

SIMEDET

"organo ufficiale della"

**SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA
DIAGNOSTICA E TERAPEUTICA**



I J P
D T M

ITALIAN JOURNAL OF PREVENTION, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC MEDICINE

**ITAL. J. PREV. DIAGN. THER. MED.
VOLUME 7 - NUMERO 4**

2024



IJPD TM.IT



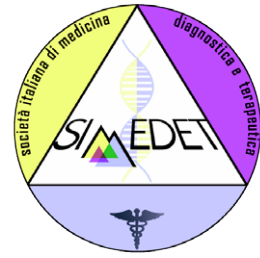
SIMEDET.EU



PODCAST

Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine

Rivista Ufficiale della Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica
(SIMEDET)



JOURNAL BOARD



DIRETTORE RESPONSABILE / MANAGING EDITOR
Giovanni Maria Vincentelli (Roma)



DIRETTORE SCIENTIFICO / SCIENTIFIC DIRECTOR
Giuseppe Luzi (Roma)



DIRETTORE EDITORIALE / EDITOR IN CHIEF
Maria Erminia Macera Mascitelli (Firenze)

COMITATO SCIENTIFICO E REVISORI / SCIENTIFIC BOARD & REVIEWERS

Cesar Ivan Aviles Gonzalez (Cagliari)
Lucia Baratto (Stanford USA)
Alessia Cabrini (Padova)
Gioia Calagreti (Città di Castello)
Fabio Canini (Velletri)
Fernando Capuano (Roma)
Enza Giglione (Vercelli)
Renza Guelfi (Firenze)
Giuseppe Luzi (Roma)
Maria Erminia Macera Mascitelli (Firenze)
Roberto Marchetti (Roma)
Marco Masoni (Firenze)
Manuel Monti (Assisi)
Giuseppe Murdolo (Perugia)
Pasquale Giuseppe Macrì (Arezzo)
Michele Paradiso (Roma)
Rosamaria Romeo (Roma)
Tomas Salerno (Miami USA)
Riccardo Tartaglia (Firenze)
Sergio Timpone (Roma)
Giovanni Vincentelli (Roma)

TYPESSETTER

Sergio Monfrinotti (Roma)

COMITATO EDITORIALE / EDITORIAL BOARD

Roberta Di Rosa

Ricercatore Universitario Conf. / Professore Aggregato "Sapienza -Università di Roma" Specialista in Medicina Interna e Malattie Infettive

Giovanni Maturo

Specialista in Urologia - PhD Londra

Pier Paolo Visentin

già Primario in Anestesia e Rianimazione Osp. "Santo Spirito" - Roma

Anna Rita Varani

Medico di Med. Generale - Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica

Biagio Didona

già Primario Dermatologo - Direttore del centro per lo studio delle malattie rare dermatologiche presso IDI - Roma

Fabio Ferro

già Primario di Urologia Pediatrica (Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - Roma)

Ignazio Coindello

Ph.D of Artificial Intelligence in Extracorporeal Technology from faculty of computer science SUSL

Manuel Monti

Direttore Emergency Department / Assisi

Fernando Capuano

International Health Union Biomedical Laboratory Rome

Maria Erminia Macera Mascitelli

TFCPC Careggi University Hospital Training Department Florence

Giuseppe Luzi

già Professore Associato di Medicina Interna - Specialista in Allergologia-Immunologia Clinica e Malattie Infettive - "Sapienza" Università di Roma

RUBRICA REDAZIONALE

Un impegno costante per migliorare

Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine, rivista ufficiale della Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica (SIMEDET) rappresenta il nostro impegno per caratterizzare lo spirito che anima la SIMEDET. In questi anni gli eventi mondiali, i progressi della scienza in generale e della biologia in particolare, ma soprattutto l'evolvere del linguaggio e la crescita esponenziale delle informazioni hanno reso difficile un approccio "qualitativamente" corretto per una comunicazione efficiente ed efficace. Se efficienza vuol dire fare le cose bene ed efficacia fare le cose giuste, inevitabilmente significa mirare alla perfezione.

Noi sappiamo di non essere riusciti a essere perfetti e nel contesto "ecumenico" che abbiamo costantemente di fronte, non è semplice ottimizzare la qualità isolandola dalla massa quantitativa dei messaggi (formali e informali) che ci invadono nel quotidiano.

SIMEDET ha costruito un'idea, e come rivista siamo una parte di una visione più ampia, attiva, dinamica, di cooperazione che coinvolge il lavoro dei sanitari nel loro insieme, senza gerarchie precostituite, ma unicamente nel rispetto dei ruoli e delle competenze di ogni "attore".

Fare Medicina significa molte cose, significa inclusione, significa scienza, tecnologia, competenza, formazione, etica, significa rispetto per il prossimo, sacrificio, non sempre riconoscenza per il lavoro che si svolge.

Il nostro impegno editoriale consiste nel fornire spazio a ogni aspetto possibile della realtà, nei limiti delle nostre iniziative. Così un augurio a chi ci legge e a chi vuole contribuire per un 2024 costruttivo.

Un particolare, solo un punto: per comprendere ogni problema, la sua intrinseca complessità, dobbiamo conoscere la storia. Vogliamo continuare a dare una spinta propulsiva all'area della formazione e dell'aggiornamento, ma sentiamo forte il bisogno di ampliare la percezione di un legame culturale (e forse non impropriamente, anche etico) tra passato e presente, perché se l'intelligenza artificiale rappresenta un ulteriore punto di sviluppo, sia anche l'espressione di progresso per la specie umana.

Questo aspetto essenziale, la storia del pensiero scientifico, è necessario per non ignorare il lavoro di chi ci ha preceduto, da Ippocrate a Sabin, da Florence Nightingale a Medici senza Frontiere.

Un auspicio affinché tutti si possa migliorare.

Maria Erminia Macera Mascitelli - Direttore editoriale
Giuseppe Luzi - Direttore scientifico



IL PRESIDENTE
Fernando Capuano

EDITORIALE SIMEDET



IL VICEPRESIDENTE
Manuel Monti

Un 2024 proficuo per la Simedet e per la sua mission

Si chiude un anno particolarmente proficuo e pieno di attività ed iniziative per la nostra comunità scientifica multidisciplinare che raccoglie adesioni e partecipazione attiva da parte degli operatori sanitari dall'area clinica, assistenziale, tecnico-diagnostica, della riabilitazione e prevenzione.

Registriamo anche un discreto numero di soci del settore giuridico e dell'area del risk management e della responsabilità professionale che ha consentito di promuovere e realizzare il VII Forum Giuridico Nazionale in Sanità in partnership con la Fondazione Gutenberg per la sicurezza in Sanità.

Nella nostra visione interdisciplinare di società scientifica abbiamo sempre coinvolto le associazioni dei pazienti di cittadinanza attiva nei nostri convegni perchè riteniamo che la medicina partecipativa possa rafforzare e rilanciare la cosiddetta alleanza terapeutica tra cittadino ed operatore sanitario che esprime un bisogno di salute espresso ed inespresso al fine di ridurre i crescenti fenomeni di violenza nei confronti dei sanitari.

In occasione della XXII^a Edizione del Premio Nazionale Basile per la Formazione nella P.A è stato conferito alla Simedet - Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica la Segnalazione di Merito nella Sezione "Reti e Sistemi Formativi" (Titolo della Candidatura: "Congresso Nazionale sulla Biosicurezza").

La pianificazione degli interventi sulla Biosicurezza e Biocontenimento e la formazione del personale e l'integrazione con le altre forze deputate è un obiettivo di tutta la Simedet che ha promosso il VII Congresso Nazionale sulla Biosicurezza a Perugia

e ripreso l'argomento in occasione della XIX Edizione del Forum Risk Management di Arezzo con un evento sullo sviluppo delle Maxiemergenze sanitarie che ha visto il coinvolgimento attivo del Dipartimento della Protezione Civile.

La collaborazione scientifica con il provider Sanità Informazione ha prodotto due ebook digitali con crediti ecm per tutte le Professioni Sanitarie tra i più scaricati dalla piattaforma Consulcesi con il coinvolgimento in qualità di relatori dei soci della Simedet.

La nostra rivista Italian journal of prevention, diagnostic and therapeutic medicine è stata anche indicizzata sul Directory of Research Journals Indexing (DRJI).

Il DRJI fornisce un comodo accesso alla letteratura educativa per agevolare l'utilizzo della ricerca educativa e delle informazioni per migliorare la pratica nell'apprendimento, nell'insegnamento, nelle decisioni educative e nella ricerca.

L'impegno serio e costante del board della nostra rivista garantisce una "robustezza" e una qualità delle informazioni scientifiche degli articoli, comunicazioni e revisioni che periodicamente vengono pubblicate. Dobbiamo registrare una ricezione di numerosi articoli che provengono da altre nazioni europee e da altri continenti.

Il 2024 si è caratterizzato per uno sviluppo degli eventi informativi e formativi sulle prime applicazioni dell'Intelligenza Artificiale in sanità, abbiamo promosso con Aziende Sanitarie convegni ecm sull'impatto della AI nella pratica clinica a supporto del medico e di tutte le professioni sanitarie con obiettività e con una riflessione sulle ricadute

etiche, deontologiche e sulle nuove responsabilità professionali. A nostro avviso l'AI va governata e potrebbe migliorare le prestazioni sanitarie riducendo gli errori umani, aumentando l'efficacia della medicina personalizzata e predittiva con dei dati utili per stratificare il rischio e l'incidenza di numerose patologie. A tal proposito è stato costituito in Simedet il settore sanità digitale e AI che è già a lavoro per la produzione di un testo digitale sulla digital health e AI che sarà presentato in conferenza stampa presso il Senato della Repubblica.

L'impegno societario nell'arginare le fakes news ci ha visti protagonisti con un evento al Senato della Repubblica dove è stata presentata la rivista cartacea della Simedet e il board scientifico che da anni è impegnato per una corretta ed efficace informazione sanitaria. La Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica (SIMEDET) e l'Associazione per la Terapia delle Malattie Metaboliche e Cardiovascolari (AMEC), nel 2004 hanno promosso la formazione e la ricerca in ambito sanitario, bandendo un concorso per l'assegnazione di borse di studio per le professioni sanitarie.

Partner istituzionali con il Forum Risk Management anche per lo scorso anno siamo stati presenti con tre grandi eventi che hanno affrontato le tematiche dell'antibiotico resistenza, dello sviluppo della maxiemergenze sanitarie e dell'applicazione della AI nell'ambito clinico, socio-assistenziale, tecnico diagnostico e della riabilitazione.

Nell'augurare a Tutti noi un 2025 ricco di iniziative e di sviluppo territoriale della nostra comunità scientifica, auspichiamo un nuovo Patto della Salute da scrivere con tutti gli attori di fatto del Servizio Sanitario Nazionale ed accreditato per il superamento delle disuguaglianze nell'accesso alla diagnostica, alla prevenzione e alle cure. Noi della Simedet faremo la nostra parte per il superamento della frammentazione dei Professionisti della salute e per una formazione interdisciplinare che possa incidere sui modelli organizzativi.

Ad maiora semper

Fernando Capuano
Presidente Nazionale Simedet

Manuel Monti
V. Presidente Nazionale Simedet

SOMMARIO

RUBRICA: STORIA DELLA MEDICINA

8**AUTORE: *PIER PAOLO VISENTIN***
I PREGIUDIZI CONTRO I MEDICI NELLA STORIA

RUBRICA: INTELLIGENZA ARTIFICIALE

14**AUTORI: *ROSALBA SPADAFORA, ANTONIO BERNABEI***
LA MENTE E LE MACCHINE "...CHE FINE HA FATTO HAL 9000?"

CASE REPORT

24**AUTORI: *ANUBHAV CHAUHAN, DEEPAK KUMAR SHARMA***
BILATERAL SYMMETRIC CORNEAL EPITHELIAL DEFECTS AS A PRESENTING FEATURE OF DRUG TOXICITY

ARTICLE

26**AUTORE: *MAJEDUL HOQUE***
SELF-MEDICATION WITHOUT PROPER KNOWLEDGE: A RISKY SHORTCUT TO HEALTH

ARTICLE

34**AUTORI: *ANDREW BOURAS, MATTHEW MACHINI, JEANETTE RODRIGUEZ***
IMPACT OF COVID-19 ON MORTALITY AND CRITICAL OUTCOMES ACROSS VARIOUS IMMUNOCOMPROMISED CONDITIONS:
A META-ANALYSIS

ARTICOLO

58

AUTORI: *LUCIA FEDERICA CARPAGNANO, CHIARA PORRO, FEDERICA CANZAN*
IMPLEMENTAZIONE DELLA FORMAZIONE UNIVERSITARIA SU INFECTION CONTROL AND CLINICAL GOVERNANCE
NELLA SCUOLA DI MEDICINA. RISULTATI PRELIMINARI DI UN PROGETTO SPERIMENTALE

RUBRICA: IL MEDICO PRATICO

65

AUTORI: *ANNA RITA VARANI, DAVIDE CARLESIMO, MARIA ELISABETTA PERRONE*
RISCHIO CARDIOVASCOLARE-RENALE-METABOLICO: IDENTIFICAZIONE PRECOCE DA PARTE DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

RUBRICA: STORIA DELLA MEDICINA

75

AUTORE: *MARIO PEZZELLA*
ANTOINE-LAURENT DE LAVOISIER

RUBRICA: ALIMENTAZIONE

80

AUTORE: *GIORGIO PIZALIS*
I FRUTTI D'AUTUNNO

RUBRICA: STORIA DELLA MEDICINA

Info Autore :

¹ Vicepresidente Accademia di Storia dell'Arte Sanitaria

Pier Paolo Visentin ¹

Keywords:

Pregiudizi, Medici, Storia, Fiducia, Disinformazione, Pandemia, Religione, Stregoneria, Etica, Comunicazione

Corresponding author:

Pier Paolo Visentin
Email: pierpaolo.visentin@gmail.com

Contributions:

the author(s) made a substantial intellectual contribution, read and approved the final version of the manuscript, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Conflict of interest:

the author(s) declare no potential conflict of interest.

