

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

Origami: comprendere l'epigenetica a tutte le età

Inquadramento normativo, responsabilità e ruoli, nel controllo/monitoraggio remoto dei device cardiaci impiantabili

Intervento nutrizionale nella modulazione immuno-metabolica in uomini e donne con sindrome metabolica e diabete di tipo 2



SOMMARIO

Gli articoli

Origami: comprendere l'epigenetica a tutte le età 3

Inquadramento normativo, responsabilità e ruoli, nel controllo/monitoraggio remoto dei device cardiaci impiantabili 7

Intervento nutrizionale nella modulazione immuno-metabolica in uomini e donne con sindrome metabolica e diabete di tipo 2 13

Le rubriche

Visto... si stampi 16

Nello specchio della stampa..... 18

TweetISSimi del mese 19

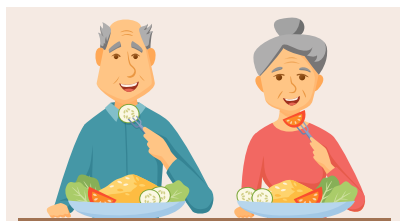


Ricercatrici e ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità escogitano un metodo divertente per far capire ai più piccoli la complessità del genoma e le modificazioni epigenetiche

pag. 3

Ulteriori avanzamenti nel controllo da remoto dei dispositivi cardiaci impiantabili per aumentare la sicurezza del paziente, il rispetto della privacy e la responsabilità nella gestione dei dati

pag. 7



Differenti risposte di uomini e donne con sindrome metabolica e diabete di tipo 2 al trattamento con analoghi del GLP-1 e una dieta arricchita in flavonoidi e fibre

pag. 13

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

L'Istituto Superiore di Sanità

è il principale istituto di ricerca italiano nel settore biomedico e della salute pubblica. Promuove e tutela la salute pubblica nazionale e internazionale attraverso attività di ricerca, sorveglianza, regolazione, controllo, prevenzione, comunicazione, consulenza e formazione.

Dipartimenti

- Ambiente e salute
- Malattie cardiovascolari, endocrino-metaboliche e invecchiamento
- Malattie infettive
- Neuroscienze
- Oncologia e medicina molecolare
- Sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria

Centri nazionali

- Controllo e valutazione dei farmaci
- Dipendenze e doping
- Eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure
- Health technology assessment
- Malattie rare
- Prevenzione delle malattie e promozione della salute
- Protezione dalle radiazioni e fisica computazionale
- Ricerca su HIV/AIDS
- Ricerca e valutazione preclinica e clinica dei farmaci
- Salute globale
- Sostanze chimiche
- Sperimentazione e benessere animale
- Tecnologie innovative in sanità pubblica
- Telemedicina e nuove tecnologie assistenziali
- Sicurezza acque
- Sangue
- Trapianti

Centri di riferimento

- Medicina di genere
- Scienze comportamentali e salute mentale

Organismo notificato

Legale rappresentante e Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità: Rocco Bellantoni

Direttore responsabile: Antonio Mistretta

Comitato scientifico, ISS: Barbara Caccia, Anna Maria Giammarioli, Loredana Ingrosso, Cinzia Marianelli, Antonio Mistretta, Luigi Palmieri, Vito Vetrugno, Ann Zeuner

Redattore capo: Antonio Mistretta

Redazione: Giovanna Morini, Anna Maria Giammarioli, Paco Dionisio, Patrizia Mochi

Progetto grafico: Alessandro Spurio

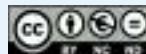
Impaginazione e grafici: Giovanna Morini

Diffusione online e distribuzione: Giovanna Morini, Patrizia Mochi, Sandra Salinetti

Redazione del Notiziario
Servizio Comunicazione Scientifica
Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
e-mail: notiziario@iss.it

Iscritto al n. 475 del 16 settembre 1988 (cartaceo) e al n. 117 del 16 maggio 2014 (online)
Registro Stampa Tribunale di Roma
© Istituto Superiore di Sanità 2026

Numero chiuso in redazione il 16 aprile 2026



Stampato in proprio

ORIGAMI: COMPNDERE L'EPIGENETICA A TUTTE LE ETÀ



Simona Gaudi, Anna Carannante, Cecilia Fazio e Marco Giustini
Dipartimento Ambiente e Salute, ISS

RIASSUNTO - Il genoma umano, come in un origami, segue piegature, istruzioni precise e fondamentali per costruire e far funzionare un organismo. Solo il 2% del genoma umano codifica proteine, mentre il restante 98% regola l'attività genica. L'epigenetica studia come l'ambiente moduli l'espressione dei geni attraverso modificazioni epigenetiche. Queste, come pieghe nel DNA, rendono il genoma dinamico e adattabile. *Noi non siamo solo ciò che ereditiamo, ma anche ciò che viviamo.* L'entusiasmo dei bambini nel creare origami fa sperare in un futuro ricco di creatività, consapevolezza e attenzione collettiva per la tutela della salute di tutti.

Parole chiave: genoma; epigenetica; scienza partecipata

SUMMARY (*Origami: understanding epigenetics at all ages*) - The human genome, as in an origami, follows folds, precise and fundamental instructions for building and operating an organism. Only 2% of the human genome encodes proteins, while the remaining 98% regulates gene activity. Epigenetics studies how the environment modulates the expression of genes through epigenetic modifications. These, like folds in DNA, make the genome dynamic and adaptable. *We are not only what we inherit, but also what we experience.* The enthusiasm of children to create origami gives hope for a future full of creativity, awareness, and collective attention for everyone's health.

Key words: genome; epigenetics; citizen science

simona.gaudi@iss.it

Il genoma umano è il manuale di istruzioni completo del corpo: contiene le informazioni necessarie per costruire, far crescere e funzionare correttamente l'organismo. Questo manuale è scritto nel DNA (acido desossiribonucleico), una molecola a doppio filamento che, distesa, misura quasi due metri ed è composta da quattro "lettere", A (adenina), T (timina), C (citosina) e G (guanina), che si combinano secondo sequenze specifiche. L'ordine con cui queste lettere si susseguono determina i messaggi genetici, cioè le istruzioni per creare le proteine che compongono il corpo umano.

Quando, nel 2003, è stato completato il Progetto "Genoma Umano", è emerso un dato sorprendente: solo il 2% del DNA umano contiene geni che servono a produrre proteine; il restante 98% non le produce e, per anni, è stato definito informalmente "DNA spazzatura", perché ritenuto privo di funzione. Oggi si è venuti a conoscenza del fatto che questa idea fosse profondamente sbagliata (1). Grazie al Proget-

to ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements - Enciclopedia degli Elementi di DNA), avviato nel 2003 e i cui risultati principali sono stati pubblicati nel 2012, si è compreso meglio il funzionamento del genoma (2). Mentre il Progetto "Genoma Umano" ha decifrato tutte le "lettere" del DNA, ENCODE si è posto l'obiettivo di identificare le parti del genoma che svolgono una funzione biologica, comprese quelle che non codificano per proteine. I risultati hanno mostrato che oltre l'80% del DNA è attivo e coinvolto non solo nella sintesi delle proteine, ma anche in processi quali la regolazione dei geni o la produzione di RNA (acido ribonucleico) non codificanti. Anche se il 98,6% del DNA viene condiviso con quello dello scimpanzé, le differenze tra le due specie non derivano tanto dai geni in sé, quanto da come questi geni vengono regolati. Questa regolazione dipende, in gran parte, dagli elementi trasponibili, riconosciuti come attori principali nel controllare l'espressione genica, mediare ►

l'interazione con l'ambiente e determinare la complessità degli organismi (3). Queste scoperte hanno avuto un impatto enorme sulla ricerca biomedica: molte malattie complesse, come diabete, cancro, disturbi neurologici, sono ora collegate a variazioni nel DNA non codificante. Lo studio di come fattori ambientali e comportamentali (dieta, esposizione a tossine, esercizio fisico, stress) possano modificare l'espressione dei geni, senza alterare la sequenza del DNA e influenzando la salute e l'invecchiamento, viene definito epigenetica. Questi cambiamenti epigenetici avvengono attraverso meccanismi come la metilazione del DNA, le modifiche agli istoni e l'azione degli RNA non codificanti, che agiscono da "interruttori" genetici.

Origami come metafora dell'epigenetica

Per l'edizione 2025 della "Notte europea dei Ricercatori e delle Ricercatrici", gli esperti/le esperte si sono chiesti/e come spiegare in modo semplice e coinvolgente il concetto, apparentemente complesso, di epigenetica. Dopo varie riflessioni, si è pensato che l'origami, l'arte giapponese di piegare la carta per creare figure decorative, senza usare tagli o colla, fosse l'esempio più efficace. Partendo da un semplice foglio quadrato, che rappresenta il genoma, l'origami consente, attraverso una serie di pieghe precise, di ottenere modelli anche molto complessi, come animali, oggetti o figure astratte. Questa tecnica richiede pazienza e precisione nei dettagli: è grazie a ogni singola piega che la carta piatta si trasforma in una scultura tridimensionale, un po' come le modificazioni epigenetiche fanno con la molecola di DNA.

Ogni piega ha una funzione precisa, ogni passaggio è parte di un progetto più grande, il risultato finale dipende da come si piega la carta, non dalla carta in sé.

