



123° CONGRESSO NAZIONALE SIMI

ROMA > 21/23.10.22
ROME CAVALIERI HOTEL

Comunicato stampa n° 1
Roma, venerdì 21 10 22

A Roma il 123° congresso della Società Italiana di Medicina Interna SIMI

MEDICINA INTERNA: SI APRE L'ERA DEL 'DEPRESCRIBING' E DEL 'LESS IS MORE'

- ***Gli esperti della Società Italiana di Medicina Interna sollecitano un'urgente riflessione sul fenomeno della 'polifarmacia', cioè sull'eccesso di prescrizione di terapie farmacologiche. In Italia il 66% degli adulti assume oltre 5 farmaci e 1 anziano su 3 oltre 10 farmaci l'anno***
- ***Necessario pensare a linee di indirizzo per guidare i medici non solo alla prescrizione di un farmaco ma anche alla sua 'de-prescrizione', cioè a quando e come è opportuno sospenderlo***
- ***Il movimento del 'lessis more' ha tra i suoi sostenitori Rita Redberg, direttore della rivista scientifica JAMA Internal Medicine e sta prendendo piede in tutto il mondo***
- ***Se ne parlerà a Roma al congresso nazionale della Società Italiana di Medicina Interna (21-23 ottobre 2022) che prende il via oggi a Roma all'Hotel Rome Cavalieri***

I progressi della medicina non si registrano solo in base al numero di pillole prescritte. A volte, per il bene del paziente, è necessario fare marcia indietro, sfoltendo la loro 'polifarmacia', che significa prendere più di 5-6 medicine al giorno, condizione comune in almeno i due terzi degli anziani, come evidenzia uno studio americano pubblicato su *JamaInternal Medicine* nel 2016. Certo, l'allungamento della vita porta con sé varie conseguenze, come la comparsa di patologie croniche, che spesso si associano in uno stesso paziente. Avere una 'regia' centrale, come quella offerta dal medico internista, mette al riparo i pazienti dai rischi di una 'polifarmacia' troppo affollata, dovuta alla 'collezione' di tante prescrizioni di farmaci diverse, una per ogni specialista consultato, spesso in conflitto tra loro, tanto da provocare interazioni ed effetti indesiderati, che possono pregiudicare la sicurezza del paziente. "Alcuni studi, condotti nell'ambito del programma REPOSI (REgistroPOLiterapie della Società Italiana di Medicina Interna), un network di reparti di medicina interna e geriatria italiani – ricorda il professor **Giorgio Sesti**, presidente della Società Italiana di Medicina Interna – hanno messo ben in evidenza il fenomeno della *polipharmacy* e le sue ricadute. A rischio di effetti



123° CONGRESSO NAZIONALE SIMI

ROMA > 21/23.10.22
ROME CAVALIERI HOTEL

indesiderati sono soprattutto le persone con una ridotta funzionalità renale, condizione comune tra gli anziani". Uno studio condotto su oltre 5 mila pazienti over 65 del registro REPOSI, ha evidenziato che almeno la metà mostrava una compromissione moderata della funzionalità renale; il 14% una compromissione funzionale grave e infine il 3% molto grave. Tra i pazienti con ipertensione, diabete, fibrillazione atriale, coronaropatia e scompenso, all'11% veniva prescritto un dosaggio di farmaci inappropriato rispetto alla funzionalità renale. E nel *follow up*, una inappropriata prescrizione si associava ad un aumentato rischio di mortalità per tutte le cause del 50% (OR 1.49). "Il 66% dei pazienti adulti assume 5 o più farmaci e un anziano su tre assume oltre 10 farmaci in un anno (dati OsMed) – ricorda il professor **Gerardo Mancuso**, vicepresidente nazionale della SIMI – e questa percentuale si è consolidata negli ultimi anni, provocando un aumento delle cause di ricovero per eventi avversi per interazioni farmacologiche. La prescrizione multipla di farmaci talvolta mitiga o annulla i benefici ed aumenta le complicanze e la mortalità. Nei pazienti anziani il delirium, le cadute, la ipotensione, l'emorragia ed altre condizioni, riconoscono come causa la politerapia. De-prescrivere le molecole farmacologiche è una attività che l'internista deve fare in tutti i pazienti, ma soprattutto negli anziani.

"È necessario invertire questa tendenza – sostiene Sesti – e inaugurare l'era del *'deprescribing'*. Ma perché questo avvenga, dobbiamo aumentare la consapevolezza di pazienti e medici, in particolare quelli di famiglia e gli internisti, invitandoli, dopo un'anamnesi farmacologica accurata, a *'sfoltire'* le prescrizioni a cominciare dai loro pazienti più anziani". L'eccessiva prescrizione di farmaci può determinare gravi interazioni farmacologiche e mettere a dura prova i reni e il fegato dei pazienti più *agés*, e questo fenomeno sta cominciando ad emergere in tutta la sua gravità anche all'estero". "Oltre al programma REPOSI – ricorda il professor **Nicola Montano**, Vice Presidente e Presidente Eletto della SIMI – la nostra Società ha lanciato nel 2016 la sua campagna *Choosing Wisely*, sulla scorta di quanto stava accadendo negli Stati Uniti, in Canada e in moltissimi paesi europei. Il rationale di questo nuovo approccio culturale è di sensibilizzare medici e pazienti a ridurre esami e trattamenti che hanno dimostrato una scarsa utilità e quindi aumentare la sicurezza dei pazienti da una parte, riducendo gli sprechi dall'altra. La nostra Società è stata una delle prime ad attuare un progetto di ricerca multicentrico, per valutare gli effetti di un intervento educativo sui medici volto a ridurre alcune pratiche di *low-care* ospedaliera, ottenendo risultati molto promettenti, pubblicati nel 2021 sull'*European Journal of Internal Medicine*".

La professoressa **Rita Redberg**, direttore di *JAMA Internal Medicine* e professore di cardiologia alla *University of California*, San Francisco, che prenderà parte al congresso nazionale della Società Italiana di Medicina Interna, è una delle fautrici del movimento *Choosing Wisely*. "È suo – ricorda il professor Montano – lo slogan *'less is more'*, pubblicato per la prima volta nel 2010, che potremmo sintetizzare con il concetto che *'fare meno talvolta è meglio che fare di più'* per i nostri pazienti".



123° CONGRESSO NAZIONALE SIMI

ROMA > 21/23.10.22
ROME CAVALIERI HOTEL

“Il *lessis more* – prosegue Sesti – non vale solo per le medicine, ma anche per i troppi esami, alcuni dei quali (le TAC) ad esempio comportano rischi per la salute legati ad un eccesso di radiazioni. Un articolo del *National Cancer Institute* pubblicato su *JAMA Internal Medicine* ha stimato che considerando il numero di TAC effettuato nel 2007 sarebbe lecito attendersi un eccesso di 60 mila casi di cancro e ben 30 mila morti in eccesso. Ora di certo, molti di questi esami potrebbero aver contribuito a salvare delle vite, facendo scoprire ad esempio un tumore in fase precoce. Ma la stragrande maggioranza poteva forse essere evitata. Quindi anche in questo caso la parola d’ordine è ‘appropriatezza’, soprattutto quando un esame a ‘rischio’ viene prescritto ad un paziente giovane”.