Ethics approval and consent to participate:

not applicable.

Patient consent for publication:

not applicable.

Funding:

none.

Availability of data and materials:

data and materials are available from the corresponding author upon request.

Received: 15 November 2024.

Accepted: 20 December 2024.

I PREGIUDIZI CONTRO I MEDICI NELLA STORIA

ABSTRACT

This work analyzes historical and contemporary biases against doctors, highlighting how they are rooted in factors such as fear, ignorance, and social and cultural transformations.

Since ancient times, the figure of the doctor has been viewed with suspicion, especially during periods of crisis such as pandemics and wars, when human vulnerability becomes more evident.

Despite the advancements of modern medicine, the doctor-patient relationship continues to be influenced by misinformation, conspiracy theories, and the commercialization of healthcare.

To improve this relationship, it is crucial to invest in education and communication, fostering a deeper understanding of medical processes and building an atmosphere of mutual trust.

Only through open and honest dialogue can these biases be overcome, paving the way for more empathetic and collaborative care, which is essential for the progress of public health and individual well-being.

RIASSUNTO

Il presente lavoro analizza i pregiudizi storici e contemporanei nei confronti dei medici, evidenziando come questi siano radicati in fattori quali la paura, l'ignoranza e le trasformazioni sociali e culturali.

Fin dai tempi antichi, la figura del medico è stata oggetto di sospetto, specialmente durante periodi di crisi come pandemie e guerre, quando la vulnerabilità umana diventa più evidente.

Nonostante i progressi della medicina moderna, il rapporto tra medico e paziente continua a essere influenzato da disinformazione, teorie del complotto e commercializzazione della salute.

Per migliorare questa relazione, è fondamentale investire in educazione e comunicazione, promuovendo una maggiore comprensione dei processi medici e costruendo un clima di fiducia reciproca.

Solo attraverso un dialogo aperto e onesto sarà possibile superare i pregiudizi e favorire una cura più empatica e collaborativa, essenziale per il progresso della salute pubblica e il benessere individuale.

INTRODUZIONE

Nel corso della storia, i medici hanno ricoperto un ruolo fondamentale nella salute e nel benessere delle società, fungendo da custodi della conoscenza medica e promotori della cura.

Tuttavia, nonostante la loro importanza, questi professionisti hanno spesso affrontato una diffidenza radicata, sospetti e pregiudizi. Fin dai tempi antichi, la figura del medico è stata circondata da un alone di mistero e ambiguità, alimentato da una comprensione limitata delle malattie e delle loro cause.

Le credenze religiose e le norme sociali hanno ulteriormente complicato la percezione pubblica dei medici, spesso associandoli a pratiche considerate eretiche o addirittura pericolose.

Con l'evoluzione delle conoscenze mediche, i pregiudizi hanno subito trasformazioni significative. Durante il Medioevo, ad esempio, i medici erano spesso visti con sospetto, in parte a causa della loro associazione con la chirurgia, una pratica considerata indecorosa e poco nobile.

Con il Rinascimento e l'avvento della scienza moderna, la figura del medico ha cominciato a guadagnare prestigio, ma non è stata esente da critiche. Le controversie legate alle vaccinazioni e alle pratiche mediche nel XIX e XX secolo hanno dimostrato che, nonostante i progressi, la diffidenza verso i medici persisteva.

Oggi, i pregiudizi nei confronti dei medici si manifestano in forme diverse, influenzati da fattori come l'accesso alle informazioni, la disinformazione e le esperienze personali dei pazienti.

Questo articolo esplorerà come i pregiudizi contro i medici si siano evoluti nel tempo, analizzando le loro radici storiche e il loro impatto sulla professione medica e sulla società in generale.

ANTICHITA': MEDICI E STREGONI

Nelle civiltà antiche, la medicina era un campo intrinsecamente legato alla religione e alla magia.

In Egitto, i medici erano spesso sacerdoti, e le pratiche mediche si intrecciavano con rituali religiosi.

I testi medici egiziani, come il Papiro di Ebers, rivelano una profonda connessione tra la cura delle malattie e le divinità, con formule magiche utilizzate per invocare la protezione divina.

Anche nella Grecia antica, la medicina era permeata da elementi superstiziosi. Ippocrate, considerato il padre della medicina, tentò di distaccare la pratica medica dalle credenze religiose e magiche, proponendo un approccio più razionale e empirico. Tuttavia, il suo tentativo di fondare una medicina basata sull'osservazione e sull'esperienza si scontrò con la resistenza di coloro che credevano fermamente nelle cure divine e nei poteri soprannaturali.

In questo contesto, i medici potevano facilmente essere percepiti come stregoni o ciarlatani. La figura del medico era ambivalente; da un lato, era vista come un esperto in grado di curare e alleviare le sofferenze, dall'altro, come un praticante di arti oscure. La medicina empirica, che si basava su osservazioni e pratiche sperimentali, era spesso messa in discussione, e i medici si trovavano a dover giustificare le loro tecniche di fronte a una società che preferiva attribuire la guarigione a interventi divini piuttosto che a pratiche scientifiche.

La stigmatizzazione dei guaritori era particolarmente evidente nelle culture in cui la medicina popolare era praticata, spesso da donne. Queste figure, conosciute come erboriste o guaritrici, erano frequentemente associate alla stregoneria, soprattutto in contesti in cui la medicina ufficiale era dominata da uomini.

Le donne che si occupavano della salute della comunità, utilizzando rimedi naturali e pratiche tradizionali, venivano talvolta accusate di magia nera, alimentando un clima di paura e sospetto. Questa stigmatizzazione non solo minava la loro credibilità, ma contribuiva anche a perpetuare pregiudizi che avrebbero avuto ripercussioni per secoli.

In sintesi, l'antichità ha visto una complessa interazione tra medicina, superstizione e religione,

dove i medici, pur essendo figure cruciali nella cura delle malattie, erano spesso visti con diffidenza e sospetto. Questo scenario ha gettato le basi per una lunga storia di pregiudizi che avrebbe continuato a influenzare la professione medica nei secoli successivi.

MEDIOEVO: LA MEDICINA IN CRISI

Durante il Medioevo, la medicina attraversò un periodo di profonda crisi, caratterizzato da sospetti e pregiudizi che minarono la fiducia nella scienza medica. In un contesto in cui la Chiesa esercitava un'influenza predominante sulla vita quotidiana e sulla comprensione del mondo, le malattie venivano frequentemente interpretate come punizioni divine per i peccati dell'umanità. Questa concezione teologica portò a una demonizzazione della medicina empirica e delle pratiche scientifiche, che venivano spesso viste come tentativi di sfidare la volontà divina. I medici che cercavano di spiegare le malattie attraverso cause naturali piuttosto che tramite l'intervento divino correvano il rischio di essere accusati di eresia, trovandosi così a dover affrontare non solo la diffidenza della popolazione, ma anche la repressione da parte della Chiesa.

In questo clima di sospetto, la figura del medico si fece sempre più ambivalente. I professionisti della salute, che cercavano di curare i malati, spesso si trovavano a dover giustificare le proprie azioni e a difendersi dalle accuse di stregoneria o di incompetenza.

La peste nera, che colpì l'Europa nel XIV secolo, rappresentò un momento cruciale in questo contesto. I medici, chiamati a fronteggiare un'epidemia devastante, furono spesso visti come incapaci di comprendere e controllare la malattia. Le loro teorie e i loro metodi, basati su una scarsa conoscenza anatomica e su pratiche rudimentali, non solo fallirono nel prevenire il contagio, ma alimentavano anche la percezione che fossero responsabili del diffondersi della peste.

La confusione e la paura che circondavano la malattia portarono a una crescente stigmatizzazione dei medici. Invece di essere visti come salvatori, molti di loro vennero considerati portatori di malattia o addirittura complici del male.

Questo pregiudizio si manifestò in attacchi violenti contro i medici, accusati di non fare abbastanza per proteggere la popolazione. La mancanza di una comprensione scientifica adeguata e l'incapacità di fornire cure efficaci contribuirono a creare un clima di sfiducia che avrebbe avuto ripercussioni durature sulla professione medica.

In sintesi, il Medioevo rappresentò un periodo in cui la medicina fu messa alla prova da una combinazione di fattori religiosi, sociali e culturali. I medici, pur cercando di fare del loro meglio in circostanze difficili, si trovarono intrappolati in una rete di pregiudizi e sospetti che minò la loro credibilità e il loro operato, gettando un'ombra sulla professione che sarebbe rimasta per secoli.

RINASCIMENTO: I MEDICI COME INNOVATORI E STREGONI

Il Rinascimento rappresentò un periodo di straordinaria evoluzione per la scienza medica, caratterizzato da un rinnovato interesse per l'osservazione e l'esperimento.

Tuttavia, nonostante i progressi, i medici continuavano a essere vittime di pregiudizi e sospetti, in parte a causa della natura innovativa e spesso sperimentale delle loro pratiche.

La medicina rinascimentale si distaccava dalle tradizioni medievali, spingendo i confini della conoscenza attraverso la dissezione dei cadaveri e l'analisi anatomica.

Queste pratiche, sebbene fondamentali per l'avanzamento della medicina, furono spesso viste con orrore e disapprovazione dalla Chiesa e dalla società, che consideravano la dissezione un atto sacrilego. Molti medici che osavano sfidare queste convenzioni affrontarono persecuzioni e critiche feroci, rischiando la loro reputazione e, in alcuni casi, la loro vita.

Le controversie religiose giocarono un ruolo cruciale nel plasmare la percezione della medicina.

La Chiesa, che dominava la vita culturale e spirituale, considerava il corpo umano come un tempio sacro, e qualsiasi tentativo di dissezione veniva interpretato

come una violazione della volontà divina. Questo clima di paura e sospetto portò molti medici a operare nell'ombra, temendo le conseguenze delle loro ricerche. Nonostante ciò, alcuni, come Andreas Vesalio, riuscirono a fare significativi progressi nella comprensione dell'anatomia umana, contribuendo a gettare le basi per la medicina moderna.

In aggiunta alle controversie religiose, i pregiudizi sociali influenzarono profondamente la figura del medico nel Rinascimento. Molti praticanti, come Paracelso, venivano considerati alchimisti o maghi, a causa della loro associazione con la chimica sperimentale. Questo legame tra medicina e alchimia alimentava l'idea che i medici fossero non solo scienziati, ma anche praticanti di arti oscure, capaci di manipolare la natura in modi che sfuggivano alla comprensione comune. Di conseguenza, la figura del medico oscillava tra quella dell'innovatore e quella dello stregone, creando un'ambivalenza che continuava a persistere nella coscienza collettiva.

In sintesi, il Rinascimento fu un'epoca di sfide e opportunità per la medicina. I medici, pur essendo pionieri di nuove scoperte e pratiche, si trovarono a dover affrontare una società che, sebbene in cerca di progresso, era ancora intrisa di superstizioni e pregiudizi. Questo dualismo tra innovazione e stregoneria definì un periodo cruciale nella storia della medicina, ponendo le basi per le trasformazioni future.

IL XX SECOLO: IL MEDICO COME "NEMICO" DEL CORPO E DELLA MENTE

Nel corso del XX secolo, la figura del medico subì una trasformazione significativa, passando da quella di un professionista rispettato a una figura spesso vista con sospetto e timore.

Questo cambiamento fu particolarmente evidente nel campo della psichiatria, dove gli psichiatri e i medici specializzati nella salute mentale venivano frequentemente stigmatizzati. All'inizio del secolo, i trattamenti per i disturbi mentali erano spesso invasivi e poco compresi dal grande pubblico.

Procedure come la lobotomia e l'elettroshock, sebbene pratiche comuni, suscitavano ansia e paura, alimentando l'idea che i medici potessero essere più interessati a controllare che a curare i loro pazienti. La mancanza di comprensione riguardo ai disturbi mentali contribuì a una percezione negativa, rendendo gli psichiatri figure ambivalenti, spesso associate a pratiche crude e disumane.

In aggiunta a questa stigmatizzazione, il XX secolo fu segnato da conflitti etici che minarono ulteriormente la fiducia nella professione medica. Durante questo periodo, molti medici furono coinvolti in scandali legati a esperimenti non etici, come quelli condotti su prigionieri e minoranze. Questi eventi, tra cui gli esperimenti di Tuskegee e le atrocità compiute durante la Seconda Guerra Mondiale, gettarono un'ombra inquietante sulla medicina, facendo sì che la figura del medico fosse vista con crescente sospetto. La rivelazione di tali pratiche portò a un'erosione della fiducia pubblica, rendendo difficile per i medici presentarsi come custodi della salute e del benessere.