L'epigenetica può essere paragonata a quest'arte. Il genoma umano, come un foglio di carta, contiene tutte le istruzioni di base, ma non funziona se non viene modellato dalle modificazioni epigenetiche. Le sue "piegature" come nell'origami, corrispondono a modificazioni molecolari che non alterano la sequenza di DNA, ma ne regolano l'espressione. Grazie a queste modifiche, il genoma, come un foglio di carta, assume forme diverse diventando plastico e dinamico, dando origine a cellule diverse, organi differenti e organismi complessi come l'essere umano. Le "piegature" epigenetiche, che attivano o spengono geni specifici, defi-

niscono quali parti del genoma debbano essere lette e quali silenziate, determinando come le cellule si specializzano, funzionano e rispondono all'ambiente. Queste modificazioni permettono che un unico genoma generi cellule con funzioni diverse e consentono a un organismo di adattarsi all'ambiente o rispondere a stimoli esterni. L'epigenetica è un ulteriore livello di linguaggio fatto di pieghe invisibili, ma determinanti, che consentono al codice genetico di interagire con l'ambiente, definendo lo stato di salute dell'individuo (4).

L'epigenetica è un argomento fondamentale per la salute pubblica e, a tal proposito, il Gruppo di lavoro di Ambiente e Salute dell'Istituto Superiore di Sanità è coinvolto nello studio degli effetti della violenza sul genoma delle donne e degli operatori sanitari.

Interazione genoma ambiente: *noi non siamo solo il nostro DNA*

Per molto tempo si è pensato che il destino biologico dell'essere umano fosse scritto esclusivamente nel DNA che viene ereditato dai propri genitori. Invece, l'organismo è il risultato di una complessa interazione tra il patrimonio genetico e l'ambiente in cui si vive. Si è cominciato a vedere il genoma non più come un elenco rigido di istruzioni, ma come un sistema dinamico e plastico, capace di rispondere ai cambiamenti dell'ambiente. L'idea che solo le sequenze altamente conservate durante l'evoluzione fossero importanti si è

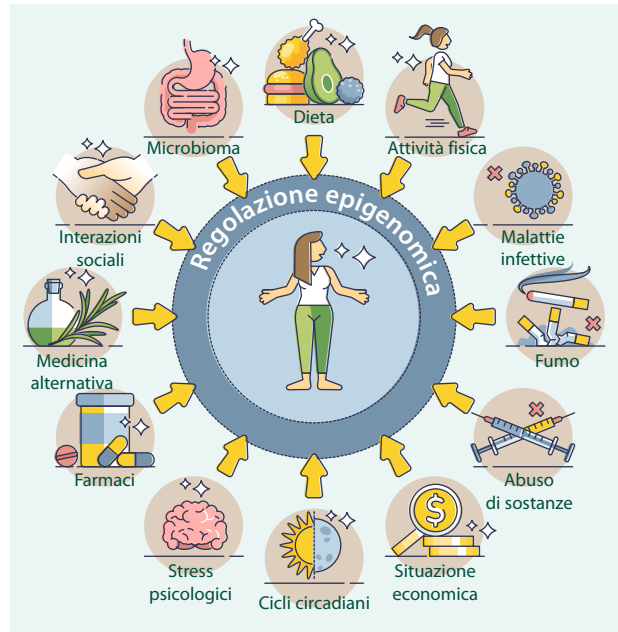


rivelata troppo semplicistica. Confrontando il genoma umano con quello di altri mammiferi, i/le ricercatori/ricercatrici hanno scoperto che molte regioni funzionali non sono conservate, e che proprio quelle più variabili potrebbero avere un ruolo chiave nel distinguere l'essere umano. Non è il singolo gene a determinare le differenze biologiche, ma l'intera rete di interazioni molecolari che regolano attivazione o silenziamento dei geni in momenti specifici della vita. Questa nuova visione ha profonde implicazioni, non solo per la comprensione dell'evoluzione umana, ma anche per la ricerca sulle malattie. Oggi si vive nell'Era "post-genomica", un momento storico che permette di studiare e interpretare il genoma come un sistema regolatorio complesso in continuo dialogo con l'ambiente. La predisposizione genetica a sviluppare una patologia complessa e non trasmissibile non è scritta in modo rigido nel DNA: spesso emerge solo quando l'organismo si trova ad affrontare condizioni ambientali avverse o incongruenti (5). Ma come possiamo misurare l'effetto dell'ambiente sul genoma umano? Una delle strade più promettenti è quella di identificare delle "firme o cicatrici molecolari", ovvero le modificazioni epigenetiche, tracce misurabili dell'interazione tra DNA e ambiente, che possono indicare se una persona è più orientata verso la salute o la malattia (6, 7).

L'epigenetica è fondamentale per la plasticità biologica, poiché consente all'organismo di adattarsi a stimoli esterni. Questi cambiamenti epigenetici possono essere stabili ma anche reversibili e, in alcuni casi, trasmissibili alle generazioni successive.

Modificazioni epigenetiche reversibili e non reversibili

È stato visto come le modificazioni epigenetiche siano cambiamenti in grado di regolare l'espressione genica, attivando o silenziando specifici geni in momenti diversi della vita e in risposta a fattori esterni come alimentazione, stress, esposizione a tossine o anche esperienze traumatiche, compresa la violenza contro le donne (8). Una caratteristica fondamentale delle modificazioni epigenetiche è che possono essere reversibili o permanenti. Questa distinzione ha implicazioni importanti per la salute e per l'adattamento biologico. Un esempio di modificazione epigenetica reversibile viene dagli studi su modelli animali, che hanno dimostrato come l'esercizio fisico possa ridurre la metilazione di geni legati al metabolismo, migliorando così la salute generale (9). Al



contrario, alcune modificazioni epigenetiche possono risultare stabili e quasi irreversibili, se avvengono in momenti critici dello sviluppo, come durante quello dell'embrione. Ad esempio, in alcune malattie croniche o tumori, alterazioni epigenetiche stabili possono mantenere attivi o silenziati geni che promuovono la crescita incontrollata delle cellule (10). Questi cambiamenti sono più difficili da "cancellare" e spesso richiedono interventi terapeutici specifici, come farmaci epigenetici che mirano a rimuovere queste modificazioni aberranti, oppure la modificazione in altre regioni del genoma che sia in grado di ridurre il danno. Comprendere tali dinamiche è fondamentale per sviluppare nuove strategie di prevenzione e cura personalizzate.

Conclusioni e prospettive future

Negli ultimi anni, la scienza ha rivoluzionato il modo di pensare al DNA. I geni dell'essere umano, da soli, non raccontano l'intera storia: è il modo in cui vengono "letti" e regolati, attraverso meccanismi epigenetici, a determinare come funzionano le cellule, come l'individuo cresce, si sviluppa e, in alcuni casi, si ammala. Le modificazioni epigenetiche non cambiano il DNA, ma ne modificano il funzionamento, come pieghe su un foglio di carta che ne trasformano la forma finale. Alcune di queste pieghe si possono appianare, altre rimangono più a lungo, con conseguenze importanti sulla salute futura. Intervenire presto, miglio- ►



rando le condizioni di vita dei bambini/delle bambine, offrendo ambienti sani e stimolanti non significa solo educare meglio, ma agire direttamente sul piano biologico. È come offrire al genoma il contesto migliore per esprimere tutto il suo potenziale, evitando che si attivino meccanismi dannosi legati allo stress, alla malnutrizione o all'esposizione a sostanze tossiche. La buona notizia è che alcune modificazioni epigenetiche sono reversibili: si possono modificare con il tempo, grazie a scelte consapevoli come l'esercizio fisico, una buona alimentazione o terapie mirate. In conclusione, oggi si può dire che *non siamo solo ciò che ereditiamo, ma anche ciò che viviamo*.

L'entusiasmo con cui le bambine e i bambini hanno accolto la metafora origami/epigenetica durante la "Notte europea dei Ricercatori e delle Ricercatrici 2025" fa ben sperare sul loro futuro ricco di stimoli culturali, ma anche sulla loro capacità pratica nel piegare, con cura e creatività, quel foglio che è il genoma di tutti gli individui. ■

Ringraziamenti

Si ringraziano Francesca Ubaldi (Centro Nazionale Sperimentazione e Benessere Animale, ISS) e Alice Tani (Sapienza, Università di Roma) per avere realizzato e insegnato l'origami ai visitatori presenti nella "Notte dei Ricercatori e delle Ricercatrici" del 26 settembre 2025.

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. UK Biobank Whole-Genome Sequencing Consortium. Whole-genome sequencing of 490,640 UK Biobank participants. *Nature* 2025;645(8081):692-701 (doi: 10.1038/s41586-025-09272-9).
2. ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 2012;489(7414):57-74 (doi: 10.1038/nature11247).
3. Prabhakar S, Noonan JP, Pääbo S, et al. Accelerated evolution of conserved noncoding sequences in humans. *Science* 2006;314(5800):786 (doi: 10.1126/science.1130738).
4. Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature* 2019;571(7766):489-99 (doi: 10.1038/s41586-019-1411-0).
5. Ma Y, Zhao Y, Zhang JF, et al. Efficient and accurate framework for genome-wide gene-environment interaction analysis in large-scale biobanks. *Nat Commun* 2025; 16(1):3064 (doi: 10.1038/s41467-025-57887-3).
6. Peixoto P, Cartron PF, Serandour AA, et al. From 1957 to Nowadays: A Brief History of Epigenetics. *Int J Mol Sci* 2020;21(20):7571 (doi: 10.3390/ijms21207571).
7. Zhang L, Lu Q, Chang C. Epigenetics in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol* 2020;1253:3-55 (doi: 10.1007/978-981-15-3449-2_1).
8. Gaudi S, Bailo P, Barbara G, et al. Epigenetica della violenza sulle donne: lo studio pilota. *Not Ist Super Sanità* 2023;36(3):7-11.
9. Abraham MJ, El Sherbini A, El-Diasty M, et al. Restoring Epigenetic Reprogramming with Diet and Exercise to Improve Health-Related Metabolic Diseases. *Biomolecules* 2023;13(2):318 (doi: 10.3390/biom13020318).
10. Chaudhary A, Orchard KJA, Salani F, et al. Precision epigenetic therapies in oncology. *Cancer Metastasis Rev* 2025; 44(4):71 (doi: 10.1007/s10555-025-10288-w).

