **Flora D'Ambrosio** Fisiatra, INRCA-IRCCS, Ancona
42. **Giovanni D'Avola** Reumatologo, UOC Medicina, Presidio Ospedaliero Acireale (CT)
43. **Christina Del Prete** Farmacista, Lugano (CH)
44. **Giuseppe De Renzi** Responsabile Microbiologia Laboratorio Analisi, AOU San Luigi Orbassano (TO)
45. **Carlo de Sanctis** Primario Emerito di Endocrinologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
46. **Umberto Dianzani** Professore di Immunologia, Università del Piemonte Orientale
47. **Francesco Di Carlo** Professore Emerito di Farmacologia, Università di Torino

48. **Ombretta Di Munno** Professoressa di Reumatologia, Università di Pisa
49. **Fabio Di Salvo** Ortopedico, Direttore Sanitario Centro Medico polispecialistico SANICAM, Palermo
50. **Fabio Di Stefano** Direttore SC di Geriatria, Ospedale di Omegna (VB)
51. **Marco Di Stefano** Dirigente Medico di Geriatria, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
52. **Ligia Dominguez** Professoressa di Geriatria, Università di Palermo
53. **Pier Paolo Donadio** già Direttore del Dip. di Anestesia, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
54. **Francesco Dotta** Professore di Endocrinologia, Università di Siena
55. **Andrea Fabbri** Professore di Endocrinologia, Università di Roma Tor Vergata
56. **Stefania Falcone** Endocrinologa, Ospedale CTO Alesini - Roma
57. **Roberto Fantozzi** Professore di Farmacologia, Università di Torino
58. **Enrica Favaro** Medico e Biotecnologa, Tecnica laureata Università di Torino
59. **Riccardo Ferracini** Professore di Ortopedia, Università di Genova
60. **Elisabetta Ferretti** Professoressa di Patologia Generale, Università Sapienza di Roma
61. **Maria Teresa Fierro** Professoressa di Dermatologia, Università di Torino
62. **Etta Finocchiaro** Dir. Med. Dietetica e Nutrizione Clinica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
63. **Stefano Flangini** Chirurgo generale e vascolare, Direttore Sanitario Centro Kinesis - Legnago (VR)
64. **Carlo Foresta** Professore di Endocrinologia, Università di Padova



65. **Giulio Fornero** Direttore Sanitario, Camminare insieme -Torino
66. **Guido Forni** Immunologo, Socio dell'Accademia Nazionale dei Lincei - Torino
67. **Cristiano Maria Francucci** Endocrinologo, INRCA-IRCCS Ancona
68. **Roberta Fruttero** Professoressa di Chimica Farmaceutica, Università di Torino
69. **Enrico Fusaro** Primario di Reumatologia, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
70. **Alessandro Gaetini** Professore di Chirurgia Generale, Università di Torino
71. **Luca Gallelli** Professore di Farmacologia, Università di Catanzaro
72. **Maria Alessandra Gardini** Endocrinologa, ASL Roma 3
73. **Guido Gasparri** Professore di Chirurgia Generale, Università di Torino
74. **Agostino Gaudio** Professore di Medicina Interna, Università di Catania
75. **Gilberta Giacchetti** Dirigente medico di Endocrinologia, AOU Ospedali Riuniti di Ancona
76. **Stefano Gonnelli** Professore di Medicina Interna, Università di Siena
77. **Maria Grano** Professoressa di Istologia, Università di Bari
78. **Marco Infante** Professore di Endocrinologia, Università UniCamillus di Roma
79. **Gianluca Isaia** Dirigente Medico di Geriatria, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
80. **Concetta Laurentaci** Fisiatra, UOC di Medicina Fisica e Riabilitativa - Ospedale di Matera
81. **Giulia Letizia Mauro** Professoressa di Medicina Fisica e Riabilitativa, Università di Palermo
82. **Paolo Limone** Direttore SC di Endocrinologia, Ospedale Mauriziano di Torino

83. **Rosalia Liuzza** Nutrizionista, Servizio Igiene Alimenti Nutrizione ATS Monza/Brianza
84. **Sergio Livigni** Direttore SC Anestesia e Rianimazione, Ospedale Giovanni Bosco di Torino
85. **Lidio Maffi** Medicina Subacquea e Iperbarica, Direttore Sanitario OTIP Torino
86. **Stefania Maggi** Dirigente di ricerca CNR, Istituto di Neuroscienze - Sezione di Padova-Invecchiamento.
87. **Maurizio Maggiorotti** Ortopedico, Segretario Generale Federazione Italiana Ossigeno-Ozono, Roma
88. **Fabio Malavasi** Professore Emerito di Genetica Medica, Università di Torino
89. **Martino Marangella** Primario Emerito di Nefrologia, Ospedale Mauriziano Umberto I di Torino
90. **Niccolò Marchionni** Professore di Geriatria, Università di Firenze
91. **Alessandro Massè** Professore di Ortopedia, Università di Torino
92. **Alberto Mattioda** Fisiatra, Presidio Ospedaliero Beata Vergine Consolata – San Maurizio Canavese (TO)
93. **Patrizia Mecocci** Professoressa di Gerontologia e Geriatria, Università d Perugia
94. **Enzo Medico** Professore di Istologia, Università di Torino,
95. **Sivia Migliaccio** Professoressa di Scienze Tecniche Applicate, Università Foro Italico di Roma
96. **Marco Alessandro Minetto** Professore di Medicina Fisica e Riabilitazione, Università di Torino
97. **Giovanni Minisola** Reumatologo, Presidente Emerito SIR e Direttore Scientifico Fondazione “San Camillo-Forlanini” – Roma
98. **Vittorio Modena** Primario Emerito di Reumatologia, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
99. **Enrico Montanari** Specialista in psicologia clinica, Direttore scientifico di Elisir di Salute - Bologna

100. **Fabio Monzani** Professore di Geriatria, Università di Pisa
101. **Francesco Morabito** Igienista, Direttore Sanitario CIDIMU – Alba (CN)
102. **Maria Morello** Biologa, Ricercatore Universitario Università di Tor Vergata - Roma
103. **Elisabetta Morini** Dirigente Medico di Endocrinologia, IRCCS "Bonino Pulejo" – Messina
104. **Roberto Mutani**, Professore di Neurologia, Università di Torino
105. **Mario Nano** Professore di Chirurgia Generale, Università di Torino
106. **Fabio Orlandi** Professore di Endocrinologia, Università di Torino
107. **Vincenzo Ortore** Ginecologo, Responsabile ambulatorio osteoporosi AIED – Roma
108. **Antonio Palma** Pediatra, già Aiuto Corresponsabile Ospedale di Melegnano (MI)
109. **Luigi Maria Pernigotti** Primario Emerito di Geriatria, A.O. Città d Torino
110. **Alberto Piazza** Professore Emerito di Genetica Medica, Università di Torino
111. **Giampiero Pietrocola** Professore di Biochimica, Università di Pavia
112. **Luca Pietrogrande** Professore di Ortopedia, Università di Milano
113. **Giuseppe Poli** Professore di Patologia Generale, Università di Torino
114. **Francesco Porpiglia** Professore di Urologia, Università di Torino
115. **Patrizia Presbitero** Primario di Cardiologia interventistica, Istituto clinico Humanitas di Rozzano (MI)
116. **Pietro Quaglino** Professore di Dermatologia, Università di Torino
117. **Ugo Ramenghi** Professore di Pediatria, Università di Torino

118. **Zoraide Ranieri** Neuropsichiatra infantile, Asst dei santi Paolo e Carlo di Milano
119. **Daniele Regge** Professore di Radiologia, Università di Torino
120. **Ugo Riba** Angiologo, Presidente Gruppo CIDIMU di Torino
121. **Giovanni Renato Riccardi** Fisiatra, INRCA-IRCCS Ancona
122. **Giovanni Ricevuti** Professore di Geriatria, Università di Pavia
123. **Simonetta Rindi** Professoressa di Biochimica, Università di Pavia
124. **Dario Roccatello** Professore di Nefrologia, Università di Torino
125. **Alfredo Romeo** Fisiatra, UOC Medicina Fisica e Riabilitazione ASP Siracusa
126. **Vanessa Ronconi** Malattie Metaboliche e Diabetologia ASUR Marche, AV 2 Jesi (AN)
127. **Floriano Rosina** Gastroenterologo, Torino
128. **Carmelinda Ruggiero** Professoressa di Geriatria, Università di Perugia
129. **Giuseppe Saglio** Professore di Ematologia, Università di Torino
130. **Sergio Salomone** Ortopedico, Direttore Sanitario Centro Medico Polispecialistico L'Emiro, Palermo
131. **Anna Sapino** Professoressa di Anatomia e Istologia Patologica, Università di Torino
132. **Leonardo Sartori** Professore di Medicina Interna, Università di Padova
133. **Francesco Scarnati** Ortopedico, Centro Medilab, Taverna di Montalto (CS)
134. **Francesco Scaroina** Primario Emerito di Medicina Generale, AOU Città di Torino
135. **Giuseppe Segoloni** Professore di Nefrologia, Università di Torino

136. **Luigi Massimino Sena** Professore di Patologia Generale, Università di Torino
137. **Umberto Senin** Professore Emerito di Gerontologia e Geriatria, Università di Perugia
138. **Mario Sfrappini** Direttore del Dip. Medico e della U.O.C. di Geriatria ASUR MARCHE
139. **Endrit Shahini** Gastroenterologo-endoscopista, Candiolo Cancer Institute-IRCCS (TO)
140. **Daniela Silengo** Dirigente Medico di Anestesia e Rianimazione, ASL Città di Torino
141. **Alberto Silvestri** Dirigente medico di Medicina Interna, ASO Santa Croce e Carle di Cuneo
142. **Giovanni Spera** già Professore di Medicina Interna e Endocrinologia, Sapienza Università di Roma
143. **Piero Stratta** Professore di Nefrologia, Università del Piemonte Orientale
144. **Loredana Sutura** Geriatra, Clinica Triolo-Zencia Palermo
145. **Laura Tafaro** Professoressa di Geriatria, Sapienza Università di Roma
146. **Gabriella Tanturri** ORL, già Direttrice SS Day Surgery, Città della Salute e della Scienza di Torino
147. **Fabio Massimo Olivieri** Reumatologo, Casa di cura La Madonnina di Milano
148. **Luigi Vaira** Direttore Sanitario, Clinica Brignone di Rivoli (TO)
149. **Alessandro Vercelli** Professore di Anatomia Umana, Università di Torino
150. **Nicola Veronese** Ricercatore di Medicina Interna e Geriatria, Università di Palermo
151. **Fabio Vescini** Dirigente Medico di Endocrinologia, AOU Santa Maria della Misericordia Udine
152. **Roberto Vettor** Professore di Medicina Interna, Università di Padova

153. **Paula Villalba Fabiano** Endocrinologa, ASL Frosinone-Latina
154. **Enzo Villari** Direttore SC Psichiatria, Città della Salute e della Scienza di Torino
155. **Elsa Viora** Ginecologa, Ecografia e diagnosi prenatale, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
156. **Umberto Vitolo** Ematologo, Candiolo Cancer Institute-IRCCS (TO)

**Nota: Le sottoscrizioni sono a titolo personale, senza il coinvolgimento delle rispettive Istituzioni di riferimento**

**Torino, 03 Dicembre 2020**

**Nota degli autori**

Il documento è stato pubblicato come “Opinion Paper” sulla rivista *Pharmadvances*, organo ufficiale della Società Italiana di Farmacologia

Titolo: VITAMIN D IN THE COVID-19 PREVENTION AND TREATMENT: EMERGING EVIDENCE

Autori: A. D’Avolio, G. Isaia, on behalf of COVID-Vitamin D Study Group, Accademia di Medicina di Torino

[https://doi: 10.36118/pharmadvances.2021.01](https://doi.org/10.36118/pharmadvances.2021.01)

AD & GI



RELAZIONI PRESENTATE  
NELLE SEDUTE ORDINARIE





**RELAZIONE DEL PRESIDENTE ALLA SEDUTA INAUGURALE  
DEL 178° ANNO ACCADEMICO DELL'ACCADEMIA DI  
MEDICINA  
ANNO 2020/2021**

Gentili Colleghe, Cari Colleghi,

Anche a nome dei Colleghi dell'Ufficio di Presidenza, rivolgo un caloroso benvenuto ed un vivo ringraziamento per essere intervenuti, sebbene in maniera virtuale, a questa inaugurazione del 178° Anno Accademico dell'Accademia di Medicina. Credo che sia la prima volta che questa importante cerimonia inaugurale non si svolge nella nostra bellissima aula magna in Via Po, 18, senza la possibilità di incontrare vecchi e nuovi amici e senza la soddisfazione per i relatori di ricevere il meritato applauso al termine dei loro interventi. Tutto ciò è surreale, ma purtroppo ci dobbiamo adattare e l'Accademia, che ha visto nella sua storia 3 guerre di indipendenza, due guerre mondiali, epidemie, terremoti, alluvioni e chissà quali altre catastrofi, saprà resistere e sopravvivere anche in questa circostanza.

Descriverò ora sinteticamente le principali attività realizzate nell'anno passato e le strategie che abbiamo in animo di sviluppare nel prossimo anno.

### **Riunioni Scientifiche**

Nell'anno accademico appena concluso non ci è stato purtroppo possibile ottemperare alla prevista programmazione delle tradizionali riunioni a causa dei ben noti provvedimenti che hanno notevolmente limitato le nostre attività; ciononostante, volendo a tutti i costi mantenere i contatti con i Soci e con gli Amici che ci seguono da anni, e garantire insieme la loro sicurezza, abbiamo attivato un sistema di comunicazione via web, iniziando con una riunione straordinaria e sperimentale che si è tenuta il 28 Maggio 2020 dal titolo "La prevenzione e la terapia del coronavirus": dei 18 incontri previsti, ne abbiamo potuto realizzare soltanto 9 di cui 4 anche o soltanto con modalità webinar. Nonostante le restrizioni a cui abbiamo ottemperato con sofferenza, ma anche nella condivisa consapevolezza della loro necessità, la frequenza alle riunioni si è mantenuta soddisfacente e, approfittando dell'esperienza maturata, stiamo considerando questa nuova modalità di

comunicazione non più come sperimentale, ma come una modalità da affiancare regolarmente alle riunioni in sede, per dare la possibilità ai Colleghi che per vari motivi non potessero intervenire di persona, di parteciparvi comunque. Nel complesso, nonostante alcune iniziali e comprensibili difficoltà tecniche, possiamo considerarci molto soddisfatti, anche se la trasmissione a distanza non potrà mai sostituire le tradizionali riunioni in presenza. Vorrei qui ringraziare l'Università per averci consentito di usufruire della connessione alla piattaforma Webex ed il prof Bargoni che ha curato da vicino questa complessa operazione. Ringrazio anche tutti i Relatori che hanno accettato di intervenire da remoto, oppure nella nostra Aula senza pubblico, per essersi prestati a sperimentare questo nuovo approccio comunicativo. Ringrazio infine i componenti della Commissione Scientifica, Alberto Angeli, Mario Campogrande, Paolo Cavallo Perin, Dario Fontana, Patrizia Presbitero, Giuseppe Poli e Piero Stratta che hanno attivamente contribuito alla messa a punto del programma scientifico, proponendone i relativi argomenti e contribuendo anche all'organizzazione operativa degli incontri.

### **Altre Attività Scientifiche**

Per raggiungere meglio i nostri obiettivi statuari non ci siano tuttavia limitati all'organizzazione delle tradizionali sedute istituzionali, ma abbiamo cercato di estendere il nostro interesse anche in altre attività che ora vado rapidamente ad descrivervi:

- L'Accademia di Medicina ha patrocinato nel 2020 6 convegni e corsi di aggiornamento, uno dei quali si è tenuto nella nostra sede: vorrei qui ricordare che la nostra Aula Magna è sempre a disposizione dei Soci, ma anche di altri Colleghi che avessero interesse ad utilizzarla, rendendo così l'Accademia un punto di riferimento importante della cultura medica piemontese
- Un incontro che ci ha particolarmente soddisfatto è stato quello con Piero Angela al quale il 15 Gennaio 2020 abbiamo conferito il diploma di Socio Onorario per i suoi enormi meriti nel campo della comunicazione scientifica. Pur non avendo potuto ospitare tutte le persone che avrebbero voluto incontrarlo, è stata veramente una serata di grande emozione e di spessore umano e scientifico.
- Considerando che l'Accademia di Medicina svolse in passato il ruolo di organo consulente dello Stato in campo sanitario, ruolo che venne

conservato fino alla promulgazione della legge di riorganizzazione amministrativa del Regno d'Italia, la "Legge Ricasoli"(20 marzo 1865), anche in occasione della pandemia da coronavirus ci siamo interrogati su quale potesse essere il nostro modesto contributo: a tal fine, abbiamo richiesto ai Colleghi di manifestare liberamente opinioni, proposte, criticità e progetti, tutti ora pubblicati sul sito dell'Accademia e sul nostro Giornale in distribuzione da oggi, dalla sintesi dei quali è scaturito un documento, articolato in 10 punti che abbiamo voluto indirizzare con spirito costruttivo agli operatori sanitari, agli amministratori ed all'opinione pubblica, con l'auspicio sia di contribuire a contrastare con maggiore efficacia future e non improbabili pandemie, sia di suggerire provvedimenti atti a migliorare il livello del SSN che in questa occasione ha mostrato evidenti criticità.

- Sempre al fine di fornire un contributo di idee e di proposte al contenimento della pandemia, insieme al Prof Enzo Medico dell'Università di Torino abbiamo predisposto un documento "Possibile ruolo preventivo e terapeutico della Vitamina D nella gestione della pandemia da COVID-19" che, dopo essere stato esaminato ed emendato da molti Soci, è stato pubblicato sui siti web dell'Università e dell'Accademia: ne è seguita una risonanza del tutto impreveduta che si è concretizzata in centinaia di citazioni giornalistiche (cartacee, TV e web), anche a livello internazionale, ed in alcuni interventi via web su questo specifico argomento richiesteci da Cile, dal Portogallo, dalla Spagna e naturalmente dall'Italia. Ritengo che questa operazione, al di là del merito, sia perfettamente in linea con la mission dell'Accademia, in quanto ha contribuito ad attivare un dibattito scientifico su questa malattia che presenta ancora numerosi punti oscuri.
- In continuità con quanto accennato al punto precedente, abbiamo recentemente pubblicato sulla rivista "Science of the Total Environment" un articolo, in cui l'Accademia di Medicina appare come sponsor, dal titolo "Does solar ultraviolet radiation play a role in COVID-19 infection and deaths? An environmental ecological study in Italy (<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143757>) al quale hanno partecipato ricercatori dell'Università di Bologna e di Sapienza Università di Roma, dell'ENEA (Agenzia Nazionale per le Nuove Tecnologie, l'Energia e lo Sviluppo Economico Sostenibile), della Città della Salute e della Scienza di Torino e delle Agenzie per la Protezione dell'Ambiente (ARPA) di Alto Adige, Veneto, Piemonte e Puglia. Lo

studio ha evidenziato una correlazione statisticamente molto significativa, durante il periodo della prima ondata pandemica (febbraio-maggio 2020), fra il numero di decessi e di pazienti affetti da COVID-19 in ciascuna regione italiana e l'intensità della radiazione ultravioletta (UV) solare, valutata alla superficie terrestre, in tutte le regioni, mediante rilevazioni sia satellitari che al suolo. I risultati di questo studio, ci hanno indotto a formulare l'auspicio che, al fine di compensare l'ipovitaminosi D, molto diffusa nel nostro Paese, vengano organizzate campagne di sensibilizzazione dell'opinione pubblica sugli effetti, sia positivi che negativi, dell'esposizione alla radiazione solare e sul consumo alimentare di cibi contenenti la vitamina D, oppure la sua supplementazione farmacologica, sempre sotto controllo medico, così come sta avvenendo nel Regno Unito. Vorrei qui ringraziare i coautori uno ad uno per la serietà e l'impegno profuso in questo lavoro che ha già ottenuto molte citazioni a livello internazionale: Henri Diémoz, Francesco Maluta, Ilias Fountoulakis, Daniela Ceccon, Alcide di Sarra, Stefania Facta, Francesca Fedele, Giuseppe Lorenzetto, Anna Maria Siani, Gianluca Isaia

- Stiamo attivamente lavorando con la Fondazione Ferrero, nell'ambito di una collaborazione già in essere da molti anni, alla definizione del programma del convegno che si svolgerà ad Alba dal 10 al 13 Novembre 2021 dal titolo "Invecchiamento di successo 2021" le cui precedenti edizioni hanno riscosso un grandissimo successo sia di partecipazione, sia per la qualità dei relatori ed il livello scientifico dei loro interventi. Ringrazio il Socio Ordinario Ettore Bologna e il Socio Benemerito Bartolomeo Salomone per il coinvolgimento dell'Accademia e la sempre impeccabile organizzazione scientifica e logistica
  - E' proseguita la tradizionale collaborazione con le Accademie delle Scienze e di Agricoltura, che non si è limitata alla tradizionale seduta congiunta, che quest'anno, titolata "Il cambiamento climatico: effetti sulla salute, sulla scienza e sull'agricoltura" si terrà da remoto fra alcuni giorni, il 1 Dicembre 2021, ma che è proseguita con il consolidamento di un'alleanza organica, soprattutto con l'Accademia delle Scienze, di cui vorrei ringraziare il Presidente Massimo Mori, che si è concretizzata:
- a) Nel ciclo di conferenze di educazione sanitaria titolato "Scienze & Salute", rivolte alla popolazione generale, focalizzate sulle

problematiche sociali e sanitarie dell'invecchiamento e supportate dalla Bioindustry Park di Colletterto Giacosa.

- b) Nella collaborazione alla Biennale di Tecnologia, promosso dal Politecnico di Torino, nel corso del quale Daniele Regge ci ha rappresentato con una relazione alla tavola rotonda "Intelligenza artificiale: questione di vita o di morte?"

### **Attività formativa**

Purtroppo a causa delle restrizioni indotte dalla pandemia, gli incontri programmati dal Dott Scaroia con gli Studenti di Medicina dell'Università di Torino in collaborazione con il SISIM non si sono concretizzati, come pure non si è potuta realizzare l'ADE in collaborazione con l'Università del Piemonte Orientale dal titolo "Il Medico moderno fra sistema e paziente".

### **Attività di comunicazione**

Abbiamo proseguito nell'articolata e capillare azione di comunicazione anzitutto con la pubblicazione del nostro secolare Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino di cui è da oggi disponibile ed a vostra disposizione l'edizione di quest'anno, la 182ma: vorrei qui ringraziare tutti gli Autori, il Comitato di Redazione, gli Assistenti Editoriali Paolo Arese e Lorenzo Marchese e i giovani medici che hanno attivamente collaborato per la messa punto degli elaborati, ma anche la tipografia Bodrato che da anni cura la veste tipografica del volume.

Inoltre, per raggiungere l'obiettivo di portare a conoscenza delle nostre iniziative il maggior numero possibile di persone, ma anche per ricevere da esse utili suggerimenti, abbiamo intensificato la trasmissione dei nostri messaggi utilizzando le moderne tecnologie di social network, continuando ad inviare via e-mail le newsletter a cadenza mensile e gli abstract prima di ogni riunione scientifica; abbiamo in tal modo sistematicamente diffuso le notizie delle nostre iniziative su vari siti web, a cominciare ovviamente dal nostro, interagendo con migliaia di persone, in maggioranza Medici, che vengono regolarmente informate sulle nostre iniziative.

### **Situazione economica**

Dopo anni di sofferenza e di difficoltà economiche, siamo riusciti, con il supporto di numerosi amici, a mettere i nostri conti in una condizione di soddisfacente sicurezza: grazie ai generosi contributi ricevuti dal gruppo Humanitas, da Vini Batasiolo, dal gruppo CIDIMU-RIBA, dalla Fondazione Ferrero, da Technologic, dal gruppo Santa Croce, da Caffè Vergnano, dall'Istituto Fisioterapico di Torino, dalla Symposium, dalla Banca Fideuram, dal Rotary club di Torino abbiamo potuto disporre di risorse che, aggiungendosi alle quote associative, al contributo annuale del Ministero per i beni e le attività culturali ed al 5%, ci hanno permesso di affrontare con maggiore tranquillità le spese correnti. Abbiamo inoltre ricevuto contributi per progetti finalizzati, dalla Fondazione CRT e dalla Regione Piemonte. Ringrazio tutte le persone e le Aziende che ci hanno supportato con generose e mai condizionanti donazioni,

### **Situazione edilizia**

Anche su questo versante le notizie sono molto positive in quanto a giorni verrà attivato il cantiere per la ristrutturazione dell'androne che, come tutti sanno, da decenni versa in uno stato di deplorabile fatiscenza: grazie alla libera sottoscrizione fra i Soci e gli Amici dell'Accademia, i cui nominativi sono pubblicati sul sito e sul nostro giornale, ed al generoso contributo della Fondazione CRT si risolverà questo annoso problema: con l'occasione, verranno anche riposizionati gli antichi affreschi del Guidobono, ristrutturati grazie al contributo della banca Fideuram e del Rotary Club di Torino e si regolamenterà l'accesso al cortile che auspichiamo venga a breve riportato all'antico splendore.

Vorrei ringraziare tutte le persone che hanno contribuito al raggiungimento di questo importante obiettivo, in particolare il Prof Giovanni Quaglia, Presidente della Fondazione CRT e nostro Socio Benemerito, Alessandro Chiales, Presidente dell'Associazione dei commercianti di Via Po

Restano ora due problemi che ci proponiamo di risolvere nel prossimo anno:

- a) La messa in opera di un ascensore, di cui abbiamo già predisposto il progetto esecutivo, che intendiamo installare nel cortile.

- b) La sistemazione del tetto dell'edificio che, non garantendo l'impermeabilità della copertura, va incontro ad infiltrazioni di acqua nei locali sottostanti, con danni alle pareti e all'impianto elettrico: purtroppo l'interlocuzione con il Comune di Torino, proprietario dell'immobile, si è temporaneamente interrotta, forse anche per l'imminenza delle elezioni amministrative, ma assicuriamo ogni sforzo per riprenderla e per risolvere anche questo problema.

### **Attività della Biblioteca**

La conservazione e la valorizzazione del nostro patrimonio librario rappresenta un importante compito statutario a cui teniamo molto: per stare al passo con i tempi abbiamo da anni intrapreso un'attività di riproduzione dei testi più significativi e importanti trasferendoli in digitale e, cosa da un lato di enorme rilievo mediatico e dall'altro di importante valore culturale, grazie all'impegno di Paolo Arese e di Alessandro Bargoni, abbiamo depositato ad oggi, esattamente 1.334 volumi nel Repository americano Internet Archives che, considerata la consistenza e la qualità del nostro posseduto, ha aperto un portale dedicato all'Academy of Medicine of Turin (<http://web.archive.org/>). Il dato che conferma il successo indiscusso di questa operazione è rappresentato dal numero di visitatori virtuali provenienti da tutto il mondo che giornalmente consultano i nostri volumi. Negli ultimi 18 mesi (aprile 2019 - ottobre 2020) abbiamo annoverato 54.400 presenze con una media di circa 2.800 visite al mese. E' estremamente interessante osservare la provenienza dei visitatori che leggono e scaricano i nostri libri; la netta maggioranza di essi, ad ottobre 2020, è rappresentata da studiosi non italiani, 2.905, contro 178 italiani.

Questo dimostra in modo inconfutabile che la biblioteca dell'Accademia, che si finanzia anche con lavori di digitalizzazione per conto di altri Enti o di privati, rappresenta oggi una fonte di materiale librario e di documentazione di grande valore per studiosi e ricercatori in campo medico e scientifico di tutto il mondo. Il nostro ruolo di custodi di questo patrimonio scientifico-medico non si limita a metterlo a disposizione del territorio locale (54 visite da postazioni piemontesi) bensì ormai siamo realmente diventati un punto di riferimento internazionale. Ciò è stato reso possibile anche a seguito della conclusione nel mese di giugno del riordino, del restauro e della digitalizzazione del fondo Pio Foà, che conta circa 300.000 documenti, finanziato dalla Regione Piemonte; vorrei anche segnalare che la nostra

Biblioteca ha ricevuto numerose donazioni di libri da Soci come il fondo Grignolo (dono del prof. Federico Grignolo). e da soggetti non associati, tra cui spiccano circa 500 "glosse ippocratiche" e la collezione delle annate del "Gazzetta delle Cliniche" dal 1902 al 1920.

### **Notizie Societarie dell'Accademia di Medicina**

- L'Accademia di Medicina di Torino si articola, a norma di Statuto, in diverse categorie di Soci, per un totale di 247 Colleghi, a cui si aggiungono 32 Soci già ordinari e corrispondenti.
- Nel dicembre scorso sono stati eletti Soci Ordinari i Colleghi: Stefano Geuna, Andrea Veltri, Ugo Ramenghi, Elio Berutti, Carlo Ceruti, Alessandro Mauro, Ettore Bologna, Maria Teresa Giordana, Diego Garbossa, Pietro Quaglino, Giuseppe Carannante, Franca Fagioli, Riccardo Ferracini, Enrico Fusaro. Oggi, secondo la tradizione, avremmo dovuto consegnare loro i rispettivi attestati di nomina, ma, non essendo stato possibile, provvederemo prossimamente.
- Quest'anno i posti di Socio Ordinario disponibili sono soltanto tre e pertanto, considerando che le richieste sono in numero superiore, dovremo procedere ad una votazione in occasione della seduta privata del 22 Dicembre: nel caso in cui non ci fosse consentito organizzare la tradizionale riunione in presenza, disporremo una votazione on line e ci scambieremo gli auguri virtualmente.
- In considerazione dei loro meriti scientifici sono stati nominati Soci Onorari Piero Angela e Mario Rasetti
- Per i significativi contributi forniti all'Accademia sono stati nominati Soci Benemeriti: Valerio Burello, Antonino Calvano, Vittorio Catolla, Matterino Dogliani, Giuseppe Fraizzoli, Lionello Jona Celesia, Lidio Maffi, Margherita Patti, Giovanni Quaglia, Ugo Riba, Aldo Rosso, Bartolomeo Salomone, Enrico Vergnano, Anna Vietti, Giorgio Vivalda.
- La costituzione dell'Associazione Amiche e Amici dell'Accademia si è finalmente concretizzata e in data 21 Ottobre 2020, a norma di Statuto, sono state assegnate le cariche direttive: Gabriella Tanturri, è stata eletta Presidente, Diletta Zummo, Vice Presidente, Lorenzo Comba, Segretario, Alessandro Bombaci, Tesoriere, Barbara Duranti, Carla Lavarini e Lorenzo Marchese, Consiglieri; al consiglio partecipano di diritto il Presidente e la vice Presidente dell'Accademia.



## **La “Squadra” dell’Accademia di Medicina**

Mi sia ora consentito di esprimere i miei più sinceri ringraziamenti a tutte le persone che hanno contribuito concretamente alla gestione dell’Accademia.

- Agli amici dell’Ufficio di Presidenza: al Past President Alessandro Comandone, alla Vice Presidente Teresa Cammarota, al Segretario Generale Francesco Scaroina, a Paolo Arese, a Alessandro Bargoni, Dario Fontana, Vincenzo Villari e ad Umberto Dianzani. A tutti va il mio vivo apprezzamento per il contributo di entusiasmo e di idee che hanno fornito all’Accademia
- Ai revisori dei conti effettivi Elsa Margaria, Luigi Maria Pernigotti e Giulio Fornero e ai supplenti, Giulio Preti e Gabriella Tanturri
- Alla Segretaria Barbara Duranti, a Roberto Ginesci, a Cristian Perissinotto, a Fosca Pescia che ha curato il sito web, all’addetto stampa Piergiacomo Oderda: la loro appassionata collaborazione è stata di fondamentale importanza per la gestione delle varie attività dell’Accademia; infine un ringraziamento speciale è dovuto all’Università di Torino che ci ha supportato in alcuni problemi di ordine strutturale.

Permettetemi infine di rivolgere un pensiero commosso ai Soci che ci hanno lasciato:

I Soci Emeriti:

- Renato Cirillo, Primario di Radiologia alle Molinette di Torino e Presidente dell’Accademia dal 2002 al 2004
- Davide Schiffer, Professore Emerito di Neurologia

Il Socio Corrispondente

- Oskar Schindler, Professore di Audiologia e Foniatria dell’Università di Torino

I Soci già Ordinari

- Pietro Bracco, Professore di Clinica Odontostomatologica dell’Università di Torino
- Giovanni Losano, Professore Emerito di Fisiologia Umana dell’Università di Torino

- Magda Passatore, Professoressa Emerita di Fisiologia Umana dell'Università di Torino
- Giorgio Mangiarotti, Professore Emerito di Biologia Molecolare dell'Università di Torino

Infine, un particolare affettuoso ricordo ad una persona, Annita Angeli, che per anni ha curato l'allestimento floreale della nostra sede in occasione di precedenti inaugurazioni e che ci ha recentemente lasciato.

Concludendo questo mio intervento, vorrei ribadire che l'Accademia, nonostante le difficoltà che si sono quest'anno presentate, intende pervicacemente proseguire nella sua attività e nel perseguimento dei suoi compiti statuari: essa, in un mondo medico in continua evoluzione, non può restare immobile ed orgogliosamente isolata, ma a mio avviso può rendersi protagonista, ora come in passato, di molte attività che contribuiscano al progresso del sapere medico, affiancandosi ed integrandosi con gli Enti che istituzionalmente devono garantire la salute pubblica e la formazione degli operatori sanitari.

Per realizzare questi obiettivi, noi ce la metteremo tutta, ma poco potremo fare senza il sostegno dei Soci e degli Amici che credono in questo progetto e che, ne sono certo, non ci faranno mancare il loro contributo

26 Novembre 2020

*Giancarlo Isaia*

## TERAPIE CELLULARI. LE POTENZIALITÀ TERAPEUTICHE DELLE CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI

*Katia Mareschi<sup>1-2\*</sup>, Ivana Ferrero<sup>2</sup>, Giuseppe Pinnetta<sup>2</sup>, Marco Leone<sup>1</sup>, Elena Marini<sup>1</sup>, Aloe Adamini<sup>1</sup>, Alessia Giovanna Santa Banche Niclot<sup>1</sup>, Manuela Spadea<sup>2</sup>, Franca Fagioli<sup>1-2</sup>*

<sup>1</sup> Dipartimento di Sanità Pubblica e Pediatria, Università degli Studi di Torino, Piazza Polonia 94, 10126 Torino, Italia;

<sup>2</sup> Laboratorio Centro Trapianti di Cellule Staminali e Terapia Cellulare, Divisione di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Città della Salute e della Scienza di Torino, 10126, Torino

\* [katia.mareschi@unito.it](mailto:katia.mareschi@unito.it); piazza Polonia, 94, 10126, Tel.: +0039-11-3135420

Parole chiave: *Terapia cellulare*  
*Cellule staminali mesenchimali*

Key words: *Cell therapy*  
*Stem mesenchimal cells*

### **Riassunto**

La terapia cellulare è una terapia basata sull'utilizzo di cellule o derivati cellulari impiegati per sostituire o modificare organi e tessuti danneggiati. In particolare, le cellule staminali (CS) in grado di autorinnovarsi e differenziarsi in molteplici sottogruppi cellulari sono impiegate per tali terapie. Tra le cellule staminali adulte identifichiamo nel midollo osseo (MO) le cellule staminali ematopoietiche (CSE) e le cellule staminali mesenchimali (CSM).

Il trapianto di CSE, si è affermato come una delle strategie terapeutiche più utili nella cura di emopatie maligne o ereditarie e ad oggi rappresenta una terapia consolidata per la cura di molte patologie fino a pochi anni fa considerate incurabili. Per quanto riguarda invece le CSM, il loro utilizzo al momento è ancora sperimentale per molte patologie. Tuttavia, grazie alle continue conoscenze sulle CSM emergono potenzialità biologiche, sia dirette che indotte, per il loro uso clinico. Nel nostro Centro sono stati condotti studi preclinici, sia in vitro che in vivo, e due protocolli sperimentali di fase I

sull'utilizzo di CSM autologhe isolate da MO di pazienti affetti da Sclerosi Amiotrofica Laterale (SLA) con risultati incoraggianti. La nostra attività di ricerca è rivolta ora alla produzione di CSM in condizioni di “*Good Manufacturing Practice*” (GMP), per rispettare la normativa vigente, usando il lisato piastrinico in sostituzione al siero animale normalmente presente nelle colture cellulari, allo studio delle proprietà multipotenti ed immunomodulanti e a isolare CSM da fonti differenti al MO. Un altro importante ambito che stiamo investigando è il secretoma prodotto da queste cellule che è costituito da microvescicole (EVs) e proteine con effetti immunomodulanti e rigenerativi, potenzialmente utili nella terapia di varie patologie. I vantaggi del secretoma risiedono nella facilità di raccolta, nella stabilità del prodotto, nella sicurezza (terapia senza cellule) e inoltre le Evs possono essere utilizzate come trasportatori di molecole bioattive. Il secretoma prodotto dalle CSM potrebbe diventare un nuovo farmaco con proprietà immunomodulanti e anti-infiammatorie importanti.

### **Abstract**

Cell therapy is based on the use of cells or cell derivatives to replace or modify damaged organs or and tissues. Stem cells (CS), which are capable of self-renewing and differentiating into multiple cell subgroups, are commonly used for such therapies. In our work with adult stem cells at our Center, we identify hematopoietic stem cells (HSCs) and mesenchymal stem cells (MSCs) in bone marrow (BM) tissue.

HSC transplantation has been hailed as one of the most useful therapeutic strategies in the treatment of malignant or hereditary hemopathies and today represents a consolidated therapy for the treatment of many pathologies that were considered incurable until just a few years ago. In contrast, MSCs are still being used experimentally for many pathologies. However, thanks to an increasing bank of knowledge, with regards to MSCs, their biological potential for clinical use is emerging for both direct and induced cases. For instance, in vitro and in vivo preclinical studies conducted at our Center, and two experimental phase I protocols using autologous MSCs isolated from BM in patients affected by Lateral Amyotrophic Sclerosis (ALS), were carried out with encouraging results.

Our research is now aimed at the production of MSCs in accordance with "Good Manufacturing Practice (GMP)" and current legislation, using human platelet lysate as a substitute for the animal serum normally present in cell cultures, studying their multipotent and immunomodulating properties, and investigating if it is possible to isolate them from alternative sources to BM. A further key component under investigation is the collection of the secretome produced by these cells, which contain

microvesicles (EVs) and proteins with immunomodulating and regenerative effects which might be useful in the treatment of various pathologies. These EVs are a stable, safe and easy to collect cell-free therapy and can be used as carriers of bioactive molecules. The secretome produced by the CSM could therefore potentially become a new drug with important immunomodulatory and anti-inflammatory properties.

La terapia cellulare è una terapia basata sull'utilizzo di cellule o derivati cellulari (che possono essere manipolati in laboratorio) impiegati per sostituire o modificare organi e tessuti danneggiati. Grazie alle conoscenze sempre più approfondite sulle cellule staminali e allo sviluppo di tecniche sempre più innovative e specifiche, le terapie cellulari che utilizzano cellule staminali permettono, ad oggi, di curare e prevenire molte malattie.

Le cellule staminali sono definite come cellule con la capacità unica di autorinnovarsi e di differenziarsi in sottogruppi cellulari più specializzati che costituiscono i tessuti del nostro corpo, mantenendo attiva la capacità di replicazione e di differenziamento, cioè quella caratteristica chiamata staminalità (Figura 1).

Le cellule staminali sono così responsabili, durante la crescita e lo sviluppo dell'organismo, di mantenere l'omeostasi (dal greco omeo- e -stasi, "simile posizione", ovvero l'insieme dei processi dinamici che consentono agli organismi viventi di mantenere un ambiente interno costante) e di sostenere la rigenerazione dei tessuti.

Le cellule staminali vengono suddivise principalmente in due categorie: quelle embrionali, che hanno la capacità di moltiplicarsi indefinitamente e di dare origine a tutti i tipi cellulari (per questo dette anche pluripotenti) e quelle adulte o somatiche (presenti negli organi sviluppati) che non hanno più le complete potenzialità delle staminali embrionali in quanto già in parte specializzate e dette multipotenti o unipotenti.

Tra le cellule staminali adulte **identifichiamo nel midollo osseo le cellule staminali ematopoietiche (CSE)**, che danno origine a tutte le cellule del sangue, **e le cellule staminali mesenchimali (CSM)**, cellule di aspetto molto simile ai fibroblasti, in grado di formare colonie e con capacità replicativa e differenziativa di vario grado (Figura 2).

Il trapianto di CSE, una volta denominato "trapianto di midollo osseo", si è affermato come una delle strategie terapeutiche più utili nella cura di emopatie maligne (es: leucemie acute o croniche, mieloidi o linfoidi) o ereditarie (*Thalassemia Major*) e ad oggi rappresenta una terapia consolidata per la cura di molte patologie fino a pochi anni fa considerate incurabili.

Per quanto riguarda invece le CSM, il loro utilizzo al momento è ancora sperimentale per molte patologie, in quanto, a causa della mancanza di numeri sufficienti e risultati statisticamente significativi, la terapia non può essere ancora annoverata nell'ambito della medicina. Le attuali conoscenze sulle

capacità biologiche delle CSM sono ampiamente studiate e sperimentate e quotidianamente emergono potenzialità biologiche, sia dirette che indotte, di queste cellule.

Nell'ambito della terapia cellulare, le CSM possono agire in due diversi modi: colonizzare fisicamente il tessuto danneggiato e differenziare nel tipo cellulare specializzato del tessuto stesso al fine di sostenerne la struttura e la funzionalità, o rilasciare molecole che innescano meccanismi cellulari e molecolari che si traducono in un "effetto terapeutico" sul tessuto danneggiato.

Le CSM sono state isolate dalla componente stromale del midollo osseo (dove rappresentano circa lo 0,01% di tutte le cellule nucleate) per la prima volta negli anni '70 da Friedenstein e collaboratori.

Per definizione, le Cellule Staminali Mesenchimali (in inglese MSC, Mesenchymal Stem Cells) sono cellule con caratteristiche biologiche particolari in grado di replicarsi e di differenziarsi in molteplici citotipi cellulari. Attualmente si preferisce definirle Cellule Stromali Multipotenti (lo stroma è il tessuto di supporto di un organo) con lo stesso acronimo CSM (o in inglese MSC, Multipotent Stromal Cells) in quanto, in una popolazione di cellule staminali, coesistono differenti popolazioni cellulari con un grado di staminalità non omogeneo.

Le CSM sono state descritte come cellule aderenti alla plastica in grado di formare colonie con aspetto fibroblastoide. Presentano inoltre la peculiare capacità di differenziare spontaneamente, sia in vitro che in vivo, in tutti i tessuti specializzati di derivazione embrionale mesodermico (tessuto osseo, tessuto cartilagineo e tessuto adiposo). È stato anche dimostrato che le CSM sono in grado di differenziare in tipologie cellulari e tissutali di diversa origine embrionale, come ad esempio il tessuto nervoso, muscolare ed il tessuto epatico <sup>(1,2)</sup>. Queste osservazioni hanno portato a confutare il paradigma classico della multipotenza delle cellule staminali adulte intesa come capacità differenziativa limitata al proprio commissionamento germinale.

Oltre che nel midollo osseo, successivamente, le CSM sono state isolate in maniera quasi ubiquitaria, tanto da far ipotizzare la loro presenza in tutti gli organi e tessuti post natali. fonti ricche di CSM sono il sangue del cordone ombelicale, la placenta, liquido amniotico e il tessuto adiposo.

Attualmente le CSM rappresentano le cellule staminali adulte più studiate in quanto, come precedentemente detto, presentano caratteristiche proprie ed uniche. In particolar modo esse sono:

- facilmente isolabili grazie alla loro capacità di aderire alla plastica;
- facilmente separabili da altre tipologie cellulari grazie all'espressione di un set di marcatori di membrana specifici (CD90+, CD105+, CD73+) e all'assenza di antigeni superficiali ematopoietici (CD34-, CD45-, CD31-, CD14-)
- cellule multipotenti, in grado, quindi, di differenziare in cellule di vari tessuti di origine mesodermica (osteoblasti, adipociti, condrociti)
- in grado di moltiplicarsi in vitro, in quanto presentano un elevato potenziale replicativo;
- in grado di espletare funzioni immunosoppressive e immunomodulatorie;
- in grado di migrare spontaneamente nei tessuti di origine e, selettivamente, in tessuti danneggiati (in sede di danno promuovono la rigenerazione del tessuto compromesso sia mediante differenziamento che secrezione paracrina di fattori anti infiammatori).

Tutte queste caratteristiche peculiari e l'elevata plasticità delle CSM, le rendono candidate ideali in strategie di terapia cellulare per la cura di molte malattie degenerative e post-traumatiche causate da danno o perdita cellulare. Negli ultimi anni, la ricerca sulle cellule staminali è stata volta anche al loro potenziale uso terapeutico nell'ambito delle patologie neurodegenerative tra cui la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). Conosciuta anche come Morbo di Lou Gehrig o malattia di Charcot, la SLA è una patologia degenerativa del sistema nervoso centrale che interessa selettivamente i motoneuroni centrali (a livello della corteccia cerebrale) e periferici (a livello del tronco encefalico e del midollo spinale) causando paralisi muscolare e morte per insufficienza respiratoria nell'arco di 2 o 5 anni dall'esordio. L'eziopatogenesi della malattia è al momento sconosciuta e non vi sono terapie in grado di modificarne il decorso.

Sono stati condotti, dal nostro gruppo, studi preclinici per definire la caratterizzazione e la capacità differenziativa e proliferativa delle CSM in vitro in senso neuronale e abbiamo effettuato studi in vivo per verificare la loro sopravvivenza, migrazione ed efficacia in modelli sperimentali di SLA (topi SOD1, transgenici con difetto della superossidodismutasi che causa



danni ai motoneuroni) dimostrando che le CSM umane impiantate nel topo sopravvivevano e aumentavano la sopravvivenza dei topi trattati (Figura 3) <sup>(3)</sup>.

Abbiamo condotto anche due protocolli sperimentali di fase I che prevedevano l'utilizzo di CSM autologhe isolate da midollo osseo in pazienti affetti da SLA (Figura 4). Entrambi gli studi avevano l'obiettivo principale di verificare la sicurezza e la non tossicità del trapianto di CSM a livello intraspinale. Tutti i pazienti coinvolti in questa sperimentazione sono stati sottoposti a monitoraggio periodico dello stato di malattia <sup>(4-9)</sup>. In tutti i 19 pazienti trapiantati, non sono stati osservati eventi avversi intraoperatori o anestesiológicos, mentre le reazioni avverse osservate nel post-intervento erano di grado I e II (sintomi che non richiedono intervento medico o che richiedono intervento minimo) e sono tutti regrediti dopo un tempo massimo di 15 giorni.

Tutti i risultati ottenuti dalle valutazioni cliniche (esami neurologici) e strumentali (risonanze magnetiche) effettuati sui pazienti, anche a distanza di più di 10 anni dall'impianto, hanno dimostrato che le CSM iniettate a livello intraspinale, sono sicure e ben tollerate, che non hanno subito modificazioni genetiche o stimoli proliferativi tali da indurre trasformazioni tumorali. Inoltre, nei pazienti non si sono verificati né eventi avversi legati all'impianto cellulare né segni di proliferazione cellulare a livello del midollo spinale. L'analisi delle principali misurazioni ottenute nel monitoraggio dei pazienti ha mostrato, in 6 pazienti su 19, un rallentamento della progressione della malattia dopo l'impianto ed una sopravvivenza prolungata <sup>(10)</sup>.

Studi di fase II che includano un numero maggiore di pazienti con caratteristiche cliniche più omogenee, sono comunque necessari per determinare l'efficacia del trattamento.

Purtroppo nel 2004, la sperimentazione è stata bloccata a causa della nuova normativa europea sull'uso di cellule in clinica, la quale prevedeva che tali cellule fossero prodotte come farmaci a tutti gli effetti in condizioni di buone pratiche di fabbricazione (in inglese si parla di *Good Manufacturing Practice*, GMP) ed in strutture controllate che ne garantissero la sterilità, dette *Cell Factory*. In attesa di adeguare i locali e la struttura alla produzione in GMP di queste cellule, negli anni successivi abbiamo focalizzato le nostre ricerche sulla messa a punto di una metodica che migliorasse l'efficacia e l'efficienza di isolamento ed espansione di queste cellule. La bassa densità cellulare e la semina diretta delle cellule di midollo osseo senza stratificazione su gradiente

hanno permesso di migliorare l'efficienza di isolamento e di espansione <sup>(11)</sup>. L'eliminazione di qualsiasi componente di origine animale (come suggerito dalle linee guida europee sulla produzione di Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) <sup>(12)</sup> e il processo di inattivazione del lisato piastrinico con psoralene, hanno permesso di migliorare la sicurezza e l'efficacia di espansione delle CSM. Il lisato piastrinico umano dopo inattivazione ha mostrato buoni vantaggi in termini di crescita cellulare e mantenimento della staminalità delle cellule in coltura. Inoltre il trattamento con psoralene o riboflavina, garantisce l'inattivazione di qualsiasi patogeno presente nel pool di piastrine umane che può essere usato come sostituto del Siero Bovino Fetale (Fetal Bovine Serum, FBS) di origine animale <sup>(13)</sup>. Le cellule così espanse sono state testate anche per verificare il mantenimento delle loro capacità multipotenti e immunomodulanti <sup>(14)</sup>. Con la metodica messa a punto ora, siamo in grado di espandere, in condizione GMP, CSM su larga scala. In questo modo da pochi millilitri di midollo osseo siamo in grado di espandere centinaia di milioni di CSM con tutti i criteri definiti dalle linee guida internazionali di terapia cellulare <sup>(15)</sup>. Non è più necessario sottoporre il paziente a una procedura invasiva come l'espianto di midollo osseo (da 600 a 1200 ml di midollo osseo) come è stato fatto negli studi di fase I sulla SLA, ma sarebbe sufficiente prelevare un campione agoaspirato di midollo osseo (10-20 ml di midollo osseo).

Ad oggi la nostra attenzione è rivolta alla produzione di un lisato piastrinico che possa eliminare qualsiasi componente di origine animale: nel lisato piastrinico utilizzato per il terreno di coltura è necessaria l'aggiunta di eparina, che, sebbene sia un farmaco usato in clinica, rimane comunque un prodotto di origine animale e le nuove linee guida ne sconsigliano l'uso in coltura <sup>(12,16,17)</sup>. Per questo motivo stiamo testando un nuovo lisato piastrinico, ottenuto senza l'aggiunta di eparina, in modo da garantire un'ulteriore sicurezza durante la produzione in GMP di queste cellule.

Inoltre, stiamo cercando di isolare CSM da tessuti di origine embrionale, come liquido amniotico e placenta, e caratterizzare queste cellule per le proprietà multipotenti e immunomodulanti <sup>(14)</sup>. Anche le CSM isolate da tessuto endometriale sono studiate per il loro utilizzo clinico in donne con infertilità dovuta ad un ridotto spessore endometriale, non adeguato a garantire l'impianto embrionale (esperimenti in corso).

Le terapie cellulari sono in grande evoluzione e risultano per molti versi straordinarie ed innovative, in quanto rappresentano un'opportunità

terapeutica per il trattamento di varie malattie, alcune considerate incurabili. In realtà, non sempre risultano validate e autorizzate e, infatti, l'agenzia europea che si occupa della produzione dei farmaci, l'EMA (acronimo in inglese di *European Medicines Agency*), mette in guardia dall'uso di terapie cellulari non validate che potrebbero creare effetti collaterali gravi.

Tutti gli studi europei approvati dall'EMA vengono registrati sul Registro Europeo delle Sperimentazioni Cliniche (European Union (EU) Clinical Trials Register) e contemporaneamente risultano disponibili anche attraverso la piattaforma degli studi clinici internazionali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (*International Clinical Trial Registry Platform* (ICTRP)) dove vengono registrati tutti i trials clinici a livello mondiale approvati dagli enti regolatori nazionali ([www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov)). L'*European Clinical Trials Register* è infatti stato incluso fra i registri principali della piattaforma dell'OMS, ciò costituisce il riconoscimento dell'autorevolezza delle informazioni in esso contenute e l'importanza del registro per i potenziali partecipanti agli studi clinici, così come per gli sponsor, i ricercatori, i comitati etici e i *policy-maker*.

Ad oggi esistono 995 studi clinici nel mondo che usano le CSM (Figura 5) in diverse patologie, di cui 15 in Italia (Figura 6).

Grazie alle grandi capacità immunomodulanti, le CSM sono state usate recentemente per il trattamento del COVID-19 con buoni risultati <sup>(18,19)</sup>.

La ricerca pone la sua attenzione soprattutto sugli effetti di queste cellule in virtù della loro azione paracrina e la produzione del loro secretoma contenente microvescicole e fattori proteici, importanti sia nel modulare le risposte immunitarie sia nel rigenerare i tessuti danneggiati <sup>(20,21)</sup>.

Per questo motivo nel nostro laboratorio stiamo cercando di investigare l'azione del secretoma prodotto dalle cellule isolate ed espanse in condizioni GMP. Inoltre, grazie alla collaborazione con l'Università di Pavia, siamo in grado di produrre un prodotto liofilizzato a partire dal secretoma che possa essere utilizzato presto come farmaco per usi terapeutici anti-infiammatori <sup>(22)</sup>.

I vantaggi dell'uso del secretoma rispetto alle CSM dipendono da:

- Facilità di raccolta: gli esosomi e le microvescicole contenuti nel secretoma possono essere estratti dal terreno di coltura mediante ultracentrifugazione o ultrafiltrazione;

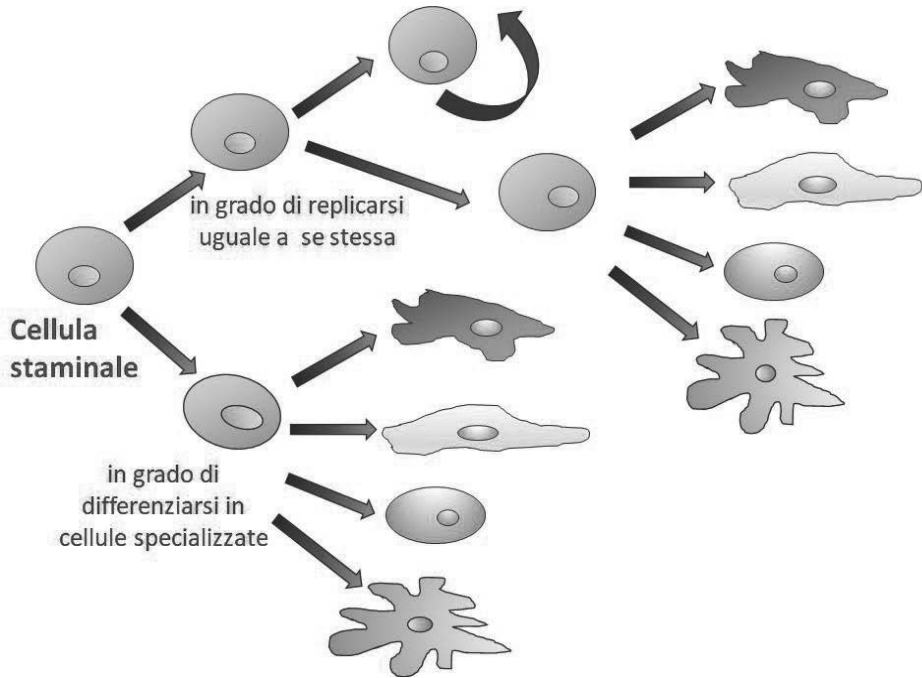
- Stabilità per la conservazione a lungo termine: il volume degli esosomi è circa un milionesimo di quello delle CSM, sono meno complessi e hanno una struttura stabile;
- Sicurezza: le terapie basate sulle CSM hanno problemi con la sopravvivenza cellulare, la capacità rigenerativa, il rigetto immunitario e la degenerazione in senso tumorale. Questi problemi possono essere evitati utilizzando il secretoma in quanto terapia senza cellule;
- Il secretoma come trasportatore ideale: gli esosomi possono trasferire sostanze attive nelle cellule riceventi sfruttando lo scambio di informazioni da cellula a cellula. Pertanto, gli esosomi possono essere utilizzati come vettori per farmaci e macromolecole biologiche.

