



GIUGNO 2025  
VOL. 27 N.°2

# IL CADUCEO



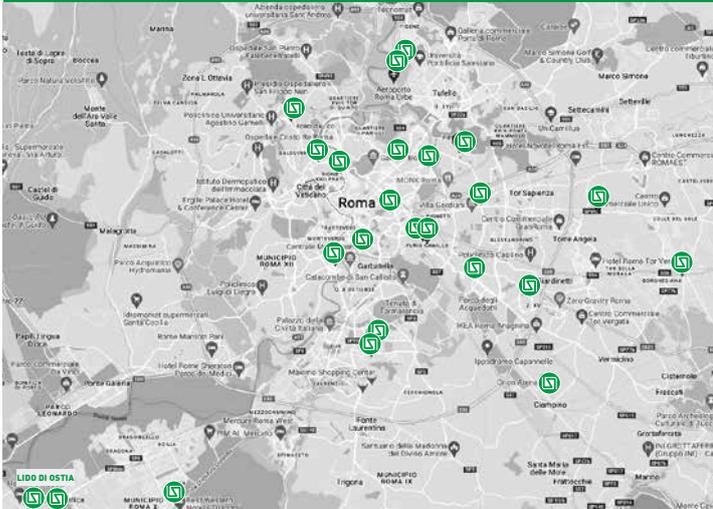
RIVISTA PERIODICA DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO E CULTURA MEDICA



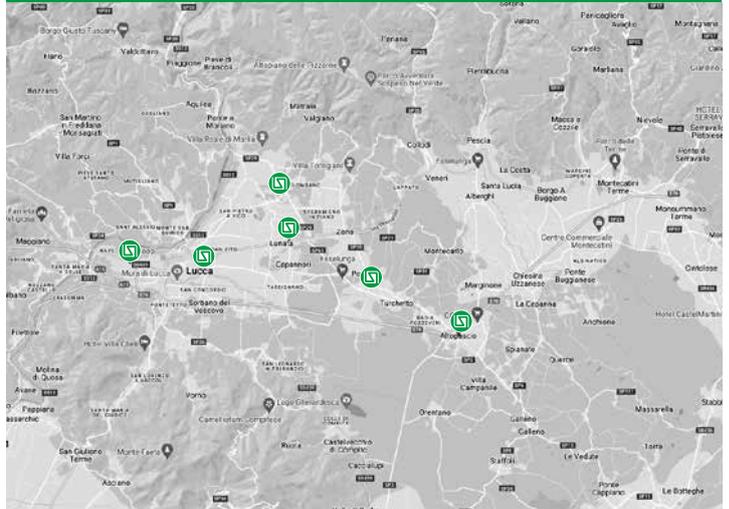
PUBBLICAZIONE A CURA DELL'U.S.I. UNIONE SANITARIA INTERNAZIONALE S.P.A. - VIA ESCHILO, 191 - ROMA



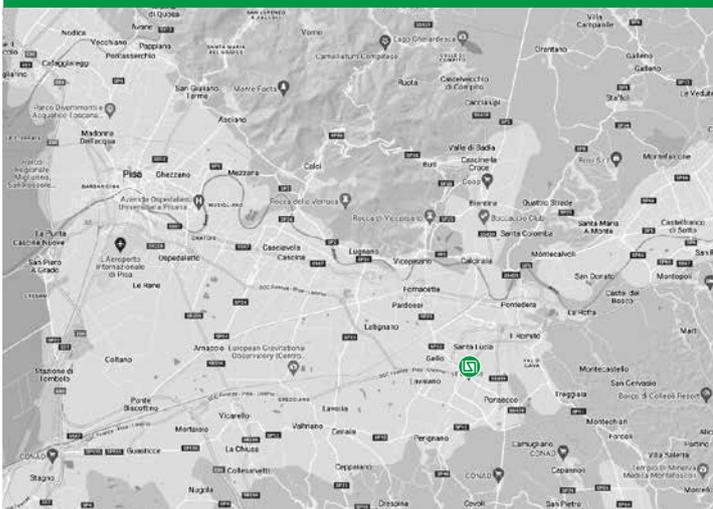
## LAZIO ROMA



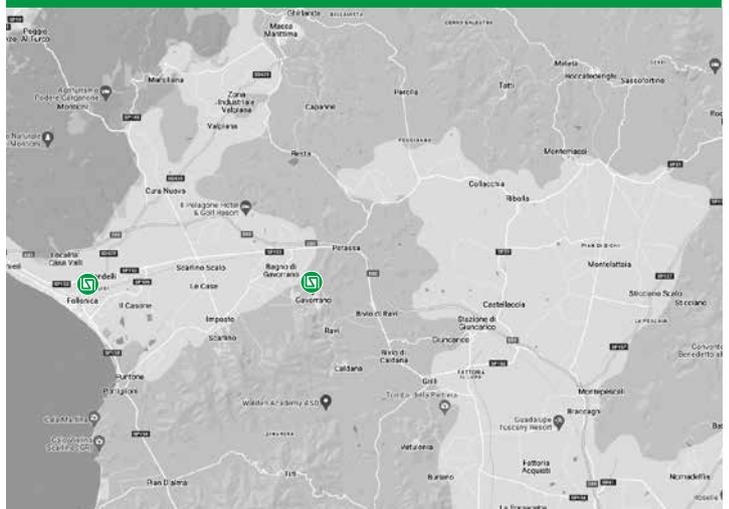
## TOSCANA LUCCA



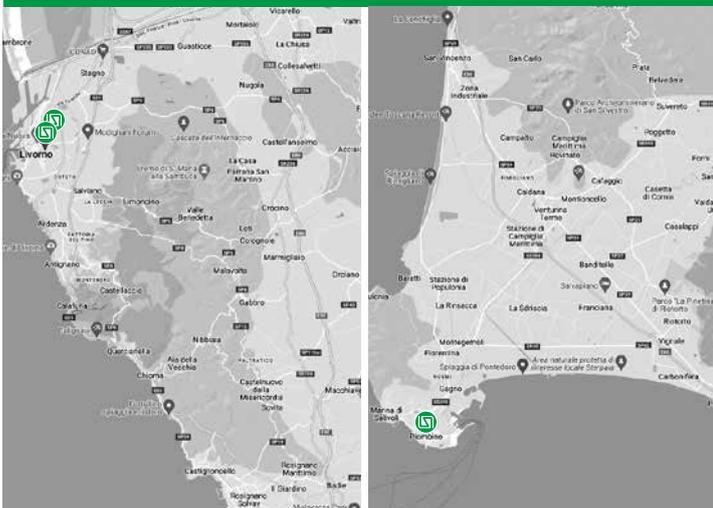
## TOSCANA PISA



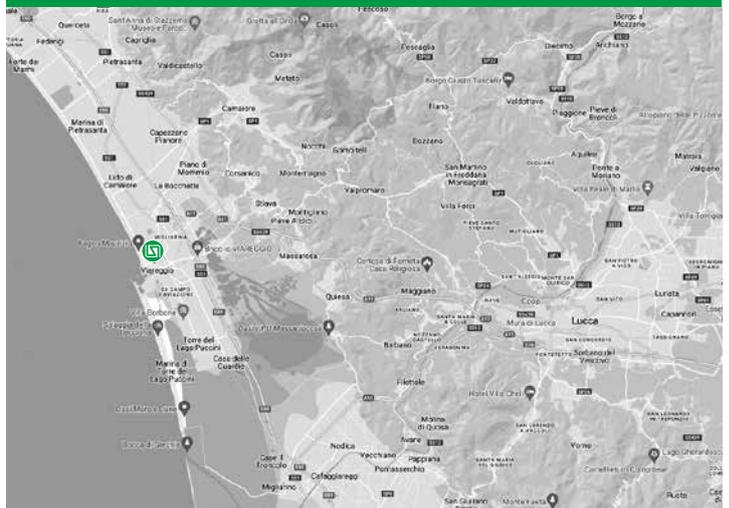
## TOSCANA GROSSETO



## TOSCANA LIVORNO



## TOSCANA VIAREGGIO



TROVA IL CENTRO  
PIÙ VICINO A TE



# il caduceo

VOL. 27 N.° 2 2025



## Il Caduceo

Rivista di aggiornamento  
scientifico e cultura medica

REGISTRAZIONE  
AL TRIBUNALE DI ROMA  
AUT. n° 196/99 DEL 27/04/1999

DIRETTORE RESPONSABILE

**F. Barbati**

DIRETTORE SCIENTIFICO

Co-EDITOR

**F. Borzillo**

COORDINAMENTO EDITORIALE

**C. Borzillo**

SEGRETARIA DI REDAZIONE

**A. Cecchi**

EDITORE

**U.S.I. S.p.A.**

Via Eschilo, 191 - Roma

STAMPA

**Digitalia Lab Srl**

Via Giacomo Peroni, 130  
00131 Roma



Su carta patinata lucida  
certificata FSC  
e stampata con inchiostri vegetali

FINITO DI STAMPARE

A GIUGNO 2025

TIRATURA: 10.000 COPIE

Foto di Copertina

**Pixabay**

*Paesaggio di Mare e Nuvole*

(Fonte: Pexels)

Grafica della copertina a cura di

**A. Quattrucci**

Rivista medica periodica a distribuzione gra-  
tuita, edita a cura dell'U.S.I. (Unione Sanitaria  
Internazionale) S.p.A.

Le pubblicazioni o ristampe degli articoli  
della rivista devono essere autorizzate per  
iscritto dall'editore.

Il contenuto degli articoli e degli inserti  
pubblicitari de Il Caduceo sono redatte sotto  
la responsabilità degli autori  
e degli inserzionisti.



Associato USPI  
Unione Stampa Periodica Italiana

Redazione:

Via Machiavelli, 22 - 00185 Roma

Tel. 06.32868.335

Fax 06.77250482

fulvio.borzillo@usi.it

[www.usi.it](http://www.usi.it)



## SOMMARIO

3. Un Nuovo Orizzonte Diagnostico:  
il Primo Test del Sangue approvato dalla FDA  
per la Diagnosi della Malattia di Alzheimer  
*Maria Teresa De Liso, Jessica Petrangeli*
5. L'Obesità: un'epidemia mondiale  
con tassi in crescita  
*Eugenio Ceccarelli*
12. La rivoluzione nel metabolismo.  
Novità terapeutiche nel diabete di tipo 2  
e nell'obesità: GLP-1 GLP-1/ GIP  
agonisti recettoriali  
*Giulio Fioroni*
15. La prevenzione dei tumori cutanei  
*Stefano Simoni*
18. Lucca si veste di rosa  
con i campioni di domani:  
USI al fianco del G.S. Capannori per  
"Aspettando il Giro d'Italia"  
*Jessica Petrangeli*
19. Cute e mare  
*Angela Maria Ferraris*
20. "Ghostnets": il progetto  
di restauro degli ecosistemi marini  
*Marevivo*
23. Beati i folli, loro è il Regno dei cieli  
*Michele Trecca*



Gentile lettore,

il 25 maggio 2018 è divenuto applicabile il nuovo Regolamento Europeo in materia di protezione dei dati personali (GDPR - General Data Protection Regulation, Regolamento UE 679/2016).

Avendo da sempre a cuore la sicurezza dei tuoi dati personali, utilizzati esclusivamente per la spedizione del periodico "Il Caduceo", abbiamo provveduto ad aggiornare la nostra Privacy Policy, che sei invitato a visionare sul sito web [www.usi.it](http://www.usi.it), per avere tutte le informazioni su come gestiamo e tuteliamo i tuoi dati e le modalità con cui puoi modificare o revocare i tuoi consensi.

Al momento ricevi la rivista presso l'indirizzo da te indicato e continuerai a riceverla.

Se non intendi più riceverla in futuro, ti preghiamo di comunicarlo:

- scrivendo all'indirizzo e-mail [privacy@usi.it](mailto:privacy@usi.it)
- inviando una comunicazione a mezzo posta all'indirizzo della redazione:  
U.S.I. Piazza Vittorio - Via Machiavelli 22 - 00185 Roma.

Grazie

U.S.I. S.p.A.

## ISTRUZIONI AGLI AUTORI

*Il Caduceo pubblica articoli originali, rapporti di gruppi di lavoro, presentazioni di casistica, note tecniche e lettere all'Editore, che abbiano come argomento le scienze mediche e biologiche ovvero opinioni pertinenti il campo biomedico. Gli articoli vanno inviati alla redazione. Si accettano solo articoli non pubblicati, in tutto o in parte, in altri giornali. I testi debbono essere presentati in triplice copia dattiloscritti, con spaziatura doppia ed ampi margini laterali. Al testo scritto va accluso un CD registrato con programmi di Word processor IBM compatibili (Word 2003-2010). Ogni articolo deve essere preceduto da una prima pagina su cui vanno indicati: titolo del lavoro; nome e cognome degli Autori; denominazione dei reparti di appartenenza; titolo corrente; nome, indirizzo e numero telefonico dell'Autore responsabile dei rapporti con la rivista. Previo accordo con la redazione si accettano anche articoli, con le caratteristiche su citate, inviati come allegati e-mail.*

**Gli articoli originali debbono essere di regola impostati seguendo uno schema costituito da:**

- 1) SOMMARIO
- 2) INTRODUZIONE
- 3) MATERIALI E METODI
- 4) RISULTATI
- 5) DISCUSSIONE
- 6) EVENTUALI RINGRAZIAMENTI
- 7) BIBLIOGRAFIA

1. **SOMMARIO.** Non deve superare le 250 parole. Deve da solo poter esprimere il significato del lavoro: comprende una frase introduttiva, la presentazione della entità della casistica, i risultati fondamentali e un commento conclusivo. In calce al sommario debbono essere indicate le Parole chiave: da un minimo di tre a un massimo di sei.

2. **INTRODUZIONE.** Deve comprendere una breve ricapitolazione dell'argomento con richiami bibliografici essenziali, illustrando il punto da cui si è partiti per iniziare lo studio in oggetto. Deve chiarire in modo particolare lo "scopo dello studio".

3. **MATERIALI E METODI.** Deve comprendere una completa ma breve descrizione della casistica in esame e dei metodi usati per valutarla. Casistiche ampie e/o complesse possono giovare di presentazioni mediante una o più tabelle.

4. **RISULTATI.** Devono essere espressi in modo chiaro e conciso, senza interpretazioni e commenti, anche per essi possono essere utili una o più tabelle. L'iconografia a completamento della descrizione dei risultati deve essere chiara ed essenziale.

5. **DISCUSSIONE.** Deve interpretare e commentare i risultati, facendo riferimento alla letteratura esistente, specificando e spiegando eventuali discordanze con la stessa. Nei lavori di tipo clinico, sarà utile paragonare i risultati ottenuti con quanto dimostrabile con altre metodiche e presentare l'eventuale impatto dei risultati nella pratica quotidiana.

6. **RINGRAZIAMENTI.** Eventuali ringraziamenti e riconoscimenti debbono essere riportati su una pagina separata.

7. **BIBLIOGRAFIA A.** Deve essere essenziale, ma completa ed aggiornata. Deve comprendere i soli Autori nominati nel lavoro, elencati in ordine di citazione. I titoli delle riviste vanno abbreviati attenendosi a quanto riportato nell'esempio:

Bosch F.X, Munoz N. *The causal relation between HPV and cervical cancer.* J Clin Pathol 2002;55:244-65.

L'accuratezza della bibliografia è sotto la responsabilità degli Autori; le citazioni bibliografiche, inserite nel testo, vanno evidenziate con numerazione progressiva in apice: esempio citazione<sup>[1]</sup>.