Insomma, il *deprescribing*, almeno concettualmente, poggia su basi molto solide. Adesso però i medici dovranno andare a scuola per imparare a sospendere le medicine ai loro assistiti, senza fare danni. “Si tratta di un importante cambio di paradigma – commenta Sesti – che investe soprattutto la sfera della prevenzione primaria, dove dieta, attività fisica e smettere di fumare possono fare molto, senza necessità di medicalizzare un soggetto, che non è ancora paziente. Dobbiamo inoltre analizzare con attenzione tutte le prescrizioni fatte ai nostri pazienti, in particolare se anziani. Sarà facile accorgersi che molte possono essere eliminate; in un soggetto con un’aspettativa di vita limitata, alla dimissione dall’ospedale, sarebbe opportuno chiedersi quali sono le medicine realmente necessarie, eliminando tutte le altre. Riteniamo che su questo punto sia necessario organizzare una *consensus* che indichi la strada da seguire in questa direzione, per guidare l’operato dei medici con una serie di decisioni condivise, volte a migliorare l’appropriatezza prescrittiva. E intanto, per il prossimo 27 Ottobre, la SIMI ha organizzato insieme all’Istituto Superiore di Sanità un convegno, volto a facilitare l’applicabilità, nella pratica clinica, delle Linee Guida su Multimorbilità e Politerapia, recentemente pubblicate dal Sistema Nazionale Linee Guida”.

Deprescribing significa anche rivedere periodicamente insieme al paziente (o ai suoi familiari) tutte le sue prescrizioni per eliminare quelle più a rischio (tipicamente benzodiazepine, antidepressivi, ‘supplementi’ vari, inibitori di pompa protonica, oppiacei, antinfiammatori non steroidei, e altri ancora) o non strettamente utili. “Un esercizio – riflette Sesti – che potrebbe sembrare utopico visto lo scarso tempo a disposizione dei medici, specialisti o non, ma necessario. E d’altronde, l’inerzia prescrittiva, quella che porta a ripetere le prescrizioni anno dopo anno senza una rivalutazione critica, non rappresenta una strategia vincente. Secondo un’analisi recente, 1 ricovero su 11 a carico dei pazienti anziani, può essere ricondotto ad una prescrizione sbagliata o agli effetti indesiderati dei farmaci”. Questo ha portato la *Society for Post-acute and Long Term Care* americana a lanciare negli Usa la campagna ‘*Drive to deprescribe*’ (vi hanno aderito finora oltre 4.500 strutture sanitarie americane), mirata ad ottimizzare la prescrizione di farmaci nei pazienti ricoverati in post-acuzie o nelle RSA, particolarmente interessate dal fenomeno della polifarmacia. Obiettivo di massima è ridurre del 25% il numero di prescrizioni entro un anno. Questa società scientifica svolge regolari seminari online con un *focus* su diversi gruppi



123° CONGRESSO NAZIONALE SIMI

ROMA > 21/23.10.22
ROME CAVALIERI HOTEL

di farmaci (il 20 ottobre ne è previsto uno su statine, antipertensivi e aspirina). Altri paladini del movimento *deprescribing* sono gli esperti statunitensi del *National Institute on Aging* che nel 2019 hanno lanciato lo *US Deprescribing Research Network*. Un altro *deprescribing network* è stato creato in Canada, con offerta di borse di studio e seminari per dibattere l'argomento. E intanto su Pubmed, il numero delle pubblicazioni sul *deprescribing* aumenta di anno in anno.

Insomma l'epoca del '*lessis more*' è iniziata.

L'Ufficio stampa SIMI

SIMI.ufficiostampa@gmail.com

Maria Rita Montebelli 335 318642

Andrea Sermoniti 334 1181140



123° CONGRESSO NAZIONALE SIMI

ROMA > 21/23.10.22
ROME CAVALIERI HOTEL

Comunicato stampa n° 2
Roma, venerdì 21 10 22

A Roma il 123° congresso della Società Italiana di Medicina Interna SIMI

Terapia dell'obesità. Come si cura oggi, quali farmaci arriveranno nei prossimi mesi e le linee di ricerca del futuro: dalla modulazione del microbiota in senso anti-obesità, alla pillola 'brucia-grasso'

L'obesità e le malattie correlate (in particolare il diabete di tipo 2), sono al centro di una vera e propria pandemia, che ha risvolti umani, clinici e socio-economici enormi. È dunque imperativo trovare soluzioni terapeutiche. E i primi importanti risultati concreti di questo sforzo di ricerca planetario si stanno cominciando a vedere, con le terapie già approdate alla pratica clinica e quelle di prossimo arrivo. Ma il futuro è ancora più roseo e forse siamo ad un passo dal poter affrontare ad armi pari questo nemico così pervasivo e difficile da sconfiggere. Il congresso nazionale della Società Italiana di Medicina Interna (Simi) dedica a questo argomento una sessione dal titolo 'Obesità: una 'nuova malattia internistica'.

"La Commissione Europea – ricorda il professor **Giorgio Sesti**, presidente della Società Italiana di Medicina Interna (SIMI) – ha recentemente riconosciuto che l'obesità è una malattia cronica, recidivante e progressiva e come tale non è più soltanto un fattore di rischio per malattie cardio-metaboliche, epatiche e respiratorie. Le strategie terapeutiche basate sul cambiamento di stile vita sono state negli ultimi affiancate da farmaci efficaci e sicuri basati sugli agonisti del recettore del GLP-1 che si stanno arricchendo di nuovi polipeptidi-agonisti, che utilizzano due o tre molecole ormonali. Lo sviluppo di questi nuovi farmaci per la cura dell'obesità apre nuovi scenari non solo per il trattamento del sovrappeso, ma anche per i possibili benefici in termini di prevenzione cardiovascolare".



123° CONGRESSO NAZIONALE SIMI

ROMA > 21/23.10.22
ROME CAVALIERI HOTEL

La carica dei nuovi farmaci contro l'obesità: ecco i farmaci di oggi e di domani che potrebbero relegare la chirurgia ai soli casi gravi. La farmacoterapia è un pilastro nella lotta all'obesità e alle sue complicanze. "Gli agonisti recettoriali del GLP-1 e i poliagonisti recettoriali, o l'associazione di alcuni di essi – spiega **Paolo Sbraccia**, professore ordinario di Medicina Interna nel Dipartimento di Medicina dei Sistemi dell'Università degli Studi di Roma 'Tor Vergata' e direttore dell'Unità Operativa Complessa di Medicina Interna e Centro Medico dell'Obesità del Policlinico Tor Vergata – rappresentano al momento soluzioni farmacoterapiche molto efficaci e sicure per la perdita di peso ed il suo mantenimento. Queste nuove classi di farmaci nei soggetti con diabete riducono inoltre il rischio cardiovascolare sia indirettamente, attraverso il calo ponderale, che direttamente, attraverso effetti anti-aterogeni. I risultati dei *trial* in corso, disegnati per verificare se tali farmaci riducano il rischio di eventi cardiovascolari anche nei pazienti con obesità non diabetici, ci diranno se l'obesità dovrà essere inquadrata come un equivalente di malattia cardiovascolare".