La presenza di molecole ad azione immuno-modulatoria e riparatrice e di esosomi/ microvescicole riscontrate nel secretoma consentirebbe il trattamento di varie patologie, come le patologie cardiovascolari, neurodegenerative e caratterizzate da angiogenesi “difettosa” o insufficiente, come le ferite di tipo cronico (ulcere). Inoltre, l’uso di prodotti privi di cellule avrebbe molteplici vantaggi rispetto alla terapia cellulare tradizionale. Il secretoma raccolto sotto forma di terreno condizionato si presterebbe ad essere preparato con largo anticipo per essere pronto all’uso nel caso di patologie di tipo acuto che richiedono tempestività e potrebbe rappresentare un nuovo farmaco di origine cellulare da usare nel trattamento di numerose patologie, anche di patologie respiratorie come la polmonite da COVID-19, grazie alle proprietà antinfiammatorie, immunomodulatorie, rigenerative, pro-angiogeniche e antifibrotiche <sup>(23)</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Da Silva Meirelles L, Caplan AI, Nardi NB. *In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells*. Stem Cells. Settembre 2008;26:2287–2299.
2. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. *Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells*. Science. 2 Aprile 1999;284:143–147.
3. Vercelli A, Mereuta OM, Garbossa D, Muraca G, Mareschi K, Rustichelli D, Ferrero I, Mazzini L, Madon E, Fagioli F. *Human mesenchymal stem cell transplantation extends survival, improves motor performance and decreases neuroinflammation in mouse model of amyotrophic lateral sclerosis*. Neurobiology of Disease. 2008;31: 395–405.
4. Mazzini L, Fagioli F, Boccaletti R, Mareschi K, Oliveri G, Olivieri C, Pastore I, Marasso R, Madon E. *Stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis: A methodological approach in humans*. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders. 2003;4:158–161.
5. Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I, Vassallo E, Oliveri G, Boccaletti R, Testa L, Livigni S, Fagioli F. *Autologous mesenchymal stem cells: Clinical applications in amyotrophic lateral sclerosis*. Neurological Research. 2006;28:523–526.
6. Mazzini L, Gelati M, Profico DC, Sorarù G, Ferrari D, Copetti M, Muzi G, Ricciolini C, Carletti S, Giorgi C, Spera C, Frondizi D, Masiero S, Stecco A, Cisari C, Bersano E, De Marchi F, Sarnelli MF, Querin G, Cantello R, Petruzzelli F, Maglione A, Zalfa C, Binda E, Visioli A, Trombetta D, Torres B, Bernardini L, Gaiani A, Massara M, Paolucci S, Boulis NM, Vescovi AL, ALS-NSCs Trial Study Group. *Results from Phase I Clinical Trial with Intraspinal Injection of Neural Stem Cells in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Long-Term Outcome*. Stem Cells Translational Medicine. Settembre 2019; 8:887-897.
7. Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I, Vassallo E, Oliveri G, Nasuelli N, Oggioni GD, Testa L, Fagioli F. *Stem cell treatment in Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Journal of the Neurological Sciences. 2008;265:78–83.
8. Mazzini L, Ferrero I, Luparello V, Rustichelli D, Gunetti M, Mareschi K, Testa L, Stecco A, Tarletti R, Miglioretti M, Fava E, Nasuelli N, Cisari C, Massara M, Vercelli R, Oggioni GD, Carrieri A, Cantello R, Monaco F, Fagioli F. *Mesenchymal stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: A Phase I clinical trial*. Experimental Neurology. 2010;223:229–237.
9. Mazzini L, Vercelli A, Ferrero I, Boido M, Cantello R, Fagioli F. *Transplantation of mesenchymal stem cells in ALS*. Progress in brain research. 2012;201:333–359.
10. Mazzini L, Vercelli A, Ferrero I, Mareschi K, Boido M, Servo S, Oggioni GD, Testa L, Monaco f, Fagioli F. *Stem cells in amyotrophic lateral sclerosis: State of the art*. Expert Opinion on Biological Therapy. 2009;9:1245–1258.
11. Mareschi K, Rustichelli D, Calabrese R, Gunetti M, Sanavio F, Castiglia S, Risso A, Ferrero I, Tarella C, Fagioli F. *Multipotent mesenchymal stromal stem cell expansion by plating whole bone marrow at a low cellular density: A more advantageous method for clinical use*. Stem Cells International. 2012;2012:920581.

12. *Guideline on the use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products*. 30 Maggio 2013 EMA/CHMP/BWP/457920/2012 rev 1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
13. Castiglia S, Mareschi K, Labanca L, Lucania G, Leone M, Sanavio F, Castello L, Rustichelli D, Signorino E, Gunetti M, Bergallo M, Bordiga AM, Ferrero I, Fagioli F. *Inactivated human platelet lysate with psoralen: a new perspective for mesenchymal stromal cell production in Good Manufacturing Practice conditions*. *Cytotherapy*. Giugno 2014;16:750-763.
14. Mareschi K, Castiglia S, Adamini A, Rustichelli D, Marini E, Banche Niclot AGS, Bergallo M, Labanca L, Ferrero I, Fagioli F. *Inactivated Platelet Lysate Supports Proliferation and Immunomodulant Characteristics Of Mesenchymal Stromal Cells in GMP Culture Condition*. *Biomedicines*. 17 Luglio 2020;8:220.
15. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop D, Horwitz E. *Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement*. *Cytotherapy*. 2006;8:315–317.
16. DAUE R. *EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines*. Public Health European Commission. 2017. [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)
17. *Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products (EMA/410/01 rev.3)*. Official Journal of the European Union. 5 Marzo 2011. (2011/C 73/01)
18. Al-Khawaga S, Abdelalim EM. *Potential application of mesenchymal stem cells and their exosomes in lung injury: an emerging therapeutic option for COVID-19 patients*. *Stem Cell Research & Therapy*. 15 Ottobre 2020;11:437.
19. Jayaramayya K, Mahalaxmi I, Subramaniam MD, Raj N, Dayem AA, Lim KM, Kim SJ, An JY, Lee Y, Choi Y, Kirubhakaran A, Cho SG, Vellingiri B. *Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells and mesenchymal stem-cell-derived exosomes for COVID-19 treatment*. *BMB Reports*. 31 Agosto 2020;53:400–412.
20. Eleuteri S, Fierabracci A. *Insights into the Secretome of Mesenchymal Stem Cells and Its Potential Applications*. *International journal of molecular sciences*. 2019;20:4597.
21. Maqsood M, Kang M, Wu X, Chen J, Teng L, Qiu L. *Adult mesenchymal stem cells and their exosomes: Sources, characteristics, and application in regenerative medicine*. *Life Sciences*. 1 Settembre 2020;256:118002.
22. Bari E, Perteghella S, Di Silvestre D, Sorlini M, Catenacci L, Sorrenti M, Marrubini G, Rossi R, Tripodo G, Mauri P, Marazzi M, Torre ML. *Pilot Production of Mesenchymal Stem/Stromal Freeze-Dried Secretome for Cell-Free Regenerative Nanomedicine: A Validated GMP-Compliant Process*. *Cells*. 30 Ottobre 2018;7:190.
23. Bari E, Ferrarotti I, Saracino L, Perteghella S, Torre ML, Corsico AG. *Mesenchymal Stromal Cell Secretome for Severe COVID-19 Infections: Premises for the Therapeutic Use*. *Cells*. 2020;9:924.



*Figura 1. Caratteristiche delle cellule staminali. Ogni cellula madre si divide in due cellule figlie: una ha la tendenza a differenziarsi in determinati tipi cellulari, che variano a seconda di fattori differenti; l'altra mantiene le caratteristiche della cellula madre e a sua volta darà origine a due cellule di cui una si differenzierà e l'altra si replicherà.*

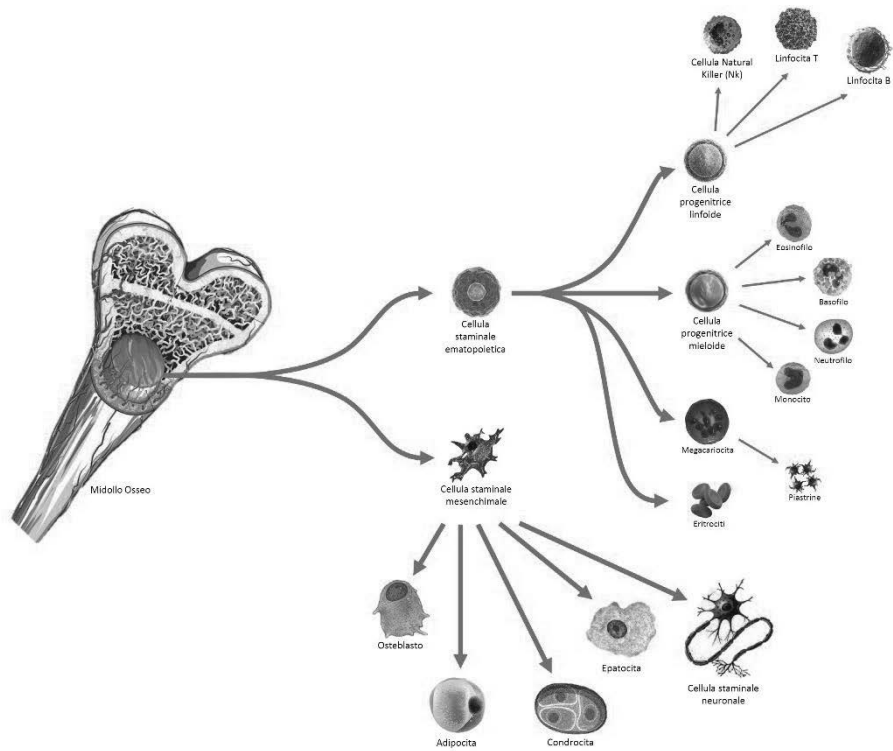
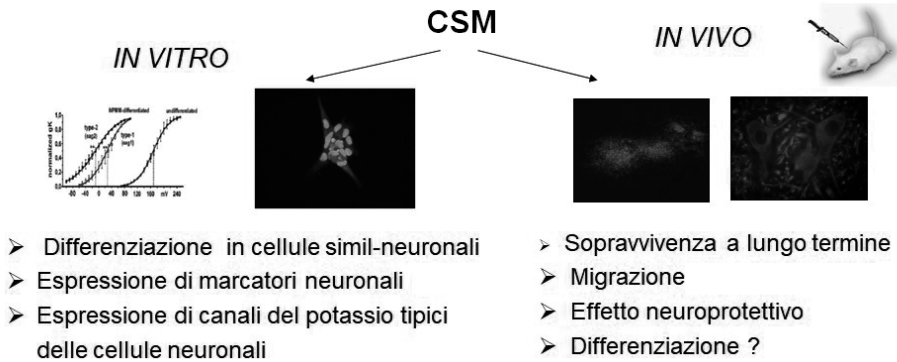


Figura 2. Il midollo osseo contiene 1- 5% di cellule staminali emopoietiche, cellule multipotenti in grado di dare origine a tutte le cellule del sangue e 0.2-0.5% di cellule staminali mesenchimali, cellule multipotenti in grado di dare origine a molteplici citotipi cellulari come osteoblasti (cellule dell'osseo), cellule condrocitiche (cellule della cartilagine) e adipocitarie (cellule del grasso) di supporto di origine mesenchimali ma anche in cellule di tessuti embrionali differenti come epatociti e cellule neuronali.



## STUDI PRECLINI in Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)



*Figura 3. Studi preclinici nella SLA in vitro e in vivo: CSM in vitro hanno mostrato capacità di differenziazione in cellule esprimenti marcatori neuronali con la Nestina (cellule a sx in verde) e che esprimevano i canali del K tipici dei progenitori neuronali (studi di elettrofisiologia), nel modello sperimentale per la SLA (topo transgenico per l'enzima superossidodismutasi). Cellule umane marcate con bismenzimide iniettate nel sistema nervoso centrale (colorante blu) migravano nel sito danneggiato in quanto sono state rilevate tra le cellule dei motoneuroni danneggiati del topo mostrando un effetto neuroprotettivo.*

## Utilizzo CSM autologhe in pazienti con Sclerosi Laterale Amiotrofica

Studio 1: Codice ISS 82  
Data protocollo: 24/10/2001  
Numero: 12947/29.3

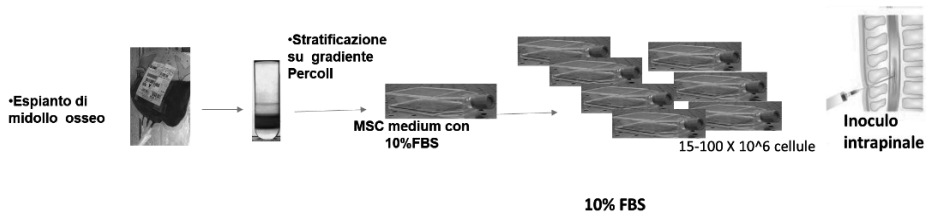
Obiettivo primario: Sicurezza e tossicità

1. Espianto di midollo osseo, isolamento ed espansione delle CSM
2. Impianto delle CSM nel midollo spinale dopo laminectomia mediana
3. Analisi degli eventi avversi

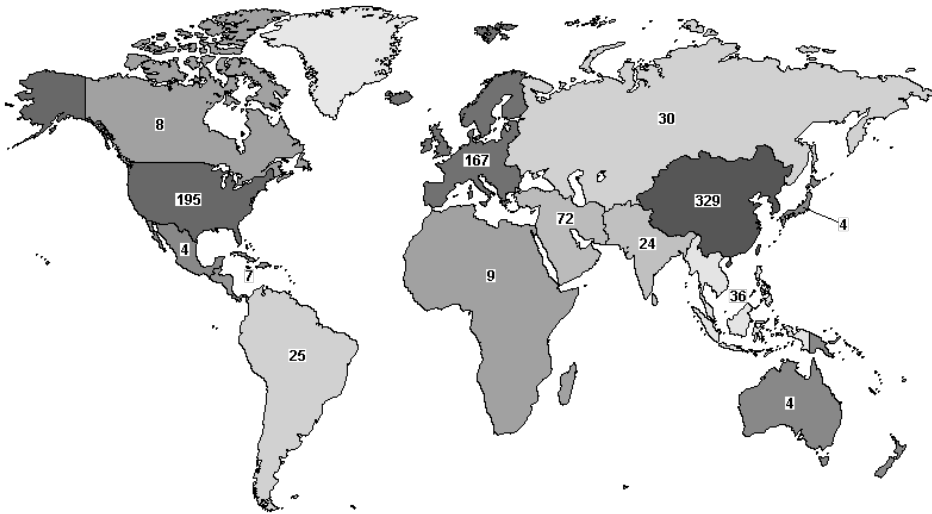
Studio 2: Codice ISS 61  
Data protocollo: 25/09/2003  
Numero: 16454

Obiettivo secondario: effetti clinici

1. Valutazione neurologica
2. Condizioni respiratorie



*Figura 4. Studi di fase I con CSM autologhe in pazienti con SLA: le CSM isolate da midollo osseo dopo stratificazione su gradiente Percoll ed espanse fino a 2- 3 passaggi, risospese in liquor autologo e inoculate a livello toracico nel midollo spinale.*



*Figura 5. Studi clinici con CSM nel mondo registrati su [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Dati aggiornati a aprile 2021.*



*Figura 6. Studi clinici con CSM in Europa e in Italia registrati su [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov). Dati aggiornati a aprile 2021.*

## LA OSSIGENO TERAPIA IPERBARICA

*Lidio Maffi*

Second level Master Medicina Subacquea e Iperbarica Scuola Superiore di Studi  
Universitari Sant'Anna /CNR Pisa  
DMAC/EDTC levels I-IIId  
Direttore Sanitario OTIP srl  
Corso G.Marconi 1 10125 Torino  
Mail: l.maffi@otip-piemonte.it

Parole chiave: *Ossigeno Terapia Iperbarica*  
*Cellule proendoteliali circolanti*

Key words: *HBOT*  
*EPCs*

### **Riassunto**

La Ossigeno Terapia Iperbarica è una pratica medica incruenta che consiste nella respirazione di O<sub>2</sub> al 100% in ambienti speciali pressurizzati chiamati Camere Iperbariche. L'aumento della PO<sub>2</sub>, dovuta quasi esclusivamente all'aumento della quota disciolta di O<sub>2</sub>, consente all'organismo di ristabilire, dove alterate, le condizioni per il corretto svolgersi delle funzioni biologiche compromesse dallo stato ipossico. La OTI può svolgere, attraverso HIFs, ROS, RNS e NO, un'azione neoangio e vaso genetica; può concorrere a ridurre il trigger infiammatorio inibendo l'adesione delle Beta 2 integrine alle ICAM endoteliali; agisce come antibatterico direttamente con le specie radicaliche dell'O<sub>2</sub> sia indirettamente sinergizzando l'azione della Antibioticoterapia.

### **Abstract**

Hyperbaric Oxygen Therapy is a bloodless medical practice that consists of breathing 100% O<sub>2</sub> in special pressurized devices called Hyperbaric Chambers. The

increase in PO<sub>2</sub>, almost exclusively due to the increase in the dissolved amount of O<sub>2</sub>, allows the body to re-establish, where altered, the conditions for the proper development of biological functions compromised by the hypoxic state. HBOT can perform, through HIFs, ROS, RNS and NO, a neoangio and genetic vessel action; it can help reduce the inflammatory trigger by inhibiting the adhesion of Beta 2 integrins to endothelial ICAMs; acts as an antibacterial directly with the radical species of O<sub>2</sub> and indirectly synergizing the action of antibiotic therapy.

L'Ossigeno Terapia Iperbarica( OTI ) è una pratica medica che consiste nella respirazione di ossigeno al 100% ( $F_{iO_2}=1$ ) in speciali ambienti dedicati chiamati camere iperbariche pressurizzate ad una pressione superiore a quella ambientale. L'Ossigeno è un gas indispensabile per la vita ed è alla base di tutte le interazioni fisiologiche, biochimiche e enzimatiche che promuovono e determinano la normale respirazione cellulare e la funzione tissutale. La OTI potenzia le capacità del  $O_2$  di ristabilire le corrette condizioni aerobiche nelle cellule ipossiche attraverso l'aumento della  $P_{pO_2}$ . La fisica ci insegna che la possibilità e la velocità di diffusione di un gas in un tessuto sono determinate dalla natura del gas e dal suo coefficiente di solubilità che dipende dalla:

- Quantità
- Permeabilità del tessuto
- Distanza tra capillare e tessuto
- Superficie di irrorazione capillare
- Flusso ematico
- Temperatura
- Pressione

In condizioni normali, il 97.5% dell' $O_2$  è trasportato nel globulo rosso combinato con l'emoglobina e solo il 2,5% è disciolto nel plasma. Quest'ultima quantità, vale a dire la frazione libera di  $O_2$ , garantisce in condizioni iperbariche se respirato a  $F_{iO_2}=1$  il fabbisogno necessario per le esigenze metaboliche dell'organismo, anche in totale assenza di emoglobina. Un grammo di emoglobina lega 1,34 ml di ossigeno ed essendo il nostro contenuto emoglobinico di 15 gr per 100 ml questi trasportano circa 20 ml di ossigeno indipendentemente dalla pressione dell'ambiente. L'ossigeno libero, disciolto fisicamente nel plasma in normobarismo ad una concentrazione di 0.3 ml per 100 cc di sangue, aumenta invece durante la terapia iperbarica, in accordo con le leggi dei gas (Tab1), se inspirato a  $F_{iO_2}=1$

Ad ogni incremento pressorio pari ad 1 atmosfera assoluta si avrà l'aumento di 2 volumi % di Ossigeno nel plasma, di conseguenza ad una pressione di 3 ATA (20 mt), la quantità disciolta nel plasma sarà di 6 volumi % (Tab 2). Tale concentrazione è sufficiente a sostenere i processi cellulari anche in assenza della quota emoglobinica. <sup>(1)</sup>

In condizioni di iperbarismo la PaO<sub>2</sub> aumenta considerevolmente, da 15 a 20 volte, consentendo all'Ossigeno la diffusione dai capillari ai tessuti circostanti per gradiente pressorio, concorrendo a ristabilire le normali funzioni biologiche compromesse dallo stato ipossico e favorire il processo di guarigione non essendo soggetto alle limitazioni anatomiche o patologiche del circolo ematico così come alle condizioni di stress che potrebbero limitare il trasferimento o l'utilizzo della quota di O<sub>2</sub> emoglobinica. E' dunque intuitivo comprendere come la OTI possa intervenire favorevolmente laddove le condizioni locali o generali esitano in patologie le cui basi risiedano in un danno ipossico/ischemico primitivo o secondario.

Azione della Ossigeno Terapia Iperbarica <sup>(2,3)</sup>(Fig 1):

- Aumenta la disponibilità di O<sub>2</sub> ai tessuti ischemici;
- favorisce la dissociazione del CO dalla emoglobina;
- ha azione antibatterica diretta e indiretta;
- ha azione anti edema e antinfiammatoria;
- promuove la neo angio e vaso genesi con riperfusione delle aree ischemiche;
- accelera la demarcazione fra tessuto necrotico e ischemico;
- stimola la produzione di collagene;
- attiva l'osteogenesi e la deposizione di Calcio;
- stimola la produzione midollare e la disponibilità di cellule staminali pro endoteliali circolanti (EPcS)

La OTI è coinvolta nel processo di mobilitazione e differenziazione delle cellule staminali pro endoteliali circolanti (EPCs CD33-CD134) per la genesi di vasi de novo<sup>(3,4,5,6)</sup>. L'Hypoxia- inducible factors1 (HIFs-1)<sup>(7)</sup> funge da promotore per indirizzare le EPCs come risposta adattativa iniziale al danno ischemico. HIF è un fattore trascrizionale della risposta cellulare alla ipossia. Si lega efficacemente alle sequenze regolatorie sul DNA e agisce sulla trascrizione genica permettendo alla DNA polimerasi di legarsi al sito iniziale. E' un eterodimero composto da due subunità: HIF1-b, costitutivamente espressa all'interno della cellula, e HIF1-a regolato invece dalla concentrazione di O<sub>2</sub>. In condizioni ipossiche HIF1-a dimerizza con HIF1-b e diventa trascrizionalmente attivo e ottimizza l'utilizzo di glucosio



e O<sub>2</sub> per generare ATP . Una sua prolungata attivazione però, dovuta al permanere della ipossia, induce la via apoptotica con la morte cellulare. La OTI, aumentando fino a 20 volte la PO<sub>2</sub>, consente la regolazione dell'attività del HIF1- $\alpha$  <sup>(4)</sup> attraverso la sua ubiquitinazione, che ne porta alla degradazione tramite via proteosomica ,e ne arresta la sua attivazione prolungata riducendone l'espressione e il suo legame con il citocromo P53 .

Molto probabilmente un ulteriore processo di produzione e mobilizzazione di SPCs , favorito dalla OTI, coinvolge l'Ossido Nitrico per la cui sintesi è indispensabile una adeguata presenza di O<sub>2</sub><sup>(6,8)</sup>.(Fig 2)

L'Ossigeno ad alte tensioni ha una doppia funzione battericida, diretta ed indiretta. L'azione diretta si esplica verso i batteri tramite la produzione di Radicali Liberi (ROS -RNS) <sup>(9)</sup>,derivanti dalla riduzione dell'ossigeno che degradano la parete cellulare dei germi patogeni principalmente per perossidazione lipidica(oxydative burst). L'azione indiretta si ottiene tramite la sinergia dell'ossigeno iperbarico con alcuni antibiotici <sup>(10)</sup>.Come risultato indiretto l'OTI inibisce l'adesione dei leucociti neutrofili all'endotelio interrompendo il danno ossidativo endoteliale e stimola la produzione di mRNA per la sintesi del recettore del platelet-derived growth factor (PDGF) <sup>(11)</sup>.

la OTI protegge i tessuti dai danni del fenomeno ischemico/riperfusivo ristabilendo normali livelli di Atpasi, di Fosfocreatinkinasi e abbassando quelli dei lattati<sup>(3)</sup> proteggendo così le membrane cellulari dalla lipoperossidazione radicalica. Al contempo inibisce l' espressione delle beta2-integrine sulla superficie dei leucociti attivati che legandosi alle ICAM espresse dagli endotelioцитi ne favoriscono l'adesione endoteliale , con rottura delle giunzioni e inizio della cascata infiammatoria<sup>(12)</sup>. La OTI promuove i processi riparativi con l'aumento del metabolismo cellulare, la riattivazione di osteoblasti ,fibroblasti e della collagene sintesi <sup>(2)</sup>.

## **Linee guida 2015 Società Italiana di Medicina Subacquea e Iperbarica (SIMSI)**

### **A. Indicazioni di consolidata evidenza clinica o entrate nell'uso pratico**

#### **Patologie Acute**

1. Patologia da Decompressione (EGA, MDD).
2. Infezioni Necrosanti Progressive : Miositi da anaerobi, fascite necrotizzante, infezioni necrotizzanti dermo-epidermiche, gangrena diabetica.
3. Intossicazione da monossido di carbonio.
4. Lesioni da schiacciamento/traumatiche e fratture a rischio (Scala MESS).
5. Innesti cutanei e lembi a rischio.
6. Ipoacusia improvvisa

#### **Patologie croniche**

1. Osteomielite cronica refrattaria (scala Cierny Mader).
2. Ulcere cutanee croniche.
3. Lesioni ossee e tissutali post-attiniche.
4. Piede diabetico.
5. Osteonecrosi asettica ( Scala FICAT).

### **B. Altre indicazioni alla OTI**

1. Parodontopatia.
2. Sindrome algodistrofica.
3. Retinite Pigmentosa – Ischemia arteria centrale della retina.
4. Osteonecrosi della Mandibola da Bisfosfonati

### **Controindicazioni:**

1. PNX non drenato
2. Pgressi PNX spontanei
3. BPCO in fase attiva

4. Trattamento in corso con chemioterapici
5. Claustrofobia
6. Epilessia non trattata
7. Emotimpano o Otiti ricorrenti
8. Devices non certificati sotto pressione( PM,ICD )
9. P/F<200

### **Posologia e dosaggio**

Le pressioni considerate terapeutiche variano da 1,9 a 2,8 ATA ed il numero di trattamenti da 1 a 90 in relazione alla patologia trattata ,ad esempio almeno 1 per le intossicazioni da CO, 16 per le ipoacusiche improvvise,30 per le ulcere a lenta guarigione,da 60 a 90 per le necrosi ossee avascolari.

La durata della seduta varia dai 90' alle 6 ore necessarie per una MDD.

Normalmente una seduta dura dai 90' ai 110' ad una pressione di 2,5-2,8 ATA( Atmosfere Assolute)

## BIBLIOGRAFIA

1. Boerema I. *Life without blood*. J Cardiovasc Surg 1959; 13: 133-146
2. Camporesi EM, Bosco G. *Mechanisms of action of hyperbaric oxygen therapy*. Undersea Hyperb Med. 2014;247-252.
3. Thom S.R. *Hyperbaric oxygen – its mechanisms and efficacy*. Plast Reconstr Surg. 2011; 127(Suppl 1): 131S–141S.
4. Thom SR, Milanova T. *HBOT increases stem cell number in diabetics* Undersea Hyperb Med. 2008;35(4):1.
5. Ma YH, Lei YH, Zhou M, Li X, Zhao HY. *Effects of hyperbaric oxygen therapy in the management of chronic wounds and its correlation with CD34(+) endothelial progenitor cells*. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi 91(45): 3214–3218, 2011.
6. Heyboer M, Milovanova TN, Wojcik S, *CD34+/CD45-dim stem cell mobilization by hyperbaric oxygen – changes with oxygen dosage*. Stem cell research. 2014;12:638-645
7. Berra E, Roux D, Richard DE. *Hypoxia-inducible factor 1 alpha escape O2-driven proteasomal degradation*. EMBO rep 2001;2:615-620.
8. Boykin JV Jr., Baylis C. *Hyperbaric Oxygen Therapy mediates increased nitric oxide production associated with wound healing: a preliminary study*. Adv Skin Wound Care 2007;20:382-388
9. Thom SR. *Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy*. J Appl Physiol 2009;106:988-995.
10. Kolpen M, Lerche CJ. *Antimicrobial Agents ChemotherHyperbaric Oxygen Sensitizes Anoxic Pseudomonas aeruginosa Biofilm to Ciprofloxacin* American Society for Microbiology 2017;61:e01024-17
11. Bonomo SR, Davidson JD, Mustoe TA. *Hyperbaric oxygen as a signal transducer: upregulation of platelet derived growth factor-beta receptor in the presence of HBO2 and PDGF* Undersea Hyperb Med. 1998; 25:211-216
12. Thom SR *Functional Inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen*. Toxicol Appl Pharmacol 2003; 123: 248-256.

-Legge di Boyle Mariotte: a temperatura costante, il volume V di una massa gassosa, racchiusa in un recipiente, è inversamente proporzionale alla pressione P cui essa è sottoposta ;

-Legge di Henry o della solubilità dei gas: La quantità di un gas che si discioglie in un liquido è direttamente proporzionale alla pressione parziale (pp) esercitata dal gas sul liquido ed inversamente proporzionale al coefficiente di solubilità.

Tabella 1

Pressione	Gas Inspirato	PiO <sub>2</sub>	PaO <sub>2</sub>	HbO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub> libero	O <sub>2</sub> Totale
		mmHg	mmHg	ml/100 ml	ml/100 ml	ml/100ml
<b>1 ATA</b>	Aria	159	100	19,7	0,3	20
	<b>O<sub>2</sub> FiO<sub>2</sub>=1</b>	760	600	20,1	2,09	23
<b>3 ATA</b>	Aria	477	300	19,7	1,1	20,8
	<b>O<sub>2</sub> FiO<sub>2</sub>=1</b>	2280	1800	20,1	6,3	<b>26,4</b>

Tabella 2

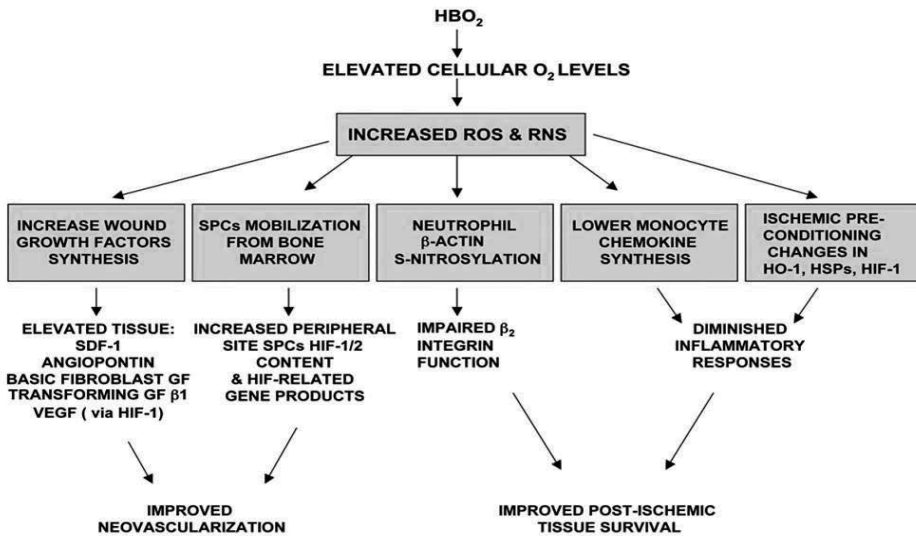


Figura 1 (da Thom S.R.<sup>(2)</sup>)

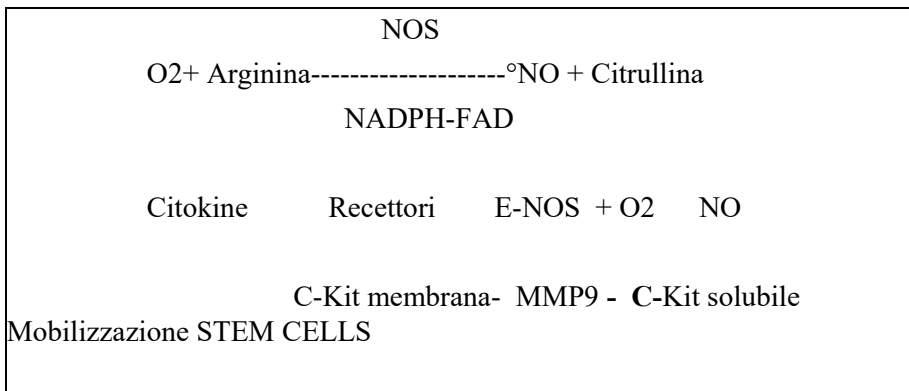


Figura 2

## TERAPIE ORMONALI PER LA MENOPAUSA: STORIA E ATTUALITÀ

*Carlo Campagnoli*

Già Primario di Ginecologia Endocrinologica, Ospedale Sant'Anna di Torino.  
Ginecologia Endocrinologica, Clinica Fornaca, Torino.  
Via Principe Amedeo, 12 – 10123 Torino  
Mail: carlo.campagnoli@clinicaforfornaca.it

Parole chiave: *Terapia ormonale per la menopausa*  
*Estrogeni*  
*Progestogeni*

Keywords: *Menopausal hormone therapy*  
*Estrogens*  
*Progestogens*

### **Riassunto**

Le Terapie Ormonali si basano sulla somministrazione di Estrogeni per via orale o, a partire dagli anni '90, per via cutanea. Quando si usi la via orale, l'estrogenizzazione del fegato determina modificazioni protrombotiche e proinfiammatorie che sono assenti con la via cutanea. Nelle non isterectomizzate è indispensabile l'aggiunta di un Progestogeno per proteggere l'endometrio: sono stati impiegati prevalentemente Progestinici di sintesi che, con l'eccezione del Didrogestosterone, presentano potenza e attività biologiche diverse dal Progesterone naturale (ad es. interferenze col recettore per gli Androgeni). Sin dalle prime proposte degli anni '60 negli USA, all'obiettivo di contrastare i disturbi da carenza ormonale, come la sindrome vasomotoria, si è intrecciato quello di prevenire l'invecchiamento. Ciò ha causato popolarità (in positivo e in negativo) alla Terapia Ormonale, ma anche errori quali l'impiego dei soli Estrogeni con aumento del cancro endometriale (1975), o la somministrazione di Estrogeni orali in età avanzata (nel RCTrial WHI arruolamento sino ai 79 anni). Per età < 60 anni i RCTrials hanno mostrato che gli Estrogeni orali, a parte un moderato incremento delle trombosi venose, non comportano rischi cardio-

vascolari. Recenti dati epidemiologici confermano la rilevanza clinica delle differenze tra i preparati: assenza di rischio trombotico con l'Estradiolo percutaneo; non ulteriore incremento del modesto rischio di tumore mammario determinato dagli Estrogeni quando si eviti l'aggiunta di Progestinici di sintesi, con la rilevante eccezione del Didrogesterone. Con oculata scelta dei preparati e delle dosi, e con gli opportuni controlli, la Terapia Ormonale presenta poche ombre. Queste distolgono da impieghi non motivati (disturbi modesti e/o gestibili in altro modo) ma non sono tali da privare della terapia i casi con indicazioni: menopausa prematura, forte sintomatologia vasomotoria, problemi soggettivi + osteopenia/osteoporosi in donne d'età < 60 anni.

### **Abstract**

Menopausal hormone therapies (MHT) are based on the administration of Estrogens by the oral route or, since the early 1990s, by the percutaneous route. With the oral administration, high estrogen levels in the liver cause prothrombotic and proinflammatory alterations, which are absent when percutaneous Estradiol is used. The association of a Progestogen is mandatory in non-hysterectomized women, in order to protect endometrium; synthetic Progestins were mostly used, which, with the exception of Dydrogesterone, differ from natural Progesterone as potency and biological activities (e.g. interferences with Androgen-Receptor). Since the beginning in the 1960s, in USA the MHT was proposed not only as a treatment of menopause complaints (vasomotor syndrome), but also as a prevention of aging. This gave popularity to MTH, but also caused some mistakes: the use of Estrogens unopposed by Progestogen with an endometrial cancer increase (1975) and the administration of oral Estrogens in aged women (enrollment until 79 years of age in the WHI-RC trial). Overall, RC trials show that even oral Estrogens, besides a moderate increase of venous thrombosis, do not cause cardiovascular risks. Recent epidemiological data confirm the clinical relevance of the differences between the various preparations: no thrombotic risk when percutaneous Estradiol is used; no further increase of the slight breast cancer risk caused by Estrogens when the association of synthetic Progestins (with the relevant exception of Dydrogesterone) is avoided. With a cautious choice of preparations and appropriate follow-up, the MHT presents very few shadows, which do not deter from its use in women with indications: premature menopause, moderate to severe vasomotor syndrome, subjective problems + osteopenia/osteoporosis in women < 60 years of age.



Le Terapie Ormonali (TO) sostituiscono gli ormoni che sono venuti a mancare con la menopausa; possono essere utilizzate anche in donne giovani con deficit ovarico. Si basano su Estrogeni ad azione sistemica somministrati per via orale oppure, a partire dagli anni '90, per via cutanea. [Gli Estrogeni per via vaginale sono, alle dosi correnti, sostanzialmente privi di effetti sistemici e svolgono un'azione locale nei confronti dei problemi distrofici].

I primi ad essere impiegati sono stati gli Estrogeni Coniugati Equini (ECE), una miscela di sostanze estratte dalle urine della giumenta gravida: approvati dalla FDA statunitense sin dagli anni '40, sono stati ampiamente usati, identificandosi in pratica, soprattutto negli USA, con la TO perlomeno sino alla fine degli anni '90. In Europa, oltre agli ECE, sono stati impiegati per via orale l'Estradiolo Valerato e successivamente l'Estradiolo micronizzato.

La via percutanea per la somministrazione dell'Estradiolo è stata proposta in Francia agli inizi degli anni '80, dapprima come gel e successivamente come cerotto "con serbatoio", ma ha preso piede negli anni '90 con i cerotti "a matrice"; da alcuni anni è disponibile lo spray percutaneo.

Azioni degli Estrogeni (E) – Gli E orali e quelli percutanei presentano molte azioni comuni, ma si differenziano per alcuni aspetti di rilievo clinico.

La Tabella 1 espone le azioni comuni. A parte l'efficacia nei confronti dei disturbi soggettivi da carenza estrogenica (sindrome climaterica: disturbi vasomotori, tendenza al calo dell'umore, disturbi del sonno) e la stimolazione dei tessuti estrogeno-sensibili, essi sono accomunati da azione antiassorbitiva sul tessuto osseo e da alcune azioni favorevoli sul metabolismo (con riduzione del rischio di diabete di tipo II) e sul sistema vascolare.

La grande differenza sta nel fatto che l'assunzione per via orale, come conseguenza del "1° passaggio epatico", causa una più spiccata "estrogenizzazione" del fegato, influenzandone la funzione e determinando i cosiddetti effetti epatocellulari (Tabella 2). Tra questi, alcuni hanno rilevanza clinica sul rischio cardiovascolare: aumento dell'angiotensinogeno e della proteina reattiva C e soprattutto modificazioni dei fattori della coagulazione e della fibrinolisi. Ne consegue una condizione pro-infiammatoria e pro-trombotica che è del tutto assente con la somministrazione di Estradiolo percutaneo alle dosi correntemente usate.

I Progestogeni – Nelle donne che non abbiano subito un’isterectomia è indispensabile l’aggiunta di un Progestogeno per compensare lo stimolo proliferativo degli E sull’endometrio. Il Progestogeno può essere aggiunto secondo lo schema sequenziale, che mima la sequenza E-Progesterone della normale funzione ovarica e che determina (se l’estrogenizzazione dell’endometrio è adeguata) flussi mestruali alla sospensione del Progestogeno. Negli ultimi quattro decenni è stato ampiamente usato lo schema combinato-continuativo con l’aggiunta quotidiana del Progestogeno all’E. Sono stati prevalentemente impiegati Progestinici di sintesi, prodotti attivi per via orale che svolgono sull’endometrio azioni antiproliferative analoghe a quelle del Progesterone. Con la rilevante eccezione del Didrogesterone, e in relazione alle loro caratteristiche strutturali, essi differiscono a volte notevolmente dal Progesterone per potenza biologica e/o attivazione o disattivazione di Recettori per altri steroidi, manifestando così, a seconda del prodotto, azioni androgeniche, antiandrogeniche, glicocorticoidi, antimineralcorticoidi, con potenziali ricadute sul rischio vascolare, metabolico e oncologico<sup>(1)</sup>.

La Figura 1 schematizza le differenze nell’impiego dei differenti Progestogeni nelle varie Nazioni<sup>(2)</sup>. Nel Nord-Europa e nel Regno Unito è prevalso l’uso del Noretisterone Acetato (NETA) e del Norgestrel, caratterizzati non solo da elevata potenza biologica ma anche da attività androgenica, e del Medrossiprogesterone Acetato (MPA), meno potente e a più ridotta attività androgenica. Quest’ultimo è stato, sin dall’inizio e nel tempo, il Progestinico di gran lunga prevalente negli USA. Nell’Europa centrale e meridionale, oltre a quelli su indicati, sono stati impiegati anche altri Progestinici, compresi il Ciproterone Acetato, ad attività antiandrogenica, il Didrogesterone (che, come già ricordato, è dotato solo di attività progestogena) e, a partire dagli anni ’80, soprattutto in Francia dove è stato prodotto, il Progesterone micronizzato.

La storia – La Tabella 3 schematizza le principali tappe della storia delle TO per la menopausa. La proposta, avviata da alcuni Autori statunitensi già negli anni ’40-’50, ha preso corpo negli anni ’60 soprattutto ad opera dei coniugi Wilson<sup>(3)</sup>. Sin dall’inizio negli USA all’obiettivo di contrastare i disturbi da carenza ormonale si è intrecciato quello di prevenire l’invecchiamento. Ciò ha contribuito notevolmente alla popolarità della TO,

soprattutto dopo la pubblicazione nel 1966 da parte di RA Wilson del volume “Feminine forever”.

In quegli anni erano già disponibili molti dati che indicavano come l’impiego di E non controbilanciati dal Progestogeno potesse determinare patologie a livello dell’endometrio<sup>(4)</sup>. Con l’obiettivo di effettuare la terapia anche in età avanzata, quando flussi similmestruali sarebbero stati considerati fastidiosi e anacronistici, negli USA è prevalsa l’idea di utilizzare i soli E, le cosiddette “sub-bleeding doses”, promosse persino nella 1<sup>a</sup> edizione del magnifico manuale “Clinical gynecologic endocrinology and infertility” di Speroff, Glass e Kase (1973).

Le prime apprensioni e il recupero – Le conseguenze dell’uso dei soli E sono state evidenziate nel 1975 con la pubblicazione nello stesso fascicolo del New England Journal of Medicine di due studi epidemiologici evidenziando l’aumento del rischio di carcinoma dell’endometrio<sup>(5,6)</sup>. Questo ha causato un primo motivo di apprensione e di incertezza nei confronti della TO.

Si è ovviato con l’aggiunta del Progestinico, ottenendo in breve conferme sulla sicurezza per l’endometrio. Un deciso recupero vi è stato negli anni ’80 a seguito dei dati che indicavano una riduzione del 30-40% del rischio di fratture e che hanno portato nel 1988 alla decisione della FDA di approvare per la TO l’indicazione alla prevenzione dell’osteoporosi.

Un’ulteriore spinta è venuta dai numerosi studi osservazionali che indicavano benefici nei confronti del rischio cardiovascolare<sup>(7,8)</sup> e dal suggerimento della TO come prevenzione primaria e secondaria<sup>(9,10,11)</sup>.

Critiche e “distinguo” – Già negli anni ’90 erano disponibili dati che suggerivano cautela. Numerosi studi epidemiologici avevano evidenziato un moderato aumento del rischio di cancro mammario, soprattutto con l’aggiunta del Progestinico e nel Nord-Europa<sup>(2,12)</sup>. Tali dati suggerivano differenze tra i vari tipi di Progestinico e l’opportunità di distinguerli l’uno dall’altro. La prima sollecitazione al riguardo è venuta da un nostro studio del 1994 che ipotizzava come meccanismo di rischio l’aumento indotto dai Progestinici androgenici (a differenza del Didrogesterone, usato per confronto) dei livelli serici del fattore di crescita insulino-simile IGF-1, potente mitogeno sul tessuto mammario in sinergia con gli E<sup>(13)</sup>. Di qui il

suggerimento dato a vari livelli – Scuola di specializzazione, sedi congressuali, pubblicazioni<sup>(2)</sup> – di privilegiare, come Progestinico, il Didrogesterone.

A riguardo dell'apparato vascolare era stato da tempo ben evidenziato, con gli E orali, un aumento del rischio di tromboembolismo venoso soprattutto nei primi anni di trattamento<sup>(14)</sup>. Inoltre lo studio randomizzato HERS – impiego di ECE + MPA come prevenzione secondaria in donne coronaropatiche (età media 66,7 anni) – aveva mostrato aumento di eventi cardiovascolari nel 1° dei 4 anni di trattamento<sup>(15)</sup>.

Nonostante questi allarmi la crescita della TO è proseguita, anche in Italia, con un indiscriminato ottimismo, espresso in articoli divulgativi, interviste televisive, tavole rotonde, etc., in gran parte “sponsorizzati”.

Gli studi WHI – Con l’obiettivo di evidenziare i benefici della TO anche in postmenopausa avanzata, nel 1998 sono stati avviati negli USA i due grandi studi randomizzati e controllati con placebo (RCTs) del Women’s Health Initiative (WHI), con reclutamento tra i 50 e i 79 anni, in media 63 anni: quello sull’impiego combinato-continuativo degli ECE + MPA, con 16.608 partecipanti<sup>(16)</sup>, e quello sui soli ECE in 10.739 donne isterectomizzate<sup>(17)</sup>.

Nell’insieme i due RCTs hanno evidenziato, oltre una significativa riduzione delle fratture osteoporotiche, un aumento delle trombosi venose e dell’ictus; inoltre un modesto aumento del cancro mammario ma solo con gli ECE + MPA. Quindi non particolari novità rispetto a quanto già si sapeva o si doveva sapere. Tuttavia le modalità della conclusione dello studio ECE + MPA nel 2002 – sospensione per eventi avversi dopo solo 5 anni e mezzo, in contrasto con l’aspettativa di risultati favorevoli di un così vasto impegno – ne hanno fatto uno “scoop”: la TO non solo non “fa solo bene”, ma può essere pericolosa. Di qui il passaggio dall’indiscriminato ottimismo all’indiscriminato pessimismo.

Rianalisi dei RCTs - La rianalisi dei trials WHI indica che nel 1° decennio postmenopausale e in soggetti sani dosi standard di E orali comportano un rischio vascolare assai ridotto rappresentato fondamentalmente da un aumento delle trombosi venose<sup>(18)</sup>. Dati derivanti dal WHI e da altri RCTs suggeriscono anzi, in questa fascia d’età, una tendenza alla riduzione delle

coronaropatie e della mortalità<sup>(19,20)</sup>. Invece, nelle donne più anziane o portatrici di patologie vascolari vi è un più netto aumento delle trombosi venose e un incremento di eventi coronarici e di ictus ischemico, particolarmente nel 1° anno di trattamento, per il deleterio effetto sulle placche ateromasiche delle modificazioni proinfiammatorie e protrombotiche che le dosi “standard” di E orali determinano<sup>(19,20)</sup>.

Conferma dell’importanza dei “distinguo” tra i vari tipi di TO – A riguardo dell’apparato cardio-vascolare, negli ultimi 15 anni si è confermata la maggiore sicurezza dell’Estradiolo percutaneo, privo di azioni epatomediate protrombotiche e proinfiammatorie. Sono disponibili ampi dati osservazionali sul rischio di trombosi venosa<sup>(21,22,23,24)</sup> che è risultato non influenzato nemmeno nelle portatrici di mutazioni pro-trombotiche<sup>(22)</sup>. Più limitati ma sostanzialmente favorevoli anche in donne d’età > 60 anni sono i rilievi che riguardano il rischio arterioso, infarto e ictus<sup>(25,26)</sup>.

Anche se i dati relativi al rischio di fratture sono ancora limitati, l’Estradiolo percutaneo ha mostrato, anche a dosi basse, una significativa efficacia nel migliorare la densità minerale ossea in donne con o senza osteoporosi<sup>(27)</sup>.

A riguardo del cancro mammario non sono state rilevate differenze tra tipo di E e vie di somministrazione<sup>(28,29)</sup>. È stata confermata invece l’opportunità di distinguere tra i vari Progestogeni. Le prime evidenze epidemiologiche sono venute dalla Francia – dove si è fatto ampio uso della TO e dei differenti Progestogeni – con la pubblicazione dell’ampio studio prospettico E3N: piccolo aumento del rischio con l’uso dei soli E e un assai più netto aumento con l’aggiunta di Progestinici di sintesi, ma non del Progesterone o del Didrogesterone<sup>(28)</sup>. Rilievi analoghi sono emersi dalla meta-analisi di studi prospettici, con 108.647 casi di cancro mammario (83.000 in Europa, prevalentemente UK e Nord-Europa), pubblicata a fine 2019<sup>(29)</sup>: netto aumento del rischio con i Progestinici di sintesi – soprattutto con quelli più androgenici e con lo schema “combinato-continuativo” – ma non con il Didrogesterone (per il Progesterone i dati – indicanti un incremento del rischio sul lungo periodo – sono, in questa casistica, molto limitati).

Le cause di queste differenze possono essere più di una: la già ricordata proprietà dei Progestinici androgenici di aumentare i livelli serici di IGF1<sup>(2,13)</sup>, la cui relazione con il cancro mammario ER+ è stata ampiamente

dimostrata<sup>(30)</sup>; una non fisiologica, elevata e prolungata attività progestogena per maggiore potenza biologica e/o per schema di somministrazione (nel Nord Europa il NETA è stato usato in modo combinato-continuativo alla stessa dose della modalità sequenziale<sup>(2)</sup>); infine, i Progestinici androgenici o anti-androgenici possono interferire con il recettore per gli androgeni, la cui fisiologica attivazione contrasta lo stimolo proliferativo degli E sul tumore ER+<sup>(31)</sup>.

La Figura 2 evidenzia l'entità del rischio assoluto di sviluppare un cancro mammario nelle donne trattate con i differenti tipi di TO: quando si impieghino gli E da soli o con Progestogeno fisiologico il rischio, se pur non nullo, è veramente molto basso.

Altri dati d'ordine oncologico - Alcuni risultati degli studi WHI hanno portato l'attenzione sulla relazione tra TO e rischio oncologico a livello di organi e apparati che, pur essendo dotati di recettori per E e Progesterone, non sono i classici organi-bersaglio per tali ormoni. La relazione è favorevole per quanto riguarda il tratto gastrointestinale<sup>(32)</sup> e in particolare il colon: riduzione del rischio nello studio ECE + MPA<sup>(16)</sup> ma non in quello con soli ECE<sup>(17)</sup>, il che suggerirebbe un'azione protettiva di quel Progestinico; tuttavia un ampio RCT statunitense su 75.600 donne, per il 47% isterectomizzate, ha evidenziato una riduzione del rischio e della mortalità indipendentemente dall'aggiunta del MPA<sup>(33)</sup>, e uno studio prospettico nord-europeo ha evidenziato una riduzione delle forme avanzate o metastatiche sia con l'Estradiolo da solo, soprattutto se assunto per via orale, sia con l'aggiunta del NETA<sup>(34)</sup>.

Un certo allarme per il cancro del polmone è derivato dalla pubblicizzazione nel 2008 di un non-significativo aumento della mortalità nel follow-up dello studio WHI ECE + MPA (ma non in quello con soli ECE) in donne > 65 anni, soprattutto se fumatrici<sup>(35)</sup>; l'allarme è del tutto rientrato dopo la pubblicazione di 16 studi prospettici e 7 meta-analisi indicanti nessuna influenza o una tendenza alla riduzione del rischio<sup>(36)</sup>.

Per il melanoma, studi osservazionali US e i RCTs WHI non evidenziano relazione. Una modesta relazione positiva è suggerita dai registri nazionali di 4 Stati nord-europei e dalla coorte europea EPIC: dati disomogenei per rischio con i soli E, annullato con l'aggiunta del Progestinico nel Nord-Europa, ma non nell'EPIC. Alcune considerazioni, es. mancanza di aumento

del rischio col progredire della TO, portano ad escludere una forte e diretta relazione<sup>(37,38)</sup>.

In alcune situazioni, anche con l'aggiunta del Progestogeno vi può essere un moderato aumento del rischio di cancro endometriale: ciò è stato documentato con la somministrazione "sequenziale", e anche con lo schema "combinato-continuativo" ma solo quando si impieghi il Progesterone micronizzato<sup>(39)</sup>.

A riguardo del cancro dell'ovaio numerosi studi suggeriscono, nell'insieme, una relazione positiva con gli istotipi sieroso e endometriode<sup>(40)</sup>. I dati sono molto disomogenei e di problematica interpretazione: da un lato, aumento del rischio più evidente con i soli E che con gli E+Progestinico e per trattamenti > 5 anni negli USA, UK e Europa centro-meridionale; d'altro lato, aumento del rischio anche con gli E+NETA e pressoché immediato in uno studio danese fortemente influenzante, per la sua ampiezza, le meta-analisi<sup>(40,41)</sup>. Nell'insieme il rischio appare molto basso: un caso in più su 1000 donne trattate per 5 anni, secondo il calcolo più pessimistico<sup>(32,40)</sup>. Tuttavia, come anche per l'endometrio, merita attenta considerazione e controlli appropriati.