Anche i medici coinvolti in sperimentazioni cliniche, che avrebbero dovuto rappresentare l'avanguardia della ricerca e del progresso, vennero spesso percepiti come freddi e distaccati dalla sofferenza dei pazienti. La loro dedizione alla scienza e alla ricerca sembrava talvolta prevalere sull'empatia e sulla compassione, creando un divario tra la professione medica e le esigenze emotive e fisiche dei pazienti.

Questo conflitto etico contribuì a consolidare l'immagine del medico come "nemico" del corpo e della mente, piuttosto che come alleato.

In sintesi, il XX secolo fu un periodo complesso per la medicina, in cui la figura del medico affrontò sfide significative legate alla stigmatizzazione e ai conflitti etici. Mentre la scienza medica progrediva, la percezione pubblica dei medici si deteriorò, complicando ulteriormente il loro ruolo nella società e minando la fiducia che era stata costruita nel corso dei secoli. Questa ambivalenza continua a influenzare il rapporto tra medici e pazienti fino ai giorni nostri.

PREGIUDIZI CONTEMPORANEI: IL MEDICO SOTTO PRESSIONE

Nel contesto contemporaneo, la figura del medico si trova ad affrontare sfide senza precedenti, caratterizzate da pregiudizi e sfiducia che minano il rapporto tra professionisti della salute e pazienti.

Questo fenomeno è alimentato da una serie di fattori, tra cui la diffusione di teorie del complotto e la crescente disinformazione, che hanno portato a un clima di sfiducia nei confronti della scienza e della medicina.

Movimenti come quello no-vax rappresentano un esempio lampante di come la disinformazione possa distorcere la percezione pubblica della medicina.

Nonostante le evidenze scientifiche a sostegno della vaccinazione come strumento fondamentale per la salute pubblica, molti individui si lasciano influenzare da informazioni errate, alimentando una retorica che demonizza i medici e i vaccini.

Questa situazione crea un ambiente in cui i professionisti della salute vengono visti non come esperti e custodi della salute, ma come parte di un complotto più ampio, spingendo le persone a diffidare delle raccomandazioni mediche.

La sfiducia nei confronti dei medici è spesso accentuata dalla percezione che la medicina moderna sia dominata da interessi commerciali.

Alcuni critici sostengono che i medici siano più motivati dal profitto che dalla cura dei pazienti, un pregiudizio che si è radicato in una società sempre più attenta ai costi della salute.

La medicina commerciale, con la sua enfasi sulle prestazioni e sugli obiettivi finanziari, ha portato a un'immagine distorta della professione medica. Questa percezione è ulteriormente aggravata da pratiche come la prescrizione eccessiva di farmaci o la promozione di trattamenti costosi, che possono far sembrare i medici più interessati a guadagnare denaro piuttosto che a garantire il benessere dei loro pazienti. La conseguenza è una crescente diffidenza nei confronti dei professionisti della salute, che vengono visti come venditori piuttosto che come alleati nella lotta per la salute.

Inoltre, l'era digitale ha amplificato queste dinamiche, rendendo più facile la diffusione di informazioni errate e teorie del complotto. Le piattaforme social media, pur offrendo opportunità di condivisione e connessione, hanno anche creato spazi in cui la disinformazione può prosperare. Gruppi e forum online spesso diffondono contenuti che minano la credibilità dei medici, presentando opinioni infondate come se fossero verità assolute. Questo fenomeno ha portato a una polarizzazione delle opinioni sulla salute, dove la scienza viene messa in discussione e le voci dissenzienti ricevono attenzione sproporzionata. La conseguenza è una crescente divisione tra chi si fida della medicina basata su evidenze e chi ripone la propria fiducia in narrazioni alternative, creando un clima di conflitto che mette i medici sotto pressione.

La pandemia di COVID-19 ha ulteriormente esacerbato questi pregiudizi, mettendo in evidenza le tensioni tra la scienza e la società. Molti medici si sono trovati a dover affrontare non solo la malattia, ma anche la sfiducia e l'ostilità da parte di pazienti e comunità. Le polemiche sui vaccini, le terapie e le misure di contenimento hanno portato a un aumento delle aggressioni verbali e fisiche nei confronti dei professionisti della salute. Questo clima di paura e ostilità ha avuto un impatto profondo sulla morale e sul benessere dei medici, costringendoli a navigare in un contesto sempre più difficile.

In sintesi, i pregiudizi contemporanei nei confronti dei medici sono il risultato di una complessa interazione tra disinformazione, interessi commerciali e sfide etiche. La figura del medico, una volta considerata un simbolo di fiducia e competenza, è ora sotto pressione come mai prima d'ora. Per affrontare queste sfide, è fondamentale che i professionisti della salute lavorino non solo per curare i pazienti, ma anche per ristabilire la fiducia nella medicina attraverso la comunicazione aperta, l'educazione e l'empatia. Solo così sarà possibile superare i pregiudizi e costruire un rapporto sano e collaborativo tra medici e pazienti.

CONCLUSIONE

I pregiudizi contro i medici rappresentano una costante nella storia umana, radicati in una varietà di fattori, tra cui la paura, l'ignoranza e le profonde trasformazioni sociali e culturali.

Fin dai tempi antichi, le figure mediche sono state oggetto di sospetto e diffidenza, spesso a causa della mancanza di comprensione riguardo ai loro metodi e alle loro pratiche. Questa sfiducia è stata amplificata nei periodi di crisi, come pandemie o guerre, quando la vulnerabilità umana si fa più evidente e le persone cercano spiegazioni per la sofferenza e la malattia.

Nonostante i notevoli progressi della medicina moderna, il rapporto tra medico e paziente continua a essere influenzato da pregiudizi sia storici che contemporanei. La disinformazione, le teorie del complotto e la commercializzazione della medicina hanno contribuito a creare un clima di sfiducia che mette a dura prova la relazione terapeutica.

I medici, spesso, si trovano a dover affrontare non solo le esigenze cliniche dei pazienti, ma anche le loro paure e diffidenze.

Per migliorare questa relazione, è fondamentale investire nell'educazione e nella comunicazione. Promuovere una maggiore comprensione dei processi medici e dei fondamenti scientifici può contribuire a ridurre l'ignoranza e a dissipare le paure infondate. Inoltre, costruire un clima di fiducia reciproca è essenziale per ristabilire il legame tra medici e pazienti.

Solo attraverso un dialogo aperto e onesto, in cui le preoccupazioni dei pazienti vengono ascoltate e validate, sarà possibile superare i pregiudizi e favorire una cura più empatica e collaborativa.

In definitiva, la fiducia rimane un elemento cruciale per il progresso della salute pubblica e il benessere individuale.

Affrontare i pregiudizi storici e contemporanei non è solo una responsabilità dei medici, ma richiede l'impegno di tutta la società.

È fondamentale promuovere una cultura della salute che valorizzi la scienza, incoraggi il pensiero critico e favorisca la collaborazione tra professionisti della salute e comunità.

Solo così potremo costruire un futuro in cui la

medicina sia vista come un alleato nella lotta per la salute e il benessere, piuttosto che come una fonte di sospetto e conflitto.

BIBLIOGRAFIA

1. Porter, R. (1997). **The Greatest Benefit to Mankind: A Medical History of Humanity**. HarperCollins.
2. Foucault, M. (1973). **The Birth of the Clinic: An Archaeology of Medical Perception**. Pantheon Books.
3. Rosenberg, C. E. (2004). **Our Present Complaint: American Medicine, Then and Now**. Johns Hopkins University Press.
4. Mulkay, M. (1997). **The Social Process of Medical Knowledge**. Sage Publications.
5. Illich, I. (1976). **Medical Nemeses: The Expropriation of Health**. Pantheon Books.
6. McKeown, T. (1976). **The Modern Rise of Population**. Edward Arnold.
7. Temkin, O. (1991). **The Double Face of Janus and Other Essays in the History of Medicine**. Johns Hopkins University Press.
8. Borrelli, M. (2015). **La medicina e il suo pubblico: Storia di un rapporto difficile**. Carocci Editore.
9. Pavone, V. (2017). **Medicina e società: Storia e cultura della professione medica in Italia**. Edizioni ETS.
10. Graziosi, A. (2010). **Il medico e il paziente: Storia di una relazione**. Franco Angeli.
11. Fioravanti, M. (2008). **Il pregiudizio in medicina: Storia e prospettive**. Edizioni Universitarie Romane.
12. Starr, P. (1982). **The Social Transformation of American Medicine**. Basic Books.
13. Kleinman, A. (1988). **The Illness Narratives: Suffering, Healing, and the Human Condition**. Basic Books.
14. Gawande, A. (2014). **Being Mortal: Medicine and What Matters in the End**. Metropolitan Books.
15. Bynum, W. F. (1994). **Science and the Practice of Medicine in the Nineteenth Century**. Cambridge University Press.

Publisher's note: all claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article or claim that may be made by its manufacturer is not guaranteed or endorsed by the publisher.
©Copyright: the Author(s), 2024

RUBRICA: INTELLIGENZA ARTIFICIALE

Info Autori :

¹ Psichiatra, Docente a contratto di Psichiatria, Corso di Laurea in Logopedia, Università di Roma Tor Vergata

² Psichiatra, già Docente di Psicomatica, I Scuola Specializzazione Psichiatria, Università di Roma la Sapienza

Rosalba Spadafora ¹, Antonio Bernabei ²

LA MENTE E LE MACCHINE “...CHE FINE HA FATTO HAL 9000?”

ABSTRACT

Alan M. Turing, the well-know British mathematician, in the early 1950s, posed the problem of computers intelligence, and if they could, beyond programmed applications of calculation, have an emotional-affective inner life. The response was operational, based on the linguistic behavior of the machine: if the judge can't tell the difference, based on a blind interaction, who is man and who is machine, the machine is as intelligent as man; if the machine refers to a question feelings, thoughts and emotions, because it was so programmed, the machine has an inner life like man.

While considering the progressive improvement of hardware and software, and while acknowledging the brilliance of the argument, the authors express perplexity.

Machine learning, or artificial intelligence, the science and engineering of making intelligent machines, is now realized in numerous applications, from robots to chatbots, in daily life, and in medicine.

Particular attention is given to applications in clinical psychology and psychiatry.

RIASSUNTO

Alan M. Turing, il noto matematico britannico, nei primi anni '50 pose il problema dell'intelligenza dei computer, e se essi, oltre le operazioni di calcolo programmate, potessero avere una vita interiore, affettivo-emotiva.

La risposta fu operativa, basata sul comportamento linguistico della macchina: se un giudice non riesce a distinguere, sulla base di una interazione alla cieca, chi sia l'uomo è chi la macchina, la macchina è intelligente come l'uomo; se la macchina riferisce a domanda sentimenti ed emozioni, perché così programmata, ha una vita interiore come l'uomo.

Pur considerando il progressivo perfezionamento di hardware e software, e pur riconoscendo la brillantezza dell'argomentazione, gli autori esprimono perplessità.

Il machine learning, o intelligenza artificiale, scienza e ingegneria di fare macchine intelligenti, si concreta ormai in numerose applicazioni, dai robot ai chatbot, nella vita quotidiana, e in medicina.

Una particolare attenzione è data alle applicazioni in psicologia clinica e psichiatria.

Keywords:

Intelligenza Artificiale, Apprendimento automatico, Vita emozionale intima della macchina, Applicazioni in psicologia clinica e psichiatria

Corresponding author:

Antonio Bernabei
Mail: ntnbernabei@gmail.com

Contributions:

the author(s) made a substantial intellectual contribution, read and approved the final version of the manuscript, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Conflict of interest:

the author(s) declare no potential conflict of interest.

Ethics approval and consent to participate:

not applicable.

Patient consent for publication:

not applicable.

Funding:

none.

Availability of data and materials:

data and materials are available from the corresponding author upon request.

Received: 18 December 2024.

Accepted: 20 December 2024.

Se il lettore è incuriosito, o studioso, della Intelligenza Artificiale, e se, casualmente, si trova a passare a Ucknall, cittadina del Nottinghamshire, UK, può recarsi, per un dovuto omaggio, nella chiesa di St. Mary Magdalene, dove, nella cripta dei Byron, non visitabile, accanto al padre George Gordon Byron (1788-1824), il noto irregolare poeta, è sepolta Augusta Ada Byron, contessa di Lovelace (1815-1852), più nota come Ada Lovelace, nobildonna e raffinata matematica ⁽¹⁾, autrice di un algoritmo capace di calcolare i numeri di Bernoulli, algoritmo applicabile, anche, come software della macchina progettata, e mai completamente costruita, dal matematico contemporaneo Charles Babbage (1791-1871) ⁽²⁾.

La Macchina Differenziale di Babbage restò allo stato di progetto, solo parzialmente realizzata e sperimentata, anche a causa del mancato finanziamento della Royal Society. Ma la Macchina di Babbage è il prototipo del computer, almeno come progetto, e Lovelace è l'autrice del primo software applicabile a una macchina.

Ada Lovelace inoltre ipotizzò la possibilità di comunicare con la Macchina con schede perforate (ricordate un centro di calcolo degli anni '70 e '80 del '900?) e si pose, del tutto astrattamente, il quesito della possibilità di pensare della Macchina.