Quello che stiamo vivendo è un momento magico e molto particolare nella storia del trattamento dell'obesità perché finalmente sono a disposizione farmaci molto efficaci, con un profilo di sicurezza ottimo e in grado di proteggere contro gli eventi cardiovascolari, dalla steatosi epatica, dall'infertilità, e altri ancora. "L'obesità – prosegue il professor Sbraccia – è una malattia cronica, recidivante e progressiva (come stabilito anche dalla Commissione Europea) e questa accezione la colloca nel novero delle malattie curabili con i nuovi farmaci, che hanno un profilo di efficacia e sicurezza sempre maggiore. Questo naturalmente non vuol dire che l'approccio multidisciplinare, la terapia cognitivo-comportamentale e nei casi più gravi la chirurgia bariatrica, verranno spazzati via. Ma certamente il pilastro terapeutico della farmacoterapia è destinato a rinforzarsi sempre di più, mentre lo spazio della chirurgia si andrà assottigliando". Attualmente sono a disposizione farmaci già molto validi come la liraglutide a somministrazione quotidiana, che ha però un'efficacia limitata sul calo ponderale (la perdita attesa è inferiore al 10% del basale). "A breve però – anticipa il professor Sbraccia – è atteso l'arrivo della semaglutide 2,4 mg, un GLP-1 agonista a somministrazione iniettiva settimanale, che consente di perdere oltre il 15% del peso corporeo (nei *trial* clinici, oltre un terzo dei soggetti trattati hanno superato il 20% di perdita del peso iniziale). Sono inoltre in corso *trial* clinici sull'associazione semaglutide-cagrilintide (un analogo a lunga emivita dell'amilina) che consentirebbe di superare anche la soglia 20% di perdita di peso iniziale".

Si tratta insomma di risultati che cominciano a rosicchiare il campo della chirurgia bariatrica. "Su un altro fronte – prosegue il professor Sbraccia – il *trial* SURMOUNT-1 sulla tirzepatide (un doppio analogo GLP-1/GIP o *dual agonist*) a somministrazione settimanale ha mostrato dati di estremo interesse, con una metà dei pazienti trattati che superano il 25% di calo ponderale". Insomma, abbiamo di fronte prospettive notevoli nel campo della terapia dell'obesità. Questi farmaci sono tutti 'costruiti' intorno all'azione di una serie di ormoni gastrointestinali che agiscono sia sull'apparato gastro-intestinale, che a livello centrale, nella regolazione del bilancio energetico.



123° CONGRESSO NAZIONALE SIMI

ROMA > 21/23.10.22
ROME CAVALIERI HOTEL

“Più in là – anticipa il professor Sbraccia – avremo anche i poli-agonisti e i tripli-agonisti (attivi sui recettori di GLP-1, GIP e glucagone). E comunque già oggi la terapia dell’obesità ha rotto il muro del suono, consentendo di superare soglie ritenute impensabili un tempo”. E quindi per i pazienti con obesità il futuro sarà migliore. Ma non mancano i problemi. Questi farmaci hanno un costo non indifferente e attualmente sono a carico del paziente. “Questo – sostiene il professor Sbraccia – nel nostro sistema universalistico, introduce un problema di equità. Se poi i *trial* di *outcome* cardiovascolare, dimostrassero un’efficacia di queste terapie nelle popolazioni a rischio (chi ha già avuto un infarto o un ictus, ad esempio) certamente questo sarebbe un’altra freccia all’arco del trattamento con questi farmaci. Certo la rimborsabilità, in un sistema che deve essere sostenibile, potrebbe non essere semplice da ottenere, ma magari a fronte di questi risultati una fetta di popolazione potrebbe ottenerla”.

In *pipeline* inoltre è in sviluppo per l’obesità la semaglutide orale, attualmente disponibile per i soggetti con diabete. “Ritengo però che queste terapie orali – prosegue Sbraccia – andrebbero riservate ad una nicchia di pazienti, gli adolescenti quelli con il terrore dell’ago (anche se questi che si usano sono sottili come capelli). Fare una piccola iniezione a settimana, certi della biodisponibilità del farmaco somministrato per questa via, sembra ancora la via migliore”. La *pipeline* dei farmaci di *next generation* è ricchissima e sono 25-30 quelli in sperimentazione, dai *triple agonist*, alle *small molecule*. Un florilegio di nuovi farmaci, insomma, alla stessa stregua di quanto sta succedendo nel diabete (e quasi tutte queste terapie hanno la doppia indicazione diabete/obesità). “Se l’obesità si attesterà come vera e propria malattia – conclude Sbraccia – se avrà la dignità del ‘bollino’ di malattia cronica, perdendo al contempo lo stigma non solo sociale (il bullismo), ma clinico (quello che durante il Covid ha portato a chiudere gli ambulatori dell’obesità, salvo poi scoprire che gli obesi sono fragili e da vaccinare prioritariamente) e istituzionale (che finora non l’ha considerato un problema prioritario da affrontare), si spera che, anche grazie allo sviluppo farmacologico, questi pazienti avranno finalmente risposte ai loro problemi”.

L’obesità parte (anche) dalla testa: dal ‘bernoccolo del goloso’, ai circuiti della ‘dipendenza da cibo’, cosa ci sta insegnando la fisiologia. E l’Italia primeggia in queste ricerche. La ‘radice’ cerebrale del sovrappeso non è la stessa in tutte le persone e la comprensione della sua diversità e complessità rappresenta l’obiettivo fondamentale della ricerca futura verso la personalizzazione della prevenzione e cura dell’obesità. “Tutta la ricerca sull’obesità – riflette la dottoressa **Patricia Iozzo**, dirigente di Ricerca, Istituto di Fisiologia Clinica, CNR di Pisa e *adjunct professor* presso l’Università di Turku (Finlandia) – in linea di massima finora si è concentrata sull’aspetto, che ha portato a considerare come un insieme omogeneo tutti i pazienti obesi, in contrapposizione ai normopeso, come se questi pazienti fossero tutti ‘uguali’ dal punto di vista della causa. Questo ha portato a risultati confondenti perché all’interno della popolazione degli ‘obesi’ ci sono tante fattispecie e



123° CONGRESSO NAZIONALE SIMI

ROMA > 21/23.10.22
ROME CAVALIERI HOTEL

purtroppo finora abbiamo risultati più derivanti da questo tipo di ricerche, che da quelle che tengono in considerazione la diversità”.

Nell’ultimo periodo, invece, si stanno cominciando a prendere in esame sottogruppi di pazienti con obesità e si sta cominciando a capire che i meccanismi, le cause, ma anche quello che sollecita l’appetito, variano molto da un individuo all’altro. “Un filone di ricerca – rivela la dottoressa Iozzo – sta prendendo in esame l’associazione tra struttura e funzioni del cervello delle persone con obesità e l’influenza della genetica. Uno studio ha dimostrato che i portatori di varianti del gene FTO, spesso associate all’obesità, presentano una struttura cerebrale particolare, cioè una riduzione di volume di alcune parti di cervello che esercitano un controllo di inibizione, di freno delle ‘tentazioni’ e sono legate anche alla memoria; siamo dunque nella parte ‘superiore’ del cervello, quella del controllo e della memoria, non quella istintiva ipotalamica o mesolimbica”. Uno studio condotto al CNR di Pisa in collaborazione con la Fondazione G. Monasterio di Pisa e con l’Università di Bologna (professor Uberto Pagotto) ha invece esplorato la funzione del cervello (attraverso la tomografia a emissione di positroni PET con glucosio marcato) delle persone con obesità, andando a valutare quanto glucosio consumano alcune regioni quando le persone vengono sollecitate con la vista, l’odore e il gusto di un particolare cibo ‘appetibile’ (come la cioccolata) rispetto ad uno neutrale.