Attualità – Le rianalisi e i dati epidemiologici degli ultimi 15 anni, che evidenziano la disponibilità di schemi terapeutici e di preparati efficienti e più sicuri, permetterebbero di riprendere l'idea – prospettata negli anni '90, ma con assai migliori motivi – di una TO come prevenzione di malattie legate all'invecchiamento<sup>(42)</sup>. Tuttavia è preferibile attenersi alle attuali indicazioni, anche in considerazione delle piccole residue ombre d'ordine oncologico. Queste – se distolgono da impieghi non motivati (disturbi modesti e/o gestibili in altro modo; si veda la relazione di Mario Gallo, in questo fascicolo) – non sono tali da privare della terapia i casi con le giuste indicazioni: menopausa prematura, forte sintomatologia vasomotoria, problemi soggettivi + osteopenia/osteoporosi<sup>(27,43)</sup>, in donne d'età < 60 anni. In effetti vampate, sudorazioni, turbe del sonno, modificazioni dell'umore e problemi sessuologici possono alterare veramente la qualità di vita, soprattutto quando la menopausa sia prematura o relativamente precoce. In questi casi la TO – con oculata scelta dei preparati e delle dosi, e con gli opportuni controlli – presenta un assai favorevole e ben documentato rapporto benefici/rischi. Se ai disturbi soggettivi si aggiunge anche la necessità di proteggere l'osso – per il rilievo di un'osteopenia o di un'iniziale

osteoporosi e/o presenza di fattori di rischio – la TO appare di prima scelta, in alternativa ai farmaci specifici (come i bisfosfonati) che possono essere tenuti di scorta per l'età più avanzata.



## BIBLIOGRAFIA

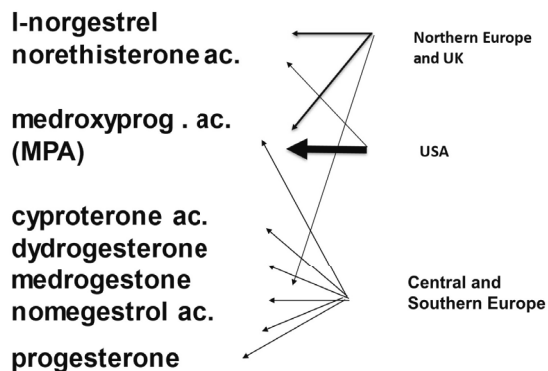
1. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003;46S1:S7-S16.
2. Campagnoli C, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, Peris C, Berrino F. Progestins and progesterone in hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *J Steroid Biochem*. 2005;96:95-108.
3. Wilson RA, Wilson TA. The fate of the nontreated postmenopausal woman: a plea for the maintenance of adequate estrogen from puberty to the grave. *J Am Geriatr Soc*. 1963;11:347-362.
4. Campagnoli C, Capra A, Massobrio M. Sul trattamento ormonale della menopausa. *Archivio Scienze Mediche*. 1967;124:221-253.
5. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *New Engl J Med*. 1975;293:1164-1167.
6. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *New Engl J Med*. 1975;293:1167-1170.
7. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 1992;117:1016-1037.
8. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *New Engl J Med*. 1997;336:1769-1775.
9. American Medical Association. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 1992;117:1038-1041.
10. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, Rapaport E, Riegel BJ, Russell RO, Smith Jr EE, Weaver WD. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1328-1428.
11. Toozs-Hobson P, Cardozo L. Hormone replacement therapy for all? Universal prescription is desirable. *BMJ Brit Med J*. 1996;313:350-351.
12. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997;350:1047-1059.
13. Campagnoli C, Biglia N, Lanza MG, Lesca L, Peris C, Sismondi P. Androgenic progestogens oppose the decrease of insulin-like growth factor I serum level induced by conjugated oestrogens in postmenopausal women. Preliminary report. *Maturitas*. 1994;19:25-31.
14. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet*. 1996;348:977-980.

15. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA-J Am Med Assoc.* 1998;280:605-613.
16. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA-J Am Med Assoc.* 2002;288:321-333.
17. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson JA, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S, Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA-J Am Med Assoc.* 2004;291:1701-1712.
18. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause management – getting clinical care back on track. *New Engl J Med.* 2016;374:803-806.
19. Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Sanchez RG, Knight B. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Db Syst Rev.* 2015;(3):CD002229.
20. Pinkerton V. Hormone Therapy for Postmenopausal Women. *New Engl J Med.* 2020;382:446-455.
21. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, EStrogen and THromboEmboliSM Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet.* 2003;362:428-432.
22. Canonico M, Scarabin PY. Oral versus transdermal estrogens and venous thromboembolism in postmenopausal women: what is new since 2003? *Menopause.* 2016;23:587-588.
23. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QRResearch and CPRD databases. *BMJ Brit Med J.* 2019;364:k4810.
24. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2018;168:83-95.
25. Renoux C, Dell'Aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ Brit Med J.* 2010;340:2519.
26. Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, Oger E, Singh-Manoux A, Tubert-Bitter P, Elbaz A, Scarabin PY. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Stroke: Impact of the Route of Estrogen Administration and Type of Progestogen. *Stroke.* 2016;47:1734-1741.

27. Levin VA, Jiang X, Kagan R. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era. *Osteoporosis Int.* 2018;29:1049-1055.
28. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Tr.* 2008;107:103-111.
29. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet.* 2019;394:1159-1168.
30. Murphy N, Knuppel A, Papadimitriou N, Martin RM, Tsilidis KK, Smith-Byrne K, Fensom G, Perez-Cornago A, Travis RC, Key TJ, Gunter MJ. Insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-binding protein-3, and breast cancer risk: observational and Mendelian randomization analyses with ~430 000 women. *Ann Oncol.* 2020;31:641-649.
31. Campagnoli C, Pasanisi P, Castellano I, Abbà C, Brucato T, Berrino F. Postmenopausal breast cancer, androgens, and aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Tr.* 2013;139:1-11.
32. D'Alonzo M, Bounous VE, Villa M, Biglia N. Current Evidence of the Oncological Benefit-Risk Profile of Hormone Replacement Therapy. *Medicina-Lithuania.* 2019;55:573-580.
33. Symer MM, Wong NZ, Abelson JS, Milsom JW, Yeo HL. Hormone Replacement Therapy and Colorectal Cancer Incidence and Mortality in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Clin Colorectal Canc.* 2018;17:281-288.
34. Botteri E, Støer NC, Sakshaug S, Graff-Iversen S, Vangen S, Hofvind S, de Lange T, Bagnardi V, Ursin G, Weiderpass E. Menopausal hormone therapy and colorectal cancer: a linkage between nationwide registries in Norway. *BMJ Open.* 2017;7:1-8.
35. Campagnoli C, Abbà C, Ambroggio S, Peris C, Capelletto E, Novello S. Terapie ormonali in menopausa e cancro del polmone. *It J Gynæcol Obstet.* 2009;21:11-17.
36. Jin C, Lang B. Hormone replacement therapy and lung cancer risk in women: a meta-analysis of cohort studies: Hormone replacement therapy and lung cancer risk. *Medicine.* 2019;98:e17532.
37. Tang X, Zhang H, Cui Y, Wang L, Wang Z, Zhang Y, Huo J, Cai J, Rinaldi G, Bhagavathula AS, Xiaopeng Y. Postmenopausal exogenous hormone therapy and Melanoma risk in women: A systematic review and time-response meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2020;160:105182.
38. Hicks BM, Kristensen KB, Pedersen SA, Hölmich LR, Pottegård A. Hormone replacement therapy and the risk of melanoma in post-menopausal women. *Hum Reprod.* 2019;34:2418-2429.
39. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas.* 2016;91:25-35.
40. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet.* 2015;385:1835-1842.

41. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreassen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA-J Am Med Assoc.* 2009;302:298-305.
42. Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, Mack WJ, Hodis HN. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis.* 2016;254:296-304.
43. Rozenberg S, Al-Daghri N, Aubertin-Leheudre M, Brandi M-L, Cano A, Collins P, Cooper C, Genazzani AR, Hillard T, Kanis JA, Kaufman J-M, Lambrinoudaki I, Laslop A, McCloskey E, Palacios S, Prieto-Alhambra D, Reginster J-Y, Rizzoli R, Rosano G, Trémollières F, Harvey NC. Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis? *Osteoporosis Int.* 2020;31:2271-2286.

### Progestins used in HRT in the different Countries



Campagnoli et al, *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005

Figura 1. Progestogeni impiegati nelle Terapie Ormonali per la menopausa (HRT) nelle differenti Nazioni <sup>(2)</sup>.

### Rischio di sviluppare un cancro mammario entro i 70 anni su 100 cinquantenni *non trattate* oppure *trattate con TO*

Non trattate	Trattate per 10 anni con:
6,3% → 10,3% (+4%)	Estrogeni a dose medio-alta con aggiunta continuativa di progestinici di sintesi (*)
6,3% → 7,4% (+1,1%)	Estrogeni a dose medio-alta da soli o con aggiunta di progestogeno "fisiologico" (**)

(\*) Dati dalla meta-analisi CGHFBC, *Lancet* 2019

(\*\*) Idem come sopra. Progestogeno "fisiologico": Progesterone o Didrogesterone

Figura 2. Rischio di sviluppare un cancro mammario entro i 70 anni su 100 cinquantenni non trattate oppure trattate per 10 anni con differenti forme di Terapia Ormonale. Dati derivati dalla meta-analisi pubblicata su *Lancet* nel 2019 <sup>(29)</sup>.

## **Azioni comuni degli Estrogeni orali e percutanei**

- 1. Azione nei confronti dei disturbi soggettivi da carenza estrogenica**
- 2. Stimolazione dei tessuti estrogenosensibili: utero, vagina, mammella**
- 3. Azione antiriassorbitiva sul tessuto osseo**
- 4. Azioni favorevoli su metabolismo glicidico e lipidico**
- 5. Azioni favorevoli su sensibilità all'insulina**
- 6. Azioni favorevoli su tono arteriolare**

*Tabella 1. Effetti degli Estrogeni impiegati nelle Terapie Ormonali per la menopausa.*

## **Principali effetti epatocellulari della somministrazione di Estrogeni**

- 1. Aumento di colesterolo HDL, VLDL e trigliceridi**
- 2. Aumento dell'Angiotensinogeno**
- 3. Variazioni dei fattori coagulanti e fibrinolitici**  
(↓ AT III, Pr C, Pr S, APCR; ↑ fatt VII; ↓ PAI-I)
- 4. Aumento della PRC (proteina reattiva C)**
- 5. Modificazioni della Bile (↑ saturazione colesterolo, ↓ acidi biliari)**
- 6. Aumento della Sex hormone binding globulin (SHBG)**
- 7. Riduzione dell'Insulin-like growth factor -1 (IGF -1); aumento dell'IGF binding protein -1 (IGFBP -1)**

*Tabella 2. Effetti epatocellulari degli Estrogeni.*

## **Terapie Ormonali per la Menopausa**

<u>Anni '60 – primi '70</u>	La proposta delle Terapie Ormonali (TO)
<u>Metà anni '70 – primi '80</u>	Le apprensioni per TO (con uso di soli Estrogeni)
<u>Metà anni '80</u>	Il recupero: TO e osteoporosi
<u>Fine anni '80 – metà '90</u>	Il recupero: TO e rischio cardiovascolare
<u>Metà anni '90 – inizio 2000</u>	Critiche e 'distinguo' tra i vari tipi di TO
<u>2002 e 2004</u>	Gli studi WHI su alcuni tipi di TO
<u>Dopo il 2005</u>	Le precisazioni sulle indicazioni
<u>2008-2019</u>	Rianalisi dei RCTs
	Conferma dell'importanza dei 'distinguo' tra i vari tipi di TO

*Tabella 3. Principali tappe della storia delle Terapie Ormonali (TO) per la menopausa.*

## TERAPIE ORMONALI IN MENOPAUSA: MODALITÀ ED ALTERNATIVE

*Mario Gallo*

Direttore Struttura Complessa di Ginecologia ed Ostetricia Osp. Ciriè -ASLTO4  
Presidente della Società Italiana della Ginecologia della Terza Età (SIGITE)  
Corso Dante 53, 10126 Torino  
Mail: mapa\_gallo@libero.it

Parole chiave: *Menopausa*  
*Terapia ormonale*  
*Medicina alternativa*

Key words: *Menopause*  
*Hormone replacement therapy*  
*Complementary medicines*

### **Riassunto**

Nell'ultimo decennio l'equilibrio tra rischi e benefici della terapia ormonale sostitutiva (TO) in menopausa è stato completamente rivalutato. Il termine TO si riferisce solitamente a tutte le terapie a base di estrogeni, somministrate per via orale, transdermica o vaginale, nonché alle terapie combinate estro-progestiniche, sia in schema sequenziale che continuo, al Tibolone e ai TSEC (Complesso Estrogenico Selettivo Tissutale). La TO deve essere considerata come parte di una valutazione clinico- terapeutica completamente integrata che deve includere anche consigli per un corretto stile di vita, dieta e esercizio fisico per consentire alla donna di ritrovare o mantenere una buona salute e benessere. La TO sistemica è essenzialmente indicata per le donne sintomatiche al di sotto dei 60 anni, o comunque entro i 10 anni dalla menopausa, dopo aver escluso la presenza di controindicazioni. In alternativa è possibile proporre medicine complementari, quali fitoterapia (fitoestrogeni e fitocomplessi), considerando che tali terapie non hanno né la stessa efficacia della TO né lo stesso sostegno nella letteratura scientifica. Il



testo è basato su “Recommendations on menopausal hormone replacement therapy (SIGITE-SIM, 2019)”

### **Abstract**

During the past decade the risks and benefits balance of hormone replacement therapy (HT) in menopause has been thoroughly reassessed. The term HT is usually referred to all estrogen-based therapies, orally, transdermal or vaginally administered, as well the estro-progestin combination therapies, both in sequential or continuous scheme, Tibolone and Tissue Selective Estrogen Complex or TSEC. HT should be considered as part of a fully integrated clinical-therapeutic assessment that must also include advice for a correct lifestyle, diet, physical exercise, to enable the woman to regain or maintain good health and well-being. Systemic HT is essentially indicated for symptomatic women under the age of 60, or in any case within 10 years of menopause, after excluding the presence of contraindications. Alternatively, it is possible to propose complementary medicines, such as phytotherapy (phytoestrogens and phytocomplexes), considering that these therapies have neither the same efficacy as TO nor the same support in the scientific literature. The text is mainly inspired by Recommendations on menopausal hormone replacement therapy (SIGITE-SIM,2019)

L'importanza e l'utilità della terapia ormonale (TO) per la salute della donna in post-menopausa a breve e a lungo termine sono state recentemente rivalutate. La Società Italiana della Ginecologia della Terza Età (SIGITE) e la Società Italiana della Menopausa (SIM) nel 2019 hanno redatto e pubblicato raccomandazioni sull'impiego della TO in linea con altre Società Mondiali che si occupano di menopausa (1). Si suggerisce di proporre la TO alle donne sintomatiche, di età inferiore ai 60 anni e comunque entro i 10 anni dalla menopausa, dopo avere escluso la presenza di controindicazioni; tale terapia deve essere considerata come parte di una valutazione clinico-terapeutica completamente integrata che deve includere anche consigli sullo stile di vita, sulla nutrizione e sull'attività fisica.

Il termine TO si riferisce solitamente a tutte le terapie a base di estrogeni, somministrate per via orale, transdermica o vaginale, nonché alle terapie combinate estro-progestiniche sia in schema sequenziale che continuo, al Tibolone e ai TSEC (Complesso di Estrogeni Tissutale Selettivo) che è un'associazione composta da estrogeno e SERM (Modulatore Selettivo del Recettore degli Estrogeni). Tutti questi composti, con dosaggi e vie di somministrazione differenti, mostrano benefici ma soprattutto rischi potenziali molto diversi e di conseguenza è inappropriato applicare un effetto di classe. Pertanto, non si può parlare di una terapia ormonale, ma di differenti tipologie di trattamento. La TO non è indicata per tutte le donne in post-menopausa in assenza di una chiara indicazione alla prescrizione ma è una terapia da valutare con ciascuna donna, considerando le sue aspettative, i benefici del trattamento, i potenziali rischi e le tipologie di preparati. Attuare una TO consente di migliorare nell'immediato il benessere e la qualità di vita della donna con menopausa sintomatica e permette inoltre di ridimensionare i rischi per la salute futura. Numerose evidenze dimostrano la significativa correlazione tra i sintomi vasomotori immediati e il rischio per la salute del sistema cardiocircolatorio, dell'osso e del sistema nervoso centrale, così da far emergere il concetto che la donna che più manifesta sintomi climaterici ha maggior rischio di sviluppare tali problematiche in futuro.

La TO è quindi un efficace trattamento per la sintomatologia vasomotoria e la sindrome genito-urinaria ed è in grado di migliorare altri sintomi del climaterio come dolore muscolo-articolare, cambiamenti dell'umore, alterazione nel ritmo sonno-veglia, modificazioni nel comportamento sessuale e nella qualità della vita (QoL).

Tuttavia occorre valutare il profilo di rischio personale della paziente: l'età, l'età al momento della menopausa, la causa della menopausa, il tempo trascorso dall'ultima mestruazione, eventuali condizioni mediche emerse negli anni in seguito all'utilizzo di terapie ormonali, il rischio cardiovascolare, metabolico, oncologico, osteoporotico e cognitivo. Per permettere una decisione pienamente consapevole, le donne dovrebbero essere preliminarmente ben informate della transitorietà di alcuni sintomi, dei benefici e dei potenziali rischi della terapia, della possibile ricomparsa dei sintomi alla sospensione del trattamento ed anche della possibilità di terapie alternative non ormonali. In generale, non esiste un dosaggio ideale o un prodotto adatto a tutte le donne a qualsiasi età. Ogni combinazione può avere caratteristiche uniche che possono essere utilizzate in modo appropriato. I numerosi prodotti disponibili consentono una personalizzazione dinamica della terapia, modificando il dosaggio, la scelta del progestinico e la via di somministrazione in base alle caratteristiche, agli obiettivi e alle preferenze della donna per garantire la migliore efficacia con la massima sicurezza.

Sono presenti in commercio vari tipi di estrogeni e progestinici:

Estrogeni Coniugati Equini assunti per via orale: costituiti dall'associazione di almeno 10 differenti sostanze estrogeniche, estratte e purificate da urine di giumenta gravida, tutte biologicamente attive sebbene alcune di esse siano più potenti (estrone solfato, equilina solfato e 17alfa-diidroequilina). Dopo l'assunzione sono rapidamente solforilati e circolano sotto questa forma.

17 $\beta$ -estradiolo micronizzato e valerato per via orale: la formulazione micronizzata favorisce l'assorbimento senza necessità di coniugazione. Le due forme, nonostante la scarsa biodisponibilità producono adeguati effetti metabolici.

17 $\beta$ -estradiolo per via trans-dermica abolisce il primo passaggio epatico e determina livelli circolanti terapeutici di estradiolo (E2) con livelli più bassi di estrone (E1) e estrone solfato, con dosi minori rispetto alla via orale. Vi è una variabilità individuale nell'assorbimento e nel 6-8% dei casi il cerotto non aderisce perfettamente o si hanno problemi di allergia. Attualmente in commercio vi sono cerotti a matrice che determinano una maggiore stabilità dei livelli plasmatici di E2 rispetto al precedente sistema a serbatoio, attualmente in disuso.

17 $\beta$ -estradiolo in gel: la formulazione è costituita da un gel idro-alcolico, attraverso il quale il principio attivo è assorbito dalla pelle, con un "effetto

riserva” dell’ormone a livello sottocutaneo della durata di 24 ore in grado di mantenere concentrazioni plasmatiche di E1 ed E2 significativamente elevate, stabili e con una ridotta variabilità intra-individuale. Recentemente è stato introdotto in Italia un estrogeno trans-dermico in formulazione spray, con possibilità di somministrare 1.5 mg di E2 per nebulizzazione.

Estrogeni per via vaginale: possono essere utilizzati estrogeni con differente potenza quali l’estradiolo, l’estriolo e il promestriene somministrati sotto forma di crema, ovuli, compresse e anello vaginale, sono rapidamente assorbiti e determinano effetti locali ma nel caso dell’estradiolo si assiste anche ad un certo grado di assorbimento sistemico, soprattutto durante la fase iniziale del trattamento, quando l’epitelio vaginale è ancora atrofico e può presentare anche micro-fissurazioni della mucosa. Sono indicati per il mantenimento o il ripristino del trofismo a livello urogenitale in assenza di sintomatologia sistemica.

Progestinici di sintesi: presentano un rapido assorbimento con concentrazione plasmatica massima dopo 2-5 ore, metabolizzazione epatica, lunga emivita, con livelli plasmatici stabili se il trattamento viene protratto. Oltre che con il recettore progestinico, possono interagire con altri recettori steroidei (androgenici, mineralcorticoidi, glucocorticoidi, estrogenici) ed essere quindi dotati di differenti specificità di profilo. Abbiamo a disposizione preparati per via orale utilizzata nella maggior parte dei casi, per la maggiore biodisponibilità rispetto al progesterone naturale, preparati per via intra-uterina un dispositivo (LNG-IUS) in grado di rilasciare il levonorgestrel direttamente a contatto con la mucosa endometriale determinando concentrazioni tissutali particolarmente elevate a livello locale e bassi livelli plasmatici. È possibile anche la via trans-dermica sotto forma di patch dove Noretisterone acetato e levonorgestrel possono essere somministrati in associazione a  $17\beta$ -E2.

Progesterone naturale (P): la via orale determina una biodisponibilità relativamente bassa con scarso assorbimento e rapido metabolismo epatico (effetto di primo passaggio) ma la micronizzazione rende la biodisponibilità del P simile a quella dello steroide naturale e la variabilità intra- ed inter-individuale è simile a quella dei progestinici di sintesi. La via vaginale mediante compresse, ovuli, crema, gel all’8% consente di impiegare il preparato a basse dosi, disponibili soprattutto a livello endometriale, dove è altamente efficace nell’indurre la maturazione secretiva.

Tibolone: è uno steroide sintetico, 19-nortestosterone derivato, che ha contemporaneamente proprietà simil-estrogeniche su osso, vagina e cervello ma non sull'endometrio, progestiniche, androgeniche (riduzione dell'SHBG, con aumento dei livelli di testosterone libero circolante) ed effetti tessuto-selettivi. È in grado di alleviare in maniera significativa i sintomi vasomotori, migliorare l'atrofia uro-genitale, ridurre la perdita di massa ossea, migliorare il benessere sessuale con effetto neutro sul sistema cardiovascolare sebbene vi siano dati contrastanti sul rischio di eventi cerebro-vascolari.

Il principio fondamentale è curare le donne in menopausa fisiologica sintomatiche ma anche le donne in menopausa precoce/chirurgica o in prematura insufficienza ovarica dopo aver escluso la presenza di controindicazioni. In questa tipologia di donne il rapporto rischio/beneficio è sicuramente più favorevole in quanto i benefici certi in termini di sintomatologia e qualità di vita superano di gran lunga i possibili ipotetici rischi. In particolare le donne con menopausa spontanea o iatrogena prima dei 45 anni e ancor più prima dei 40 anni rispetto a quelle in menopausa naturale sono a maggior rischio di malattie cardiovascolari, osteoporosi e demenza e la TO somministrata a dosaggi fisiologici è la terapia più efficace con conseguenze positive a breve e lungo termine. È preferibile alla pillola (in caso di necessità contraccettiva: meglio E2 TTS + IUD-LNG) e va proseguita fino all'età media della menopausa (51anni), per poi valutare l'opportunità di continuarla in base al rapporto beneficio/rischio per la singola donna.

Le controindicazioni assolute alla TO sono sanguinamento vaginale non diagnosticato, neoplasia mammaria, iperplasia endometriale non trattata, carcinoma endometriale (ormonale di tipo I), tromboembolia venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare), malattie coronariche e cerebrovascolari, malattia epatica cronica o attiva fino a quando i test di funzionalità epatica non tornano alla normalità, porfiria cutanea tarda, otosclerosi e infine ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti e negazione da parte della donna informata.

I tumori ginecologici come il cancro cervicale e tutte le altre neoplasie non ormono dipendenti non sono controindicazioni alla TO (ad eccezione dei sarcomi uterini, dei tumori a cellule della granulosa e dei tumori ovarici sierosi ed endometriodi di basso grado). Inoltre alcune condizioni molto frequenti come la fibromatosi uterina, l'endometriosi, il diabete mellito,

l'ipercolesterolemia, l'ipertrigliceridemia, il fumo, l'ipertensione e l'obesità non sono da considerarsi controindicazioni ma solo indicazioni per una rigorosa personalizzazione dei dosaggi e degli schemi di trattamento, utilizzando bassi dosaggi e/o terapie transdermiche.

Anche grazie all'introduzione di nuove molecole la TO può essere effettuata utilizzando dosaggi differenti, a seconda delle condizioni cliniche della donna (Tabella 1). Per dosi standard si intende la somministrazione di 2 mg di  $17\beta$  di E2 per via orale o dosi equivalenti di altre preparazioni estrogeniche. Altri dosaggi sono entrati nell'uso corrente nell'ottica di utilizzare la "minima dose efficace", iniziando con dosi basse ed eventualmente aggiustandole in base alla risposta clinica e alla possibile insorgenza di effetti collaterali. I principali sono sanguinamento uterino anomalo, tensione/mastodinia, nausea, gonfiore addominale, dolore pelvico, cefalea, irritabilità, depressione, difficoltà di concentrazione e ritenzione idrica / aumento di peso.

È stato dimostrato che dosi inferiori a quelle standard sono in grado di mantenere una buona efficacia sui sintomi vasomotori nella maggior parte delle donne riducendo gli effetti collaterali e i potenziali rischi di patologia mammaria e cardio-cerebrovascolare.

Non sono disponibili dati sulla prevenzione delle fratture da osteoporosi per questi dosaggi tuttavia studi controllati dimostrano effetti protettivi sul turnover osseo e sulla densità minerale paragonabili ai dosaggi standard.

Nelle donne in menopausa naturale, la terapia estrogenica deve essere associata a un progestinico, per prevenire l'iperplasia e il cancro dell'endometrio. La somministrazione combinata-continua sembra essere più sicura della somministrazione sequenziale per la protezione endometriale a lungo termine. L'uso di un dispositivo intrauterino medicato a base di progestinici è razionale per la protezione dell'endometrio sebbene attualmente manchino studi adeguati con un alto livello di evidenza.

Lo studio "Women's Health Initiative (WHI)" ha dimostrato che il medrossiprogesterone svolge un ruolo importante nella terapia ormonale sostitutiva per la protezione dell'endometrio ma ha potenziali effetti cardiovascolari negativi e un aumentato rischio di cancro al seno mentre altri progestinici e il progesterone naturale possono ottimizzare gli effetti metabolici e le azioni sulla mammella: la scelta del progestinico è quindi fondamentale per migliorare la compliance. La somministrazione di progestinico sistemico risulta inoltre inappropriata in caso di storia clinica di

depressione, aumento della densità mammaria, diabete o sindrome metabolica. In sostituzione al progestinico è stato proposto l'impiego della associazione estrogeni coniugati 0,45 mg / bazedoxifene (TSEC) che risulta in grado di prevenire l'iperplasia e il cancro endometriale, è approvata per il trattamento dei sintomi vasomotori e non sembra aumentare il rischio di neoplasia mammaria.

Le donne sottoposte a isterectomia devono essere trattate esclusivamente con terapia estrogenica.

Secondo le raccomandazioni SIGITE-SIM dopo l'inizio della TO è opportuno controllare la donna entro alcuni mesi per valutare l'efficacia e l'eventuale insorgenza di effetti collaterali e successivamente programmare controlli annuali per rivalutare la sintomatologia e la storia clinica della donna e, se ritenuto opportuno, consigliare eventuali esami strumentali e di laboratorio. La comparsa di effetti collaterali soggettivi come tensione mammaria, cefalea o ritenzione idrica può essere gestita con una riduzione della dose, oltre che con il cambiamento dello schema terapeutico. Per quanto riguarda la durata della TO, non esistono indicazioni ad interrompere tassativamente il trattamento dopo un determinato periodo ma la scelta di continuazione dovrebbe essere affrontata con la donna creando un accordo terapeutico alla luce dei sintomi, dei benefici e dei rischi della terapia. È possibile proseguire la TO con un buon livello di sicurezza modulando il dosaggio o modificando la via di somministrazione. Per le donne che lamentano la sola sindrome genito-urinaria la terapia estrogenica vaginale a basso dosaggio è il trattamento di scelta. Tutti i preparati estrogenici locali mostrano un'efficacia comparabile e non richiedono l'associazione progestinica perché i dosaggi utilizzati e/o il tipo di estrogeno somministrato (eccetto l'estradiolo) non provocano proliferazione dell'endometrio ma necessitano comunque di valutazione periodica. Con un'efficacia simile a quella delle terapie estrogeniche vaginali sono inoltre disponibili il Prasterone (deidroepiandrosterone) per via vaginale, un precursore steroideo inattivo che viene localmente convertito in estrogeni e androgeni e l'Ospemifene orale (SERM) che agisce con effetto estrogenico agonista a livello vaginale ed effetto minimo o neutro su altri organi estrogenodipendenti (endometrio e mammella).

In presenza di sintomatologia vasomotoria tale da ridurre la qualità della vita della donna con controindicazioni assolute o in donne non disposte ad accettare la TO possiamo valutare l'impiego di medicines complementari,

quali fitoterapia (fitoestrogeni, cimicifuga racemosa, estratti di polline, resveratrolo), ago- puntura, omeopatia e tecniche di medicina complementare (reflessologia, yoga, Tuina) considerando comunque che tali terapie non hanno tutte la stessa azione sui sintomi e che nessuna è efficace e ha lo stesso sostegno nella letteratura scientifica come la TO. È possibile considerare inoltre l'integrazione nutraceutica con vitamine, minerali e melatonina.

In particolare nelle donne con storia di neoplasie estrogeno-sensibili è opportuno valutare l'impiego di farmaci neuroattivi quali gli inibitori del reuptake della serotonina e/o noradrenalina (SSRI-SNRI).

In conclusione quando si parla di TO nella menopausa, è fondamentale attuare un trattamento il più personalizzato possibile che tenga conto delle preferenze della donna e della sua storia clinica mantenendo un buon profilo di sicurezza considerando che è un approccio terapeutico in costante e progressiva evoluzione tale da poter essere considerato non solo un trattamento efficace e sicuro ma anche un'arma di prevenzione



## BIBLIOGRAFIA

1. Cagnacci A, Gambaccani M, Gallo M, Lello S. *Recommendations on menopausal hormone replacement*. *Minerva Ginecologica*. 2019;71:395-403.

DOSAGGI	Estradiolo Orale (mg)	Estrogeni Coniugati Equini (mg)	Estradiolo Spray transdermico (mg)	Estradiolo gel transcutaneous (mg)	Estradiolo Patch (mcg)	Tibolone (mg)
Standard	2	0.625	4,59	1.5	50	2.5
Bassi	1	0.45	3.06	1	25	1.25
Ultra bassi	0.5	0.30	1.53	0.75	12.5	0.625

*Tabella 1. Dosaggi e formulazioni della Terapia Ormonale.*

## CLIMATE CHANGE AND HEALTH

*Paolo Vineis*

Imperial College, MRC Centre for Environment and Health, School of Public Health, London  
Mail: p.vineis@imperial.ac.uk

Parole chiave: *Cambiamenti climatici*  
*Paesi a basso reddito*  
*Salinità e ipertensione*  
*Ondate di calore*  
*Biodiversità*

Key words: *Climate change*  
*Low-income countries*  
*Salinity and hypertension*  
*Heat waves*  
*Biodiversity*

### **Riassunto**

Questo articolo riassume alcune ricerche condotte in anni recenti sui rapporti tra cambiamento climatico e salute. Il cambiamento climatico è solo uno tra le diverse manifestazioni del degrado ambientale accelerato dalla globalizzazione economica. Distinguiamo abitualmente tra effetti diretti sulla salute del cambiamento climatico (come le ondate di calore e le alluvioni) e gli effetti indiretti. Tra questi ultimi descrivo alcune ricerche provenienti dal nostro gruppo all'Imperial College, in particolare l'impatto della salinizzazione sull'ipertensione in Bangladesh e gli effetti della perdita di biodiversità.

**Abstract**

This paper summarizes some of the evidence that has been provided by scientific research in recent years on the relationship between climate change and health. Climate change is a consequence of economic globalization and is associated with other manifestations of environmental degradation that also have health consequences. We usually distinguish between direct effects of climate change (like heatwaves and floods) and indirect effects. I describe some examples of the latter, coming from our own research, in particular salinity and hypertension in Bangladesh and the impact of loss of biodiversity.

Climate change is largely a consequence of globalization of the economy. Several definitions of globalization have been proposed, but the one that looks more comprehensive to me is due to Kawachi and Wamala<sup>(1)</sup> (2007): “Globalisation in the twenty-first century is breaking down economic, political, cultural, social, demographic and symbolic barriers across the world at a pace hitherto unseen in the history of civilisation”. Economic globalization includes increasing international integration of markets for goods, services and factors of production (labor, capital); production processes across borders (factories, call centers, etc.); globalization of business (multinational firms, transnational production, sales, distribution, design, governance); technological convergence; and a heavy and potentially irreversible debt we have accumulated with the planet (Vineis et al, 2020)<sup>(2)</sup>. Figure 1<sup>(3)</sup> shows the different sectors of the planet according to the degree of degradation they suffer, including climate change.

Climate change can impact health in several ways, both directly and indirectly. A well-known direct effect is related to heat waves, that in Europe alone in 2003 caused 70,000 premature deaths. The usual interpretation is that part of those deaths would have occurred anyway, only later in time (a phenomenon known as “harvesting”), mainly in elderly people with a predisposing condition such as cardiovascular diseases. The similarity with the COVID-19 pandemic is striking. In both cases obesity, diabetes and cardio-vascular and respiratory diseases, in addition to low socio-economic status, predispose to a poor outcome. Other direct effects include flooding, a particularly deadly occurrence in low-income countries, causing drowning, traumas and loss of essential goods and commodities.

There are many indirect effects of climate change (and probably many more are still unknown). Vectors of vector-borne infectious diseases (like dengue or malaria) can change their habitats infecting populations that were disease-free before. Also the distribution of parasites like *Opistorchis viverrini* and *Schistosoma mansoni* is affected by climate change. An example of unpredictable indirect effects of climate change is the one we have studied in Bangladesh. Starting in 2008, observational studies from southern Bangladesh reported that water used for drinking and washing was highly salinized, particularly during the dry season. This led to more formal studies in pregnant women and in the general population showing that high water salinity was associated with increased urinary sodium and raised blood pressure (Khan et al, 2008 and 2011)<sup>(3,4)</sup>. The problem affects large

populations in many parts of the world, and may contribute substantially to increased blood pressure in low-income countries. What was new about this observation was that sodium chloride is a well-known risk factor for high blood pressure when consumed through the diet, but little was known about intake through drinking water before the Bangladesh studies. The causal chain was not completely clear, though a model was developed that hypothesized numerous reasons for increased salinity: lower fresh water flow from the melting Himalaya glaciers; sea level rise; salt brought inland by storm surges and shrimp farming; and increased water extraction for agricultural uses. Climate change is likely to exacerbate this situation in several ways: changing rainfall patterns; increasing melting of glaciers; further sea level rise and storm surges.

Another indirect way by which climate change affects our health is via loss of biodiversity. The extent of such loss is uncertain, partly because even the total number of species on the Earth is unknown. Biodiversity loss is related to the effect of climate change itself but also of destructive human activities such as deforestation, and implies an altered relationship between pathogenic species and humans. A typical example is related to viruses that are endemic in bat populations. The changing environment of caves where bat communities live favours the spread of these animals and transmission of viruses (such as coronaviruses) to intermediate animals and humans. Biodiversity protects humans from zoonoses in three ways:

**Demographic control** of the species acting as the host of species. A diverse, well-functioning, ecosystem prevents what can be the ‘host’ species getting out of control and undergoing a sudden and uncontrolled population increase.

**Dilution (among host species)** refers to the fact that many similar species (mammals in the case of CoVID) could act as host species but not all are equally good for the virus. Some may not be able to harbour the same viral concentration and the virus cannot develop as well. Some may even block the virus. The overall effect is to reduce the density and amount of virus within the ecosystem.

**Buffering (through genetic diversity)** is a similar mechanism to dilution but specifically exploits genetic diversity within a single species. This reinforces the functionality of genetic diversity within species.

To conclude, we only know the tip of the iceberg of all the potential effects that climate change will have on human health. It is clear, however, that we need to act swiftly to mitigate climate change, and also promote adaptation of human populations particularly in low-income countries.

To know more see the short video by Accademia Nazionale dei Lincei (in Italian): <https://www.raicultura.it/scienza/articoli/2020/06/Clima-e-salute-596cdd0a-4e33-477a-95f1-1d1723ae821a.html>

## REFERENCES

1. Kavachi I., Kamala S. *Globalization and health*. Bull World Health Organ. 2007; 85:897.
2. Vineis P, Carra L, Cingolani R. *Prevenire*. Einaudi, 2020
3. Bradshaw CJA et al. *Underestimating the Challenges of Avoiding a Ghastly Future*. Front. Conserv. Sci., 13 January 2021 <https://doi.org/10.3389/fcosc.2020.615419>
4. Khan A, Mojumder SK, Kovats S, Vineis P. *Saline contamination of drinking water in Bangladesh*. Lancet 2008;371:385. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60197-X.
5. Khan AE, Ireson A, Kovats S, Mojumder SK, Khusru A, Rahman A, Vineis P. *Drinking Water Salinity and Maternal Health in Coastal Bangladesh: Implications of Climate Change*. Environ Health Perspect. 2011;119:1328-1332. doi:10.1289/ehp.1002804.

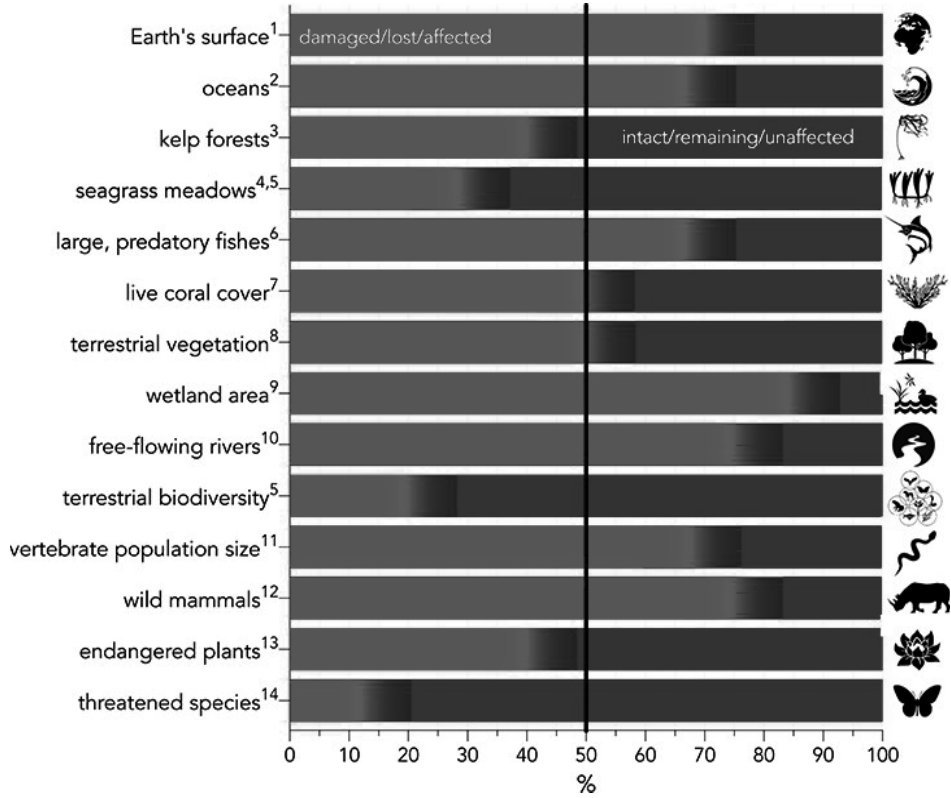


Figure 1. Red indicates the percentage of the category that is damaged, lost, or otherwise affected, whereas blue indicates the percentage that is intact, remaining, or otherwise unaffected (Bradshaw et al, 2020)<sup>(1)</sup>



## LE MONTAGNE RACCONTANO IL CLIMA CHE CAMBIA

*Elisa Palazzi*

Prof.ssa associata di Fisica del clima presso il Dipartimento di Fisica dell'Università degli Studi di Torino

Via Pietro Giuria 1, 10125 Torino

Mail: elisa.palazzi@unito.it

Parole chiave: *Cambiamento climatico*

*Hot-spot climatico*

*Montagne*

*Acqua*

Key words: *Climate change*

*Climate hot spot*

*Mountains*

*Water*

### **Riassunto**

Le regioni montane di alta quota sono tra le aree più sensibili al riscaldamento globale. Esse stanno sperimentando un riscaldamento più rapido e intenso di quello osservato nelle aree circostanti a quote inferiori o rispetto a quello registrato in media su tutta la Terra. Per questo vengono spesso definite regioni “hot-spot”, ovvero “punti caldi” del clima. L’amplificazione del riscaldamento con la quota ha attirato l’interesse di molti scienziati in tutto il mondo che hanno coniato il termine "Elevation-Dependent Warming" (EDW) per descrivere la correlazione positiva tra i tassi di riscaldamento e l’altitudine, un po' come si usa “Amplificazione Artica” per il riscaldamento amplificato nelle alte latitudini dell’emisfero nord. L’aumento del tasso di riscaldamento con la quota nelle regioni di montagna ha un impatto negativo diretto sulla criosfera d’alta quota (sulla dinamica dei ghiacciai e lo stato della neve al suolo), sulla biodiversità, sul funzionamento degli ecosistemi montani. Ma vale la pena ricordare che ciò

che accade in montagna non resta confinato in montagna: il riscaldamento amplificato nelle regioni di alta quota colpisce non solo le montagne ma anche le società a valle che da esse traggono servizi e benefici essenziali, primo fra tutti, ma non unico, l'acqua.

### **Abstract**

High-altitude mountain regions are among the most sensitive areas to global warming. In fact, they are experiencing more rapid and intense warming than the surrounding lower-lying areas, similarly to the warming amplification found in the Arctic. This phenomenon has attracted the interest of many scientists around the world who coined the term "Elevation-Dependent Warming" (EDW) to describe the positive correlation between warming rates and elevation.

The enhanced warming rate with elevation which is observed in many mountain regions of the world, they are for this often referred to as hot spot regions, has a direct negative impact on the high-altitude cryosphere, including changes in glacier dynamics and snow resources. Mountains are also a biodiversity hot spots, but the species richness is endangered by the amplified warming occurring at higher elevations.

It is worth remembering that what happens in the mountains does not stay in the mountains: amplified warming in mountain regions affects downstream societies and people who benefit from the goods and services provided by high altitude regions, first of all, but not limited to, water.

## Montagne sentinelle

Può essere utile, per capire meglio l'entità del riscaldamento globale e dei suoi effetti, guardare che cosa sta capitando in specifiche regioni che, per la loro maggior sensibilità ai cambiamenti in corso, sono veri e propri indicatori dello stato di salute dell'intero pianeta. Tra queste regioni "sentinelle" del clima che cambia spiccano l'area del Mediterraneo, l'Artico e le zone polari in generale, e le montagne, sulle quali ci concentreremo in queste pagine.

Da dove deriva l'alta sensibilità degli ambienti di alta quota alle perturbazioni esterne? Da un lato essa è riconducibile al fatto che in montagna esiste un equilibrio molto delicato tra le diverse specie viventi, animali e vegetali, e con l'ambiente fisico in cui esse vivono. Un equilibrio che si è venuto a creare nel tempo, da quando le montagne sono state per queste specie un rifugio, un luogo impervio ma sicuro nel corso delle ere del passato e dei relativi, e lenti, stravolgimenti climatici. Piante e animali si sono specializzati a vivere in questi ambienti creando veri e propri endemismi. L'attuale aumento di temperatura e i connessi cambiamenti nell'atmosfera, nella criosfera (le porzioni di superficie ricoperte o intrise di neve e ghiaccio), nel ciclo dell'acqua, stanno mettendo a dura prova la capacità di queste specie di reagire "positivamente" alle perturbazioni, di essere resilienti o resistenti, di sapersi adattare. Assistiamo oggi, ad esempio, alla migrazione delle specie verso l'alto o, nel peggiore dei casi, alla loro estinzione.

A questa caratteristica intrinseca e strutturale delle montagne si aggiunge il fatto che, negli ultimi decenni, nelle regioni di alta quota la temperatura è aumentata di più (di circa il doppio) di quanto sia avvenuto a livello medio globale, o di quanto generalmente accada nelle quote inferiori circostanti. Anche per questo le montagne vengono definite hot-spot, ovvero punti caldi, del clima. Come si legge nello "Special Report on the Ocean and Cryosphere in a Changing Climate", il rapporto speciale dell'IPCC incentrato sugli oceani e la criosfera in un clima che cambia <sup>(1)</sup>, negli ultimi decenni la temperatura nelle regioni di alta quota è aumentata con una rapidità di 0.3°C/decennio, contro il "trend" di 0.2 °C/decennio registrato in media su tutto il globo.

### **Cause dell'amplificazione del riscaldamento con la quota**

Le ragioni dell'amplificazione montana del riscaldamento (un processo simile, noto come amplificazione artica, avviene nelle regioni polari dell'emisfero nord) sono molteplici e, come spesso accade nel sistema climatico, si influenzano reciprocamente dando luogo a catene causa-effetto non lineari che complicano, rendendola allo stesso affascinante, la comprensione del problema <sup>(2)</sup>. Citiamo a questo proposito il meccanismo di retroazione ghiaccio-albedo, che ha un grande peso nel surriscaldamento delle regioni montane di alta quota.

Una retroazione, in senso generale, è una catena circolare causa-effetto in cui una o più cause producono un effetto, il quale a sua volta agisce (o meglio, retroagisce) sulla causa iniziale modificando l'effetto stesso. L'effetto iniziale può essere amplificato (nelle retroazioni positive) o smorzato (nelle retroazioni negative). Si tratta di un meccanismo in cui causa ed effetto non restano separati nei loro precisi ruoli ma si confondono. La retroazione di cui stiamo parlando in questo caso coinvolge l'albedo, ovvero la capacità di una superficie di riflettere la radiazione solare che le incide sopra. Superfici chiare, come la neve o il ghiaccio hanno un'albedo elevata (agiscono come degli specchi che fanno rimbalzare i raggi del sole, riflettendone una frazione che può anche avvicinarsi al 100%), superfici scure come l'acqua del mare, la terra, gli alberi, hanno un'albedo più bassa, a indicare che sono più efficienti ad assorbire la radiazione, invece che a rifletterla. Cosa succede dunque nelle regioni di alta quota? Il riscaldamento globale ha determinato una diminuzione dell'estensione delle aree coperte da neve e ghiaccio (superfici riflettenti) per lasciare spazio a suolo più scuro. Ciò ha di conseguenza fatto diminuire l'albedo di quelle superfici e aumentare la quantità di radiazione assorbita al suolo. Un suolo che assorbe luce solare si scalda (aumentando così il riscaldamento iniziale), facilitando ulteriormente la fusione del ghiaccio e della neve per lasciare spazio a nuovo suolo scuro in grado di assorbire la radiazione solare e scaldarsi. E così via: il primo effetto, la diminuzione di ghiaccio e neve generata dal riscaldamento globale (prima causa) diventa esso stesso una causa del riscaldamento che, in questo modo, si amplifica. Ecco perché diciamo che causa ed effetto si confondono. Una schematizzazione della retroazione ghiaccio-albedo è riportata in Figura 1.

Benché il meccanismo sopra descritto sia probabilmente quello che più di ogni altro spiega l'aumento del riscaldamento in montagna, esistono altre cause che possono combinarsi tra loro ed essere associate ad altri cicli di retroazione. Uno di questi, ad esempio, è quello provocato dal vapore acqueo, gas a effetto serra non direttamente immesso in atmosfera dalle attività antropiche in grado però di contribuire ai 2/3 dell'effetto serra naturale. È noto che un'atmosfera più calda è in grado di contenere una maggior concentrazione di vapore acqueo (ogni grado centigrado in più di temperatura dell'aria corrisponde a un possibile aumento del 7% di vapore d'acqua, per la legge di Clausius-Clapeyron). Nelle regioni di alta quota il vapore acqueo presente in atmosfera tende a condensare e quindi a formare nubi che possono anch'esse agire come i gas a effetto serra ed emettere radiazione termica verso la superficie, determinando così un contributo aggiuntivo al riscaldamento. Ciò è particolarmente vero se le nubi si formano di notte (come avviene ad esempio nelle regioni di alta quota dell'altopiano del Tibet) e, in casi come questo, l'amplificazione del riscaldamento in montagna riguarda principalmente le temperature minime.

Un'altra causa dell'amplificazione del riscaldamento montano sono i cambiamenti nella copertura di vegetazione e, in particolare, lo spostamento verso l'alto della linea degli alberi. Come per la riduzione nella copertura di neve e ghiaccio, i cambiamenti nella vegetazione possono determinare una diminuzione dell'albedo superficiale e quindi aumentare la capacità del suolo di assorbire radiazione solare e di scaldarsi.

In alcune regioni, anche la presenza di particelle di particolato atmosferico fine, detto aerosol (agente inquinante comprendente polveri, fumi, ecc.) può amplificare il riscaldamento alle alte quote. Questo avviene per un duplice motivo. Da un lato, l'aerosol presente nelle parti più basse dell'atmosfera impedisce a parte della radiazione solare incidente di raggiungere la superficie (fenomeno noto come "solar dimming") causando un aumento della differenza nel tasso di riscaldamento tra le basse e le alte quote. Dall'altro, se l'aerosol è di tipo scuro (black carbon o fuliggine, un prodotto della combustione) e, sotto determinate condizioni meteorologiche, viene trasportato ad alta quota, può depositarsi sulle superfici innevate o ghiacciate, renderle più scure e ridurre l'albedo, accelerando in tal modo la fusione del ghiaccio e accorciando la durata dell'innevamento.

## **Effetti del riscaldamento in montagna**

Le conseguenze più gravi dell'aumento di temperatura in montagna riguardano modifiche del ciclo dell'acqua, che includono la diminuzione della copertura nevosa (sia come spessore sia come permanenza), il ritiro e la frammentazione dei ghiacciai, la diminuzione della precipitazione che cade sotto forma di neve invece che di pioggia, l'aumento sia dell'intensità della precipitazione sia della durata dei periodi secchi, ovvero quelli caratterizzati da pioggia scarsa o assente. Questi fattori, oltre a modificare l'aspetto delle nostre montagne alterano la portata stagionale dei torrenti e dei fiumi che, spesso alimentati anche dalla fusione nivale, portano l'acqua a valle. In molti casi, come nelle Alpi occidentali e in Appennino in Italia, le montagne rappresentano la principale fonte di risorse idriche – le così dette “torri di acqua” - per le regioni di pianura dove questa preziosa risorsa viene impiegata per uso potabile, per irrigazione e produzione di energia e questo è tanto più importante nei periodi di scarsa precipitazione, come avviene in estate. Con l'aumento di temperatura e la fusione della neve che avviene in anticipo rispetto al “normale”, l'acqua rischia di essere già terminata proprio nel momento di maggiore deficit idrico dei fiumi e di maggiore richiesta a valle, ovvero durante l'estate calda e secca.

Non meno importanti sono tutte le modifiche che avvengono nella flora e fauna degli ecosistemi montani in risposta al riscaldamento o ad altri impatti riconducibili alle attività umane, come l'uso del suolo o l'abbandono dei pascoli in quota. Citiamo alcuni esempi: la migrazione di molte specie sia vegetali sia animali verso quote sempre più alte per compensare gli effetti del clima più caldo, come è avvenuto per alcune specie di farfalle nelle Alpi francesi. Purtroppo, oltre un certo limite “fisico” è impossibile spingersi, perché la montagna finisce, e questo va spesso a scapito della sopravvivenza delle specie stesse. Un altro impatto negativo è sulla funzionalità dell'intero ecosistema che può essere compromessa se diverse componenti animali e vegetali le cui dinamiche sono tra loro intrecciate o interdipendenti non rispondono in maniera sincrona all'aumento di temperatura. Se ad esempio le erbe fioriscono in anticipo ma gli animali che se ne nutrono, o gli insetti impollinatori, non cambiano le loro tempistiche, si verifica un “mismatch”, ovvero uno sfasamento nell'ecosistema che lo rende meno capace di fornire i servizi di approvvigionamento e regolazione di cui noi tutti godiamo.

## Le montagne del futuro

L'evoluzione nel clima nei decenni a venire e il contenimento degli effetti negativi già in corso o inevitabili nel prossimo futuro dipenderà in larga parte da quanto saremo efficaci, come umanità, a intraprendere le azioni di mitigazione volte a ridurre le concentrazioni di gas serra in atmosfera e di adattamento a fronte del clima che cambia.

Per la loro vulnerabilità e sensibilità, le montagne continueranno a scaldarsi di più rispetto al riscaldamento medio globale (che i modelli prevedono potrà attestarsi in un range compreso tra +1,5°C e +5°C nel 2100 rispetto al periodo preindustriale). Anche per questo bisognerebbe perseguire ogni sforzo per limitare l'aumento di temperatura media globale entro 1,5°C-2°C a fine secolo, come indicato nell'articolo 2 dell'accordo di Parigi.

A partire dalla fine del 1800 le Alpi si sono scaldate di circa +2°C, il doppio rispetto alla media globale <sup>(3)</sup>, con un'accelerazione visibile dagli anni '80 del secolo scorso. Dagli anni '80, infatti, la quasi totalità dei ghiacciai alpini presenta bilanci di massa negativi, ovvero la perdita di ghiaccio estiva per fusione (ablazione) è sistematicamente maggiore dell'accumulo invernale <sup>(4,5)</sup>: i ghiacciai delle Alpi Italiane hanno perso, dal 1980 ad oggi, il 40% della loro estensione.

Un recente studio condotto sul ghiacciaio della Marmolada <sup>(6)</sup> ha evidenziato che in soli 10 anni il ghiacciaio ha ridotto il suo volume del 30%, mentre la diminuzione areale è stata del 22%. Lo stesso studio evidenzia che, se il tasso di riduzione si manterrà simile in futuro, il ghiacciaio potrà essere scomparso nel giro dei prossimi 25-30 anni anche a fronte di un clima che non si riscaldasse ulteriormente.

Le proiezioni climatiche riportate nel 5° rapporto dell'IPCC <sup>(7)</sup> indicano per la regione alpina un aumento di temperatura compreso tra 1°C e 3-4°C a fine secolo, in funzione dello scenario di emissione di gas serra. Questo porterà a una riduzione della durata della neve tra le 4 e 5 settimane e tra le 2 e 3 settimane rispettivamente al di sotto dei 2000 m e a 2500 m di quota. Il ritiro dei ghiacciai avverrà sempre più rapidamente e i glaciologi annunciano la scomparsa del 90% dei ghiacciai svizzeri entro la fine di questo secolo.

## **Prospettive**

Studiare le montagne e i cambiamenti in corso alle alte quote non è facile. I dati in situ provenienti da zone remote e di difficile accesso quali le regioni di alta quota sono in molti casi scarsi, talvolta inesistenti in vaste aree geografiche o di reperibilità spesso difficoltosa.