TAKE HOME MESSAGES

- Il genoma è il manuale di istruzioni dell'essere umano, scritto nella sequenza del DNA, e contiene tutte le informazioni necessarie per costruire e far funzionare un organismo.
- L'epigenetica è il meccanismo che regola l'espressione genica senza cambiare la sequenza del DNA, influenzando lo stato di salute o malattia in risposta anche a fattori ambientali e comportamentali.
- La metafora dell'origami aiuta a comprendere l'epigenetica: il genoma è come un foglio di carta che, grazie a precise "piegature" (modificazioni epigenetiche), assume forme e funzioni diverse.
- Noi non siamo solo ciò che ereditiamo, ma anche ciò che viviamo.

INQUADRAMENTO NORMATIVO, RESPONSABILITÀ E RUOLI, NEL CONTROLLO/MONITORAGGIO REMOTO DEI DEVICE CARDIACI IMPIANTABILI



Federica Censi¹, Manuela Bocchino², Luca Santini³, Dario Ricci⁴, Fabrizio Ammirati⁵ e Giovanni Bisignani⁶

¹Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Dismetaboliche e dell'Invecchiamento, ISS

²UOC Sviluppo Organizzativo e della Competence Individuale, Direzione Generale, ASL Roma 3, Roma

³UOC Cardiologia, Presidio Ospedaliero G.B. Grassi, ASL Roma 3, Roma

⁴UOC Sistemi Informativi, ASL della Provincia di Bari, Bari

⁵ASL Roma 3, Roma

⁶UOC Cardiologia-UTIC-Emodinamica, Ospedale Castrovillari, ASP Cosenza, Castrovillari

RIASSUNTO - Il controllo remoto dei dispositivi cardiaci impiantabili consente la trasmissione automatica dei dati clinici, migliorando l'assistenza e riducendo visite e ricoveri. Introdotto nel 2001, è oggi parte essenziale della telemedicina. Il quadro normativo europeo e le linee guida definiscono ruoli e responsabilità dei diversi attori. Il General Data Protection Regulation (2016/679) tutela i dati personali; il Medical Device Regulation (2017/745) assicura sicurezza, efficacia e corretta destinazione d'uso; l'Artificial Intelligence Act (2024/1689) regola i sistemi di intelligenza artificiale ad alto rischio. Le linee guida Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association 2023 ed European Society of Cardiology/European Heart Rhythm Association 2020 fissano standard clinici, legali e organizzativi, promuovendo sicurezza e formazione.

Parole chiave: telemedicina; monitoraggio remoto; conformità normativa

SUMMARY (*Regulatory framework, responsibilities and roles in the remote control/monitoring of implantable cardiac devices*) - Remote monitoring of implantable cardiac devices enables the automatic transmission of clinical data, improving care and reducing visits and hospitalizations. Introduced in 2001, it is now an essential part of telemedicine. The European regulatory framework and related guidelines define the roles and responsibilities of all stakeholders. The General Data Protection Regulation (2016/679) protects personal data; the Medical Device Regulation (2017/745) ensures device safety, effectiveness, and proper intended use; and the AI Act (2024/1689) regulates high-risk artificial intelligence systems. The Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association 2023 and European Society of Cardiology/European Heart Rhythm Association 2020 guidelines establish clinical, legal, and organizational standards, promoting safety, professional training, and structured data management.

Key words: telemedicine; remote monitoring; regulatory compliance

federica.censi@iss.it

Il controllo remoto dei dispositivi impiantabili consente ai medici di ricevere automaticamente, tramite trasmettitori o app, i dati diagnostici e terapeutici registrati dal dispositivo (ritmo cardiaco, batteria, funzionalità, eventuali aritmie). Questo sistema permette di individuare precocemente problemi, ridurre le visite ambulatoriali e i ricoveri non necessari, migliorando l'efficienza delle cure e la qualità di vita del paziente. Introdotto nel 2001, oggi rappresenta un paradigma consolidato della telemedicina che ha rivoluzionato la gestione clinica dei pazienti (1). Dalla sua

introduzione, la tecnologia per il controllo remoto si è evoluta con piattaforme più sicure, rapide e semplici da usare, basate su reti cellulari, Internet e Bluetooth (2).

Per integrarlo nei servizi sanitari nazionali è necessario chiarire ruoli e responsabilità di operatori, produttori, autorità e pazienti. Il quadro normativo europeo (Figura) stabilisce regole fondamentali su sicurezza, protezione dei dati ed efficacia, mediante i Regolamenti Medical Device Regulation (MDR, Regolamento sui Dispositivi Medici 2017/745) (3) e General Data Protection Regulation (GDPR, ►

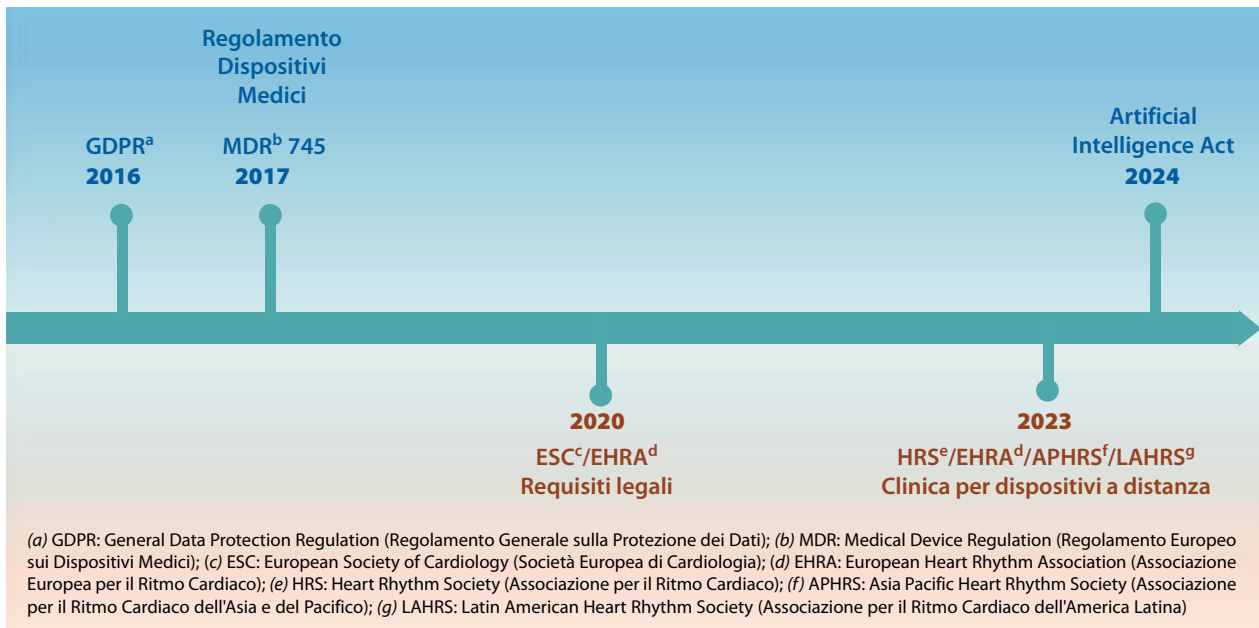


Figura - Quadro normativo e linee guida nel contesto del controllo remoto dei dispositivi cardiaci impiantabili

Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati 2016/679) (4), oltre a linee guida internazionali (5) e al Report European Society of Cardiology (ESC)/European Heart Rhythm Association (EHRA) sui requisiti legali ed etici (6). Poiché i dati raccolti possono alimentare algoritmi di intelligenza artificiale a fini prognostici o terapeutici, è necessario tenere conto dell'applicabilità del Regolamento sull'Artificial Intelligence Act (AI Act) 2024/1689 (7).

In questo articolo verranno analizzate le implicazioni dei Regolamenti e delle linee guida relative a questa tecnologia, con l'obiettivo di facilitare la comprensione dei ruoli e delle responsabilità dei diversi attori coinvolti. In questo contesto, l'Istituto Superiore di Sanità svolge un ruolo chiave, grazie alla conoscenza approfondita dei Regolamenti e alla capacità di considerare tali aspetti nei progetti e nelle attività di ricerca nel settore dei pacemaker e della telemedicina.

Regolamenti europei

GDPR: titolarità e responsabilità del trattamento dei dati

Il controllo remoto dei Dispositivi Cardiaci Impiantabili (DCI) comporta la raccolta, l'elaborazione e la trasmissione di dati personali, rendendo centrale il rispetto del GDPR - Regolamento UE 2016/679 (4). In questo contesto, è fondamentale stabilire la

titolarità e le responsabilità del trattamento dei dati personali. Secondo il GDPR, il titolare del trattamento è "la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che, singolarmente o insieme ad altri, determina le finalità e i mezzi del trattamento di dati personali; quando le finalità e i mezzi di tale trattamento sono determinati dal diritto dell'Unione o degli Stati Membri, il titolare del trattamento o i criteri specifici applicabili alla sua designazione possono essere stabiliti dal diritto dell'Unione o degli Stati Membri". Il GDPR definisce il responsabile del trattamento come "la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che tratta dati personali per conto del titolare del trattamento".

Sulla base di queste definizioni, come anche riportato nel report della task force ESC/EHRA, il fabbricante dei DCI non può non essere considerato titolare del trattamento dati, in quanto, nell'ambito della destinazione d'uso del controllo remoto definisce le finalità e i mezzi del trattamento. La responsabilità del trattamento dei dati può invece essere attribuita anche a terze parti. Questi aspetti verranno approfonditamente trattati nel paragrafo relativo al report della task force ESC/EHRA.