“Abbiamo esaminato alcune donne in sovrappeso – ricorda la dottoressa Iozzo – diverse tra loro per i risultati ottenuti in una scala di ‘dipendenza’ dal cibo (che significa la consapevolezza della negatività di un’azione – ad esempio mangiare un cibo che fa male – ma compierla ugualmente), ma senza veri e propri disturbi del comportamento alimentare. Nelle donne con atteggiamento di dipendenza abbiamo osservato un netto sbilanciamento tra le varie regioni cerebrali (quelle che portano a desiderare il cibo erano molto attivate alla visione del cibo appetibile, mentre le regioni che portano a controllare questo impulso erano poco attivate). Questo non accadeva invece nelle persone con lo stesso sovrappeso ma senza un atteggiamento di dipendenza nei confronti del cibo. In questo modo abbiamo dimostrato l’esistenza di uno sbilanciamento funzionale nella risposta metabolica del cervello che favorisce il desiderio a dispetto del controllo. Questo sbilanciamento è risultato presente nel 61% dei casi.

Questi studi per ora sono fisiologia pura, ma in quello che sta emergendo c’è già in embrione la possibilità di un trattamento basato su queste scoperte. “Già oggi – afferma la dottoressa Iozzo – possiamo proporre alcuni interventi, in grado di migliorare la funzione del cervello e in parte anche la sua struttura, e questi sono: la perdita di peso, il tipo di dieta e l’esercizio fisico. La somministrazione di insulina direttamente nel cervello è un’altra terapia al vaglio, essendo l’insulina un ormone che inibisce l’appetito. Ma l’approccio più promettente, anche perché più ‘naturale’ è lo studio del microbiota intestinale, che differisce da una persona all’altra. La manipolazione della dieta in maniera personalizzata e specifica per le caratteristiche di quella persona e del processo cerebrale che vogliamo modificare, potrebbe rappresentare in futuro una risorsa, anche perché rappresenta un approccio non



123° CONGRESSO NAZIONALE SIMI

ROMA > 21/23.10.22
ROME CAVALIERI HOTEL

invasivo, che non interferisce troppo pesantemente con la funzione cerebrale che è molto delicata. Ci sono molti studi in questo senso”.

Cosa succede quando si ammala l'organo adiposo endocrino e quali terapie 'convinceranno' il grasso a 'bruciare' sé stesso. L'obesità può essere considerata una malattia anche secondo la definizione di uno dei padri della medicina moderna, Gian Battista Morgagni (Padova 1682-1771) che parlava di “*malattia* quando si accerta che sia presente un organo con evidenti segni di patologia”. “Nell'uomo – ricorda il professor **Saverio Cinti**, direttore Centro dell'Obesità, Università Politecnica delle Marche (UNIVPM), Ancona – i tessuti adiposi (sia il cosiddetto grasso 'bianco', che quello 'bruno') formano un vero e proprio organo: il cosiddetto 'organo adiposo endocrino'. E quest'organo negli obesi è patologico perché l'ipertrofia (aumento di volume) delle cellule adipose, che cercano in questo modo di immagazzinare quanta più energia possibile, induce la comparsa di un'inflammatione cronica di basso grado. Questa infiammazione è causata dalla morte di questi adipociti ipertrofici, che in questo modo lasciano tanti 'detriti' che devono essere riassorbiti dall'organismo. Deputati a questa sorta di '*waste management*' sono i macrofagi, cellule infiammatorie specializzate nella 'rimozione dei detriti', che però nello svolgimento del loro lavoro, producono anche sostanze che vanno ad interferire con il recettore dell'insulina. E questo porta ad una ridotta funzionalità dell'insulina stessa ('resistenza' insulinica). In un primo tempo il pancreas cerca di compensare producendo più insulina, ma poi esaurisce la sua funzione; e il crollo dei livelli di insulina conseguente è alla base della comparsa del diabete di tipo 2”. Ma c'è dell'altro. “Le cellule del grasso viscerale (quella della 'pancia') – afferma il professor Cinti – muoiono prima di quelle del sottocutaneo; ecco perché l'accumulo di grasso a livello viscerale, più tipico dei maschi (le donne tendono ad accumulare grasso soprattutto a livello sottocutaneo) risulta più pericoloso da un punto di vista metabolico e può facilitare la comparsa di diabete di tipo 2”.

Il tessuto adiposo bianco (WAT) e quello bruno (BAT) hanno compiti molto diversi; il primo, immagazzina energia (sotto forma di trigliceridi) da ridistribuire poi all'organismo (come acidi grassi liberi) negli intervalli tra i pasti; il grasso bruno invece immagazzina i trigliceridi in un modo particolare, così da poterli rilasciare in maniera rapida e massiva per una particolare funzione dei mitocondri, che è quella di utilizzare l'energia per generare calore (termogenesi). Le due tipologie di tessuto adiposo hanno una buona capacità di adattamento e, a seconda delle esigenze, possono 'trasformarsi' uno nell'altro; così ad esempio, in seguito all'esposizione cronica al freddo, il tessuto adiposo bianco si converte in bruno ('*browning*'), mentre in risposta ad un apporto eccessivo e cronico di energia (obesità), il tessuto bruno si trasforma in bianco ('*whitening*'). “Diversi studi su modello animale (il topo) – conclude il professor Cinti – hanno dimostrato che la dispersione dell'energia, operata dal tessuto adiposo bruno, può essere sfruttata per trattare obesità e diabete 2 nel topo. Cominciano ad accumularsi evidenze che l'imbrunimento del tessuto adiposo bianco potrebbe avere effetti favorevoli anche nell'uomo e dunque rappresentare un futuro target terapeutico per il trattamento dell'obesità”.



123° CONGRESSO NAZIONALE SIMI

ROMA > 21/23.10.22
ROME CAVALIERI HOTEL

Un recente lavoro del gruppo del professor Cinti ha evidenziato come l'importanza dell'infiammazione del grasso viscerale negli obesi possa giocare un ruolo patogenetico nel COVID-19. "Lo studio, condotto su 19 pazienti con Covid-19 e 23 controlli – spiega il professor Cinti – ha dimostrato che il 100% dei pazienti COVID erano affetti da embolia polmonare lipidica, verisimilmente dovuta all'iper-infiammazione del loro grasso viscerale (doppia rispetto ai controlli). Inoltre, abbiamo dimostrato che le membrane jaline (presenti nel 100% dei pazienti COVID), responsabili del *distress* respiratorio, sono di natura lipidica con aspetti di transizione tra l'embolia grassosa e le membrane jaline. Questi dati offrono una possibile spiegazione sia al fatto che la polmonite da COVID sia spesso bilaterale, che alla prognosi peggiore nei soggetti con obesità viscerale".