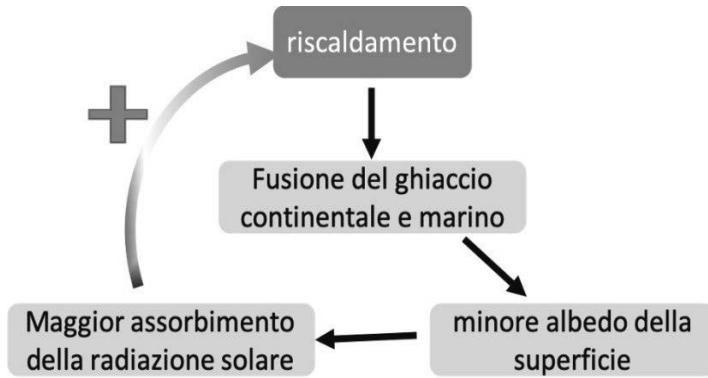
La densità di stazioni meteorologiche al di sopra dei 4500 m è circa un decimo di quella in regioni al di sotto di tale quota. Al di sopra dei 5000 m in qualsiasi parte del mondo non sono disponibili serie storiche lunghe di dati osservati, cruciali per rilevare la presenza di tendenze climatiche.

Informazioni dettagliate sulle regioni montane permettono di determinare con un certo anticipo il tipo di evoluzione che ci dobbiamo aspettare per i prossimi decenni e di preparare possibili misure di prevenzione, adattamento e mitigazione. È quindi essenziale migliorare le capacità osservative sia con strumenti e reti di monitoraggio in montagna sia sfruttando i dati da satellite, e affiancare alle misure simulazioni dei modelli climatici.



## BIBLIOGRAFIA

1. IPCC. *IPCC Special Report on the Ocean and Cryosphere in Changing Climate* [H.-O. Pörtner, D.C. Roberts, V. Masson-Delmotte, P. Zhai, M. Tignor, E. Poloczanska, K. Mintenbeck, A. Alegría, M. Nicolai, A. Okem, J. Petzold, B. Rama, N.M. Weyer (eds.)], 2019; In press.
2. Pepin N, Bradley RS, Diaz HF, Baraer M, Caceres EB, Forsythe N, Fowler H, Greenwood G, Hashmi MZ, Liu XD, Miller JR, Ning L, Ohmura A, Palazzi E, Rangwala I, Schöner W, Severskiy I, Shahgedanova M, Wang MB, Williamson SN, Yang DQ. *Elevation- dependent warming in mountain regions of the world*. Nature Climate Change 2015; 5: 424-430.
3. Brunetti M, Lentini G, Maugeri M, Nanni T, Auer I, Böhm R, Schöner W. *Climate variability and change in the Greater Alpine Region over the last two centuries based on multi-variable analysis*. Int. J. Climatol. 2009;29: 2197-2225.
4. Vincent C, Soruco A, Azam MF, Basantes-Serrano R, Jackson M, Kjølmoen B, Thibert E, Wagnon P, Six D, Rabatel A, Ramanathan A, Berthier E, Cusicanqui D, Vincent P, Mandal A. *A nonlinear statistical model for extracting a climatic signal from glacier mass balance measurements*. Journal of Geophysical Research: Earth Surface 2018;123: 2228–2242.
5. Zekollari H, Huybrechts P. *Statistical modelling of the surface mass balance variability of the Morteratsch glacier, Switzerland: Strong control of early melting season meteorological conditions*. Journal of Glaciology 2018; 64: 275–288.
6. Santin I, Colucci RR, Žebre M, Pavan M, Cagnati A, Forte E. *Recent evolution of Marmolada glacier (Dolomites, Italy) by means of ground and airborne GPR surveys*, Remote Sensing of Environment 2019: 235, <https://doi.org/10.1016/j.rse.2019.111442>.
7. Ipcc. *Climate Change 2013: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change* [Stocker, T.F., D. Qin, G.-K. Plattner, M. Tignor, S.K. Allen, J. Boschung, A. Nauels, Y. Xia, V. Bex and P.M. Midgley (eds.)]. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA, 2013; 1535 pp, doi:10.1017/CBO9781107415324.



*Figura 1: rappresentazione schematica del meccanismo di retroazione ghiaccio-albedo, attivo nelle regioni montane e polari.*



## Leggere i segni della violenza

Lunedì 15 marzo 2021  
h. 17.30-20

Relatori: Dott.ssa C. Biglia, Dott.ssa P. Castagna, Dott. G. D'Agostino,  
Dott.ssa M.T. Sorrentino, Dott.ssa G. Tanturri

 Amiche Amici Accademia Medicina Torino

Con il patrocinio di:



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TORINO

Atti del Convegno



## **RISORSE DEL TERRITORIO COME RISPOSTA AI BISOGNI DELLE PERSONE ESPOSTE A VIOLENZA E DELLE LORO FAMIGLIE**

*Cristina Biglia*

Ginecologa Consultori Familiari e Pediatrici - Referente Equipe multiprofessionale aziendale contro la violenza sulle donne - ASL Citta di Torino  
Mail: [cristina.biglia@aslcityaditorino.it](mailto:cristina.biglia@aslcityaditorino.it)

Parole chiave: *Violenza domestica*  
*Violenza sessuale*  
*Rete sanitaria antiviolenza*

Keywords: *Intimate partner violence*  
*Health network against violence*

### **Riassunto**

La rete contro la violenza di genere coinvolge molteplici professionisti che lavorano in servizi di diversa istituzione: sanità territoriale ed ospedaliera, servizio sociale, forze dell'ordine, terzo settore, e non ultima la scuola. Lo sviluppo della rete ha richiesto anni di confronto e di lavoro tra le istituzioni, ed è in continua evoluzione. E' importante che le nuove generazioni di professionisti possano affrontare con adeguata preparazione il contrasto alla violenza, riconoscendola come causa di malattia ed inserendola abitualmente nella diagnosi differenziale nell'ambito della propria attività clinica. La conoscenza delle linee guida nazionali, della legislazione regionale e della conseguente ricaduta nell'organizzazione dei servizi è fondamentale affinché ogni professionista sia parte della rete nel momento che gli compete senza creare smagliature. Importante è la condivisione di strumenti lavorativi: un esempio è costituito dall'agenda di gravidanza. Solo un lavoro condiviso permette accoglienza e presa in carico delle donne vittime di violenza, e prevenzione sulla salute delle generazioni future.

**Abstract**

The network against gender-based violence involves many professionals who work in multiple services of different institutions: local and hospital health service, social service, law enforcement, third sector, and last but not least the school. The development of the network required years of discussion and sharing of work between institutions, and all this is in permanent progress. It is important that the new generations of medical doctors can fight gender-based violence, recognizing it as a cause of disease and systematically accounting for it in differential diagnoses within their clinical activity. Knowledge of national guidelines, regional legislation and consequent impact upon the organization of services is crucial for any professional to fit the network, without mismatching. The sharing of work tools is also important: a first example is provided by the pregnancy diary. Only sharing work allows appropriate reception and caretaking of women who are victims of violence, and prevention of psychophysical damage on future generations.

La violenza di genere consiste in qualsiasi atto di violenza che per motivi di genere provochi o possa provocare danno fisico, sessuale o psicologico, comprese le minacce di violenza, la coercizione o privazione arbitraria della libertà personale, sia nella vita pubblica sia privata (articolo 1 della Dichiarazione delle Nazioni Unite nel 1993). I partners, attuali o ex, commettono le violenze più gravi: i dati Istat rilevano che il 60% degli stupri è commesso da un partner. In Italia una donna su dieci subisce o ha subito violenza da un partner. La disabilità comporta una ulteriore penalizzazione, di genere e di salute, che si esprime con un maggior rischio di subire violenza sia fisica sia sessuale rispetto alle donne sane. Anche la gravidanza rappresenta un fattore di vulnerabilità e non di protezione, come invece vorremmo pensare. Infatti, il 30% dei maltrattamenti domestici inizia proprio in gravidanza: la violenza in gravidanza è quindi più frequente di diabete gravidico o di ipertensione gestazionale, ma il danno di salute non è meno importante. Purtroppo gli operatori sanitari molto spesso lo ignorano.

Il tempo di pandemia non ha aiutato, in quanto già nella primavera 2020 i dati Istat preliminari riferivano un aumento del 70% delle chiamate per informazioni e/o richieste di aiuto. Nella cornice della violenza domestica si sviluppa tutto il dramma della violenza assistita per i minori coinvolti. I figli sono esposti ad elevato rischio di stress con reali conseguenze di salute a livello psichico e fisico, che si protrarranno inevitabilmente per il resto della loro vita in assenza di un intervento precoce. I genitori sono i primi a sottovalutare la gravità della situazione. Si può dire che la violenza assistita comincia spesso in utero. <sup>(1)</sup>

I Consultori Familiari e Pediatrici sono un punto privilegiato di osservazione di mamma e bambino, e più o meno direttamente del nucleo familiare. L'Agenda di gravidanza, che ogni donna ritira nel consultorio familiare della sua zona, riporta specifici riferimenti per la donna e per gli operatori. La pagina 110 fornisce informazioni precise per la donna, e nelle parti anamnestiche pone attenzione alla rilevazione di violenza pregressa o in atto. Particolare attenzione è posta ai fattori di rischio in merito alla depressione post parto: la relazione tra depressione e violenza non va trascurata e spesso la depressione può essere il primo dato clinico che viene rilevato. La pagina 87 contiene lo screening del disagio psichico perinatale, con una modalità di rilevazione transculturale dello stato emozionale, al fine di ovviare la barriera linguistica (bilancia delle emozioni). L'agenda di gravidanza rappresenta un primo esempio di strumento lavorativo che può essere condiviso. Non solo l'ostetrica ed il ginecologo, ma tutti i

professionisti che si interfacciano con la donna la possono consultare, ed approfondire la parte anamnestica e di rilevazione di rischio clinico. Qualsiasi operatore ha il dovere di ascoltare e raccogliere il racconto di una violenza subita, di valutare le condizioni cliniche, di attivare la presa in carico più opportuna ai servizi di competenza, valutando se ricorrono situazioni in cui è obbligatorio per legge procedere a segnalazioni d'ufficio, nel rispetto della donna e degli eventuali minori coinvolti. <sup>(2)</sup>

Il primo passo dell'accoglienza è basato sull'ascolto e sulla capacità di discriminare l'urgenza della presa in carico per l'invio ai servizi: in caso di riferita violenza sessuale negli ultimi dieci giorni, va fatto invio in pronto soccorso in quanto è ancora possibile reperire prove biologiche. L'invio va fatto al Pronto soccorso ginecologico dell'ospedale di riferimento territoriale oppure Centro SVS OIRM-S.Anna, in caso di donna adulta o maggiore di anni 14; al Pronto soccorso pediatrico di ospedale di riferimento o Centro Bambini OIRM-S.Anna, in caso di minore di anni 14. Nel lasso di tempo dei 10 giorni è importante che l'invio sia fatto il più precocemente possibile: entro 72 ore dalla violenza è possibile effettuare profilassi antibiotica sistemica per ridurre il rischio di malattie sessualmente trasmissibili, entro 5 giorni va assolutamente consigliata intercezione post coitale. In caso di violenza riferita da oltre 10 giorni, in assenza di pericolo per la vittima, è consigliabile programmare invio a consulenza specifica previo contatto con i servizi dedicati.

Il primo passo della presa in carico è basato sul fatto di poter contare su una rete di servizi con le specifiche competenze a cui inviare la donna o il minore vittima di violenza, con modalità di accesso condiviso. Per questo è fondamentale conoscere le linee guida nazionali e regionali in materia di violenza di genere, e le disposizioni regionali attuative relative alla organizzazione dei servizi dedicati e delle competenze. <sup>(3)(4)</sup>

La Legge n.4 del 24.2.2016 (con decreto attuativo nel marzo 2017-DGR 6 marzo 2017, n. 23-4739) ha stabilito quanto segue per la accoglienza e presa in carico delle donne vittime di violenza e per i loro bambini: 1) la costituzione di un Centro Sanitario Esperto Regionale nella ASL Città della Salute (formato da Centro SVS, Centro Bambini e Demetra), con funzioni di presa in carico H24, coordinamento, consulenza e formazione; 2) la formalizzazione di una Equipe Multiprofessionale per ogni Azienda Sanitaria, costituita da diverse figure professionali territoriali ed ospedaliere (ginecologa, pediatra, ostetrica, psicologa, infermiera, personale di DEA, medico legale e quante altre ritenute utili). Alla equipe multiprofessionale



sono demandate molteplici funzioni: di raccordo con i Servizi socio-assistenziale, i Centri antiviolenza e le Equipe Multidisciplinari per minori vittime di maltrattamento ed abuso; di coordinamento della Rete Sanitaria (consultori familiari e pediatrici, consultorio giovani, medici specialisti territoriali, medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, personale di continuità socioassistenziale, operatori dei Servizi per le dipendenze, operatori dei Centri di salute mentale); di relazione e continuità con il Centro sanitario esperto. La stessa DGR ha formalizzato l'adozione del codice rosa all'interno dei DEA, visibile solo agli operatori sanitari, al fine di attivare gli operatori di equipe per la presa in carico della vittima; inoltre ha formalizzato il codice di esenzione ticket VG1, attribuibile da qualsiasi operatore sanitario alla dimissione dal DEA oppure alla presa in carico territoriale. Tale codice permette alla donna vittima di violenza di usufruire delle cure sanitarie necessarie (colloqui psicologici, cure di lesioni fisiche e malattie organiche conseguenti a violenza e/o maltrattamento). <sup>(5)</sup>

Per quanto riguarda i minori vittime di maltrattamento e abuso, la DGR n.10-8475 del 1.3.2019 ha preso atto che nel corso degli anni lo scenario riferito alla tematica dell'abuso e del maltrattamento sui minori si è significativamente modificato: sono emerse nuove tipologie, quali, ad esempio, le forme di abuso on line, il bullismo ed il cyberbullismo; inoltre, nell'acutizzarsi della violenza assistita intrafamiliare, sono aumentati i casi dei minori che perdono la madre, uccisa dal padre, e restano quindi privi del sostegno di entrambi i genitori. Pertanto sono state approvate le nuove Linee guida per la segnalazione e la presa in carico dei casi di abuso e di maltrattamento a carico dei minori e sono state ridefinite le equipe multidisciplinari in merito a distribuzione territoriale, nonché alle nuove competenze richieste. Nello specifico, nella Asl Città di Torino sono costituite 4 sub equipe multidisciplinari per l'abuso e maltrattamento di minori con distribuzione distrettuale e funzione di: consulenza agli operatori dei servizi sanitari, sociali e del territorio; presa in carico dei casi di maltrattamento, violenza assistita, abuso sessuale, cyberbullismo; segnalazione dei casi alla Procura; raccordo e coinvolgimento dei servizi territoriali. Le attività delle sub-equipe sono integrate con i Consultori Familiari e Pediatrici, il Consultorio Giovani, la Casa della Salute dei Bambini e dei Ragazzi per la consulenza specialistica in caso di sospetto abuso sessuale. La prevenzione e cura della violenza all'infanzia deve diventare una priorità finalizzata a proteggere le nuove generazioni da ogni forma di maltrattamento. <sup>(6)</sup>

Nell'ambito della assistenza ai minori, bisogna infine tenere in conto quanto nello scenario attuale sia fenomeno rilevante ed in crescita anche la violenza nelle coppie adolescenti, supportato da comportamenti pericolosi nell'uso dei social, dall'abuso di sostanze e di alcool. Inoltre, per molti minori che hanno affrontato percorsi di migrazione, in particolare se illegalmente, permane il grave rischio di subire violenza sessuale, di incorrere in matrimoni precoci nonché di subire mutilazioni genitali (queste ultime vengono effettuate su espressa convinzione dei genitori e della comunità in occasione di viaggi nel paese di origine, generalmente prima dell'adolescenza). <sup>(7)</sup>

Il contrasto della violenza di genere, qualunque forma e direzione essa possa prendere (violenza sessuale, violenza domestica, violenza assistita, abuso sessuale su minori, bullismo omofobico, matrimoni precoci e forzati, mutilazioni genitali femminili...), rientra dunque a pieno titolo nella responsabilità di cura degli operatori di tutti i servizi sanitari territoriali ed ospedalieri. Essi sono parte integrante della rete sanitaria nell'intercettazione dei casi e nell'attivazione di tutte le risorse e competenze disponibili per la presa in carico, nella consapevolezza che la violenza di genere sia un problema di salute pubblica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Dati Istat 2021 <https://www.istat.it/it/violenza-sulle-donne/speciale-covid-19>
2. Regione Piemonte. *Agenda di gravidanza* - ultima edizione ottobre 2019 [www.regione.piemonte.it/web/temi/sanita/salute-materno-infantile/agenda-gravidanza](http://www.regione.piemonte.it/web/temi/sanita/salute-materno-infantile/agenda-gravidanza)
3. GU Serie Generale 30/01/2018. *Linee guida nazionali per le Aziende sanitarie e le Aziende ospedaliere in tema di soccorso e assistenza socio-sanitaria alle donne vittime di violenza.* (18A00520) n.24
4. Legge regionale n.4 24 febbraio 2016 - *“Interventi di prevenzione e contrasto della violenza di genere per il sostegno alle donne vittime di violenza ed ai loro figli”* –BU 25 febbraio 2016 n.8 suppl.2
5. Deliberazione della Giunta Regionale 6 marzo 2017, n. 23-4739 - *Disposizioni attuative della legge regionale 24 febbraio 2016 n. 4 "Interventi di prevenzione e contrasto alla violenza di genere e per il sostegno alle donne vittime di violenza ed ai loro figli": definizione rete sanitaria.* BU 23/03/2017 n.12
6. Deliberazione della Giunta Regionale 1 marzo 2019, n. 10-8475 *Approvazione delle nuove linee guida per la segnalazione e la presa in carico dei casi di abuso e maltrattamento ai danni di minori, da parte dei servizi socio-assistenziali e sanitari del territorio regionale.* Revoca della DGR n. 42-29997 del 2 maggio 2000. (All. 1. Linee guida)
7. Legge n.7 -2006. Art.4: *Linee guida destinate alle figure professionali sanitarie nonché ad altre figure professionali che operano con le comunità di immigrati provenienti da paesi dove sono effettuate le pratiche di mutilazione genitale femminile per realizzare una attività di prevenzione, assistenza e riabilitazione delle donne e delle bambine già sottoposte a tali pratiche.* [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_769\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_769_allegato.pdf)

## **E' SEMPRE FACILE LEGGERE I SEGNI DELLA VIOLENZA?**

*Paola Castagna*

Responsabile Centro Soccorso Violenza Sessuale A.O.U. Città della Salute e della  
Scienza di Torino - P.O. Sant'Anna Corso Spezia 60, 10126 Torino  
mail: pcastagna@cittadellasalute.to.it

Parole chiave: *Violenza nelle relazioni intime*  
*Maltrattamento in gravidanza*  
*Violenza sessuale*

Key words: *Intimate partner violence*  
*Abuse in pregnancy*  
*Rape*

### **Riassunto**

La violenza contro le donne è una violenza basata sul genere ed è considerata una violazione dei diritti umani. E' altresì una violazione della dignità con conseguenze sulla salute pubblica e a livello sociale ed è spesso perpetrata da partner o ex partner (violenza nelle relazioni intime-IPV). E' un fenomeno trasversale ed endemico e se ne riconoscono varie forme spesso compenstrate tra loro: fisica, sessuale, psicologica, economica, culturale. Tuttavia, nonostante le importanti ripercussioni sociali, rimane un fenomeno ancora troppo sottostimato. Anche se la violenza nella storia umana è sempre esistita, soltanto negli ultimi venti anni si è assistito ad un crescente interesse sullo studio del fenomeno da parte della comunità internazionale. L'Unione Europea ha dichiarato che il 33% delle donne ha subito, nella vita, una violenza fisica e/o sessuale e nel 22% dei casi essa è stata compiuta da partner. La violenza ha un impatto importante sulla salute fisica e mentale e può determinare l'insorgenza di patologie acute o croniche. Anche le donne in gravidanza possono essere vittime di varie forme di violenza in quanto la gestazione non è, come spesso si crede, un periodo protettivo ma può slatentizzare l'agire violento. Dai dati del WHO il maltrattamento in gravidanza coinvolge dal 1 al 28 % delle gestanti. Anche in questo caso è un

fenomeno endemico e che coinvolge tutti gli strati sociali. L'accoglienza di una donna vittima di violenza è un momento cruciale che richiede un alto livello di professionalità da parte degli operatori sanitari i quali devono essere in grado di cogliere i segni e sintomi della violenza, anche non dichiarati, in un'ottica non solo clinica ma anche essendo consapevoli dei risvolti forensi e giuridici.

### **Abstract**

Violence against women is a gender-based violence and recognised as a form of human rights abuse. It is a violation of human dignity and a globally spread social and public health problem, mostly perpetrated by partners or ex-partners (Intimate Partner Violence - IPV). Violence against women exists in every society and includes different forms of physical, sexual, psychological, economic, and cultural abuse. However, despite its scale and social impact, it remains largely under-reported and relatively under-researched. Whereas violence against women has always existed, it is only in the last two decades that the international community has begun to highlight the problem.

European Union showed that 33% of women had experienced physical and/or sexual violence in their life and 22% had experienced physical and/or sexual violence by a partner. Violence has a great impact on physical and mental health and can generate acute and chronic diseases. Pregnant women can be victims of violence: as a matter of fact, far from being a protective factor, pregnancy can trigger or worsen episodes of abuse. Studies conducted by the WHO highlight that its incidence fluctuates between 1% and 28%. Therefore violence during pregnancy is endemic all over the world and involves all social strata. The receiving of women who have suffered some form of violence is a fundamental moment that requires a high level of professionalism. Healthcare professionals must listen and gather useful information for treatment as well as they cannot focus just on the clinical intervention, but must also take legal and forensic needs into account.

Con l'espressione "violenza nei confronti delle donne" si intende designare una violazione dei diritti umani e una forma di discriminazione contro le donne, comprendente tutti gli atti di violenza fondati sul genere che provocano o sono suscettibili di provocare danni o sofferenze di natura fisica, sessuale, psicologica o economica, comprese le minacce di compiere tali atti, la coercizione o la privazione arbitraria della libertà, sia nella vita pubblica, che nella vita privata. L'espressione "violenza domestica" designa tutti gli atti di violenza fisica, sessuale, psicologica o economica che si verificano all'interno della famiglia o del nucleo familiare o tra attuali o precedenti coniugi o partner, indipendentemente dal fatto che l'autore di tali atti condivide o abbia condiviso la stessa residenza con la vittima. Con il termine "donne" sono da intendersi anche le ragazze di meno di 18 anni <sup>(1)</sup>. Dall'art. 3 della Convenzione di Istanbul adottata dal Consiglio d'Europa l'11 maggio 2011, in vigore dal 1 agosto 2014.

La violenza di genere in tutte le sue forme rappresenta una delle principali cause di mortalità, disabilità e morbidità tra i soggetti di sesso femminile, con un impatto sulla salute che va ben oltre il danno provocato nell'immediato da un dato comportamento violento, poiché presenta importanti ripercussioni a medio e lungo termine.

La violenza di genere è dunque trasversale cioè interessa tutte le culture, le razze, le religioni, le classi sociali senza distinzioni. E' un fenomeno endemico in quanto diffuso, persistente e radicato in ogni parte del mondo; con una valenza multidimensionale per la complessità in essa intrinseca e richiede l'attivazione di più professionisti dell'ambito sanitario, psicologico, sociale, investigativo, giudiziario, assistenziale, educativo, formativo.

Tuttavia, il fenomeno della violenza è ancora sottovalutato e soprattutto sono sottostimate le conseguenze e l'impatto, anche a lungo termine, che la violenza ha sulla salute delle donne <sup>(2,3)</sup>.

La violenza di genere può assumere varie entità, tutte, nondimeno, indirizzate all'affermazione del potere e del controllo sull'altra persona, sul suo agire e pensare.

Le principali forme in cui può essere classificata e definita sono la violenza fisica cioè qualsiasi aggressione corporea che si concretizzi in comportamenti che vanno dalle percosse alle lesioni più o meno gravi; la violenza sessuale dunque qualsiasi atto sessuale e ogni forma di sessualità attiva e passiva imposte contro la volontà; la violenza psicologica nella quale l'insieme di comportamenti denigratori ha come obiettivo quello di ledere la

dignità dell'altra persona, di minarne l'autostima, di indebolirla, di impaurirla. Non vanno mai dimenticate, perché spesso correlate alle altre forme di maltrattamento, la violenza economica, lo stalking e la violenza assistita nella quale sono i minori ad essere coinvolti, loro malgrado, a vivere in un contesto violento. La definizione di violenza assistita intrafamiliare è: “qualsiasi atto di violenza fisica, verbale, psicologica, sessuale ed economica compiuta su figure di riferimento o su altre figure significative, adulte o minori; di tale violenza il bambino/a può fare esperienza direttamente (quando essa avviene nel suo campo percettivo), indirettamente (quando il minore è a conoscenza della violenza) e/o percependone gli effetti”.

E' indispensabile ricordare, tuttavia, che nella realtà i confini tra i diversi tipi di violenza sono molto sfumati ed è improbabile che una tipologia di abuso si verifichi isolatamente.

Le azioni violente, infatti, raramente sono episodi singoli, essi sono, più frequentemente, parti di un sistema di maltrattamento ove il lasso di tempo tra gli episodi diminuisce e la gravità della violenza aumenta. Normalmente l'andamento dell'agire violento è circolare e inizia spesso da eventi *trigger* che scatenano l'aggressione succeduti da fasi definite come “luna di miele” nelle quali chi maltratta cerca di rimediare con regali o attenzioni particolari. Tutto ciò è estremamente confusivo per la vittima che spesso tende a dimenticare temporaneamente il torto subito e aumentare così il suo grado di dipendenza.

E' indubbio che la violenza di genere venga agita prevalentemente in contesti conosciuti, da parte di mariti, compagni, ex fidanzati, ex mariti o comunque persone note alla donna con le quali si è instaurata o si era instaurata una relazione di fiducia.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) nel 2013 <sup>(4)</sup> ha coniato, a tal proposito, il termine “Intimate Partner Violence” (IPV) proprio per descrivere qualsiasi comportamento all'interno di una relazione intima che causi danni fisici, abusi psicologici o violenze sessuali, e stima che un terzo delle violenze sulle donne nel mondo siano commesse dal partner. Questi dati, in linea con quelli Europei, sottolineano come anche la violenza sessuale sia inseribile in un contesto più ampio e solo in pochi casi si tratta di un fenomeno isolato o perpetrato da persone sconosciute.

Il WHO nel 2013 ha definito la violenza sessuale come “qualsiasi atto sessuale, o tentativo di atto sessuale, commenti o avances sessuali non desiderate, o traffico sessuale, contro una persona con l'uso della

coercizione”.

Il 10 ottobre 2006, il segretario generale dell’ONU ha presentato una stima mondiale dell’abuso dichiarando che una donna su tre è vittima di una forma di violenza, tra cui anche quella sessuale, e una su quattro subisce maltrattamenti o violenze in gravidanza.

Il Consiglio europeo nel 2004 indicava l’abuso come prima causa di morte tra le donne di età compresa tra i 16 e i 44 anni e la seconda causa di morte nelle donne in gravidanza.

Se si analizzano i dati del nostro Paese, dal rapporto ISTAT relativo al 2014, si stima che in Italia nel corso della vita le donne tra i 16 e i 70 anni hanno subito violenza sessuale o maltrattamento nel 32% dei casi. Nella maggior parte dei casi l’autore della violenza risulta essere il partner o l’ex partner e solo nel 6% dei casi l’autore è sconosciuto <sup>(5)</sup>.

L’interesse della comunità scientifica internazionale nell’indagare quali siano gli esiti precoci e tardivi della violenza sulla salute fisica, mentale, e riproduttiva, nonché sulla vita relazionale delle vittime, si è acceso solo negli ultimi due decenni, ma le ricerche finora condotte mostrano come lo spettro di sequele sia estremamente ampio.

L’Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2013 ha proposto un elenco di patologie correlate direttamente con vissuti di violenza di genere, tra cui si possono annoverare lesioni fisiche con ripercussioni sia a breve termine che a lungo termine, conseguenze sulla vita sessuale e riproduttiva sia acute (infezioni dell’apparato genito-urinario, complicanze della gravidanza tra cui l’aborto spontaneo e il parto pretermine) che croniche (malattie a trasmissione sessuale, compreso HIV/AIDS, sterilità, malattie infiammatorie pelviche, disfunzioni sessuali, dolore pelvico cronico).

Non trascurabili sono gli effetti degli eventi traumatici, soprattutto nella regione del capo-collo, tra i quali si annoverano le fratture, i traumatismi cranici con le conseguenze neurologiche ma anche gli esiti dei traumi toracici e addominali. Tutto ciò con un incremento del rischio di disabilità.

Vanno inoltre annoverate le patologie internistiche che possono avere come concausa proprio il maltrattamento: diabete, ipertensione, disordini cardiovascolari con aumento del rischio di infarto del miocardio e ictus, problemi epatici e renali, cancro. Nelle donne vittime di violenza intra-familiare è aumentata l’incidenza di tumori della mammella, dell’ovaio e dell’utero.



Frequenti e concomitanti sono le sequele a livello psicologico e comportamentale che insorgono spesso precocemente: ansia, attacchi di panico, insonnia, sensi di colpa e di vergogna, inattività. Altrettanto gravi quelle che si presentano a distanza dalla violenza: depressione, fobie, scarsa autostima, disturbo post-traumatico da stress, comportamenti autolesionisti, abuso di alcol e droghe, disturbi alimentari e pensieri suicidi.

L'alcol e le sostanze di abuso vengono spesso utilizzate come automedicazione e ciò determina un rischio elevato di revittimizzazione.

Anche la violenza esclusivamente psicologica, ritenuta erroneamente meno grave, è associata a patologie autoimmuni, dolori cronici, emicrania e cefalee, balbuzie, ulcera gastrica, malattie infiammatorie intestinali, colon spastico e dispepsie, diarrea e disturbi del comportamento alimentare.

Tali danni sono più gravi quando la violenza è subita o assistita in età infantile. Infatti lo stress cronico indotto da situazioni di disagio familiare innesca la riduzione della neurogenesi e della produzione di neurotrasmettitori a livello cerebrale determinando l'alterazione della densità dei neuroni cui conseguono disturbi psichici e problemi comportamentali di tipo aggressivo.

Dal punto di vista ostetrico la gestazione non è, come erroneamente si pensa, un momento della vita protettivo nei confronti della violenza, anzi, la donna è più vulnerabile e i cambiamenti legati alla gravidanza possono essere vissuti dal partner come un'opportunità per stabilire potere e controllo sulla donna stessa <sup>(6)</sup>.

Le donne in gravidanza possono subire tutte le forme di violenza: dalla violenza psicologica a quella fisica e sessuale da parte del partner.

Alcuni studi evidenziano come, soprattutto nel caso in cui la gravidanza non sia stata pianificata o non sia desiderata, essa possa scatenare episodi di violenza o comunque determinare un'intensificarsi degli stessi. Infatti tra i principali fattori di rischio per un abuso durante la gestazione si annoverano una precedente storia di violenze, una gravidanza indesiderata (aumento del rischio di violenza di 4 volte) e la giovane età <sup>(7)</sup>.

L'Osservatorio Nazionale sulla Salute della Donna (ONDA 2018) ha inoltre identificato altri fattori di rischio specifici per la gravidanza: preoccupazione del partner sulla paternità, impressioni da parte del partner di eccessive attenzioni della madre rivolte al futuro bambino, appartenenza a una minoranza etnica <sup>(8)</sup>.

Il Royal College of Obstetricians and Gynaecologists <sup>(9)</sup> ha stimato che circa il 30% degli abusi ha inizio in gravidanza, che il 69% delle donne maltrattate prima della gravidanza continuano ad esserne vittime e che nel 13% dei casi si assiste, addirittura, ad un incremento e inasprimento di tali episodi.

Studi condotti dal WHO ci offrono una visione globale del fenomeno, affermando che l'incidenza della violenza in gravidanza nei vari paesi del mondo oscilla tra 1% e il 28% e che i dati provenienti dai paesi industrializzati non differiscono in modo significativo da quelli dei paesi in via di sviluppo <sup>(10)</sup>.

In Italia l'11,8% delle donne in gravidanza ha subito violenze dal partner e l'intensità del maltrattamento è rimasta costante per il 57,7%, per l'11,3% è aumentata, mentre per il 5,9% la gestazione è stata il fattore scatenante gli abusi <sup>(5)</sup>.

La maggior parte degli studi sulle donne in gravidanza indaga la violenza fisica e le sue conseguenze ma è ormai noto che la prevalente forma di maltrattamento in gravidanza sia quella psicologica.

Le sedi maggiormente colpite dal maltrattamento fisico in gravidanza sono: l'addome, la regione mammaria e genitale determinando spesso conseguenze non solo sulla donna ma anche sul nascituro.

Gli abusi in gravidanza sono correlati ad un rischio maggiore di morbilità e mortalità materna e fetale ed esiste una correlazione tra violenza in gravidanza e rischio di abuso sui figli. L'uomo che è violento con la madre, infatti, ha una probabilità del 40-60% di esserlo anche nei confronti dei figli.

Sulla madre il rischio maggiore è, ovviamente, rappresentato dal decesso, il quale non rappresenta un'evenienza da sottovalutare: la violenza interpersonale risulta, infatti, essere la seconda causa di morte materna dopo gli incidenti stradali.

Inoltre, l'aver subito un abuso in gravidanza rappresenta un fattore estremamente predittivo anche per il futuro: il rischio di morte violenta triplica rispetto alla popolazione generale.

Per quanto attiene gli esiti sulla salute della madre questi possono comprendere innanzitutto lo sviluppo di comportamenti negativi per la salute della donna che inizia ad abusare di sostanze come alcol e droghe (probabilmente come tentativo di risposta allo stress), fuma durante la gravidanza e trascura i controlli prenatali a cui dovrebbe sottoporsi <sup>(11)</sup>.

Quest'ultimo fatto potrebbe essere dovuto al controllo che il partner abusante esercita sulla donna, impedendole di uscire di casa e di presentarsi agli appuntamenti oppure al fatto che le lesioni evidenti sul corpo la indurrebbero a non farsi visitare dal personale sanitario.

Dal punto di vista psichico lo spettro dei disturbi è enorme, da ansia e perdita di fiducia in se stessa fino al disturbo post traumatico da stress e a quadri più severi sfocianti nella depressione (il 40% delle donne riporta questo disturbo, che è dunque il più frequente) <sup>(12,13)</sup>.

Dal punto di vista fisico va sottolineato come un trauma diretto sull'addome può portare a rottura delle membrane, inizio di travaglio prematuro, distacco intempestivo di placenta e rottura dell'utero, e in alcuni casi al decesso del nascituro. Esistono dunque conseguenze dirette e indirette del maltrattamento sul feto quali: aumento del rischio di aborto spontaneo e parto pretermine, basso peso alla nascita con aumento del rischio di morbilità e mortalità infantile, passaggio al feto di malattie sessualmente trasmissibili <sup>(14,15)</sup>.

Infine si deve tenere presente che la percentuale di donne gravide maltrattate che decide di sottoporsi ad interruzione di gravidanza è elevata: uno studio condotto in Texas riportava come il 14% delle donne che avevano deciso di interrompere la gestazione fosse stata vittima di violenza da parte del partner nell'ultimo anno <sup>(16)</sup>.

In generale gli studi condotti sulla violenza di genere hanno riportato che le donne gravemente vittimizzate ricorrono a visite mediche ed ad accessi in pronto soccorso con frequenza tripla e con una spesa medica 2,5 volte superiore rispetto alle donne non vittimizzate.

Per il personale sanitario è dunque fondamentale porre l'attenzione ai segni e sintomi della violenza e bisogna inserire la violenza e il maltrattamento nella diagnosi differenziale di molte patologie organiche e non. Tutto ciò consente anche di far emergere un fenomeno che rimane ancora sommerso nella maggior parte dei casi soprattutto quando non viene esplicitato un racconto di violenza ma sono presenti solo degli indicatori di sospetto. Tra di essi va focalizzata l'attenzione su passaggi multipli in pronto soccorso per traumi accidentali spesso giustificati con una storia confusa e contraddittoria da parte della donna, continue preoccupazioni per la salute non definite e uno stato ansioso non sedabile con rassicurazioni sul piano sanitario, partner sempre presente alle visite e screditante rispetto al racconto ed al vissuto della donna a cui essa tende a delegare le decisioni, difficoltà

nel seguire le prescrizioni sanitarie, mancata risposta ai trattamenti prescritti, rifiuto di visite domiciliari da parte di assistenti sociali o del personale dei consultori familiari o pediatrici.

Particolare attenzione va posta nei confronti degli adolescenti ove spesso la violenza sessuale è correlata all' abuso volontario o indotto di sostanze stupefacenti e alcol, che determinano uno stato di disinibizione importante e di amnesia, rendendoli più facilmente vulnerabili.

E utile, inoltre, ricordare che soggetti affetti da disabilità sono maggiormente a rischio di essere sottoposti a maltrattamenti e abusi. Dai dati ISTAT <sup>(5)</sup> emerge come il 36% di chi è in cattive condizioni di salute e il 36,6% di chi ha limitazioni gravi (contro il 31% delle donne sane) ha subito violenze fisiche o sessuali. Il rischio di subire violenze sessuali è doppio : 10% delle donne con disabilità contro il 4,7% delle donne senza disabilità. Rispetto alla media della popolazione femminile, le donne disabili sono da due a tre volte più esposte ad abusi sessuali durante l'infanzia e l'incidenza della violenza psicologica sulle donne disabili varia dal 68 al 90% rispetto al 45% di donne senza disabilità. Così come succede per le donne senza disabilità, a usare violenza contro le donne con disabilità sono prevalentemente persone appartenenti al contesto sociale prossimo alla famiglia e molto frequentemente sono gli stessi care giver. Le donne disabili sono spesso bersaglio anche di discriminazioni e violenze strutturali: il 32-42% di quelle che vivono in un istituto si è sentito limitato nella sua libertà, mentre il 46% è stato insultato e il 31 - 41% è stato toccato senza consenso o in modo sgradevole. La dipendenza assistenziale può legare la vittima ad un care giver maltrattante, sia per un inadeguato senso di gratitudine sia per la necessità delle cure che riceve.

In conclusione, è compito di tutti gli operatori sanitari quello di far emergere il sommerso attraverso lo sviluppo di competenze e di una rete di aiuto e supporto alle vittime affinché la violenza cessi di essere invisibile e divenga un problema di salute pubblica sul quale è mandatorio intervenire.

## BIBLIOGRAFIA

1. Council of Europe. *Council of Europe Convention on preventing and combating violence against women and domestic violence*. 2011. <https://www.coe.int/en/web/conventions/fulllist/-/conventions/treaty/210>
2. Dutton MA, Green B, Kaltman S, Roesch D, Zeffiro T, Krause E . *Intimate partner violence, PTSD, and adverse health outcomes*. Journal of Interpersonal Violence. 2006; 21: 955–968.
3. Pico-Alfonso M, Garcia-Linares I, Celda-Navarro N, Blasco-Ros C, Echeburua E, Martinez M . *The impact of physical, psychological, and sexual intimate male partner violence on women's mental health: Depressive symptoms, posttraumatic stress disorder, state anxiety, and suicide*. Journal of Women's Health . 2006;15: 599–611.
4. WHO . *Responding to Intimated Partner Violence and Sexual Violence Against Women: WHO Clinical and Policy Guidelines*. 2013. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85240/9789241548595>
5. ISTAT. *La violenza contro le donne dentro e fuori la famiglia*. 2015. <https://www.istat.it/it/archivio/161716>
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Intimate partner violence*. Obstetrics & Gynecology. 2012;119: 412–417.
7. Bailey BA, Daugherty RA *Intimate partner violence during pregnancy: incidence and associated health behaviors in a rural population*. Maternal and Child Health Journal. 2007; 11: 495-503.
8. Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna (ONDA). *Donne e violenza domestica: diamo voce al silenzio*. 2018. <https://www.ondaosservatorio.it/ondauploads/2018/02/Pubblicazione-Donneeviolenzadomestica-diamo-voce-al-silenzio.pdf>
9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Why mothers die 1997-1999. The confidential enquiry into maternal and child health for England and Wales* . London: RCOG Press. 2001.
10. WHO. *Global and regional estimates of violence against women: prevalence and health effects of intimate partner violence and non-partner sexual violence*. London School of Hygiene & Tropical Medicine, South African Medical Research Council. 2013.
11. Fanslow J, Silva M, Robinson E, Whitehead A . *Violence during pregnancy: Associations with pregnancy intendedness, pregnancy-related care, and alcohol and tobacco use among a representative sample of New Zealand women*. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2008;48:398-404.
12. Agrawal A, Ickovics J, Lewis JB, Magriples U, Kershaw TS. *Postpartum intimate partner violence and health risks among young mothers in the United States: a prospective study*. Maternal and Child Health Journal 2014;18:1985-1992.
13. Sigalla GN, Rasch V, Gammeltoft T, Meyrowitsch DW, Rogathi J, Manongi R, Muschi D *Social support and intimate partner violence during pregnancy among women attending antenatal care in Moshi Municipality, Northern Tanzania*. BMC Public Health. 2017; 17: 240.
14. Beydoun HA, Tamim H, Lincoln AM, Dooley SD, Beydoun MA *Association of physical violence by an intimate partner around the time of pregnancy with inadequate gestational*

*weight gain*. *Social Science & Medicine* 2011;72:867-873.

15. El Kady D, Gilbert WM, Xing G, Smith LH . *Maternal and neonatal outcomes of assaults during pregnancy*. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;105:357-363.
16. Hall M, Chappell LC, Parnell BL, Seed PT, Bewley S. *Associations between Intimate Partner Violence and Termination of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *PloS Med*. 2014; 11.

## IL RUOLO DELLA RADIOLOGIA NEL PERCORSO DIAGNOSTICO DELLA VIOLENZA DOMESTICA

*Maria Teresa Sorrentino*

RADIOLOGIA 2 Città della Salute e della Scienza –Torino Presidio Ospedaliero  
Molinette - Corso Bramante 88 10126 Torino  
Mail: msorrentino2@cittadellasalute.to.it

Parole chiave: *IPV*

*Violenza Domestica*

*Diagnosi*

*Radiologia*

Key words: *IPV*

*Domestic violence*

*Diagnosis*

*Radiology*

### **Riassunto**

La violenza sulle donne è un problema di tutta la società. Il legame tra sanità e violenza è molto stretto, coinvolge tutte le figure professionali ed è interdisciplinare. La conoscenza dell'entità del fenomeno, delle sue criticità e peculiarità attraverso un costante programma di formazione insieme alla collaborazione fra specialisti è il primo indispensabile passo per poter fornire il proprio contributo nel contrasto alla violenza. La Diagnostica per Immagini ha un ruolo importante nel percorso diagnostico della violenza di genere grazie alla possibilità di identificare le lesioni, correlandole al quadro clinico-anamnestico ed attraverso il riconoscimento di lesioni tipiche per sedi e tipologia del trauma riferito. È fondamentale che i radiologi familiarizzino con le lesioni causate dalla violenza di genere per contribuire al riconoscimento e la diagnosi di IPV.

**Abstract**

Violence against women is a problem for the whole society. The link between health care and violence is very tight, involves all professionals and requires an interdisciplinary approach. Knowing the extent, the critical points and the peculiarities of this phenomenon through constant training and through the collaboration between specialists is essential to fight violence. Diagnostic imaging has an important role in the diagnosing gender violence, allowing to identify the typical lesions based on the location and the type of trauma reported and correlating them to the clinical-anamnestic picture. It is essential that radiologists become familiar with the injuries caused by gender violence in order to help recognize and diagnose IPV.



Si intende per IPV (violenza del partner intimo) qualsiasi forma di violenza fisica, psicologica, sessuale ed economica tipicamente subita dalle donne perpetrata dal partner od ex partner.

Nell'ultimo decennio la Radiologia ha assunto un ruolo sempre più importante nel percorso diagnostico della violenza di genere.

Il radiologo può avere un ruolo fondamentale attraverso un approccio globale che non si limiti alla identificazione delle lesioni ma che tenga conto della storia clinico - anamnestica della paziente, grazie anche alla frequente possibilità di accedere attraverso gli archivi digitali ad eventuali esami precedenti.

Sono così stati identificati alcuni segni che possono indurre al sospetto di violenza nel corso dell'esecuzione dell'esame e del colloquio con la paziente (1-4).

Di seguito vengono elencati gli indicatori di più frequente riscontro:

- Intervallo di tempo non spiegabile tra l'evento e la ricerca di un aiuto medico (superiore alle 24 h)
- Non corrispondenza tra le lesioni riscontrate ed il racconto della vittima (Mismatch)
- Sede e tipo delle lesioni traumatiche
- Presenza simultanea di fratture in differenti stati di consolidazione
- Identificazione di lesioni pregresse sovente non diagnosticate o non adeguatamente trattate

Più dell'80% delle vittime di IPV presenta lesioni che riguardano le regioni della testa del collo e della faccia, considerate un indicatore significativo, fondamentale nella diagnosi precoce (2,3,4).

Una donna che richieda un approccio e trattamento per lesione facciale ha una probabilità su tre di essere vittima di violenza ed abuso.

La porzione più colpita è rappresentata nel 60% dei casi dal terzo medio del viso (Fig. 1) in particolare a sinistra prevalentemente per pugni talvolta seguiti da colpi con oggetti contundenti ed in un terzo dei casi le lesioni coinvolgono più regioni.

Le lesioni della regione orbitaria sono molto frequenti e dovrebbero indurre al sospetto di IPV (2) (Fig. 2). Gli arti superiori rappresentano la

seconda sede più frequentemente interessata, particolarmente in corrispondenza della superficie mediale delle mani e dell'avambraccio, le dita ed il polso nel tentativo di difesa con fratture o lussazioni sovente associate ad ematomi o contusioni <sup>(2,3,5)</sup>.

La coesistenza di lesioni traumatiche del capo e del collo e dell'arto superiore rendono molto suggestiva la possibilità di IPV.

Altre lesioni suggestive per IPV sono le lesioni toraciche associate a fratture costali od emotorace, pneumotorace o pneumomediastino <sup>(2,3,4)</sup>

Molto frequenti sono le contusioni o gli ematomi per i quali è opportuno completare l'iter diagnostico con l'esecuzione di un esame ecotomografico.

Nei casi più gravi si può assistere alla presenza di traumi da soffocamento, lesioni del rachide, vascolari o traumatiche addominali oltre che encefaliche. <sup>(4)</sup>

Durante la pandemia da Covid 19 si è assistito ad un aumentata incidenza di lesioni gravi, a testimoniare un ulteriore ritardo nella richiesta di assistenza presso le strutture sanitarie <sup>(6)</sup>.

E' indispensabile che tutti gli operatori siano consapevoli del ruolo che possono avere, ciascuno con le proprie competenze, nella gestione della paziente vittima di violenza che si reca in un dipartimento di emergenza.

Il Servizio di Radiologia può rappresentare un ambiente favorevole alla vittima in cui far emergere il problema, anche attraverso la disponibilità di materiale informativo e di locali in cui poter effettuare un colloquio con la paziente

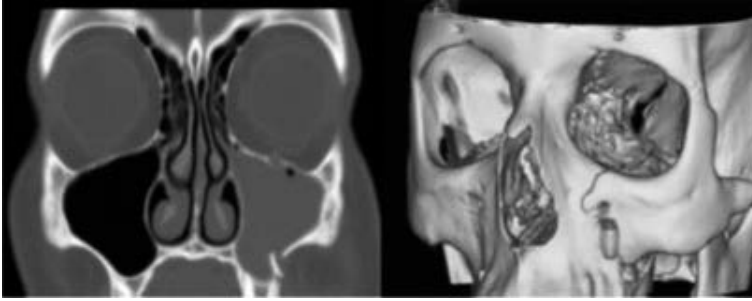
Compito del radiologo è fornire puntuale documentazione da utilizzare in caso di eventuale ulteriore fase processuale, utilizzando tutte le metodiche di indagine a disposizione.

È importante che all'interno delle aziende siano previsti percorsi di formazione continua per tutto il personale afferente al servizio di Radiologia così come è fondamentale un rapporto di collaborazione costante fra tutti gli specialisti coinvolti nel percorso di diagnosi e di cura, anche attraverso l'utilizzo di linee guida condivise.

Nessun operatore della sanità può considerarsi esentato dal farsi carico di un problema di salute pubblica che è una vera emergenza.

## BIBLIOGRAFIA

1. Matteoli MV, DeDominicis C. The Clinical and Radiological Examination of Acute Intimate Partner Violence Injuries: A Retrospective Analysis of an Italian Cohort of Women. *Violence Vict* 2015;31:85-108
2. Alessandrino F, Abhishek K, Jordan L, Mitchell Dyer GS, Harris MB, Tornetta P, Khurana B. Intimate Partner Violence. A Primer for Radiologists to Make the "Invisible" Visible *Radiographic* 2020;40:2080-2097.
3. George E, Phillips CH, Sha N, Lewis-O'Connor A, Stoklosa HMM, Khurana B. Radiologic Findings of Intimate Partner Violence *Radiology*, 2019;291:62-69.
4. Bhole A, Harmath C, Bhole S. The black and white truth about domestic violence *Emerg Radiol* 2014;21:407-412.
5. Thomas R, Dyer GSM, Tornetta P, Park H, Gujrathi R, Gosangi B, Lebovic J, Hassan N, Khurana B. Upper extremity injuries in the victims of intimate partner violence *Eur Radiol* 202;18;1-8.
6. Mator S, Khurana B, Chadwick Balcom M, Koh DM, Froehlich J, Janssen S, Kolokythas O, Gutzeit A. Intimate Partner violence crisis in the COVID-19 pandemic: how can radiologists make a difference *Eur Radiol* 2020;30:6933-6969



*Figura 1: Fratture multiple del seno mascellare sinistro con emoseno in una paziente con ematoma cutaneo a livello della regione zigomatica sinistra che riferiva in anamnesi un tamponamento stradale*

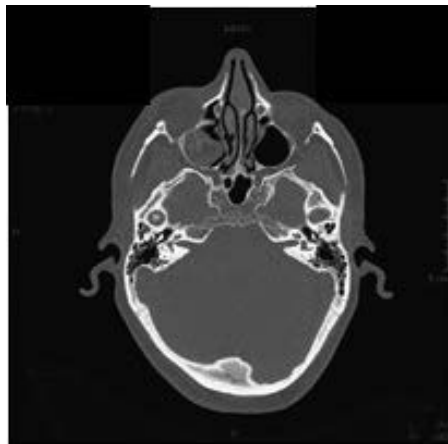
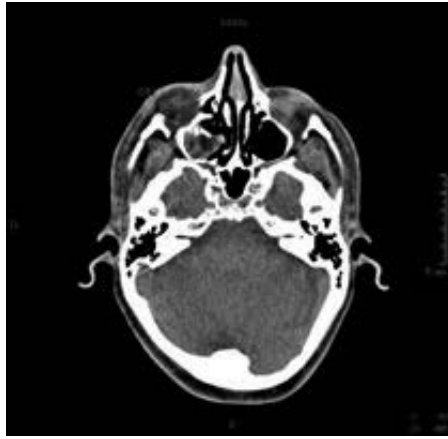


Figura 2

## LESIONI OTORINOLARINGOIATRICHE DA VIOLENZA: STRATEGIE DI RICONOSCIMENTO

*Gabriella Tanturri*

Otorinolaringoiatra, Accademia di Medicina di Torino  
Via Madama Cristina, 33 – 10125 Torino  
Mail: gabri.tanturri@gmail.com

Parole chiave: *Violenza*  
*Lesioni ORL*  
*Identificazione*

Key words: *Violence*  
*Otolaryngological injuries*  
*Injury identification*

### **Riassunto**

L'infografica realizzata dall'ISTAT per la Giornata internazionale 2020 per l'eliminazione della violenza contro le donne ha evidenziato come la fascia d'età 18 - 44 anni rappresenti il 57% degli accessi femminili al Pronto Soccorso negli anni 2017 – 2019; la stessa fascia d'età nell'arco del triennio accede ai servizi di emergenza con diagnosi diverse dalla violenza in media 6 volte. Gli accessi multipli sono quindi un segnale importante di sospetta violenza. Il distretto cervico-faciale è particolarmente esposto ai traumi e spesso gli specialisti Otorinolaringoiatri (ORL) sono coinvolti nella diagnosi e trattamento delle lesioni riscontrate presso i dipartimenti di emergenza e accettazione (DEA). Tra le più frequenti vi sono le fratture nasali; gli otoematomi che, se non trattati precocemente, esitano in deformazione del padiglione auricolare; le fratture mandibolari, zigomatiche e mascellari. Quando però manca il riscontro anamnestico (o viene taciuto), le lesioni di alcuni distretti (membrana timpanica e labirinto) possono essere imputate a violenza solo in base alle caratteristiche cliniche e all'esperienza diagnostica. Particolarmente gravi possono essere le lesioni laringee da tentativo di

strangolamento e quelle faringee da inserimento forzato di corpo estraneo in cavità orale. Vengono infine discusse le strategie principali atte a far emergere eventuali problematiche di violenza nel breve tempo della visita ORL d'urgenza.

### **Abstract**

The interactive infographic, issued by the ISTAT for the International Day 2020 for the eradication of all types of violence on women, focuses on the range of women aged from 18 to 44 anni that represented 57% of them in emergency departments in the years 2017-2019; the same percentage of women, within 3 years' time, went through those services with a final diagnosis that involved violence on average 6 times. Obviously, the repeated access may show that violence is at the core of it. The district involved in the cervico-facial regions is particularly exposed to traumas and, most of the time, the otorhinolaryngeal specialists are to cope with the diagnosis and cure of the injured parts of the body handled by the emergency services. Among the most frequent wounds recorded, are to be found the fracture of the nasal bone, the ematoma of the ear ( othematoma) that, if not cured in no time, will damage and deform the ear pavillion. And also the jaw, the zygomatic arch and the maxillary area... When nothing is mentioned nor specified as far as the anamnestic response, the injuries in some zones such as the eardrum and inner ear, may refer to violence only according to medical characteristics and through the experience of the diagnosis. The lesions of the larynx zone, due to strangulation, may be serious as well as those of the pharynx with the intended introduction of an external object in the oral cavity. Finally are to be discussed the main strategies that will help to focus on the issues of violence all along the ORL emergency visit.

## Introduzione

Il 24 novembre 2017 sono state adottate le linee guida nazionali<sup>(1)</sup> rivolte alle aziende sanitarie e ospedaliere per garantire un intervento adeguato e integrato nel trattamento delle conseguenze fisiche e psicologiche che la violenza maschile produce sulla salute della donna. Le linee guida delineano un percorso per le donne che subiscono violenza, a partire dal triage ospedaliero fino al loro accompagnamento o orientamento, se consenzienti, ai servizi pubblici e privati dedicati. L'Istat, in occasione della giornata internazionale per l'eliminazione della violenza contro le donne (25 novembre 2020), ha realizzato l'infografica **Accessi al pronto soccorso con diagnosi di violenza** relativa al triennio 2017 - 2019,<sup>(2)</sup> (Fig. 1). I dati ivi riportati sottolineano come, per il genere femminile, la fascia d'età più colpita sia quella 18 - 44 anni, che da sola rappresenta il 57% degli accessi ai PS italiani. Inoltre, nell'arco del triennio, si osserva che le stesse donne hanno effettuato anche altri accessi in Pronto Soccorso con diagnosi diverse da quelle riferibili a violenza. Il numero pro-capite di accessi, a prescindere dalla diagnosi, è superiore a 5, e nella classe di età 18-44 anni è superiore a 6. Questo significa che una donna che ha subito violenza nell'arco del triennio torna in media 5/6 volte in Pronto Soccorso, e tale dato rappresenta un importante segnale d'allarme che gli operatori del settore e i sistemi informativi ospedalieri devono saper cogliere.