### Figure, immagini o foto

- formato TIFF, JPG, EPS o PDF
- risoluzione delle immagini/foto da 300dpi in su
- ordinate in modo progressivo e usando numeri arabi.

### Tabelle

Devono essere ordinate in modo progressivo, usando numeri romani, con numerazione separata rispetto a quella delle illustrazioni, anch'esse vanno inviate in formato elettronico.

### Didascalie

A corredo delle figure e delle tabelle, devono essere dattiloscritte, a parte, su uno o più fogli formato Word.

I lavori di Presentazione di Casistica devono essere più concisi e accompagnati da un breve sommario. È necessario peraltro mettere ben in evidenza lo scopo del lavoro e descrivere in modo accurato, ma non prolisso, il caso clinico. Si consiglia di non superare le dieci voci bibliografiche. Ai manoscritti deve essere acclusa la seguente dichiarazione, firmata da tutti gli Autori: "Il (i) sottoscritto (i) trasferisce (scono) il copyright concernente il presente articolo a: il Caduceo - Sede redazione - Via Machiavelli, 22 - 00185 Roma. Egli (Essi) dichiara (no) che l'articolo, non è stato pubblicato in tutto o in parte e che non è presente nell'attesa di accettazione presso altre riviste".

**N.B. Si invitano gli Autori, prima di inviare il manoscritto, ad una attenta rilettura dello stesso, sia per quanto riguarda la parte linguistica formale che quella dei contenuti, poiché la redazione, non riproponendo sempre la revisione delle bozze agli Autori, declina ogni responsabilità sulle modifiche interpretative apportate nella stesura definitiva del lavoro.**

# Un Nuovo Orizzonte Diagnostico: il Primo Test del Sangue approvato dalla FDA per la Diagnosi della Malattia di Alzheimer

*Maria Teresa De Liso*

Neurologa

USI Piazza Vittorio - Via Machiavelli, 22  
USI Ostiense - Piramide - Viale Marco Polo, 41  
USI Doc TUSCOLANA - Via Tuscolana, 212/f

*Jessica Petrangeli*

Giornalista, Marketing and Communication Specialist



**L**a malattia di Alzheimer (AD) rappresenta una delle più grandi sfide per la sanità pubblica globale. Con oltre 6 milioni di persone affette solo negli Stati Uniti e numeri destinati ad aumentare con l'invecchiamento della popolazione, l'urgenza di una diagnosi precoce ed efficace è evidente. Il 16 maggio 2025 (data di approvazione ufficiale), la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato il primo test del sangue in grado di assistere nella diagnosi dell'Alzheimer: il Lumipulse G  $\beta$ -Amyloid Ratio (1-42/1-40) prodotto da Fujirebio Diagnostics. Questa approvazione rappresenta una svolta epocale nella medicina di precisione applicata alla neurologia.

## CONTESTO E NECESSITÀ CLINICA

Fino ad oggi la diagnosi definitiva della malattia di Alzheimer si basava sulla combinazione di valutazioni cognitive, imaging PET e/o analisi del liquido cerebrospinale (CSF). Tuttavia, queste procedure sono costose, invasive e spesso non disponibili nei contesti clinici di routine. L'introduzione di un esame ematico per l'identificazione dei biomarcatori neurodegenera-

tivi offre un'alternativa meno invasiva, più accessibile e potenzialmente più precoce.

## PRINCIPIO DEL TEST E VALIDAZIONE CLINICA

Il Lumipulse G misura il rapporto tra due forme della proteina beta-amiloide ( $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ) nel plasma, un indicatore chiave della presenza di placche amiloidi nel cervello. Questo rapporto è noto per ridursi nei soggetti affetti da Alzheimer. Il test si basa sulla tecnologia di immunodosaggio chemiluminescente (CLEIA) automatizzata e viene eseguito su piattaforme già disponibili in laboratorio clinico.

La validazione clinica ha coinvolto circa 500 pazienti con sospetta compromissione cognitiva. I risultati del test sono stati confrontati con l'imaging PET amiloide come standard di riferimento. I dati hanno dimostrato:

- Sensibilità: ~92%
- Specificità: ~97%
- Valore predittivo negativo: molto elevato, permettendo di escludere con affidabilità la presenza della malattia nei soggetti testati negativamente.

### APPLICABILITÀ CLINICA E INTEGRAZIONE CON IL MODELLO AT(N)

Il test A $\beta$ 42/40 si inserisce nel contesto del framework diagnostico AT(N) proposto dal NIA-AA, dove "A" rappresenta la patologia amiloide, "T" la taupatia (pTau181, pTau217) e "(N)" la neurodegenerazione (NFL, MRI). Il test ematico rappresenta un primo livello di screening per la componente "A", utile nella stratificazione dei pazienti per esami di conferma.

### IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

L'approvazione di questo test rappresenta un passo importante verso un sistema diagnostico più capillare e precoce. Potrà essere utilizzato per:

- Selezionare pazienti per esami di conferma (PET, CSF).
- Guidare l'accesso a terapie anti-amiloide come lecanemab (Leqembi) o donanemab (Kisunla), la cui somministrazione richiede la conferma della patologia.
- Stratificare pazienti per studi clinici, facilitando la ricerca di nuovi trattamenti modificanti la malattia.

Va sottolineato, tuttavia, che il test non è autonomamente diagnostico. La presenza di placche amiloidi è necessaria ma non sufficiente per la diagnosi definitiva di Alzheimer. Il risultato del test deve essere interpretato in combinazione con l'anamnesi clinica, la valutazione neurologica e altri test complementari.

### PROSPETTIVE FUTURE E SVILUPPI BIOMOLECOLARI

L'implementazione su larga scala di test ematici per biomarcatori dell'Alzheimer potrebbe ridefinire il paradigma diagnostico della patologia. Tuttavia, restano aperte questioni rilevanti, tra cui:

- Standardizzazione inter-laboratorio
- Formazione degli operatori sanitari
- Accesso equo per le popolazioni svantaggiate
- Implicazioni etiche, soprattutto per pazienti asintomatici o con declino cognitivo lieve

La ricerca futura si sta orientando verso lo sviluppo di pannelli diagnostici basati su molteplici biomarcatori plasmatici, in grado di valutare contemporaneamente differenti aspetti della fisiopatologia dell'Alzheimer. Tra questi, i principali candidati includono **le forme fosforilate della tau (pTau181, pTau217), indicatori specifici della taupatia; la neurofilament light chain (NFL), che riflette il grado di neurodegenerazione assonale; e la proteina fibrillare acida gliale (GFAP), marcatore di attiva-**



**zione astrocitaria e neuroinfiammazione.** L'integrazione di questi biomarcatori in un unico pannello consente non solo una diagnosi più precisa, anche nelle fasi precliniche della malattia, ma anche una stratificazione più accurata dei pazienti in funzione del profilo patologico, aumentando così l'efficacia e la pertinenza delle terapie personalizzate.

### CONCLUSIONE

L'approvazione da parte della FDA del primo test del sangue per la diagnosi dell'Alzheimer rappresenta una pietra miliare nella lotta contro le malattie neurodegenerative. Sebbene non elimini la necessità di indagini più approfondite, fornisce uno strumento prezioso per una diagnosi precoce, accurata e meno invasiva. La medicina neurologica si orienta sempre più verso una diagnosi biologica precoce: questo test è il primo passo concreto verso quella direzione.

### BIBLIOGRAFIA

1. U.S. Food and Drug Administration. "FDA grants marketing authorization for Lumipulse G  $\beta$ -Amyloid Ratio test." FDA Press Release, 16 May 2025.
2. Fujirebio Diagnostics. "Lumipulse G  $\beta$ -Amyloid Ratio 1-42/1-40 Product Overview." Technical Whitepaper, 2024.
3. Jack CR et al. NIA-AA Research Framework. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;14(4):535-562.
4. Janelidze S et al. *JAMA Neurology*. 2020; 77(12):1498-1509.
5. Palmqvist S et al. *Nature Medicine*. 2020; 26:379-386.
6. Ashton NJ et al. *Nature Medicine*. 2021; 27:104-113.
7. Van Dyck CH et al. *New England Journal of Medicine*. 2023; 388:9-21.
8. Sims JR et al. *JAMA*. 2024;331(2):123-134.

### CONFRONTO CON ALTRI METODI DIAGNOSTICI

Metodo	Invasività	Accuratezza	Accessibilità	Utilità
<b>PET amiloide</b>	Alta	Alta	Limitata	Ricerca/terapia
<b>CSF A<math>\beta</math>/tau</b>	Alta	Alta	Limitata	Diagnosi precoce
<b>Plasma A<math>\beta</math></b>	Bassa	Buona	Alta	Screening precoce
<b>Test digitali</b>	Nessuna	Variabile	Crescente	Monitoraggio cognitivo

# L'Obesità: un'epidemia mondiale con tassi in crescita

**Eugenio Ceccarelli**

Biologo Nutrizionista  
Dietetica Clinica  
Dietetica Oncologica

USI Doc Prati - Via Virginio Orsini, 18  
USI Doc Tuscolana - Via Tuscolana, 212/f  
USI Ostiense - Piramide - Viale Marco Polo, 41



Immagine di freepik

**L'**OMS definisce il sovrappeso e l'obesità come "accumulo di grasso anormale o eccessivo che può creare rischi per la salute".

Da decenni i medici discutono se l'obesità sia una vera malattia o semplicemente un fattore di rischio per la malattia o il risultato di scelte di stile di vita, tra cui un'attività fisica limitata e un apporto calorico eccessivo. Nel 2014, negli Stati Uniti, l'American Medical Association prese la decisione controversa di definire l'obesità (indice di massa corporea [IMC] superiore a 30) una malattia cronica, utilizzando codici clinici specifici per classificare le varie forme dei disturbi del sovrappeso e dell'obesità.

Tuttavia, secondo la concezione popolare, l'obesità è vista come un fallimento morale o personale e, troppo spesso, una fonte di vergogna, come è evidenziato, per esempio, nel caso dei bambini in sovrappeso e obesi che sono vittime di bullismo molto più frequentemente dei bambini magri.

Ed è proprio la ricerca degli agenti e delle cause responsabili del prolungarsi di questa epidemia che continua a suscitare un considerevole dibattito nelle sedi accademiche e non solo, anche in relazione ai recenti progressi nell'ambito della valutazione del rischio genetico e nella ricerca scientifica del microbioma

Un aspetto che non è suscettibile ad alcuna interpretazione è l'allarmante aumento del tasso di obesità negli ultimi decenni. Secondo l'OMS, dal 1975 in tut-

to il mondo, l'obesità è quasi triplicata e la maggior parte della popolazione mondiale vive in paesi dove l'obesità e il sovrappeso uccidono più del sottopeso o della malnutrizione.

Nel 2016, più di 1,9 miliardi di adulti erano in sovrappeso, mentre 650 milioni erano obesi. Sempre secondo i dati dell'OMS, nel 2016, un aspetto particolarmente allarmante dell'epidemia di obesità era la sua componente pediatrica, con 41 milioni di bambini sotto i 5 anni registrati come in sovrappeso od obesi.

Nella visione classica dell'obesità, il fattore scatenante è la quantità di cibo consumato.

In altre parole, si diventa obesi se si mangia di più di quanto si riesca a metabolizzare.

Ora, però, sappiamo che non è così semplice. Altri aspetti biologici e ambientali dell'obesità sono ugualmente importanti, compreso il nostro corredo genetico. Tutti noi conosciamo persone fortunate che sembrano essere in grado di mangiare quello che vogliono e rimanere ugualmente in forma, mentre altri sembrano ingrassare semplicemente alla vista del cibo!

Fino al passato più recente, abbiamo interpretato queste differenze come fattori collegati ai nostri profili metabolici geneticamente determinati, che dettano la nostra capacità di bruciare calorie, il motore che ci mantiene in forma, o al contrario di accumularle, che si traduce in una propensione all'obesità.

Il microbioma intestinale è stato recentemente aggiunto al mix di fattori che possono influenzare il nostro metabolismo, e conseguentemente il nostro rischio di sviluppare obesità. Ci sono molti fattori del nostro stile di vita che possono, in ultima analisi, determinare la composizione e la funzione del microbioma intestinale, che è anch'esso fortemente influenzato dalla quantità e, cosa più importante, dalla qualità del cibo che ingeriamo.

Chi ha approfondito l'impatto del microbioma intestinale sull'obesità, è Lee Kaplan, un epatologo con formazione clinica che tratta pazienti in sovrappeso e obesi e conduce ricerche sulle cause di questa condizione presso l'Obesity, Metabolism and Nutrition Institute del MGH. Una delle sue citazioni preferite dice: "Lo studio dell'obesità non può essere paragonato neanche all'astrofisica perché è molto più complicato." Una malattia complessa e impegnativa.

Prima di analizzare il ruolo del microbioma, Kaplan contesta alcune delle supposizioni che sostengono il modello classico dell'obesità. Inoltre mette in discussione il presupposto che oggi, per la prima volta nella storia del mondo, disponiamo di un surplus di di cibo e pertanto ingeriamo più calorie di quanto si facesse in passato, rischiando così l'obesità.

Contesta anche l'idea che l'attuale epidemia di obesità sia semplicemente il risultato del passaggio dalla carenza cronica di cibo, di cui l'umanità ha sofferto durante la maggior parte della sua storia, al più recente eccesso di cibo nei paesi industrializzati. L'idea che "è solo una questione di calorie" non si adatta bene al concetto di un sistema di regolazione estremamente preciso, volto a raggiungere un equilibrio metabolico ottimale allo scopo di mantenere il peso ideale.

Per esempio, quando i bambini si ammalano potrebbero perdere qualche chilo, che viene però rapidamente recuperati una volta risolta la malattia. Questo fenomeno suggerisce che esiste un meccanismo protettivo per garantire che la nostra massa corporea sia salvaguardata.

Gli studi denominati Genome-Wide Association Studies (GWAS) hanno identificato più di 250 geni associati sia all'obesità, sia all'indice di massa corporea.

Risulta vero che c'è molta abbondanza di cibo, ma allo stesso tempo abbiamo un piano evolutivamente pre-determinato per l'omeostasi del peso.

Il fatto che la genetica possa svolgere un ruolo importante nell'obesità è supportato da prove che dimostrano come questa sia ricorrente all'interno dello stesso nucleo familiare. Qualcuno potrebbe anche sostenere che i membri della stessa famiglia possono condividere non solo gli stessi alimenti, ma anche abitudini simili di vita malsana, che potenzialmente contribuiscono all'obesità.

Tuttavia, gli studi sugli animali e le analisi GWAS, che esaminano l'obesità attraverso la modellazione su grandi coorti, puntano il dito anche verso la predisposizione genetica.

I colleghi del MGH, del Broad Institute, della Harvard Medical School, della University of Bristol nel Regno Unito e di diverse altre istituzioni hanno esaminato uno studio condotto da un gruppo di ricerca nel 2015 su circa 300.000 individui, con un range di età che andava dai neonati agli adulti di mezza età.

Grazie ad algoritmi computazionali e a set di dati di grandi dimensioni, hanno dedotto, convalidato e testato nuovi elementi predittivi poligenici utilizzando più di 2 milioni di varianti geniche comuni per la previsione poligenica delle traiettorie di peso e di obesità dalla nascita all'età adulta.

La conclusione di questo studio complesso è che gli autori hanno sviluppato una sorta di "progetto genetico", basato sulla presenza di più geni in grado di prevedere il rischio di diventare obesi.

Questa scoperta contraddice l'idea che l'obesità non sia altro che una mancanza di forza di volontà che impedisce di "coordinare tutti gli sforzi possibili" allo scopo di mangiare di meno.