L'Ufficio stampa SIMI

SIMI.ufficiostampa@gmail.com

Maria Rita Montebelli 335 318642

Andrea Sermonti 334 1181140



123° CONGRESSO NAZIONALE SIMI

ROMA > 21/23.10.22
ROME CAVALIERI HOTEL

Comunicato stampa n° 3
Roma, venerdì 21 10 22

A Roma il 123° congresso della Società Italiana di Medicina Interna SIMI

LE CELLULE CHE CURANO. ECCO COME TRATTEREMO IL DIABETE DI TIPO 1 E (FORSE) ANCHE LO SCOMPENSO CARDIACO NEI PROSSIMI ANNI

- ***Curarsi con i 'farmaci viventi' non è più un'utopia relegata nel futuro, ma una soluzione che sta acquisendo concretezza di giorno in giorno: le terapie cellulari stanno facendo passi da gigante in vari campi e sono quasi pronte per il prime time della pratica clinica***
- ***Il congresso nazionale della Società Italiana di Medicina Interna (SIMI) ha dunque deciso di dedicare all'argomento una sessione, per tracciare lo stato dell'arte in diversi settori***
- ***Molto avanzati gli studi nel campo del diabete. Un po' più indietro, ma di grande interesse, quelli sulla 'rigenerazione' del cuore. Ne parleranno al congresso nazionale della SIMI il professor Lorenzo Piemonti e il professor Daniele Torella***

“Quest’anno – commenta il professor **Giorgio Sesti**, presidente della Società Italiana di Medicina Interna – la SIMI ha voluto introdurre tra i temi del proprio Congresso annuale un argomento di ricerca di frontiera ovvero quello delle terapie cellulari nel campo delle patologie cardio-metaboliche. Si tratta di studi sperimentali che non hanno attualmente un’applicazione clinica ma che sono destinati a diventare una terapia del prossimo futuro. Quello che ci rende particolarmente contenti è il fatto che alcuni dei migliori centri di ricerca delle terapie cellulari si trovano in Italia e gli studiosi invitati al 123° Congresso della SIMI faranno il punto sull’attuale stato di avanzamento delle ricerche e sulle prospettive di applicazione clinica nel prossimo futuro”. Il campo delle terapie cellulari per il trattamento del diabete di tipo 1 è in rapida evoluzione e una nuova entusiasmante era è già iniziata. La speranza è di poter disporre a breve di fonti illimitate di cellule produttrici di insulina, alternative a quelle dei donatori, utilizzate da tempo per i trapianti.



123° CONGRESSO NAZIONALE SIMI

ROMA > 21/23.10.22
ROME CAVALIERI HOTEL

“Le migliori candidate per la produzione di cellule beta – ricorda il Professor **Lorenzo Piemonti**, direttore del *DiabetesResearch Institute* del San Raffaele di Milano e uno dei maggior esperti mondiali sull’argomento – sono al momento le cellule staminali umane pluripotenti, che hanno un potenziale illimitato di divisione e differenziazione. Diversi laboratori hanno sviluppato protocolli per la differenziazione delle cellule pluripotenti in cellule beta e un grande sforzo negli ultimi anni si è concentrato sullo sviluppo di prodotti cellulari con un buon profilo di sicurezza (capacità di non generare tumori) che ne consenta l’applicazione clinica”. Attualmente sono registrati 6 studi clinici che utilizzano cellule staminali pluripotenti umane per la terapia del diabete di tipo 1 e i primi pazienti nei quali sono state impiantate hanno presentato un evidente beneficio clinico. “In particolare – prosegue il professor Piemonti– proprio quest’anno è stata ottenuta per la prima volta l’insulino-indipendenza nell’uomo. Nel mese di ottobre è prevista la sottomissione alle agenzie regolatorie dei Paesi europei (Italia compresa) per le prime sperimentazioni nell’uomo. Inoltre, sono in fase di valutazione diverse strategie per ridurre o evitare il rigetto immunitario tra le quali la generazione di cellule staminali pluripotenti universalmente compatibili, perché rese ‘invisibili’ al sistema immunitario (silenziando o eliminando geni HLA o esprimendo geni che codificano per molecole immunosoppressive). Un’altra strategia di affiancamento al trapianto di staminali, riguarda lo sviluppo di regimi immunosoppressivi blandi (sufficienti però a evitare il rigetto), il miglioramento dell’incapsulamento/contenimento del prodotto cellulare e la creazione di un’aplobanca di linee GMP di cellule staminali. Certo, una cura definitiva per il diabete ha ancora bisogno di tempo, ma molte novità entusiasmanti ci stanno mostrando un chiaro percorso da seguire”.

Oltre alle cellule beta da donatore, oggi si dispone di diverse fonti alternative. Le tre grandi categorie sono: cellule staminali pluripotenti, cellule provenienti da maiali transgeniche e la cosiddetta ‘complementazione della blastocisti’, in pratica la creazione di un animale ‘chimera’ nel quale viene fatto sviluppare un organo umano, da utilizzare in seguito per il trapianto. “Le cellule produttrici di insulina del maiale – commenta il professor Piemonti– sono molto interessanti perché questa insulina differisce da quella umana per un solo aminoacido; in passato peraltro veniva usata in terapia, prima che arrivasse quella umana”. Naturalmente le reazioni di rigetto contro questi tessuti di origine animale sono un problema e non facili da tenere sotto controllo; per questo sono allo studio attività di modificazione genetica degli animali per poter ottenere cellule ‘invisibili’ al nostro sistema immunitario. “Le cellule staminali pluripotenti –prosegue Piemonti – sono al momento le migliori per la terapia del diabete. Due le fonti principali ideali per caratteristiche di qualità e quantità: a) quelle che derivanti dall’embrione b) le cellule ‘riprogrammate’, frutto di una grande scoperta che ha valso a Yamanaka il premio Nobel”.

La caratteristica specifica delle cellule embrionali, cioè quella di poter dar vita a tutti i tessuti, è infatti una funzione che può essere acquisita da qualsiasi cellula del nostro corpo, a patto che venga ‘attivata’. “In questo modo – spiega il professor Piemonti– una cellula della pelle può acquisire le stesse caratteristiche di una cellula pluripotente



123° CONGRESSO NAZIONALE SIMI

ROMA > 21/23.10.22
ROME CAVALIERI HOTEL

di origine embrionale (si chiamano cellule staminali pluripotenti 'indotte'); da queste è possibile poi ottenere cellule produttrici di insulina, come è stato fatto in alcuni *trial* clinici. La prossima frontiera sarà di far 'ringiovanire' parte di queste cellule 'in vivo' (cioè direttamente nell'organismo) per ricreare direttamente all'interno del corpo l'organo insufficiente, ad esempio il pancreas (questo *reprogramming* in vivo è stato fatto nell'animale, ma non ancora nell'uomo). Bisogna essere prudenti naturalmente perché c'è sempre il rischio che, giocando con l'identità delle cellule, possa svilupparsi un tumore. Questo però è un problema del *reprogramming* in vivo, ma non del trapianto di staminali pluripotenti perché prima del trapianto ne possiamo controllare la stabilità genetica".

L'ultima fonte di cellule, al momento quella più remota come possibilità è la 'complementazione della blastocisti', una tecnica che permette di 'costruire' in laboratorio un animale dotato di organi costruiti con cellule umane, attraverso il trasferimento di cellule staminali pluripotenti, durante il processo di embriogenesi, direttamente nella blastocisti. "Sarebbero dei veri e propri organi 'on demand', delle chimere, per ora portate solo fino ad un certo grado di sviluppo, senza far sviluppare del tutto l'animale. Al momento si tratta di una tecnica molto inefficiente e che pone grandi problemi etici. La ricerca in questo campo per il momento è tutta concentrata in un paio di laboratori nel mondo, negli Usa e in Giappone".