Per quanto riguarda i diritti del paziente, il GDPR garantisce ai pazienti il diritto di accesso, rettifica e cancellazione dei propri dati, oltre alla trasparenza sull'uso e sulla conservazione delle informazioni raccolte dai dispositivi. Questi aspetti devono essere

necessariamente considerati nel consenso informato, che rappresenta l'atto con cui i pazienti vengono informati relativamente al trattamento dei loro dati.

Infine, la conformità al GDPR impone l'adozione di misure di sicurezza avanzate, tra cui la crittografia e la pseudonimizzazione, per prevenire accessi non autorizzati e garantire l'integrità delle informazioni trasmesse.

MDR: destinazione d'uso e responsabilità del fabbricante e dell'utilizzatore

L'MDR (Regolamento UE 2017/745) (3) disciplina l'immissione sul mercato e l'utilizzo dei dispositivi medici, inclusi i DCI dotati di funzionalità di monitoraggio remoto. L'MDR assicura che i dispositivi medici immessi sul mercato o messi in servizio rispettino rigorosi requisiti di sicurezza e prestazione, in modo da tutelare la salute di pazienti e operatori. Inoltre, richiede che l'utilizzo del dispositivo comporti un beneficio clinico documentato, superiore ai rischi connessi. La conformità al Regolamento è attestata attraverso il rilascio della marcatura CE.

I DCI e i relativi sistemi di monitoraggio remoto rientrano pienamente nella definizione di dispositivo medico secondo l'MDR. Considerata la loro elevata classe di rischio, la valutazione di conformità deve essere eseguita da un organismo notificato, ovvero un ente designato dall'autorità competente per verificare il rispetto di tutti i requisiti normativi da parte del fabbricante.

Una specificità dei sistemi di monitoraggio remoto è che il loro funzionamento fino all'invio dei dati al server è interamente sotto la responsabilità del fabbricante. L'accesso ai dati da parte delle strutture sanitarie, invece, è escluso da tale responsabilità. Questo aspetto è regolato dall'MDR attraverso la definizione della destinazione d'uso, che è stabilita dal fabbricante.

Nel contesto del monitoraggio remoto, la destinazione d'uso - con formulazioni che possono variare tra produttori - viene generalmente descritta come strumento per la sorveglianza a distanza da parte del medico, a supporto della diagnosi nei pazienti portatori di DCI, ma non per l'uso in situazioni di emergenza.

Infatti, l'accesso ai dati trasmessi avviene spesso tramite reti di comunicazione non controllate direttamente dal fabbricante (ad esempio, connessioni Internet delle strutture sanitarie). Di conseguenza, non è garantita la continuità e la sicurezza della trasmissione dei dati, e non è possibile attribuire in modo uni-

voco eventuali responsabilità in caso di disservizi. Per questo motivo, tali sistemi non sono considerati idonei alla gestione di situazioni di emergenza o urgenza.

Va, infine, sottolineato che un utilizzo del dispositivo difforme, rispetto alla destinazione d'uso definita dal fabbricante, comporta lo spostamento della responsabilità dal fabbricante stesso all'utilizzatore.

AI Act: applicazioni sanitarie ad alto rischio e conformità

L'AI Act (2024/1689) (7) definisce regole armonizzate per lo sviluppo e l'uso sicuro dell'intelligenza artificiale nel mercato europeo. Pur avendo un ambito generale, richiama esplicitamente le applicazioni rientranti nell'MDR. Dall'analisi congiunta dei due Regolamenti emerge che i sistemi di controllo remoto con AI rientrano tra quelli ad alto rischio. Tali applicazioni richiedono una valutazione di conformità simile a quella dell'MDR, con marchio CE a garanzia. Entrambi i Regolamenti impongono una documentazione tecnica completa; per il software, l'MDR richiede descrizione, architettura, gestione dei dati e analisi dei rischi, mentre l'AI Act aggiunge requisiti di trasparenza e responsabilità, comprese valutazioni dei rischi, governance dei dati e test di prestazioni. Questa documentazione può essere integrata in quella prevista dall'MDR. Entrambi i Regolamenti adottano un approccio basato sul ciclo di vita. L'MDR assicura sicurezza e prestazioni dei dispositivi, mentre l'AI Act rafforza tale prospettiva con revisione continua, monitoraggio post-commercializzazione e supervisione umana dei sistemi ad alto rischio. È richiesto un sistema di gestione del rischio continuo, aggiornato con i dati provenienti dall'uso clinico.

Per i dispositivi dotati di AI che continuano ad apprendere dopo l'immissione in commercio, il monitoraggio post-market è essenziale per mantenere sicurezza e conformità, identificare tempestivamente nuovi rischi e comunicare aggiornamenti a pazienti, professionisti e organismi notificati.

Linee guida

Le linee guida in ambito medico rappresentano il riferimento fondamentale per la gestione clinica. Basate su evidenze scientifiche e consenso degli esperti, forniscono indicazioni aggiornate e validate a livello internazionale, garantendo che le pratiche adottate siano sicure, efficaci e conformi agli standard scientifici e normativi. Seguire le linee guida consente: ►

- un approccio uniforme e standardizzato alla gestione dei pazienti, riducendo la variabilità clinica;
- una maggiore sicurezza e qualità dell'assistenza attraverso protocolli convalidati;
- l'adeguamento alle normative europee e internazionali, evitando criticità legali o etiche.

Linee guida HRS/EHRA 2023 sul controllo remoto

Le linee guida HRS/EHRA 2023 (5) definiscono il monitoraggio remoto dei DCI come standard di cura (Classe I, livello A), supportato da evidenze che dimostrano la capacità di rilevare precocemente eventi clinicamente rilevanti (aritmie, disfunzioni, scompenso), ridurre le visite in presenza, migliorare il rispetto da parte del paziente delle indicazioni terapeutiche e delle raccomandazioni cliniche, quindi potenzialmente la sopravvivenza.

Tra i principali benefici, il documento sottolinea la connettività continua, cioè l'acquisizione e la trasmissione frequente e automatica dei dati. Tale modello consente una sorveglianza costante e un intervento precoce, contribuendo alla riduzione delle ospedalizzazioni e, in alcuni studi, della mortalità. Condizione essenziale è una connessione stabile e duratura. L'efficacia dei programmi dipende dall'organizzazione clinica che le linee guida raccomandano che sia dedicata con team multidisciplinari con compiti definiti, workflow strutturati e dotazione adeguata di personale (almeno 3 unità di personale full-time equivalente ogni 1.000 pazienti). Centrale è l'ottimizzazione della gestione degli alert, che va personalizzata e supportata da strumenti digitali e algoritmi per garantire tempestività e contenere il carico di lavoro.

L'arruolamento del paziente dovrebbe avvenire prima della dimissione, soprattutto nei portatori di *loop recorder*. Il successo del primo collegamento è indice di corretta attivazione e devono esistere protocolli per il rapido ripristino della connettività. Paziente e caregiver vanno coinvolti con formazione personalizzata già nella fase pre-impianto, al fine di migliorare consapevolezza, aspettative e aderenza a lungo termine.

Dal punto di vista tecnologico, le soluzioni di controllo remoto differiscono per modalità e frequenza di trasmissione; l'affidabilità e la sicurezza restano imprescindibili, così come la consapevolezza che il sistema non sostituisce quello di emergenza. È raccomandata una formazione specifica del personale clinico e la realizzazione di *audit* periodici di qualità.

Numerosi studi dimostrano il rapporto costo-efficacia del controllo remoto rispetto al follow-up in presenza, grazie alla riduzione di visite, ospedalizzazioni e costi indiretti. Tuttavia, la mancanza di un rimborso uniforme limita la diffusione, con forti disomogeneità regionali. L'Accordo Stato-Regioni 2020 ha riconosciuto la telemedicina come prestazione del Servizio Sanitario Nazionale, ma solo alcune Regioni hanno introdotto codici dedicati (Piemonte, Liguria, Veneto, Trento, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Puglia), altre la consentono genericamente (Valle d'Aosta, Sardegna, Campania), mentre Emilia-Romagna e Lazio ne permettono l'integrazione con la telemedicina.

Il *Consensus* raccomanda modelli di rimborso che riflettano i costi reali e garantiscano accesso, equità e sostenibilità. Sottolinea, inoltre, l'importanza di una collaborazione strutturata tra clinici, produttori di dispositivi e fornitori di servizi, per assicurare aggiornamenti, supporto tecnico, formazione e gestione condivisa degli alert di sicurezza.

Linee guida ESC/EHRA 2020 sui requisiti legali e il GDPR

Le linee guida ESC/EHRA 2020 (6) definiscono i requisiti legali del controllo remoto, in collegamento con il GDPR (UE 2016/679) (4). I punti centrali riguardano ruoli di titolare e responsabile del trattamento, cybersecurity e consenso informato.

I fabbricanti di DCI e sistemi di monitoraggio, stabilendo finalità e mezzi del trattamento, sono titolari ai sensi del GDPR, così come le strutture sanitarie, poiché selezionano e gestiscono i dati necessari al monitoraggio. Serve, quindi, un accordo contrattuale tra fabbricante e struttura, soprattutto in caso di trasferimento dati extra-UE. All'interno delle strutture sanitarie i medici possono essere considerati titolari del trattamento dati solo se liberi professionisti. In generale, fabbricante e struttura dovrebbero configurarsi come co-titolari, con eventuali fornitori esterni nel ruolo di responsabili del trattamento.

Relativamente alla sicurezza dei dati, i DCI attuali utilizzano interfacce radio per comunicare in modalità wireless con dispositivi esterni, permettendo la telemetria dei dati e la riprogrammazione non invasiva. Questi vantaggi si accompagnano a nuove vulnerabilità in termini di cybersicurezza, poiché l'aumento di software e interfacce estende la "superficie d'attacco" dei dispositivi.