Tuttavia, per quanto riguarda le epidemie di malattie infiammatorie croniche non infettive, è difficile incolpare i nostri geni per quanto riguarda l'impennata dei tassi di obesità registrati negli ultimi 30 anni poiché le mutazioni genetiche richiederebbero molto più tempo per tradursi in esiti clinici.

A parte la genetica, molti ricercatori concordano con la teoria di Kaplan, la quale sostiene che nell'ambiente moderno sia presente qualcosa che determina l'obesità. Kaplan definisce l'obesità un problema legato alla modernizzazione ed influenzato da diversi fattori complessi a cui possiamo sicuramente aggiungere un microbioma intestinale sbilanciato. Negli ultimi due decenni i ricercatori pionieristici del microbioma si sono concentrati sui due estremi, l'obesità e la malnutrizione, per studiare il ruolo del microbioma nell'omeostasi del peso e delle calorie, facendo riferimento proprio a questa discussione per approfondire la complessa natura dell'obesità.

## BIOLOGIA EVOLUTIVA E OBESITÀ

Può capitare che molti esseri umani, in diversi momenti della loro vita, non siano in grado di mangiare per vari motivi e, quindi, si ammalino o diventino inabili oppure siano colpiti da carestie a causa di calamità naturali o in seguito a guerre. Quando accadono questi eventi, il corpo consuma la sua riserva di grasso.

Evolutivamente parlando, quando gli esseri umani si ammalano o devono affrontare una carenza di cibo, per produrre energia metabolizzano qualsiasi grasso immagazzinato. Dobbiamo disporre, quindi, di una quantità adeguata di grasso per superare un'emergenza alimentare perché è così che il corpo è programmato.

Riflettiamo sulle condizioni, per esempio le infezioni o altre malattie da cui possiamo guarire, che impediscono una corretta assunzione di cibo.

Esiste una teoria secondo la quale la quantità di grasso contenuta nel corpo di una persona, o in qualsiasi animale, è sufficiente per sopravvivere durante il tempo necessario per riprendersi da una frattura dell'osso lungo. In questa condizione, un essere umano o un animale, per esempio un topo o un leone, se ferito, non può più essere predatore e quindi cerca di nascondersi per non diventare a sua volta una preda; di conseguenza non può mangiare molto o, addirittura, non si nutre affatto. Pertanto deve avere già immagazzinato una certa quantità di grasso per sopravvivere a tali emergenze. Gli esseri umani e altri animali sono progettati ingegnosamente per restare

## L'Obesità: un'epidemia mondiale con tassi in crescita



Immagine di freepik

in vita nella maggior parte delle circostanze, incluso un lungo periodo in cui non sono in grado di procurarsi il cibo.

Proprio per questo motivo, se il grasso immagazzinato è troppo poco, si è evolutivamente sfavoriti, perché è necessario disporre di una certa quantità per sopravvivere alle emergenze. Se, al contrario, a causa dell'attivazione dei geni volti a proteggerci dalla perdita di grasso, si ha troppo grasso, allora, anche in tal caso, si è evolutivamente sfavoriti.

Come le zebre, gli scoiattoli e le giraffe, gli esseri umani si sono evoluti grazie ad un complesso meccanismo di regolazione, che mantiene la quantità precisa di grasso e protegge la sopravvivenza della specie.

Negli ultimi 200 anni, tuttavia, in particolare con l'avvento della Rivoluzione Industriale, abbiamo drasticamente alterato questo delicato equilibrio. Si sostiene che i nostri geni non si siano evoluti a sufficienza, al punto di poter utilizzare questa nuova equazione della disponibilità di cibo per ricalibrare l'equilibrio tra uno stato di grasso sufficiente e l'accumulo di troppo grasso.

“Per essere protetti dal rischio di diventare obesi dovremmo uscire dal cliché del corpo che immaginiamo troppo grasso. Dovremmo, quindi, averne abbastanza per proteggere il corpo in caso di infortunio o di malattia prolungata ma non troppo al punto che l'accumulo di grasso possa diventare un fattore nocivo”. Per illustrare la patofisiologia della regolazione del grasso, possiamo usare l'esempio di quanto avviene in gravidanza.

In gestazione, infatti, il corpo immagazzina più grasso, sfruttando il suo normale programma coordinato di immagazzinamento.

Dopo che la gravidanza e l'allattamento sono terminati, il corpo respinge l'accumulo, eliminando il grasso in eccesso. Possiamo osservare però che questo è l'opposto di ciò che accade dopo una malattia acuta, quando il corpo accumula il grasso che è andato perduto.

La pubertà è un altro esempio della naturale perdita di grasso corporeo.

Se l'obesità può essere definita come un accumulo anormale di grasso, allora un trattamento efficace

dovrebbe imitare ciò che accade alla fine dell'allattamento o all'inizio della pubertà, dovrebbe cioè eliminare l'eccessivo accumulo di grasso.

L'obesità e la gravidanza sono quasi identici a “modelli di circuiti”, tuttavia, esistono differenze fondamentali in termini di fisiopatologia, in particolare per quanto riguarda alcuni fattori ambientali, tra cui lo stress e l'interruzione dei ritmi circadiani, o altri elementi che influenzano la composizione e la funzione del microbioma.

Prove convincenti suggeriscono che i cambiamenti nella funzione del microbioma intestinale nell'intestino tenue prossimale possono causare un aumento della permeabilità intestinale. Ciò consente il passaggio di endotossine e di altre macro-molecole, causando un'inflammatione cronica non infettiva di basso grado. Questa infiammazione è secondaria a un'attivazione della risposta immunitaria innata, che può diffondersi attraverso la circolazione portale al fegato, provocando infine l'inflammatione di questo organo e lo squilibrio metabolico tipico del fegato grasso e del diabete tipo 2.

Tuttavia, questi cambiamenti metabolici rientrano nel quadro di un circuito metabolico molto più complesso, caratterizzato da meccanismi di abbondanza e di compensazione. Questo fattore non solo rende più impegnativo lo studio della relazione tra l'obesità e la composizione e la funzione del microbioma intestinale, ma complica anche l'identificazione di possibili bersagli di intervento. Uno dei più grandi pionieri nello studio del microbioma ci fornisce, tramite una ricerca affidabile e collettiva, alcune informazioni aggiuntive sull'obesità e sul ruolo che gioca il microbioma intestinale.

### OBESITÀ DALL'INTERNO VERSO L'ESTERNO

Kaplan ha notato che esistono alcuni cambiamenti nell'ambiente che modificano anche la modalità dei nostri sistemi di segnalazione interna che, a loro volta, causano modifiche nel sistema di regolazione che controlla il grasso corporeo.

Un'intensa e approfondita attività di ricerca studia da tempo il modo in cui funziona questo circuito per



Immagine di freepik

mantenere una fonte di energia e un equilibrio adeguati, e per salvaguardare la posizione in cui si trova la "scheda principale" di questo circuito.

L'80% dei circa 200 loci genetici associati all'obesità si trovano principalmente nel cervello e questo suggerisce che il cervello possa effettivamente rappresentare il principale regolatore del circuito che coordina l'interazione tra la nostra via metabolica e l'ambiente esterno, con l'obiettivo finale di controllare l'indice di massa corporea.

Questa osservazione aggiunge un ulteriore livello di complessità al possibile dialogo incrociato tra intestino e cervello (asse intestino-cervello), nel caso in cui l'obesità dipendente dal microbioma, a cui si è appena accennato, sia effettivamente collegata ai cambiamenti nella regolazione principale del cervello dell'IMC.

Abbiamo già degli esempi che illustrano come altri segnali periferici possano influenzare il metabolismo corporeo attraverso i circuiti cerebrali.

Sebbene non si disponga della mappatura completa e non si conosca a fondo la funzione delle centinaia di loci genetici nel cervello che controllano la massa corporea, si sa però che una delle interfacce più importanti che controllano questa funzione è rappresentata dai muscoli scheletrici, i quali elaborano numerose citochine che comunicano con il cervello. Una di queste citochine (o miocchine) è l'irisina, che prende il nome da Iris, la dea greca dell'arcobaleno e messaggera degli dei sul Monte Olimpo.

L'irisina, che ha dimostrato di aumentare l'espressione del fattore neurotrofico di origine cerebrale, favorisce l'espressione di una varietà di geni che controllano la rigenerazione e l'ipertrofia muscolare, modulando così gli effetti benefici dell'esercizio fisico.

L'irisina si trova naturalmente nelle cellule muscolari; quando ci alleniamo, infatti, i nostri livelli di irisina

aumentano, incrementando così la quantità di energia consumata e controllando i livelli di zucchero nel sangue.

La miocchina ha anche il vantaggio di aiutare a convertire il grasso bianco "cattivo" - che immagazzina calorie ed è generalmente localizzato intorno al girovita di una persona - in "grasso bruno" ovvero "buono", che brucia calorie e che si trova invece nei neonati e nei bambini piccoli, ma non è più presente in gran parte degli adulti. Il grasso bruno è particolarmente benefico per la salute, perché brucia un maggior numero di calorie in eccesso rispetto al solo esercizio fisico.

Questo percorso di segnalazione può rappresentare un esempio di come il cervello sia in grado di elaborare i cambiamenti ambientali, per esempio il passaggio da uno stile di vita attivo a uno più sedentario, o i riarrangiamenti metabolici che possono portare all'obesità, attraverso la diminuzione della produzione di irisina con il conseguente aumento del grasso bianco, che immagazzina le calorie.

Pertanto, la principale conclusione che si può trarre è che l'obesità non è semplicemente una questione di accumulo di grasso secondario, conseguente alla diminuzione dell'esercizio fisico o all'aumento dell'apporto calorico o a entrambi.

L'obesità è il risultato di un processo molto più complesso che coinvolge la comunicazione cervello-periferia, che influenza l'equilibrio calorico complessivo e l'omeostasi della massa corporea.

Questo nuovo concetto è in contrasto con il nostro desiderio di cercare una soluzione all'obesità che sia semplice e diretta. Per esempio, tutti noi sappiamo che un modo per controllare l'IMC è attraverso il cibo che ingeriamo. Il nostro corpo utilizza vari metodi per consumare calorie. Se cambiamo la composizione delle calorie, i sensori presenti sulla mucosa intestinale sono in

## L'Obesità: un'epidemia mondiale con tassi in crescita

grado di adattarsi alla nuova composizione calorica per mantenere l'omeostasi. Questi sensori possono, per esempio, smettere di assorbire grassi saturi o favorire il metabolismo di alcuni zuccheri, o degli SCFA, o degli amidi, o di qualsiasi altra fonte di calorie.

Tuttavia, un'altra variabile importante che sembra determinare le nostre funzioni metaboliche è la composizione e, ancora più importante, la funzione del microbiota intestinale, un fattore fortemente influenzato dalla nostra dieta.

In altre parole, i nostri microbi intestinali mangiano ciò che noi mangiamo. I cambiamenti nella dieta possono modificare le funzioni del microbioma, anche se la sua composizione rimane la stessa; il profilo di espressione genica del microbioma, noto come meta-trascrittoma, si modifica se si cambia la dieta.

Il modo in cui questi cambiamenti possono influenzare epigeneticamente il nostro metabolismo rappresenta ancora un campo di ricerca dinamico con molti fattori sconosciuti. Sappiamo che l'omeostasi metabolica può cambiare in modi diversi, a seconda della biologia dell'ospite. Cambiamenti nell'ambiente, nella composizione della dieta e nella struttura e nella funzione del microbioma rendono la spiegazione di come possiamo controllare l'IMC molto più complessa di quanto avremmo potuto immaginare in precedenza.

### PASSAGGIO ALLA PARTE MECCANICISTICA DELLA STORIA

Qual è, quindi, il passaggio necessario per spostare gli studi sul microbioma relativi all'obesità a un livello più meccanicistico? Se esaminiamo gli studi di Gordon, che trasferiscono il fenotipo metabolico per l'obesità tramite trapianto fecale nei topi, il suo lavoro suggerisce che una delle funzioni del microbioma è di modulare la gestione delle calorie ingerite con la dieta, tramite la sua influenza sui percorsi metabolici dell'ospite che favoriscono l'obesità.

Tuttavia, la maggior parte degli studi sul microbioma del topo sono descrittivi e i ricercatori non possono condurre sugli esseri umani gli studi funzionali che possono invece eseguire su topi privi di germi. Gli studi privi di germi non sono fattibili negli esseri umani poiché qualsiasi trasferimento di microbiota, avviene in un ambiente che non può essere privo di germi.

I risultati degli studi sui topi offrono una solida base scientifica, ma i risultati non si traducono necessariamente in scoperte che hanno parallelismi nella biologia umana e che possono trasformarsi automaticamente in applicazioni cliniche.

Se, per esempio, per quanto riguarda l'omeostasi dell'IMC, ci basiamo sulla biologia comparativa dell'uomo e del topo, fisiologicamente i topi e gli esseri umani sono estremamente simili e nei topi gli schemi elettrici che ne controllano il peso, compreso l'accumulo di grasso, sono davvero molto simili a quelli degli esseri umani.

Tuttavia, se diamo un'occhiata più da vicino, notiamo delle differenze significative nel modo in cui vengono utilizzati gli schemi elettrici. Per esempio, gli esseri umani hanno un cablaggio controllato molto strettamente per mantenere i livelli di glucosio nel sangue entro certi limiti. Gli esseri umani, inoltre, regolano i livelli di glucosio nel sangue trasportando lo zucche-

ro nelle cellule muscolari, mentre i topi usano il fegato per la gluconeogenesi e la glicolisi. Questi circuiti sono entrambi disponibili, sia negli esseri umani, sia nei topi, ma la differenza è legata soprattutto a quale dei due percorsi viene utilizzato preferenzialmente.

Perché tutti questi dettagli? Si osserva che se si vogliono comprendere gli schemi elettrici, il topo è un buon modello per studiarne il funzionamento generale. Se l'obiettivo è, invece, quello di sviluppare interventi clinici per influenzare quel cablaggio e poi esaminarne i cambiamenti strutturali, allora c'è pochissima somiglianza tra topi ed esseri umani. Kaplan afferma, inoltre, che "Il principale lavoro di scoperta nel microbioma deve essere effettuato nell'essere umano utilizzando probiotici, prebiotici, ecc.

### CONSIDERAZIONI SOCIOECONOMICHE RIGUARDANTI L'OBESITÀ

Un'altra grande differenza tra i modelli animali e gli esseri umani consiste nel fatto che la ricerca sui topi non fornisce alcuna comprensione dell'influenza dei fattori socioeconomici come causa dell'obesità. Se vogliamo affrontare seriamente la sfida dell'obesità e combatterla con efficaci approcci preventivi o terapeutici, questi fattori devono essere assolutamente considerati. Si è notato, infatti, che sebbene i gruppi socioeconomici di livello più basso negli Stati Uniti presentino tassi di obesità più alti rispetto ai gruppi socioeconomici più elevati, ancora una volta l'obesità ci confonde con scenari contrastanti presenti in tutto il mondo.

Storicamente e geograficamente, il rapporto tra status socioeconomico e obesità è fluttuante, con il sovrappeso come segno di ricchezza in molte società e culture. In alcune società mediorientali e africane, l'obesità o il sovrappeso, in particolare per le donne, sono associati alla ricchezza e a uno status socioeconomico più elevato.

Il mbodi, o "l'ingrasso della sposa", è un rito di passaggio ancora praticato nel sud della Nigeria, dove le future spose sono confinate in "stanze da ingrasso" per 6 settimane allo scopo di aumentare di peso, ingerendo carboidrati e grassi e muovendosi il meno possibile.