Gli studi in corso. Tornando dal mondo delle possibilità future alla realtà attuale, al momento sono registrati nel mondo 6 studi clinici sulle staminali pluripotenti umane (Usa e Canada) e un solo studio in Europa, registrato da un consorzio del quale fanno parte Francia, Belgio, Olanda, Svizzera ed Italia. Nel 2018 è stato impiantato con cellule progenitrici ottenute da staminali pluripotenti il primo paziente in Europa (nel 2014 negli Usa). "Finora – ricorda il professor Piemonti – il risultato clinico più importante è stato ottenuto in un paziente americano, nel quale è stato dimostrato che le cellule non si trasformano (in tumore), che a distanza di 1-2 anni dall'impianto sono ancora vive, che una volta impiantate maturano e producono insulina. Il tutto ha portato ad evidenti benefici clinici (riduzione del fabbisogno insulinico, aumento del tempo della glicemia in *range* e miglioramento dell'emoglobina glicata). I primi tentativi sono stati fatti con cellule progenitrici che maturavano lentamente *in vivo* e che venivano impiantate sottocute all'interno di un *device* grande come una carta di credito. Dallo scorso anno è partito un secondo prodotto cellulare derivato da staminali pluripotenti che viene infuso endovena nella vena porta del fegato (come si fa nel trapianto di isole da donatore) e non più impiantato sottocute. Per ora con questo protocollo di fase 1, iniziato lo scorso anno, sono stati trattati tre pazienti; il primo è diventato insulinino-indipendente, mentre gli altri due hanno ridotto il fabbisogno insulinico". Questo trial partirà a breve anche in Europa. Saranno sei i gruppi impegnati nel progetto, per l'Italia il San Raffaele. "Prevediamo di reclutare il primo paziente entro la metà dell'anno prossimo; è destinato a pazienti con diabete non controllato (che invece di fare il trapianto di isole, farebbero il trapianto di queste cellule), ma devono fare immunosoppressione. Tuttavia, entro la fine di quest'anno, potremmo avere la possibilità di sottomettere un altro protocollo che prevede



123° CONGRESSO NAZIONALE SIMI

ROMA > 21/23.10.22
ROME CAVALIERI HOTEL

l'impianto di queste cellule (rese 'invisibili' al sistema immunitario), senza necessità dunque di immunosoppressione".

Abbiamo dunque 'imparato' a produrre cellule produttrici di insulina in laboratorio e quindi in futuro potremmo non aver più bisogno di ricorrere ai donatori d'organo; da questi *trial* preliminari inoltre sono state ottenute le prove di principio che queste cellule sono in grado di funzionare al punto da rendere il soggetto insulino-indipendente. "La scommessa di oggi – conclude il professor Piemonti – è di poterle utilizzare senza gli immunosoppressori. A questo riguardo si stanno esplorando alcune strade:

- 1) mettere le cellule all'interno di un 'contenitore' che le isoli e le protegga dall'attacco del sistema immunitario;
- 2) modificarle geneticamente, rendendole invisibili al sistema immunitario (silenziano alcuni geni e inserendone altri che le rendono invisibili al sistema immunitario);
- 3) creare linee di cellule staminali pluripotenti da soggetti che siano come HLA identici (è come trovare nel mondo un donatore completamente compatibile) e creare una 'banca' di queste linee per le principali categorie di HLA".

Ma quest'ultimo punto è per ora solo *wishful thinking*.

Riparare il cuore con le cellule: un percorso ancora accidentato dal laboratorio al letto del paziente

Un altro importante e tanto atteso capitolo della rigenerazione cellulare è quello che potrebbe portare ad una terapia cellulare per i tanti cuori 'stanchi' che popolano il pianeta. Lo tsunami 'scompenso cardiaco' è una realtà che prende sempre più corpo, a causa l'invecchiamento della popolazione ma anche come effetto 'collaterale' delle migliorate terapie per l'infarto e la cardiopatia ischemica: si sopravvive di più, ma si paga lo scotto dell'insufficienza cardiaca. E finora non si dispone di terapie risolutive nelle forme più avanzate. "Lo scompenso cardiaco, derivante dalla disfunzione e/o perdita dei cardiomiociti, e in particolare secondario alla cardiopatia ischemica – ricorda il professor **Daniele Torella**, ordinario di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università 'Magna Graecia' di Catanzaro – è il *killer* numero uno al mondo. Il campo della rigenerazione miocardica, con il suo obiettivo primario di 'rimuscolarizzazione' cardiaca, e la sua difficile traslazione dal laboratorio al letto del paziente, è stato nel corso degli anni contraddistinto da alti e bassi, da passi avanti e indietro, da controversie e addirittura di scandali scientifici". Allo stato attuale, le terapie cellulari cardiache, in particolare quelle arrivate alla fase della sperimentazione clinica (cellule mononucleate del midollo, progenitori endoteliali, cellule staminali mesenchimali e progenitori cardiaci adulti) sono da considerarsi 'una scatola nera all'interno di una scatola nera'.

"In particolare, si ignora – prosegue il professor Torella – quale sia il vero agente 'rigenerante' utilizzato dalle cellule (è insito nelle cellule stesse o si tratta di una sostanza prodotta da loro?); inoltre, non sono ancora chiari e non c'è consenso univoco sugli obiettivi della terapia (stimolare la rigenerazione dei cardiomiociti o migliorare la funzione di quelli sopravvissuti?). e non c'è neppure un consenso univoco rispetto alla 'dose' migliore di cellule da somministrare, né sul momento o sulla via di



123° CONGRESSO NAZIONALE SIMI

ROMA > 21/23.10.22
ROME CAVALIERI HOTEL

somministrazione ottimali da utilizzare per la terapia cellulare. È dunque intuitivo che fino a quando la maggior parte di queste domande non troverà risposta, i test pre-clinici e clinici di riparazione/rigenerazione del cuore non potranno fornire risposte convincenti e conclusive sul loro potenziale clinico". Indispensabile per fornire le risposte necessarie è la ricerca di base, che continua a fornire nuovi interessanti spunti, purtroppo quasi mai seguiti da solidi esperimenti scientifici riproducibili al punto da giustificare l'effettuazione di studi sull'uomo.

"A meno che questo approccio non cambi – riflette il professor Torella – la medicina rigenerativa nelle malattie cardiovascolari è destinata dunque a rimanere la 'migliore terapia del prossimo futuro'. Per quanto riguarda il presente, invece, al di là del trapianto di cuore, soluzione per pochi fortunati, i milioni di pazienti che necessitano di una terapia efficace continuano ad essere trattati con farmaci 'palliativi' o con dispositivi elettromedicali (terapie di risincronizzazione cardiaca o *pacemaker* 'anti-scompenso') che hanno come unico obiettivo quello di rallentare la progressione della malattia verso l'insufficienza cardiaca terminale. In questo sconcertante panorama, il recente trapianto 'riuscito' di un cuore di maiale geneticamente modificato (xenotrapianto) in un essere umano, ha gettato un raggio di luce sul futuro. Tuttavia, se anche questa tecnica riuscisse ad avere successo a lungo termine – riflette il professor Torella – i costi molto elevati di questa terapia non faranno che espandere la piccola coorte dei 'pochi' fortunati, continuando a lasciare indietro milioni di persone. La ricerca cardiovascolare – conclude il professor Torella – dovrebbe dunque avere l'ambizione di uscire dall'attuale continuo esercizio sul *tapis roulant* della biologia rigenerativa cardiaca, per perseguire l'obiettivo realistico e tempestivo di risolvere una questione basilare, ovvero se il miocardio abbia o meno un potenziale rigenerativo intrinseco e facendo avanzare la comprensione della sua biologia, per prevenirne il progressivo deterioramento tipico dello scompenso cardiaco post-ischemico".