Studi recenti dimostrano che attacchi possono essere condotti sia tramite l'interfaccia wireless sia, in casi limitati, tramite l'interfaccia analogica

(sensori e attuatori interni) (8-10). Le minacce wireless sono più rilevanti, perché più facili da eseguire anche a distanza, mentre gli attacchi analogici richiedono condizioni difficili da realizzare. L'uso di protocolli proprietari non offre protezione adeguata: si raccomanda l'adozione di robusti protocolli crittografati, validati e aperti, abbandonando soluzioni obsolete.

Quanto al consenso informato, il GDPR richiede che sia libero, specifico, informato e chiaro. Nella pratica, però, studi su 72 moduli provenienti da 16 Paesi hanno rilevato incoerenze e carenze, come l'assenza di informazioni su localizzazione e accesso ai dati (6). Molti pazienti ricevono meno dettagli di quanto si aspettino. Per questo la task force ha elaborato un modulo informativo e un esempio di consenso, con il contributo dei pazienti, per migliorarne chiarezza e accessibilità.

Discussione

Responsabilità delle strutture sanitarie

Le strutture sanitarie che gestiscono il controllo remoto, insieme ai fabbricanti dei dispositivi, possono assumere la qualifica di co-titolari (*joint controllers*) del trattamento dei dati secondo il GDPR. In questa veste, hanno la responsabilità condivisa di proteggere le informazioni cliniche raccolte dai dispositivi e di supervisionare eventuali trasferimenti verso fornitori esterni responsabili del trattamento dei dati (*data processor*), nel rispetto delle normative nazionali ed europee. Devono informare i pazienti in modo chiaro sull'uso di servizi di terze parti, sui rischi di sicurezza e sulle modalità di trattamento dei dati, così da ottenere un consenso consapevole e valido.

Dal punto di vista operativo, le strutture devono garantire personale formato, risorse tecnologiche e procedure adeguate per il corretto funzionamento dell'organizzazione del personale addetto al monitoraggio. Anche in caso di esternalizzazione di attività (*triage*, raccolta dati, report), restano responsabili della supervisione, verificando qualifiche dei fornitori, tracciabilità e conformità etica e normativa. Una gestione inadeguata può generare rischi clinici, economici e legali a carico dell'istituzione. Infine, è essenziale integrare i dati del monitoraggio remoto nei sistemi informativi sanitari, per garantire continuità di cura, disponibilità delle informazioni a tutti gli operatori e protezione dei diritti del paziente.

Responsabilità del fabbricante

I fabbricanti dei dispositivi medici impiantabili assumono sempre il ruolo di titolari del trattamento dei dati secondo il GDPR, in quanto determinano quali dati raccogliere, il loro formato e le finalità del trattamento.

I fabbricanti hanno un ruolo chiave nello sviluppo dei DCI e nella garanzia di sicurezza ed efficacia. Devono comunicare tempestivamente con clinici e pazienti in caso di interruzioni, richiami o avvisi di sicurezza, ma senza sostituirsi al personale sanitario nella cura o nella gestione dei dati. Devono garantire il corretto funzionamento dei sistemi di monitoraggio remoto in diverse aree geografiche, affrontando problemi di connettività e compatibilità internazionale. Poiché i dati risiedono su server gestiti dai fabbricanti, è essenziale assicurarne sicurezza, crittografia e conformità alle norme sulla privacy. Tali dati sono utili non solo al miglioramento dei dispositivi, ma anche alla ricerca scientifica.

La connettività costante è fondamentale per la sicurezza del paziente. I fabbricanti devono fornire supporto formativo e tecnico, soluzioni alternative per chi ha scarsa connettività o competenze digitali, e garantire compatibilità con diversi smartphone. I sistemi di monitoraggio remoto devono avvisare chiaramente in caso di disconnessione e fornire istruzioni semplici per il ripristino, coinvolgendo i pazienti nella gestione autonoma dei problemi per ridurre il carico sulle cliniche.

Con l'aumento dei richiami e degli avvisi di sicurezza, la comunicazione con le cliniche deve essere immediata, multipla e aggiornata fino a conferma della ricezione. La collaborazione con autorità e comunità clinica è cruciale per mantenere fiducia e sicurezza.

Infine, le differenze tra i vari fabbricanti in termini di interfacce, algoritmi e frequenza di trasmissione dei dati richiedono supporto costante al personale sanitario, soprattutto dopo l'impianto, per ottimizzare la programmazione ed evitare falsi allarmi. La scelta del sistema deve considerare anche la capacità del paziente di utilizzarlo efficacemente, per garantire il successo del monitoraggio nel tempo.

Responsabilità del personale sanitario e tecnico

Un elemento centrale per l'efficacia del controllo remoto è l'adozione di un modello organizzativo multidisciplinare, supportato da procedure condivise che definiscano formalmente i compiti di medici, infermieri, tecnici e personale amministrativo. Le linee guida internazionali raccomandano questo approccio, poi ►

ché una struttura operativa chiara favorisce una gestione ottimale delle attività. Il personale clinico che revisiona e interpreta le trasmissioni deve possedere competenze certificate, acquisite tramite formazione o percorsi specifici. La qualificazione professionale è essenziale per garantire qualità e aderenza alle evidenze scientifiche. A tale scopo, sono raccomandati *audit* periodici e programmi di miglioramento continuo.

Le responsabilità operative sono distribuite in base alle funzioni: medici, infermieri specializzati e tecnici gestiscono trasmissioni, alert, comunicazione con i pazienti e programmazione dei dispositivi; il personale non sanitario supporta attività amministrative e logistiche, arruolamento, connettività, aggiornamento piattaforme e, se previsto, *triage* dei dati.

La crescente mole di trasmissioni programmate e non programmate richiede un adeguamento delle risorse: la gestione di 1.000 pazienti necessita di almeno 3 Full-Time Equivalent (FTE, Equivalente a Tempo Pieno) clinici e amministrativi, con variazioni legate al tipo di device e alla quota di trasmissioni non programmate, spesso associate a necessità di interventi tempestivi. La gestione dei dati include sorveglianza dei parametri, valutazione di eventi clinici, comunicazione con il team curante, documentazione e rendicontazione, attività che devono seguire un workflow strutturato e tracciabile. Un controllo remoto efficace richiede una risposta rapida e organizzata agli alert, che possono indicare eventi clinici o problemi tecnici: la tempestività nella loro gestione è direttamente collegata agli esiti dei pazienti e rappresenta una responsabilità centrale del team. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Vandenberg B, Raj SR. Remote Patient Monitoring: What Have We Learned and Where Are We Going? *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2023;17(6):103-15 (doi: 10.1007/s12170-023-00720-7).
2. Tan VH, See Tow HX, Fong KY, et al. Remote monitoring of cardiac implantable electronic devices using smart device interface versus radiofrequency-based interface: A systematic review. *J Arrhythm* 2024;40(3):596-604 (doi: 10.1002/joa3.13054).
3. Unione Europea. Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regio-

lamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 117, 5 maggio 2017.

4. Unione Europea. Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati (regolamento generale sulla protezione dei dati). *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 119/1, 4 maggio 2016.
5. Ferrick AM, Raj SR, Deneke T, et al. 2023 HRS/EHRA/APHR/LAHR Expert Consensus Statement on Practical Management of the Remote Device Clinic. *Europace* 2023;25(5):euaad123 (doi: 10.1093/europace/euad123).
6. Nielsen JC, Kautzner J, Casado-Arroyo R, et al. Remote monitoring of cardiac implanted electronic devices: legal requirements and ethical principles - ESC Regulatory Affairs Committee/EHRA joint task force report. *Europace* 2020;22(11):1742-58 (doi: 10.1093/europace/eaab168). *Erratum* in: *Europace* 2021;23(6):843 (doi: 10.1093/europace/eaab053).
7. Unione Europea. Regolamento (UE) 2024/1689 del Parlamento europeo e del consiglio del 13 giugno 2024 che stabilisce regole armonizzate sull'intelligenza artificiale e modifica i regolamenti (CE) n. 300/2008, (UE) n. 167/2013, (UE) n. 168/2013, (UE) 2018/858, (UE) 2018/1139 e (UE) 2019/2144 e le direttive 2014/90/UE, (UE) 2016/797 e (UE) 2020/1828 (regolamento sull'intelligenza artificiale). *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 2024/1689, 12 luglio 2024.
8. Rios B, Butts J. *Security evaluation of the implantable cardiac device ecosystem architecture and implementation interdependencies*. WhiteScope; 2017 (<https://a51.nl/sites/default/files/pdf/Pacemaker%20Ecosystem%20Evaluation.pdf>).
9. US Food and Drug Administration. *Cybersecurity vulnerabilities affecting Medtronic implantable cardiac devices, programmers, and home monitors*. FDA safety communication; 2019 (<https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health-center-excellence/cybersecurity>).
10. Pycroft L, Aziz TZ. Security of implantable medical devices with wireless connections: the dangers of cyber-attacks. *Exp Rev Med Dev* 2018;15 (6):403-6 (doi: 10.1080/17434440.2018.1483235).

TAKE HOME MESSAGES

- Il monitoraggio remoto dei dispositivi cardiaci impiantabili migliora la qualità dell'assistenza, riducendo visite e ricoveri attraverso una sorveglianza continua e tempestiva.
- Il rispetto dei Regolamenti europei (GDPR, MDR, AI Act) è fondamentale per garantire sicurezza, privacy e responsabilità nella gestione dei dati e dei DCI.
- L'organizzazione clinica e la formazione del personale sono essenziali per un uso efficace e sicuro della telemedicina, assicurando standard di cura uniformi e sostenibili.