Come si ricorderà, Daniel Bernoulli (1700-1782), matematico e fisico svizzero, compì studi di fluidodinamica (il principio di Bernoulli è utilizzato anche nella medicina cardiocircolatoria: il principio consiste nell'affermare una relazione inversa tra velocità e pressione di un fluido incompressibile, per cui, per esempio, se il sangue scorre in un vaso più piccolo di calibro, la sua velocità aumenta, e viceversa) e studi matematici. Bernoulli è tuttora attuale tra i matematici, che studiano sulla somma di potenze di numeri interi successivi e relative applicazioni.

La nota G, fra le note lasciate da Ada Lovelace, pubblicata da Luigi Federico Menabrea (1809-1896) ⁽³⁾, tratta appunto il tema, e la sua applicazione per il calcolo nella macchina di Babbage.

Alan Mathison Turing (1912-1954) è noto al grande pubblico soprattutto per aver decifrato il codice Enigma, che, operato da una macchina dalla forma di una macchina da scrivere, cifrava e decifrava messaggi militari tedeschi, durante la II Guerra Mondiale, servendosi di tre o più rotori, la cui disposizione quotidiana era da configurare giorno per giorno, secondo uno schema prestabilito, segreto, dato

diverso ad ogni unità operativa: per esempio, in una flotta di sommergibili, ogni sommergibile aveva una diversa, unica, istruzione di disposizione rotori, nota, per quel giorno, solo a chi cifrava e trasmetteva e a chi riceveva e decifrava ⁽⁴⁾. Molte delle operazioni militari britanniche, adiuuate dal codice Enigma, sono tuttora segrete.

Il lavoro di Turing sviluppò un lavoro iniziato dalla Intelligence polacca, e fu elaborato in collaborazione con altri matematici, polacchi, britannici e statunitensi. Alan M. Turing è poi noto per aver posto fine alla sua vita, nel 1954: bisessuale, scoperto, condannato, essendo, al tempo, delitto i rapporti omosessuali, alla prigione o, in alternativa, alla castrazione chimica, che scelse. Non tollerando le modifiche del corpo e della sessualità conseguenti, Turing si uccise. Turing è passato alla storia dello sviluppo intellettuale umano per aver proposto l'idea di una macchina immaginaria capace di eseguire ogni tipo di calcolo su numeri e simboli, detta poi Macchina di Turing (MdT), già nel 1936 ⁽⁵⁾.

Una MdT ⁽⁶⁾ è un insieme di regole che definiscono il comportamento della macchina fisica su un nastro di lettura e scrittura: il nastro si immagina di lunghezza infinita, diviso in celle; una testina si sposta sul nastro e scrive o cancella simboli sulle celle del nastro. In accordo con il suo stato interno, la MdT, opportunamente programmata, legge in sequenza i simboli su nastro, e cambia il suo stato interno, e scrive un simbolo sul nastro, oppure sposta la testina a destra o a sinistra di una posizione. Dal punto di vista di uno psicologo comparato, la MdT, che concettualmente è alla base di ogni calcolatore, anche il più moderno, è un processo che simula il processo mentale umano, partendo dall'analisi degli elementi più semplici, mediante le subroutine, per poi calcolare il risultato finale di un programma, per esempio un calcolo matematico, eventualmente richiamando dati da una memoria.

La macchina, opportunamente programmata, è capace, dunque, di un processo analogo al pensiero, producendo un output, poi valutabile dall'uomo. La MdT è una macchina universale, una macchina che, opportunamente programmata, può lavorare su algoritmi differenti. Il pc sul nostro tavolo, acquistato già programmato per eseguire operazioni aritmetiche e test statistici, che noi adoperiamo fiduciarmente, come una scatola nera programmata dal fornitore per il calcolo aritmetico e statistico, è un esempio

di macchina universale. Così pure è una macchina universale il computer centrale di una Università, che, previa opportuna programmazione, già in memoria, o da inserire insieme ai dati da elaborare, serve numerosissimi terminali dei più vari Dipartimenti, oppure il computer centrale della Agenzia delle Entrate che, opportunamente programmato, accede a dati bancari e finanziari individuali. La differenza è nei tipi di algoritmi (programmi) forniti alla macchina, e nella estensione della memoria.

La struttura fisica della macchina fu detta da Turing hardware, e gli algoritmi, il programma, software. La MdT è l'evoluzione successiva delle macchine meccaniche, come il cifratore-decifratore Enigma, capaci di compiti limitati, non programmabili a piacere, ma con algoritmi fissi.

Nel 1950, Turing, trasferitosi dopo la guerra alla Università di Manchester, propose il "gioco dell'imitazione" ⁽⁷⁾: un giudice, collocato in una stanza, interagisce con un essere umano e un computer, ciascuno in una stanza propria. Il Giudice deve decidere, interagendo per 5 minuti con ciascuno, chi sia il computer e chi l'essere umano.

Il computer è programmato in modo da simulare un essere umano, con paragonabili latenze ed errori nella risposta: con circa il 70% di probabilità, al test di Turing il giudice non era in grado di individuare la macchina. Turing prevede poi che nel giro di 50 anni l'evoluzione di hardware e software avrebbe reso impossibile distinguere l'uomo dalla macchina.

Al presente, si valuta che, facendo interagire 10 giudici umani con l'algoritmo di una macchina (una chatbot), nelle condizioni del test di Turing e per 5 minuti, almeno 3 giudici non sarebbero in grado di distinguere la macchina dall'uomo.

La nascita del calcolatore, prima meccanico, poi con valvole termoioniche, poi con semiconduttori e chip, e la sua evoluzione, avviene in circa 170 anni, in parallelo alla rivoluzione industriale, a due conflitti mondiali, a numerosi conflitti regionali, al progresso delle scienze: tutto questo produsse stimoli alla domanda e all'offerta dei calcolatori. Turing, a ben vedere, si pose il problema della intelligenza delle macchine in modo pragmatico e paradossale, da filosofo qual che egli era: se l'intelligenza può essere definita come la capacità di trovare nuove soluzioni a nuovi problemi, ovvero la capacità di attribuire un significato concettuale o pratico ai vari momenti dell'esperienza, nessuna di queste

definizioni si attaglia perfettamente a un calcolatore; se invece l'intelligenza attribuita si identifica con un giudizio di stima della 'intelligenza' da parte di un giudice interlocutore, come nel test di Turing, allora la definizione si fa interamente operativa, cioè il risultato di operazioni o processi che portano alla definizione significativa dei concetti, nel senso di Bridgman ^{(8) (9)}. La comunità scientifica, psicologica e filosofica in particolare, non percepì, al tempo di Turing, con particolare attenzione il problema dell'intelligenza dei calcolatori, sia perché la definizione implicitamente operativa di Turing non sollevava particolare allarme teorico, sia perché i calcolatori non erano dotati di capacità operative autonome, ma dovevano operare solo se programmati con un linguaggio di programmazione prescelto, inserendo, mediante schede perforate, con successiva traduzione in linguaggio macchina, il programma (diviso in main program e subroutines) e i dati.

Le schede perforate, come mezzo di comunicazione con la macchina, furono ideate da Babbage, come evoluzione del metodo di programmare i telai mediante lettura meccanografica, cui seguì, nella prassi informatica, la lettura ad aghi, e infine la lettura mediante luce, attraverso le perforazioni di schede, ultima evoluzione, ancora possibile, mediante appositi lettori, in centri di calcolo. Poi, vi furono computer capaci di ricevere informazioni provenienti da dischi rigidi, o da nastri magnetici, o da una tastiera, o da posizioni su uno schermo, come accade nel nostro palmare quotidiano, alimentato a batterie.

Nei primi anni '70, furono elaborate varie tecniche di elaborazione automatica in Psichiatria, capaci, a partire da scale ordinali (disturbi psicopatologici quantificati su una scala ordinale, in una cartella clinica predisposta in tal senso) o da punteggi a scale derivate dalla siglatura di test obiettivi o proiettivi, di offrire una ipotesi diagnostica, o una interpretazione narrativa di un test, o di fornire ed elaborare dati epidemiologici ⁽¹⁰⁾. L'output, su carta stampata, era effettivamente stupefacente per chi assisteva alla generazione dell'output, ma concettualmente il sistema era semplice: operava, anche statisticamente, sui dati introdotti, sceglieva da una library i profili diagnostici o narrativi corrispondenti, eventualmente anche calcolando, con analisi discriminante, le probabilità di attribuzione diagnostica ad un gruppo fra alcuni

(per esempio, normalità, depressione, deviazione sociopatica, schizofrenia, ecc.); ovvero, sulla base dei punteggi a una cartella descrittiva, mediante scale ordinali, generare un rapporto clinico di status; ovvero calcolare incidenze e prevalenze di malattie psichiatriche e trattamenti in una popolazione, descritta con diagnosi, e dati clinici, personali, anagrafici e non. Nonostante la relativa semplicità dei programmi, e sottolineando la eseguibilità di un programma di analisi discriminante, capace di offrire la probabilità di appartenenza di un soggetto a un dato gruppo diagnostico fra alcuni, in un tempo quasi reale dall'immissione dei dati, si trattava di sistemi capaci di offrire un output simile, o anche qualitativamente superiore, a quello generato, in quegli ambiti limitati, da uno psichiatra o da uno psicologo clinico.

Al test di Turing, il giudice avrebbe avuto difficoltà a distinguere se interagisse con un umano o con un computer, o avrebbe più facilmente individuato il computer per la rapidità operativa e per il linguaggio impiegato, tutte variabili facilmente modificabili, in maniera di renderle indistinguibili, per linguaggio e tempi di esecuzione, per il giudice.

Si può affermare che l'imitazione del processo diagnostico, narrativo, e statistico, dei sistemi impiegati, realizzava un sistema intelligente artificiale, applicato a un ristretto settore psichiatrico e psicologico-clinico.

Dal tempo del progetto della Macchina di Turing, e dal tempo delle prime, semplici, anche se concettualmente innovative e praticamente utili, applicazioni del computer in Psichiatria (formulare una ipotesi diagnostica, interpretare narrativamente la siglatura di un test, elaborare dati epidemiologici), seguite e accompagnate dalle applicazioni di utilizzo in molte specialità mediche, molto tempo e molta evoluzione dell'hardware e del software è intervenuta, in ambito non medico e non psicologico esclusivamente. In California, è attivo, nel Lawrence Livermore National Laboratory, Los Alamos, il computer El Capitan, dedicato alla sicurezza ed efficacia del deterrente nucleare degli USA, alle variazioni climatiche, alla difesa e deterrenza strategiche, capace di 1,7 quintilioni (2 seguito da 18 zeri) di operazioni al secondo: si calcola che se tutti gli abitanti della Terra eseguissero una operazione al secondo, occorrerebbero 8 anni per uguagliare le operazioni che El Capitan esegue in un secondo.

Prestazioni un poco inferiori hanno il computer Frontier (Oak Ridge National Laboratory, Tennessee), dedicato a problemi di transizione energetica, cybersicurezza, sicurezza nucleare, e Aurora (Argonne Leadership Computing Facility, Illinois) dedicato all'analisi di scoperte e tecnologie fortemente innovative, come l'Intelligenza Artificiale. Nono in classifica il computer Leonardo, centro di calcolo di Cineca (Consorzio Interuniversitario Calcolo Automatico), Bologna, in fase di assemblaggio definitivo, dedicato a tecnologie di supercalcolo e sviluppo di applicazioni di frontiera. Cineca ha una presenza distribuita, oltre che a Bologna, a Roma, Milano, Napoli, Chieti, con 4992 nodi di calcolo, 5308 utenti, ai fini di ricerca, comunicazione tra gruppi di lavoro, e didattica. Hardware e software di questi computer sono di costruzione umana; anche, parte del software può essere scritta dal computer stesso. Ma l'interazione con queste macchine, e la loro velocità e esattezza nel calcolo, solleva un problema che Turing si pose ormai 75 anni fa: il computer è intelligente? Il fatto che, almeno ordinariamente, i computer non hanno sensori ed effettori in relazione con l'ambiente esterno, e dipendono dall'ambiente esterno, controllato dall'uomo, per ricevere energia elettrica e termoregolazione, non dovrebbe indurre a concludere, forse semplicisticamente, che essi non abbiano una intelligenza autonoma? Oltre il "gioco dell'imitazione" ideato da Turing ⁽⁷⁾, che più che valutare se un computer sia intelligente, valuta la perspicacia del giudice umano, rispetto però a un comportamento della macchina, senza entrare nei suoi processi cognitivi, si può parlare di intelligenza della macchina? Giunti, Pinna e Garavaglia ⁽¹¹⁾ schematizzano le obiezioni possibili riguardo l'intelligenza della macchina, secondo Turing stesso ⁽⁷⁾: esse possono essere matematiche o riguardanti l'argomento dell'autocoscienza.

L'obiezione matematica è che alcune limitazioni delle macchine non sono condivise dall'intelligenza umana, per cui l'intelligenza della macchina non sarà mai paragonabile a quella umana.