L'Ufficio stampa SIMI

SIMI.ufficiostampa@gmail.com

Maria Rita Montebelli 335 318642

Andrea Sermonti 334 1181140



123° CONGRESSO NAZIONALE SIMI

ROMA > 21/23.10.22
ROME CAVALIERI HOTEL

Comunicato stampa n° 4
Roma, venerdì 21 10 22

A Roma il 123° congresso della Società Italiana di Medicina Interna SIMI

La SIMI premia le eccellenze della ricerca italiana under 40 con 4 grant da 25 mila euro

I quattro progetti vincitori dell'edizione 2022 andranno a indagare il ruolo del fegato nell'immuno-metabolismo in corso di sepsi, i meccanismi alla base delle malattie cardiovascolari nei soggetti con diabete di tipo 2, come trattare al meglio il danno renale acuto che può comparire nei pazienti con cirrosi epatica. L'ultimo progetto infine prevede un trattamento sperimentale con staminali da cordone ombelicale nei pazienti con malattia interstiziale polmonare in corso di sclerodermia

La Società Italiana di Medicina Interna ha annunciato i vincitori della prima edizione del Premio 'Giovani ricercatori' che supporta l'eccellenza della ricerca italiana *under 40* nel campo della medicina interna. I *grant* della prima edizione del premio, ognuno del valore di 25 mila euro, sono andati a **Teresa Vanessa Fiorentino** (professore associato di Medicina Interna, Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro, 1983), **Devis Benfaremo** (ricercatore in Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona, 1987), **Salvatore Silvio Piano** (ricercatore di Medicina Interna, Università Azienda Ospedaliera di Padova, 1983) e a **Rosanna Villani**, ricercatore in Medicina Interna, Università di Foggia (1984). "La SIMI – commenta il professor **Giorgio Sesti**, presidente della Società Italiana di Medicina Interna – è particolarmente orgogliosa di avere avuto l'opportunità di finanziare con un bando competitivo quattro progetti di ricerca nel campo della medicina interna, presentati da quattro ricercatori *under 40*. Abbiamo avuto un numero di proposte di ricerca di notevole livello scientifico che eccedeva quello delle risorse disponibili. Questo fatto sottolinea come la ricerca italiana nel campo della medicina interna abbia raggiunto livelli di eccellenza internazionale che meritano di avere in massimo supporto finanziario possibile. La SIMI si impegnerà nei prossimi anni a trovare altre risorse per continuare a finanziare le ricerche dei giovani Internisti ma è anche indispensabile che accanto ai finanziamenti privati si affianchino quelli pubblici per evitare la fuga all'estero di questi 'cervelli' che costituiscono un patrimonio nazionale".



123° CONGRESSO NAZIONALE SIMI

ROMA > 21/23.10.22
ROME CAVALIERI HOTEL

I progetti vincitori

Rosanna Villani ha vinto un *grant* con un progetto di ricerca sul contributo del fegato all'immuno-metabolismo nella sepsi. La sepsi è una disfunzione multi-organo causata da una disregolazione della risposta dell'organismo ad un'infezione. È una condizione ancora gravata da alta mortalità (sono almeno 5 milioni i decessi per sepsi ogni anno nel mondo), nonostante i significativi progressi fatti nel campo degli antibiotici e dell'antibiotico-resistenza. Le alterazioni del metabolismo energetico delle cellule del sistema immunitario sembrano coinvolte negli esiti della sepsi. Il fegato gioca un ruolo centrale nella regolazione del metabolismo in corso di infiammazione e sembra orchestrare gli adattamenti metabolici in corso di sepsi. La presenza di una malattia del fegato, dunque, può indebolire la sua funzione strategica in caso di sepsi. I pazienti con cirrosi sono infatti ad alto rischio di setticemia e di mortalità correlata ad una disregolazione del metabolismo proteico, glucidico e lipidico. In corso di sepsi è cruciale il dialogo tra epatociti e cellule immunitarie perché da una parte l'attività degli epatociti è influenzata da processi infiammatori sistemici, dall'altra il fegato può modificare le attività metaboliche delle cellule del sistema immunitario che circolano nel fegato. Un normale immuno-metabolismo è dunque fondamentale nel supportare una risposta efficiente contro la sepsi. Non è noto con esattezza però come la sepsi induca alterazioni metaboliche a livello epatico e come questo possa influenzare l'immuno-metabolismo. La cirrosi epatica rappresenta dunque un modello perfetto per studiare il contributo del fegato nell'adattamento metabolico generale dell'organismo in corso di sepsi.

Teresa Vanessa Fiorentino andrà invece a studiare cosa lega il diabete di tipo 2 alle malattie cardiovascolari. L'associazione tra queste due condizioni è ben nota ma non altrettanto i meccanismi alla base di questo rapporto. Il *focus* di questa ricerca sarà il recettore FXR (*farnesoid X receptor*) espresso sia nelle cellule del fegato, che dell'intestino che sembra avere un effettivo cardioprotettivo nel diabete di tipo 2. Questo recettore regola l'espressione di diversi geni coinvolti del metabolismo degli acidi biliari, dei grassi e del glucosio. Il trattamento con acido obeticolico (OCA), un agonista del FXR, migliora il controllo della glicemia nei soggetti con diabete di tipo 2, con meccanismi non completamente noti. Nell'intestino l'FXR promuove la trascrizione del *fibroblastgrowthfactor* 19 (FGF19), un ormone con effetti positivi sul metabolismo energetico e sull'apparato cardiovascolare. Altri studi suggeriscono che FXR contribuisce a mantenere l'integrità della funzione di barriera intestinale; al contrario, un'aumentata permeabilità dell'intestino con conseguente traslocazione batterica e infiammazione si associa a problemi cardiometabolici come diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari. Di qui l'ipotesi che i soggetti con pre-diabete e diabete di tipo 2, e ancor più quelli con complicanze cardiovascolari possano avere ridotti livelli di FXR e un'alterazione dell'integrità della barriera intestinale e che il trattamento con OCA possa mitigare queste alterazioni. Lo stress del reticolo endoplasmatico (un componente della cellula) infine può alterare l'espressione di FXR negli epatociti e compromettere l'integrità della barriera intestinale. La ricerca della dottoressa Fiorentino cercherà dunque di far luce sui rapporti tra *stress* del reticolo endoplasmatico, FXR, FGF-19 e barriera intestinale da una parte e comparsa di diabete di tipo 2 e di malattie cardio-vascolari dall'altra.