## Il distretto cervico-faciale

Il distretto cervico-faciale è particolarmente esposto ai traumatismi esogeni (Tab.1) Un' alta percentuale delle lesioni da aggressione coinvolge tale distretto. Più dell'80% delle vittime, in particolare di IPV, presenta lesioni nelle regioni della testa, collo e viso<sup>(3)</sup>. Le **ossa nasali** sono frequentemente coinvolte in quanto facilmente raggiungibili da corpi contundenti e pugni. La **mandibola** si frattura con una frequenza doppia rispetto alla mascella, a causa della sua posizione più esposta nel viso: le fratture del condilo mandibolare causano dolore preauricolare, edema dei tessuti molli e trisma. In caso di frattura condilare monolaterale, la mandibola devia verso il lato colpito quando la bocca è aperta. In caso di dislocazione posteriore in seguito a trauma anteroposteriore e dal basso verso l'alto, può essere presente otorragia per sfondamento della parete anteriore del condotto uditivo esterno. Le fratture della mandibola vengono sospettate



nei pazienti con una malocclusione post-traumatica o con edema e dolorabilità focali a carico di un segmento della mandibola. Le **fratture mascellari**, catalogate secondo la classificazione definita già nel 1901 da René Le Fort, sono in genere competenza dei chirurghi maxillo faciali, e più frequente esito di traumatismo sportivo o di incidente stradale che esito di violenza. Ciononostante la Le Fort 1, in cui il trauma si esercita al di sotto della spina nasale anteriore, e la linea di frattura decorre orizzontalmente interessando il margine inferiore dell'apertura piriforme e il pavimento del seno mascellare, può essere inviata all'attenzione dello specialista ORL ed essere esito di una violenta percossa<sup>(4)</sup>.

La lesione più frequente dell'**orecchio esterno** è rappresentata dall'otematoma (ematoma tra la cartilagine auricolare e il pericondrio che la riveste), che, se non drenato precocemente e correttamente, esita in deformazione del padiglione auricolare. **L'orecchio medio** è interessato da lesioni traumatiche indirette per aumento della pressione dell'aria contenuta nel condotto uditivo esterno, con violenta variazione dell'equilibrio pressorio sulle due facce del timpano (schiaffo o pugno): possono essere **lievi** (iperemia timpanica diffusa, emotimpano); **medie** (perforazioni timpaniche, in genere dei quadranti anteriori, soffiatura emorragica dei margini) (le perforazioni da corpo estraneo, es. i cotton fioc, sono più frequentemente a carico dei quadranti posteriori, con margini irregolari); **gravi**, con lacerazione del legamento anulare della staffa per infossamento della platina nella finestra ovale, o lacerazione della membrana della finestra rotonda, e conseguente anacusia.

**L'orecchio interno** può vedere il coinvolgimento di coclea e labirinto membranoso/osseo, o di uno solo dei due.

Oltre la già citata anacusia, è spesso presente una sindrome labirintica. Si ha una **commozione labirintica** quando il labirinto anteriore e posteriore, in seguito a trauma cranico, siano sottoposti a violente accelerazioni o decelerazioni, tali da ripercuotersi sulla inerzia della catena ossiculare e turbare la dinamica dei liquidi labirintici in assenza di segni radiologici di fratture. E' presente perdita dell'udito neurosensoriale alle alte frequenze, con sintomi vestibolari. La **contusione labirintica** è, invece, espressione di danno anatomico a livello della coclea e delle creste ampollari per trauma valido a produrre lesioni vascolari nella scala timpani e alterazioni degenerative dei neuroepiteli; deriva per "scuotimento" violento della massa encefalica all'interno delle strutture ossee del cranio, di tipo diretto (percosse

o pugni: dislocazione violenta posteriore o laterale del cranio) o indiretto (colpo di frusta: incidenti automobilistici, ma anche scuotimento violento della persona). All'interno dei labirinti si creano microemorragie, responsabili dei danni alle strutture. La sintomatologia è analoga ad una sindrome labirintica con frattura della rocca, ma più sfumata (fenomeni vertiginosi, spesso soggettivi, a volte con ipoacusia e acufeni). In tali casi la diagnosi non sempre è agevole (basata su anamnesi, visita con prove vestibolari spontanee e provocate, audiometria): rientra nell'ambito delle sindromi post traumatiche. In caso di contenzioso medico legale, può non essere facile da dimostrare<sup>(5,6)</sup>.

La **laringe**. La posizione superficiale e mediana nel collo, e l'appoggio posteriore sul piano rigido del rachide cervicale, la espongono particolarmente a lesioni da traumi esterni. I più frequenti sono i traumi chiusi, spesso da aggressione o tentativo di strangolamento<sup>(7,8)</sup>. Si possono riscontrare: frattura dell'osso ioide (posizionato nella parte anteriore del collo, tra cartilagine tiroidea e mandibola, all'altezza della vertebra C3), ematomi laringei, ipomobilità o paralisi a livello delle corde vocali. Lo strangolamento frontale statico comporta il blocco delle arterie carotidi sul lato del collo, con conseguente privazione di ossigeno al cervello, e il blocco della giugulare che impedisce al sangue deossigenato di uscire dal cervello. Se lo strangolamento sanguigno persiste dopo 4 o 5 min sopravviene la morte cerebrale. In caso di stretta al collo è importante osservare i **sintomi successivi** che possono rilevare traumi gravi anche in caso di interruzione dell'aggressione: *dispnea, voce roca o perdita della voce, tosse, difficoltà a deglutire, scialorrea, nausea, vomito, alterazioni comportamentali, allucinazioni, cefalea, stordimento, vertigini, perdita di urina e feci, aborto spontaneo, lingua e labbra gonfie*. Nelle ore successive all'aggressione è tipica la comparsa di petecchie specialmente attorno agli occhi e alla bocca. (Fig.2) Possibile e frequente è la dissociazione tra entità del sintomo e lesione anatomica (evoluzione dell'edema o ematoma che conduce a dispnea). In caso di trauma del collo è sempre indicata una valutazione ORL corredata da fibrolaringoscopia ottica. **I pazienti devono essere tenuti in osservazione 48 – 72 ore.**

Lo strangolamento a due mani è un tipo di aggressione la cui vittima è prevalentemente femminile: uno studio americano del 2000, condotto su 300 vittime di aggressioni in cui era stato effettuato uno strangolamento, ha dimostrato che il 99% delle vittime erano donne.

Non sono meno pericolose le lesioni ulcerate della **mucosa faringopofaringea** (da corpo estraneo inserito a forza e in profondità nel cavo orale): rischio di enfisema sottomucoso, infezione batterica, formazione di pericolosi ascessi della faringe e del collo. Sintomi: disfagia e odinofagia con impossibilità a volte a deglutire la saliva, scialorrea, emorragia, edema, iperpiressia, pericolo di insorgenza di dispnea faringea che, non trattata, conduce a morte per soffocamento.

### **Conclusione**

Lo Specialista ORL è coinvolto, come la maggior parte dei medici, nel riconoscimento e gestione dei segni fisici di violenza. Il Ministero della salute, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, ha realizzato una formazione su piattaforma FAD dedicata agli operatori sanitari e non (Assistenti sociali, Forze dell'ordine, Giuristi), che operano presso oppure in collegamento con il Pronto Soccorso. L'iniziativa di formazione, il cui obiettivo è quello di favorire la piena divulgazione delle "Linee Guida Nazionali"<sup>(7)</sup>, è stata realizzata tra il gennaio e il settembre 2020 e ha visto il coinvolgimento di 26.347 professionisti e 642 Pronto Soccorso di tutte le Regioni italiane. I risultati preliminari del Corso FAD evidenziano che gli operatori coinvolti sono rappresentati per il 51,8% da operatori dell'area infermieristica-ostetrica, per il 13,7% da medici, per il 4,5% da psicologici, per il 4% da professionisti non sanitari. La formazione degli operatori, sanitari e non, è il principale strumento per gestire correttamente le vittime di violenza e fornir loro risposte precise ed efficaci.

## BIBLIOGRAFIA

1. D.P.C.M. 24.11.2017: *Linee guida nazionali soccorso e assistenza socio-sanitaria alle donne vittime di violenza*. Gazzetta Ufficiale – Serie Generale n. 24 del 30 gennaio 2018
2. Indagine Ministero della Salute - Istat sugli accessi in Pronto Soccorso nel triennio 2017-2019 [https://www.istat.it/it/files//2020/11/report-dati-accessi-prontosoccorso\\_def.pdf](https://www.istat.it/it/files//2020/11/report-dati-accessi-prontosoccorso_def.pdf)
3. Italo de Macedo B., Luzia Michelle S., Alysson V., Tomàs L. *Intimate partner violence against women, circumstances of aggressions and oral-maxillofacial traumas: A medical-legal and forensic approach*. Leg med (Tokyo) 2018 Mar 31:1-6
4. Pons YE Ukkola-Pons M, Lepage P, Hunkemöller I, Kossowski M. *Traumi del terzo medio della faccia* -59680. In “EMC: Otorinolaringoiatria” 20/04/11 <https://www.em-consulte.com/it/article/287433/traumi-del-terzo-medio-della-faccia>
5. Santambrogio J., Colmegna F., Trotta G., Cavalleri P., Clerici M. *Intimate partner violence (IPV) e fattori associati: una panoramica sulle evidenze epidemiologiche e qualitative in letteratura* Riv Psichiatr. 2019; 54:97-108
6. Eviatar L, Bergtraum M, Randel R M *Post-traumatic vertigo in children: a diagnostic approach*. Pediatr Neurol 1986;2:61-66.
7. Hwang SY, Yeak SC. *Management dilemmas in laryngeal trauma*. J Laryngol Otol. 2004;118:325-328.
8. Maxeiner H. *"Hidden" laryngeal injuries in homicidal strangulation: how to detect and interpret these findings*. J Forensic Sci 1998;43:784-791.



Figura 1: Infografica ISTAT triennio 2017 – 2019 sui 19.166 accessi ai pronto soccorsi italiani, con classi d'età, criticità e motivo dell'accesso.

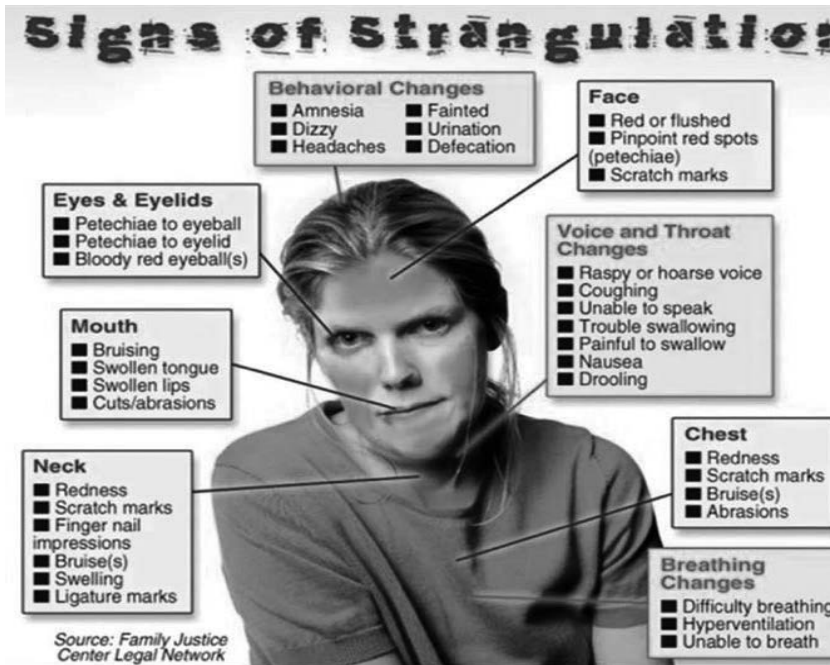


Figura 2: Segni e sintomi rivelatori di strangolamento

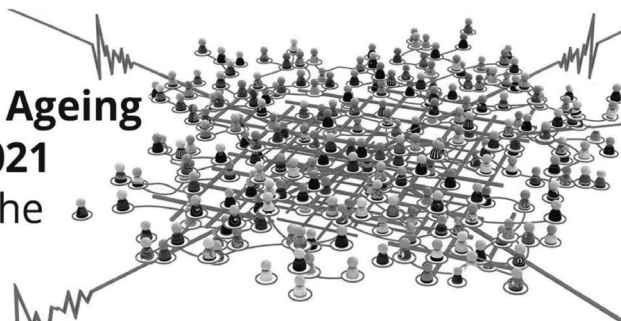
	<b>MALARE</b>	<b>MANDIBOLA</b>	<b>MASCELLA</b>	<b>OSSA NASALI</b>
<b>INCIDENTI STRADALI</b>	56 %	59 %	76 %	18 %
<b>AGGRESSIONI</b>	<b>26</b>	<b>28</b>	<b>2</b>	<b>34</b>
<b>INCIDENTI SPORTIVI</b>	16	23	22	48

*Tabella 1: le tre principali cause di trauma e le ossa del massiccio faciale più frequentemente interessate in ogni categoria traumatica.*



## Healthy Ageing Week 2021

I giorni che  
contano



FONDAZIONE FERRERO

4-13 novembre 2021

Atti del Convegno





## **INTERVENTO DEL PRESIDENTE DELL'ACCADEMIA DI MEDICINA DI TORINO**

Gentili signore e signori,

a nome dell'Accademia di Medicina di Torino sono lieto, e per almeno tre motivi, di portare un saluto introduttivo a questo importante convegno i cui atti verranno a breve pubblicati sul Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino.

- 1) il primo, di tipo istituzionale, consiste nella consapevolezza che collaborare ad un evento culturale di questa portata che quest'anno non si limita al meeting che inizia oggi, ma che si articola in una serie di manifestazioni che occupano tutta la settimana, "Helthy aging week" "La settimana della salute dell'anziano" è importante e qualificante perché rientra pienamente nella mission dell'Accademia di Medicina di Torino che da oltre due secoli diffonde cultura medica, si occupa di formazione degli operatori, sostiene la ricerca scientifica, esprime posizioni qualificate in ordine ai problemi sanitari che hanno interessato nel tempo questo territorio, adempiendo così ad una funzione sociale nel campo della tutela della salute: anche in occasione della pandemia l'Accademia di Medicina non ha fatto mancare la propria voce generando documenti indipendenti con il solo fine di fornire un contributo scientifico alla soluzione di un problema che certamente la nostra generazione non ha mai dovuto affrontare.
- 2) Il secondo motivo di compiacimento consiste nel fatto che questo convegno viene dopo due anni contrassegnati da eventi terribili e inaspettati e che esso può rappresentare un segnale di ritorno alla normalità, benché ancora contrassegnato da opportune e doverose misure di sicurezza. Quando, esattamente due anni fa, si svolse la precedente edizione di quello che oggi è diventato un appuntamento scientifico qualificante, non solo a livello nazionale, nessuno avrebbe immaginato che dopo pochi mesi si sarebbe aperto un periodo come questo, contrassegnato da tragedie,

errori, polemiche, lutti che hanno falciato soprattutto gli anziani e che certamente modificheranno i nostri comportamenti e le nostre scelte per molti anni a venire. Ma che ha anche generato in tutto il mondo una spinta poderosa verso la ricerca scientifica atta a identificare le misure, farmacologiche o preventive, per affrontare al meglio altre pandemie che certamente si verificheranno in futuro. Vorrei quindi ricordare come questo evento possa essere considerato un segnale di speranza, sebbene cauta e condizionata, verso un mondo migliore, più attrezzato e più attento a tutelare con lungimiranza, efficacia e saggezza la salute dei cittadini.

- 3) Il terzo motivo di plauso consiste nelle tematiche che si affrontano e come si affrontano: anche se esistono indubbiamente dei problemi con l'età che avanza, in questi giorni impariamo che si possono adeguatamente gestire ed anche prevenire. L'età avanzata è caratterizzata da un lento scivolamento verso la naturale fine della vita, da parte di persone che, oltre ai capelli, hanno perduto la capacità produttiva, e che troppo spesso vengono per questo motivo catalogate come "inutili", in quanto non più funzionali ad un sistema che vede nella produzione e nel profitto il suo principale valore, un sistema che ha quasi del tutto dimenticato i preziosi scrigni di conoscenza, esperienza e saggezza che gli anziani possiedono: gli anziani che non producono, non sanno usare il computer o il telefonino, che non sono sui social network, che non sanno che cosa significhino parole ormai correnti nel nostro linguaggio come marketing, business plan, spread, fake news, opinion leader, che non sanno l'inglese e che non sono al passo con la tecnologia diventano, agli occhi dei nipoti, sempre meno importanti e perdono quella funzione di riferimento dei tempi passati, sia per la famiglia che per la società. La figura del vecchio pellerossa che attorno al fuoco dell'accampamento riunisce i bambini della tribù e li educa a diventare uomini è sparita, e, non più saggio fulcro della famiglia, il vecchio è diventato spesso un escluso, soprattutto nelle situazioni sociali delle grandi città. Ne risulta spesso purtroppo un'emarginazione dei nonni che, dopo aver dedicato gran parte della loro vita ai figli ed ai nipoti, di fronte a difficoltà gestionali di vario tipo, vengono emarginati in una casa di riposo o lasciati soli nelle loro abitazioni. Il divenire anziani è sempre stato giudicato con prospettive differenti e, come un Giano bifronte, si presenta con due aspetti distinti e spesso contrapposti: a questo proposito, viene bene un riferimento letterario, non disgiunto da un'esplicita domanda: chi aveva ragione, tra Terenzio, che nel II secolo a.C. affermava, con la celebre frase "Senectus ipsa est morbus" che il fatto stesso di essere vecchi è già un segno di malattia, e Cicerone che, qualche decennio dopo, nel "De Senectute",

sostiene invece che l'essere avanti con gli anni non è affatto una malattia ed elogia la vecchiaia che basa la propria stabilità su una giovinezza vissuta bene: "Sed in omni oratione mementote eam me senectutem laudare, quae fundamentis adulescentiae constituta sit" "Ricordate che in tutti i discorsi io lodo quella vecchiaia che basa la propria forza sulle fondamenta poste nella giovinezza". Oggi, dopo oltre 2000 anni, la concezione di anzianità non è cambiata di molto: continua a presentare i suoi aspetti opposti, come lati di una stessa medaglia, anche se purtroppo il lato negativo è quasi sempre quello predominante. Partendo dunque dal concetto che le popolazioni del mondo occidentale invecchieranno sempre di più e che i problemi connessi a tale evoluzione saranno sempre più cogenti, ascolteremo illustri Colleghi che ci suggeriranno le più adeguate strategie per risolvere uno dei più giganteschi problemi sociali che mai l'umanità abbia affrontato nella sua storia: se pensiamo che la durata media della vita era di 30 anni nell'antica Roma, che si è mantenuta sui 40-50 anni fino alla fine del 1800, che è salita a 58 nel 1950 e che ora supera gli 80 anni, ci si rende perfettamente conto che negli ultimi cinquant'anni si è verificato un evento evolucionistico senza precedenti, che va adeguatamente affrontato, gestito e governato nei suoi molteplici aspetti, non solo i sanitari ma anche sociali, economici, previdenziali, etici e culturali.

- 4) Consentitemi di concludere questo mio intervento con un pensiero connotato da considerazioni personali e vagamente campanilistiche: questa terra che mi ha dato i natali, che ha permeato culturalmente la mia formazione, che mi ha trasmesso valori antichi come la solidarietà, la concretezza, il rispetto delle persone, il culto del lavoro, il senso del dovere, mi piace ricordare come abbia potuto, grazie all'impegno della Fondazione Ferrero, generare un evento, o meglio una serie di eventi, che ci richiamano appunto a questo imprinting culturale. Verranno indicate le vie e le strategie per sostenere con solidarietà, concretezza e senso pratico una fascia debole della popolazione, sottolineando come gli anziani non debbano più essere considerati un peso per la collettività, ma una risorsa importante per il Paese e sostenendo, con argomentate moderne motivazioni scientifiche, che 2000 anni fa Cicerone aveva ragione e che Terenzio invece aveva certamente torto.

Alba, 11 Novembre 2021

*Giancarlo Isaia*



CONVEGNO  
**FONDAZIONE FERRERO**  
**“HEALTHY AGEING WEEK 2021”**

*Abstract delle Relazioni*



## **THE ELDERLY PATIENT WITH CANCER: A PERSON TO BE TREATED WITH RESPECT OF INDIVIDUAL PRIORITIES**

*Matti Aapro*

Genolier Cancer Center, Clinique de Genolier

This lecture will discuss some principles put forward by the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and other authors concerning the treatment of older patients with cancer respecting their personal wishes.

Treatment of cancer in a person above a certain age (whose status has to be determined by appropriate evaluation as discussed below) continues to pose many problems, mainly related to lack of adequate evidence on the risk-benefit ratio of usual approaches.

Let us first look at the position of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) which published the SIOG 10 Priorities Initiative, which defined top priorities for the improvement of the care of older adults with cancer worldwide. As stated in its updated paper published in 2021 (ref 1), substantial scientific, clinical, and educational progress has been made in line with these priorities and international health policy developments have occurred, such as the shift of emphasis by WHO from communicable to non-communicable diseases and the adoption by the UN of its Sustainable Development Goals 2030. The new SIOG document addresses four priority domains: education, clinical practice, research, and strengthening collaborations and partnerships. In this Policy Review, authors reflect on how these priorities would apply in different economic settings, namely in high-income countries versus low-income and middle-income countries. SIOG hopes that it will offer guidance for international and national endeavours to provide adequate universal health coverage for older adults with cancer, who represent a major and rapidly growing group in global epidemiology.

For treatment discussions we can cite (among many other excellent publications available on the SIOG website) acute leukemia, breast cancer and prostate cancer as examples.

A recent publication highlights some issues in older patients with acute myeloid leukemia, where the more frequent presence of biologically inherent therapy-resistant disease and increased comorbidities translate to poor overall survival and therapeutic challenges. Optimal front-line therapies for older patients with acute myeloid leukemia remain controversial. The authors evaluated survival outcomes in 980 elderly ( $\geq 70$  years) acute myeloid leukemia patients. Four treatment categories were compared: high-intensity (daunorubicin/cytarabine or equivalent), hypomethylating agent, low-intensity (low-dose cytarabine or similar without hypomethylating agents), and supportive care therapy (including hydroxyurea). Pairwise comparisons between hypomethylating agent therapy and the three other treatment groups demonstrated statistically significant superior median overall survival with hypomethylating agent (14.4 months) vs high-intensity therapy 10.8 months, hazard ratio 1.35, 95% confidence interval (CI): 1.10-1.65;  $P=0.004$ ], low-intensity therapy (5.9 months, hazard ratio 2.01, 95% CI: 1.53-2.62;  $P<0.0001$ ), and supportive care (2.1 months, hazard ratio 2.94, 95%CI: 2.39-3.61;  $P<0.0001$ ). Thus the authors highlight the need for novel therapeutic approaches besides utilization of intensive chemotherapy in this specific aged population. (ref 2)

Breast cancer is prevalent in older adults in many countries and is a substantial part of routine oncology practice. However, as discussed in a recent review, management of this population is challenging because the disease is highly heterogeneous and there is insufficient evidence specific to older adults. This review paper represents the work of a multidisciplinary taskforce, including members of the European Society of Breast Cancer Specialists and International Society of Geriatric Oncology. They discuss new topics like chemotherapy toxicity prediction calculators, cultural and social considerations, surveillance imaging, genetic screening, gene expression profiles, neoadjuvant systemic treatment options, bone-modifying drugs, targeted therapies, and supportive care and recommendations on geriatric assessment, ductal carcinoma in situ, screening, primary endocrine therapy, surgery, radiotherapy, adjuvant systemic therapy, and secondary breast cancer were updated. (ref 3 )



The median age of prostate cancer diagnosis is 66 years, and the median age of men who die of the disease is eighty years. The public health impact of prostate cancer is already substantial and, given the rapidly ageing world population, can only increase. The 2019 consensus, explained in the paper, is that men aged 75 years and older with prostate cancer should be managed according to their individual health status, and not according to age. Based on available rapid health screening tools, geriatric evaluation and geriatric interventions, the Task Force recommends that patients are classified according to health status into three groups: (1) 'healthy' or 'fit' patients should have the same treatment options as younger patients; (2) 'vulnerable' patients are candidates for geriatric interventions which-if successful-may make it appropriate for them to receive standard treatment and (3) 'frail' patients with major impairments who should receive adapted or palliative treatment. The 2019 SIOG Task Force recommendations also discuss prospects and unmet needs for health status evaluation in everyday practice in older patients with prostate cancer. (ref 4)

As indicated above and discussed in the papers cite until now, a Comprehensive Geriatric Assessment is an important tool. It has been debated as there were minimal data to indicate that indeed it could improve outcomes and decrease unacceptable toxicities. At ASCO 2020 several studies were presented that encourage the use of this tool (ref 5). Although the four studies used different geriatric oncology models of care, they all showed that GA-directed intervention can provide benefits to patients across various settings with differing resources and infrastructure. In addition, although all studies used different measurements and tools to assess patients, the types of findings, interventions, and outcomes were similar. This might be related to the fact that all of the used assessments measure cumulative deficits on broad geriatric domains, which in turn represent a measurement of frailty. We should emphasize that although patients who received GA-guided care were less likely to get full-dose chemotherapy, this did not have a detrimental effect on OS in the advanced cancer setting.

All this being considered, what does the patient say? What is the impact on quality of life? What should drive the patient decision process. Is it true all over the world? This will be addressed based on some references (6 to 9 )

## References

1. Extermann M, Brain E, Canin B, et al; *International Society of Geriatric Oncology. Priorities for the global advancement of care for older adults with cancer: an update of the International Society of Geriatric Oncology Priorities Initiative*. *Lancet Oncol*. 2021 Jan;22(1):e29-e36. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30473-3. PMID: 33387502.
2. Talati C, Dhulipala VC, Extermann MT, et al. *Comparisons of commonly used front-line regimens on survival outcomes in patients aged 70 years and older with acute myeloid leukemia*. *Haematologica*. 2020 Jan 31;105(2):398-406. doi: 10.3324/haematol.2018.208637. PMID: 31073071; PMCID: PMC7012500.
3. Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, et al *Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG)*. *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):e327-e340. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30741-5. Epub 2021 May 14. PMID: 34000244.
4. Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, et al *Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients*. *Eur J Cancer*. 2019 Jul;116:116-136. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.031. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31195356
5. Soto-Perez-de-Celis E, Aapro M, Muss H. *ASCO 2020: The Geriatric Assessment Comes of Age*. *Oncologist*. 2020 Nov;25(11):909-912. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0804.
6. Scotté F, Bossi P, Carola E, et al. *Addressing the quality of life needs of older patients with cancer: a SIOG consensus paper and practical guide*. *Annals of Oncology*, Volume 29, 2018, Pages 1718-1726
7. <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/older-adults/cancer-care-decisions-older-adults>
8. Extermann M, Albrand G, Chen H, Zanetta S, Schonwetter R, Zulian GB, Cantor A, Droz JP. *Are older French patients as willing as older American patients to undertake chemotherapy?* *J Clin Oncol*. 2003 Sep 1;21(17):3214-9. doi: 10.1200/JCO.2003.08.091.
9. Surbone A, Kagawa Singer M, Terret C, Baider L. (2007). *The illness trajectory of elderly cancer patients across cultures: SIOG position paper On behalf of the SIOG Task Force on Cultural Competence in the Elderly*. *Annals of Oncology*. Volume 13, 2007, 633-638. DOI:<https://doi.org/10.1093/annonc/mdl178>

## THE AGEING OF THE PAEDIATRIC POPULATION IN A GLOBALLY SUSTAINABLE SCENARIO

*Carlo Agostoni*

Policlinico IRCCS, Università di Milano.

Recently, the life-course approach to prevent or delay functional decline has become very popular. Regarding musculoskeletal health, there is suggestive evidence that acting during critical or sensitive periods of life in which each person build-up its biological reserves may influence the rate of functional decline in the later stages of life. A life-course approach to musculoskeletal health should take place during early life when plasticity allows more easily the attainment of the peak of the musculoskeletal system driven by environmental stimuli. The rate of the subsequent decline will depend on the peak previously reached. Nutrition and physical exercise are important environmental factors that can influence musculoskeletal development by favoring and maintaining peak bone and muscle mass and strength. The correct evaluation of infants' and children's growth curves may provide early instruments to provide a balanced growth.

## **THE WHO CONSTRUCT OF HEALTHY AGEING – LINKING GEROSCIENCE TO FUNCTIONING**

*John Beard*

ARC Centre of Excellence in Population Ageing Research, University of New South Wales, Sydney

In 2015, WHO proposed a new conceptualisation of healthy ageing that focused on functional outcomes rather than the presence or absence of disease. At the core of this framework was the building and maintaining of the “functional ability” that enabled older adults to be and do the things they had reason to value. This functional ability is determined by both individual level characteristics and environmental characteristics, as well as the interaction between the individual and their environment. More recently, quantitative analysis has suggested how these individual level characteristics (termed intrinsic capacity) might be defined as a multilevel construct with overt functioning at the highest level, underpinned by the complex and dynamic physiologic and cellular changes that drive ageing at a lower level. This construct offers many opportunities for better measuring and monitoring health in older age. It also provides a framework by which geroscience might be measured in functional rather than disease based outcomes. This presentation will explore the WHO framing of healthy ageing and suggest at ways this might link to geroscience research and enable innovative hypotheses and analysis.

## LIFE-COURSE APPROACH NELLA SALUTE PUBBLICA

*Marco Canevelli*

Dipartimento di Neuroscienze Umane, Università La Sapienza, Roma; Centro Nazionale per la Prevenzione delle Malattie e la Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

In epidemiologia, l'approccio life-course implica lo studio degli effetti a lungo termine sulla salute o sul rischio di malattia derivanti dall'esposizione, lungo tutto il ciclo di vita (infanzia, adolescenza, vita adulta), a fattori di rischio fisici e/o sociali. Si propone di identificare i determinanti biologici, comportamentali, ambientali e psicosociali che agiscono lungo il corso della vita dell'individuo influenzandone i profili di rischio e le traiettorie di salute. A differenza di altri modelli eziologici, questo approccio consente di costruire dei modelli teorici di relazione (o pathway) tra fattori di rischio e malattie in quanto considera il timing e la durata dell'esposizione, nonché l'interazione dinamica tra i diversi fattori.

Alla luce delle trasformazioni demografiche in atto e dei mutati bisogni di salute delle popolazioni, l'adozione di un approccio life-course sta assumendo una rilevanza crescente in termini di sanità pubblica. Innanzitutto, tale prospettiva è necessaria per studiare la complessità delle malattie croniche età-relate e per sviluppare strategie preventive mirate ed efficaci. Ad esempio, le evidenze sui fattori di rischio modificabili della demenza sono state recentemente incorporate in un modello di prevenzione life-course che potrebbe avere un enorme impatto a livello globale dal momento che questi 12 fattori sono ritenuti responsabili del 40% dei casi di malattia. La prospettiva life-course è inoltre il fondamento dei nuovi framework concettuali, non più incentrati sul concetto di malattia o su singoli stati morbosi, che aspirano a promuovere la salute e il benessere della persona nel corso dell'invecchiamento (*Healthy Ageing*) ottimizzando l'abilità funzionale dell'individuo nel corso della vita. Questo approccio, infine, valorizza i determinanti sociali e culturali della salute oltre che fattori più prettamente clinico-biologici e promuove l'interdisciplinarietà favorendo il coinvolgimento e l'interazione di differenti stakeholder e figure

professionali. Rappresenta, pertanto, una visione fondamentale per garantire una vita in salute e promuovere il benessere per tutti a tutte le età.

### **Bibliografia**

Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J, Hallqvist J, Power C. *Life course epidemiology*. J Epidemiol Community Health. 2003 Oct;57(10):778-83. doi: 10.1136/jech.57.10.778.

Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. *Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission*. Lancet. 2020 Aug 8;396(10248):413-446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.

World Health Organization. *World report on ageing and health*. 2015.

Kuruvilla S, Sadana R, Montesinos EV, Beard J, Vasdeki JF, Araujo de Carvalho I, Thomas RB, Drisse MB, Daelmans B, Goodman T, Koller T, Officer A, Vogel J, Valentine N, Wootton E, Banerjee A, Magar V, Neira M, Bele JMO, Worning AM, Bustreo F. *A life-course approach to health: synergy with sustainable development goals*. Bull World Health Organ. 2018 Jan 1;96(1):42-50. doi: 10.2471/BLT.17.198358.

## PREVENZIONE DELLE MALATTIE CRONICHE IN ETÀ AVANZATA

*Matteo Cesari*

Professore Associato di Geriatria, Università degli Studi di Milano

Il fenomeno demografico dell'invecchiamento globale ha sostanzialmente modificato i bisogni clinici e sociali della popolazione. Il tradizionale obiettivo clinico di "trattare" la condizione acuta in maniera monodimensionale è oggi considerato obsoleto di fronte all'alta prevalenza di patologie croniche presentate da una popolazione sostanzialmente più anziana e complessa. Tale complessità determina una eterogeneità clinica che porta necessariamente al bisogno di adottare modelli clinici olistici e multidisciplinari. Inoltre, vista la difficile reversibilità delle condizioni cliniche croniche della popolazione anziana è necessario sviluppare modelli di presa in carico che non siano reattivi (come quelli attuali), ma preventivi. In questo senso, si segnala come le riserve e capacità su cui la persona anziana può fare affidamento per prevenire l'insorgenza di eventi clinici avversi (in particolar modo la disabilità) vengono sviluppate durante la prima fase della vita, in età giovane-adulta. Da qui, si evince l'opportunità di sviluppare modelli che affrontino le problematiche dell'invecchiamento adottando un *life-course approach*, per valorizzare il vissuto dell'individuo nella costruzione di interventi personalizzati (anche sulle priorità e valori della persona). In questa presentazione, verranno messe in risalto le strategie, mirate alla persona ed ai servizi sanitari, che possono prevenire l'insorgenza di condizioni croniche e favorire l'invecchiamento di salute.

## **SLOW DRUGS : THE CHALLENGES OF PHARMACOLOGY IN THE ELDERLY WITH CANCER BETWEEN PRESENT AND FUTURE**

*Massimo Collino*

Full Professor of Pharmacology, University of Turin, Italy

The clinical response to medication in patients is the net result of the interaction of several complex processes. These processes include those affecting pharmacokinetics (ie, the relationship between the administered dose and the concentrations of the drug in the systemic circulation) and those affecting pharmacodynamics (ie, the relationship between concentrations of the drug in the systemic circulation and the observed pharmacologic response). The physiological changes that occur with age may affect both the pharmacokinetic and pharmacodynamics drug profiles and treatment of elderly patients with anticancer drugs needs to take into account these age-related changes [1, 2]. Although efficacy is often retained with pharmacological anticancer therapies in elderly patients, plasma drug concentrations and the incidence of chemotherapy intolerance and toxicities may increase, thus resulting in potentially hazardous side-effects, if the dose is not carefully titrated [3]. Therefore, a reduction in loading and maintenance doses is usually suggested to avoid adverse events as well as a slow titration, following the rule ‘start low and go slow’. Several clinical studies have shown that the attenuation of chemotherapy by dose reduction or omission occur quite frequently in elderly patients. [4]. However, it must also be considered that a dose reduction to prevent toxicity in elderly patients may lead to frailty bias and undertreatment, resulting in reduced antitumor activity and suboptimal outcomes. Unfortunately, the pharmacological characteristics of anticancer agents in elderly patients, which should be a basis for dose optimization in the population, have rarely been investigated [5]. Very recently immune-based therapies are emerged as new drug class that has revolutionized our ability to treat cancers using substances that regulate the immune system. However, again, little is known about the efficacy and safety profile of these new treatments in elderly patients [6].



Old individuals are susceptible to age-related immunological changes, which are named collectively as “immunosenescence” and include decreases in both the innate and adaptive immune responses in addition to the exacerbated production of inflammatory cytokines. Due to the tremendous success of immunotherapies documented in young patients, studies are needed to evaluate if and how this scenario of immunosenescence affects the clinically relevant outcomes of the novel immune-based therapies.

Another innovative pharmacological strategy that has recently emerged is based on the development of small molecules aimed to counteract mechanisms of ageing and, thus, preventing disease, mainly by addressing selective mechanisms leading to increased autophagy, removal of senescent cells and suppression of age-related inflammation (also referred to as “inflammaging”) [7]. Some of them are currently furthest down the road to clinical validation and delivery at a fast pace that will further increase treatment options moving forward [8]. However, a number of challenges still needs to be addressed, including regulatory hurdles, clinical design questions, incompletely validated biomarkers of human ageing and commercial issues to bringing the new interventions to market.

In conclusion, there is an urgent need for geriatric-specific studies aimed to implement our knowledge to overcome the age-related differences between dose and plasma concentrations and guide dosage adjustments thus reaching the goal to “slow down” inappropriate drug administration. Such tailored care is especially critical for the vulnerable group of elderly patients with cancer, who often shown multiple comorbidities and are exposed not only to the age-related toxicity of the cancer treatments but also to polypharmacy and use of potentially inappropriate medications which can further affect patient survival and quality of life. At the same time, the new pharmacological frontiers for the identification of effective geroprotective agents could offer a major advance able to revolutionize medicine, maximizing the improvement of life quality and mitigating the soaring costs of age- associated diseases, including cancer. New horizons in the pharmacological treatments of elderly people are emerging: from slowing down the use of drugs in aging to drugs for slowing down aging.

**References**

1. Dücker, C.M. and J. Brockmöller, *Genomic Variation and Pharmacokinetics in Old Age: A Quantitative Review of Age- vs. Genotype-Related Differences*. Clin Pharmacol Ther, 2019. 105(3): p. 625-640.
2. Koren, G., et al., *Clinical pharmacology of old age*. Expert Rev Clin Pharmacol, 2019. 12(8): p. 749-755.
3. Wasil, T. and S.M. Lichtman, *Clinical pharmacology issues relevant to the dosing and toxicity of chemotherapy drugs in the elderly*. Oncologist, 2005. 10(8): p. 602-12.
4. Wildiers, H., et al., *Pharmacology of anticancer drugs in the elderly population*. Clin Pharmacokinet, 2003. 42(14): p. 1213-42.
5. Bhatt, V.R., *Cancer in older adults: understanding cause and effects of chemotherapy-related toxicities*. Future Oncol, 2019. 15(22): p. 2557-2560.
6. Quinn, K.M., et al., *Impact of age-, cancer-, and treatment-driven inflammation on T cell function and immunotherapy*. J Leukoc Biol, 2020. 108(3): p. 953-965.
7. Xu, M., et al., *Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age*. Nat Med, 2018. 24(8): p. 1246-1256.
8. Partridge, L., M. Fuentealba, and B.K. Kennedy, *The quest to slow ageing through drug discovery*. Nat Rev Drug Discov, 2020. 19(8): p. 513-532.

## **CAREGIVING IN ELDERLY PATIENTS: EPIDEMIOLOGY AND UNMET NEEDS. RESULTS OF A PERSPECTIVE STUDY.**

*Alessandro Comandone, Marco Gonella, Samanta Clementi, Gianluca Cuomo, Serena Villa*

Dept of Medical Oncology Ospedale San Giovanni Bosco Torino.  
Psychooncology service Ospedale San Giovanni Bosco Torino

### **Introduction**

Family caregivers (FCGs) play a vital role in the direct care and support of patients with cancer. The importance of FCGs is significantly increasing given the shift to outpatient and home-based care, the increasing age of the population, the increase of median survival of the patients and social and economical changes during the COVID epidemics.

In our still ongoing study, we investigated the profile, the role and the needs of Caregivers assisting elderly patients with cancer.

### **Patients and methods**

Since November 2020 until September 2021 865 new cancer Patients were visited and taken in care at the Dept of Medical Oncology of San Giovanni Bosco Hospital in Torino, Italy.

One hundred and sixty three of them were aged more than 70 years. (median 78 years, range 70- 92).

Stage II–III- V lung, colorectal and pancreas carcinoma were the most represented diseases.

Interestingly no breast and ovarian cancer patients were included into the study: in fact female tumors are treated in a different Institution of the Department of Oncology.

The administered tests for elderly patients at time 0 were Bio-Pscho-Social test validated by the Regional Oncological Network and G8 validation test. .

On the other, Burden intensity test was administered to Caregivers either at time 0 and at time 1 3 months after the first visit.

## Results

At time 0 the treatments of the 163 patients were: 30,1% medical therapy, 15,3 palliative cares, 12,3% surgery, 25,8% follow up. At time 1 the 47 patients meet again 35% were in medical treatment, 22% in palliative care 29% in follow up .

At time 0 only 15% of patients reported some familial, social or financial problems connected with the insurgence of the disease. At T1, following G8 score 41% of the survivors presented some problems.

Looking at the Caregivers, the most common people involved in such a role are daughter and sons (63.3%) with a median age of 50-59 years, followed by consort or partner (23.8%). Sisters and brothers represent a minority of the whole. Thirty two per cent of caregivers had middle school degree, 45,8% high school graduation. 46% were active in job, 30.5% retired, 8.5% unemployed.

The daily time of assistance was 2-4 hours in 66% of cases, 4-8 hours in 13.6%, 8-12 hours in 10.7%. The duration of the assistance was < 6 months in 63,8% % of cases and in 19% for 6-12 months.

The time of assistance is increasing with the progression of the disease: at time 0 70,6% caregivers were taking care of the Patients for 2-4 hours and only 12,9% for 4-8 hours. Continuous daily caregiving was a minor event ( 2,5%). At time 1 caregiver was involved in assistance in 9,3% of the cases from 4 to 8 hours a day, and 9,3 % were near the Patient for 24 hours /day.

Among Caregivers at time 0, symptoms of burnout were light in 93,3% of cases and severe in 3.4%. At the second interview light symptoms were recorded in 68.5% , 18.5 % were mild and 9.3% severe.

## Conclusions

Caregivers play a fundamental role in the cancer Patients' care, mostly in oldest ones. The commitment of the Caregivers is hard, difficult and long lasting.

The preliminary results of our study confirm the need to improve Caregiver coping with continuous social, psychological and in few cases economical support .

The National Health System cannot substitute the precious and free of charge job of Caregivers and need the presence and cooperation of these generous peoples.

*\*The study is still ongoing and more definite results will be presented at the Congress.*

## **INFLAMMAGEING AL TEMPO DEL COVID-19**

*Andrea Cossarizza*

Professore Ordinario di Patologia Generale e Immunologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

The ageing process is characterised by profound changes in the immune system, due to thymic involution and to there presence of a phenomenon that we have defined “inflammageing”, i.e., a chronic subclinical status that is present in old persons in which proinflammatory molecules are continuously produced and released. During this dramatic pandemic, older people have been heavily affected by SARS-CoV-2. In fact, immune activation, neo-production or release of immature forms of cells with relevant inflammatory capacities such as neutrophils and monocytes, along with the so-called cytokine storm have found fertile ground in people who already had an inflammatory condition. As a result, the elderly population is the one that has had the most victims. In my talk I will presend and discuss the most recent data on the molecular and cellular basis of the immunosenescence process and will try to place inflammageing within the immune modifications induced by the response to SARS-CoV-2.

## IMMUNOSENESCENZA E MALATTIE DELLO SCHELETRO

*Patrizia D'Amelio*

Médecin Cheffe Service de Gériatrie, Responsable de l'Unité SAS, Losanna

Lo scheletro è costituito da un tessuto attivo che subisce un continuo rimodellamento, l'aumento del riassorbimento osseo e la riduzione della neoformazione ossea portano a malattie caratterizzate da perdita ossea. Il turnover osseo è dovuto all'azione combinata delle cellule che riassorbono l'osso, gli osteoclasti e delle cellule che formano l'osso, gli osteoblasti. La regolazione di questi due tipi di cellule è dovuta a molteplici fattori sistemici e locali come ormoni, citochine e carico meccanico. Il sistema immunitario è stato riconosciuto come uno degli importanti regolatori del turnover osseo e la sua de-regolazione è implicata in diverse malattie ossee.

L'interazione tra il sistema immunitario e l'osso è stata profondamente studiata in condizioni come le malattie infiammatorie e l'osteoporosi post-menopausale. Recentemente è stato suggerito che anche il microbiota intestinale può influenzare la perdita ossea attraverso la modulazione del sistema immunitario.

Durante l'invecchiamento si osserva un fenomeno denominato “inflamm-aging” caratterizzato da un aumento dell'infiammazione; l'infiammazione aumenta con l'invecchiamento a causa di una progressiva deregolamentazione della funzione immunitaria e all'accumulo di cellule senescenti, questi fenomeni portano a uno stato infiammatorio cronico di basso grado che contribuisce progressivamente alla senescenza.

L'alterata regolazione del sistema immunitario associata all'aumento dell'infiammazione è una delle concause della perdita di massa ossea associata all'invecchiamento ed all'osteoporosi senile e post-menopausale.

Diversi dati sull'interazione tra sistema immunitario e osso sono stati generati in modelli animali, mentre i dati umani sono scarsi, lo scopo di questa relazione è quello di rivedere le conoscenze attuali sul ruolo del sistema immunitario nel controllo del metabolismo osseo sottolineando i dati

confermati negli esseri umani con particolare riguardo all'osteoporosi post-menopausale ed all'osteoporosi senile.



## VULNERABILITÀ AL COVID-19: ETÀ, GENERE ED ALTRO

*Giovanni Di Perri*

Clinica di Malattie Infettive, Università degli Studi di Torino

La stratificazione del rischio di sviluppare forme sintomatiche gravi di infezione da SARS-CoV-2 era già nota nelle sue principali caratteristiche fin dal mese di febbraio 2020, quando una casistica documentata ed analizzabile era stata resa disponibile dai Colleghi cinesi alle prese con l'inizio dell'evento pandemico a Wuhan. L'importanza dell'età come variabile principale associata alla gravità del COVID-19 rappresenta quindi un elemento a comun denominatore, arricchitosi successivamente della presenza di comorbidità tipiche dell'età matura, quali cronicità cardiovascolari, polmonari e metaboliche e la presenza di condizioni di sovrappeso. Approfondimenti di natura genetica, pur identificando alcune associazioni di polimorfismi genotipici associati ad aumento del rischio di sviluppare forme cliniche gravi, non hanno fin qui prodotto indicatori validi atti a predire altrimenti il rischio individuale nei soggetti con infezione da SARS-CoV-2. Tuttavia appare del tutto verosimile che una predisposizione su base genetica possa esistere, in funzione di un'esperienza clinica che si connota per numerosi casi di infezione grave in soggetti privi di qualsiasi condizione di rischio nota e macroscopicamente evidenziabile. Rimane quindi la difficoltà nell'identificare elementi individuali, oltre all'età e le diverse patologie comunemente a questa associate, che possano permetterci di anticipare quelle forme di intervento terapeutico precoce in grado di influenzare favorevolmente il decorso dell'infezione. La disponibilità di anticorpi monoclonali e la prossima approvazione di antivirali attivi nella prima fase dell'infezione incrementano la necessità di disporre di una chiave di lettura prognostica che possa aggiungersi a quanto in merito già noto. Rispetto alla prima visuale dei fattori di rischio di cui ci siamo potuti avvalere emerge la crescente importanza dell'obesità, quest'ultima già identificata come importante fattore di rischio nell'area delle infezioni da virus influenzali. La casistica di soggetti obesi con forme gravi di COVID-19, relativamente indipendente dall'età anagrafica, è in aumento, e

rappresenta un segmento importante degli attuali malati di COVID-19 non sottoposti a vaccinazione. Fra i soggetti vaccinati, i pur rari casi di malattia grave sono soprattutto appannaggio dei soggetti più anziani, a conferma della necessità attualmente perseguita di rinforzare l'immunità specifica attraverso la somministrazione della 3° dose di vaccino in particolare e prioritariamente nei soggetti in età avanzata.

## INTEGRATED CARE FOR OLDER ADULTS: FROM HOSPITAL TO THE COMMUNITY

*Marco Inzitari*

Director of Integrated Care and Research, Parc Sanitari Pere Virgili

PI, Research group on Aging, Frailty and Transitions in Barcelona, Vall d'Hebrón Institut de Recerca (VHIR)

Professor of Aging, Universitat Oberta de Catalunya (UOC)

President, Catalan Society for Geriatrics and Gerontology

### **Background**

In aging populations, the idea that knowledge and practice of the care for older persons remains limited to specific healthcare professions or specialties is definitely overcome. Instead, new collaborative ways of providing integrated care for the elderly to the community are transforming the geriatric hospital into “liquid wards”, expanding to the patients’ homes and the community. In the last decades, the demographic and epidemiologic transitions, towards an increase of chronic multi-morbidity, has imposed the concepts of “care” on top of “cure of the disease”, the idea that “function in daily life” and “quality of life”, as outcomes, are more important than “survival”, and that not only physicians, but also different healthcare professions are required to collaborate in this seniors’ care. This new paradigm is even evolving, including different transformations, such as: i) we need a larger transdisciplinary collaboration of healthcare with social professionals and services, within an integrated care frame. Moreover, we have to proactively involve non-professional actors from the third sector (community resources, associations, volunteers), for a “salutogenic” approach. ii) We need to train older adults to get responsibility for their own care and we have to stimulate them to be involved in the design of new care models and services and in their evaluation. iii) We need a value-based and tailored approach, adjusted to the reserve or intrinsic capacity of the person, combining preventive interventions with rehabilitation and palliative care, according to the person’s needs.

Definitely, the majority of older adults wants to age at home, or as close as possible, and the society needs to provide this chance for them. In this sense, the pandemic is urging even more to promote integrated care models in the community, for a person-centered care and to avoid the risks associated with conventional hospitalization.

## **Methods**

My presentation at the Healthy Aging Week 2021 in Alba will pull together different examples of implementation-research on innovative complex interventions and new care models to attend older adults at home or close to it, contextualized in the city of Barcelona (Catalonia, Spain). The main ones include:

## **Results**

1. Since 2017, we implemented an innovative model of Geriatric Hospital at Home based on the principles of geriatric care (comprehensive geriatric assessment and a tailored plan by an interdisciplinary teamwork). This resource, integrating geriatric expertise from physicians, nurses, physiotherapists, occupational therapists and social workers, has shown benefits in terms of functional recovery with lower costs, compared to conventional hospitalization, according to our own research (Mas MA, Inzitari M et al, Age Ageing 2017; Mas MA, et al, J Am Ger Soc 2019). During the pandemic, this model was potentiated to maintain social distances and for the collapse of conventional hospitals (OWN DATA).

2. In case the person cannot be treated at home for an excessive need of therapeutic insensitive or monitoring or for the lack of social support, specialized geriatric bed-based resources can be moved outside the acute hospital, into the community: this is the case of the acute geriatric hospitals in the community, providing care for older adults with exacerbated chronic diseases or minor diseases destabilizing a complex situation. Our collaborative work with colleagues of the Amsterdam Medical Center have described similar approaches of our “twins” units, with promising results in terms of home discharge and limited readmissions to the acute hospitals (Ribbink M, et al, J Am Med Dir Ass 2021).

3. Anticipating care from reactive approaches is the basis of the +AGIL Barcelona program, which aims to delay frailty and postpone disability in

older adults. This program, in place since 2016, is an example of implementation-research to overcome the gap from bench (pure experimental setting) to bedside (the real world) and to convert to the results of clinical trials into stable real-life programs. A geriatric team (geriatrician+physical therapist), travelling weekly to a primary care center, provides a comprehensive geriatric assessment for older adults with initial frailty screened by the primary care team with the Gerontopole Frailty Screening Tool. Based on the assessment, they offer a tailored intervention plan, including 10 weekly sessions of group physical exercise, complemented by remote exercises (ViviFrail App), nutritional counseling (based on Mediterranean diet), recommendations to improve sleep, motivational interviewing, medication adequacy and screening for undesired loneliness. After a second visit at 3 months, the person is followed by the primary care teams and keeps active in existing community-resources. The main pillars of +AGIL are: a) care integration between different healthcare and community resources ; b) empowerment of the participant and technological support; c) sustainability (through reorganization of existing resources); e) a participatory approach (the program was improved through co-design with users). Results show an improvement in physical performance, the main marker of early frailty, at 3 months (Pérez LM, et al, J Nutr Health Aging 2019) (also in participants with a higher degree of frailty or cognitive impairment), which was sustained at 6 months (own data). During the COVID-19 pandemic lockdown of 2020, despite a global decrease in physical activity (30%), associated with more pre-pandemic depressive symptoms, fatigue and reduced social relations, 20% of the active +AGIL participants were following the recommendations of the program (Pérez LM, et al, Int J Environ Res Public Health. 2021).

### **Common features**

These three examples of real life implementation-research share common features, including integrated and transdisciplinary care, shared goals, a rehabilitative approach, a technological component and the promotion of user participation for continuous improvement of complex interventions to bring care for older adults to the community. All aim to create sustainable innovative care models to stay in place after the research phase.

## **Discussion and future directions**

Within a person-centered framework, the mission of our research group, (Research on Aging, Frailty and Care Transitions in Barcelona or REFiT Bcn), attached to the primary care and geriatric trust Parc Sanitari Pere Virgili, is to create sustainable, responsible research and innovation on care models for older adults.

As a relevant next step, we are working to integrate the lessons learned from all these projects and to scale it up in a new implementation and innovation project on Integrated Home Care for older adults with and post-COVID-19 (ADMIT COVID-19), which is planned to start in early 2022. This project aims to redesign the care model in order to create a collaborative framework between healthcare resources, social services, older adults and their formal and informal caregivers, to increase the number of days spent at home in one year. This will be facilitated by a shared platform for the comprehensive geriatric assessment, to share tailored plans guided by artificial intelligence and to integrate sensors, plus a pilot with assistive robots. Hospital at home, the acute geriatric unit in the community and the preventive +AGIL program for persons with initial frailty will be integrated in ADMIT COVID-19. A demonstrative project will enroll 3000 frail or multi-morbid older adults. Together with the evaluation of the impact on health outcomes, patients and professionals experience and costs, a specific plan for the continuity and scale up of the program will be provided. We hope that this new project can give a definitive impulse to the transformation of care systems for older adults.

## COVID-19 AND HYPOVITAMINOSIS D: EVIDENCES OR SUGGESTIONS ?

*Giancarlo Isaia*

Department of Medical Sciences, University of Turin, and Accademia di Medicina di Torino

Last year has shown that COVID-19 pandemic has specific characteristics, but scientific research, mostly geared towards development of specific antibodies and vaccines to contrast the virus, has not provided enough knowledge about other possible ways to fight the disease. We still do not know much about the physiological characteristics of the disease, the mechanisms that favour the aggression of the human species, the targets against which to address pharmacological treatment and the immunological characteristics of the virus.

On the basis of these premises, the Accademia di Medicina di Torino allow ourselves to draw the attention of institutions, scientific world and public opinion to an aspect (Isaia G & Medico E, <https://doi:10.1007/s40520-020-01650-9>) which has been accredited with many scientific evidences: we refer to the lack of vitamin D, which has long known effects on immune response, both innate and adaptive (Charoenngam N & Holick M, <https://doi.org/10.3390/nu12072097>) and which develops in patients with COVID-19 as a result of different physiological mechanisms, (Aygün H et al. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01911-4>), A large number of papers published in 2020 have considered the link between COVID-19 and vitamin D, both with retrospective investigations (Meltzer D et al. <https://doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.19722>), and metanalysis (Pereira M et al. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>). In general, the presence of hypovitaminosis D in patients with COVID-19, especially in severe cases (Kohlmeier M et al. <https://doi:10.1136/bmjnph-2020-000096>) and higher associated mortality (OR 3,87) (De Smet D et al. <https://doi:10.1093/ajcp/aqaa2527>) has been confirmed.