In Mauritania, situata nell'Africa nordoccidentale, uno dei paesi più poveri e meno sviluppati del mondo, viene praticato il gavage o alimentazione forzata delle ragazze, nota come leblouh. Nel 2012, i ricercatori della Tulane University hanno stimato che il 20% delle donne mauritane ha sperimentato il fenomeno, di cui quasi un quarto ha riferito di essere stata alimentata forzatamente da bambina, spesso con percosse e rottura delle dita.

In un articolo di Nacerdine Ouldzeidoune e colleghi, le opinioni degli intervistati nei confronti di questa pratica sono differenti, il 40% delle donne e il 30% degli uomini riferiscono, infatti, che il gavage aumenta la bellezza di una ragazza, mentre il 25% afferma che migliora la posizione sociale della famiglia nella comunità.

Al contrario, il 40% delle donne e il 55% degli uomini ritiene che non comporta alcun vantaggio e, quindi, il motivo più comune per non praticare il gavage è il miglioramento della salute.

Gli autori chiedono l'applicazione di misure importanti e di strategie di intervento "per sconfiggere que-

ste norme culturali e proteggere i diritti e il benessere dei bambini in Mauritania”.

Se consideriamo l'obesità attraverso uno spettro geografico, cosa hanno in comune le popolazioni obese di tutto il mondo? Alcune sono urbane, altre rurali e questa distribuzione può cambiare nel tempo e a seconda della posizione geografica.

Tuttavia, un elemento che accomuna le popolazioni obese nelle diverse parti del mondo è la modernizzazione della società e specifica che: “non si tratta di occidentalizzazione, ma di modernizzazione.”

Vanno elencati sette fattori associati all'obesità e legati al nostro stile di vita moderno: privazione del sonno, interruzione del ritmo circadiano, stress cronico, cambiamenti nella composizione del cibo, dispositivi per facilitare il lavoro, farmaci (compresi gli antibiotici) e interferenti endocrini. Tutte le volte che, come specie, ci allontaniamo dal nostro piano evolutivo, paghiamo un prezzo - in questo caso l'obesità - che può influire gravemente sia sul nostro benessere sia sulla nostra longevità.

### COME TRATTARE I DIVERSI TIPI DI OBESITÀ

Esistono più di 100 tipi diversi di obesità, ognuno dei quali a sua volta ha sistemi regolatori differenti.

L'obesità presenta tutti i livelli di complessità che ha anche il cancro nella crescita cellulare, nella differenziazione della sua patologia e nei numerosi geni e soppressori tumorali che entrano in gioco per creare dozzine di percorsi diversi. Si evince, quindi, che sono necessarie terapie diverse, perché il meccanismo che provoca il cancro come risultato finale è diverso in ogni individuo.

Un approccio personalizzato di questo tipo è necessario anche per trattare l'obesità. Quando si curano i pazienti, raramente si ottengono dei risultati focalizzandosi su un solo fattore. Per esempio, alcune persone reagiscono solo all'esercizio fisico o al calo dello stress, ma questi casi sono rari perché in genere è in gioco più di un meccanismo; per la stragrande maggioranza dei pazienti con obesità, infatti, è necessaria una combinazione di diverse terapie.

È necessario un cambio di paradigma che non ci faccia più pensare all'obesità come a un semplice stato metabolico legato a un'alimentazione eccessiva e a un esercizio limitato, ma che ci porti a considerarla come una malattia multifattoriale come il cancro o l'autoimmunità. Fino a quando non apprezziamo questo cambiamento di paradigma, non possiamo sviluppare strategie adeguate a trattare efficacemente questa condizione, sia attraverso la manipolazione del microbioma, sia tramite altre strategie già in uso. Bisogna intervenire tempestivamente: questo significa che dobbiamo trovare un mediatore, che potrebbe essere il microbioma, ma oltre a questo sono necessari ulteriori dati.

Ci vorranno ancora degli anni prima di poter trovare una soluzione per curare l'obesità”, per esempio combinazioni di probiotici diversi, persone che hanno bisogno di più sonno o di un cambiamento nella dieta o di più esercizio fisico, ecc.\*

La lezione più importante che il microbioma sembra insegnarci è che in una terapia non esiste una “taglia unica che va bene a tutti”, e lo stesso vale anche per la

cura dell'obesità. A causa dell'eterogeneità di questa malattia, non esiste un probiotico, un prebiotico o un farmaco in grado di trattare tutti i tipi di obesità, così come non esiste un farmaco in grado di trattare tutti i tipi di cancro.

### PENSARE IN GRANDE

Gli esseri umani non sono tutti uguali quando si tratta di genetica e di meccanismi fisiologici. Identificare e validare i biomarcatori al fine di stratificare l'eterogeneità dei pazienti, affetti da una qualsiasi delle malattie infiammatorie croniche, inclusa l'obesità, è il primo passo da compiere per passare dagli studi descrittivi a quelli meccanicistici, che portano a nuovi interventi terapeutici.

Lo sviluppo di una strategia basata sulla multiomica - che includa l'espressione genica, la proteomica, la metabolomica e la trascrittomica, insieme alle strategie fisiologiche è essenziale per cercare di capire come stratificare la popolazione.

“Senza tutto ciò, non sapremmo che strada prendere”, “Questo è il metodo che viene utilizzato nello studio del cancro da oramai 75 anni e infatti sono stati sviluppati molti biomarcatori diversi per poter stratificare i diversi tipi di cancro”.

Il secondo obiettivo sarebbe quello di determinare il programma globale che regola il peso corporeo e stabilisce il modello per modularlo.

Ci sono buone prove a sostegno del modello secondo il quale ciò che “importa di più al corpo” è la quantità di grasso di cui dispone. Se è presente troppo grasso, si verificano dei disturbi. Se i sistemi regolatori e i sistemi fisiologici falliscono, c'è il tipo sbagliato di grasso o ce ne è troppo poco o il posizionamento è sbagliato, il corpo deve disporre di un programma per correggere questi errori. Per esempio, se il corpo avverte che c'è troppo poco grasso, deve avere un programma per aumentarlo; se, al contrario, rileva che c'è troppo grasso, ha bisogno di un programma per ridurlo.

Quindi, come deve essere guidato e coordinato questo programma? Deve essere coordinato considerando alcuni fattori come per esempio: le emozioni legate al cibo, tra loro.

E qual è il programma di coordinamento necessario per immagazzinare ulteriore grasso, dopo che una persona si è ammalata e si è poi ripresa da una malattia? Ci deve essere un programma coordinato per eliminare le calorie in eccesso e un altro programma coordinato per immagazzinarle sotto forma di depositi di grasso.

La regolazione dei fluidi è coordinata in tutto il corpo; basti pensare ai reni, al fegato, alle ghiandole sudoripare e al cervello. Se si è disidratati, questo programma fa bere di più e urinare di meno. Se si è iperidratati, ce un programma coordinato che fa sudare di più e urinare di più. Volendo, per esempio, fare un parallelismo: qual è il programma che sposta la massa grassa verso l'alto o verso il basso? Se comprendessimo la fisiologia molecolare di quei geni, di quelle proteine e di quei segnali collegati che coordinano determinati cambiamenti, disporremmo degli strumenti validi per testare ogni condizione in ogni individuo.

### Cure future dell'obesità

Tra 10 anni potremo disporre di 20 farmaci da testare per il trattamento dell'obesità. "Potremo eseguire un trial per 6 mesi o un anno e prendere in considerazione l'effetto placebo, oppure vedere quale fattore migliora l'efficacia di un farmaco, sia che si tratti di un sonno migliore o di una dieta diversa. È impensabile però impiegare 2 anni per testare farmaci diversi con diete diverse, per esempio a basso contenuto di grassi, completamente vegetale, paleo ecc., combinate ad altri fattori ambientali".

Se disponessimo di biomarcatori associati a specifici processi biologici potremmo usarli per rivelare quale percorso specifico è attivato, affinché possa essere scelto l'intervento terapeutico più adeguato.

"In appena 24 ore potremmo esaminare tutte le terapie e trovare quella giusta per la persona giusta, al fine di scoprire quale fattore riduce l'obesità insieme a determinati farmaci: un sonno migliore o una dieta differente? Per esempio una dieta povera di grassi, vegetale, oppure di altro tipo?"

Questa è la promessa della medicina personalizzata. Solo comprendendo la biologia e l'eterogeneità potremo arrivare alla cura corretta".

Comprendere il ruolo del microbioma nelle malattie infiammatorie croniche è un obiettivo primario della medicina personalizzata e, soprattutto, di quella preventiva.

Conoscere sia la composizione del microbioma intestinale sia i percorsi funzionali identificati nelle malattie infiammatorie, compresa l'autoimmunità, significa trovare un pezzo importante del puzzle.

### BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization, "Obesity" <https://www.who.int/topics/obesity/en>, accessed
- L Stoner and J. Cornwall, "Did the American Medical Association Make the Correct
- January 3, 2020. vember 2014): 462-464, <https://doi.org/10.21767/amj.2014.2281>.
- Decision Classifying Obesity as a Disease?" Australasian Medical Journal 7, no. 11 OSO-
- World Health Organization, "Obesity and Overweight, <https://www.who.int/en/news>.
- F. K. Ndiaye, M. Huyvaert, A. Ortalli, M. Canouil, C. Lecoœur, M. Verbanck, S. Lobbens
- «The Expression of Genes in Top Obesity Associated Loci Is Enriched in Insula and Substantia Nigra Brain Regions Involved in Addiction and Reward, International 019-0428-7.
- Journat of Obesity 44, no. 2 (February 2020): 539-543, <https://doi.org/10.1038/s41366>
- A. E. Locke, B. Kahali, S. I. Berndt, A. E. Justice, T. H. Pers, F. R. Day, C. Powell, et al.,
- "Genetic Studies of Body Mass Index Yield New Insights for Obesity Biology, Nature 518, no. 7538 (February 12, 2015): 197-206, <https://doi.org/10.1038/nature14177>.
- A. V. Khera, M. Chaffin, K. H. Wade, S. Zahid, J. Brancale, R. Xia, M. Distefano, et al.,
- "Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood, Cell 177, no. 3 (April 18, 2019): 587-596, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.028>.
- J.H. Park, D. I. Park, H. J. Kim, Y. K. Cho, C. I. Sohn, W. K. Jeon, B. I. Kim, K. H. Won, and S. M. Park, "The Relationship between Small-Intestinal Bacterial Overgrowth and Intestinal Permeability in Patients with Irritable Bowel Syndrome, Gut and Liver 3, no. 3 (September 2009): 174-179, <https://doi.org/10.5009/gnl.2009.3.3.174>.
- M. Augustyn, I. Gryns, and M. Kukla, "Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Clinical and Experimental Hepatology 5, 2019): 1-10, <https://doi.org/10.5114/ceh.2019.83151>.
- R. E. Ley, F. Bäckhed, P. Turnbaugh, C. A. Lopezone, R. D. Knight, and J. I. Gordon, "Obesity Alters Gut Microbial Ecology, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 102, no. 31 (August 2, 2005): 11070-11075, <https://doi.org/10.1073/pnas.0504978102>.
- P.J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. A. Mahowald, V. Magrini, E. R. Mardis, and J. I. Gordon, "An Obesity-Associated Gut Microbiome with Increased Capacity for Energy Harvesting" Nature 444, no. 7122 (December 21, 2006): 1027-1031, <https://doi.org/10.1038/nature051414>.
- R. E. Ley, P.J. Turnbaugh, S. Klein, and J. I. Gordon, "Human Gut Microbes Associated with Obesity" Nature 444, no. 7122 (December 21, 2006): 1022-1023, <https://doi.org/10.1038/4441022a>.
- V. K. Ridaura, f. J. Faith, F. E. Rey, J. Cheng, A. E. Duncan, A. L. Kau, N. W. Griffin, et al., "Cultured Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Metabolism in Mice," Science 341, no. 6150 (September 6, 2013): 1241214, <https://doi.org/10.1126/science.1241214>
- Ridaura et al., "Cultured Gut Microbiota from Twins."
- Richard Saltus, "Reaping Benefits of Exercise Minus the Sweat, Harvard Gazette, January 2012, <http://news.harvard.edu/gazette/story/2012/01/reaping-benefits-of-exercise-minus-the-sweat/>, accessed June 16, 2020.
- N. Ouldzeidoune, J. Keating, J. Bertrand, and J. Rice, "A Description of Female Genital Mutilation and Force-Feeding Practices in Mauritania: Implications for the Protection of Child Rights and Health," PLoS One 8, no. 4 (April 2013): e60594, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060594>. Ouldzeidoune et al., "A Description."
- C. R. Martin, V. Osadchiy, A. Kalani, and E. A. Mayer, "The Brain Gut-Microbiome Axis, Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology 6, no. 2 (April 12, 2018): 133-148, <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>
- J. I. Gordon, "Nutrition and Microbiota in Health, keynote for "Gut Health, Micro-biota and Probiotics throughout the Lifespan 2018: Dietary Influences," Division of Nutrition, Harvard Probiotics Symposium, Harvard Medical School, Boston, October 10, 2018, <http://nutrition.med.harvard.edu/1810-edu-gut-health.html>, accessed June 16, 2020.

# La rivoluzione nel metabolismo.

## Novità terapeutiche nel diabete di tipo 2 e nell'obesità: GLP-1 GLP-1/ GIP agonisti recettoriali



**Giulio Fioroni**

Specialista in Endocrinologia, Diabetologia  
e malattie del metabolismo

USI Eur - Laurentina - Via Vincenzo Cerulli, 2/b  
USI Lido di Ostia - Viale del Lido, 3

### INTRODUZIONE

Gli agonisti del *Glucagon-Like Peptide 1* (GLP-1), grazie alla loro capacità di ridurre efficacemente la glicemia senza indurre ipoglicemia, di determinare calo ponderale e di diminuire l'incidenza di malattie cardiovascolari e la mortalità, sono diventati parte essenziale della terapia del diabete di tipo 2 e dell'obesità. Il GLP-1 è però soltanto uno dei componenti della famiglia delle incretine, ormoni gastrointestinali prodotti nella fase postprandiale, capaci di stimolare la secrezione di insulina in maniera glucosio dipendente. Un altro importante componente della classe è il *Glucose-dependent Insulinotropic Peptide* (GIP), prodotto principalmente a livello duodenale, che sembra avere un ruolo ancora maggiore del GLP-1 nella stimolazione della secrezione insulinica nella fase post-prandiale. Il profilo di azione del GIP non è sovrapponibile a quello del GLP-1 (Tabella 1): il GIP sembra avere effetti maggiori del GLP-1 sulla secrezione insulinica e sulla sensibilità insulinica a livello periferico ma con minori effetti sulla secrezione di glucagone e sul peso corporeo; inoltre, non induce nausea ma potrebbe avere addirittura effetti anti-emetici. Sembra quindi logico, per la terapia del diabete, provare a combinare la stimolazione del recettore del GIP e quella del GLP-1, sviluppando molecole agoniste nei confronti di ambedue. D'altro canto, è stato osservato che la stimolazione cronica del recettore del GIP, contrariamente a quanto avviene per il GLP-1, determina un certo grado di *down-regulation* recettoriale, per cui l'effetto finale del doppio agonista GLP-1/GIP potrebbe essere determinata per la maggior parte dell'azione agonista sul GLP-1. La prima molecola di questa classe, la tirzepatide (a dosi di 5-15 mg alla settimana), si è mostrata ancora più efficace nella riduzione dell'emoglobina glicata rispetto all'agonista GLP-1 semaglutide 1 mg, con una simile tollerabilità. Questo fa della tirzepatide il farmaco più efficace in assoluto

sull'emoglobina glicata tra quelli utilizzati nella terapia del diabete di tipo 2. Inoltre, in maniera non del tutto prevedibile e con meccanismi ancora non chiari, tirzepatide è risultata più efficace di semaglutide anche nella riduzione del peso corporeo suggerendo che i doppi agonisti GLP-1/GIP risultano molto efficaci anche nella terapia dell'obesità, oltre che del diabete di tipo 2.