Turing risponde all'obiezione che è possibile che anche l'uomo stesso abbia limitazioni dell'intelligenza simili a quelle della macchina. L'obiezione è comunque considerata da Turing non facilmente liquidabile, e interessante. L'obiezione riguardante l'argomento dell'autocoscienza consiste nella considerazione che per affermare che una macchina abbia le stesse capacità di un cervello umano è necessario che essa

abbia sentimenti, emozioni, sensazioni, cioè una vita interiore, impossibile per una macchina, per questo non capace di uguagliare un cervello umano, ovvero di essere intelligente. Se, per ipotesi, una macchina dichiarasse di provare emozioni, sentimenti e sensazioni, questa sarebbe una pura finzione. La risposta di Turing a questa obiezione è che, se la macchina supera il “gioco dell’imitazione”, non si potrebbe negare una interiorità a tale macchina, perché, se lo facessimo, dovremmo negare una interiorità ad ogni essere umano, tranne noi stessi, perché l’unico modo che abbiamo di constatare una interiorità è interrogare una persona su quello che sta provando e sentendo, cosa che anche una macchina, superato il “gioco dell’imitazione”, potrebbe rispondere in modo indistinguibile da quello di un essere umano. Dunque, sarebbe falsa la premessa per cui nessuna macchina potrebbe avere una vita interiore.

Come si vede, Turing fonda la sua conclusione esclusivamente sul comportamento linguistico, non dando valore alla nostra intuizione di una vita interiore esclusiva degli esseri senzienti. L’argomentazione di Turing è filosofica e psicologica, fondata sul comportamentismo. La conclusione può essere essenzialmente soggettiva, e destinata a complicarsi a fronte di macchine dotate di organi di senso, effettori, memoria a breve e lungo termine, e programmate in modo da esibire, nella risposta non solo verbale, una personalità, o, se si preferisce, una organizzazione cognitiva. Si potrà dire che la macchina è costruita, e programmata da un essere umano; si potrà rispondere che esattamente qualcosa di simile avviene nel concepimento, nella gestazione, nella vita post-natale di un umano, e nell’apprendimento, anche scolastico, successivo.

Gli autori di questo articolo tendono a condividere, su base intuitiva-emotiva, la posizione dell’interiorità impossibile alla macchina, e dunque della macchina non capace di intelligenza equiparabile a quella umana, ma riconoscono che le obiezioni, che Turing fece a sé stesso, come detto, al riguardo, non sono facilmente superabili. Il dubbio sulla capacità intellettuale di una macchina che abbia superato il “gioco dell’imitazione” è, ancora al presente, probabilmente irrisolvibile, restando per ora confinato negli ambiti della neuropsicologia, dell’informatica, del cognitivismo-comportamentismo.

Quello che invece è del tutto attuale, sul piano psicologico, psicopatologico, e sociologico, filosofico, è il problema dell’atteggiamento, sul piano cognitivo ed emozionale, degli umani, che interagiscono con le macchine che abbiano superato il “gioco dell’imitazione”, nei settori più vari.

Oltre 70 anni dopo l’articolo di Turing su Mind ⁽⁷⁾, mentre gli interrogativi sulla possibile interiorità delle macchine restano invariati, i punti di contatto, e le loro funzioni nella vita di tutti i giorni, tra umani e intelligenza artificiale (IA), sono vari (le macchine reattive, le macchine con memoria limitata, la teoria della mente, l’autoconsapevolezza delle macchine e le loro funzioni nella vita di tutti i giorni degli umani), ma soprattutto l’apprendimento automatico (machine learning), che è quel settore dell’IA alla base della progettazione e costruzione di robot e di macchine che prevedono, riconoscono, agiscono (esempi, fra tanti: prevedere l’andamento dei mercati, riconoscere immagini, guidare un’auto senza conducente o un veicolo spaziale). I sistemi di apprendimento automatico imitano struttura e funzioni delle reti neurali del cervello umano, e usano algoritmi messi a punto su insiemi di dati, per creare modelli che auto-apprendono, capaci di classificare informazioni e predire l’esito di processi senza intervento umano. Le reti neurali dell’apprendimento automatico sono modelli computazionali ispirati, vagamente, alla semplificazione di una rete neurale biologica ⁽¹²⁾.

John J. Hopfield e Geoffrey E. Hinton, per il loro contributo ultratrentennale, per lo sviluppo delle reti neurali artificiali, hanno ricevuto il Premio Nobel per la Fisica, nel 2024. Schematicamente, la rete neurale è composta di tre “strati” di algoritmi: il primo strato tratta gli ingressi, in maniera di adeguarli alle richieste dei neuroni del secondo strato (se gli ingressi sono già adeguati, può anche non esservi); il secondo strato, strato “hidden”, nascosto, effettua l’elaborazione vera e propria e può essere costituito anche da un altissimo numero di neuroni, il terzo strato “O” è quello di uscita, e raccoglie i dati e li adatta alle richieste della rete successiva. L’apprendimento automatico differisce dalla programmazione tradizionale perché la macchina è predisposta ad apprendere in maniera autonoma dai dati, senza che siano state date esplicite istruzioni. Le reti neurali elaborano in continuazione le informazioni che ricevono dall’esterno, così come le reti neurali biologiche.

Algoritmi di machine learning sono utilizzati, ad esempio, nella nostra interazione a distanza, per operazioni bancarie le più varie, o quando acquistiamo online su Amazon, o quando operiamo sui social media, come X, Instagram, Facebook, o quando un'auto è nel traffico senza un umano alla guida, o quando attiviamo un robot, o interroghiamo una chatbot.

Come è noto, gli psicologi dell'educazione riconoscono tre tipi di apprendimento: mnemonico, strutturale, generativo. Il machine learning implementa tutti e tre i tipi di apprendimento. Il tipo mnemonico immagazzina le informazioni utilizzando codici verbali e codici non verbali, come le immagini; organizza informazioni strettamente intercorrelate in caselle da cui possono essere richiamate; crea forti connessioni per associazione tra elementi diversi.

Il tipo strutturale organizza i dati in mappe concettuali, diagrammi, flussi. Il tipo generativo incorpora nuove informazioni e nuovi contenuti all'interno della conoscenza già presente in memoria.

Gli stessi tre tipi sono operativi nel machine learning: l'apprendimento automatico, per esempio, calcola attivi e passivi del nostro deposito titoli; mette in memoria del nostro cellulare le foto scattate dal cellulare stesso e le ordina per data e ricorrenza; incorpora i dati GPS di un percorso, li paragona a informazioni già presenti in memoria, ci suggerisce l'itinerario più rapido in auto e a piedi; rileva pressione arteriosa e frequenza cardiaca e ci invia un segnale di allarme, se necessario; ordina dati di giurisprudenza in modo opportuno per argomento e data; e ancora. Spesso macchine che apprendono e IA sono usati come sinonimi, ma, a rigore, il termine IA si riferisce al tentativo generale di creare macchine capaci di eseguire processi cognitivi simili o identici a quelli umani, l'apprendimento automatico si riferisce specificamente all'uso di algoritmi e insiemi di dati per fare questo.

Sul piano psicologico è da osservare come noi utenti dell'apprendimento automatico lo accettiamo come un dato scontato, sicuramente esatto nelle conclusioni, operato da sistemi su cui operiamo a scatola nera, di cui ignoriamo il funzionamento, e conosciamo soltanto le procedure di accesso e uscita.

Nell'esaminare le possibili applicazioni dell'IA in psicologia e in psichiatria, sembra opportuno adottare la definizione di IA suggerita da Baker e Smith: "computers che eseguono compiti, di solito associati

con menti umane, particolarmente l'apprendimento e la soluzione di problemi" (13).

Il termine Intelligenza Artificiale è stato coniato da John McCarthy, nel 1955, in una conferenza, definendola "la scienza e l'ingegneria di fare macchine intelligenti" (14), e scrivendone poi (15).

La definizione suggerita da Baker e Smith, in evoluzione non contraddittoria con la definizione operativa di Turing, prima esaminata, guidò la ricerca, ambiziosa per il livello di sviluppo dei primi anni successivi, se l'IA si potesse impegnare in un ragionamento in più fasi, comprendere il significato del linguaggio naturale, generare nuovi piani per raggiungere obiettivi, ed effettuare complessi compiti motori. La ricerca non produsse in quegli anni i risultati sperati, e fu detto che l'IA conobbe "estati e inverni" (14), fasi di fioritura e sviluppo, e fasi di congelamento e arresto. Progressivamente, divenne chiaro che l'IA non è una tecnologia unitaria ed esattamente definita, ma un gruppo di tecnologie che imitano/emulano funzioni neurocognitive umane, ma che non ancora si avvicina alla effettiva intelligenza umana, che è il risultato di interazioni dinamiche tra molte componenti sottostanti sfaccettate.

Al presente, l'IA emula funzioni neurocognitive quali analisi visiva e classificazione, linguaggio ricettivo ed espressivo, ma è un analogo limitato dell'intelligenza umana, più complessa. Il software che simula ed elabora le conversazioni umane, in modalità scritta o parlata, è un chatbot: può elaborare in linguaggio naturale o in machine learning, apprendimento automatico.

I chatbot possono essere divisi in dichiarativi e predittivi.

I dichiarativi generano risposte automatizzate colloquiali alle richieste, verbali o scritte, dell'utente; questi chatbot, ad esempio, informano su orari di apertura e chiusura, film in programmazione, previsioni del tempo estratte da un data meteorologico. I chatbot, che funzionano con l'apprendimento automatico, sfruttano la capacità di comprensione del linguaggio naturale, sono consapevoli del contesto e, nei limiti dati, imparano sull'utente, la sue domande, la sua collocazione spaziale. Imparano le preferenze di un utente, forniscono raccomandazioni, fanno previsioni. Alexa di uso domestico è un chatbot predittivo; Google Search include, oltre la capacità di ricerca, l'apprendimento delle preferenze di ricerca che anticipa in offerta a fronte della digitazione di una domanda.

Assistenti digitali avanzati possono connettere più chatbot.

I chatbot hanno numerose applicazioni pratiche: una azienda può interagire con tutti i suoi clienti e dipendenti, una banca può interagire singolarmente con i suoi clienti, con proporzionale risparmio rispetto a una interazione umana da call center, o da sportello. Un chatbot è uno strumento di conversazione; un bot (abbreviazione di robot) è un programma autonomo che accede in rete: per esempio, nei social media l'utente umano può credere di interloquire con un altro umano, e invece interloquisce con un bot.

Un bot può essere un avversario virtuale in un videogioco, può seguire i link ipertestuali nei testi, per poi indicizzarli e depositarli nel database ipertestuale di un motore di ricerca, e poi fare spamming tra tutti coloro che entrano in una chat, ecc. Ancora, iniziano a comparire veri e propri robot (dal cane robot al robot che imita un domestico), che a volte sollecitano vissuti e relazioni simili a quelli reali, almeno quando sono in fase operativa: come dire che una fisionomia vagamente simile a quella naturale e una operatività paragonabile, a volte anche dotata di possibilità di espressione vocale sensata, possono portare a includere il robot, da parte del suo proprietario, in una sfera naturale o umanoide. Il futuro dirà.

Un chatbot potrebbe essere, opportunamente programmato, l'interlocutore di persone con disturbi del comportamento: per esempio, erogazione di suggerimenti in caso di craving dell'alcolista, di attacco di panico, di sconforto depressivo.

Tuttavia, la percezione delle sfumature emotive e dei sentimenti umani non sembra al momento possibile per il chatbot, che potrebbe interagire solo in forma standardizzata, anche audio, con una data persona ⁽¹⁶⁾. Tuttavia, questo può essere, al limite, preferibile all'assenza di qualsiasi interlocutore che dia sostegno e ascolto. Impieghi della IA in settori limitrofi alla psicologia clinica, come l'elaborazione di dati di trattamenti psicologici individuali, raccolti in forma standardizzata in un database, sono realizzabili, e utili a fini di ricerca, ma sollevano evidenti problemi di riservatezza dei dati personali.

Da osservare che la ricerca ha documentato ⁽¹⁷⁾ effetti psicologici avversi su umani che interagiscono con algoritmi messi a punto da ditte che generano profitti, allo scopo di ottimizzare l'attaccamento cognitivo, comportamentale, emozionale con il loro servizio

(gioco on line, social media). Uno dei primi chatbot è stato ELIZA ⁽¹⁸⁾, che simulava una conversazione con uno psicoterapeuta, sviluppato nel 1966 da Joseph Weizenbaum, basato su un sistema di sostituzione di stringhe e pattern matching, che dava, con questi accorgimenti semplici di ripetizione, spesso interrogativa, delle frasi del paziente e di generici inviti a proseguire e a ripetere precisando, una pura illusione di comprendere l'interlocutore. Weizenbaum stesso, da subito, dichiarò che ELIZA non era veramente intelligente. Ma ELIZA rappresenta il prototipo di una possibile relazione terapeutica tra macchina e mente: l'impiego di ELIZA in una psicoterapia reale non è ovviamente proponibile, mancando, in ELIZA, una qualsiasi teoria della mente e della psicopatologia, la capacità di percepire la comunicazione non verbale e di valutare comportamenti riferiti, la capacità di modularsi secondo le caratteristiche cognitivo-emotive del paziente, la sua storia, gli stressor di rilievo. Tuttavia, l'interazione con ELIZA, da parte di uno psicologo clinico o di uno psichiatra, era effettivamente stupefacente, e in un certo modo affascinante.

Nel 1973, fu presentato PARRY ⁽¹⁹⁾, chatbot che intendeva simulare uno schizofrenico nel colloquio: l'interesse di mettere a punto una tale simulazione era nell'intento di formalizzare in algoritmi un pensiero schizofrenico tipico. Non è escluso che, in futuro, la RMN funzionale possa offrire un correlato morfofunzionale di una interazione con chatbot, dotata di algoritmi idonei a imitare la comunicazione umana, normale e patologica.