All of these data provide interesting elements of reflection and rethinking on potentially useful intervention for the entire elderly population who in

Italy is largely lacking vitamin D (Isaia G et al. <https://doi.org/10.1007/s00198-003-1390-7>). It was in fact highlighted, with one exception reported in work not yet published and conducted in patients with a very advanced stage of disease (Murai IH et al. <https://doi.org/10.1101/2020.11.16.20232397>), the usefulness of vitamin D administration, predominantly with calciferol, to patients with COVID19.

To build a proposal, we have selected some papers, from appropriate clinical trials that, despite certain methodological limits, are worthy of attention from the health authorities to consider the use of vitamin D for both prevention and treatment of COVID-19 patients.

1. In a study including either asymptomatic or severely ill Covid-19 patients requiring Intensive Care Unit (ICU) admission and adopting the cut-off concentration level of serum 25 (OH) D as <30 ng/ml for defining vitamin D deficiency, the prevalence of vitamin D deficiency was 31.86% and 96.82% respectively (Jain A et al. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77093-z>)
2. In a randomised study of 76 COVID-19 symptomatic patients, the percentage of subjects subsequently requiring intensive care was 2% when treated with high calciferol doses and 50% in untreated patients (Castillo ME et al. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>).
3. A retrospective study of over 190,000 patients highlighted a significant correlation between higher levels of circulating vitamin D and lower fraction of COVID-19 positive cases (Kaufman HW et al. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>)
4. In 77 elderly subjects hospitalized for COVID-19 (GERIA-COVID Study) the probability of survival estimated was significantly and positively related to the administration of cholecalciferol, taken in the year prior to the dose of 50,000 UI per month, or 80,000 UI for 2-3 months, or 80.000 UI at the time of diagnosis (Annweiler G. et al. <https://doi.org/10.3390/nu12113377>)
5. In PCR-positive patients for SARS-CoV-2, vitamin D levels were significantly lower ( $p=0.004$ ) than in negative PCR ones (D'Avolio et al. <https://doi.org/10.3390/nu12051359>) : this result was confirmed by other work in terms of increased viral clearance and healing for those who received higher blood vitamin D levels.



6. In a clinical trial on 40 asymptomatic or oligosymptomatic patients (SHADE Study), disease negativization was obtained in 62,5% of patients treated with high calciferol doses (60.000 UI/die for 7 days), compared to 20,8% of patients in the control group (Rastogi A. et al. <https://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-13906520>).

Based on the results of these and other studies, we can make the following considerations:

1. Although further controlled and randomized studies are required, vitamin D appears more effective against COVID-19 (both for negativity rate and for benign evolution of the disease) when administered with a preventive intent, particularly in fragile and institutionalised elderly subjects (Balla M et al. <https://doi.org/10.1080/20009666.2020.1811074>)21).
2. The minimum plasma target of 25(OH)D to be achieved for prevention would be 40 ng/ml (Maghbooli Z. et al., <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239799>), 22). To reach this target value, high cholecalciferol doses, also in relation to patient baseline levels, up to 4000 units per day should be administered (Arboleda JF & Urcuqui-Inchima S <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01523>)
3. Randomized studies indicate the usefulness of a single bolus administration of 80,000 UI of cholecalciferol (Annweiler G. et al. <https://doi.org/10.3390/nu12113377>) or of calcifediol (0,532 mg on the first day, 0,266 mg on the third and seventh days and then once a week (Entrenas Castillo ME et al. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>) or 60,000 UI of calciferol for seven days with the aim of achieving 50 ng/ml of 25(OH)D (Rastogi A. et al. <https://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-13906520>)

Despite these and other data, vitamin D supplementation as a prevention strategy against COVID-19 is not widely used because of the lack of randomized placebo-controlled trials. However, unlike other vitamins or supplements, evidence on the usefulness of vitamin D in the settings of prevention and treatment of COVID-19 is gradually emerging. A recent review suggested that vitamin D supplementation might play a role in the prevention and/ or treatment to SARS-CoV-2 infection disease, by modulating the immune response to the virus both in the adult and paediatric

population (Panfili FM et al. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01327-0>). Instead, in UK supplementation of vitamin D to 2.7 million people at risk of COVID-19 (the elderly, the black population or the residents in nursing homes) was recently proposed and defined as a “low-cost, zero-risk, potentially highly effective action” (<https://www.theguardian.com/world/2020/nov/14/covid-uk-government-requests-guidance-on-vitamin-d-use>): the subsequent debate led NICE expressed some doubts ([www.nice.org.uk/guidance/ng187](http://www.nice.org.uk/guidance/ng187)): in particular NICE state that there is not enough evidence to support taking vitamin D solely to prevent or treat COVID-19. Nevertheless, the Royal Society of London state that it “...seems nothing to lose and potentially much to gain”. (<https://doi.org/10.1098/rsos.201912><https://doi.org/10.1098/rsos.201912>)

In conclusion, although the usefulness of vitamin D in the prevention and treatment of COVID-19 is not yet fully defined (not even for SARS-CoV-2 variants), we believe that there is a great need for further research in this field that should be taken into account by the public health Institutions, to possibly promote:

a. activation of a consensus conference or/and a randomized and controlled clinical trial on the therapeutic efficacy of vitamin D in symptomatic or oligosymptomatic COVID-19 patients, according to one of the following schedules of vitamin D administration:

- oral cholecalciferol 60,000 IU per day for seven consecutive days;
- single cholecalciferol administration (80,000 IU) in aged patients;
- oral calcifediol (0.532 mg on day 1 and 0.266 mg on days 3, and 7 once weekly afterwards).

b. Preventive administration of oral cholecalciferol (up to 4,000 IU per day) to subjects at higher risk of contagion and disease severity (frail elderly, obese subjects, health care professionals, close contacts and relatives of infected patients, subject from closed communities), especially during the cold period; it is important noting that in this context vitamin D non-hydroxylated compounds are not associated with significant side effects (Marcinowska-Suchowierska E et al. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00550>). Anyway, vitamin D supplementation would be helpful to correct vitamin D deficiency - which is also regarded as a global pandemic, especially during the winter months and irrespective of SARS-CoV-2 infection.

c. The organization and promotion of public health campaigns aimed to raise awareness of both positive and negative effects of the solar radiation and also by fostering active measures to increase the individual serum vitamin D levels, either through pharmacological supplementation (carried out under medical supervision) or through the consumption of vitamin-D-rich foods. This is particularly true for the elderly, since: (i) in general, they seldom set themselves to the sun and their skin has a lower efficiency in the synthesis of vitamin D compared to young people; (ii), they do not gladly eat food containing vitamin D, such as fat cheese, butter, mushroom, some fish; (iii) the assumption of food fortified with vitamin D is not very diffuse in Italy.

Although the studies, mainly based on cross-sectional analyses and small-scale randomized clinical trials, could not provide a definitive proof of a cause-effect relationship, it is possible to suggest that hypovitaminosis D might be considered “guilty by association” as one of the factors able to worsen the pandemic spread and its clinical impact (D’Avolio A & Isaia GC [https://doi: 10.36118/pharmadvances.2021.01](https://doi.org/10.36118/pharmadvances.2021.01))

## INNATE AND ADAPTIVE IMMUNITY AND COVID-19: A DOUBLE EDGED SWORD

*Alberto Mantovani*

Scientific Director, Istituto Clinico Humanitas; Emeritus Professor, Humanitas University

The immune system is an extremely complex orchestra. The immune system and the central nervous system are the two most complex set of cells, connections and mediators in our body. Alterations of immunity and inflammation represent a metanarrative of modern medicine, spanning from infectious diseases to cardiovascular pathology to cancer.

The innate immune system represents a first line of resistance against SARS-CoV-2. However, components of the cellular and humoral arm of innate immunity can trigger uncontrolled inflammation which underlies severe COVID-19. Genetic and mechanistic studies have revealed the key role of components of innate immunity in resistance and pathogenesis. A better understanding of the yin yang of innate immunity in COVID-19 have paved the way to the development of biomarkers and therapeutic strategies.

### References

Balkwill F R, Mantovani A. *Inflammation and cancer: Back to Virchow?* Lancet 357: 539-545 (2001).

Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. *Cancer-related inflammation.* Nature. 454(7203):436-44, (2008).

M. Cecconi, G. Forni, A. Mantovani. *Ten things we have learned about COVID-19.* Intensive Care Med., Jun 5;1-4 (2020).

Mantovani A, Netea M. *Trained Innate Immunity: epigenetics and Covid-19.* New Engl J Med 383(11):1078-1080 (2020)

Brunetta E, Folci M, Bottazzi B, De Santis M, Gritti G, Protti A, Mapelli SN, Bonovas S, Piovani D, Leone R, My I, Zanon V, Spata G, Bacci M, Supino D, Carnevale S, Sironi M, Davoudian S, Peano C, Landi F, Di Marco F, Raimodi F, Gianatti A, Angelini C, Rambaldi A, Garlanda C, Ciccarelli M, Cecconi M, Mantovani A. *Macrophage expression and prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in COVID-19.* Nat Immunol 22(1): 19-24, 2021.

Forni G, Mantovani A. *COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead.* Cell Death Diff 28(2): 626-639, 2021.

Levi R, Azzolini E, Pozzi C, Ubaldi L, Lagioia M, Mantovani A, Rescigno M. *One dose of SARS-CoV-2 vaccine exponentially increases antibodies in recovered individuals with symptomatic COVID-19.* J. Clin. Invest. 2021, Jun 15;131(12):e149154.

## **IMMUNOSENESCENCE IN NEUROLOGICAL DISORDERS: IS THERE A ROLE?**

*Gianvito Martino*

Professor of Experimental Biology and Vice Rector for Research and Third Mission Vita Salute San Raffaele University, Milano

It is known that during aging, the brain undergoes a series of structural and functional modifications that alter its physiological functions and also the vulnerability to injury and neurodegenerative diseases. Although several molecular and cellular mechanisms have been advocated over the years to link central nervous system insufficiency characterizing aging with brain diseases, the pivotal direct involvement and strictly regulated cross-talk of the brain to the immune system and its dysfunction occurring with age is emerging.

On the one hand, aging is characterized by several pathophysiological changes in the hematopoietic system that involve stem and progenitor cells. These modifications alter per se the physiological response of the immune system and even exacerbate the acute and chronic inflammatory response to an injury occurring in any organ. On the other hand, profound age-related changes in the brain and its capability to activate the local and peripheral immune system are altered. Moreover, recent evidence indicates that adult neural progenitor cells (NPCs), residing within adult neurogenic niches, exert various homeostatic and protective functions. However, remarkable aging is known to result in a precipitous decline in NPCs and neurogenesis, thus limiting their potential protective mechanisms. In this presentation, we aim to unravel how immune cell alterations in aging and the dysfunctions occurring in the brain can contribute to exacerbate neurological disorders.

È noto che durante l'invecchiamento il cervello subisce una serie di modificazioni strutturali e funzionali che ne alterano le funzioni fisiologiche e anche la vulnerabilità a lesioni e malattie neurodegenerative. Sebbene negli anni siano stati proposti diversi meccanismi molecolari e cellulari per collegare la disfunzione del sistema nervoso centrale che caratterizza

l'invecchiamento con le malattie cerebrali, lo studio del dialogo incrociato strettamente regolato del cervello con il sistema immunitario e la sua disfunzione che si verifica con l'età è di fondamentale importanza.

Da un lato, l'invecchiamento è caratterizzato da diversi cambiamenti fisiopatologici nel sistema ematopoietico che coinvolgono le cellule staminali e progenitrici del sangue. Queste modificazioni alterano di per sé la risposta fisiologica del sistema immunitario e persino aggravano la risposta infiammatoria acuta e cronica a una lesione che si verifica nel sistema nervoso centrale. D'altra parte, l'invecchiamento altera la capacità del sistema nervoso di attivare il sistema immunitario locale e periferico. Inoltre, recenti evidenze indicano che le cellule progenitrici neurali adulte (NPC), che risiedono all'interno di nicchie neurogeniche del cervello, esercitano diverse funzioni omeostatiche e protettive. Tuttavia, è noto che l'invecchiamento provoca un precipitoso declino degli cellule staminali neurali, limitando così il loro potenziale meccanismi protettivi. In questa presentazione, miriamo ad analizzare come le alterazioni delle cellule immunitarie nell'invecchiamento e le disfunzioni che si verificano nel cervello possono contribuire ad esacerbare le malattie neurologiche.

## ANZIANI E CANCRO: CHE COSA CI DICONO E COME INTERPRETARE I DATI EPIDEMIOLOGICI

*Lorenzo Richiardi*

Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino

SC Epidemiologia dei Tumori, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e  
CPO-Piemonte

L'età è il principale fattore di rischio per cancro. In un articolo del 1954, ormai diventato un classico, Peter Armitage e Richard Doll mostravano come la mortalità per tumore aumentasse in funzione del logaritmo dell'età.<sup>1</sup> Il Registro Tumori Piemonte,<sup>2</sup> per esempio, riporta, per gli uomini negli anni 2013-2014, un'incidenza annuale di tutti i tumori per 100.000 abitanti pari a 4.327 nella classe di età 85-89 anni, 2.447 nella classe di età 65-69 e 341 nella classe 45-49 anni.

Bisogna considerare che la distribuzione per età in uno specifico periodo di calendario è determinata dalla combinazione di coorti successive, cioè di persone nate in periodi diversi che hanno quindi potenzialmente avuto esposizioni differenti nel corso della vita. Un classico esempio di questo fenomeno è la distribuzione dell'incidenza del tumore del polmone. Nell'articolo di Armitage e Doll, le curve di incidenza e mortalità per tumore al polmone si attenuavano nelle classi di età più anziane, che erano costituite dalle coorti ancora non esposte al grande aumento di prevalenza di fumo in età giovanile. Questo "effetto coorte", insieme alla presenza di finestre di esposizione nel corso della vita legate a motivi biologici (per esempio ormonali) o ambientali (per esempio occupazionali) influiscono non solo sulla distribuzione per età, ma anche sulla selezione di quali siano i tumori più frequenti nelle diverse classi di età. Stime per il 2020 indicano, per esempio, che in Europa le singole tre sedi tumorali più frequenti in termine relativi siano la mammella, il polmone e il colon-retto sotto i 70 anni di età e il colon-retto, la prostata e il polmone negli ultra settantenni.<sup>3</sup> I fattori di rischio per i tumori dell'anziano dunque possono agire durante tutto il corso della vita, con chiare implicazioni sulle attività di prevenzione. Quest'ultime devono infatti essere orientate secondo un approccio *lifecourse*, in base al



quale la salute dell'adulto e dell'anziano dipende dall'intera storia di esposizioni e comportamenti dell'individuo, già a partire dalle prime fasi della vita.

Come è noto, l'effetto dell'età combinato con il progressivo invecchiamento della popolazione si traduce in un aumento del carico di tumori. Considerando per esempio i nove registri del SEER americano, il numero di tumori diagnosticati all'anno per 100.000 abitanti è aumentato tra il 1978 e il 2012 da 350 a 475 negli uomini e da 327 a 453 nelle donne.<sup>3</sup> Secondo le stime del Global Burden of Diseases, nel 2019 i tumori erano responsabili del 18% dei decessi al livello mondiale, rispetto al 12% del 1990.<sup>4</sup> E' un incremento importante che riflette la globale transizione epidemiologica verso le malattie cronico-degenerative.<sup>5</sup> Dai dati dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro si può stimare che in Italia siano stati diagnosticati 415.000 casi di cancro nel 2020 e predire 495.000 casi per il 2040, con una proporzione di ultra-75enni tra le nuove diagnosi del 38% nel 2020 e del 47% nel 2040.<sup>3</sup> Per contrastare questo aumento di carico di tumori, legato all'invecchiamento della popolazione, diventa quindi cruciale la nostra capacità di instaurare efficaci programmi di prevenzione, anche in un'ottica *lifecourse*, il cui effetto, però, si potrà osservare solo a lungo termine. In generale, l'incidenza di tumore età specifica negli anziani è leggermente diminuita nel corso degli anni duemila, mostrando primi effetti dei programmi di prevenzione, per esempio per il contrasto a fumo, alcol e obesità, in essere nelle ultime decadi. In Italia, la variazione percentuale di incidenza tra il 2000 e il 2020 nella classe di età 75-84 anni è stata di -10% tra gli uomini e +2% tra le donne.<sup>3</sup>

Per interpretare correttamente il quadro epidemiologico, anche al fine di aiutare le decisioni cliniche, è cruciale considerare il fenomeno della mortalità competitiva, anch'esso dipendente dall'età. La morte per cause non-tumorali in un certo senso è in grado di evitare quella per tumore. Questa forza competitiva dipende dalle caratteristiche del paziente e cresce all'aumentare delle comorbidità e dell'età. Si prenda ad esempio uno studio condotto nella popolazione svedese sulla sopravvivenza di pazienti con tumore della prostata localmente avanzato e con un punteggio Gleason elevato.<sup>6</sup> Si tratta di un tumore associato a una letalità elevata, poco influenzata dall'età alla diagnosi. Nello studio, la probabilità di morire a causa del tumore negli otto anni successivi alla diagnosi era superiore al 60% nei pazienti con meno di 65 anni e circa del 40% nei pazienti con almeno 85 anni di età. Questa differenza non dipendeva da una diversa letalità del

tumore, ma dall'alta probabilità di morte per altre cause nella popolazione più anziana (55%) rispetto a quella più giovane (10%).

Nel valutare clinicamente il ruolo delle cause competitive c'è il rischio che il fattore età riceva maggior peso rispetto alle comorbidità. Questo effetto è stato ben osservato da uno studio che ha valutato l'approccio al trattamento di 20.000 pazienti con tumore della prostata in relazione a età e comorbidità.<sup>7</sup> La probabilità di ricevere una prostatectomia radicale o radioterapia con intento curativo era del 10% nei pazienti con 75-79 anni senza comorbidità importanti e del 41% nei pazienti con 65-69 anni e indice di comorbidità maggiore di 2. La probabilità di sopravvivenza a 10 anni al netto della presenza del tumore della prostata, quindi stimata sulla popolazione generale, era però maggiore nelle persone con le caratteristiche del primo (52%) rispetto a quelle del secondo (36%) gruppo. Ne consegue che, anche se avevano un'aspettativa di vita maggiore, i pazienti anziani erano stati comunque trattati meno frequentemente con un intento curativo, indicando un problema di sotto-trattamento. La questione della definizione del migliore approccio di trattamento dei pazienti anziani è di grande complessità, legata alla gestione delle comorbidità, alla risposta ai trattamenti della popolazione anziana (ancora sottorappresentata negli studi controllati randomizzati) e a considerazioni sulla qualità e attesa di vita.

La pandemia COVID-19 ha introdotto un'ulteriore causa competitiva di morte, così come di interferenza sulla diagnosi e cura dei tumori, soprattutto nella popolazione anziana. In tutto il mondo sono in corso studi sulla relazione tra pandemia e incidenza e mortalità di tumori, anche in base al concetto di sindemia, riproposto a settembre del 2020 da un influente editoriale pubblicato su *Lancet*.<sup>8</sup> Recentemente, abbiamo utilizzato i dati delle Schede di Dimissione Ospedaliera della Regione Piemonte per valutare nel dettaglio l'andamento dell'incidenza dei tumori della testa-collo nel 2020 in confronto all'andamento atteso sulla base dei dati degli anni precedenti alla pandemia.<sup>9</sup> Mentre durante il lockdown del periodo marzo-maggio 2020 sono diminuite le ospedalizzazioni per tumore incidente della testa-collo in tutte le classi di età, entro la fine del 2020 il numero complessivo di ricoveri era ritornato simile a quello atteso nella popolazione sotto i 75 anni. Nella popolazione anziana invece rimaneva un deficit del 10% rispetto al periodo pre-pandemia.

Concludendo, è atteso che nei prossimi anni ci sarà un incremento importante dei tumori dell'anziano con un conseguente impatto sociale ed

economico. Questo impone delle sfide importanti per i sistemi sanitari, in particolare in termini della definizione delle politiche di prevenzione e della messa a punto dei protocolli adeguati di trattamento che tengano conto delle caratteristiche specifiche di questa popolazione.

**Ringraziamenti.** Ringrazio Franco Merletti e Milena Maule per i loro sostanziali commenti a una prima versione dell'abstract.

#### Referenze

1. Armitage P, Doll R. *The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis*. Br J Cancer 1954;8:1-12.
2. Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte; <https://www.cpo.it/>
3. Global Cancer Observatory; <https://gco.iarc.fr/today/h>
4. Global Burden of Disease 2019; <http://www.healthdata.org/gbd/2019>
5. Omran AR. *The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change*. Milbank Mem Fund Q 1971;49:509-38.
6. Akre O, et al. *Mortality among men with locally advanced prostate cancer managed with noncurative intent: a nationwide study in PCBaSe Sweden*. Eur Urol 2011;60:554-63.
7. Sooriakumaran P, et al. *Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes*. BMJ 2014;348:g1502.
8. Horton R. Offline: *COVID-19 is not a pandemic*. Lancet 2020;396:874
9. Popovic M, et al. Manoscritto in preparazione.

## **GUSTI E PROFUMI DALLA PANDEMIA ALLA DEMENZA: QUANDO I NIPOTI POSSONO AIUTARE I NONNI**

*Marcel Rufo*

Professore Emerito di Psichiatria, Università di Aix-Marseille

On sait que la perte du goût et l'odorat ont été parmi les signes neurologiques les plus fréquents rencontrés pendant la pandémie du Covid 19. On sait aussi que la perte du goût est un signe précurseur d'une fragilité cognitive débutante. Le goût s'installe dès la vie utérine, vers le 6ème mois de la grossesse. Nous avons, il y a quelques années expérimenté le fait qu'un nouveau né dont la mère avait consommé de l'ail pendant sa grossesse ne détournait pas son visage à la présentation d'un tissu frotté d'ail alors qu'un autre bébé dont la mère n'avait pas mangé d'ail pendant sa grossesse détournait lui son visage (Bébé à l'huile ,bébé au beurre Éd Ères M Rufo et H Montagner juin 1997). De manière plus vaste nous réfléchissions à l'apport du goût, de l'alimentation selon les traditions culinaires, entre le Sud et la Bretagne. Actuellement à Paris, au Muséum d'Histoire Naturelle, se déroule l'exposition: " L'odyssée sensorielle" qui fait appel,comme de coutume,à la vue mais aussi à l'odorat: odeur de savane avec l'image d'un lion qui boit intégrant la dimension olfactive dans le spectacle. Comment utiliser ces acquis archaïques pour créer une relation entre aînés et jeunes enfants? On sait l'importance du plat de famille qui se transmet de génération en génération. Les grand mères, les arrières grand mères le plus souvent sont les actrices de ces souvenirs gustatifs. Comment oublier le parfum d'un abricot cueilli et offert par notre grand père? Marcel Proust et sa madeleine à magnifiquement exprimé cela. Une expérimentation pourrait être menée au sein des lieux de vie des anciens. Ils feraient la cuisine avec de jeunes enfants, reconnaîtraient des parfums lors de jeux communs. Un protocole de goûts et de parfums serait établi et on vérifierait en quoi cela permet grâce à la mobilisation de la mémoire d'évocation des avancées dans la mémoire de fixation qui diminue.

## HEALTHY DIET SINCE THE BEGINNING FOR SUCCESSFUL AGING

*Raanan Shamir*

Chairman, Institute of Gastroenterology, Nutrition and Liver Diseases, Schneider Children's Medical Center,

Professor of Pediatrics, Lea and Arie Pickel Chair for Pediatric Research, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University

In recent years it became apparent that nutrition before and during pregnancy as well as nutrition in infancy have a role in preventing non communicable diseases later in life (1,2).

Diseases that were shown to be related to early nutrition include obesity, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, hypertension, autoimmune diseases such as type 1 diabetes, celiac and inflammatory bowel diseases and neurodevelopmental outcome.

Maternal factors include diet before and during pregnancy, maternal obesity, and placental passage of nutrients. Breast feeding affects both the mother and the infant and the infant's later health is also associated with catch up growth of small babies, timing of introduction of complementary feeding, diet patterns and physical activity.

The idea behind those effects is that nutrition related metabolic programming is the basis for the developmental origins of health and disease (DOHAD) (3).

One fascinating example comes from a study evaluating births and deaths in 3 villages in Gambia dating back to 1949, demonstrating that individuals born during the annual 'hungry season' were up to 10 times more likely to die prematurely in young adulthood (4). Dominguez Salas et al., later showed that epigenetic changes may account for the difference between the 2 populations (5).

One of the largest real-life experiments comes from the "Dutch famine" (6): on September 1944, the Nazi German regime banned food transports to the western part of the Netherlands. Due to the ban, official daily rations per

person dropped to 400- 800 calories per day in the following 6 months. Children aged 1 year or younger were relatively protected, as their official daily ration never dropped below 1000 calories. The Dutch famine enabled exploring the effects of prenatal undernutrition on long-term consequences many decades later (6). At the age of 50, those affected as a fetus during early gestation had significant changes in glucose metabolism, higher risk of coronary heart disease, and higher BMI as well as waist circumference, while those with mid and early gestation exposure had significant changes in glucose metabolism. At the age of 58-63, all exposures during pregnancy had significant changes in glucose metabolism, and in addition, those exposed in early pregnancy had increased risk of overall adult mortality, cardiovascular mortality, breast cancer occurrence and breast cancer mortality (6).

While the observations from the Dutch famine suggest that prenatal exposure to undernutrition has a permanent effect on health, one must recognize that large for gestational age babies (7) and maternal obesity are associated with increased risk of adult cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus (7, 8).

The newborn infants are totally dependent on how we feed them and this has long term effects on their health. As stated in the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) position paper, breast milk is the natural food for infants and is the optimal exclusive food for infants up to the age of 6 months (9). While the importance of exclusive breast feeding is accepted worldwide, studies on breastfeeding are difficult to perform as randomization and blindness are not ethical and observational studies have limited power to control for confounders such as higher socio-economic class, maternal education and intelligence, and population characteristics such as less smoking, healthier diets, and less toxic exposure in breastfeeding mothers. One study, the PROBIT trial (Promotion of Breastfeeding Intervention Trial) was designed as a nested controlled study (10) and remains as a unique effort to compare between populations with different rates of breast feeding. The study examined the effect of the Baby-Friendly Hospital Initiative (BFHI) training (11) on breastfeeding duration, exclusivity, and health outcomes. Of note, the study compared a population with rate of exclusive breastfeeding at 3 months of 43.3% percent vs. A control population with 6.4% breastfeeding rate, thus studying the effect of the initiative but not of breastfeeding per se. Overall, the study observed a positive effect on cognition at 6.5 years of age but this was not

seen after 16 years of follow up. Significant at 16 years of age were visible eczema and better visual outcome.

The most comprehensive systematic review and meta-analysis of the long-term effects of breast feeding were published in 2016 in the Lancet and the positive findings are summarized in Table 1 (12).

Exclusive breast feeding is recommended for about 6 months at a time when complementary feeding should be added to the diet (13). In recent years, it became apparent that the age of introduction and the amount as a profound effect on later health and here we provide peanut allergy as an example for the effect of early introduction on developing peanut allergy.

One of the earliest observations was published in 2008 (14). In that observational study two populations with similar genetic background living in Israel and the United Kingdom (UK) were compared regarding the age of introduction of peanuts, frequency and quantity. Median monthly consumption of peanuts in Israeli infants aged 8-14 months was 7.1 grams of peanut protein and was zero in the UK ( $p<0.001$ ) and median number of times peanut was eaten per month was 8 in Israel and zero in UK ( $p<0.0001$ ). In contrast, the prevalence of peanut allergy in UK was 1.85% and the prevalence in Israel was 10 times lower at 0.17% ( $p<0.001$ ), suggesting that early exposure to peanuts may protect from developing peanut allergy, a disease that often remains throughout life. In another observational study, looking at maternal consumption, the incidence of peanut or tree nut allergy in children was significantly lower among the more than 8000 children born to nonallergic mothers who consumed higher amounts of peanuts and tree nuts in their peri-pregnancy (diet during, or shortly before or after, their pregnancy) with odds ratio of 0.31 (0.13-0.75. 95% CI,  $p_{trend}=0.004$ ) for those consuming 5 servings/month vs. less than 1 serving/month (15). While these were observational studies, two randomized controlled studies were set to resolve the question whether early exposure reduces the risk to develop peanut allergy. In the first, the LEAP study, infants with severe eczema, egg allergy or both were randomly assigned to receive at least 6 grams of peanut protein weekly, distributed in 3 or more meals per week, or placebo until they reached 60 months of age (16). In the intention to treat analysis, infants with negative skin-prick test who consumed peanuts had a 1.9% prevalence of peanut allergy at 60 months of age, compared with a prevalence of 13.7% in the avoidance group ( $p<0.001$ ). In the second study, the EAT study (17), exclusively breast-fed infants

(n=1303) were randomly assigned, at the age of 3 months, to early introduction of six allergenic foods (peanut, cooked egg, cow's milk, sesame, whitefish, and wheat; early-introduction group) or to the continue exclusive breast-feeding to approximately 6 months of age. Though non significant at the intention to treat analysis, analyzing the per protocol participants revealed that the prevalence of any food allergy was significantly lower in the early introduction group compared to the standard-introduction group (2.4% vs. 7.3%,  $P=0.01$ ), with significance observed only for peanut allergy (0% vs. 2.5%,  $P=0.003$ ) and egg allergy (1.4% vs. 5.5%,  $P=0.009$ ), suggesting that early introduction of allergenic foods reduces the risk of developing peanut or egg allergy (17).

To conclude this presentation on healthy diet since the beginning for successful aging, we have discussed examples for the importance of diet during pregnancy and early infancy demonstrating the old biblical sentence that “children will suffer from their parents misdeeds” (18).

## References

1. Barker DJP, Osmond C. *Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales*. *Lancet* 1986;10:1077–81.
2. Hoffman DJ, Reynolds RM, Hardy DB. *Developmental origins of health and disease: current knowledge and potential mechanisms*. *Nutr Rev*. 2017;75(12):951–70.
3. Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, et al. *Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms*. *Semin Reprod Med* 2009;27:358-68.
4. Moore SE, Cole TJ, Poskitt EM, et al. *Season of birth predicts mortality in rural Gambia*. *Nature* 1997;388(6641):434.
5. Dominguez-Salas P, Moore SE, Cole D, et al. *DNA methylation potential: dietary intake and blood concentrations of one-carbon metabolites and cofactors in rural African women*. *Am J Clin Nutr* 2013;97(6):1217-27.
6. Bleker LS, de Rooij SR, Painter RC, et al. *Cohort profile: the Dutch famine birth cohort (DFBC)—a prospective birth cohort study in the Netherlands*. *BMJ Open* 2021;11:e042078.
7. Mohseni R, Mohammed SH, Safabakhsh M, et al. *Birth weight and risk of cardiovascular disease incidence in adulthood: a dose-response meta-analysis*. *Curr Atheroscler Rep* 2020;22:12.
8. Lahti-Pulkkinen M, Bhattacharya S, Wild SH, et al. *Consequences of being overweight or obese during pregnancy on diabetes on the offspring: a record linkage study in Aberdeen, Scotland*. *Diabetologia* 2019;62:1412-19.
9. ESPGHAN Committee on Nutrition. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, et al. *Breast feeding. A position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:112-25.



10. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, et al. *Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus*. JAMA 2001;285(4):413-20.
11. World Health Organization, United Nations Children's F. *Protecting, promoting and supporting breast-feeding : the special role of maternity services / a joint WHO/UNICEF statement*. Geneva: World Health Organization; 1989.
12. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al. *Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect*. Lancet. 2016;387(10017):475-90.
13. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. *Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64(1):119-132.
14. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al. *Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy*. J Allergy Clin Immunol 2008;122(5):984-91.
15. Frazier AL, Camargo Jr CA, Malspies S, et al. *Prospective study of peripregnancy consumption of peanuts or tree nuts by mothers and the risk of peanut or tree nut allergy in their offspring*. JAMA Pediatr 2014;168(2):156-62.
16. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. *Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy*. N Engl J Med 2015;372(9):803-13.
17. Perkin M, Logan K, Tseng A, et al. *Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants*. N Engl J Med 2016;374(18):1733-43.
18. Jeremiah 31:29

**Table 1. Long term effects of breast feeding**

<b>Outcome Measure</b>	<b>Benefit to</b>	<b>Age range of the Outcome</b>	<b>Findings</b>
Intelligence	Infant	Childhood to adulthood	Consistent effect of about 3 IQ points
Breast Cancer	Mother	Adult women	Consistent protective effect 4.3% reduction per 12 months of BF
Overweight or Obesity	Infant	Childhood to adulthood	Suggestive evidence for protection
Ovarian Cancer	Mother	Adult women	Suggestive evidence for protection
Type 2 DM	Infant	Childhood to adulthood	Restricted evidence for protection
Type 2 DM	Mother	Adult women	Restricted evidence for protection in women who breast fed for longer periods

BF= Breast feeding

DM= Diabetes mellitus

IQ= Intelligence quotient

## ASPETTI EMOZIONALI DEL DOLORE ONCOLOGICO NELL'ANZIANO

*Riccardo Torta*

Dipartimento di Neuroscienze - Università di Torino

L'età è il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di una malattia neoplastica. Più del 60% di tutti i tumori e più del 70% di tutte le morti cancro-correlate si verificano in pazienti con età superiore ai 65 anni (Parajuli et al., 2021): oltre i 65 anni il rischio di avere un tumore è 10 volte maggiore (2.220 vs 222/100.000) ed il rischio di morire di tumore è 16 volte maggiore (1.128 vs 68/100.000). D'altro canto negli ultimi 20 anni l'incidenza dei tumori è aumentata del 10% negli adulti e del 26% nella popolazione ultra65enne, mentre la mortalità per tumore è diminuita del 5%. Tale dato, se da un lato rassicura sul versante prognostico, dall'altro evidenzia un aumento della sopravvivenza che, purtroppo, e specialmente nell'anziano, si accompagna ad un incremento di disturbi emozionali. Nel paziente anziano sovente prevalgono disturbi depressivi minori, quindi con un aumentato rischio di ridotte diagnosi e trattamento (Kok et al., 2017). Nella popolazione anziana con cancro questi valori possono raggiungere il 31 %, in relazione al tipo di tumore, ai trattamenti, ai supporti psico-sociali e alla età (Goldzweig et al., 2018). Possibili fattori predisponenti, per la comparsa di depressione nei pazienti oncologici, sono una storia di depressione antecedente la diagnosi e l'oncotipo neoplastico (un disturbo dell'umore risulta infatti più frequente nei tumori del polmone, in quelli ginecologici, pancreatici, testa collo) (Torta e Mussa, 2021; Saracino et al., 2018).

La concomitante presenza di depressione influenza l'efficacia dei trattamenti, l'ideazione suicidaria, l'outcome di malattia, la Qualità di Vita, le attività fisiche, le relazioni sociali, l'aumento del dolore, nonché i costi sociali e del servizio sanitario (Torta e Mussa, 2021). La diagnosi è resa difficile dalla minore tendenza dell'anziano a riferire i sintomi emozionali; dal considerare la depressione come "normale" o "inevitabile" nel paziente oncologico; dal bias derivante dalla sovrapposizione dei sintomi della

depressione (disturbi del sonno, anedonia, astenia) con quelli analoghi, ma conseguenti al tumore ed ai trattamenti (Passik et al., 2011.)

La necessità di porre diagnosi di depressione diventa ancor più importante alla luce del fatto che la medicina del dolore affronta, e risolve adeguatamente, il dolore acuto, ma risulta meno efficace nel trattamento del dolore cronico. Infatti i Pazienti con dolore cronico, in circa il 60% dei casi di trattamento analgesico, ancor più se anziani, dimostrano una risposta riferita come insoddisfacente, (Torta e Mussa,2021). Questo può dipendere da una resistenza al trattamento per dolori incoercibili, oppure per una scelta inadeguata del farmaco e della sua posologia. In realtà entrano in gioco altre componenti, riguardanti il dolore ma sottovalutate, quali quelle cognitive, emozionali (depressione, ansia e stress) e sociali, tutte interferenti non solo con il senso di benessere del paziente e con la sua qualità di vita, ma anche con l'intensità e la cronicizzazione del dolore e con l'efficacia degli stessi trattamenti farmacologici.

Sono note, in tale ottica, i rapporti esistenti tra aspetti psicopatologici e dolore. Alcune caratteristiche del paziente anziano possono incrementare l'intensità del dolore e favorirne la cronicizzazione: fra queste è possibile ricordare problemi di **attaccamento** (insicuro o ansioso); la presenza di una **alesitimia** (cioè di una ridotta capacità dell'individuo a riportare le emozioni, a favore dell'espressione delle sensazioni fisiche, quindi con una amplificazione somatosensoriale) ed il **catastrofismo** per il dolore (che è una tendenza ad intensificare l'esperienza algica, ruminare sulla stessa e provare maggiori sentimenti di disperazione, determinando un aumento del consumo di analgesici, la presenza di più elevati livelli di disperazione ed un aumentato impiego di risorse sanitarie) (Okanly et al., 2018).

Tuttavia il quadro emozionale più rilevante del rapporto fra aspetti emozionali e dolore nell'anziano è rappresentato dalla **depressione**. La deflessione del tono dell'umore facilita la comparsa di dolore, favorendo una amplificazione della percezione algica (*central e peripheral sensitization*) e riducendo la soglia per il dolore stesso. D'altro lato anche il dolore può facilitare una depressione, per la disabilità dovuta alla sintomatologia algica, correlata ad un aumentato isolamento sociale, di per sé depressogeno. In corso di depressione inoltre possono comparire sintomi dolorosi sine materia (**painful physical symptoms**), che rendono difficile la loro interpretazione differenziata, fra somatico o psichico.

Il concetto di una semplice **comorbilità**, soprattutto alla luce della frequenza con cui le due patologie si associano in vari contesti patologici (artrosi, malattie reumatiche, patologie oncologiche, etc) si modifica in una lettura di **co-patogenesi**, cioè di condivisione rispetto a fattori causali sottesi ad entrambe le patologie: alterazioni neuro-trasmittitoriali (con contemporanea compromissione di serotonina e noradrenalina a livello limbico e del sistema inibitorio discendente del dolore); aumentato rilascio di citochine pro-infiammatorie (da parte del sistema HPA dello stress) che dimostrano funzione algogena e depressogena, mediata dall'attivazione infiammatoria; alterazione delle funzioni neuronali e gliali da eccito-tossicità cerebrale con compromissione dei fattori di crescita neuronale (BDNF,NGF). Nell'ambito di queste ipotesi quella maggiormente rilevante per la patogenesi della depressione dell'anziano oncologico, è quella legata alla "low grade inflammation", che, in tale contesto, viene definita come "**inflammaging**" (Torta e Mussa, 2021).

Proprio sulla base della frequente co-patogenesi infiammatoria fra analgesici ed antidepressivi l'approccio farmacologico antalgico più frequente nell'anziano è quello con i **FANS** (Farmaci Analgesici Non Steroidei) che pur essendo nati come farmaci antidolorifici e/o anti-infiammatori vengono ora riconosciuti anche nella loro componente antidepressiva (legata ai meccanismi anti-inflammaging), in particolare per gli inibitori selettivi della COX2 (Fourrier et al., 2018).

Un altro esempio di contestuale azione sul dolore e sull'umore deriva dall'utilizzo di due **oppioidi** "deboli", il tapentadolo ed il tramadolo: entrambi dimostrano un'attività di riduzione della trasmissione dolorifica ascendente, mediante la loro azione agonista sui recettori *mu* degli oppioidi, ma contemporaneamente il tapentadolo esercita una inibizione del reuptake della noradrenalina ed il tramadolo una inibizione del reuptake della serotonina, attività correlate ad una azione antidepressiva.

Anche la classe dei **gabapentinoidi** (gabapentin e pregabalin) deve la sua azione sul dolore al blocco dei recettori alfa 2 delta che determina una riduzione di rilascio del glutammato: questo comporta un effetto sia antalgico che antidepressivo.

La **terapia antidepressiva** nel paziente anziano risulta efficace nel trattamento del disturbo dell'umore ma, rispetto al giovane adulto, comporta un maggior rischio di effetti collaterali e possibili frequenti interazioni con altri farmaci utilizzati per le patologie somatiche. Come noto da anni gli

antidepressivi (soprattutto quelli duali, cioè attivi sia su 5HT che NE, esercitano un'azione antalgica, diretta ed indiretta, con maggiore rilevanza nel dolore neuropatico. I **meccanismi antalgici degli antidepressivi** sono molteplici: potenziano il sistema inibitorio discendente che va dal PAG al midollo spinale; incrementano la produzione di un neurosteroido, l'allopregnanolone, che potenzia l'attività del GABA e riduce l'attività del glutammato; normalizzano l'iperattività dell'asse ipotalamo ipofisi surrene, riducendo le concentrazioni di CRH e di vasopressina e normalizzando l'alterata espressione dei geni dei glucocorticoidi (meccanismo epigenetico). Fondamentale, fra i meccanismi antalgici degli antidepressivi, risulta essere l'incremento delle citochine anti-infiammatorie (ad esempio l'interleuchina 10) che contrastano l'azione di quelle pro-infiammatorie, sia in senso antalgico che antidepressivo. In tal modo gli antidepressivi sono in grado di operare una riduzione della low grade inflammation (*inflammaging* nell'anziano) (Torta e Mussa, 2021). La posologia di un antidepressivo deve essere raggiunta gradualmente, ma incrementata sino alla minima dose efficace ben tollerata. Gli effetti collaterali, più frequenti e gravi che nel giovane adulto, dipendono inoltre dalla presenza di poli-farmacoterapia, in particolare a fenomeni di interazione fra psicofarmaci e terapie utilizzate per la malattia oncologica.

Alla terapia con psicofarmaci si associano altre opzioni di trattamento, soprattutto la **psicoterapia**, che risulta raccomandata nei soggetti con un livello di depressione da lieve a moderato, ma che rispondano a caratteristiche di cognitività e disponibilità adeguata. L'efficacia, anche nella depressione in età anziana, risulta particolarmente confermata per la terapia cognitivo-comportamentale e per quella di problem-solving (Renn e Aréan, 2017). Risultano anche efficaci gli interventi psicologici con telemedicina, drammaticamente implementati nella fase di gestione dei pazienti nella fase di lockdown del Covid-19, in particolare per i soggetti anziani.

Gli **interventi psicologici**, sia da soli che in combinazione con quelli farmacologici, sono ampiamente raccomandati per il trattamento del dolore, soprattutto quando associato alla depressione. L'efficacia dei trattamenti psicologici sul dolore mira a ridurre gli aspetti cognitivi ed emozionali negativi ed a modificare i comportamenti maladattivi. Tra le molteplici possibilità di intervento psicologico, interventi più documentati e quindi raccomandabili, sono principalmente la terapia cognitivo comportamentale (CBT), la mindfulness e l'ipnosi per i quali risulta ampiamente documentata,

dal neuroimaging, l'azione sulle aree cerebrali coinvolte nella modulazione del dolore e dell'umore (Castelnuovo, Torta et al., 2016).

### **Bibliografia**

- Castelnuovo G, Giusti EM, Torta et al. *Psychological Treatments and Psychotherapies in the Neurorehabilitation of Pain: Evidences and Recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation*. Front Psychol. 2016, 19;7:115.
- Fourrier C, Sampson E, Mills NT, Baune BT. *Anti-inflammatory treatment of depression: study protocol for a randomised controlled trial of vortioxetine augmented with celecoxib or placebo*. Trials. 2018;20;19(1):447.
- Goldzweig G, Baider L, Rottenberg Y, Andritsch E, Jacobs JM. *Is age a risk factor for depression among the oldest old with cancer?* Journal of Geriatric 2018;9: 476–481
- Kok RM, Reynolds CF. *Management of depression in older adults: A review*. JAMA 2017; 317:2114–22.
- Li M, Kennedy EB, Byrne N et al. *Management of depression in patients with cancer: a clinical practice guideline*. Journal of oncology practice 2016; 12:747–56.
- Okanli A, Karabulutlu EY, Asi Karakaş S, Şahin Altun Ö, Yildirim N. *Alexithymia and perception of illness in patients with cancer*. Eur J Cancer Care (Engl). 2018;27(3):e12839.
- Parajuli J, Berish D, Valenti KG, Jao YL *Prevalence and predictors of depressive symptoms in older adults with cancer*. Journal of Geriatric Oncology 2021; 12 618–622.
- Passik, SD., Lowery, A. *Recognition of depression and methods of depression screening in people with cancer*. In: Kissane, MM., Sartorius, N., editors. Depression and Cancer. Wiley and Sons; Oxford: 2011
- Renn BN, Areán PA. *Psychosocial Treatment Options for Major Depressive Disorder in Older Adults*. Curr Treat Options Psychiatry. 2017;4(1):1-12.
- Saracino RM, Cham H, Rosenfeld B, J Nelson C. *Latent Profile Analyses of Depressive Symptoms in Younger and Older Oncology Patients*. Assessment. 2020;27(7):1383-1398.
- Torta R, Mussa A. *Psiconcologia: il legame fra psiche e soma*. Edi-Ermes Ed Milano, 2021

## ALTERNATIVE WELFARE MODELS FOR AN ACTIVE AGEING

*Gilberto Turati*

Professore ordinario di Scienza delle Finanze, Università Cattolica del Sacro Cuore

Ageing is a story of improved material life conditions, increased wealth and better health. It is a story made of two different chapters: in the first chapter, it tells about an increase in life expectancy at birth (due to a strong reduction of infant mortality), and also in life expectancy at later ages (because of an improvement in the ability to treat life threatening conditions brought about by improvements in knowledge and in the organizations providing healthcare services). In the second chapter, it tells about improved equality for women, that increased their reproductive autonomy and their expectations over their careers and their life course.

The two chapters of the story are both clearly influenced by the development of the Welfare State. The first institutions that can be grouped under the heading of the Welfare State date back to the late decades of the XIX century. These early institutions speak about social achievements of workers. These achievements were new insurance schemes responding to social risks like illnesses, disability, or unemployment, all instances in which the worker (usually the man, the once-upon-the-time breadwinner) was unable (temporarily or permanently) to gain the labour income essential for his family. Supporting workers in bad times was a first important move toward the improvement of their material welfare in a world where this support was largely unavailable.

However, starting from these very early institutions, the most advanced democracies developed their own model of Welfare State following different tracks. Classifying these models comes with some simplifications but it is helpful in understanding the basic forces shaping the process of ageing (and, even more, active ageing). The traditional taxonomy, due to Esping-Andersen (1990), is based on the role that different actors (the State, the market and the family) play in shaping the Welfare State and in providing welfare services. The State is the prominent actor in the social-democratic model of Welfare State, which is typical of Nordic unitary countries like



Denmark and Sweden. These are societies where a high level of taxation meets a high level of public spending, in search for a better equality in the welfare for all the citizens. The State helps the citizen from the cradle to the grave through generous and universal schemes, and this should guarantee equal opportunities to all. On the opposite, the market is the relevant actor in the liberal model of Welfare State. USA is the example that stands out. In the USA, it is to insurance markets and to healthcare markets that citizens need to refer to in order to obtain coverages and to satisfy their demand for care. The State is just responsible to intervene in those situations in which the markets are unable to deliver good outcomes. A prominent example in the USA is Medicare, a public insurance scheme for the elderly, who will find difficult to obtain insurance coverage from private companies. In this model of Welfare State, inequalities are more likely to arise. A third archetypical model of Welfare State is the corporatist model, adopted by European continental countries like France and Germany. The model is largely based on social insurances financed by social contributions paid by workers, who are the focus of protection by Welfare State schemes. This is why the family needs to self-produce care services for the children and for the elderly, a task traditionally assigned to the woman. Southern European models, characterising Spain and Italy, stem for the corporatist model, and rely even more on the role of families in self-producing some of the services.

These initial differences and the development of Welfare State institutions throughout the years influenced both the gains in life expectancy (e.g., improving maternal and infant care, as well as the quality of hospital care; allowing for pension incomes for the elderly and the disabled) and the new roles for women in societies (e.g., introducing new care services for very young children and for the elderly). As a consequence, different Welfare State models are not only associated with different processes of ageing (because of different life expectancies and different fertility rates), but also with different processes of active ageing. For instance, generous pension benefits and a healthcare system providing universal access to care shape incentives toward early retirement. On the contrary, small public pensions and a private insurance model for healthcare likely push individuals to continue to work beyond the pension age defined by the law.

Somewhat surprisingly, the research on the relationship between active ageing and Welfare State institutions is largely underdeveloped. However, very recent work (like the paper by Madero-Cabib et al., 2020) suggests that this is a fruitful avenue to improve our understanding of active ageing. In a

policy perspective, this analysis will also be helpful in shaping policies to define alternative welfare models for an active ageing.

**References**

- Esping-Andersen G. *The three worlds of welfare capitalism*. Princeton University Press, 1990.
- Madero-Cabib, I., Corna, L., Baumann, I. *Aging in Different Welfare Contexts: A Comparative Perspective on Later-Life Employment and Health*. *J. Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2020, Vol. 75, No. 7, 1515–1526.

***MODELLI DI DIFFUSIONE DELLE EPIDEMIE****Alessandro Vespignani*

Northeastern University, Boston; Fondazione ISI, Torino

La rivoluzione nella scienza dei dati ha finalmente reso possibile lo sviluppo di modelli basati su dati su larga scala in grado di fornire previsioni in tempo reale, o quasi, e analisi dei rischi associati alle minacce di malattie infettive. Questi modelli offrono anche analisi quantitative e elementi a supporto delle decisioni politiche e dei piani di intervento. Allo stesso tempo, il rapido sviluppo del settore presenta una vasta gamma di sfide, sia di tipo algoritmico che di integrazione in tempo reale di nuovi flussi di dati digitali. La relazione presenterà una rassegna dei modelli correnti, dei loro limiti e dell'importanza di considerare la struttura demografica nell'analisi delle dinamiche epidemiche.



CONVEGNO  
**FONDAZIONE FERRERO**  
**“HEALTHY AGEING WEEK 2021”**

*Call for Abstract*



## UNO STRUMENTO INNOVATIVO PER IL SUPPORTO DELL'ANZIANO CON MALATTIA CRONICA INTESTINALE

*Caterina Lia*<sup>1</sup>, *Valeria Figini*<sup>2</sup>, *Marcello Figus*<sup>1</sup>, *Marco Daperno*<sup>3</sup>, *Rodolfo Rocca*<sup>3</sup>, *Guido Pagana*<sup>2</sup>

1. Politecnico di Torino
2. LINKS Foundation;
3. Unità di Gastroenterologia, AO Ordine Mauriziano

**Area tematica:** Modelli organizzativi di Geriatria Sociale

La telemedicina sta dimostrando la sua applicabilità e i numerosi vantaggi che questa apporta nella sanità come supporto alla medicina tradizionale. Su queste basi è stato sviluppato il progetto IBD tool, che consiste in una web-app tramite la quale sono seguiti alcuni dei pazienti affetti da IBD (Inflammatory Bowel Disease) dell'*Ospedale Ordine Mauriziano di Torino*. Tale web-app somministra ai pazienti dei questionari specifici, sia di impronta clinica sia basati sulla valutazione delle abitudini e della qualità della vita. Ad oggi, il 9,2% degli utenti registrati in IBD tool è nella fascia di età dai 65 anni. Un numero sempre crescente di pazienti con malattie croniche intestinali, in particolare malattia di Crohn e rettocolite ulcerosa, si trova nella fascia di età geriatrica. Questo è dovuto sia ai pazienti che grazie alle terapie raggiungono quest'età, sia al crescente numero di nuove diagnosi effettuate tardivamente. La frequenza in quest'ultimo gruppo raggiunge ormai l'11-15% di tutte le diagnosi di IBD (1). I pazienti anziani ospedalizzati con IBD si trovano solitamente in condizioni molto gravi, risulta infatti la loro mortalità superiore specie in caso di chirurgia d'urgenza, essendo il paziente geriatrico già soggetto a un maggiore rischio di infezioni. Da qui si evince quanto la prevenzione, intesa come la tempestività per evitare che la situazione medica del paziente degeneri, sia necessaria.

Lo stato dell'arte che ha ispirato lo sviluppo di questa piattaforma è una tecnologia olandese, *myIBDcoach*, nata nel 2017 ed utilizzata per la raccolta dati inerenti alla condizione clinica dei pazienti (2). La piattaforma è integrata con informazioni pertinenti consultabili e questionari compilabili. È proprio partendo da queste basi che IBD tool è stata sviluppata ed ampliata. In aggiunta alle funzionalità presenti nell'applicazione olandese, IBD tool

permette la comunicazione medico-paziente tramite chat dedicata, presenta una dashboard che consente all'ospedale di monitorare la situazione globale dello stato di malattia degli utenti registrati ed infine presenta una sezione assimilabile ad una cartella sanitaria virtuale che permette di visualizzare ed archiviare i dati clinici per ogni paziente.

Dal punto di vista tecnico l'applicazione ha una classica struttura client-server, il backend è stato sviluppato in linguaggio Java. Il frontend, invece, è stato sviluppato in Angular, framework che rappresenta l'interfaccia con cui l'utente interagisce. Il tutto è stato progettato tenendo conto delle esigenze e delle richieste effettuate dai medici, senza trascurare gli aspetti legati alla semplicità d'uso dell'applicazione per medici e pazienti. IBD tool integra quindi le tecnologie più recenti, al fine di velocizzare ed ottimizzare il monitoraggio dei pazienti, permettendo al clinico di intervenire tempestivamente in caso di emergenza.

Grazie a IBD tool i medici possono seguire l'evoluzione della malattia nel corso del tempo, avendo la possibilità di individuare i periodi di remissione e di recidiva e di ridurre la frequenza di ospedalizzazione dei pazienti. Inoltre, IBD tool è un potente strumento di empowerment anche per i pazienti, che grazie alla web-app sono sempre in stretto contatto con il personale sanitario che li ha in cura e non si sentono trascurati nei mesi che normalmente intercorrono tra una visita e l'altra.

Ad oggi circa 583 pazienti sono seguiti tramite IBD tool, di questi 54 sono sopra i 65 anni. Dalle analisi condotte, tra questi sono circa 41 gli anziani che utilizzano regolarmente la web-app (il 75,9% nella fascia d'età) e riescono facilmente ad interagire con essa. L'anziano di oggi ha un approccio alla tecnologia totalmente diverso rispetto all'anziano di ieri, questo è probabilmente dovuto ad una scolarizzazione differente. È sicuramente più proattivo ed è ben noto come la tecnologia possa essere un importante strumento per lo stimolo intellettuale. IBD tool può quindi avere per l'anziano anche un ruolo sociale oltre che terapeutico. L'applicazione è stata inoltre sviluppata in modo da poter essere utilizzata da chiunque grazie alla sua semplicità ed intuitività d'uso. Questo ha sicuramente aiutato anche coloro che non hanno una buona dimestichezza con le tecnologie, in questa categoria rientrano spesso i pazienti in età geriatrica che risultano però attivi in egual misura rispetto ai pazienti appartenenti alle altre fasce di età.