Il Polipeptide insulino trofico glucosio dipendente (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) sono due incretine che legano i loro rispettivi recettori ed attivano il segnale a valle in diversi tessuti e organi. Entrambi sia GIP and GLP-1 giocano un ruolo fondamentale nella regolazione dell'introito di cibo stimolando a livello neuronale ipotalamico il centro della sazietà. Il GIP ha un effetto glucangonotrofico in fase di ipoglicemia mentre il GLP-1 mostra un effetto glucanogostatico durante l'iperglicemia. Oltre a questi citati meccanismi il GIP agisce direttamente sulla lipogenesi stimolandola mentre il GLP-1 indirettamente stimola la lipolisi. Questi due meccanismi apparentemente contrastanti nell'insieme partecipano e collaborano al mantenimento dei cosiddetti "healthy adipocytes" riducendo il tessuto adiposo ectopico ed incrementando la produzione e la secrezione di adipochine dagli adipociti stessi. Lavorando insieme queste due incretine contribuiscono all'omeostasi metabolica prevenendo sia l'iperglicemia che l'ipoglicemia, mitigando la dislipidemia e nel complesso riducendo il rischio cardiovascolare come già dimostrato da diversi studi in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 ed obesità. Sia i farmaci GLP-1 che il duplice agonista GIP/GLP-1 recettoriale sono stati sviluppati per sfruttare farmacologicamente gli effetti positivi di queste due incretine inizialmente nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 con solida efficacia nel mantenimento della perdita e gestione del peso corporeo e nella riduzione del rischio cardiovascolare.

Organo/cellula bersaglio	Funzione	GIP	GLP-1
Cellule $\beta$ pancreatiche	Secrezione insulinica	+++	++
Cellule $\alpha$ pancreatiche	Secrezione di glucagone	+	-
Sistema nervoso centrale	Potenziamento sazietà	=	+++
	Nausea	-	++
Muscolo scheletrico	Sensibilità insulinica	+	=
Tessuto adiposo	Sensibilità insulinica	+	=
Fegato	Sensibilità insulinica	=	+
	Accumulo lipidi intraepatici	=	-

Tabella 1 Effetti biologici di GIP e GLP-1

## Novità terapeutiche nel diabete di tipo 2 e nell'obesità: GLP-1 GLP-1/ GIP agonisti recettoriali

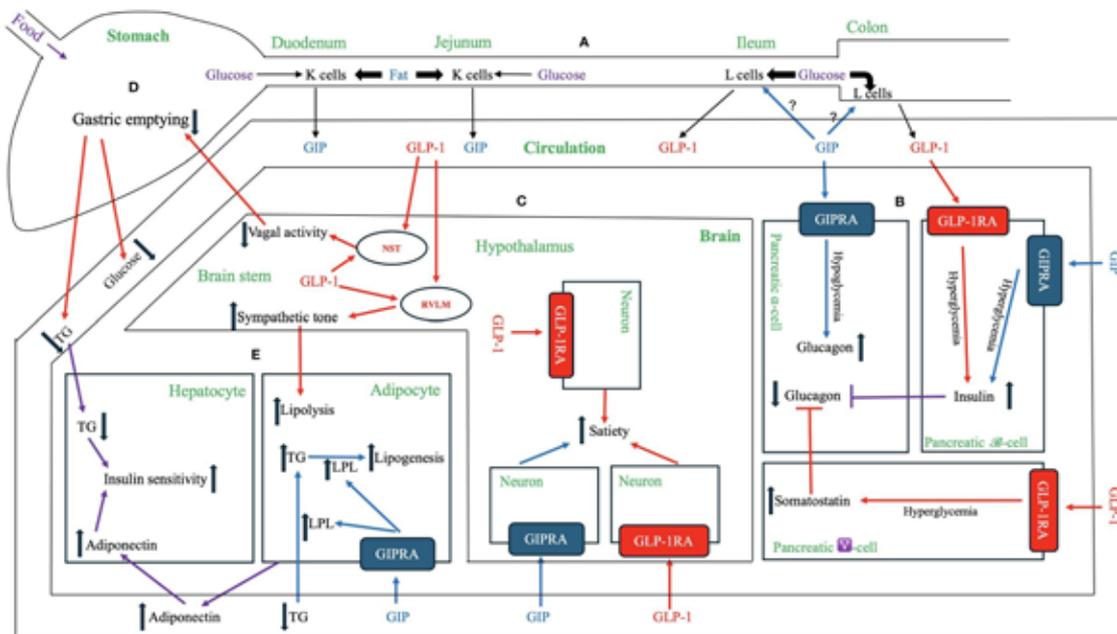


Figura 1 Physiological and Pharmacological Effects of GIP, GLP-1 and Their Receptor Agonists

### GLI AGONISTI RECETTORIALI GLP-1 E GIP IL LORO RUOLO FARMACOLOGICO

Gli agonisti recettoriali gip-1 e dupli agonisti gip-1 gip esplicano la loro azione farmacologica dai loro effetti pleiotropici le cinque funzioni principali sono: stimolare la secrezione di insulina in modo glucosio dipendente da parte delle b cellule e promuoverne la loro sopravvivenza con meccanismi proliferativi ed antiapoptotici , modulare la secrezione di glucagone da parte delle alfa cellule pancreatiche in risposta sempre ai livelli glicemici quindi in maniera regolata ed intelligente non causando ipoglicemie , agendo sul centro della sazietà in maniera stimolatoria, rallentando lo svuotamento gastrico regolando il metabolismo glucidico e lipidico sia agendo sul tessuto adiposo che a livello epatico .Infine l'azione diretta a livello vascolare con riduzione della pressione arteriosa. La riduzione della perdita di massa e funzione cellulare delle beta cellule si traduce in un miglior controllo glicemico ed un rallentamento dell'evoluzione della patologia diabetica di tipo 2.

Il Glp-1 sopprime il glucagone in condizioni di normo ed iperglicemia ma non durante l'ipoglicemia. L'azione sinergica della stimolazione contemporanea sia dei GLP-1 che del GIP porta ad una risposta insulinica maggiore rispetto alla sommatoria della risposta avuta ed osservata con la stimolazione singola portando a concludere che le due molecole cooperano con un effetto sinergico sulla stimolazione insulinica. Per questa la tirzepatide mostra un profilo migliore della Semaglutide nel migliorare le componenti chiave del diabete mellito come la funzione beta cellulare e la loro sopravvivenza, omeostasi glucidica l'insulino resistenza e la secrezione di glucagone. Tutti questi effetti sono stati citati come responsabili del marcato effetto sull'omeostasi glucidico mostrato dalla tirzepatide nello studio SURPASS-2 in comparazione alla semaglutide. A livello

del sistema nervoso centrale queste molecole esercitano il loro ruolo nel regolare il senso di sazietà in circuiti collocati principalmente nel nucleo arcuato e nell'ipotalamo Il senso di sazietà è controllato dai due tipologie neuronali pro-opiomelanocortin (POMC) and cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) presenti a livello ipotalamico (ARH) che proiettano al nucleo para ventricolare. Il segnale di sazietà arriva dal senso di ripienezza dello stomaco e dell'intestino e viaggia attraverso l'asse intestino sistema nervoso centrale . oggi con il cibo ultra-processato e densamente calorico questo sistema riesce a sovrastare la capacità metabolica evolutivamente determinata degli organi periferici come fegato pancreas , tessuto adiposo e muscolo che accumulano grasso ectopico in maniera disfunzionale alterando l'omeostasi nutrizionale, glucidica e lipidica provocando un deragliamentamento metabolico e provocare patologie come obesità, sindrome metabolica, diabete mellito di tipo 2. I farmaci incretino mimetici hanno la capacità influenzando il centro di fame e sazietà di resettare i setpoint tra segnali orosizzanti ed anoressanti derivanti dalla massa grassa corporea ed il peso. In parole povere un corpo con un eccesso di riserve caloriche espresse come grasso ectopico negli organi periferici che in maniera disregolatoria aumenta il segnale di fame viene resettato progressivamente il setpoint del centro regolatorio della fame e sazietà.

A livello del sistema nervoso centrale questi neuroni mostrano ampia distribuzione e densa espressione di gip-1 recettori che sono i principali responsabili dell'effetto anoressizzante del farmaco. Il GIP come succede a livello periferico anche a questo livello coadiuva la funzione del GLP-1 in maniera sinergica andando ad aumentare l'espressione dei neuroni POMC e l'attivazione neuronali. Negli studi effettuati risulta infatti un effetto sinergico anoressizzante e di controllo del peso

nella somministrazione di GLP-1 e GIP a livello intracerebrovascolare che risulta superiore a quella espressa dal GLP-1 da solo.

Gip non influenza lo svuotamento gastrico. GIP-1 mostra invece di ridurre le contrazioni gastriche antrali in risposta ad un pasto ed incrementa il tono pilorico. Questo effetto motorio inibitorio avviene attraverso l'azione del nervo vago.

L'azione sulla riduzione della pressione arteriosa è stimolata dall'azione del GLP-1 in stimolare a livello del SNC l'eliminazione urinaria d'acqua e sodio. I recettori del GLP-1 presenti a livello renale nelle cellule vascolari e nelle cellule epiteliali riducono inoltre il riassorbimento di sodio e acqua stimolando la natriuresi. Il trattamento cronico con analoghi del GLP-1 ha quindi dimostrato una significativa costante e duratura riduzione della pressione sia diastolica che sistolica che appare prima ed indipendentemente dalla perdita di peso. D'altra parte, gli effetti del GIP sulla pressione arteriosa non sono documentati. L'effetto collaterale più frequente del trattamento con GLP-1ras sono la nausea ed il vomito.

Sembra che il GIP contrasti nausea e vomito con una modulazione diretta nell'area postrema NST il circuito neuronale di controllo dell'emesi e comporta effetto protettivo nei confronti di questo effetto avverso del GLP-1ars mitigandolo. GIP e GLP-1 effetti sui lipidi, metabolismo glucidico nel tessuto adiposo e nel fegato.

Tessuto adiposo e fegato sono due organi che giocano un ruolo fondamentale nel metabolismo dei glucidi e dei lipidi lavorando in concerto ed in maniera complementare nel mantenere l'omeostasi metabolica. Entrambe queste due incretine GLP-1 e GIP esercitano direttamente ed indirettamente numerosi effetti sul tessuto adiposo e sul fegato per regolare il metabolismo lipidico e glucidico.

I GIP-r sono abbondanti nel tessuto adiposo. Il GIP promuove la sintesi ed il rilascio della lipoproteina lipasi facilitando l'uptake di trigliceridi negli adipociti. Questo si traduce in una diminuzione dei trigliceridi circolanti nella circolazione sistemica in risposta ad un pasto lipidico. Il GIP, quindi, promuove il clearance dei trigliceridi ed acidi grassi circolanti promuovendone l'assorbimento rivestendo un ruolo cruciale nel metabolismo dei trigliceridi post-prandiali. Inoltre, aumenta sempre nel tessuto adiposo l'assorbimento di glucosio post-prandiale attraverso il miglioramento dell'insulina sensibilità del tessuto adiposo. Così facendo il GIP aumenta la capacità di assorbimento glucidico lipidico del tessuto adiposo bianco evitando la diversione verso l'accumulo di grasso ectopico nei organi viscerali. Contrariamente i recettori del GLP-1 non sono espressi nel tessuto adiposo. I suoi effetti sono quindi indiretti come ipotizzato attraverso l'aumento del tono simpatico che comporta aumentata lipolisi, aumento del catabolismo dei trigliceridi ed aumentando l'ossidazione degli acidi grassi. Questo avviene tramite l'attivazione dei GLP-1Rs nel sistema nervoso centrale area che attivando a valle il tono simpatico ed il rilascio di noradrenalina comporta la mobilitazione dei trigliceridi.

L'effetto anabolico del GIP fa in modo che i lipidi vengano depositati nel sito corretto il tessuto adiposo

e non deragino nella formazione di tessuto adiposo ectopico.

In concomitanza dell'appropriata deposizione l'azione sinergica del GIP poi ne promuove l'utilizzazione la mobilitazione e l'ossidazione portando così ad un tessuto adiposo "sano".

Il tutto provoca aumento del rilascio da parte del tessuto adiposo di Adiponectina la principale adipochina con effetto antinfiammatorio ed anti aterogenico. Sia il GIP che il GLP-1 aumentano sia l'espressione che la secrezione di adiponectina.

A livello epatico non abbiamo espressione di recettori GLP-1 e GIP e gli effetti si esplicano tramite meccanismi indiretti sul metabolismo glucidico e lipidico epatico.

La secrezione di adiponectina potenziata dalla sinergia d'azione di GLP-1 e GIP da parte del tessuto adiposo mima un effetto "digiuno" negli epatociti attraverso la via cAMP/pAMPK. Questa via di regolazione upregola diversi enzimi come la carnitina palmitoil transferasi un enzima chiave nella beta ossidazione mentre in maniera opposta sopprime l'espressione di geni lipogenetici come SREBP-1c and FAS. L'Adiponectina inoltre riduce la produzione epatica *de novo del glucosio* e riduce il livello di acidi grassi liberi nel fegato andando a mitigare la steatosi epatica, aumentando l'insulina sensibilità e incrementando la circolazione lipidica. Si aggiunga il fatto che il GLP-1 riduce l'aumento post-prandiale dei trigliceridi e acidi grassi liberi andando ad inibire l'assorbimento intestinale di questi lipidi. Il trattamento con il duplice agonista Tirzepatide ha mostrato un incremento dose dipendente nell'attività LPL sierica, mentre ha ridotto apoC-III e i livelli di apoB. Elevati livelli circolanti di trigliceridi e acidi grassi liberi sono i fattori principali che contribuiscono all'accumulo di grasso a livello epatico portando alla disfunzione metabolica associata alla steato-epatite (MASH) ed alla fibrosi epatica. La MASH contribuisce a peggiorare l'insulina resistenza ed aumentare il rischio cardiovascolare.



Immagine di freepik

# La prevenzione dei tumori cutanei

**Stefano Simoni**

Specialista in Dermatologia  
Già Primario I.D.I. - Roma

USI Piazza Vittorio - Via Machiavelli, 22  
USI Ostiense - Piramide - Viale Marco Polo, 41  
USI Lido di Ostia - Viale del Lido, 3



*I tumori cutanei, negli ultimi decenni, sono in costante aumento. La causa principale sono i raggi UV che inducono danni al DNA attraverso reazioni chimiche complesse e accumulo di sostanze nocive. Il sole, attraverso processi continui di fusione nucleare, genera radiazioni elettromagnetiche che impiegano circa 8 minuti per raggiungere la terra. Hanno lunghezze d'onda che vanno da 290 a 3000 nanometri. Sono costituite da particelle elementari denominate fotoni, appartenenti alla categoria dei bosoni; hanno vita infinita, possono essere creati e distrutti dall'interazione con altre particelle ma non possono decadere spontaneamente. Quando reagiscono con una molecola denominata Cromofo-ro, la reazione porta alla formazione di specie eccitate e di radicali liberi. La disattivazione avviene attraverso il trasferimento di energia, specialmente interagendo con l'ossigeno molecolare dell'ambiente circostante. I radicali liberi che si formano creano danni ai vari componenti cellulari e al DNA che, se non viene riparato, va incontro a mutazioni.*

## CLASSIFICAZIONE DEI FOTOTIPI

Con il termine fototipo si intende una caratteristica della cute che indica la quantità di melanina posseduta da un individuo e quindi la reazione alla radiazione ultravioletta; più la pelle è chiara più ci si scotta facilmente e si è più soggetti ad ustioni anche gravi e ai tumori cutanei. Fitzpatrick distingue 6 fototipi:

**fototipo 1** - pelle chiara o rossastra, lentiggini, capelli chiari o rossi, occhi chiari, si scotta dopo pochi minuti e non si abbronzano

**fototipo 2** - pelle rosata, capelli biondi, occhi chiari, si scotta facilmente in tempi rapidi e sviluppa una leggera abbronzatura

**fototipo 3** - pelle chiara, capelli biondi o castani, occhi scuri, si scotta in tempi medi e sviluppa una abbronzatura dorata

**fototipo 4** - pelle olivastro, capelli castano scuro, occhi marroni, si scotta con esposizioni prolungate e sviluppa una intensa abbronzatura

**fototipo 5** - pelle scura, occhi marrone scuro, si scotta raramente dopo lunghe esposizioni, intensa abbronzatura.

**fototipo 6** - pelle molto scura, capelli neri, occhi scuri, non si scotta quasi mai e sviluppa una abbronzatura molto intensa.