INTERVENTO NUTRIZIONALE NELLA MODULAZIONE IMMUNO-METABOLICA IN UOMINI E DONNE CON SINDROME METABOLICA E DIABETE DI TIPO 2



Giulia Zanchi, Alessia Tammaro, Valentina Monteleone, Beatrice Scazzocchio,
Annalisa Silenzi, Carmela Santangelo, Massimo D'Archivio e Rosaria Vari
Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, ISS

RIASSUNTO - Il Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità coordina uno studio, in collaborazione con l'Ospedale Fatebenefratelli Gemelli Isola, che indaga l'effetto combinato di una dieta arricchita in flavonoidi e fibre e una terapia farmacologica con analoghi del Glucagon-Like Peptide-1 su infiammazione, stress ossidativo e funzione epatica in soggetti con sindrome metabolica e diabete di tipo 2 con particolare attenzione alle differenze di risposta legate al sesso biologico.

Parole chiave: sindrome metabolica; diabete mellito di tipo 2; polifenoli

SUMMARY (*Nutritional intervention on inflammatory modulation in women and men with metabolic syndrome and type 2 diabetes*) - The Center for Gender Specific Medicine of the Istituto Superiore di Sanità (National Institute of Health in Italy) is coordinating a study, in collaboration with the Fatebenefratelli Gemelli Isola Hospital, investigating the combined effect of a diet rich in flavonoids and fibers and pharmacological therapy with Glucagon-Like Peptide-1 analogues on inflammation, oxidative stress, and liver function in subjects with metabolic syndrome and type 2 diabetes, with particular emphasis on sex-based differences.

Key words: metabolic syndrome; type 2 diabetes mellitus; polyphenols

beatrice.scazzocchio@iss.it

La sindrome metabolica (MS) e il diabete di tipo 2 (T2D) rappresentano importanti emergenze sanitarie globali, interessando circa un quarto della popolazione mondiale. La MS è caratterizzata dalla coesistenza di tre condizioni tra obesità addominale, iperglicemia, dislipidemia e ipertensione, condizioni che aumentano il rischio di T2D, malattie cardiovascolari e steatosi epatica non alcolica (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD), spesso evolutiva in steatoepatite non alcolica (Non-Alcoholic SteatoHepatitis, NASH) e cirrosi (1).

Le differenze di genere nella prevalenza e nella fisiopatologia della MS sono ben documentate e si accentuano con l'età: negli uomini prevale l'accumulo di grasso viscerale e un maggiore stato infiammatorio, mentre nelle donne in menopausa, la riduzione degli estrogeni favorisce la redistribuzione del grasso nel compartimento viscerale, aumentando il rischio di MS e T2D.

Dal punto di vista patogenetico, l'accumulo di tessuto adiposo viscerale promuove uno stato infiammatorio cronico di bassa intensità, con rilascio di

citochine pro-infiammatorie e aumento dello stress ossidativo, che concorrono allo sviluppo dell'insulino-resistenza (2).

La gestione della MS e del T2D richiede un approccio integrato, che combini terapia farmacologica e interventi sullo stile di vita. Gli analoghi del Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) rappresentano una strategia innovativa, capace di migliorare la sensibilità insulinica, favorire la perdita di peso e migliorare la funzionalità epatica (3). Parallelamente, la dieta mediterranea, ricca di fibre, polifenoli e acidi grassi insaturi, ha mostrato effetti benefici sul metabolismo, sull'infiammazione e sullo stress ossidativo, grazie alle proprietà antinfiammatorie e antiossidanti dei flavonoidi (4) (Figura 1).

Il Progetto

Alla luce di queste evidenze, il Progetto coordinato dal Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con ►

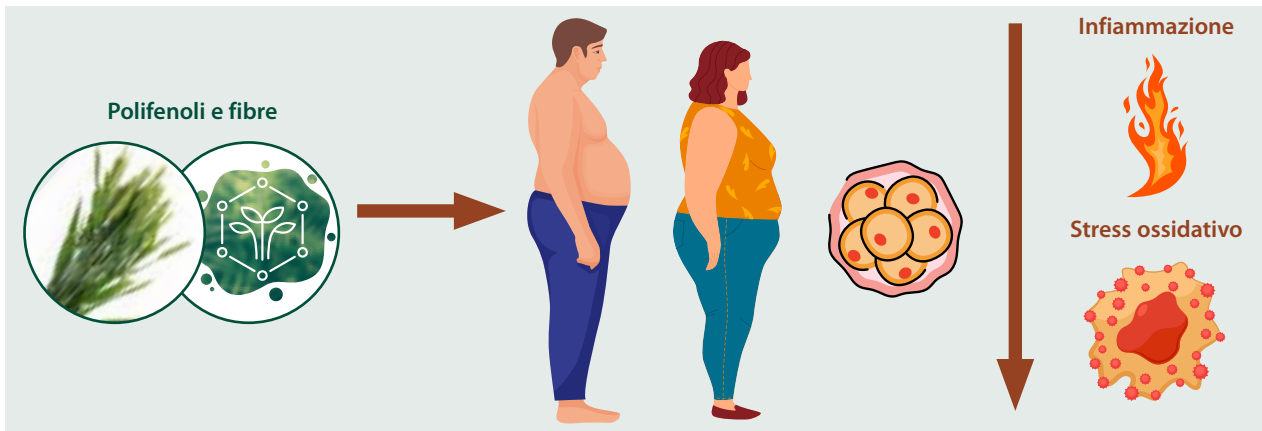


Figura 1 - Ruolo antinfiammatorio e antiossidante di polifenoli e fibre

l'Ospedale Fatebenefratelli Gemelli Isola, si focalizza sull'analisi degli effetti combinati di una dieta arricchita in flavonoidi e fibre, e del trattamento con analoghi del GLP-1 in soggetti con MS e T2D. L'obiettivo è valutare come tale approccio possa migliorare i parametri infiammatori, ossidativi e immunologici, e se la risposta al trattamento possa differire in relazione al sesso biologico.

Lo studio è strutturato come caso-controllo (Figura 2) della durata di 8 mesi e prevede l'arruolamento di 60 soggetti obesi (BMI >30 kg/m²), di età superiore a 55 anni, affetti da MS e T2D ben control-

lato (HbA1c <8%), già in trattamento con analoghi del GLP-1 da almeno 6 mesi. I soggetti, equamente suddivisi tra uomini e donne, sono stati randomizzati in due gruppi sperimentali:

- gruppo A (Diet-a): dieta ipocalorica standard, conforme alle linee guida italiane per il trattamento del diabete;
- gruppo B (Diet-b): dieta arricchita in fibre (45-50 g/die) e polifenoli (>200 mg/die), con modifiche mirate rispetto alla dieta standard per incrementare l'assunzione di alimenti ricchi di questi nutrienti.

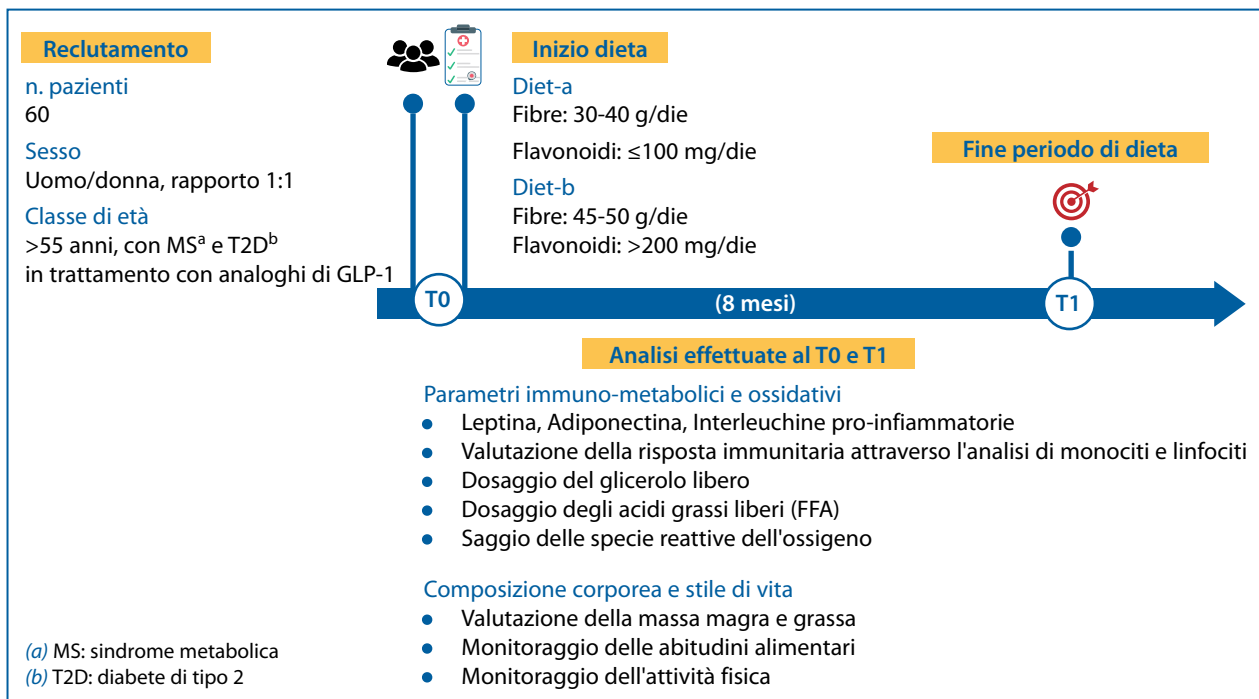
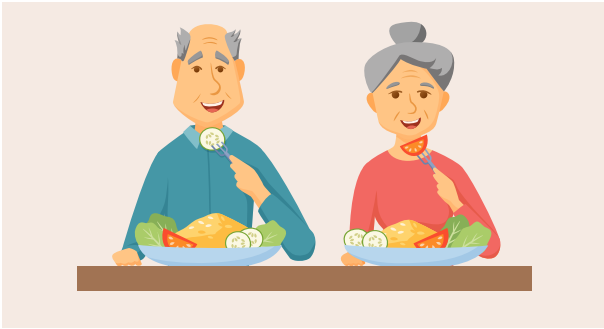


Figura 2 - Disegno sperimentale del Progetto



Entrambi i gruppi sono stati incoraggiati a svolgere almeno tre sessioni settimanali di camminata veloce della durata di 30 minuti. L'attività fisica rappresenta una componente essenziale dell'intervento, in quanto costituisce un efficace coadiuvante nel miglioramento della sensibilità insulinica e nella riduzione dello stato infiammatorio (2).