In questo primo anno di uso della piattaforma, la telemedicina si è dimostrata un valido supporto per il trattamento delle malattie croniche intestinali, fornendo ai clinici un mezzo versatile per il monitoraggio dei



pazienti. Anche alla luce dell'attuale situazione sanitaria, è sempre più evidente che al giorno d'oggi il sistema sanitario non può prescindere dalla telemedicina; l'applicazione di queste tecnologie permette, infatti, di fornire servizi sanitari a distanza validi per il monitoraggio e l'assistenza dei pazienti.

**Note**

1. [https://www.polime.it/page\\_view.php?pageid=153](https://www.polime.it/page_view.php?pageid=153)
2. <https://vbhcprize.com/myibdcoach-project/>

## AGING E BIOFILIA

*Germana Pareti*

Dipartimento di Filosofia e Scienze dell'Educazione, Università di Torino

**Area tematica:** Modelli organizzativi di Geriatria Sociale

Nel 2009, in occasione della presentazione degli atti di un convegno dedicato al binomio “salute e benessere” nel contesto urbano, il neurologo Oliver Sacks commentava che in 40 anni di carriera aveva osservato due generi di terapia non farmacologica “vitalmente rilevanti” per i pazienti affetti da malattie croniche neurologiche. Erano la musica e il giardinaggio. Riprendendo il concetto di “biofilia” introdotto negli anni Settanta dal sociobiologo Edward O. Wilson per definire la propensità “innata e geneticamente determinata” del genere umano verso la vita e tutti gli aspetti del mondo naturale, Sacks ne suggeriva un sottotipo, l'*ortofilia*, intendendo con questo concetto uno “speciale desiderio per il giardinaggio”. Sacks osservava che, in un giardino ricco di varietà di fiori e piante, pazienti con la sindrome di Tourette o il Parkinson apparivano stimolati, senza alcun tic né difficoltà di movimento, ma in grado di salire e scendere dai massi senza alcun aiuto. Ai malati di Alzheimer, con problemi di orientamento e incapaci persino di infilarsi le scarpe o di usare gli attrezzi da cucina, non occorreva spiegare che cosa fare in giardino, e nessuno di loro aveva mai piantato le piantine “a testa in giù”. A parere di Sacks, gli effetti benefici e il potere “ristorativo” della natura non si limiterebbero alla sfera emozionale e spirituale, riflettendosi anche sulle condizioni fisiche e neurologiche. Per questa ragione, molte case di cura e istituzioni sanitarie erano state progettate come ambienti circondati da ampi giardini o da spazi aperti con *patios* forniti di vasi per favorire il contatto dei pazienti con le piante (1).

Nell'ultimo decennio, applicando le conclusioni sui benefici del *biophilic design* esposte nei lavori pionieristici di Stephen Kellert, l'idea del potere curativo della natura è tenuta in grande considerazione nell'ambito della progettazione di edilizia sanitaria destinata agli anziani (2) o quantomeno di ambienti dove anziani con disabilità varie possano spostarsi e svolgere le

normali attività di shopping, toeletta ecc. (3). Nei paesi arabi e orientali, laddove sono prioritarie la vicinanza alla famiglia e l'interazione con i parenti, il cosiddetto *aging in place*, non sempre disponendo le abitazioni di condizioni ottimali per un "invecchiamento di successo", si evince l'importanza di servizi di *smart-home*, "case intelligenti" tecnologicamente avanzate, in grado di assicurare esperienze biofiliche in un contesto naturale. Gli effetti positivi riscontrati in soggetti di età superiore ai 50 anni sono evidenti sul piano fisico e mentale, e comprendono il miglioramento della qualità del sonno, del bioritmo, della funzionalità motoria (con un minor numero nonché minor gravità di cadute negli anziani abituati a passeggiare all'aperto), gratificazioni emotive, riduzione di ansia e stress, più elevate aspettative di vita, recupero psicologico e cognitivo con conseguenti cambiamenti comportamentali positivi. Ovviamente, laddove – come nei moderni centri urbani – non fosse possibile il contatto con la natura, in suo luogo, si ricorrerà a un'esperienza indiretta, con soluzioni tecnologicamente avveniristiche, che prevedono l'impiego di sensori e di sistemi di monitoraggio di ventilazione, temperatura, umidità, nonché di video e schermi per la proiezione di cieli, luce solare e paesaggi virtuali ecc., che mirano a riprodurre le caratteristiche naturali come se fossero reali (4).

A fondamento di questa visione, vi è un approccio che si propone come fine un processo di guarigione volto al ripristino dello stato di salute con il contributo di fattori psicologici, ambientali, culturali e sociali, e non soltanto per mezzo di pratiche e strumenti medici. Nella letteratura di area anglosassone, questa idea è espressa con la contrapposizione tra "healing" e "curing", e non trascura il ruolo dell'esperienza *multisensoriale*, quindi non solo della vista, ma altresì del tatto, dell'udito e dell'olfatto: una tesi oggi condivisa interdisciplinariamente, oltre che in medicina, in filosofia e bioarchitettura.

### Bibliografia

- 1) O. Sacks, "Foreword", in *Restorative Commons: Creating Health and Well-being through Urban Landscapes*, a cura di L. Campbell e A. Wiesen, General Technical Report NRS-P-39, Newtonsquare 2009, pp. 1-3.
- 2) Per una rassegna, cfr. S. Totaforti, *Applying Benefits of Biophilic Theory to Hospital Design*, "City, Territory and Architecture", 5, 1, 2018, <https://doi.org/10.1186/s40410-018-0077-5>.
- 3) I. Grazuleviciute-Vileniske et al., *Aging, Living Environment, and Sustainability: What Should be Taken in Account?*, "Sustainability", 12, 2020, 1853, doi:10.3390/su12051853

- 4). E.J. Lee, S.J. Park, *A Framework of Smart-Home Service for Elderly's Biophilic Experience*, *ivi*, 12, 2020, 8572, doi:10.3390/su12208572.

## **PIANO LOCALE CRONICITÀ: UNA FOTOGRAFIA DELL'ARRUOLAMENTO GENERE-SPECIFICA**

*Annamaria Gianti<sup>1</sup>, Elio Laudani<sup>1</sup>, Stefano Bernocco<sup>2</sup>*

1. SCC Distretti Sanitari ASLCN2
2. SC Medicina Generale ASLCN2

**Area tematica:** Modelli organizzativi di Geriatria Sociale

### **Stato dell'arte:**

La patologia cronica è un tratto distintivo dei Paesi a sviluppo economico avanzato, fra cui l'Italia.

La prevalenza è in costante crescita ed è connessa a differenti fattori: invecchiamento della popolazione, aumento della sopravvivenza dovuta al miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie e socio-economiche, agli stili di vita, all'evoluzione delle terapie.

Il quadro sulla cronicità presenta nel nostro Paese varie differenze di genere, correlate principalmente alla differente struttura delle due popolazioni (il comparto femminile è più rappresentato nella categoria degli anziani), che si acquiscono con l'età.

### **Metodi:**

Nell'ambito del Piano Locale della Cronicità, declinazione del più ampio Piano Nazionale della Cronicità, i medici di medicina generale (MMG) dell'ASLCN2 sono stati invitati ad arruolare i loro assistiti inquadrabili come "cronici e/o fragili" in vista dell'invio al *Consultorio Cronicità* (CC). L'arruolamento è avvenuto tramite scheda informatica redatta dai Distretti dell'ASLCN2 disponibile sul portale dei MMG.

La scheda, oltre ai dati anagrafici, richiede anche dati sanitari e sociali genere orientati, in ottemperanza al Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere (attuazione dell'articolo 3, comma 1, Legge 3/2018) del 2019.

Gli item indagati prevedono il tipo di patologia cronica e la sua stadiazione (bronco pneumopatia cronica ostruttiva-BPCO, scompenso cardiaco-ICC, diabete mellito tipo2-DMT2, malattia renale cronica-MRC), il fumo, le misure antropometriche, la terapia farmacologica, lo stato vaccinale (anti-influenzale e anti-pneumococco), esami recenti (emocromo, spirometria, ecocardiogramma); il MMG ha definito per ciascun paziente anche il *grado di fragilità* secondo la scala canadese adottata come riferimento.

### **Risultati:**

Il numero totale degli arruolati sui Distretti di Alba e di Bra è pari a 1333 soggetti, avendo posto come termine per una prima indagine statistico-epidemiologica le registrazioni effettuate entro il giorno 22 febbraio 2020, prima dell'emergenza Covid19.

Si è proceduto con una stratificazione dei dati genere-specifica; considerando i soggetti di età  $\geq 65$  anni, la ripartizione per sesso è di 709 M (53.1%) e 624 F (46.8%); gli over 85 anni risultano 17.5% M e 27.5% F; i soggetti con età  $< 65$  anni non definibili anziani e tuttavia affetti da uno stato di cronicità che necessita cure ed assistenza a lungo termine, risultano essere 16.1% M e 18.2% F.

L'analisi mostra che il dato sulla fragilità è stato compilato per 939/1333 soggetti, pari al 70.4%; la scala prevede 9 gradi progressivi, di cui i gradi 1-3 corrispondono ad uno stato di salute ed autonomia ancora conservato, mentre i gradi  $\geq 4$  spaziano da una situazione di salute e dipendenza relativa (grado 4) fino alla condizione di terminalità (grado 9). A questo ultimo raggruppamento (gradi  $\geq 4$ ) confluiscono il 51.2% delle donne ed il 42.6% degli uomini; questo dato è in linea con la letteratura internazionale che cita il "**paradosso di genere**", cioè una condizione di aspettativa di vita media maggiore nelle donne, tuttavia gravata dalla disabilità.

Nell'ambito della tipologia di malattie croniche registrate dai MMG, la BPCO presenta una prevalenza maschile del 52.3% e femminile del 40.7%; il DMT2 è ripartito in 48.3% F e 51.7% M, ICC 47.3%F, 52.6% M, mentre la MRC è distribuita al 36.3% nel sesso femminile e al 63.7% nel sesso maschile.

Sono state prese in considerazione le frequenti condizioni di *cronicità associate*, che hanno mostrato i seguenti risultati; BPCO + ICC (oppure +

DMT2 o +MRC): 29.1% F e 32.3% M; BPCO+ altre due o tre patologie croniche (es BPCO+ ICC+MRC, oppure presenza di tutte e quattro le cronicità in esame: BPCO+ICC+DMT2+MRC): 14.9% F e 14.8% M.

Analizzando infine i dati relativi alla BPCO, il 72% delle donne ed il 54.7% degli uomini presenta uno stadio di malattia - misurato tramite esame spirometrico, come da Linee Guida GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)- pari a 1 (=lieve: riduzione minore del 20% del volume massimo di espirazione forzata -FEV1- alla spirometria) o 2 (=moderata riduzione:  $50\% \leq FEV1 \leq 80\%$ ), mentre il 19% delle donne ed il 34% degli uomini presenta uno stadio GOLD variabile da 3 (=severa riduzione:  $30\% \leq FEV1 \leq 50\%$ ) a 4 (=molto severa:  $FEV1 \leq 30\%$  dell'atteso).

La mancata compilazione della scheda o l'insufficienza dei dati inseriti non ha permesso l'elaborazione dei dati relativi a fumo, BMI, pressione arteriosa, situazione vaccinale .

### **Conclusioni:**

I dati relativi alla coorte di arruolati fino ad oggi analizzati, mostrano un quadro epidemiologico in linea con le statistiche nazionali, sia per quanto riguarda la fasce di età che per le relative patologie croniche e multimorbidity ad esse associate, anche se la scarsa adesione alla compilazione della scheda di arruolamento nella sua completezza non ci ha permesso di analizzare puntualmente tutti gli item impostati per la presa in carico.

Al fine di ottimizzare il lavoro mirato alla gestione della cronicità nel suo complesso, possiamo stabilire indicatori utili per la valutazione degli interventi: prese in carico reali dal parte del CC, andamento dei tassi di ricovero della coorte, monitoraggio sopravvivenza della coorte (sopravvivenza per classi di fragilità), monitoraggio abbandoni del percorso e motivazione, monitoraggio di accesso alle cure domiciliari ed infine andamento degli accessi in pronto soccorso.

**EXECUTIVE FUNCTIONS AND NEUROCOGNITIVE  
EFFICIENCY ACROSS THE LIFE-SPAN: A NOVEL  
MULTIDIMENSIONAL TOOL FOR NEUROPSYCHOLOGICAL  
SCREENING**

*Davide Crivelli, Martina Sansone, Michela Balconi*

International Research Center for Cognitive Applied Neuroscience (IrcCAN),  
Faculty of Psychology, Catholic University of the Sacred Heart, Milan, Italy

**Area tematica:** Modelli organizzativi di Geriatria Sociale

**State of the art:**

Executive functions (EF) are a set of skills that lie at the core of higher cognition. In particular, they support top-down control and regulation of sensations, emotions, behaviour, and thoughts, and allow for learning and flexible adaptation to the environment, self-monitoring, and self-regulation. Consequently, the integrity and efficiency of EF is associated to different achievements and facets of human life, such as academic and professional attainments, relationship quality, and physical/mental health, and are deemed as protective factors, moderators of quality of life, and precursors for effective global functioning across the life-span. Consistently, neurocognitive impairments and, in particular, EF deficits systematically pair with most psychopathological pictures and represent one of the most common transdiagnostic feature across the lifespan. Namely, executive deficits are the main symptom of various typical disorders of pathological aging, including dementia, and, at the same time, the efficiency level of EF has proved to mitigate the effects of time on cognitive functioning by serving as an additional compensatory resource. Therefore, monitoring of EF in adults and elderly people, both for healthcare screening purposes and in routine assessment during long-stay hospitalization, is a fundamental practice for early detection of functional decline and prompt implementation of targeted neurocognitive empowerment interventions.



**Methods:**

In the present work, we introduce a new multi-dimension tool for rapid EF screening devised to quickly sketch a broad profile of the examinee's strengths and weaknesses in executive functioning and higher cognition. The tool consists of standardised neuropsychological tests aimed at evaluating short and long-term verbal memory functions, working memory, focused attention, cognitive flexibility, verbal and non-verbal fluency, and computerized neurocognitive tasks for the assessment of inhibition skills, executive control, and attention regulation. The first exploratory validation sample was constituted by 56 adult/senior participants (age range: 21-60 years, education range: 8-21). The tool was administered by psychologists experienced in neuropsychology or neuroscience in a single session (mean duration: 45 minutes). All participants gave their written informed consent to take part in the study.

**Main results:**

Statistical regression analyzes have shown that increasing age generally predicts both lower performance on the total number of words recalled on the verbal memory test (both immediate and deferred recall), and a reduction in focused attention. Participants' age also predicts slower reaction times (TR) in the responses to the Stroop task and the Go/No-Go task. Regardless of age, a high level of education predicts a greater number of words recalled on the verbal fluency test. The variability of data as captured by the various performance metrics points out the capability of tests/tasks that constitute the tool to discriminate between different proficiency levels even in a validation sample.

**Conclusion:**

First validation data highlight the sensitivity of the tool components to cognitive changes associated to physiological aging, its applicability in short times, and its cognitive resolution (i.e. the ability to detect and outline an individual profile of strengths and weaknesses across explored cognitive domains), thus suggesting the potential of the proposed tool as a valid neurocognitive screening tool. In its entirety, the multidimensional tool was built to assess, in a short time, the degree of integrity/impairment of high-order EF. The set of tests and tasks that constitutes the tool was selected

based on their relevance, as highlighted by empirical literature, and their diagnostic potential, as highlighted by available psychometric and clinical evidence. In the scenario of cognitive assessment practices, the use of a screening battery created ad hoc for the diagnostic target – possibly followed, if needed, by further in-depth examinations – constitutes, indeed, a good compromise between the accuracy of a complete evaluation and the specificity of an assessment that is completely tailored on the individual patient and that, therefore, may require remarkable clinical experience to be properly set-up.

## THE EARLY DETECTION OF OSTEOPOROSIS IN A COHORT OF HEALTHCARE WORKERS: IS THERE ROOM FOR A SCREENING PROGRAM?

*Carmela Rinaldi*<sup>1,2</sup>, *Sara Bortoluzzi*<sup>1</sup>, *Chiara Airoidi*<sup>1</sup>, *Fabrizio Leigheb*<sup>1,2</sup>,  
*Daniele Nicolini*<sup>1</sup>, *Sophia Russotto*<sup>3</sup>, *Kris Vanhaecht*<sup>4</sup> and *Massimiliano Panella*<sup>1</sup>

1. Department of Translational Medicine, University of Eastern Piedmont (UPO), 28100 Novara, Italy
2. University Hospital "Maggiore della Carità", 28100 Novara, Italy
3. School of Medicine, University of Eastern Piedmont (UPO), 28100 Novara, Italy
4. KU Leuven Institute for Healthcare Policy, 3000 Leuven, Belgium

**Area tematica:** Modelli organizzativi di Geriatria Sociale

### **Abstract:**

Workforce aging is becoming a significant public health problem due to the resulting emergence of age-related diseases, such as osteoporosis. The prevention and early detection of osteoporosis is important to avoid bone fractures and their socio-economic burden.

The aim of this study is to evaluate the sustainability of a screening workplace program able to detect workers with osteoporosis.

The screening process included a questionnaire-based risk assessment of 1,050 healthcare workers followed by measurement of the bone mass density (BMD) with a pulse-echo ultrasound (PEUS) at the proximal tibia in the at-risk subjects. Workers with a BMD value  $\leq 0.783$  g/cm<sup>2</sup> were referred to a specialist visit ensuring a diagnosis and the consequent prescriptions. Any possible association between the outcome variable BMD  $\leq 0.783$  g/cm<sup>2</sup> and the risk factors was evaluated. The costs were calculated with a full costing method.

We identified 60 pathological subjects. We observed increased risks for women, older ages, and menopause ( $p < 0.01$ ). The yearly cost of our

screening program estimated for this study was 8,242 euros, and, considering the fragility bone fracture costs, we hypothesize a considerable economic savings, with a possible positive benefits/cost ratio of 2.07.

We can say that the margin between the investment and results leads to a preference for this type of screening program. Osteoporosis is an occupational health problem, and a workplace screening program could be a cost-effective intervention.

## **CREMONA BESIDE CAREGIVERS: UNA RICERCA PER ASSISTERE CHI ASSISTE**

*Mariarosaria Savarese<sup>1</sup>, Eleonora Gheduzzi<sup>2</sup>, Niccolò Morelli<sup>3</sup>, Rita Bichi<sup>3</sup>, Cristina Masella<sup>4</sup>, Guendalina Graffigna<sup>1</sup>*

1. *EngageMinds HUB – Consumer, Food and Health Engagement Research Centre; Facoltà di Scienze Agrarie, Alimentari e Ambientali - Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano*
2. Dipartimento di Ingegneria Gestionale - Politecnico di Milano
3. Facoltà di Scienze Politiche e Sociali - Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano
4. Dipartimento di Ingegneria Gestionale - Politecnico di Milano

**Area tematica:** Modelli organizzativi di Geriatria Sociale

### **Stato dell'arte**

In Europa la fascia di popolazione over 65 rappresenta il 19% della popolazione, mentre in Italia ha già superato il 22%. Tuttavia, la distribuzione di queste persone non è omogenea sul territorio, ma presenta una maggiore presenza nelle aree rurali dove tale fascia di popolazione ha un alto rischio di esclusione sociale e fragilità (Burholt & Dobbs, 2012). Sebbene siano stati posti per molto tempo in secondo piano, i bisogni delle persone anziane nelle aree rurali sono di primario interesse, soprattutto per la diversità di richieste e di necessità che ci si aspetta di trovare in queste aree rispetto a zone con buona presenza di servizi. In questi contesti, infatti, un ruolo cruciale nell'assistenza agli anziani viene svolto dai caregiver, che si trovano largamente caricati del supporto all'invecchiamento (Sixsmith et al., 2014). Nel 2009 è stato infatti rilevato che in Italia due terzi delle cure necessarie alle persone anziane venivano assicurate da loro parenti (Troisi & Knodratowitz, 2013), anche per garantire alle persone anziane di poter continuare a vivere nei contesti a loro cari, attraverso pratiche di “aging in place” - cioè di invecchiamento attivo nel proprio contesto comunitario di vita (Rodríguez-Rodríguez & Sánchez-González, 2016). In questo scenario,

la provincia di Cremona rappresenta per sue caratteristiche territoriali e sociali un osservatorio privilegiato per studiare le necessità della popolazione anziana e di chi li assiste, anche nell'ottica di promuovere una rappresentazione propositiva e partecipe di questa fase della popolazione alla co-definizione dei servizi e dei prodotti ad essi dedicati. Date queste premesse, l'obiettivo di questo progetto di ricerca è di condurre una mappatura degli stakeholders sul territorio Cremonese, delle risorse presenti e dei bisogni scoperti, al fine di orientare attività di supporto dedicate prioritariamente al target dei caregiver.

### **Approccio metodologico**

A copertura dei suddetti obiettivi si è definito un disegno di ricerca multi-fase e multi-metodo così composto: *Fase 1 - analisi sistematica dei database statistici Istat*, volta a descrivere le caratteristiche socio-demografiche della popolazione anziana cremonese, sia attuale che in trend storico, comparandola con quella nazionale; *Fase 2 - Desk analysis* per identificare i servizi sanitari, socio-sanitari e sociale attivi sul territorio a favore dell'anziano fragile che vive a casa, in termini di ruoli e i professionisti coinvolti, le collaborazioni formali e informali tra professionisti e tra Enti; regimi dietetici proposti agli anziani (i.e. in famiglia nelle RSA, nelle cooperative, nell'ADI...); *Fase 3 - Interviste qualitative biografiche* a stakeholders locali (i.e. rappresentanti Fondazioni, Cooperative, Comuni, RSA, associazioni di volontariato...) riconosciuti per la loro centralità nel rapporto con anziani e caregiver, al fine di approfondire le loro esperienze, l'analisi delle priorità e delle necessità presenti sul territorio.

### **Principali risultati**

I dati demografici confermano la tendenza alla senilizzazione della provincia di Cremona: è la seconda provincia con la percentuale di over 65 della Regione Lombardia, dopo Pavia (Elaborazione Ires L. Morosini su dati Istat, 2019). Negli ultimi venti anni, tale percentuale è cresciuta dal 23,7% nel 2002 al 26,8% di oggi (Istat, 2021). La durata di vita attesa degli anziani cremonesi oltre i 65 anni resta inferiore a quella media lombarda: 22,1 anni nelle donne e 18,4 negli uomini, di cui la maggior parte trascorsi "senza limitazioni funzionali" (Elaborazione Ires L. Morosini su dati Istat, 2019). Tuttavia, nel 2016 il 10,8% degli ultrasessantacinquenni residenti nella

Provincia di Cremona beneficiava di un'indennità di accompagnamento, il 13,8% tra le donne e il 6,9% tra gli uomini di quella fascia di età. Dalla mappatura degli stakeholders sono stati identificati 36 enti del settore sanitario, 35 del terzo settore e 7 istituzioni chiave per lo studio del fenomeno degli anziani e dei loro caregiver. Dalle prime interviste biografiche condotte emerge la necessità di dotarsi di strumenti di mappatura sistematica della fragilità senile; inoltre gli stakeholder sottolineano l'importanza di creare spazi di lavoro multidisciplinari che possano operare nelle diverse aree di cui la fragilità senile si compone (sanitaria, sociale, alimentare, economica, ...).

### **Conclusioni**

I primi risultati confermano il bisogno del territorio cremonese nell'ambito dell'assistenza agli anziani fragili: le attività e le risorse finora messe in campo necessitano di essere orchestrate per operare in maniera efficace e sostenibile per il territorio stesso e per le persone che lo vivono.

## **THE EFFECT OF SOCIAL RELATIONSHIPS ON COGNITIVE DECLINE AMONG OLDER ADULTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF PROSPECTIVE COHORT STUDIES**

*Matteo Piolatto<sup>1</sup>, Federico Bianchi<sup>2</sup>, Matteo Rota<sup>3</sup>, Alessandra Marengoni<sup>4</sup>, Aliakbar Akbaritabar<sup>5</sup>, Flaminio Squazzoni<sup>2</sup>*

1. Ufficio Ricerca Internazionale, Università di Padova
2. Dipartimento di Scienze Sociali e Politiche, Università di Milano
3. Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale, Università di Brescia
4. Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia
5. Max Planck Institute for Demographic Research, Rostock, Germany

**Area tematica:** Modelli organizzativi di Geriatria Sociale

### **State of the art:**

Population ageing and related cognitive decline are a global issue with increased costs for governments, communities, families and individuals. Understanding how to minimise the risk of dementia and postpone its onset in an ageing population by means of better prevention and protection could help to reduce pressures on health care systems and welfare institutions and improve the quality of life of families and caregivers.

A meta-analysis published in 2016 showed that multiple aspects of social relationships are associated with cognitive decline among older adults. Yet, results indicate possible bias in estimations of statistical effects due the heterogeneity of study design and measurements. Here, we first aimed to replicate this meta-analysis by extending it to all relevant publications from 2012 to 2020. Second, we performed a cumulative meta-analysis that allowed us to assess the temporal evolution of the statistical estimates performed in all studies, including those reported in the preview meta-analysis. This was key to provide a more informative picture of the robustness of measurements and methodologies used in this growing field of area. Improving methods and measurements is not only key to increase our capability of assessing causal relationships between social and non-social



factors, thus improving the quality of research design and measurements. It is also important to understand if certain direct or indirect interventions on social factors could be considered either to postpone or reduce the effect of cognitive decline at the population level.

### **Methods:**

This systematic review and meta-analysis was pre-registered and the review protocol can be accessed at <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/> (ID: CRD42019130667). Scopus and Web of Science were searched for longitudinal cohort studies examining structural, functional and combined effects of social relationships. A total of 16,502 entries were first selected. Two authors of this paper independently screened their title and abstract, resulting in 10,460 unique articles. Disagreements were resolved in consensus meetings. Persistent disagreements were resolved by final decision made by other two authors. Following criteria used in the previous systematic review (Kuiper et al., 2016), articles were included if they: (i) were peer reviewed; (ii) reported an association between social relationships measured at baseline and follow-up in a quantitative way; (iii) included a longitudinal prospective cohort study design conducted on the general population. Only articles published in English, German or French were included. Studies considering dementia as outcome were excluded.

We combined Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) using random effects meta-analysis and assessed sources of heterogeneity and the likelihood of publication bias. We also estimated problems of reverse causality.

### **Results:**

We reviewed a total of 10,460 unique titles and abstracts leading to screen 175 full articles. A total of 34 unique publications were selected according to our inclusion criteria. Four of them investigated more than one aspect of social relationships, resulting in 17 papers for structural aspects, 16 papers for functional aspects and 5 for combination of both. Poor social relationships were associated with cognitive decline with increasing precision of estimates compared to previously reviewed studies [(for structural, 17 articles, OR: 1.11; 95% CI: 1.08; 1.14) (for functional, 16 articles, OR: 1.12; 95% CI: 1.05; 1.20) (for combined, 5 articles, OR: 1.15;

95% CI: 1.06; 1.24)]. Yet, results confirm that there is still a considerable level of heterogeneity in the estimation of these statistical effects. After carefully examining this heterogeneity via subgroup analyses, we found that the most probable root-causes of such heterogeneity are certain methodological differences in social and cognitive variable measurements, the geographic characteristics of sampled populations and the follow-up study duration. Meta-regression, cumulative, risk and subgroup analyses showed that the precision of estimations improved mostly due to increased sample sizes.

**Conclusions:**

Our cumulative meta-analysis confirmed that multiple aspects of social relationships are associated with cognitive decline. Yet, there is still evidence of publication bias and relevant information on study design is often missing, which could lead to an over-estimation of statistical effects.

## **L'ADATTAMENTO PSICOLOGICO DEI SOGGETTI AGEING ALLA PANDEMIA DA COVID-19: EVIDENZE DA UNO STUDIO LONGITUDINALE SU SOGGETTI VOLONTARI.**

*Maria Donata Orfei*

MoMiLab Research Unit IMT School for Advanced Studies, Lucca, Italy

**Area tematica:** COVID-19 nell'anziano

### **Stato dell'arte:**

Numerosi studi hanno descritto una buona resilienza emotiva durante il periodo del lockdown dovuto alla pandemia da Covid-19 da parte dei soggetti ageing, tuttavia mancano dati sui periodi successivi. Questo è uno dei primi studi mirati ad indagare le reazioni e l'adattamento psicologico di una popolazione ageing nel periodo successivo al lockdown: durante il periodo di Riapertura (Giugno-Ottobre 2020) e nel periodo della Seconda Ondata (Novembre 2020-gennaio 2021).

### **Approccio metodologico:**

È stata realizzata un'indagine tramite web, cui hanno risposto 949 partecipanti volontari reclutati all'interno di un importante gruppo bancario. I dati sono stati raccolti in forma completamente anonima. L'indagine includeva: 1) un questionario demografico 2) la Positive Affect and Negative Affect Scale per la misurazione dell'affettività positiva e negativa 3) l'Impact of Event Scale-Revised per l'identificazione di reazioni post-traumatiche da stress 4) il General Health Questionnaire per la misurazione di sintomi minori di distress psicologico e 5) la Depression, Anxiety and Stress Scale per la rilevazione di sintomi legati a variazioni di umore, ansia e stress. L'indagine è stata condotta in due momenti: 21 settembre – 9 ottobre 2020 (T1) e 11 gennaio-31 gennaio 2021 (T2). Le variabili in oggetto sono state analizzate a) mettendo a confronto un gruppo ageing (over 45 anni; n=569) e un gruppo non ageing (under 45 anni; n= 380) b) correlando la

variabile età con gli indici psicologici di interesse c) confrontando quattro sotto-gruppi ageing (45-49 anni, 50-54 anni, 55-59 anni, over 60 anni).

### **Risultati:**

Le analisi hanno evidenziato: a) un decremento significativo in entrambi i gruppi dell'affettività positiva nel T2 rispetto al T1 e una relativa stabilità dell'affettività negativa, che negli ageing era significativamente più bassa che nei non ageing b) un significativo innalzamento in entrambi i gruppi dei sintomi di distress psicologico nel T2 rispetto al T1, seppur meno accentuata negli ageing c) un incremento significativo delle reazioni post-traumatiche nel T2 rispetto al T1 in entrambi i gruppi, gli ageing mostrando comunque una suscettibilità significativamente ridotta rispetto ai non ageing. La quota di soggetti che riporta un punteggio al di sopra del cut-off per il disturbo post-traumatico da stress è significativamente più elevata nei partecipanti più giovani che non negli ageing, sia durante la Riapertura (6% e 4% rispettivamente) sia durante la Seconda Ondata (8% e 5%, rispettivamente) d) un innalzamento dei valori di disagio psicologico per entrambi i gruppi nel T2 rispetto al T1. Sia nella Riapertura sia nella Seconda Ondata, il gruppo under 45 riporta manifestazioni minori di disagio psicologico significativamente più evidenti del gruppo over 45. A fronte di ciò, la quota di soggetti ageing che riporta un punteggio al di sopra del cut-off per il distress varia dal 2% al 25% a seconda del metodo di scoring applicato.

Le analisi correlazionali hanno evidenziato che al crescere dell'età diminuiscono i punteggi delle scale di distress psicologico.

I confronti tra i quattro sottogruppi ageing non hanno evidenziato differenze degne di nota, confermando il cut-off dei 45 anni.

### **Conclusioni:**

Questo studio è uno dei primi ad indagare il distress psicologico nella popolazione ageing nel periodo pandemico post-lockdown. I risultati evidenziano una buona resilienza dei soggetti ageing. Ciò si può spiegare in parte con la teoria del *positivity effect*, secondo cui le persone più grandi di età sarebbero dotate di un sistema di regolazione emozionale focalizzato maggiormente sulle emozioni positive e sulla riduzione di quelle negative, anche in situazioni di grave crisi sociale o sanitaria come quella legata al Covid-19. Al contrario, i soggetti più giovani, potrebbero accusare

maggiormente il mancato ritorno alla “normalità” con relative manifestazioni di disagio psicologico più diffuse. A ciò va aggiunto sia che la nostra popolazione ageing era relativamente giovane, essendo la quota di ultrasessantenni pari al 12% degli ageing e l’età massima di 70 anni, sia il fatto che il nostro gruppo ageing era attivo sul piano lavorativo, per cui godeva di una relativa stabilità e sicurezza, al riparo da possibili perdite economiche e minacce di licenziamento.

Nonostante ciò, non si può sottovalutare né la presenza di una quota di soggetti ageing che denuncia delle sequalae psicologiche negative né tantomeno l’incremento nella Seconda Ondata degli indici di distress psicologico in questa popolazione. I nostri dati testimoniano dunque da un lato una buona resilienza psicologica nei soggetti ageing, dall’altro la necessità di monitorare nel tempo lo stato di benessere psicologico in relazione ai rapidi cambiamenti della situazione socio-sanitaria, così da pianificare adeguati interventi salute mentale.

**HEALTHY LIFESTYLE INDEX, FRAGILITÀ E QUALITÀ DI VITA: RISULTATI DI UNA SURVEY CONDOTTA SULLA POPOLAZIONE OVER 60 AI TEMPI DEL COVID**

*Anna Mulasso<sup>1</sup>, Simone Cuomo<sup>2</sup>, Giorgia Micene<sup>3</sup>, Ruben Bertolusso<sup>3</sup>, Emanuela Rabaglietti<sup>4</sup>, Alberto Rainoldi<sup>5</sup>, Laura Marinaro<sup>3</sup>*

1. Dipartimento di Scienze Mediche - Gruppo di Ricerca Funzione NeuroMuscolare, Università di Torino
2. Dipartimento di Scienze Mediche - Gruppo di Ricerca Funzione NeuroMuscolare, Università di Torino
3. Dipartimento di Prevenzione – SSD Epidemiologia, Promozione della Salute e Coordinamento delle attività di prevenzione ASL CN2
4. Dipartimento di Psicologia, Università di Torino
5. Dipartimento di Scienze Mediche - Gruppo di Ricerca Funzione NeuroMuscolare, Università di Torino

**Area tematica:** COVID-19 nell’anziano

**Stato dell’arte:**

L’*active ageing* è il processo che ottimizza le opportunità di salute e si fonda sull’adozione di uno stile di vita sano e attivo, risultando un efficace strumento di prevenzione da promuovere in tutte le situazioni, incluse quelle di emergenza come recentemente verificatesi in seguito all’attuazione delle misure restrittive per il contenimento del virus Sars-CoV-2. Uno stile di vita sano e attivo – durante tutto il ciclo di vita, inclusa l’età anziana – consente il mantenimento di un buon stato di salute fisica e psichica, incide sulle malattie croniche non trasmissibili riducendone l’incidenza e migliora la percezione della qualità di vita. Il presente lavoro intende quindi indagare se l’adozione di uno stile di vita sano e attivo sia una strategia utile ed efficace per promuovere la qualità di vita e contrastare la fragilità nella popolazione over 60 nei periodi in cui vigono misure di contenimento del virus Sars-CoV-2.

### Approccio metodologico:

Nel periodo Dicembre 2020 – Gennaio 2021, a seguito dell'introduzione del DPCM del 4/11/2020 finalizzato a contenere la diffusione del SARS-CoV-2, è stata proposta la *survey* online “Stili di vita, salute e qualità di vita nella popolazione over 60 ai tempi del COVID-19”, approvata dal Comitato di Bioetica dell'Università di Torino. Hanno partecipato allo studio 156 persone over 60 (età media 70 anni, DS=6 anni, range 60-87 anni; 75.6% di genere femminile) residenti in Piemonte. Il campione è stato individuato a partire dai partecipanti al progetto “Argento Attivo: vivere bene oltre i sessanta”. L'*Healthy Lifestyle Index* (HLI; Fukunaga et al., 2020) ha preso in esame i seguenti cinque fattori di rischio modificabili: **BMI** ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ), **attività fisica** ( $> 600 \text{ MET-minuti/settimanali}$ ), **consumo tabacco** (non fumatore o ex-fumatore), **consumo frutta/verdura** ( $\geq 5$  porzioni/giorno), e **assunzione alcol** ( $\leq 2$  unità/giorno per gli uomini e  $\leq 1$  unità/giorno per le donne). Ogni fattore è stato categorizzato in basso rischio (score 1 – aderenza ad uno stile di vita salutare) o rischio elevato (score 0 – assenza di aderenza ad uno stile di vita salutare), ottenendo un HLI compreso tra 0 e 5. La fragilità è stata valutata con la versione italiana del *Tilburg Frailty Indicator* (TFI; Mulasso et al., 2016), prendendo in esame la fragilità totale e i tre domini (fisico, psicologico e sociale). La qualità di vita è stata indagata con lo *Short Form Health Survey – 12 item* (SF12; Ware et al., 1996), considerando la *Physical Component Summary* (PCS) e la *Mental Component Summary* (MCS). Sono state condotte analisi descrittive e di regressione lineare utilizzando il software statistico SPSS.

### Principali risultati:

Il 2.6% (n=4), il 27.6% (n=43), il 37.2% (n=58), il 26.9% (n=42) e il 5.7% (n=9) dei partecipanti presenta, rispettivamente, uno score HLI di 5, 4, 3, 2 e 1 punti. Per quanto riguarda i singoli fattori dell'HLI, il 57.1% (n=89), il 67.3% (n=105), l'86.5% (n=135), il 13.5% (n=21), e il 69.9% (n=109) dei partecipanti risulta adottare uno stile di vita salutare rispettivamente per BMI, attività fisica, consumo tabacco, consumo frutta/verdura, e assunzione alcol. I modelli di regressione lineare, controllando per età e genere dei partecipanti, mostrano l'influenza dell'HLI sulla PCS ( $F_{(3,152)}=4.77$ ,  $p=0.003$ ;  $\beta=0.215$ ) e sulla fragilità ( $F_{(3,152)}=5.95$ ,  $p<0.001$ ;  $\beta=-0.161$ ), in particolare sulla fragilità fisica ( $F_{(3,152)}=5.18$ ,  $p=0.002$ ;  $\beta=-0.207$ ). Non sono invece emerse relazioni significative dell'HLI con la MCS, la fragilità psicologica e

la fragilità sociale. I risultati mostrano quindi che l'adozione di uno stile di vita sano e attivo possa avere un impatto positivo sulla componente fisica della qualità di vita e permetta di contrastare la fragilità (fisica).

### **Conclusioni:**

Nel momento in cui vigono importanti restrizioni che influenzano la quotidianità dell'individuo, il mantenimento di uno stile di vita sano e attivo svolge un'azione preventiva su qualità di vita e fragilità, promuovendo la prima e contrastando la seconda. Tale esito sottolinea l'importanza di un adattamento delle strategie di promozione di uno stile di vita sano e attivo nella popolazione over 60 durante i periodi di restrizione, tenuto conto dello stato di maggiore fragilità fisica, psichica e sociale che caratterizza fisiologicamente questa fascia della popolazione.

### **Riferimenti bibliografici**

Fukunaga, A., Inoue, Y., Chandraratne, N., Yamaguchi, M., Kuwahara, K., Indrawansa, S., et al. (2020). *Healthy lifestyle index and its association with hypertension among community adults in Sri Lanka: A cross-sectional study*. Plos one, 15(1), e0226773.

Mulasso, A., Roppolo, M., Gobbens, R. J., & Rabaglietti, E. (2016). *The Italian version of the Tilburg Frailty Indicator: analysis of psychometric properties*. Research on aging, 38(8), 842-863.

Ware Jr, J. E., Kosinski, M., & Keller, S. D. (1996). *A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity*. Medical care, 220-233.



## GLI ANZIANI IN QUARANTENA: NARRAZIONE SUL CONFORTO DEL CIBO

*Roberto Stefano Moro<sup>1</sup>, Angela Lucia Fogliato<sup>2</sup>, Ernestina Parente<sup>3</sup>*

1. Educatore professionale socioculturale, Socialmente palestra cognitiva, Chieri, Socio S.I.Pe.M. Sezione Piemonte e Valle d'Aosta
2. Logopedista, A.O.U. Città della Salute e Scienza di Torino, presidio CTO, Direzione Sanitaria, Socia S.I.Pe.M. Sezione Piemonte e Valle d'Aosta
3. Docente di Pedagogia Università di Torino, Socia S.I.Pe.M. Sezione Piemonte e Valle d'Aosta

**Area tematica:** COVID-19 nell'anziano

### **Stato dell'arte**

Il valore della narrazione è uno strumento professionale rilevante. Il Covid ha creato un contesto esistenziale unico.

E' stato analizzato il racconto di Roberto, S.I.Pe.M Piemonte, volontario CRI, che durante il lockdown pandemico, si è adoperato nella consegna di viveri a domicilio alle persone in quarantena. Successivamente è stata fatta una valutazione della narrazione secondo i parametri della Medicina Narrativa da cui sono emerse interessanti riflessioni.

### **La narrazione di Roberto**

L'esperienza di Volontario CRI ha rappresentato una straordinaria opportunità per riflettere sull'importanza del cibo come conforto per gli anziani nella realtà italiana.

#### *Cibi e bevande*

1. i cittadini redigevano le liste della spesa
2. le richieste erano elencate con precisione: marca, grammatura, requisiti (aglio biologico italiano mezzo kg., da consumare in giornata

*“Mangio solo roba fresca!”*)

3. indicazione del negozio presso il quale fare gli acquisti.

*Contesto*

1. lunghe code ai supermercati, inizialmente senza precedenze
2. imprescindibile necessità di completare le consegne ad un'ora precisa
3. disorientamento dei Volontari dovuto alla scaffalatura dei prodotti, diversa per ogni negozio.

*Reazioni avverse iniziali*

1. sconcerto per le “pretese” dei cittadini, giudicate eccessive e fuori luogo nel contesto
2. sostituzione di prodotti non rinvenuti con altri valutati simili, anche nel prezzo, senza previa consultazione telefonica degli interessati
3. gentili inviti ad aumentare le quantità, per evitare spese “troppo” frequenti.

*Mi fermo a pensare e narro a me stesso*

1. lista della spesa come unica possibilità residua di scelta, in un momento in cui altri decidevano
2. cucina come esercizio delle proprie abilità e passatempo
3. cibo come rievocazione del proprio contesto geografico e familiare
4. cibo come narrazione di momenti conviviali.

*Effetti narrativi: azioni rafforzate di cura*

Ogni volta che non trovavo i prodotti elencati nelle liste, mi informavo sulla data prevista degli arrivi e chiamavo le persone per informarle sui tempi di attesa e valutare eventuali prodotti sostitutivi. Sovente i cittadini preferivano attendere il cibo prescelto e motivavano la loro scelta con saporite aneddotiche famigliari. In questo modo le persone non soltanto non hanno dovuto rinunciare alle proprie abitudini alimentari ma hanno potuto presidiare le proprie scelte individuali, continuando a rifornirsi nei luoghi frequentati precedentemente, a garanzia di poter trovare gli stessi prodotti, quelli che ingolosiscono. I tre pasti principali e le merende sono stati allietati dalle stesse leccornie; chi mangiava roba fresca, anche se confinato in casa, ha potuto continuare a farlo. La preparazione dei pasti ha scandito le giornate

anche di chi si è ritrovato solo.

### **Approccio metodologico**

L'approccio narrativo permette di dare un senso ad esperienze, che nel momento in cui sono vissute possono apparire non comprensibili e giudicanti o inibire i processi evolutivi nelle persone. La riflessione narrativa apre ad altre interpretazioni offrendo strumenti gestionali concreti della vita delle persone.

### **Risultati**

Il racconto si sviluppa attraverso la narrazione dell'esperienza in tre fasi: il tipo di richieste, il contesto e l'effetto dello strumento narrativo.

Emergono due filoni narrativi.

Il primo, relativo al volontario mirato a colmare i vuoti: bisogni primari, relazionali, affettivi, edonistici. Narrando le situazioni occorse, la sua capacità di accoglienza e relazione con i richiedenti si rafforza e amplia lo spettro dei significati, qualificando il suo ascolto, fondamentale nella cura della persona, restituendo identità, autonomia in un contesto ansiogeno.

Il secondo relativo all'esperienza vissuta dalle persone anziane legata alle loro routine, ai bisogni e poche certezze, in un contesto inibente le possibilità comunicative, di scambio sociale e conseguente deprivazione cognitiva. Le brevi richieste, telefoniche e/o cartacee rappresentano narrazioni che rendono possibile manifestare identità biografica, cultura, origini, e approccio qualitativo ed etico verso il cibo.

### **Conclusioni**

La riflessione narrativa permette di potenziare l'approccio relazionale mediato dal cibo, parte del nostro patrimonio culturale. Emerge il suo valore nella costruzione dell'identità, divenuto nuovamente un elemento fondamentale, essenziale e non sostituibile di conforto per le persone. Poter avere un determinato cibo, e solo quello, ha reso possibile mantenere attiva ed integra l'identità attingendo energie per fronteggiare la situazione piuttosto "tragica e indicibile".

Tre aspetti salienti:

- l'aspetto cognitivo: col cibo, le persone hanno mantenuto attive e allenate alcune funzioni cognitive attivando abilità di problem solving, mnesiche e linguistiche
- il potente potere evocativo del cibo, capace di richiamare alla memoria scene di convivialità comunicativa e sociale contrapposte affettivamente al pasto consumato in solitudine
- la dimensione etica svolta dall'azione di volontariato, svolta per spirito civico e solidale ma soprattutto di sostegno e cura; il valore etico del cibo e della sua preparazione.

Narrare a se stessi favorisce interpretazioni arricchenti, emozioni e percezioni acquisiscono nuovi significati. Il metodo narrativo è utile per sviluppare e riflettere sulle dinamiche relazionali e comunicative con l'anziano per ripensare ad alcune modalità esecutive. Auspicabile un confronto con esperienze similari.

## **DNC DOVUTO A COVID-19: LE SEQUELE COGNITIVE DEL CORONAVIRUS**

*Davide Minniti<sup>1</sup>, Alessandro Bonansea<sup>2</sup>, Carmelo Labate<sup>3</sup>, Federica Gallo<sup>4</sup>, Evelin Ramonda<sup>5</sup>*

1. Direttore Sanitario ASL TO3 Regione Piemonte.
2. Direttore SC Psicologia, ASL TO3, Regione Piemonte.
3. Direttore SC.Neurologia Ospedale Agnelli di Pinerolo, ASLTO3 Regione Piemonte.
4. SS Psicologia Clinica AF Psicogeriatrics, ASL TO3 Regione Piemonte.
5. SS Psicologia Clinica AF Psicogeriatrics, ASL TO3 Regione Piemonte.

**Aree tematiche:** COVID-19 nell'anziano.

### **Stato dell'arte:**

La natura e la sintomatologia della SARS-CoV-2 è sotto esame in tutto il mondo, così come le sue complicanze cliniche e le differenti risposte immunitarie. Oltre ad influenzare il sistema respiratorio, cardiovascolare e metabolico, nel 36,4% sono presenti sintomi inerenti il SNC: a)sintomi di base (cefalea, vertigini, disturbi dello stato di coscienza, atassia, manifestazioni epilettiche, stroke); b)nel 40%-60%, sintomi di origine neuro-periferica (ipo/ageusia, ipo/anosmia, neuralgia); c)sintomi da danno muscolare scheletrico, con danno epatico e renale. L'infezione nasale e l'iposmia potrebbero avere un accesso diretto al SNC, con manifestazioni di tipo neurologico. La prevalenza, l'incidenza e il decorso clinico saranno più chiari nel tempo, attraverso studi di natura epidemiologica, così come le conseguenze neurologiche e cognitive, di cui ad oggi abbiamo ancora pochissime informazioni.

Il progetto verrà svolto presso l'ASL TO3 SC Psicologia SS Psicologia Clinica AF Psicogeriatrics e Neuropsicologia, nelle rispettive sedi di Pinerolo e Grugliasco.

**Approccio metodologico:**

I soggetti con deficit di tipo cognitivo, verranno individuati e reclutati presso l'ASL TO3, Ospedali di Pinerolo e Rivoli, in collaborazione con SS Neurologia di Pinerolo e di Rivoli e SC Fisiatria. Verranno inoltre inclusi i pazienti seguiti presso il domicilio, segnalati dal medico di famiglia per alterazioni neuropsicologiche.

I criteri di esclusioni previsti sono: età inferiore ai 18 anni, disturbi psichiatrici, disabilità intellettiva.

Al fine di avere un profilo cognitivo completo, i pazienti verranno sottoposti a valutazioni neuropsicologiche, con follow up programmati nel tempo: baseline ( $t_0$ ), 3 mesi ( $t_1$ ), 6 mesi ( $t_2$ ) e 12 mesi ( $t_3$ ); verranno effettuati il colloquio clinico anamnestico e valutazione neuropsicologica formale composta come segue:

- test screening (MoCA);
- apprendimento e memoria (Digit Span forward and backward, Apprendimento parole non correlate semanticamente);
- abilità attentive complesse (TMT A e B, Test di Stroop);
- funzioni esecutive (Frontal Battery Assessment);
- linguaggio (Fluenza fonemica e semantica).

Contestualmente, verrà valutato lo stato emotivo del soggetto, con particolare attenzione all'asse timico e ai correlati di natura post-traumatica, attraverso: colloquio clinico, Zung Rating Scale, SF-12 e ITQ per valutazione PTSD.

**Principali risultati:**

La valutazione e il monitoraggio neuropsicologico permetteranno di determinare e quantificare le eventuali sequele neuropsicologiche e psicologiche a breve e a lungo termine; inoltre, consentiranno il supporto psicologico e neuropsicologico per eventuali sintomi persistenti nella fase post-dimissione.

**Conclusioni:**

Lo studio consentirà di valutare e monitorare la quantità e la tipologia di decadimento cognitivo causato dal COVID-19. I dati emersi potranno

fornirci con maggiore esattezza l'andamento dei sintomi cognitivi e l'impatto sulla qualità di vita, nonché i possibili costi che potrebbero ricadere sul SSN. Inoltre, potrebbero fornire dati sull'eziologia dei disturbi, per strutturare un'eventuale protocollo preventivo.

## **TELE-NEUROPSICOLOGIA. LA VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA IN UN CONTESTO DI SMARTWORKING, DURANTE L'EMERGENZA COVID-19. L'ESPERIENZA DELL'ASL TO3.**

*Davide Minniti<sup>1</sup>, Alessandro Bonansea<sup>2</sup>, Federica Gallo<sup>3</sup>, Evelin  
Ramonda<sup>4</sup>*

1. Direttore Sanitario ASL TO3 Regione Piemonte.
2. Direttore SC Psicologia, ASL TO3, Regione Piemonte.
3. SS Psicologia Clinica AF Psicogeriatría, ASL TO3 Regione Piemonte.
4. SS Psicologia Clinica AF Psicogeriatría, ASL TO3 Regione Piemonte.

**Aree tematiche:** COVID-19 nell'anziano.

### **Stato dell'arte:**

Il progetto di tele-neuropsicologia è stato avviato durante l'emergenza sanitaria da COVID-19, presso l'ASL TO3 SC Psicologia SS Psicologia Clinica AF Psicogeriatría e Neuropsicologia, nelle rispettive sedi di Pinerolo e Grugliasco.

Nello specifico, la valutazione neuropsicologica rivolta a pazienti affetti da DNC Maggiore e Lieve e il sostegno psicologico rivolto ai caregiver, sono stati effettuati tramite modalità telematica. Questa procedura è stata pensata all'interno di un contesto di smartworking, per ridurre le limitazioni date dal distanziamento e dalla sospensione delle visite in presenza.

Il sostegno psicologico ai familiari ha permesso di contenere l'aumento dei disturbi comportamentali dovuti alla solitudine. E inoltre, ha consentito di mantenere una buona collaborazione con gli altri specialisti e di ridurre le liste di attesa.

### **Approccio metodologico:**

La valutazione neuropsicologica e il sostegno psicologico sono stati effettuati tramite video-chiamata o telefonata.



La valutazione neuropsicologica è avvenuta tramite strumenti testistici selezionati in modo da conservare le loro caratteristiche di affidabilità e validità.

È stato inoltre ideato “ad hoc” un modulo per l’autorizzazione ed il trattamento dei dati sensibili.

### **Principali risultati:**

Il campione è costituito da 51 pazienti, affetti da DNC Lieve e Maggiore, da disturbi del neurosviluppo e dai loro caregivers. Il campione è così distribuito: (22 uomini e 11 donne), età media  $56 \pm 23$  anni e scolarità pari a 10.7 anni ( $\pm 4.20$ ). Sono state effettuate 33 valutazioni neuropsicologiche e sono stati presi in carico 18 caregivers.

Il trattamento effettuato ha portato, nella maggior parte dei casi, ad un miglioramento del quadro psichico e comportamentale.

### **Conclusioni:**

In base all’esperienza clinica maturata, in accordo a quanto descritto in letteratura, l’indagine cognitiva in video-chiamata è efficace ed attendibile.

Tale modalità ha consentito di sostenere le persone trattate migliorandone il benessere soggettivamente percepito e ha rappresentato una modalità per contenere le liste di attesa. Infine potrebbe costituire un’eventuale esperienza pilota al termine dell’emergenza sanitaria, per i pazienti non trasportabili o con difficoltà di accesso alle cure.

## **PREVALENZA E FATTORI DI RISCHIO DELL'INSORGENZA DI PSICOSI ACUTA NEI PAZIENTI ANZIANI OSPEDALIZZATI PER INFEZIONE DA SARS-COV-2: STUDIO RETROSPETTIVO**

*Lucio Boglione<sup>1</sup>, Federica Poletti<sup>2</sup>, Roberta Moglia<sup>2</sup>, Roberto Rostagno<sup>2</sup>, Marco Cantone<sup>2</sup>, Maria Esposito<sup>2</sup>, Silvio Borrè<sup>2</sup>*

1. Università del Piemonte Orientale
2. ASL VC

**Area tematica:** COVID-19 nell'anziano.

### **Stato dell'arte**

Le attuali conoscenze in merito all'infezione da virus SARS-CoV-2 con interessamento polmonare indicano il frequente coinvolgimento sistemico con insorgenza di complicanze a breve e medio termine e una elevata mortalità nei pazienti con età maggiore di 75 anni. Di particolare interesse è la prevalenza di disturbi psichiatrici ad insorgenza acuta durante la malattia che può essere legata al tropismo virale e al suo effetto sul sistema nervoso centrale ma anche a componenti esterne come il tipo e la lunghezza del ricovero, la necessità di ventilazione non-invasiva, l'isolamento, la mancata percezione della realtà circostante.

### **Approccio metodologico**

L'obiettivo di questo studio retrospettivo è quello di individuare la prevalenza dei casi di psicosi acuta insorta durante la degenza ospedaliera in pazienti anziani ricoverati presso il nostro centro di malattie infettive dell'ospedale di Vercelli in seguito alla malattia COVID-19 nel periodo compreso fra marzo 2020 e giugno 2021. Criterio di inclusione: insorgenza di psicosi acuta durante il ricovero. Obiettivo ulteriore è la determinazione dei principali fattori di rischio per l'insorgenza di questa manifestazione e la mortalità in questo gruppo di pazienti.