Ricordo brevemente quali sono i principali tumori cutanei:  
- **carcinoma basocellulare**. È il più benigno tra i tumori cutanei perché metastatizza molto raramente.



- **carcinoma squamoso**. È frequente nelle persone dopo i 60 anni di età che in passato hanno subito numerose scottature. Va trattato precocemente perché può metastatizzare



- **melanoma**. È un tumore che si manifesta preferibilmente tra i 20 e i 50 anni di età per poi decrescere rapidamente. È il più maligno tra i tumori cutanei perché, se non trattato in tempo, metastatizza rapidamente per via linfatica ed ematica. Nella sua insorgenza intervengono, oltre all'azione fotocarcinogenetica dei raggi solari, anche predisposizioni genetiche. L'incidenza del melanoma è in costante aumento nella popolazione e in alcune zone del pianeta, come in Australia dove rappresenta una vera e propria emergenza nazionale.

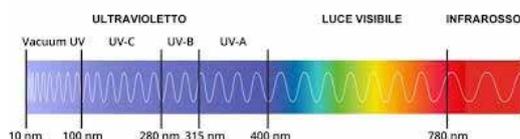


Nell'etiopatogenesi dei tumori elencati, le scottature solari ripetute hanno un ruolo fondamentale. Il sole esercita sulla cute un'azione cumulativa e i danni da esso provocati dipendono da numerosi fattori, come il fototipo, la latitudine, le abitudini individuali, la stagione, etc.

### RAGGI ULTRAVIOLETTI (UV)

In funzione della lunghezza d'onda, i raggi ultravioletti possono essere così suddivisi:

- **Raggi UVC** (lunghezza d'onda: 100-280 nm): gli UVC sono le radiazioni ultraviolette più pericolose poiché possiedono un elevato potere cancerogeno; vengono filtrati dall'ozono e dalle altre componenti dell'atmosfera.
- **Raggi UVB** (lunghezza d'onda: 280-320 nm): vengono assorbiti in gran parte dallo strato di ozono (circa il 90%) e costituiscono circa il 2% della radiazione ultravioletta capace di raggiungere la superficie terrestre, arrivando, quindi, anche sulla cute. I raggi UVB sono responsabili dell'abbronzatura duratura, poiché stimolano la melanogenesi che prosegue anche al termine dell'esposizione al sole. Di contro, sono eritematogeni e responsabili delle scottature, sono in grado quindi di alterare il materiale genetico presente nelle cellule cutanee, aumentando così il rischio di comparsa di tumori.
- **Raggi UVA** (lunghezza d'onda: 320-400 nm): sono in grado di penetrare più in profondità fino a raggiungere il derma e causare danni all'elastina e al collagene, formazione di capillari (neoangiogenesi), ossidazione dei lipidi di membrana, stimolazione di citochine proinfiammatorie. Procurano pertanto un invecchiamento della pelle, chiamato anche fotoaging e caratterizzato da acromie ed ipercromie, telangiectasie, perdita dell'elasticità cutanea, rughe, eritrosi, etc.



### LA FOTOPROTEZIONE

Da quanto descritto si capisce l'importanza di un'adeguata e corretta fotoprotezione. Possiamo distinguere:

- **Protezione naturale.** Consiste nella produzione da parte dei melanociti dello strato basale della cute di Eumelanine. Questa funzione varia in relazione al fototipo di ogni individuo come ho descritto in precedenza.
- **Protezione meccanica.** Si effettua con vetri ed occhiali che riflettono gli UVB e gli UVA la cui efficacia viene stabilita mediante analisi spettrofotometrica.
- **Protezione tessile.** Esistono in commercio numerosi tessuti che riflettono gli UVB e gli UVA
- **Protezione topica.** Si effettua con filtri che si distinguono in fisici e chimici: i primi contengono ossido di zinco e biossido di titanio. Hanno un alto potere riflettente ma formano sulla cute una patina biancastra che può esteticamente disturbare per cui vengono utilizzati in percentuali prestabilite. I filtri chimici sono, invece, costituiti da molecole ricche di idrogeno, che assorbono i fotoni cedendo poi energia sotto forma di calore o reazioni fotochimiche. Sono preparati con PABA, Cinnamati, benzofenoli, etc. e formano così filtri UVA e UVB o solo UVB. I filtri solari si caratterizzano per l'SPF (sun protector factor) e l'UVAPF per gli UVA. Devono attenersi a standard qualitativi imposti dall'European Cosmetic Association (COLIPA), che ha pubblicato "La raccomandazione sull'efficacia dei prodotti per la protezione solare e sulle relative indicazioni". Fornisce anche una definizione precisa e cioè: si intende per prodotto per la protezione solare qualsiasi preparato, crema, olio, gel o spray destinato ad essere posto in contatto con la cute umana al fine esclusivo di proteggerla dai danni causati dai raggi UV, assorbendoli, disperdendoli o mediante rifrazione.

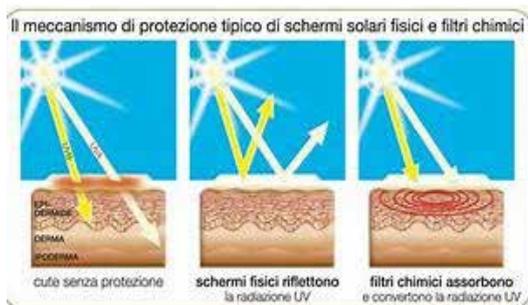
I filtri solari devono proteggere sia dai raggi UVB che dagli UVA; la protezione UVA deve essere pari ad 1/3 di quella UVB. L'efficacia deve essere indicata mediante diciture come bassa, media, alta e molto alta, seguita dall'indicazione del valore di protezione solare (SPF). L'SPF è definito come il rapporto tra la MINIMA DOSE ERITEMATOGENA (MED) della zona protetta dal prodotto e la MED della zona non protetta, pertanto il valore numerico dell'SPF indica che la dose dei raggi UV necessari a provocare un eritema è tot volte maggiore della quantità di raggi necessari a produrre un eritema della zona non protetta. La MED indica la più bassa dose di raggi UV richiesta per produrre un arrossamento cutaneo visibile a distanza di 24-26 ore dall'esposizione alle radiazioni ultraviolette per gli UVB. Per il calcolo della MED si utilizzano dei simulatosi solari che erogano dosaggi crescenti di UVB. Per gli UVA il parametro non è l'eritema ma la pigmentazione superficiale che questi raggi provocano. Sempre la COLIPA raccomanda di misurare l'SPF prima e dopo immersione per valutare la resistenza all'acqua e la misura della resistenza al sudore attraverso una metodica che utilizza l'esposizione con umidità al 30%.

La quantità corretta di prodotto da applicare sulla cute per ottenere una protezione veramente efficace è 2 mg per cm<sup>2</sup>, dose che non viene mai utilizzata per



Immagine di freepik

il costo elevatissimo. Si ricorre quindi ad una semplice regola: una noce di prodotto, 1,5-2 grammi circa per braccio, avambraccio e mano e lo stesso quantitativo in proporzione per il resto del corpo. Ci si può regolare anche applicando il prodotto sul polpastrello del dito indice per un'altezza di ½ cm : questo quantitativo è sufficiente per una superficie corrispondente al palmo di una mano.



### PROTEZIONE SISTEMICA

Esistono diverse sostanze che vengono utilizzate per via sistemica e la cui efficacia è oggetto di controversie. Sono:

**A – Carotenoidi.** Ne fanno parte il Betacarotene, il licopene, la zeaxantina e la luteina. Sono precursori della vitamina A o retinolo. Hanno proprietà antiossidanti, la capacità di neutralizzare i radicali liberi e una capacità fotoprotettiva. Si raggiungono con dosaggi piuttosto elevati e per diversi mesi.

**B – Nicotinamide.** È l'amide della Vitamina B3 (Niacina). Ha attività antiossidante ed esercita una buona azione fotoprotettiva. Si usa in dosaggi da 500 a 1000 mg al dì.

**C – Polypodium leucotomos.** Si tratta di una felce tropicale originaria delle Americhe. Contrasta i danni causati dai radicali liberi ed ha una buona attività antiossidante.

In conclusione, per una fotoprotezione efficace ab-

biamo a disposizione diverse soluzioni. Quindi:

- Usare creme solari ad alta protezione con modalità e dosi adeguate;
- Per i fototipi 1 e 2 utilizzare anche indumenti fotoprotettivi;
- Evitare di esporsi tra le ore 12 e le 17 quando l'irraggiamento solare è al massimo alle nostre latitudini ;
- Assumere fotoprotettori sistemici in giusta dose, iniziando qualche settimana prima e proseguendo per tutta la durata dell'esposizione;
- Dedicare particolare riguardo ai bambini.

### BIBLIOGRAFIA

1. Peris K, Alaibac M, Argenziano G et al. Cutaneous squamous cell carcinoma. Italian Guidelines by SIDEMAST adapted to and updating EADO/EDF/EORTC guidelines. G Ital Dermatol Venereol 2018; 153 : 747-62
2. D'Orazio J, Jarret S, Amaro-Ortiz A, Scott T. Radiation and the Skin. Int J Mol Sci 2013 ; 14:12222-48
3. English DR, Rouse II, Xu Z, et al. Cutaneous malignant melanoma and fluorescent lighting. J Natl Cancer Inst 1985; 74 :1191-7
4. Hussein MR. Ultraviolet radiation and skin cancer : molecular mechanism. Jcutan Pathol 2005; 32:191 – 205
5. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types through VI. Arch Dermatol 1988 ; 124 : 869-71
6. Kamand H, Ahmad Nasrollahi S, Firooz A, Et al. Comparison of UVA protection factor measurement protocols. Clin Cosmet Investig Dermatol "020 ; 13 : 351 – 8
7. European Cosmetics Association. COLIPA guidelines. Guidelines for evaluating sun product water resistance. Oct, 2004
8. Rona C, Berardesca E. Aging skin and food supplements : the myth and the truth. Clin Dermatol 2008 ; 26 : 641 – 7

# Lucca si veste di rosa con i campioni di domani:

## USI al fianco del G.S. Capannori per "Aspettando il Giro d'Italia"

**Jessica Petrangeli**

Giornalista, Marketing and Communication Specialist

**S**abato 17 maggio le storiche Mura di Lucca hanno fatto da cornice a un evento speciale che ha unito sport, entusiasmo e spirito di comunità: **Aspettando il Giro d'Italia**, la manifestazione ciclistica dedicata ai giovanissimi dai 6 ai 12 anni, organizzata dal *Gruppo Sportivo Capannori*, un'Associazione Sportiva nata con l'intento di organizzare gare ed eventi legati al ciclismo per aiutare il movimento ciclistico a riprendere forza e ad avvicinare di nuovo tanti appassionati che in questi ultimi anni si sono allontanati. *Aspettando il Giro d'Italia* è un'iniziativa inserita nel calendario ufficiale degli eventi collaterali della tappa lucchese del Giro d'Italia 2025.

Lucca nel pomeriggio si è trasformata in una vera e propria festa del ciclismo, grazie al lavoro instancabile dei volontari, al sostegno dell'amministrazione comunale – con il sindaco *Mario Pardi* e l'assessore allo sport *Fabio Barsanti* in prima linea – e alla parte-

cipazione attiva delle famiglie, che hanno colorato di sorrisi e incitamenti l'intero anello delle Mura.

Il percorso, ricavato sul tracciato che ogni anno ospita l'arrivo della gara internazionale per dilettanti Città di Lucca, ha permesso ai piccoli atleti di assaporare il fascino delle grandi corse. Caschetti colorati, biciclette scintillanti e tanta voglia di divertirsi: le categorie G1-G6 si sono sfidate in un clima di sano agonismo, dove a vincere è stato prima di tutto lo spirito sportivo.

In un contesto così vibrante, **USI - Unione Sanitaria Internazionale** ha scelto di essere main sponsor dell'iniziativa, rafforzando il proprio impegno nel promuovere benessere e stili di vita sani. "Sostenere un evento come *Aspettando il Giro d'Italia* significa investire nel futuro – ha dichiarato l'Azienda – perché il benessere parte dall'educazione allo sport, fin dall'infanzia." USI, da sempre vicina agli sportivi, condivide con loro i valori di impegno, passione e benessere. La partecipazione a questa iniziativa è stata per l'Azienda non solo un'occasione di sostegno allo sport, ma anche un'opportunità per ribadire l'importanza della salute, valore fondamentali per il benessere individuale e collettivo.

Il coinvolgimento di realtà come USI conferma la crescente sinergia tra sport e salute pubblica, soprattutto quando a beneficiarne sono i più piccoli. La manifestazione ha visto anche la partecipazione di numerosi ex atleti locali, testimonial della passione ciclistica che anima il territorio, e ha contribuito a rafforzare il legame identitario tra Lucca, il ciclismo e le nuove generazioni. A chiudere la giornata, le premiazioni e un momento conviviale aperto a tutti i partecipanti, segno tangibile che, oltre al cronometro e al podio, ciò che conta davvero è condividere un'esperienza. Un'iniziativa che ha lasciato il segno, trasformando per un giorno Lucca in una vera e propria "capitale del ciclismo giovanile".

Per **USI** la giornata del 17 maggio ha rappresentato anche l'occasione per ribadire la propria missione sociale: promuovere benessere e prevenzione, sostenendo iniziative che parlano al cuore della comunità. Perché ogni pedalata fatta oggi, con il sorriso, da un bambino, è un investimento sulla salute di domani.



## Cute e mare

*Angela Maria Ferraris*

Specialista in Dermatologia e Venereologia  
USI Axa-Palocco - Via Eschilo, 191



**S**appiamo tutti che l'acqua è un'essenziale fonte di vita e che senza di essa non può esistere in natura alcuna creatura vivente, animale o vegetale.

E proprio questa indispensabilità biologica è alla base di quel concetto di sacralità presente nella maggioranza delle culture più antiche del mondo.

Anzi, sembra che proprio la vita stessa sia nata nell'acqua del mare e che quindi fra questa e il nostro organismo vi sia stato sempre un intimo legame ancestrale e indissolubile. Non a caso esiste una certa analogia fra la composizione chimica dell'acqua di mare e il plasma sanguigno umano.