L'aderenza alla dieta e all'attività fisica è stata monitorata settimanalmente tramite telefonate di recall, finalizzate a garantire un supporto costante e a valutare la *compliance* dei partecipanti. Le valutazioni cliniche e biochimiche sono state eseguite all'inizio (T0) e alla fine (T1) dello studio, includendo l'analisi di parametri infiammatori, ossidativi e immunologici, la valutazione della composizione corporea e della funzionalità epatica.

Conclusioni

Le analisi preliminari sul plasma di 24 soggetti (rapporto uomini/donne = 1:1) hanno evidenziato, al tempo basale (T0), livelli più elevati di TNF- α , adiponectina e glicerolo nelle donne, mentre gli uomini presentavano valori maggiori di parametri legati allo stress ossidativo ($p < 0,05$). Nei dati raccolti al tempo T1 su un sottogruppo di 8 soggetti, l'intervento nutrizionale (Diet-b) ha mostrato effetti positivi sul metabolismo e sull'infiammazione, con aumento di adiponectina e glicerolo e riduzione dei markers infiammatori e ossidativi, suggerendo un miglioramento dello stato metabolico in entrambi i sessi rispetto alla Diet-a.

In conclusione, il lavoro conferma differenze di genere nei profili immuno-metabolici di soggetti con MS e T2D. L'aderenza a una dieta mediterranea arricchita in fibre e flavonoidi appare in grado di migliorare lo stato infiammatorio e metabolico, con benefici differenti in uomini e donne, aprendo la stra-

da a strategie terapeutiche personalizzate che integrino approcci farmacologici e nutrizionali per una gestione più efficace e sicura della MS e del T2D. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71(4):793-801 (doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021).
2. Yuan T, Yang T, Chen H, et al. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox Biol* 2019;20:247-60 (doi: 10.1016/j.redox.2018.09.025).
3. Sivakumar PM, Premkumar B, Prabhawathi V, et al. Role of GLP-1 Analogs in the Management of Diabetes and its Secondary Complication. *Mini Rev Med Chem* 2021;21(20):3166-82 (doi: 10.2174/1389557521666210422114909).
4. Capuano E. The behavior of dietary fiber in the gastrointestinal tract determines its physiological effect. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57(16):3543-64 (doi: 10.1080/10408398.2016.1180501).

TAKE HOME MESSAGES

Quali differenze si osservano tra uomini e donne con sindrome metabolica e diabete di tipo 2?

Le donne mostrano livelli più alti di adiponectina, glicerolo e parametri infiammatori, indicando uno stato infiammatorio più marcato, mentre gli uomini presentano valori più elevati di markers di stress ossidativo.

Quali sono i benefici di una dieta ricca di flavonoidi e fibre?

Riduce infiammazione e stress ossidativo, migliora sensibilità insulinica e regolazione metabolica, contribuendo a rallentare la progressione della sindrome metabolica e del diabete.

Come influenzano le differenze di sesso la risposta alla dieta?

Non sono emerse differenze significative tra uomini e donne nei trattamenti integrati, se non per alcuni marcatori specifici, suggerendo la necessità di ulteriori studi.

Quali opportunità apre la medicina di genere nella gestione delle malattie metaboliche?

Considerare le differenze biologiche, ormonali e metaboliche tra sessi permette di personalizzare meglio la terapia, aumentando i benefici e riducendo gli effetti collaterali.

Visto... si stampi

a cura di Giovanna Morini

Servizio Comunicazione Scientifica, ISS



Tutte le pubblicazioni editate da questo Istituto sono disponibili online.

Per ricevere l'avviso e-mail su ogni nuova uscita, scrivete a: pubblicazioni@iss.it

Annali dell'Istituto Superiore di Sanità - Vol. 62, n. 1, 2026

Gli *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* sono disponibili all'indirizzo www.iss.it/annali



Commentaries

When enhanced games outpace public health and ethics
I. Palmi, S. Pichini and R. Solimini

Seroepidemiological studies: a cornerstone of public health strategies
A. Muglia and P. Stefanelli

New demands for digital and AI skills in health

occupations: a few perspectives for the future of the Istituto Superiore di Sanità (ISS)

A. Palombo, E. Alleva and C. Petri

The double-edged sword of automation and the risks of AI's uneven impact on healthcare professions: a comment on the OECD artificial intelligence papers report
M. Di Pumpo, F.A. Causio, S. Boccia and W. Ricciardi

Original articles and reviews

Expert Consensus on the use of autologous platelet-rich plasma in the context of regenerative medicine: moving forward to good clinical practice
M. Danese, V. D'Esposito, R. Miranda, V. Dolo, I. Giusti, A. Borean, D. Rosa, B. Amato, A. Rughetti, V. Del Greco, L. Mazzucco, A. Aversa, V. Cassutti, F. Casabona, A.M. Irollo, C. Setacci, E. Caradonna, A. Ascoli Marchetti, G. Caloprisco, M.A. Farina and P. Formisano, on behalf of SIMCRI Expert Consensus Group

Biomonitoring and toxicological assessment of Ochratoxin A and Citrinin in a sex-gender perspective: The OTABioTox Project
L. Coppola, G. Scialò, F. Debegnach, G. Frustagli, V. Iacovelli, G. Lori, M.E. Grieco, F. Maranghi, A. Tammara, R. Tassinari, E. Fabbri, P. Di Matteo, L. Ciferri, M. Dolci, B. Gigli, A. Di Stasio, B. Murri, G. Toffol, A. Ciccotosto, M. Callegari, M. Guarnieri, A. Pasinato, B. De Santis and C. La Rocca

Advancing pesticide risk assessment: the role of adverse outcome pathways and new approach methodologies - what's next?
T. D'Amore, E. Testai and E. Di Consiglio

Indirect impact of COVID-19 pandemic on health and wellbeing: a narrative review
T. Valero-Gaspar, C. Garriga, B. Unim, R. Feteira-Santos, L. Palmieri, A. Díaz, C. Rodríguez-Blázquez and M. João Forjaz

The hidden pain of bullying: somatic symptoms and physical health consequences
R. Di Stefano, R. Rossi, V. Baldini, A. Ranieri, F. Pacitti and A. Rossi

Determinants of vaccine hesitancy and interventions aimed at contrasting this issue in Europe: an overview of systematic reviews
G. Lo Moro, M. Ferrara, E. Langiano, A. Durbano, S. Pinto, A. Pivi, C. Grisafi Schittone, E. Cerino, C. Linot, M. Esposito, E. De Vito and R. Siliquini

Brief notes

Building AI-ready health systems: the AULSS6 (Padua, Italy) local health authority artificial intelligence implementation strategy
C. Giordani, M. Di Pumpo, F. Senarigo, C. Zambon, M. Valli, L.G. Sbrogiò, N. Milano, G. Gusella, T. Zampieri, F. Allegro, C. Bovo, L. Biasi, E.D. Toffanello, P. Viena, A. Vinelli, S. Visonà, M. Barbiero and P. Fortuna

Book Reviews, Notes and Comments

Edited by F. Napolitani Cheynea

Publications from International Organizations on Public Health

Edited by A. Barbaro

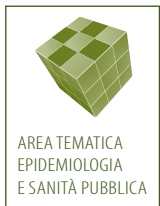
I **Rapporti ISTISAN** sono disponibili all'indirizzo www.iss.it/rapporti-istisan

Rapporti ISTISAN 25/32

Sistema trasfusionale italiano 2024: dati di attività, emovigilanza e sorveglianza epidemiologica.

L. Catalano, V. Piccinini, I. Pati, F. Masiello, U. La Rocca, L. Teofili. 2025, iii, 88 p. (in inglese)

La rilevazione dei dati di attività del sistema trasfusionale italiano avviene, dal 2009, mediante il Sistema Informativo dei Servizi TRASFUSIONALI. I dati raccolti su base nazionale rispondono anche al debito informativo internazionale. Nel presente rapporto sono forniti i dati di attività, di emovigilanza e sorveglianza epidemiologica del sistema trasfusionale italiano per l'anno 2024. direzione.cns@iss.it - segreteria generale.cns@iss.it



Rapporti ISTISAN 25/33

Progetto PanSIMEX: esercizi di simulazione per la preparedness per patogeni a potenziale pandemico in Italia.

A cura di F. Riccardo, C. Robbiati, D. Mipatrini, S. Pilati. 2025, v, 43 p.