Una prospettiva nuova della intelligenza delle macchine è l'IA generativa, che è in grado di generare testo, musica, immagini, video, in risposta a prompt, richieste, che in informatica altro non sono che, in un sistema operativo a interfaccia testuale, simboli che compaiono sul video a indicare che il computer è pronto a ricevere un comando successivo, proveniente da un umano o da un altro computer.

L'IA generativa utilizza modelli statistici di una variabile osservabile e di una variabile dipendente. Modelli linguistici di grande dimensione, come quelli, per esempio, che redigono a richiesta un testo complesso (da un tema in classe a un articolo di giornale, a un lavoro scientifico descrittivo) si basano su un dataset (raccolta strutturata di dati archiviati e organizzati Per l'analisi e per l'elaborazione) di addestramento utilizzato per crearli.

Esistono attualmente molti sistemi di IA generativa, da Chat GPT a Bard Google, da xAI di E.Musk a Jais in lingua araba. Dolly2.0 è un modello linguistico di grandi dimensioni, accessibile a tutti, senza restrizioni, per qualsiasi finalità. OpenChatAI è addestrato con sette miliardi di parametri offline. Stable Diffusion è uno dei tanti sistemi capaci di generare immagini tridimensionali. L'IA generativa è in grado di applicazioni nel marketing, nello sviluppo di software, nella predizione di struttura proteica a partire da catene di aminoacidi, nell'ipotizzare strutture di farmaci, ecc., e ha ricevuto investimenti di molti miliardi di dollari, specie da Microsoft.

Recentemente, si è sentita la necessità di identificare univocamente la provenienza dei contenuti digitali prodotti dall'IA: una coalizione di Adobe, Microsoft, Nikon e altri, ha convenuto di creare una etichetta da far comparire su contenuti/immagini digitali prodotti da IA applicata su Adobe Photoshop, Adobe Premiere, Bing Image Creator ⁽²⁰⁾.

Accorgimento evidentemente utile, per esempio ma non solo, a limitare la diffusione di immagini modificate del reale, prodotte a fini malevoli o a corredo di fake-news. È da osservare, comunque, che se sette produttori hanno aderito al suddetto sistema Content Credentials, moltissimi non hanno aderito, e tra questi infinite entità politiche, di intelligence, finanziarie, criminali, ecc.

Anche, se, provvisoriamente, e su base intuitiva, si può ammettere che queste macchine, che operano mediante algoritmi, non abbiano una vita interiore paragonabile a quella degli umani, è da osservare che al test di Turing la distinzione tra uomo e macchina sarebbe difficile, o addirittura paradossalmente possibile perché la macchina, per rapidità ed esattezza, sarebbe superiore all'uomo. Inoltre, una macchina dotata di IA generativa potrebbe rispondere in modo convincente a domande riguardanti i suoi sentimenti, sue emozioni, il suo passato, le prospettive future.

Nella macchina, tutto questo dipende da algoritmi opportunamente programmati e dal data set, e nell'umano da algoritmi neuropsicologici, in parte geneticamente determinati e in parte dipendenti dall'esperienza: sostanzialmente, la differenza è che la macchina può essere rapidamente programmata (sviluppo di software e progetto/costruzione dell'hardware), mentre l'umano può essere costruito, fisicamente e intellettualmente, solo nell'arco di decenni.

Forse, solo la dimensione del flusso di tempo può distinguere, a parte le caratteristiche somatiche, uomo da macchina. Un sistema di intelligenza artificiale generativa si costruisce assemblando un sistema di apprendimento automatico non supervisionato e un insieme di dati: è possibile, in questo modo, ottenere: elaborazione del linguaggio naturale, traduzione del linguaggio naturale (digitare su Google "traduttore" e sperimentare); generazione di un codice sorgente per nuovi programmi informatici; generazione di immagini da testo; sulla base di dati biologici, costruzione di proteine e di strutture di nuovi farmaci; generazione di campioni musicali, a partire da un testo descrittivo di una melodia e sulla base di forme d'onda audio registrate, con un testo di commento annotato; clip video; elaborazione di domande e risposte complesse (vedi Alexa); costruzione di altri sistemi "figli" di intelligenza artificiale. Naturalmente, nessun sistema di IA generativa è capace di tutto questo, perché non è apparso conveniente e operativamente agevole concentrare tutto questo in un sistema unico, ma concettualmente è possibile creare un Golem del genere. Ci sono varie valutazioni sull'impatto economico e sociale della IA, che variano da uno stimolo all'occupazione alla distruzione di posti di lavoro. Quello che qui rileva è la possibile conseguenza psicologica e psicopatologica della frequentazione della IA: è un fatto che molte applicazioni della IA sono, per così dire, sotterranee, con scarso o nessun allarme sociale: dall'uso domestico di Alexa, percepito con simpatia, al Traduttore di Google percepito come utile; dagli impieghi in economia e finanza, poco avvertiti dai più, alla generazione di immagini modificate a scopi spesso illeciti. È prevedibile che un uso più esteso della IA, dal lavoro allo svago, dalla creazione di contenuti all'orientamento delle preferenze politiche, personali, morali, possa condurre a vivere in una sorta di realtà virtuale, parallela alla realtà effettiva, che non è, o non era, dominata da IA.

Sulle conseguenze sulla organizzazione cognitiva psicosomatica della frequentazione della realtà virtuale, è stato osservato ⁽²¹⁾ che essa rende più difficile il riconoscimento degli stati interni, emozionali e somatici; che le emozioni sono più difficilmente riconosciute e discriminate, in una sorta di alexitimia indotta, scoraggiando l'ascolto del corpo e la discriminazione delle emozioni, innescando il rifugio in realtà virtuale. Ancor più allarmante, se possibile,

è una eventuale crisi dei costrutti morali, mediata da sistemi di IA opportunamente costruiti, e la perdita della libertà personale di autodeterminarsi, per affidamento a sistemi automatici che consiglino scelte e comportamenti, con l'autorità di sistemi (pseudo) scientifici.

Secondo un rapporto di Zara Abrams ⁽²²⁾, American Psychological Association (A.P.A.), l'interesse degli psicologi, inclusi gli psicologi clinici, per l'evoluzione della IA generativa, è vivo e articolato in vari settori. Lo scopo dichiarato principale è il risparmio di tempo e risorse umane in dati compiti: secondo Kurt Gray, Università della North Carolina, GPT può sostituire l'umano in vari compiti complessi, per esempio dando giudizi morali sovrapponibili a quelli umani in 500 diversi scenari (è da chiedersi cosa avverrebbe a fronte di convulsioni sociali veloci, se percepite, o meno dalla IA generativa); secondo Abrams, ChatGPT e altri modelli di IA generativa stanno apportando cambiamenti all'insegnamento della psicologia, alla conduzione della ricerca, alla cura dei pazienti. Gli psicologi stanno accettando l'IA come una realtà con cui lavorare, piuttosto che lavorare contro il suo impiego.

L' IA produce rapidamente testi originali, immagini, audio, e rimarrà con noi in futuro, e non sembra possibile ignorare questo. Il Presidente del Mental Health Technology Advisory Committee (/practice/mental-health-technology-advisory-committee) dell'A.P.A. ha affermato: "Noi non possiamo controllare questo, così come possiamo formare una collaborazione strategica che ci aiuti ad accettarlo ed ottimizzarlo?".

Dunque, psicologi clinici e psichiatri devono fare ricerca sulla credibilità, competenza e moralità delle nuove tecnologie di IA, con le quali, nel futuro prevedibile, dovranno convivere nella pratica professionale, nella ricerca, nell'insegnamento. Al presente, riguardo l'interazione tra uomo e computer, tra menti e macchine, molta ricerca è centrata sulla tecnologia: è prevedibile, e auspicabile, una maggiore attenzione sull'umano in interazione. I chatbot in terapia possono essere utili nell'addestramento di psicologi e psichiatri in formazione, facendoli interagire con pazienti simulati dal computer, in comunicazione reciproca per iscritto, o meglio in audio.

L'interazione del soggetto in formazione potrà poi essere supervisionata da un tutor esperto.

Eventuali errori avverranno in virtuale, e non coinvolgeranno il paziente reale. È verosimile che in futuro la macchina possa sostituire, nei servizi pubblici che scarseggiano di personale, i terapeuti umani, almeno in parte e sotto supervisione. Secondo il rapporto A.P.A. citato, un uso del chatbot come terapeuta è stato fatto nei conflitti coniugali, nelle turbe del sonno, e nello stress da lavoro e da vita scolastica. Anche se le dimensioni trattate non sono tra le più gravi, il grado di perfezionamento e adeguatezza delle chatbot è evidentemente notevole.

Naturalmente, tra una sessione e l'altra di terapia computerizzata, sarà necessaria supervisione e controllo; è stato proposto anche un rapporto in chat da telefono cellulare, con interlocutore umano o automatico, tra una seduta e l'altra. Si può commentare, da parte di chi scrive, che soggetti depressi più facilmente potrebbero sviluppare sentimenti e idee di inaiutabilità durante la relazione con la chatbot, avvertita come una entità deumanizzata, in fondo indifferente all'umano.

Il sistema può funzionare, allo stato, fino a quando il paziente accetta la simulazione di un rapporto umano come fosse un rapporto umano reale.

Questo dipende, oltre che dalle caratteristiche individuali, dalla cultura sociale e dalle esperienze precedenti. La transizione, quando e se ci sarà, non sarà senza problemi. Tuttavia, nel futuro prevedibile, è possibile che la qualità percepita del rapporto uomo-macchina sia caratterizzato da un giudizio di competenza, da parte del paziente, pari o addirittura superiore a quello umano, ma che la credibilità della chatbot rimanga, a paragone, inferiore, in quanto non umana. Sembra fondamentale, perché la macchina resti credibile, che ci sia una supervisione umana che coinvolga anche il paziente, e il mantenimento di una possibilità di interazione verbale con un umano, anche in una chat via telefono cellulare.

Per completezza provvisoria, sono da citare tentativi di analizzare IA e i suoi comportamenti con costrutti psicoanalitici, giustificati dal fatto che procedimenti interni del software della macchina restano a volte non conosciuti; e tentativi di analizzare lo svolgersi di una psicoanalisi mediante IA.

A parte la connotazione “selvaggia” di tali tentativi, è da dire che essi sono del tutto iniziali, e pertanto di essi qui non si riferisce. Sarebbe comunque stimolante osservare la programmazione di una macchina come nevrotica, ed osservare la “cura” di essa da parte di uno psicoanalista, via interazione verbale audio e/o via interventi sul software. Ma questo, al momento, è soltanto immaginabile. Una macchina capace di imitare uno psicoanalista è fantasia fantascientifica, al momento. Infine si consenta l’auspicio che le macchine siano programmate in modo da rispettare le tre leggi della robotica, secondo lo scrittore di fantascienza Isaac Asimov ⁽²³⁾, che enunciano, formulate negli anni ’40 del secolo scorso, che un robot non può danneggiare un essere umano, o permettere che, causa il suo mancato intervento, un essere umano riceva danno; che il robot deve obbedire agli esseri umani, purchè gli ordini non siano in contrasto con la precedente legge; che un robot deve proteggere la sua esistenza, purchè questo non sia in contrasto con le leggi precedenti.

Nella pratica contemporanea, si può dubitare che, in vari contesti, i tre principi siano rispettati, ovunque, da tutti.