Già nel mondo greco Talete considerava l'acqua come archè, ovvero generatrice del cosmo; i Templi di Asclepio dio della Medicina venivano sempre edificati vicino alle sorgenti; Ippocrate padre della Medicina decise di fondare la sua Scuola Ippocratica presso la sorgente sacra dell'Isola di Co; Euripide sosteneva che il mare potesse guarire gli uomini dalle malattie; e la grande Igea, figlia di Asclepio dio della medicina e sorella di Panacea dea della guarigione, può essere considerata la prima dea dell'acqua e della salute.

Anche gli antichi Egizi come pure i romani adoravano l'acqua e il sole e perciò erano soliti frequentare sorgenti, fiumi, laghi e soprattutto località marine.

Nei secoli successivi, per motivi socio-politici e religiosi, queste pratiche naturalistiche furono meno seguite, anche se non del tutto abbandonate.

Per una loro rivalutazione, bisogna attendere il secolo XIX, quando il famoso medico francese De La Bonnardier scoprì che l'azione combinata di acqua, aria e sabbia poteva essere molto favorevole alla salute, tanto da ideare la pratica della «talassoterapia». Questa venne sempre più praticata nei secoli successivi ed estesa a quasi tutte le classi sociali, come pure il ricorso alle vacanze marine per una più ampia rigenerazione del corpo e della mente.

In effetti l'acqua del mare è da tutti riconosciuta come la più completa acqua minerale, perché in essa sono presenti quasi tutti gli elementi esistenti in natura.

Oltre ai composti salini infatti essa contiene molti gas disciolti quali ossigeno, anidride carbonica e azoto che sono appunto i componenti chimici dell'atmosfera.

Vediamo allora come e perché la vacanza al mare, fatta di aria, sole, acqua e sabbia, possa giovare alla nostra salute.

Innanzitutto le vacanze sono benefiche perché realizzano un intervallo nella routine lavorativa ed un distacco dalle gravose incombenze quotidiane.

Al mare inoltre si conduce una vita più attiva e dinamica e si possono praticare numerose attività, altrimenti difficilmente realizzabili nei mesi invernali.

Le pratiche fisiche svolte nell'acqua di mare, come tuffarsi e nuotare, possono già di per sé essere molto utili. Camminare di fronte al mare sulla sabbia, o meglio sul

bagnasciuga, impone al corpo una continua modifica del suo assetto nello spazio, favorendo così un miglioramento dell'equilibrio, della capacità di orientamento e della forza muscolare.

I granelli di sabbia, costituiti da sali minerali e residui di alghe, esercitano un massaggio naturale sulla pianta dei piedi ed in particolare il loro calore migliora la circolazione, la disintossicazione e i sintomi di talune patologie osteoarticolari.

Questo aumento di attività fisiche, specie all'alba o al tramonto, consentono di respirare una maggiore quantità di aria pura e di iodio, assai utili al nostro benessere.

Come pure le sabbiature, che consistono nel ricoprirsi di sabbia ed esporsi alla luce solare per 20-30 minuti, aumentano la vasodilatazione e la sudorazione, favorendo così l'eliminazione delle sostanze tossiche.

I raggi solari nelle prime ore del mattino fino alle 12:00 o nel pomeriggio dopo le 16:00, sono i più adatti per fissare il calcio nelle ossa e migliorare il nostro metabolismo e pertanto sono alla base della diffusa pratica elioterapica.

Questo tipo di vacanze sono in grado di renderci più allegri, rilassati e spensierati anche per molti benefici effetti che il mare e il sole esercitano sul nostro sistema nervoso. Si verifica infatti una maggior concentrazione nel sangue di endorfine e serotonina, che non a caso sono anche detti ormoni della serenità e della gioia.

Si dorme meglio perché l'esposizione solare ingenera una maggior produzione di melatonina, ormone fondamentale per regolare il ritmo sonno-veglia. Si rinforza il sistema immunitario e si riduce la produzione di istamina e con ciò le sgradevoli allergie, sia quelle cutanee che quelle respiratorie. In particolare lo iodio è indispensabile per un buon metabolismo della tiroide e, con il magnesio e il potassio, contribuisce ad all'ottimale funzionamento del nostro organismo. Soprattutto per i bambini l'aria del mare costituisce una sorta di aerosol naturale, molto utile per aiutare la crescita dell'organismo e rinforzare il sistema immunitario.

Senza dimenticare che anche l'estetica può ottenere grandi benefici da una corretta vacanza al mare. Oltre alla tanto sospirata tintarella infatti, sempre più ricercato è anche il rimodellamento della silhouette grazie all'azione del sodio che combatte la ritenzione idrica e gli inestetismi della cellulite. Ed anche lo zolfo e il rame si rivelano molto utili nel prevenire o curare diverse malattie della pelle quali psoriasi, dermatite seborroica, dermatite atopica, talune alopecie e molti pruriti e prurigini anche di origine psicosomatica.

Per tutto questo relax, benessere, salute e bellezza dovrebbero essere sempre i piacevoli obiettivi di una corretta vacanza marina.

# “Ghostnets”: il progetto di restauro degli ecosistemi marini



## Fondazione Marevivo ETS

Da 40 anni Marevivo è attiva con iniziative per la tutela del mare, attraverso azioni concrete e campagne di sensibilizzazione, impegnandosi con istituzioni e governi per raggiungere leggi efficaci volte alla tutela dell'ambiente marino. Tra i suoi obiettivi rientrano la conservazione della biodiversità, lo sviluppo sostenibile, la valorizzazione delle aree marine protette, l'educazione ambientale, la pulizia delle coste e dei fondali marini e la lotta alla pesca illegale e all'inquinamento da plastica.



## Fondazione Marevivo, Ispra, Castalia e CoNISMa insieme per rimuovere le reti fantasma dai fondali

Ogni anno circa 100.000 mammiferi e un milione di uccelli marini muoiono a causa dell'intrappolamento all'interno delle reti da pesca abbandonate o dopo aver ingerito i frammenti che esse rilasciano in mare. L'86% dei rifiuti marini rinvenuti sui fondali è riconducibile ad attività di pesca, con una netta prevalenza di lenze, cime e reti abbandonate, perse o dismesse (Fonte: Ispra). Le reti fantasma rappresentano, quindi, una delle forme più insidiose di inquinamento marino, per questo, **ISPRA**, soggetto attuatore del progetto PNRR MER, ha affidato agli operatori economici **Fondazione Marevivo, Castalia Consorzio Stabile e CoNISMa**, Consorzio nazionale interuniversitario per le scienze del mare, nell'operazione “**GhostNets**”, il recupero di **reti e attrezzi da pesca abbandonati o persi accidentalmente in mare**. Questa preziosa collaborazione mette insieme competenze scientifiche, tecniche, operative ed esperienza, al servizio di un'importante operazione di salvaguardia degli ecosistemi marini. Grazie a “**GhostNets**” saranno ripristinate in totale **20**

**aree nei mari italiani**, in cui sia stata rilevata la presenza di attrezzi da pesca e/o di acquacoltura abbandonati o dispersi. **ISPRA** è l'architetto scientifico-organizzativo dell'intera filiera “mappatura → recupero → riciclo” delle reti fantasma, assicurando che le operazioni siano efficaci, sicure e utili a generare conoscenza e nuove politiche per la tutela permanente dei nostri mari. Lo scopo finale è quello di consentire la ricolonizzazione delle aree, liberandole dai rifiuti che soffocano i fondali ed eliminare una minaccia costante e prolungata per la flora e la fauna marine.

L'attività, partita già a inizio anno, **ha portato solo in Sicilia alla rimozione di oltre 3 tonnellate di reti fantasma** dalle aree di Siracusa, Avola e Milazzo, consentendo la **bonifica di oltre 52.000 metri quadrati di fondali marini**.

Questo intervento, realizzato nell'ambito del PNRR MER, *Marine Ecosystem Restoration*, è il più grande progetto sul mare all'interno del “Piano nazionale di Ripresa e Resilienza”, che vede il MASE, Ministero dell'Ambiente e della Sicurezza Energetica, in qualità

## “Ghostnets”: il progetto di restauro degli ecosistemi marini



di amministrazione titolare e ISPRA soggetto unico attuatore. Il progetto prevede ben 37 linee di attività, da realizzarsi entro il 30 giugno 2026, su tutto il territorio nazionale articolati su tre pilastri: il **ripristino** e la protezione dei fondali marini, il **rafforzamento dei sistemi osservativi** marini e costieri e la **mappatura** degli habitat costieri e marini d'interesse conservazionistico.

*“Tra i rifiuti marini le reti abbandonate rappresentano una delle minacce più pericolose per l'ecosistema, poiché si depositano sui fondali diventando trappole mortali per molte specie viventi che rimangono intrappolate. Il loro deterioramento in minuscoli frammenti genera, inoltre, il rilascio di **microplastiche** che vengono ingerite dagli animali e finiscono, di conseguenza, nella catena alimentare. È per questo che da trent'anni Marevivo promuove attività di recupero di rifiuti antropici e strumenti da pesca, collaborando fattivamente con le forze dell'ordine e con diversi partner scientifici. Solo negli ultimi anni abbiamo recuperato oltre 14.000 metri di reti abbandonate”,* dichiara **Raffaella Giugni, Segretario Generale Marevivo.**

*“Siamo orgogliosi dei risultati raggiunti nella prima fase delle operazioni lungo il litorale siciliano, dove Castalia ha avuto un ruolo chiave nella pianificazione e nel recupero delle reti fantasma, impiegando tecnologie avanzate e personale specializzato. Grazie alla consorziata Mare Pulito, è stato varato un pontone dedicato che continuerà le attività lungo il Mar Tirreno fino, probabilmente, alla costa toscana. Abbiamo, inoltre, garantito una gestione sostenibile dei rifiuti: le reti recuperate sono state conferite all'impianto autorizzato Labromare di Livorno per il successivo riutilizzo e la valorizzazione, con una percentuale del 100%”,* fa sapere **Stefano Chianese, Project Manager Castalia del Progetto “GhostNets”.**

*“Il coinvolgimento di diverse Unità Locali di Ricerca del CoNISMA, secondo le competenze richieste, garantisce un approccio scientifico olistico alle diverse fasi del progetto – dichiara **Annibale Cutrona direttore CO-NISMA.** - Dalla survey iniziale, effettuata utilizzando strumentazione ad altissima risoluzione e metodologie avanzate come sonde e ROV per caratterizzare l'area e individuare gli attrezzi abbandonati, alla pianificazione delle operazioni di rimozione, fino al recupero delle reti fantasma, ogni attività è svolta sotto la supervisione degli esperti che assicurano che l'intero intervento avvenga nel rispetto dell'equilibrio ecologico dell'area e delle normative sulla protezione delle specie marine.”*

*“Queste campagne di recupero sono un grande passo avanti per la tutela dei nostri mari - spiegano i ricercatori di **ISPRA** - ma rimane fondamentale promuovere una maggiore consapevolezza tra gli operatori del settore e continuare a investire in tecnologie e politiche di prevenzione.”*

Le reti recuperate, che saranno sottoposte ad attenta analisi da parte dei biologi marini per liberare e restituire al mare eventuali organismi impigliati tra le loro

maglie, verranno destinate a smaltimento o riciclo in funzione delle loro caratteristiche. Dopo le operazioni di rimozione a Capri, Circeo, Fregene, Parco Sommerso di Gaiola e Mar Piccolo – queste ultime due oggetto di casi studio per analizzare l'impatto degli strumenti da pesca rimossi e valutare la capacità di recupero degli habitat presenti sui fondali – **GhostNets** si sposterà nelle altre dieci aree individuate.

### I DANNI CAUSATI DALLE RETI FANTASMA

Le reti fantasma costituiscono una delle minacce più grandi ai danni degli animali marini: si stima che ogni anno ne finiscano negli oceani ben 640.000 tonnellate. Negli ultimi decenni, la **diffusione delle reti da pesca abbandonate** è aumentata di parecchio soprattutto a causa dell'intensificazione delle attività di pesca e dell'uso crescente di materiali sintetici. Questi ultimi, sebbene più economici e resistenti, risultano molto più dannosi per l'ambiente rispetto alle fibre naturali, come la canapa o il cotone, utilizzate per le reti di una volta. Le "ghost nets" impiegano centinaia di anni per decomporsi in micro e nano plastiche e continuano a esercitare la pesca, catturando indiscriminatamente la flora e la fauna marina anche senza il controllo umano. I principali danni causati dalle reti abbandonate riguardano: **le praterie di Posidonia oceanica** che subiscono gravi ripercussioni fisiche, come l'ombreggiamento e l'abrasione che portano all'uccisione o allo sradicamento delle piante; il **coralligeno**, le cui specie sessili vengono strappate, distrutte o ricoperte dalle reti subendo danni irreparabili che ne compromettono l'equilibrio ecologico; la **fauna marina**, poiché pesci, tartarughe e altri animali marini rimangono intrappolati o feriti dalle reti, che continuano a catturare esseri viventi anche dopo essere state abbandonate, provocando sofferenza e morte. Al fine di evitare ulteriori danni all'ecosistema marino, procurati dagli attrezzi da pesca abbandonati, Mare-

vivo organizza diversi incontri di formazione per coinvolgere e sensibilizzare i pescatori su questo problema. Promuovendo un lavoro sinergico con i pescatori, la Fondazione mira a sensibilizzarli sulla necessità di azioni condivise per tutelare la biodiversità marina e favorire pratiche di pesca sostenibili, fondamentali per la salute degli oceani.

### LA DIVISIONE SUBACQUEA DI MAREVIVO

L'attività della Divisione Subacquea di Marevivo inizia nel 1989 con l'obiettivo di coinvolgere attivamente il mondo della subacquea in diverse iniziative finalizzate a monitorare lo stato di salute del mare, prevenire i meccanismi di degrado ed alterazione dell'ecosistema marino e attivare azioni rivolte alla conoscenza, valorizzazione e divulgazione del patrimonio marino. Questa importante squadra di Marevivo si avvale di un Coordinamento Nazionale, il cui compito è quello di organizzare e sostenere manifestazioni in difesa del mare, contrastare situazioni di illegalità e promuovere campagne di ricerca nei fondali italiani di maggior interesse dal punto di vista biologico. Si occupa, inoltre, di raccogliere le adesioni di enti, circoli, associazioni, *diving* o singoli subacquei e di aiutare gli stessi nell'attuazione di iniziative rivolte alla conoscenza e alla valorizzazione del mare. La Divisione organizza la rimozione delle reti e degli arnesi da pesca abbandonati nelle Aree Marine Protette, grazie al supporto dei propri *diving* e di quelli presenti nelle AMP.

I primi interventi di rimozione delle reti fantasma sono stati avviati più di venti anni fa, nel 2003, con la campagna "Reti da Ripescare" che ha portato al primo recupero di una rete lunga 600 metri nell'isola di Salina. Ad oggi, dopo più di 20 anni di attività, sono stati rimossi oltre 14.000 metri lineari di "ghost nets" dai fondali marini. Un risultato importante che spinge questa Divisione, formata dagli "Angeli blu" di Marevivo a non risparmiarsi mai e a fare sempre di più per la tutela del nostro mare.





«Il più importante scrittore civile d'Europa», illuminista e ateo, autore fra l'altro di gialli appassionanti con tematiche di scottante attualità, incontra papa Francesco e gli chiede se davvero dopo la morte c'è la vita eterna e la resurrezione della carne. *Il folle di Dio alla fine del mondo* è un libro imperdibile su ragione e fede, letteratura e religione. Un ritratto della Chiesa e di papa Francesco che ha il sapore inequivocabile della verità.