Gli esercizi di simulazione (Simulation Exercises, SimEx) rappresentano uno strumento centrale per rafforzare la preparedness dei sistemi sanitari di fronte a minacce epidemiche e pandemiche. Vengono descritte e analizzate le principali esperienze di SimEx in sanità pubblica realizzate in Italia e raccolte nell'ambito del progetto PanSIMEX. Le attività includono esercitazioni nazionali, regionali e intersettoriali, basate su scenari di patogeni a trasmissione respiratoria e alimentare. I SimEx consentono di testare piani pandemici, chiarire ruoli e responsabilità, rafforzare il coordinamento tra livelli istituzionali e settori diversi, e identificare aree prioritarie di miglioramento. Le lezioni apprese evidenziano l'importanza di una progettazione rigorosa, della formazione continua dei facilitatori e della continuità delle esercitazioni come elemento strutturale della preparedness epidemica/pandemica nazionale. simex@iss.it

Rapporti ISTISAN 25/34

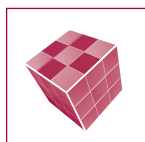
Sistema di Fitosorveglianza in Italia: attività, risultati e prospettive future.

F. Menniti-Ippolito, I. Ippoliti, S. Di Giacomo, R. Da Cas, G. Marano, P. Ruggeri, E. Salvi, A. Annunziata, R. Gargiulo, A.A. Pastorelli, C. Boniglia, P. Stacchini, F. Firenzuoli, P.A. Moro, U. Moretti, G. Mazzanti. 2025, 66 p.

Negli ultimi anni, a fini di benessere, molte persone hanno consumato prodotti di origine naturale, in particolare integratori alimentari, percepiti come sicuri ma, a volte, il loro utilizzo può essere fonte di effetti avversi. Dal 2002 presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) vengono raccolte e valutate le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale attraverso la piattaforma VigiErbe (<https://www.vigierbe.it/>) nel rispetto della privacy secondo normativa vigente. Al 31-12-2024 sono pervenute oltre 3.600 segnalazioni e gli integratori alimentari rappresentano il 70% del totale. L'ISS ha divulgato i risultati ottenuti con finalità esclusivamente di ricerca mediante pubblicazioni sia su riviste scientifiche accreditate, sia su pagine web in siti istituzionali per individuare possibili rischi emergenti dovuti al consumo di tali prodotti. ilaria.ippoliti@iss.it



Gli **ISTISAN Congressi** sono disponibili in italiano all'indirizzo www.iss.it/istisan-congressi



ISTISAN Congressi 26/C2

Conferenza Finale. Demenza nei migranti che vivono in Italia: sviluppo e implementazione di modelli clinici e assistenziali sensibili alle diversità. Roma, 27 marzo 2026. Riassunti.

A cura di I. Bacigalupo, F. Sciancalepore, E. Salvi, B. Contoli e M. Canevelli. 2026, vii, 47 p. (in inglese)

Si riportano i lavori che verranno presentati alla Conferenza Finale Demenza nei migranti che vivono in Italia: sviluppo e implementazione di modelli clinici e assistenziali sensibili alle diversità. La Conferenza si articola in cinque sessioni: nella prima si presenteranno contributi sulle diversità nell'ambito delle strategie di sanità pubblica e globale rivolte alla demenza e all'invecchiamento, la seconda sarà dedicata all'epidemiologia della demenza nei migranti, nella terza si affronterà il tema della valutazione della demenza nei migranti e in individui culturalmente diversi, nella quarta il focus sarà posto sulla valutazione cognitiva e funzionale cross-culturale, nella quinta si presenteranno le esperienze dal mondo reale sull'assistenza ai migranti affetti da demenza. emanuela.salvi@iss.it

Nello specchio della stampa



La relazione di cura come risorsa nel percorso sanitario dei pazienti, col Progetto Perla un “bollino” a 34 strutture che la valorizzano

Un “bollino” di qualità per aver riservato all’interno della propria pratica clinica attenzione e risorse alla relazione di cura. È quello attribuito oggi a 34 Centri sulla base della valutazione di più di 1.600 pazienti in 9 Regioni italiane durante il Convegno “La cura a misura di persona”, che si è svolto il 12 marzo 2026 presso l’Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Il Progetto Perla, promosso dall’Associazione CuraPerlaPersona, è la prima certificazione che valuta la qualità della relazione e della comunicazione nei reparti e nei servizi sanitari attraverso la valutazione dell’esperienza diretta delle persone. Perla si avvale del contributo metodologico di un Board scientifico che include, tra gli altri, l’ISS, Agenas (Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali), Simen (Società italiana di medicina narrativa), Ordini degli infermieri e dei medici, Federazione Italiana Aziende Sanitarie e Ospedaliere, Uniamo - Federazione italiana delle malattie rare e Cittadinanzattiva.



“Negli ultimi anni - sottolinea Rocco Bellantone, presidente dell’ISS - il Servizio Sanitario Nazionale è chiamato a confrontarsi con trasformazioni profonde: l’aumento delle condizioni croniche, l’invecchiamento della popolazione, l’innovazione scientifica e tecnologica, ma anche il cambiamento delle aspettative delle persone e delle comunità. In questo contesto diventa sempre più importante interrogarsi non soltanto su quali interventi offrire, ma anche su come i sistemi sanitari riescano ad accompagnare le persone nei loro percorsi di cura, garantendo qualità, appropriatezza ed equità. L’Istituto Superiore di Sanità, in quanto ente pubblico di ricerca del Servizio Sanitario Nazionale, è impegnato a contribuire a questi processi non solo attraverso la produzione di evidenze scientifiche, ma anche sostenendo iniziative e strumenti che possano favorire il miglioramento continuo della qualità dei servizi. In questo contesto si collocano anche diverse attività dell’Istituto dedicate alla promozione di approcci che valorizzano la dimensione relazionale nei percorsi di cura, come quelle sviluppate dal Laboratorio di Health Humanities, che da anni integra ricerca, formazione e comunicazione per promuovere una visione della salute attenta alle relazioni tra persone, professionisti e contesti di cura.”

“Molte strutture sanitarie - aggiunge Andrea Piccioli, Direttore dell’ISS - hanno scelto di partecipare al percorso di valutazione previsto dal progetto Perla, accettando di confrontarsi anche con il punto di vista dei pazienti. Non è un passaggio scontato. Significa riconoscere che un servizio sanitario non si valuta soltanto attraverso indicatori clinici e organizzativi, ma anche attraverso il punto di vista delle persone che lo attraversano ogni giorno: una prospettiva che sempre più spesso integra i sistemi di valutazione e di governo dei servizi”.

“La cura - rileva Amalia Egle Gentile, responsabile del laboratorio di Health Humanities dell’ISS - è sempre un processo complesso, che coinvolge conoscenze, organizzazioni, tecnologie, ma anche esperienze, emozioni e significati. Ed è proprio nella capacità di tenere insieme queste dimensioni che si gioca una parte importante del futuro dei sistemi sanitari.” ■

Primo piano pubblicato il 12 marzo 2026, ripreso da:

Ansa, Messaggero Veneto Udine, Il Nuovo Corriere di Roma e del Lazio, L’Edicola, Quotidiano di Bari, ansa.it, corriere.it, quotidianosanita.it, agendir.it, lapresse.it, RAINNEWS.it

A cura di Pier David Malloni¹, Cinzia Bisegna², Patrizia Di Zeo¹,
Antonio Granatiero¹, Luana Penna¹, Paola Prestinaci¹, Anna Mirella Taranto¹
¹Ufficio Stampa, ISS
²Presidenza, ISS

TweetISSimi del mese



Documentiamo i tweetISS (@istsupsan) perché rimanga traccia di questa attività fondamentale per la diffusione di informazioni corrette e il contrasto alle fake news.

Istituto Superiore di Sanità
@istsupsan

Ritorna #oggi la giornata mondiale contro l'HPV, causa principale di tumori alla cervicale uterina.
La vaccinazione e i programmi di screening sono fondamentali per prevenire questi tumori e le altre conseguenze dell'infezione.
Approfondisci [via Instagram](#)



<https://x.com/istsupsan/status/202910456394990041>

Istituto Superiore di Sanità
@istsupsan

Oggi, Giornata Internazionale dell'Uomo del 19 marzo, condividiamo uno studio pubblicato su [The Lancet](#) che ha visto la collaborazione di una ricercatrice ISS ed evidenzia come in Italia la violenza venga in parte invisibile.
[#ISS - @istsupsan](#)
@istsupsan



<https://x.com/istsupsan/status/2030539015997542875>

Istituto Superiore di Sanità
@istsupsan

#8marzo Giornata del Focchetto Lilla, dedicata al [disturbo dell'alimentazione](#) e dell'[alimentazione](#).
Ha preso il via il primo progetto nazionale di monitoraggio epidemiologico promosso dall'ISS.
Condividi il reel e approfondisci [#mytwinjykd3025](#)



<https://x.com/istsupsan/status/2033075727948722376>

Istituto Superiore di Sanità
@istsupsan

Oggi, in occasione della [Festività della Sanità](#), l'Istituto Superiore di Sanità richiama l'importanza di una [scoperta](#) attiva, coinvolgente e presente fin dai primi momenti di vita. Scopri gli [8 consigli](#) [shorts](#) [e i video](#) [sulle strategie](#) [invalute](#) [www.iss.it](#) [www.iss.it/governi](#)



<https://x.com/istsupsan/status/2034525279994183903>

A cura di Pier David Malloni¹, Cinzia Bisegna², Patrizia Di Zeo¹, Antonio Granatiero¹, Luana Penna¹, Paola Prestinaci¹, Anna Mirella Taranto¹
¹Ufficio Stampa, ISS
²Presidenza, ISS



Nei prossimi numeri:

Preparatory Joint Action PrISMA e Joint Action SAMIRA: l'impegno dell'ISS

Dolce inganno: gli zuccheri nascosti negli alimenti di tutti i giorni

Sole e vitamina D: indicazioni anche dalle App?

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
Tel. +39-0649901 Fax +39-0649387118

a cura del Servizio Comunicazione Scientifica