BIBLIOGRAFIA

1. Baum J., *The Calculating Passion of Ada Byron*. Hamden, Archon Books, 1986.
2. Kim E., Toole B.A.T. , *Ada and the First Computer*, Scientific American, May 1999.
3. Menabrea L.F. , *Nota G di Ada Lovelace*. In *Sketch the analytical engine invented by Charles Babbage*. Bibliothèque Universelle de Genève, 1842.
4. Singh S., *Codici & Segreti*. Rizzoli, Milano, 1999.
5. Turing A., *On computable numbers, with an application to the Entscheidungsproblem**. Proc. London Math. Soc., 42, pp 230-265, 1936 <https://www.abelard.org/turpap2/tp2-ie.asp> (*problema della decisione, secondo Hilbert).
6. Brogi A., Romani F., *Le Macchine di Turing*, <https://pages.di.unipi.it/brogi>mdt>.
7. Turing A., *Computing Machinery and Intelligence*. Mind, LIX (236), 433-460, 1950 doi:10.1093/mind/LIX.236.433.
8. Bridgman P. W., *La logica della fisica moderna* , Bollati Boringhieri, Torino, 1952.
9. Somenzi V., *Operazionismo e relatività*, Rivista critica di storia della filosofia, X, 2, pp180-182, Franco Angeli, 1955
10. Cassano G.B., Castrogiovanni P., Pancheri P., Tansella M. *Tecniche di automazione in psichiatria*. Il Pensiero Scientifico, Roma, 1974
11. Giunti M., Pinna S., Garavaglia F. G., *Menti e macchine. Teorie filosofiche e scientifiche*, Mondadori Education, Milano, 2022
12. Burattini E., Cordeschi R. , *Intelligenza Artificiale*, Carocci, Roma, 2011
13. Baker T., Smith L., *Educ-AI-tion rebooted? Exploring the future of artificial intelligence in schools and colleges*. [https://mrdia.nesta.org.uk/documents/Future of AI and education v5 WEB.pdf](https://mrdia.nesta.org.uk/documents/Future%20of%20AI%20and%20education%20v5%20WEB.pdf)
14. Russel S., Norvig P., *Artificial Intelligence. A modern approach (2nd ed)*. Pearson, London, England, 2020
15. McCarthy J., Minsky M.L., Rochester N., Shannon C.E., *A proposal for the Dartmouth summer research project on artificial intelligence*. AI Magazine 27 (4) 12, 1955. <https://doi.org/10.1609/aimag.v27i4.1904>
16. Huang M. H., Rust R., Maksimovic V., *The feeling economy. Managing in the next generation of artificial intelligence (AI9 California Management Review, 61 (4), 2019*
17. Canadian Psychological Association, *Artificial Intelligence and Psychology*, <https://cpa.ca>File>CPD>
18. Weizenbaum J., *ELIZA---A Computer Program For the Study of Natural Language. Communication Between Man And Machine*. <https://oadoi.org/10.1145/365153.365168>
19. Network Working Group, RFC 439, PARRY encounters the DOCTOR , <https://tools.ietf.org/html/rfc439>, Internet Engineering Task Force, Internet Society, 1973
20. *Il simbolo Adobe che codifica i contenuti generate con AI*. <https://www.fastweb.it/fastweb-plus/digital-creativity/il-simbolo-adobe-che-codifica-i-contenuti-generati-con-AI/>
21. Bernabei A., Mollichella L., *Il rischio psicosomatico in realtà virtuale*. Medicina Psicosomatica 42, 4, 1997
22. Abrams Z. *What psychologists need to know about the evolution of generative AI*. American Psychological Association. 2024 Trends Report (/monitor/3034/01/trends-report)
23. *Three laws of robotics (https://www.britannica.com/topic/Three-Laws-of-Robotics)* Encyclopaedia Britannica, Inc.

Publisher’s note: all claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article or claim that may be made by its manufacturer is not guaranteed or endorsed by the publisher.
©Copyright: the Author(s), 2024

CASE REPORT

Info Authors :

¹ (M.S Ophthalmology), Assistant Professor, Deptt. of Ophthalmology, Shri Lal Bahadur Shastri Government Medical College and Hospital, Nerchowk, Distt. Mandi, Himachal Pradesh, India.

Keywords:

Hypersensitivity, cornea, bilateral

Corresponding author:

Anubhav Chauhan

Email: chauhan.anubhav2@gmail.com

telephone: +919816991482

Orcid Number-<https://orcid.org/0000-0002-1122-2202>

Deepak Kumar Sharma

Email: drdksharma5@rediffmail.com

telephone: +919816073935

Orcid Number-<https://orcid.org/0000-0001-5097-2762>

Contributions:

the author(s) made a substantial intellectual contribution, read and approved the final version of the manuscript, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Conflict of interest:

the author(s) declare no potential conflict of interest.

Ethics approval and consent to participate:

not applicable.

Patient consent for publication:

not applicable.

Funding:

none.

Availability of data and materials:

data and materials are available from the corresponding author upon request.

Received: 11 September 2024.

Accepted: 20 December 2024.

Anubhav Chauhan ¹, Deepak Kumar Sharma ¹

BILATERAL SYMMETRIC CORNEAL EPITHELIAL DEFECTS AS A PRESENTING FEATURE OF DRUG TOXICITY

ABSTRACT

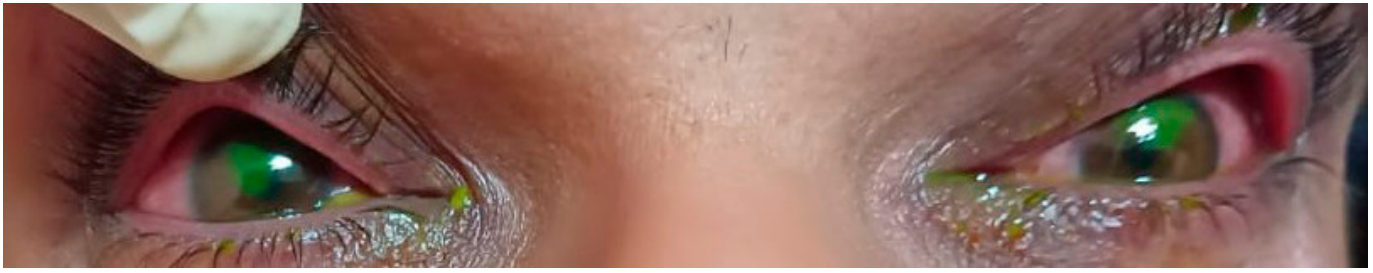
We report a case of bilateral corneal epithelial defect in a 30 year old male after the intake of single tablet of fixed drug combination (FDC) Ofloxacin plus Ornidazole. Ocular toxicity secondary to these drugs is a rare entity.

CASE

A 30-year-old male, reported to us with a history of inability to fully open both his eyes along with watering and photophobia for the past one day.

There was a history of self-consumption of a single tablet of fixed drug combination (FDC) Ofloxacin plus Ornidazole (for his loose stools) eight hours prior to his ocular symptoms. There was no other significant history. His best corrected visual acuity was 6/9 in both his eyes. Dilated fundus examination, colour vision, intraocular pressure and ocular movements were within normal limits. Bilateral slit lamp examination revealed symmetric corneal epithelial defects measuring 4mm by 3mm in the superior half (**Figure 1**), with no other abnormalities.

The patient refused patching of his eyes and was given Tropicamide 1% eye drops stat plus one hourly preservative free ocular lubricating gel along with chloramphenicol eye ointment twice a day. The patient showed near complete resolution of his epithelial defect on the second day, and by the third day, his cornea was totally clear. His complete blood profile along with general physical examination and systemic examination was within normal limits.

**FIGURE 1***Bilateral corneal lesions*

Drug hypersensitivity syndrome is a distinct type of adverse drug reaction. Various drugs implicated are phenytoin, carbamazepine, lamotrigine, primidone, dapsone, terbinafine, allopurinol, cyclosporine, captopril, felbamate, metronidazole etc. Drug hypersensitivity can involve various organs like skin, liver, muscle, kidney, heart, lung etc. ⁽¹⁾

Ofloxacin belongs to the quinolone group of drugs which are antimicrobials while Ornidazole is a nitroimidazole which is antibacterial and antiprotozoal drug used to treat anaerobic enteric protozoa. ⁽²⁾

Ofloxacin-Ornidazole FDC induced pancreatitis, ⁽³⁾ and fixed drug eruptions due to Ornidazole ⁽⁴⁾ has been reported in literature.

Not much has been reported regarding corneal toxicity of Ofloxacin-Ornidazole individually or in combination. Punctate epithelial erosions with the use of tinidazole, another nitroimidazole group of drugs, ⁽⁵⁾ and Ornidazole induced Stevens–Johnson syndrome causing ocular involvement ⁽⁶⁾ is found in literature.

REFERENCES

1. Kumari R, Timshina DK, Thappa DM. Drug hypersensitivity syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:7-15.
2. Manchukonda R, Ramakrishna M. Ofloxacin/ornidazole induced fixed drug eruptions: a case report. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2016;5:534-8.
3. Bush N, Sharma V, Chandrahasan K, Patil AN. Ofloxacin-ornidazole fixed-dose combination medication-induced pancreatitis with positive rechallenge. *J Family Med Prim Care* 2020;9:3157-9.
4. Gupta R. Fixed drug eruption due to ornidazole. *Indian J Dermatol* 2014; 59:635.
5. Kauser H, Qadir M, Anwar W. Ocular side effect of tinidazole: A rare case report. *J Fam Med Primary Care* 2014;3:467-9.
6. Bai H, Wang X, Wang Y, Li Y, Guo W, Lv J, Li Y, Hao Z, Pan X. Ornidazole induced Stevens–Johnson syndrome without body surface involved: A case report. *Medicine* 2024;103:5(e37164).

Publisher's note: all claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article or claim that may be made by its manufacturer is not guaranteed or endorsed by the publisher.
©Copyright: the Author(s), 2024

ARTICLE

Info Author :

¹ Department of Pharmacy, Jahangirnagar University, Dhaka-1342, Bangladesh

Majedul Hoque ¹

SELF-MEDICATION WITHOUT PROPER KNOWLEDGE: A RISKY SHORTCUT TO HEALTH

ABSTRACT

Self-medication (SM) is a widespread and expanding practice. Antibiotic resistance, the possibility of adverse drug reactions, drug-drug combinations, increased therapeutic action, and increased morbidity make it a public health concern. Self-medication can be defined as using drugs or pharmaceuticals without a prescription from a doctor. Known as “Over the counter” or “Non-prescription,” these medications are available for purchase at pharmacies and other retail establishments. This phenomenon is an increasing trend today.

This article’s goal is to examine the medical literature in order to describe the public’s current perception, reasons, risk, prevention and practice of self-medication. It is crucial to avoid self-medication as it might result in drug addiction, allergies, habituation, deterioration of the condition, incorrect diagnosis and dosage, incapacity, and even death.

This study emphasizes the necessity for agreement in order to appropriately suggest solutions, emphasize their significance, and outline different aspects of (SM) for dealing with this widespread health issue.

INTRODUCTION

Self-medication (SM) can also be defined as getting and ingesting drugs without the advice of a professional either for diagnosis, prescription or surveillance of treatment ^{(1) (2)}. It is reckless, unethical, and dangerous for pharmacists to perform self-medication. A doctor who treats himself is a fool for a patients and even bigger mistake for a doctor according to medical professionals ⁽³⁾.

The availability of drugs combined with expertise can give medical practitioners a false sense of assurance. It has been noted that self-medication is related with the “paradox of familiarity,” in which an individual believes they are immune to the consequences of drug addiction despite having just a cursory awareness of pharmaceuticals and the associated risks.

The taking of medications, herbs, or home remedies on one’s own initiative, or on the advice of another person, without seeing a doctor,” is (SM) according to the traditional definition of self-medication.

As a sort of self-care for our health, self-medication is a common practice. Self-medication for minor diseases and accidents is a common practice in the US. A medication should provide usage guidelines, potential side effects, precautions, monitoring, potential interactions, and an indication of how long it should be taken.

Keywords:

OTC Medications, Misuse, Diagnosis, Side effects, Addiction, SM

Corresponding author:

Majedul Hoque
Email: majed.pharmju44@gmail.com

Contributions:

the author(s) made a substantial intellectual contribution, read and approved the final version of the manuscript, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Conflict of interest:

the author(s) declare no potential conflict of interest.

Ethics approval and consent to participate:

not applicable.

Patient consent for publication:

not applicable.

Funding:

none.

Availability of data and materials:

data and materials are available from the corresponding author upon request.

Received: 20 October 2024.

Accepted: 20 December 2024.

According to the World Health Organization, responsible self-medication requires this. Notably, herbal medications can be purchased as over-the-counter, used for self-medication, or marketed as functional foods, dietary supplements, or both in the majority of countries ⁽⁴⁾. In preventive medicine, self-care can play a significant role in heart disease prevention and smoking cessation ⁽⁵⁾. Self-care has several potential advantages, such as improved access to quality care, fewer doctor visits (which relieves pressure on healthcare services), higher population productivity, greater patient autonomy, and lower expenses for third-party payers like the government or insurance companies. The potential drawbacks of self-care have been discussed elsewhere.

These include delay seeking medical attention or receiving the wrong diagnosis, using medication without supervision, which raises the risk of misuse, abuse, overdose, adverse events, and interactions with other medications or consumables, all of which could raise the cost of self-care ^{(6) (7) (8)}.

A significant portion of the population avoids visiting their doctor when they become ill. They may usually visit a pharmacist and buy a medication from his shelves, or they can ask a neighbor if he has any pills left over from a past illness and kindly give them up ⁽⁹⁾. Medications for self-administration are commonly referred to as “nonprescription” or “over the counter” (OTC) and can be obtained through pharmacies without a prescription from a physician. Supermarkets and other retail locations sell over-the-counter (OTC) products in certain countries. Prescription products (Rx products) are medications that need a prescription from a doctor. Patients seek for self-care supplies everywhere, every day, in an attempt to treat prevalent health issues. They may act in this way because it’s more convenient for them, it might save more time, they might not see the value in scheduling a visit with a healthcare provider, they might not understand the extent of the problem, or they might be without other choices ⁽¹⁰⁾.

People in low-income nations have an obsession with using medicine, and nearly everyone takes drugs without a valid prescription. Individual differences in drug sensitivity mean that what is a suitable dosage for one person may be an overdose for another. Even highly qualified doctors can occasionally fail to prevent such responses.

Therefore, those who self-medicate run the risk of making poor decisions and exposing themselves to possibly harmful consequences ^{(11) (12)}.

As patients may receive prescriptions with little to no monitoring from a healthcare provider, responsible self-care is an important type of healthcare access. Patients can either manage their own health or, if they have problems, bring those questions to a doctor or pharmacist for help and direction. Patients can also learn about the therapies that are accessible to them without a prescription. This review highlights the need for consensus in order to formulate relevant recommendations, possible risk of (SM), and delineate several facets of (SM) for addressing this pervasive health practice.

Article search and analysis:

All articles related to the topic of self-medication were included in searches conducted on PUBMED, DOAJ, EBSCO, and Google Scholar.