123° CONGRESSO NAZIONALE SIMI

ROMA > 21/23.10.22
ROME CAVALIERI HOTEL

Il progetto del dottor **Salvatore Silvio Piano** si chiama GLOBALAKI e indagherà i vari aspetti del danno renale acuto nei pazienti con cirrosi epatica, attraverso la conduzione di uno studio prospettico internazionale. I pazienti cirrotici hanno un rischio elevato di sviluppare danno renale acuto e oltre la metà delle persone ricoverate per cirrosi scompensata presentano questa complicanza al momento del ricovero o durante la degenza. A sua volta, la comparsa di insufficienza renale acuta in questi pazienti si associa ad un'aumentata mortalità a breve e lungo termine. Questa ricerca cercherà di individuare le caratteristiche cliniche e la prevalenza di questa condizione nei diversi Paesi del mondo, valuterà le diverse tipologie di trattamento adottate e gli esiti del danno renale acuto nei pazienti con cirrosi nei vari Paesi del mondo; infine cercherà di individuare nuovi biomarcatori urinari in danno renale acuto in questo contesto. Sarà uno studio multicentrico internazionale (finora hanno aderito 82 centri in tutti i continenti), che arruolerà 1250 pazienti e che è supportato dall'*International Club of Ascitese* dalla *European Association for the Study of the Liver*.

Il progetto del dottor **Devis Benfaremo** infine è uno studio sugli effetti del trattamento con cellule mesenchimali da cordone ombelicale per il trattamento della malattia polmonare interstiziale associata a sclerodermia (o sclerosi sistemica). La sclerodermia è una malattia autoimmune a eziologia sconosciuta, caratterizzata da alterazioni immunitarie, vascolari e profibrotiche che possono condurre ad una grave fibrosi multiorgano, con conseguente aumento della morbidità e della mortalità. Oltre alla cute, l'organo più frequentemente coinvolto è il polmone (ma possono essere colpiti anche rene, esofago e apparato gastro-intestinale, cuore e muscoli). È il coinvolgimento polmonare (l'intestiziopatia e l'ipertensione polmonare) il principale responsabile dell'aumentato rischio di mortalità in questi pazienti e al momento non sono disponibili trattamenti specifici per questa complicanza. Di recente è stato proposto l'uso di nintedanib (inibitore delle tirosinkinasi) e di tocilizumab (antagonista recettoriale dell'interleuchina 6), ma la ricerca di trattamenti più efficaci continua. Le terapie cellulari sono attualmente allo studio per diverse malattie sistemiche autoimmuni. Alla luce degli effetti favorevoli dell'infusione di staminali mesenchimali da cordone ombelicale in modelli animali di fibrosi polmonare, il gruppo del dottor Benfaremo andrà a valutare la *safety* di un'infusione di staminali mesenchimali da cordone ombelicale in pazienti con malattia interstiziale polmonare associata alla sclerodermia; verrà inoltre valutata l'efficacia di questo trattamento sulla fibrosi polmonare (mediante TAC ad alta risoluzione) e sulla fibrosi cutanea; verrà valutato inoltre l'impatto del trattamento sulla funzionalità fisica dei pazienti e sulla loro qualità di vita. Questo studio di fase IIa, in aperto, non randomizzato arruolerà 12 pazienti.

L'Ufficio stampa SIMI

SIMI.ufficiostampa@gmail.com

Maria Rita Montebelli 335 318642

Andrea Sermoniti 334 1181140



123° CONGRESSO NAZIONALE SIMI

ROMA > 21/23.10.22
ROME CAVALIERI HOTEL

Comunicato stampa n° 5
Roma, venerdì 21 10 22

A Roma il 123° congresso della Società Italiana di Medicina Interna SIMI

REPOSI, 'miniera' di studi nel campo della medicina interna della SIMI

Dal 2008 raccolti i dati di oltre 9mila pazienti ricoverati in oltre 100 reparti internistici e geriatrici. Pubblicati finora 70 studi scientifici su riviste internazionali

Il Centro di Ricerca Indipendente della Società Italiana di Medicina Interna (CRIS) ha, come *mission* statutaria, l'organizzazione di indagini epidemiologiche, *survey*, studi osservazionali o di intervento nell'ambito della medicina interna. "Tra le finalità del Centro – spiega il professor **Antonello Pietrangelo**, direttore del Centro di Ricerca Indipendente della Società Italiana di Medicina Interna (CRIS), *past president* SIMI e ordinario di Medicina Interna, Università di Modena e Reggio Emilia – oltre a quello dell'aggiornamento scientifico e professionale, vi è quello etico e formativo di una ricerca di rilevante impatto conoscitivo, condotta con grande rigore metodologico". Un ruolo propositivo che la SIMI attraverso il CRIS vuole assumere anche rispetto alla politica sanitaria del Paese come gestore di ricerca indipendente, finalizzata ad acquisire dati 'di evidenza' e 'real-life' su ampie fasce di popolazione.

"Il progetto più longevo del CRIS – prosegue il professor Pietrangelo – è Il **REPOSI** (Registro Politerapie della Società Italiana di Medicina Interna), avviato nel 2008 nell'ambito di una collaborazione tra la Società Italiana di Medicina Interna, l'Istituto di Ricerche Farmacologico Mario Negri IRCCS e la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano. Gli obiettivi principali del REPOSI sono il reclutamento, il monitoraggio e lo studio dei pazienti anziani ospedalizzati". Il REPOSI ha permesso, la raccolta dati di quasi 9 mila pazienti ricoverati in oltre 100 reparti internistici e geriatrici, con un'età media di 80 anni, affetti in oltre la metà dei casi da 5 o più patologie croniche e che nel 65% dei casi assumono 5 o più farmaci. I principali risultati sono stati pubblicati in oltre 70 lavori scientifici in riviste internazionali *peer-reviewed*, che hanno contribuito a fornire indicazioni per valutare e migliorare l'appropriatezza prescrittiva e ottenere indicazioni *real-life* sull'impatto della



123° CONGRESSO NAZIONALE SIMI

ROMA > 21/23.10.22
ROME CAVALIERI HOTEL

poli-farmacoterapia in diversi ambiti clinici (diabete, scompenso cardiaco, BPCO, fibrillazione atriale, malattie infettive, solo per citarne alcuni). I dati raccolti sono stati inoltre utilizzati dall'AIFA per la preparazione del Rapporto su '[L'uso dei farmaci nella popolazione anziana](#)'.

“Più recentemente – prosegue il professor Pietrangelo – grazie alla creazione della Rete Italiana di Medicina Interna, un *network* digitale che ha messo in rete 165 Centri ospedalieri della SIMI, sono stati prodotti importanti studi. Tra questi, il **SIMI-Covid**, uno studio su più di 3 mila pazienti Covid ricoverati e gestiti interamente nei reparti di Medicina Interna durante l'emergenza pandemica, che ha permesso di identificare i fattori pre-ricovero, al momento dell'ingresso in ospedale o durante il ricovero, che influenzano negativamente la prognosi dei pazienti cronici, multipatologici e fragili, la popolazione più colpita dal Covid-19. Altri importanti studi sono oggi in fase avanzata di svolgimento, tra questi, il **SIMI-NUTRO**, che valuta, in un contesto multidimensionale, la prevalenza della malnutrizione e l'impatto sulla degenza e sugli *outcome* intraospedalieri, e il **SIMID**, che studia prevalenza e conseguenze clinico-prognostiche della carenza di ferro nei pazienti ricoverati per insufficienza cardiaca e BPCO, due patologie molto prevalenti e invalidanti nei pazienti fragili ospedalizzati”.

L'Ufficio stampa SIMI

SIMI.ufficiostampa@gmail.com

Maria Rita Montebelli 335 318642

Andrea Sermoniti 334 1181140