## Beati i folli, loro è il Regno dei cieli di Michele Trecca

Succede questo. Leggo: il giorno tot all'Auditorium Parco della Musica Javier Cercas presenterà il suo nuovo libro. Tanto mi basta. Non faccio caso a tutto il resto, nemmeno al titolo. Guardo solo l'ora, le 18, e decido. Ci sarò. Certo che il libro in questione sarà il quarto con Melchor Marín. L'attendevo, questo romanzo, dopo *Terra Alta*, *Indipendenza e Il castello di Barbablù*. Tre gioielli narrativi. Da leggere, assolutamente. Nella stessa sequenza in cui sono stati scritti.

Barcellona, Melchor Marín, infanzia e giovinezza travagliata, precoce iniziazione criminale, in carcere legge *I miserabili*. La sua vita cambia. Appena libero, si arruola in polizia. Sventa un attentato. Diventa un eroe. Per proteggerlo, i suoi capi lo mandano in una zona interna. Melchor ormai è un lettore appassionato e a Gandesa, capoluogo della Terra Alta, la sua nuova destinazione, frequenta regolarmente la biblioteca. Conosce la direttrice, nasce un amore. Queste le prime battute di *Terra Alta*, l'inizio della storia di Melchor. Poi nella sua vita tanti altri colpi di scena e in ogni libro una vicenda poliziesca a tinte forti. Temi di grande spessore sociale: crimini sessuali, arroganza dei potenti e corruzione di politici e classe dirigente. Interrogativi laceranti: qual è il confine fra giustizia e vendetta? Quando la forza degenera in violenza? Se lo Stato è impotente, è giusto che dei singoli si sostituiscono ad esso? Le leggi della morale sono interpretabili o incontrovertibili? Quanto incidono i comportamenti individuali nel funzionamento delle istituzioni? Quel poco che ognuno può fare è niente o è tanto? Infine, ogni libro un'altra lettura insieme a Melchor. Dopo *I miserabili*, *Michele Strogoff* di Jules Verne, quindi *Fumo* e *Memorie di un cacciatore* di Turgenev. Capolavori.

Insomma, ero pronto ad incontrare un mito letterario per interposta persona del suo autore. E invece. Oddio, è il caso di dire, niente Melchor Marín, ma... papa Francesco. Per farla breve. Seduto in sala apprendo che il nuovo libro di Cercas, oggetto della presentazione, è *Il folle di Dio alla fine del mondo* ed è un racconto del viaggio dell'autore in Mongolia al seguito di papa Francesco... ecco perché tanti collarini sacerdotali nelle prime file! Pareva

strano. Vabbè, è andata. Godiamocela.

Cercas è brillante. Esordisce con una citazione, molto simpatica, più o meno questa: Scusatemi, io parlo italiano, ma lo parlo in spagnolo - ndr. in realtà l'italiano lo parla... in italiano. Quindi spiega la stranezza per cui proprio a lui, autore dichiaratamente ateo, è stato chiesto di scrivere un libro sul papa, ragione questa della sua partecipazione al viaggio in Mongolia. Interessante.

Cercas, però, conquista tutti quando spiega perché lui, autore dichiaratamente ateo, ha accettato quella proposta. L'ha fatto, dice, per avere l'occasione di un breve colloquio a tu per tu con il papa in modo da poter gli rivolgere una domanda affidatagli dalla madre. Questa: c'è davvero la vita eterna e la resurrezione della carne dopo la morte? Rivedrà la madre suo marito (ai figli: «Perché a voi voglio bene, ma a vostro padre di più») come lei è fermamente convinta accadrà?

«Il più importante scrittore civile d'Europa» (Aldo Cazzullo) centra la questione: alla religione noi chiediamo l'aldilà, il resto è robotta e ce la possiamo sbrigare da soli. Ma allora perché, riflette Cercas, a questo papa chiedono sempre, quasi soltanto, di politica e a destra e manca lo giudicano con questi nostri menomissimi parametri mondani? A dire il vero lo fa anche lui, per esempio quando critica papa Francesco

per la sua opposizione alla favoletta geopolitica del lupo cattivo russo che vuole sbranare l'agnellino ucraino.

Da ottimo autore di gialli qual è, Cercas sa bene come alimentare la tensione. Per tutto l'incontro, quindi, martella, rilancia e, naturalmente, non risponde. È poi riuscito durante il viaggio in Mongolia, lui autore ateo, a parlare dell'aldilà a tu per tu con il papa? E nel caso, qual è stata la risposta alla domanda di sua madre? Comprare e leggere per sapere. E leggere fino all'ultima pagina perché certe cose, si sa, si dicono alla fine. E va bene, Javier, hai ragione. Comprò il libro e lo metto sul comodino.

Sono i primi giorni di aprile. Poi il lunedì dell'Angelo succede quello che sappiamo. L'onda d'urto dell'emozione collettiva mi dice che quello è il momento. Apro il libro e leggo. *Il folle di Dio alla fine del mondo* (traduzione di Bruno Arpaia) è un testo di stra-



## Beati i folli, loro è il Regno dei cieli

ordinaria complessità in cui senza soluzione di continuità innumerevoli temi si intrecciano fra loro con fluida e accattivante discorsività. Non solo, quindi, il racconto di un viaggio e di una terra alla fine del mondo ma attraverso tanti incontri e dialoghi *il folle senza Dio* guida chi legge alla scoperta del mondo «eccezionale» della Chiesa cattolica. Una rivelazione. Per tutti, per il colto e per l'inclita. Senza vincoli di fede, con piglio critico e testardo di bastian contrario, Cercas si addentra nel segreto del suo essere, la Chiesa, «indistruttibile» nonostante «un linguaggio vecchio, ossidato, kitsch e a volte incomprensibile».

*Il folle di Dio alla fine del mondo* è, comunque, prima di tutto, una biografia ricchissima con tutte le età e le sfaccettature di una vita perché Cercas racconta papa Francesco con rispetto e ammirazione (gioiosità, ironia, schiettezza, umiltà, modestia...) ma cerca nella storia di Jorge Mario Bergoglio le impronte culturali del nostro tempo (Vaticano II, Teologia della Liberazione, marxismo, peronismo, antiamericanismo...). Cerca le crepe e i risvolti umani degli errori, delle contraddizioni, delle sconfitte, dei cambiamenti, degli slanci e delle incertezze, «paragonata alla fede di mia madre, quella di papa Francesco mi pare un po' dubbiosa». Per chi crede è un dono ma per Cercas anche quella spirituale è una grandezza che si conquista giorno per giorno lottando con se stessi.

*Il folle di Dio alla fine del mondo* è una riflessione su letteratura e religione, cardini della vita dell'autore: «... sono uno scrittore perché ho perso la fede... la letteratura diventò per me un succedaneo della religione... durante la mia infanzia cattolica, non avevo conosciuto l'angoscia, l'ho scoperta nel momento in cui ho perso Dio».

La verità è che vorremmo certezza della vita eterna, con «firma suggellata e bulla del pontefice in Gotico-Latino», per avere pace sulla terra. Ma pace non ce n'è. Come l'isola non trovata, quella che, secondo Guccini, «bella più di tutte, il re di Spagna s'ebbe da suo cugino il re di Portogallo». Pace interiore non ce

n'è, nemmeno per chi crede. Il cardinale Ravasi, in un incontro pubblico con Cercas: «C'è stato un tira e molla dialettico, un po' ironico ed estremamente cordiale, in cui il prelado ha insistito sulle incertezze e le lacerazioni della fede e io ho insistito sulla pace che fornisce o dovrebbe fornire».

La religione è follia, comunque. *L'uomo folle* di Nietzsche ne *La gaia scienza* grida «Dio è morto, e noi l'abbiamo ucciso!» e non si capisce se è felice o disperato. «Come potremmo vuotare il mare bevendolo fino all'ultima goccia? Chi ci dette la spugna per strusciar via l'intero orizzonte? Che mai facemmo, a sciogliere questa terra dalla catena del suo sole? Dov'è che si muove ora? Dov'è che ci muoviamo noi? Via da tutti i soli? [...] Come ci consoleremo noi, gli assassini di tutti gli assassini? [...] Non è troppo grande per noi la grandezza di quest'azione?».

All'altro estremo «i folli di Dio», i missionari, sei o settemila sparsi per il mondo, «la parte più nobile e più pura della Chiesa... Sono sempre stati contro Roma, contro il Vaticano che gli sembrava orribile; finora, perché sentono che Francesco è dei loro, e perciò sono quelli che più lo difendono».

Lorenzo Fazzini, responsabile della Libreria Editrice Vaticana (LEV), fa tanti e tanti nomi, storie incredibili («rispetto a queste persone ti senti ridicolo, Javier... Quando finisci questo libro dovresti scrivere di loro»), poi racconta a Cercas la storia di Annalena Tonelli, una missionaria laica che lavorava in Somalia, assassinata nel 2003, «una donna coltissima. Aveva studiato in Svizzera e negli Stati Uniti, le sue lettere sono state pubblicate, sono una meraviglia, di una profondità intellettuale enorme, c'è chi l'ha paragonata a Simone Weil e a Etty Hillesum... quella donna è stata una miscela straordinaria di azione e riflessione».

Beati i folli... credenti, atei o papi che siano. Loro è il Regno dei cieli... se esiste.

Javier Cercas, *Il folle di Dio alla fine del mondo*  
traduzione di Bruno Arpaia, Guanda, pagg. 479, € 19



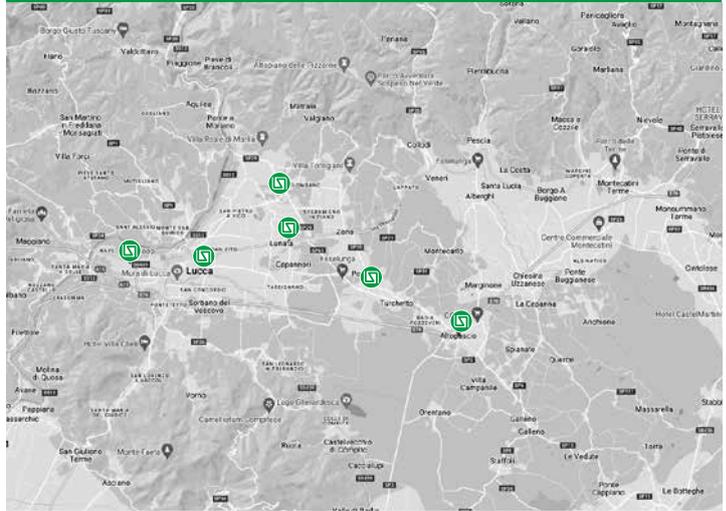
Immagine di freepik



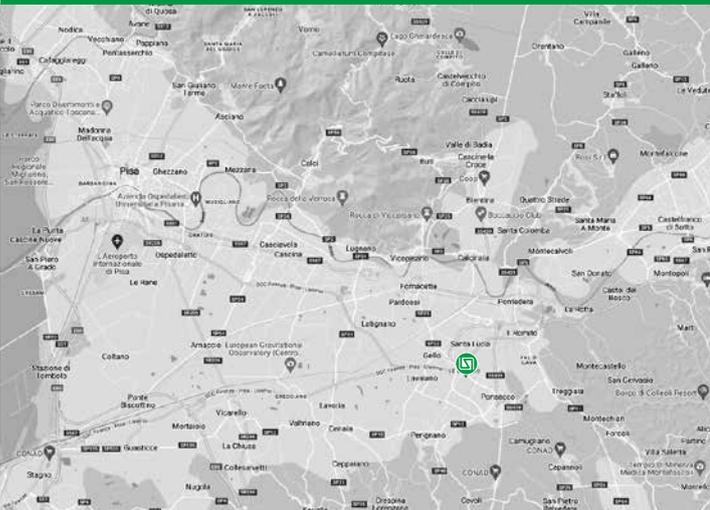
## LAZIO ROMA



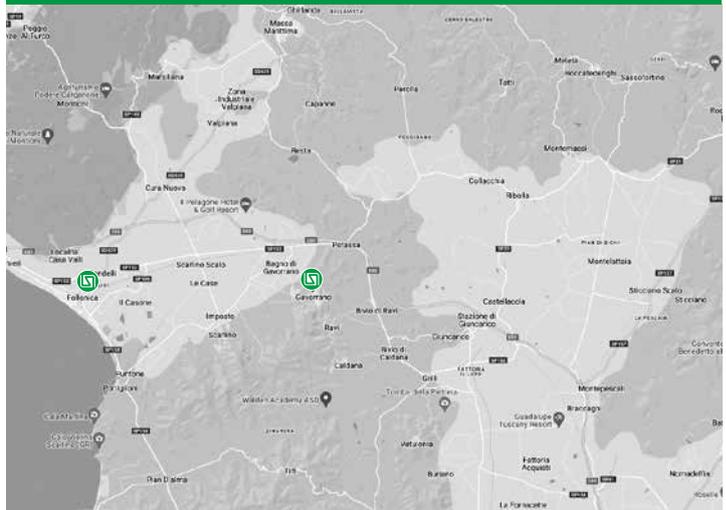
## TOSCANA LUCCA



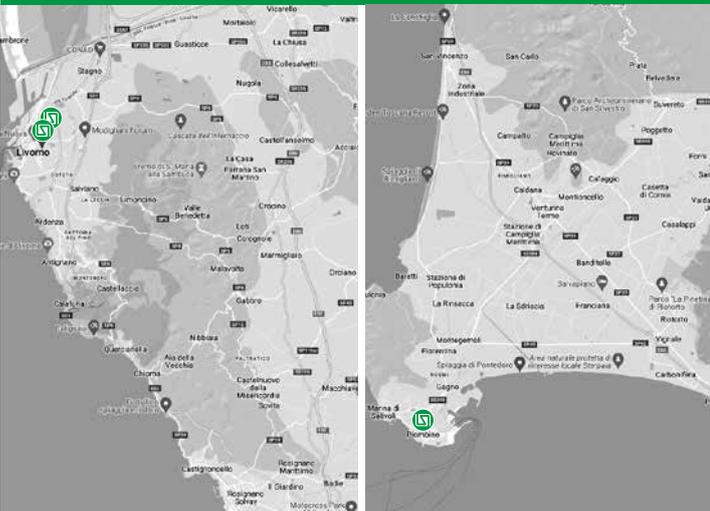
## TOSCANA PISA



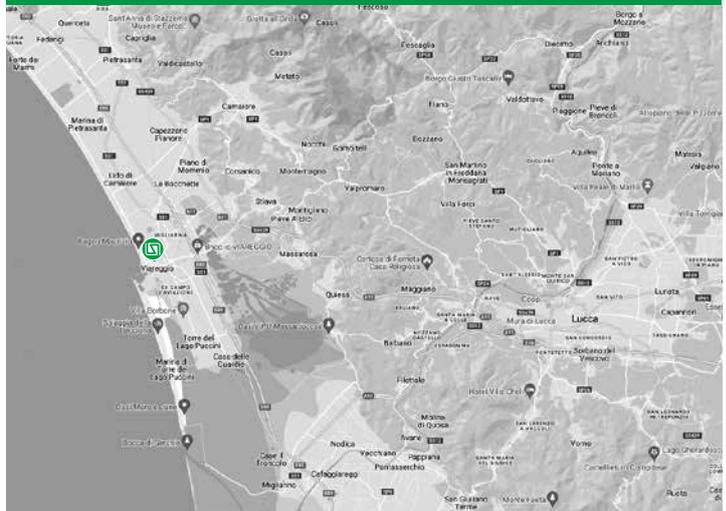
## TOSCANA GROSSETO



## TOSCANA LIVORNO



## TOSCANA VIAREGGIO



TROVA IL CENTRO  
PIÙ VICINO A TE



**40**  **MAREVIVO**

**Firma per il mare  
proteggi chi lo abita**



**5**  **1000**  
**CF 06922630584**