## Risultati

Da una coorte di 566 pazienti con diagnosi di COVID-19 e ricoverati nel nostro ospedale abbiamo isolato 188 casi (33%) di insorgenza documentata di psicosi acuta durante la degenza.

Fra questi 171 (30.2%) sono pazienti con età  $\geq 70$  anni. In 13 soggetti (7.6%) è documentata una storia di pregressa malattia psichiatrica con necessità di ricoveri e trattamenti con farmaci antipsicotici, mentre nei restanti non sono descritti fattori di rischio per patologia psichiatrica.

In 100 soggetti l'insorgenza della psicosi acuta è avvenuta durante la ventilazione non-invasiva (58.4%), in 18 (10.5%) in seguito a ricovero in terapia intensiva, in 10 (5.8%) in seguito a comparsa di aritmie cardiache.

Nei 100 soggetti con insorgenza durante la ventilazione è stato necessario attuare misure di contenzione (81), sedazione profonda con midazolam (51), politerapia con neurolettici e stabilizzatori dell'umore (97). La valutazione psichiatrica è stata effettuata in 91 soggetti (53.2%).

La mortalità osservata è stata di 78 deceduti in questo gruppo di pazienti (36.9%). I principali fattori di rischio individuati per l'insorgenza della psicosi acuta sono stati: la necessità di ventilazione non-invasiva (OR=5.566; 95% CI: 1.226-13.884;  $p=0.022$ ); la terapia steroidea per  $>10$  giorni (OR=1.669; 95%CI: 1.241-13.884;  $p=0.036$ ) e la durata dell'ospedalizzazione  $>10$  giorni (OR=2.217; 95% CI: 1.917-11.914;  $p=0.006$ ).

## Conclusioni

L'insorgenza di psicosi acuta nel paziente anziano ospedalizzato per COVID-19 è un problema clinicamente rilevante che incide significativamente sulla gestione clinica del malato e sulla mortalità. Si riduce la compliance alla ventilazione, si rendono necessarie sedazione profonda e contenimento fisico con conseguente riduzione della velocità di guarigione. I fattori di rischio principali individuati sono: ventilazione non-invasiva, terapia corticosteroidica e tempo prolungato di degenza.

## **LO SVILUPPO DI DANNO RENALE ACUTO AUMENTA IL RISCHIO DI MORTALITÀ INTRAOSPEDALIERA E DI SEQUELE DI DISFUNZIONE D'ORGANO POST-RICOVERO NEI PAZIENTI COVID-19 ANZIANI.**

*Vincenzo Cantaluppi<sup>1</sup>, Umberto Morosini<sup>1</sup>, Erika Naso<sup>2</sup>, Pier Paolo Sainaghi<sup>1</sup>, Mattia Bellan<sup>1</sup>, Ravindra L. Metha<sup>3</sup>, Marita Marengo<sup>2</sup>*

1. Università del Piemonte Orientale, AOU Maggiore della Carità, Novara
2. SC Nefrologia e Dialisi, ASLCN1, Cuneo
3. University of California, San Diego, USA

**Area tematica:** COVID-19 nell'anziano

### **Background:**

Il danno renale acuto (AKI) è una complessa sindrome caratterizzata da un'improvvisa riduzione della funzionalità renale legata a multiple cause (ischemia, tossicità, sepsi). L'età avanzata e la presenza di comorbidità (ipertensione, diabete, dislipidemia, obesità, etc.) rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo di AKI. Dal punto di vista epidemiologico, lo sviluppo di AKI durante l'ospedalizzazione conduce a un aumento della mortalità e alla possibile progressione verso la malattia renale cronica (CKD), con un conseguente aumento del tasso di ospedalizzazione e della spesa sanitaria. Questi elementi sono risultati presenti anche nei pazienti COVID-19: infatti, nonostante l'infezione da SARS-CoV-2 sia una patologia primitivamente polmonare, lo sviluppo di un'inflammatione sistemica e l'innescò delle cascate della coagulazione e del complemento portano a un'insufficienza multi-organo tra cui AKI è la complicanza più frequente.

### **Scopi dello studio:**

1. Valutare l'incidenza di AKI stratificata per età e comorbidità in base ai criteri KDIGO per valori di creatininemia nei pazienti COVID-19.
2. Comparare l'incidenza di AKI in COVID-19 con i dati di AKI pre-pandemia in 2 ospedali (AOU Novara, ASL CN1).
3. Istituire un ambulatorio post-

COVID-19 AKI per valutare le disfunzioni d'organo. 4. Istituire una biobanca di campioni biologici (plasma, urina, saliva) a scopo di *biomarker discovery* delle disfunzioni long COVID.

### **Metodi:**

L'incidenza di AKI è stata determinata per gli anni 2018-2021 incrociando i dati ottenuti dal Laboratorio (creatininemia) con quelli amministrativi derivati dalle schede di dimissioni ospedaliere (SDO) e costruendo algoritmi dedicati in accordo con le Linee Guida KDIGO e con gli studi osservazionali della Società Italiana di Nefrologia e di University of California San Diego. È stato poi avviato uno studio prospettico basato sulla istituzione di un ambulatorio post-AKI mirato a valutare la funzione renale (creatinina, eGFR), polmonare (DLCO in spirometria), muscolare (SPPB, 2-minute walking test) e psicologica (test per sintomi da stress post-traumatico) nei pazienti COVID-19 AKI vs. NO AKI. Inoltre, è stata istituita una biobanca per valutazione di biomarkers di progressione da AKI a CKD quali NGAL, KIM-1, DKK-3, CCL-14 e presenza del marker staminale CD133 sugli esosomi urinari.

### **Risultati:**

Abbiamo eseguito una prima analisi di incidenza di AKI pre-pandemia nel biennio 2018-2019 su 26214 ricoveri: l'incidenza di AKI si attestava globalmente intorno al 18% (classe KDIGO 1 per 10%, 2 per 5% e 3 per 3%). L'età mediana è risultata essere 70 anni: il 60% dei pazienti AKI aveva un'età > 70 anni vs. 46.7% nel gruppo NO AKI. La mortalità intraospedaliera era il 3.5% nel gruppo NO AKI vs. circa il 15% nel gruppo AKI con un incremento significativo negli stadi KDIGO 2 e 3. L'analisi su 1020 ricoveri di pazienti COVID-19 nel 2020-2021 ha mostrato un aumento significativo dell'incidenza di AKI (37% totale, 20% classe KDIGO 1, 11% per la 2, 6% per la 3). L'età mediana era di 71 anni confermando la presenza di un'età >70 anni in più del 60% dei casi. La mortalità dei pazienti COVID-19 AKI è risultata significativamente incrementata rispetto al gruppo NO AKI e più che raddoppiata anche rispetto ai valori dei pazienti AKI pre-pandemia, sempre in correlazione all'età e alla presenza di comorbidità. In seguito, 238/1020 pazienti sono stati avviati al follow-up ambulatoriale a 6 e 12 mesi post-ricovero: ad entrambi i time points, i pazienti COVID-19 AKI mostravano dati peggiori di funzionalità respiratoria (DLCO<80%),

muscolare ed ai test di risposta allo stress post-traumatico. La funzionalità renale (eGFR) risultava già diminuita nella popolazione post-COVID-19 anziana che non aveva sviluppato AKI durante il ricovero, ma un calo ancora più significativo di eGFR si riscontrava nella coorte AKI. Infine, i pazienti COVID-19 AKI mostravano livelli elevati di biomarkers urinari di danno (NGAL, KIM-1, DKK-3, CCL-14) e una riduzione di CD133 esosomiale, a testimonianza di una potenziale persistenza di AKI e di progressione verso CKD.

**Conclusioni:**

AKI rappresenta la complicanza più frequente dopo l'insufficienza respiratoria nei pazienti COVID-19. L'incidenza di AKI è maggiore nella popolazione COVID-19 anziana (>70 anni) e correla con un aumento della lunghezza del ricovero ospedaliero e della mortalità. A distanza di un anno dal ricovero i pazienti AKI mostrano un peggioramento della funzione renale e la persistenza di alterazioni della funzione polmonare e muscolare. I pazienti COVID-19 anziani con AKI necessitano di una particolare attenzione durante l'ospedalizzazione e nel follow-up post-ricovero.

## **COVID-19 COLLATERAL DAMAGE: PSYCHOLOGICAL DISTRESS AND BEHAVIORAL CHANGES AMONG OLDER ADULTS DURING THE FIRST OUTBREAK IN STOCKHOLM, SWEDEN**

*Giorgi Beridze<sup>1</sup>, Federico Triolo<sup>1</sup>, Giulia Grande<sup>1</sup>, Laura Fratiglioni<sup>1,2</sup>, Amaia Calderón-Larrañaga<sup>1</sup>*

1. Aging Research Center, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet-Stockholm University, Sweden
2. Stockholm Gerontology Research Center, Stockholm, Sweden

**Area tematica:** COVID-19 nell'anziano

### **Introduction:**

During the first wave of the COVID-19 pandemic, Swedish public health authorities provided recommendations for 70+ year old people. They were strongly encouraged to self-isolate but remain physically active in a safe manner. This study aimed to explore the indirect, negative effects of COVID-19 restrictions (collateral damage) by exploring to what extent adherence to such recommendations might have impacted the lives and health of older adults living in central Stockholm.

### **Methods:**

An *ad-hoc* phone questionnaire was administered by trained staff between May and June 2020 to a random sample of older adults 68+ years old (n=1231), who had attended the regular follow-up assessment of the longitudinal Swedish National study on Aging and Care in Kungsholmen (SNAC-K) during 2016-2019. We explored three dimensions of collateral damage, namely psychological distress (feelings of worry, stress and loneliness), reductions in social and physical activities, and reductions in medical and social care use. Logistic regression models were used to test the association between age, sex, education and living arrangement, and the risk of collateral damage.

**Results:**

Vast majority of participants adhered to the recommendations, with over three quarters practicing self-isolation (n=928). Half of the sample reported psychological distress, 55.3% reported reductions in social or physical activity, and 11.3% reported decreased medical or social care use. Over three quarters of participants were affected by at least one of the three collateral damage dimensions. Female sex was the strongest sociodemographic predictor of individual as well as co-occurring dimensions of collateral damage.

**Conclusions:**

COVID-19 and its restrictions during the first half of 2020 have had a negative effect on the health and lives of a majority of elderly living in central Stockholm. Women were at a particularly higher risk of these negative consequences. We emphasize the need for predefined, evidence-based interventions to address these negative consequences.



## DIETARY OXYSTEROLS MAY AFFECT INTESTINAL BARRIER AND DISRUPT IMMUNE HOMEOSTASIS.

*Noemi Iaia<sup>a1</sup>, Daniela Rossin<sup>a</sup>, Barbara Sottero<sup>a</sup>, Giuseppe Zeppa<sup>b</sup>,  
Giuseppe Poli<sup>a</sup>, Fiorella Biasi<sup>a</sup>.*

<sup>a1</sup> Dept. Clinical and Biological Sciences, University of Turin, San Luigi Hospital, Orbassano, Italy, 3400593308, noemi.iaia@unito.it

<sup>a</sup> Dept. Clinical and Biological Sciences, University of Turin, San Luigi Hospital, Orbassano, Italy.

<sup>b</sup> Dept. Agricultural, Forestry, and Food Sciences (DISAFA), Grugliasco (Turin), Italy.

**Area tematica:** Immunosenescenza

### State of the art

Eating habits are now considered as important factors in controlling intestinal mucosa function that dynamically acts in maintaining intestinal integrity and immune homeostasis, a critical point especially during aging.

A diet rich in animal fat may contain high amounts of cholesterol oxidation products (oxysterols), all of not enzymatic origin, generated by the not regulated reaction with a variety of oxidant species and conditions. The consequent inflammatory state is a potent promoter of chronic disease processes, the incidence of which is steadily increasing with age.

In this context, the preparation of foods rich in antioxidant polyphenols might be an important strategy to contribute to the prevention of intestinal damage in aging.

We deepened the role of dietary oxysterols in affecting intestinal barrier associated with their capability to affect signaling pathways of immune and inflammatory responses, which can lead to cell layer and extracellular matrix destabilization.

Furthermore, hot topic of this century is the pressing demand for industrial food waste valorization.

Thanks to the collaboration with the Department of Agricultural Forestry and Food Sciences (DISAFA) we had the opportunity to verify the bio-efficacy of cocoa by-products, such as cocoa bean shell, in preventing intestinal damage.

## **Methods**

Studies were performed “in vitro” in differentiated CaCo-2 cells that mimic the enterocyte monolayer. The increase in Toll-like receptors (TLR) 2 and 4, which are activated in response to pro-inflammatory luminal antigens, and in cytokine production in the mucosal monolayer in the presence of the main oxysterols, in mixture as in cholesterol-rich foods, were evaluated. The intestinal barrier damage was analyzed in terms of Matrix Metalloproteinases (MMP) activation, Tight Junctions production and cell redistribution, as well as apoptotic molecule dysregulation.

Cells were also pretreated with extracts from cocoa bean shell to detect their capability to prevent oxysterol-dependent damage.

## **Results**

The mixture of dietary oxysterols was able to activate immune response and modulate the inflammatory pathway, thus leading to cell monolayer derangement with the alteration of intestinal permeability and cell death. Cell pretreatment with cocoa bean shell extracts prevented the gut integrity damage associated with immune/inflammatory reactions triggered by oxysterols, mainly because of their high polyphenol content, in particular flavonoids.

## **Conclusions**

The main messages stemming from this study are: i) the importance of a suitable dietary composition in the maintenance of intestinal immune homeostasis and in the management of related chronic diseases; ii) the great beneficial potential of cocoa by-products to be used as polyphenol-enriched functional food ingredients; iii) the latter approach representing a clear example of sustainable circular economy as example of food waste valorization.

## AGING AND BIOBANK DURING COVID-19 PERIOD

*Eleonora Mazzucco<sup>1</sup>, Valentina Bettio<sup>2</sup>, Annamaria Antona<sup>1</sup>, Marco Varalda<sup>1</sup>, Giovanni Leo<sup>1</sup>, Jacopo Venetucci<sup>1</sup>, Marcello Manfredi<sup>1</sup>, Daniela Capello<sup>1</sup>*

1. Department of Translational Medicine, Centre of Excellence in Aging Sciences, University of Piemonte Orientale, Novara
2. UPO Biobank, 1 Department of Translational Medicine, Centre of Excellence in Aging Sciences, University of Piemonte Orientale, Novara

**Area tematica:** Immunosenescenza

### **State of the art:**

People worldwide are living longer, but the expanded lifespan of the aging population is accompanied by increased chronic diseases and disability rate that might potentially reduce the length of a healthy life span. Moreover, the complex social and medical costs presented by an expanded unhealthy aging population are continually rising and represent an ever-growing challenge.

Aging is the time-dependent physiological functional decline that affects most living organisms. Aging arises from the failure of coordination of biochemical pathways and cellular processes that form a biological network across multiple tissues and cellular constituents with alterations accumulating over time along with a reduction in biological fitness. This condition represents a difficult challenge toward the homeostatic regulation of metabolism, and is exacerbated by a drastically diminished capacity to appropriately regulate stress response pathways in older individuals (inflammaging and allostatic overload). Moreover, the prevailing common opinion is that inflammaging and immunosenescence are strictly connected and that the immunosenescence, defined as the alterations in the immune system associated with age, is mainly driven by the most marked changes occurring with aging.

Today, Biobanks are key players in supporting the research and discovery of molecular biomarkers of aging, inflammaging and immunosenescence.

Indeed, Biobanks, as organized entities responsible for the management of biological resources, are a valuable and efficient tool for diagnostic and therapeutic purposes, by collecting both biological samples and associated data.

UPO Biobank is active from April 2020 and supports different research projects related to the Covid-19 pandemic and to the aging process, with a focus on the biological and molecular markers connected to healthy and unhealthy aging.

### **Methodological approach:**

Up to now, UPO Biobank is involved in different research projects, focused on i) to investigate the physiological and pathological alterations connected to the aging process and ii) to study the diffusion of Covid-19 disease. In these projects, UPO Biobank is mainly engaged in the processing and storage of biological samples according to the best standard quality procedures. In particular, a part of the work regarded the writing of the standard operative protocols to identify the best operative procedures to apply to sample processing. In fact, the processing and the storage of the samples are different according to their future use and scope. For example, a study was conducted to test the best blood anticoagulant to study extracellular vesicles that are recognized as potential biomarkers of senescence.

Moreover, one of the main focus of UPO Biobank is to store samples suitable for OMICS analysis. Indeed, proteomic and metabolomic profiling, by a global investigation of proteins and metabolites, can provide a more robust method to discover causal mechanisms of aging, age-related disease, and longevity. By looking not only at changes in mean levels of proteins and metabolites but also in the way that abundances of these molecules correlate with one another in larger networks, these approaches can generate new and potentially powerful hypotheses about aging and age-related diseases.

### **Conclusions:**

During the pandemic period, UPO Biobank was born with the scope to process and store biological samples, including from old people with or without Covid-19 disease. Furthermore, as a multispecialist Biobank, UPO Biobank is actively involved in multiple studies focused on the aging process

and afferent to the “Progetto di eccellenza” of the Department of Translational Medicine (University of Piemonte Orientale).

Samples were processed and stored according to standard quality protocols to obtain samples that are useful also in -omics approaches. The presence of biobank represents a new potential tool for researchers since conservation of quality biological samples with associated disease and/or lifestyle information. In the field of cohort studies, UPO Biobank is already involved in different projects studies that aim to investigate the processes of aging in the population of the Novara area, to identify lifestyles leading to healthy aging and the risk factors associated with typical diseases of the elderly, such as neurodegenerative, autoimmune, cardiovascular diseases, metabolic and neoplastic.

**UPO BIOBANK, THE UNIVERSITY OF EASTERN PIEDMONT  
BIOLOGICAL BANK DEDICATED TO AGING RESEARCH AND  
POPULATIONS STUDIES**

*Valentina Bettio, Eleonora Mazzucco, Carmela Rinaldi, Silvia Vittoria  
Cracas, Daniela Ferrante, Gianluca Aimaretti, Fabrizio Faggiano, Daniela  
Capello*

Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale,  
Novara

**Area tematica:** Immunosenescenza

**State of the art**

People worldwide are living longer but, despite notable advances in management, we have been largely unsuccessful at postponing, ameliorating, or preventing the accumulation of morbidities during aging. As a consequence, the expanded lifespan of the aging population is accompanied by increased chronic diseases and disability rate, that potentially reduces the length of a healthy life span.

Since age-related diseases and disabilities represent leading causes of mortality and healthcare costs, there is a strong imperative to better understand the aging process and to develop strategies that can prevent or mitigate age-related diseases and prolong the period of healthy life. The success of such interventions can be accelerated by information capable of predicting individual biological age, that is the individual physiological performance status.

To determine the individual biological age, the risk of illness and death and the impact of a variety of emerging longevity interventions, it is essential, to track the rate of aging by developing a comprehensive set of biomarkers of aging. The well-recognized hallmarks of aging and, in particular oxidative stress, loss of proteostasis cellular senescence and inflammaging could be potentially translated into molecular signatures to identify individuals in the trajectory of accelerated, “unhealthy” aging and to

track the effectiveness of interventions designed to slowdown biological aging and development of associated diseases. This personalized approach is supported by the improvements in molecular investigations and bioinformatics, which allows the integrated analysis of a huge number of biological and molecular data (genetic, biochemical, etc.) with individual health data (diseases, therapies, etc.) and other personal data (lifestyle and habits, socio-economic, family, etc.) but imposes, at the same time, the need of a critical mass of biological samples and information collected according to scientific criteria and high quality standards. Research biobanks have been created to meet these needs.

### **Methodological approach**

UPO Biobank is the University of Eastern Piedmont's Institutional Biological Bank implemented in April 2020 in response to the Covid emergency and housed in the “Center on Autoimmune and Allergic Diseases” (CAAD), Centro di Ricerca Applicata Ipazia, Novara. In February 2021 UPO Biobank joined the Italian node of the Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI) network; certification according to the International Organization for Standardization (ISO) standards and accreditation are ongoing to ensure that all procedures are carried out according to well-defined protocols. The facility provides a large storage space for up to 800,000 biological samples in both ultra-low temperature freezers and vapor phase liquid nitrogen. UPO Biobank has also a dedicated lab space for sample processing and a suite dedicated to clinicians and participants for anthropometric and functional parameters evaluation, sample collection and questionnaire administration. Data are collected using a Biobank Information Management System (BIMS) ensuring participant privacy and data security.

### **Main results**

UPO Biobank has been established as a multispecialistic biobank with both a population based and disease-oriented commitment, with the aim of promoting studies finalized at exploiting knowledge on human health and encourage multidisciplinary scientific research. UPO Biobank supports several Covid projects and multidisciplinary scientific research on aging and aging associated diseases.

UPO Biobank collects human biological samples and associated data (clinical, biological, demographic, lifestyle, etc.) from patients or healthy subjects involved in population studies. The proper handling and preservation of biological samples pursued by UPO Biobank is suitable for the application of "omics" technologies (transcriptome, proteome, metabolome, exposome and microbiome) aimed at investigating the hallmarks of aging with a particular attention to senescence and inflammaging.

## **Conclusions**

Biobanks are a no-profit service unit, which, in full respect of the rights of the subjects involved, manage the collection, preservation and distribution of human biological samples and related information according to proven quality standards. The potential of biobanks lies in the huge amount of information potentially contained in the samples, which makes possible future uses for research or therapy unpredictable in the present, also due to the continuous evolution of analysis tools. The scientific impact of biobanks is greater the more it is based on concrete collaboration between the population, researchers and Institutions.

UPO Biobank is the first multispecialistic population biobank in Piedmont finalized to sustain aging research and to actively involve population. In particular, UPO Biobank and the Aging Project, the "Progetto di Eccellenza" of the Department of Translational Medicine are supporting the Novara Cohort Study, a prospective and cross-sectional epidemiological cohort study aimed to investigate the aging processes in the population residing in the Novara area and to identify biological and lifestyle determinants leading to healthy aging and risk factors associated with age-related diseases.



## **MULTIMORBIDITY PATTERNS AND RISK OF FRAILTY IN OLDER COMMUNITY-DWELLING ADULTS: A POPULATION-BASED COHORT STUDY**

*Clare Tazzeo<sup>1</sup>, Debora Rizzuto<sup>1,2</sup>, Amaia Calderón-Larrañaga<sup>1</sup>, Albert Roso-Llorach<sup>3,4</sup>, Alessandra Marengoni<sup>1,5</sup>, Anna-Karin Welmer<sup>1</sup>, Graziano Onder<sup>6</sup>, Caterina Trevisan<sup>7,8</sup>, Davide Liborio Vetrano<sup>1,9</sup>*

- 1. Aging Research Center, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet and Stockholm University, Stockholm, Sweden*
- 2. Stockholm Gerontology Research Center, Stockholm, Sweden*
- 3. Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain*
- 4. Universitat Autònoma de Barcelona, Campus de la UAB, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Spain*
- 5. Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Brescia, Italy*
- 6. Department of Cardiovascular, Endocrine-metabolic Diseases and Aging, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy*
- 7. National Research Council-Neuroscience Institute, Aging Branch, Padova, Italy*
- 8. Geriatric Unit, Department of Medicine (DIMED), University of Padova, Italy*
- 9. Centro Medicina dell'Invecchiamento, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, and Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy*

**Area tematica:** Immunosenescenza

### **State of the art:**

Multimorbidity and frailty are two related conditions that hamper healthy aging. It is unclear why only some multimorbid persons develop frailty, while others maintain a more robust health state. This differential frailty-risk among multimorbid persons might be explained by specific disease combinations. As such, the aim of this study was to examine the cross-sectional and longitudinal associations of different multimorbidity patterns with physical frailty in older adults.

**Methodological approach:**

We used data from the Swedish National study on Aging and Care in Kungsholmen (SNAC-K) to generate a physical frailty measure, and clusters of participants with similar multimorbidity patterns were identified through fuzzy c-means cluster analyses. The cross-sectional association (n=2534) between multimorbidity clusters and physical frailty was measured through logistic regression analyses. Six- (n=2122) and twelve-year (n=2140) longitudinal associations were determined through multinomial logistic regression analyses.

**Main results:**

Six multimorbidity patterns were identified at baseline: *psychiatric diseases; cardiovascular diseases, anemia, and dementia; sensory impairments and cancer; metabolic and sleep disorders; musculoskeletal (MSK), respiratory, and gastrointestinal (GI) diseases; and an unspecific pattern lacking any overrepresented diseases.* Cross-sectionally, each pattern was associated with physical frailty compared to the *unspecific* pattern. Over six years, the *psychiatric diseases* (Relative Risk Ratio [RRR]: 3.04; 95% confidence interval [CI]: 1.59-5.79); *cardiovascular diseases, anemia, and dementia* (RRR 2.25; 95% CI: 1.13-4.49); and *metabolic and sleep disorders* (RRR 1.99; 95% CI: 1.25-3.16) patterns were associated with incident physical frailty. The *cardiovascular diseases, anemia, and dementia* (RRR: 4.81; 95% CI: 1.59-14.60); *psychiatric diseases* (RRR 2.62; 95% CI: 1.45-4.72); and *sensory impairments and cancer* (RRR 1.87; 95% CI: 1.05-3.35) patterns were more associated with physical frailty, compared to the *unspecific* pattern, over 12 years.

**Conclusions:**

We found that older adults with multimorbidity characterized by cardiovascular and neuropsychiatric disease patterns are most susceptible to developing physical frailty.

CONVEGNO  
**FONDAZIONE FERRERO**  
**“HEALTHY AGEING WEEK 2021”**

*Abstract vincitori dei Premi*



## ALPHA-LIPOIC ACID AND PALMITOYLETHANOLAMIDE IN THE CONTROL OF OXIDATIVE STRESS AND CYTOKINE STORM TYPICAL OF COVID-19

*Mahitab Farghali<sup>1</sup>, Sara Ruga<sup>1</sup>, Rebecca Galla<sup>1</sup>, Claudio Molinari<sup>1</sup>,  
Francesca Uberti<sup>1</sup>*

1. Laboratory Physiology, Department of Translational Medicine, UPO, Via Solaroli 17, 28100 Novara

**Area tematica:** COVID-19 nell'anziano

### **State of art:**

The severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pandemic, first reported in Wuhan, China in December 2019, has moved across the globe at an unparalleled speed, and is having a profound and yet still unfolding health and socioeconomic impacts. In an infectious disease as heterogeneous as COVID-19, host factors are the key to determine disease severity and progression. A factor that caused an increase in the number of COVID-19 cases in Italy was the high age of the population, which placed the country among those most affected by the pandemic. The case fatality ratio (CFR) ranges from 0.4% or less in patients aged 40 and under, 1% in the 50s, 3.5% in the 60s, 12.8% in the 70s, to 20%, 2% in the 80 years and above. According to this, the global scientific community is striving to understand the pathophysiological mechanisms in order to develop effective therapeutic strategies for COVID-19 patients, with particular attention to the elderly. In COVID-19, several immunological studies were initially reported from clinical observations. Instead of proposing age-related chronic inflammation individually as mechanisms underlying this vulnerability, the immune hypothesis integrates the cytokine storm as complex immune mechanisms that could provide a basis for interventional strategies, such as anti-IL-6 therapy and immunization with COVID-19 vaccines. The aim of this work is to investigate the possible role of  $\alpha$ -lipoic acid (ALA) and palmitoylethanolamide (PEA), in counteracting the mechanisms in overproduction of reactive oxygen species (ROS) and inflammatory cytokines.

**Methodology:**

We developed an *in vitro* model of COVID\_19 syndrome, using air-liquid interface (ALI) culture, to investigate the effects of  $\alpha$ -lipoic acid (ALA) and palmitoylethanolamide (PEA), either alone or in combination, to support the cellular mechanisms to prevent or restore the damage by inflammatory conditions. Primary Human Small Airway Epithelial Cells (HSAEC) and Human monocytic THP-1 cells were used to investigate the effects of ALA and PEA to prevent the inflammatory conditions caused by lipopolysaccharide (LPS) as a side effect to mimic COVID-19 syndrome. LPS-stimulated human epithelial lung cells mimics the pathogen-associated molecular pattern and reproduces the cell signaling pathways in cytokine storm syndrome. In this model of acute lung injury, the combination effects of ALA and PEA, administered before and after LPS injury, were investigated.

**Results:**

Our data demonstrated that a combination of 50  $\mu$ M ALA + 5  $\mu$ M PEA can reduce ROS and nitric oxide (NO) levels modulating the oxidative stress involved on COVID-19 infection when administered either before or after LPS-induced damage. In addition, the IL- $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  and IL-10 analysis support the beneficial role exerted by the antioxidant and anti-inflammatory properties of combined ALA and PEA to help and restore the cytokine balance reducing the conditions leading to the storm. These data were confirmed also by the attenuation of TLR4, which is the mediator of lung damage caused by COVID-19. All results demonstrated that the best outcome was when the combination was administered after LPS, thus reinforcing the hypothesis that ALA cooperated with PEA to modulate the key point of cytokine storm syndrome.

**Conclusions:**

This work supports for the first time the possibility of ALA and PEA to become a new therapeutic strategy to treat COVID-19 by restoring the cascade activation of the immune response and acting as a powerful antioxidant, thanks also to the synergistic effect exerted by the two combined substances. PEA revealed its ability to mitigate "cytokine storm syndrome",

explaining its ability to act as a mast cell stabilizer. PEA demonstrated to have multitarget action related to several signaling pathways, which include TLR, nitric oxide, IL-6 and IL-1b by binding TLRs. Based on this, the study confirmed a possible synergistic effect of an antioxidant molecule, ALA, and an anti-inflammatory, PEA, to reduce the molecular effects that characterize the cytokine storm syndrome typical of COVID-19. Therefore, this new combination could be used to protect patients from the development of the severe consequences observed in this disease.

**Reference**

Uberti, F., Ruga, S., Farghali, M., Galla, R., & Molinari, C. (2021). *A Combination of  $\alpha$ -Lipoic Acid (ALA) and Palmitoylethanolamide (PEA) Blocks Endotoxin-Induced Oxidative Stress and Cytokine Storm: A Possible Intervention for COVID-19. Journal of dietary supplements, 1–23*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/19390211.2021.1966152>

## **RUOLO DELLE EXTRACELLULAR VESICLES PLASMATICHE NEI MECCANISMI DI INFLAMMAGING, DANNO CARDIOVASCOLARE E DEFICIT COGNITIVO DEI PAZIENTI CON MALATTIA RENALE CRONICA AVANZATA**

*Marita Marengo<sup>1</sup>, Guido Merlotti<sup>2</sup>, Nicola Origlia<sup>3</sup>, Irene Peterlongo<sup>2</sup>,  
Peter Stenvinkel<sup>4</sup>, Giovanni Camussi<sup>5</sup>, Vincenzo Cantaluppi<sup>2</sup>*

1. SC Nefrologia e Dialisi, ASLCN1, Cuneo
2. Università del Piemonte Orientale, AOU Maggiore della Carità, Novara
3. CNR Neuroscienze, Pisa
4. Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
5. Università di Torino

**Area tematica:** Immunosenescenza

### **Introduzione:**

I pazienti con malattia renale cronica avanzata (CKD) si caratterizzano per la presenza di una senescenza tissutale accelerata con una differenza significativa tra età cronologica e biologica. I meccanismi di inflammaging e di immunosenescenza CKD-correlati aumentano il rischio di eventi cardiovascolari: diversi mediatori infiammatori, tra cui le extracellular vesicles (EV), possono avere un ruolo in questi eventi biologici. Le EV sono microparticelle coinvolte nella comunicazione intercellulare tramite il transfer di proteine, lipidi e materiale genetico (mRNA e microRNA) alle cellule target.

### **Scopo del lavoro:**

1) Isolamento e caratterizzazione fenotipica delle EV derivate da plasma di pazienti CKD. 2) Correlazione tra la concentrazione e l'espressione di specifiche proteine e microRNAs delle EV con parametri clinici di funzione cardiovascolare e cognitiva. 3) Studi *in vitro* degli effetti delle EV isolate sulla disfunzione e senescenza vascolare.



**Metodi:**

Abbiamo arruolato 50 pazienti con CKD avanzata, isolato le EV plasmatiche mediante ultracentrifugazione e le abbiamo analizzate per concentrazione/dimensione (Nanosight), espressione delle proteine di superficie (FACS) e di microRNAs (qRT-PCR). I pazienti sono stati sottoposti a: ecocardiografia, misura della pulse wave velocity (PWV), valutazione dello spessore dell'intima carotidea, Mini Mental test (MMT) e Beck Inventory Scale (BDI) rispettivamente per la diagnosi di deficit cognitivo e di depressione. Gli effetti biologici delle EV isolate sono stati valutati *in vitro* su cellule endoteliali (biodisponibilità di NO, generazione di ROS, transizione endotelio-mesenchimale), su cellule muscolari lisce umane (differenziamento osteoblastico con test di calcificazione) e su cellule del sistema immunitario (monociti, neutrofili, NK cells). Inoltre, le EV sono state utilizzate su vasi arteriosi isolati per la valutazione della capacità di vasocostrizione/vasodilatazione e dell'espressione delle proteine delle tight junctions.

**Risultati:**

Le EV plasmatiche isolate hanno una concentrazione significativamente aumentata rispetto a quelle provenienti da una coorte di controllo comparabile per età e sesso. Le EV derivano principalmente da cellule endoteliali, piastrine e monociti ed esprimono sulla loro superficie proteine coinvolte nei meccanismi di infiammazione, apoptosi e senescenza (C5b9, tissue factor, CD40-ligand, ICOS, Fas-ligand). Le EV portano alcuni microRNAs noti per svolgere un ruolo nei meccanismi di disfunzione endoteliale e calcificazione vascolare (miR17a-5p, miR92a, miR423-5p, miR451, miR223). Di particolare interesse è il riscontro della correlazione delle EV di origine endoteliale (CD31+) con la rigidità arteriosa e quella delle EV di origine piastrinica (CD62P+) con lo spessore dell'intima carotidea e con il deficit cognitivo. *In vitro*, le EV inducono disfunzione endoteliale con aumentata produzione di ROS, favoriscono la transizione endotelio-mesenchimale e aumentano l'adesione infiammatoria di monociti sull'endotelio. Sulle cellule muscolari lisce le EV aumentano i processi di calcificazione e l'espressione genica di molecole coinvolte nella trasformazione osteoblastica come Runx-2. Inoltre le EV sono internalizzate in tutte le cellule del sistema immunitario inducendo un'aumentata risposta infiammatoria dei monociti e dei neutrofili ed una riduzione della

funzionalità delle NK cells. Sui vasi arteriosi isolati abbiamo osservato che le EV di pazienti CKD, ma non quelle provenienti da controlli sani, riducono in modo significativo la capacità di vasodilatazione NO-dipendente e l'espressione delle molecole delle tight junctions (JAM 1 e claudin), suggerendo un ruolo delle EV stesse nell'aumento delle permeabilità endoteliale in distretti specifici quali la barriera ematoencefalica (BEE). Infatti, studi preliminari nei topi hanno dimostrato come le EV plasmatiche siano in grado di attraversare la BEE localizzandosi in diverse aree cerebrali con un possibile effetto neurodegenerativo diretto. A testimonianza di questo dato abbiamo osservato una correlazione inversa tra la concentrazione plasmatica delle EV e i livelli di Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), un fattore di crescita essenziale per la maturazione e la plasticità neuronale.

### **Conclusioni:**

Le EV plasmatiche appaiono essere dei potenziali biomarkers e mediatori di accelerata senescenza cardiovascolare e neurologica, fornendo una possibile spiegazione biologica alle disfunzioni d'organo tipiche dei pazienti con CKD avanzata. Studi futuri mirati alla modulazione del fenotipo delle EV circolanti mediante nuovi approcci terapeutici basati su trattamenti dialitici innovativi o sulla dieta potrebbero limitare i meccanismi di inflammaging ed immunosenescenza EV correlati.

## A HYPOTHESIS ON THE LACK OF EFFICACY OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION TO TREAT CANCER-ASSOCIATED MUSCLE WASTING

*Tommaso Raiteri<sup>1</sup>, Simone Reano<sup>1</sup>, Ivan Zaggia<sup>1</sup>, Andrea Scircoli<sup>1</sup>, Flavia Prodam<sup>2</sup>, Nicoletta Filigheddu<sup>1</sup>*

1. Dept of Translational Medicine;
2. Dept of Health Sciences, University of Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy

**Area tematica:** Oncogeriatrics

### State of the art

Skeletal muscle wasting represents one of the main overlapping features between the physiological age-related sarcopenia and cachexia, which often associates with an underlying disease, such as cancer. Hormonal network dysregulation co-occurs in both sarcopenia and cachexia and could participate in skeletal muscle decline. In humans, vitamin D (VD) is one of these hormones often reduced, and, given the relationship between VD levels and muscle mass and functionality, its supplementation has been proposed as a therapeutic strategy to prevent or treat muscle wasting in both sarcopenia and cachexia. However, while in elderly subjects, VD supplementation restores muscle strength and prevents muscle mass loss [1], VD administration is ineffective to counteract cancer cachexia-associated muscle wasting both in patients and in animal models [2,3]. We recently showed *in vitro* that different vitamin D metabolites have opposite direct effects on muscle cells.

Specifically, cholecalciferol (VD<sub>3</sub>) and 25(OH)D<sub>3</sub> have an anti-atrophic activity, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> induces atrophy, and 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> is anti-atrophic at low concentrations and atrophic at high concentrations [4,5]. We compared key regulators of VD metabolism in cachectic and old animals, hypothesizing that a dysregulated VD metabolism in cachexia may lead to different production of protective versus pro-atrophic metabolites, which, in

turn, could explain the lack of effectiveness of VD supplementation in cachexia.

## **Methods**

The expression of the VD hydroxylases, responsible for the formation of different VD metabolites, was assessed through real-time PCR in different anatomic district of three mice groups: cachectic (cachexia induced by Lewis lung carcinoma cells), sarcopenic (24 months-old mice) and healthy young mice as control.

## **Main results**

Our data reveal a differential expression of some VD hydroxylases in several tissues from old sarcopenic mice compared to tissues from mice with cancer cachexia. In detail, we found that in the kidney, the main organ responsible for the conversion of 25VD in 1,25VD, the expression on 1 $\alpha$ -hydroxylase is dramatically higher in tumor-bearing animals than in control and sarcopenic mice. Furthermore, the expression of 24-hydroxylase is deregulated as well, resulting in significantly lower levels in cachectic mice compared to controls. In Tibialis Anterior muscle, 1 $\alpha$ -hydroxylase expression pattern perfectly mirrors what has been observed in the kidney, indicating that different pathophysiological conditions might be characterized by a different status of VD hydroxylases.

## **Conclusion**

Overall, our findings suggest that VD<sub>3</sub> supplementation in vivo (where it is physiologically converted in 25VD and 1,25VD) can result in a combination of effects due to the simultaneous action of different vitamin D metabolites, each of which with its own pro- or anti-atrophic activity, providing a putative explanation for the contrasting outcomes of VD<sub>3</sub> supplementation in different conditions. In conclusion, our findings suggest the need for a for patient-tailored VD supplementation by assessing, beforehand, the levels of as many as possible vitamin D metabolites as a readout of the activity of different hydroxylases, thus avoiding the increase of the pro-atrophic metabolites and ensuring the appropriate balance towards anti-atrophic VD metabolites.

This work was funded by the Italian Ministry of University and Research program "Departments of Excellence 2018-2022", AGING Project – Department of Translational Medicine, Università del Piemonte Orientale.

## References

1. Cangussu LM et al. *Effect of vitamin D supplementation alone on muscle function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.* Osteoporos Int. 2015;26(10):2413-21. doi: 10.1007/s00198-015-3151-9.
2. Scher HI et al. *Randomized, open-label phase III trial of docetaxel plus high-dose calcitriol versus docetaxel plus prednisone for patients with castration-resistant prostate cancer.* J Clin Oncol. 2011;29(16):2191-8. doi: 10.1200/JCO.2010.32.8815.
3. Camperi A et al. *Vitamin D and VDR in cancer cachexia and muscle regeneration.* Oncotarget. 2017;8(13):21778-21793. doi: 10.18632/oncotarget.15583.
4. Sustova H et al. *Opposing effects of 25-hydroxy- and 1 $\alpha$ ,25-dihydroxy-vitamin D3 on pro-cachectic cytokine-and cancer conditioned medium-induced atrophy in C2C12 myotubes.* Acta Physiol (Oxf). 2019;226(3):e13269. doi: 10.1111/apha.13269.
5. Alves Teixeira M et al. *Cholecalciferol (vitamin D3) has a direct protective activity against interleukin 6-induced atrophy in C2C12 myotubes.* Aging (Albany NY). 2021;13(4):4895-4910. doi: 10.18632/aging.202669.

**THE EFFECT OF FRAILTY ON SHORT AND MEDIUM-TERM  
MORTALITY OF PATIENTS WITH CORONAVIRUS DISEASE-19:  
THE FRACOVID STUDY**

*Isabella Ceravolo, Alice Margherita Ornago, Alberto Finazzi, Paola Reborà, Emanuele Focà, Alberto Zucchelli, Stefania Arsuffi, Paolo Mazzola, Alessandra Marengoni, Giuseppe Bellelli*

Ospedale San Gerardo, Monza

**Area tematica:** COVID-19 nell'anziano

**Background:**

The COVID-19 pandemic has led to death especially the oldest people. However, the risk of death was not homogenous among all the older people. Frailty assessment can detect heterogeneity in risk among people of the same chronological age. This study aims at assess the association between frailty and in-hospital and medium-term mortality in middle-aged and older adults with COVID-19 during the first two pandemic waves.

**Methods:**

This is a multicentric study. Inclusion criteria were: COVID-19 infection diagnosed by positive nasopharyngeal swab polymerase chain reaction (PCR) test, clinical and instrumental evidence, and age > 18 years. All patients underwent an assessment of frailty in two different ways: a Frailty Index (FI) was calculated as the ratio between deficits presented and total deficits considered for each patient (theoretical range 0-1); we also assessed the Clinical Frailty Scale (CFS), a nine-point scale, referring to the period before symptom onset. Mortality at follow-up was ascertained from a regional registry.

**Results:**

In total, 1344 patients were included; median age 68 years (Q1-Q3, 56-79); 857 (64%) were men. Median CFS score was 3 (Q1-Q3 2-5) and was lower in younger vs older patients. Median FI was 0.06 (Q1-Q3 0.03-0.09) and increased with increasing age. Overall, 244 (18%) patients died in-hospital and 288 (22%) over a median follow-up of 253 days. FI and CFS were significantly associated with risk of death. In two different models using the same covariates, each increment of 0.1 in FI increased the overall hazard of death by 35% (HR= 1.35, 95%CI 1.23-1.48), similar to the hazard for each increment of CFS (HR=1.37, 95%CI 1.25-1.50).

**Conclusions:**

Frailty is an important predictor of in-hospital and medium-term mortality associated with Covid-19. For this reason we suggest that frailty assessment should be routinely assessed in these patients.

## **DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A FRAILTY INDEX IN PRIMARY CARE IN ITALY: THE HEALTH-SEARCH FRAILTY INDEX**

*Alberto Zucchelli<sup>1</sup>, Davide Liborio Vetrano<sup>2</sup>, Alessandra Marengoni<sup>1</sup>, Graziano Onder<sup>3</sup>, Roberto Bernabei<sup>4</sup>, Francesco Lapi<sup>5</sup>, Cluaudio Cricelli<sup>5</sup>*

1. Università degli Studi di Brescia
2. Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
3. Istituto Superiore di Sanità, Roma
4. Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano
5. Italian College of General Practitioners and Primary Care, Firenze

**Area tematica:** Modelli organizzativi di Geriatria Sociale

### **Introduction/State of Art:**

Early identification of older individuals affected by frailty is pivotal to deliver personalized and patient-centred care. A frailty index in primary care has already been built and implemented in the United Kingdom. We aimed to develop and validate a frailty index using data derived general practitioners' (GP) data in Italy.

### **Methods:**

The Health Search Database (HSD - N = 308208), an Italian primary care database started in 1998, has been used for the development and internal validation of the Health-Search frailty index (HS-FI). An optimization algorithm was used to selected which deficits (among the 101 identified) to include in HS-FI, in order to maximize its discriminative ability in the prediction of mortality in the whole population and in age-,sex-, and geographic area subsamples, employing a randomly selected subsample of HSD (60%). The Swedish National Study on Aging and Care in Kungsholmen (SNAC-K - N = 3363), a Swedish ongoing population-based study started in 2001, was used to externally validate HS-FI and test its



association with outcomes not available in HSD. Hazard ratios (HR) derived from cox regression models were used to categorize the HS-FI in 4 categories (absent, mild, moderate, and severe frailty).

**Results:**

The HS-FI included 25 deficits. The HS-FI was associated with 1-year, 3-year, and 5-year mortality and first hospitalization in both the internal and external validation datasets, even after adjustment for age and sex. In SNACK, the HS-FI was found to be associated with loss of function, slow walking speed, reduced grip strength, incident falls, and incident dementia, even after age and sex adjustment. The discriminative ability for the prediction of mortality ranged between 0.69 (persons older than 70) to 0.84 (whole sample) in the validation datasets. Three-year mortality in HSD ranged between 2.0% among those without frailty (58.0% of study population, HS-FI = 0, HR = 1) to 33.0% for those affected by severe frailty (3.7% of study population, HS-FI = 0.24+, HR = 16.7).

**Conclusion:**

The HS-FI, based on 25 deficits directly retrievable from Italian GPs' software, exhibits a high discriminative ability in the prediction of mortality and its external validation suggests it is strongly associated with other important health-related outcomes and measures in older persons. The HS-FI can help GPs to readily identify the smaller proportion of their patients that is likely to benefit from personalized and patient-centred care.



*SITO WEB  
dell'Accademia di Medicina di Torino*

**www.accademiadimedicina.unito.it**





*Norme redazionali per la pubblicazione sul “Giornale  
dell’Accademia di medicina di Torino”*

(in vigore dal 2012)

a) Il Giornale dell’Accademia di Medicina di Torino pubblica lavori relativi ad argomenti trattati durante le sedute scientifiche, editoriali su invito e, a giudizio del Comitato di Redazione, anche articoli scientifici liberamente inviati da Soci e da non Soci . I lavori, in italiano o in inglese, devono essere trasmessi al Direttore Responsabile su supporto elettronico in file Word, contenuti in una lunghezza massima di 25 .000 battute (spazi inclusi) e corredati da un massimo di 10 tabelle o figure (in bianco e nero). Agli Autori verrà fornito il "template" per la corretta formattazione del testo. L'applicazione del "template" consentirà un notevole abbattimento dei costi di produzione e di stampa. Testi più estesi devono essere autorizzati dal Direttore Responsabile. Le figure e le tabelle, numerate progressivamente e separatamente con numeri arabi, devono essere richiamate nel testo . Le rispettive didascalie devono essere riportate separatamente su una pagina a parte ed al termine del lavoro .

b) Nella prima pagina del lavoro devono essere indicati i Nomi (per esteso) ed i Cognomi degli Autori, le relative affiliazioni, l’indirizzo postale e mail dell’Autore principale, 1-5 parole chiave in italiano ed in inglese, un riassunto in italiano ed in inglese, ciascuno di lunghezza non superiore a 2200 caratteri (spazi inclusi).

c) I riferimenti bibliografici devono essere numerici e riportati nel testo in parentesi tonde, seguendo le indicazioni del "template": se più di uno, devono essere separati da una virgola .

d) Nella bibliografia le singole voci devono essere indicate in ordine di citazione, numerate progressivamente e redatte secondo le seguenti modalità:

1) Citazione di un articolo: Cognome e Iniziale del nome di tutti gli Autori, punto, Titolo dell'articolo in caratteri corsivi, punto, Titolo della rivista, come riportato nel Journal Citation Reports, punto, anno di pubblicazione, punto e virgola, volume, due punti, prima ed ultima pagina, punto.

Esempio:

Bianchi A, Rossi GC, Verdi D . *D-Dimer plasma correlation in an older hospitalized population*. J Am Geriatr Soc. 2011; 59: 2385-2386.

2) Citazione di un intero volume: Cognome e Iniziale del nome di tutti gli Autori, punto, Titolo del volume in caratteri corsivi, punto, Casa Editrice, anno, Luogo della stampa.

Esempio:

Bianchi P, Verdi S . *Le malattie del metabolismo minerale. Guida pratica alla gestione operativa*. Ed . Centro Scientifico Editore, 2000, Torino.

3) Citazione di un capitolo di un libro: Cognome e Iniziale del nome di tutti gli Autori, punto, Titolo del capitolo in caratteri corsivi, punto, Titolo del volume fra virgolette preceduto da "In", virgola, anno, due punti, pagina iniziale e finale, Casa Editrice, Luogo della stampa .

Esempio:

Bianchi P, Verdi S, Rossi GC . *Psychological and Psychopathological aspects of anorexia in the elderly patients*. In "Sedentary Life and Nutrition", 1990: 81-88, Raven Press Ed, New York.

4) Citazione di opere di riviste online o e-book: Cognome e Iniziale del nome di tutti gli Autori, punto, Titolo dell'articolo in caratteri corsivi, punto, Titolo della rivista fra virgolette, preceduto da "In" come riportato nel Journal Citation Reports, virgola, anno di pubblicazione, virgola, volume, due punti fascicolo, punto, senza indicare la pagina, punto, URL della pagina.

Esempio:

Cairns KL, Nandy R, Grais RF . *Challenges in measuring measles case fatality ratios in settings without vital registration*. In "Emerging Themes in Epidemiology", 2010; 7: 4 . [http://www .ete-online .com/content/7/1/4](http://www.ete-online.com/content/7/1/4)

*INDICE DEGLI AUTORI*

Matti Aapro	189	Daniela Cecon	44
Aloe Adamini	73	Isabella Ceravolo	308
Carlo Agostoni	193	Matteo Cesari	197
Gianluca Aimaretti	292	Samanta Clementi	201
Chiara Airoidi	257	Massimo Collino	198
Aliakbar Akbaritabar	262	Alessandro Comandone	201
Annamaria Antona	289	Andrea Cossarizza	204
Stefania Arsuffi	308	Silvia Vittoria Cracas	292
Michela Balconi	254	Cluaudio Cricelli	310
Alessia Giovanna S. Banche Niclot	73	Davide Crivelli	254
Alessandro Bargoni	39	Simone Cuomo	268
John Beard	194	Gianluca Cuomo	201
Mattia Bellan	282	Patrizia D'Amelio	205
Giuseppe Bellelli	308	Antonio D'Avolio	47
Giorgi Beridze	285	Marco Daperno	245
Roberto Bernabei	310	Giovanni Di Perri	207
Stefano Bernocco	251	Alcide Di Sarra	44
Ruben Bertolusso	268	Henri Diémoz	44
Valentina Bettio	289, 292	Maria Esposito	280
Federico Bianchi	262	Stefania Facta	44
Fiorella Biasi	287	Fabrizio Faggiano	292
Rita Bichi	259	Franca Fagioli	73
Cristina Biglia	147	Mahitab Farghali	299
Lucio Boglione	280	Francesca Fedele	44
Alessandro Bonansea	275, 278	Daniela Ferrante	292
Silvio Borrè	280	Ivana Ferrero	73
Sara Bortoluzzi	257	Valeria Figini	245
Amaia Calderón-Larrañaga	285, 295	Marcello Figus	245
Carlo Campagnoli	101	Nicoletta Filigheddu	305
Giovanni Camussi	302	Alberto Finazzi	308
Marco Canevelli	195	Emanuele Focà	308
Vincenzo Cantaluppi	282, 302	Angela Lucia Fogliato	271
Marco Cantone	280	Ilias Fountoulakis	44
Daniela Capello	289, 292	Laura Fratiglioni	285
Paola Castagna	154	Rebecca Galla	299

Mario Gallo	118	Claudio Molinari	299
Federica Gallo	275, 278	Niccolò Morelli	259
Eleonora Gheduzzi	259	Roberto Stefano Moro	271
Annamaria Gianti	251	Umberto Morosini	282
Marco Gonella	201	Anna Mulasso	268
Guendalina Graffigna	259	Erika Naso	282
Giulia Grande	285	Daniele Nicolini	257
Noemi Iaia	287	Graziano Onder	295, 310
Marco Inzitari	209	Maria Donata Orfei	265
Giancarlo Isaia	44, 47, 63, 183, 213	Nicola Origlia	302
Gianluca Isaia	44	Alice Margherita Ornago	308
Carmelo Labate	275	Guido Pagana	245
Francesco Lapi	310	Elisa Palazzi	135
Elio Laudani	251	Massimiliano Panella	257
Fabrizio Leigheb	257	Ernestina Parente	271
Giovanni Leo	289	Germana Pareti	248
Marco Leone	73	Irene Peterlongo	302
Caterina Lia	245	Giuseppe Pinnetta	73
Davide Liborio Vetrano	295, 310	Matteo Piolatto	262
Giuseppe Lorenzetto	44	Federica Poletti	280
Lidio Maffi	91	Giuseppe Poli	287
Francesco Maluta	44	Flavia Prodám	305
Marcello Manfredi	289	Emanuela Rabaglietti	268
Alberto Mantovani	218	Alberto Rainoldi	268
Marita Marengo	282, 302	Tommaso Raiteri	305
Alessandra Marengoni	262, 295, 308, 310	Evelin Ramonda	275, 278
Katia Mareschi	73	Simone Reano	305
Laura Marinaro	268	Paola Rebora	308
Elena Marini	73	Lorenzo Richiardi	222
Gianvito Martino	220	Carmela Rinaldi	257, 292
Cristina Masella	259	Debora Rizzuto	295
Paolo Mazzola	308	Rodolfo Rocca	245
Eleonora Mazzucco	289, 292	Albert Roso-Llorach	295
Guido Merlotti	302	Daniela Rossin	287
Ravindra L. Metha	282	Roberto Rostagno	280
Giorgia Micene	268	Matteo Rota	262
Davide Minniti	275, 278	Marcel Rufo	226
Roberta Moglia	280	Sara Ruga	299
		Sophia Russotto	257



Pier Paolo Sainaghi	282	Caterina Trevisan	295
Martina Sansone	254	Federico Triolo	285
Mariarosaria Savarese	259	Gilberto Turati	238
Andrea Scircoli	305	Francesca Uberti	299
Raanan Shamir	227	Kris Vanhaecht	257
Anna Maria Siani	44	Marco Varalda	289
Maria Teresa Sorrentino	165	Jacopo Venetucci	289
Barbara Sottero	287	Alessandro Vespignani	241
Manuela Spadea	73	Serena Villa	201
Flaminio Squazzoni	262	Paolo Vineis	128
Peter Stenvinkel	302	Anna-Karin Welmer	295
Gabriella Tanturri	172	Ivan Zaggia	305
Clare Tazzeo	295	Giuseppe Zeppa	287
Riccardo Torta	233	Alberto Zucchelli	308, 310

Il Direttore Responsabile del Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino  
ringrazia vivamente le Colleghe e i Colleghi  
che hanno contribuito alla revisione degli elaborati:

*Alessandro Bombaci*

*Lorenzo Comba*

*Carla Lavarini*

*Lorenzo Marchese*

*Margherita Marchetti*

*Gabriella Tanturri*

*Ornella Testori*

Autorizzazione del Tribunale di Torino n. 477  
Finito di stampare nel mese di novembre 2021

Stampato da: Tipografia Andrea Bodrato - Torino