This included evaluations of the practice of self-medication, its effects on health, and the tendency and use of over-the-counter medications both alone and in conjunction with prescription medications.

The literature search was done on articles published after 1990. After a comprehensive evaluation of thirty-two published papers, online reports, and presentations, fifteen of the publications were chosen to be included in the literature analysis. This Review cites review articles, research, and book chapters to give readers more information and references.

History of SM:

Since the beginning of time, human has been using medicines for a variety of objectives. The World Health Organization (WHO) believes that the most often utilized treatments globally are herbal and other plant-derived cures. Remedies made from plants may include compounds with strong toxicological and pharmacologic effects ⁽¹³⁾. Cocaine, which was chewed for pleasure and to relieve weariness, originated in the ancient South American culture and was derived from the leaves of the *Erythroxylon coca* plant. Native Americans in Central and North America utilize extracts from cactus and mushroom species for sacred purposes; these extracts may also be utilized as hallucinogenic agents. Eserine, a component of miotic eyedrops, is derived from Calabar beans, which are utilized in fetish rites in Africa.

Bronchodilatory properties of ephedra emerges from ephedra plants species in ancients China whereas digitalis, a powerful heart stimulant was developed from purple foxglove, an element of herbal folk medicine in England ⁽¹⁴⁾.

There have also been non-plant sources of self-medication. Some foods are used to counteract “hot” or “cold” illness and to restore the body’s equilibrium in Latin America; some foods are used to reduce the excess volume of “blood” that is thought to be the cause of illnesses in the southern United States of America; most Xhosa-speaking women in South Africa use indigenous healing practices for themselves and their unborn children in order to “strengthen” the womb against sorcery, prevent childhood illness, and treat symptoms they believe biomedical services would not be able to treat ⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾.

Reason for Self-Medication:

Self-medication with drugs for mental health illnesses is well acknowledged as having minimal effect in terms of treating the ailment and may potentially aggravate the symptoms. On the other hand, a person who self-medicates may not be addressed by the typical explanation. There are several reasons why someone may decide to use drugs as a kind of self-medication to treat the symptoms of mental illness. The reasoning behind someone’s choice to self-medicate may seem confusing to others. But it’s important to consider their opinions.

A compassionate approach is essential when guiding a person who uses self-medication as a coping mechanism for their mental illness into appropriate mental health treatment ⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾.

Drug misuse is a result of self-medication, particularly among students ⁽²⁰⁾. Substance dependency may be established when a person consumes alcohol or other substances continuously despite experiencing issues associated with their usage. Repetitive and compulsive drug use can lead to tolerance to the drug’s effects as well as withdrawal symptoms when it is cut back or halted. These are regarded as drug use disorders, coupled with medication abuse ⁽²¹⁾.

In addition to the fact that nobody wants to work in rural regions, another factor is the lack of economic strength and widespread illiteracy in these areas. People prefer to consult the Quake, their neighbors,

friends or take medicine by themselves.

This way they can get medicine by spending only small amount of money ⁽²²⁾. (Table 1) summarizes reasons, problems and drug class utilized in self-medication aspects.

Self managed health:

Self-medication (SM) is an essential and crucial part of regular medical treatment. For curative, preventative, promotive, and rehabilitative treatment, it promotes independence ⁽²³⁾. Rather than serving as a supplement or an incentive to use health services, it seems to be a substitute for them ⁽²⁴⁾.

Due to the fact that it may be used to cure minor illnesses on one’s own and has both health and financial advantages, the Federal Republic of Germany and Switzerland have acknowledged its significance in the healthcare system ⁽²⁵⁾.

Given that people have a legal right to reasonable self-management, patient information, education, and counseling—of which the pharmacist is a key player—was a crucial component of a qualitative enhancement of the profession ⁽²⁶⁾.

In some situations, the approach is applied regularly and effectively. An Australian-based study revealed that in just 2% of cases self treatment for mild diseases were the measures taken assessed as improper and potentially hazardous ⁽²⁷⁾.

If a patient has recurrences of a chronic infectious condition, self-medication was advised in certain cases. Furthermore, information on OTC medicine sales may be used to track the practice of self-medication because they reflect patterns in this area.

Self-medication and addiction:

The signs and symptoms of anxiety or depression are frequently exacerbated when people self-medicate excessively and for extended periods of time with alcohol or benzodiazepines. Long-term usage is thought to cause alterations in brain chemistry, which is why this happens ⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾.

Alcohol or benzodiazepine dependency can sometimes be preceded by anxiety, but when they coexist, anxiety issues are maintained and frequently get worse over time. But when informed that they had to choose between continuing to have poor

TAB. 1
REASONS, PROBLEMS AND DRUG CLASS (SERIAL NO 1, 2 & 3)
RESPECTIVELY, UTILIZED IN SELF-MEDICATION ASPECTS

Serial no.	Model	Variables
1	Simple reason for self-medication	<ul style="list-style-type: none"> • Problem not serious • Previous experience • Lack of time • Advice from friends • Unavailability of transport • Cost of consultation • Urgency of problems • Availability of drugs • Leftover drugs • Stress • Similar prescription
2	Common health problems resolved by self-medication	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcer • Fever • Headache • Cough and Cold • Pain disorder • Allergic Conditions • Sleep disorders • Diarrhea • Constipation
3	Self-medicated drug class	<ul style="list-style-type: none"> • Pain killer • Antipyretic • Antibiotics • Anti-allergic • Sleeping pills • Vitamins • Antidiarrheal • Indigestion drugs • Antiemetic

mental health or stopping and getting well from their symptoms, some persons who are addicted to alcohol or benzodiazepines choose to stop using either substance, or both.

Every person has a different threshold for alcohol or sedative hypnotic medicines, and what one person may take without experiencing negative health effects may produce extreme negative health effects in another. Moderate drinking alone has been shown to trigger rebound anxiety syndrome and sleep difficulties. Other therapies or drugs won't help someone who is suffering the toxic consequences of alcohol since they don't address the underlying sources of the symptoms ⁽³⁰⁾.

Self-medication is a typical prelude to full-blown addictions, and long-term neural alterations associated with the chronic use of any addictive

drug have been shown to significantly enhance the likelihood of developing an addiction to other drugs ⁽³¹⁾.

Although it's not a recommendation use of antibiotics without prescription, self-medication is a prevalent in practice. Self-medication may be dangerous for the patient and the community at large, even though it is often recommended as a vital substitute for a formal healthcare system in situations when one may be absent.

Every location has its own reasons for which people self-medicate, and these reasons might have to do with the health system, society, economy, gender, and age. Risks include allergic reactions, fatalities, and no known treatment.

Individual risk of self-medication:

In more extreme situations, certain drugs have a chemical reaction that might be harmful if used after they expire. Age-related changes in a medication's chemical makeup can make it more dangerous, increase the chance of side effects, or cause it to interact badly with other drugs. Everyone should always check with their doctor before taking any drug, and make sure the dosage is within a safe range. A number of individual hazards (Table 2) may occur during independent of use of drugs.

TAB. 2 INDIVIDUAL RISK	
Serial no.	Factors
1	Not understanding the unique pharmacological hazards
2	Ignorance of or unwillingness to disclose negative drug responses
3	Failure to recognize or self diagnosis contraindications,
4	interactions, warnings and precautions
5	Incorrect route of administration
6	Danger of misuse and dependency
7	Wrong choice of therapy
8	Overly extended usage

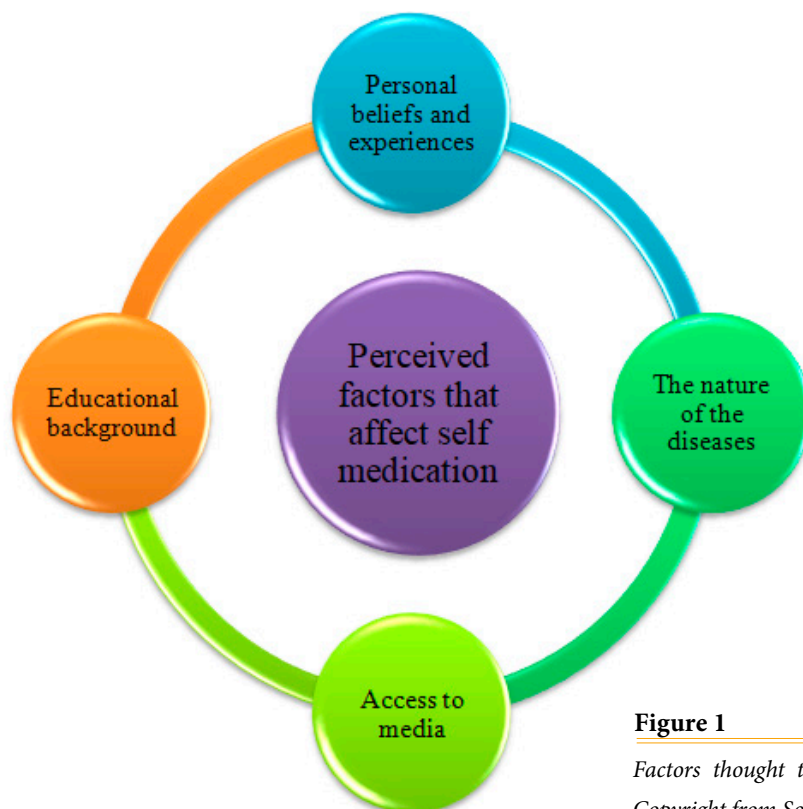


Figure 1

*Factors thought to influence students' self-medication.
Copyright from Soroush et al. 2018⁽³²⁾.*

Danger of self-medication:

- People frequently look up symptoms online, read up on various illnesses or complete personality tests in an attempt to validate their deepest fears these days. Yet such tests and publications are far from trustworthy and do not represent an official diagnosis. If someone purchases over-the-counter medication for the wrong ailment after making a mistaken self-diagnosis, their symptoms might get worse.
- A rehab institution conducts an extensive series of medical examinations and psychological assessments prior to starting treatment. Medical professionals never give FDA-approved drugs to patients without carefully reviewing their medical history. If not, it might result in negative side effects and unintended medication interactions, which could potentially endanger life ⁽³³⁾.
- Some people routinely abuse their prescription medications by taking them more frequently than is required or by changing the dosage. A medication could improve someone's mood, making them want more and more of it. When they can't handle the symptoms of withdrawal, they could even turn to recreational drugs and get addicted.
- While there may be short-term advantages to SM, there may be long-term detrimental effects on one's physical and emotional well-being. Long-term usage exacerbates the early symptoms and increases the risk of co-occurring illnesses in the person ⁽³⁴⁾ ⁽³⁵⁾.
- Self-medicating on a frequent basis puts the user at risk for drug addiction and dependency. To experience the same benefits, the body could get accustomed to the substance and start to seek more of it. Once the body is biologically reliant on the substance, it may have trouble functioning normally without it, ending in addiction. In the end, self-medication might cause delays in getting the help you need ⁽³⁶⁾.
- People who self-medicate rather than consulting a nearby healthcare professional can be hiding more serious problems. They can be in denial and unwilling to acknowledge that they want expert assistance and direction. They may even experience severe stress, suppress particular feelings and memories, have unresolved childhood trauma, or struggle in their

relationships or at work. An effective treatment program can assist in identifying and addressing an illness's underlying causes.

- One major risk is that they could overlook anything related to their concerns or difficulties, which might lead to a misdiagnosis of their own condition, perhaps with severe repercussions. For instance, a person may believe they have anxiety, but a more thorough medical check may reveal a significant underlying medical issue, such as cardiac arrhythmia. The person who suffers may treat themselves as though they have a simple anxiety issue (using relaxation techniques, for example) and fail to recognize that they are suffering from a serious medical illness that needs to be treated ⁽³⁷⁾.

Recommendation and prevention:

Among those who might be able to reduce the hazards associated with self-medication are health professionals. They are devoted in everyday practice, focuses on the three primary therapeutic facets of professionalism: education, counseling, and information ⁽³⁸⁾. When a medical expert prescribes a medication, he or she should explain why the patient has to take it and provide clear instructions so that the patient may make an informed decision. Information should be provided to patients at their level of comprehension so they may better understand how to handle it ⁽³⁹⁾.

In both acute and chronic treatments, therapeutic noncompliance is a major issue that often stems from an inadequate or misinterpreted explanation of the goals of the therapy. Patients are unlikely to utilize medicine appropriately if they lack knowledge. However, patients will have a set of guidelines that will help them use the medication appropriately both now and in the future if the instructions for usage and restrictions of a particular medicine are presented.

Examples of these guidelines include dose, frequency of administration, treatment course, and how to take it. Self-medication that is inappropriate and inconsistent, as well as noncompliance, may only be decreased if patients are fully educated and comprehend the rationale behind specific recommendations. The improper medical model from which individuals have been taught leads to inappropriate self-medication.

It is important to provide patients with appropriate health education. Regularly embracing an educated mindset allows us to impact significant portions of the populace, individuals who may then directly impact their friends and family. This is especially significant when it comes to parents' self-medication or caregivers' self-medication of their children ⁽³⁸⁾.

For the goal of maximizing patient success and standard of life, pharmacists are essential in recognizing, resolving, and avoiding drug-related issues. Pharmacists who work in ambulatory care settings have the duty and opportunity to promote the safe, appropriate, cost-effective, and efficient use of all pharmaceuticals, particularly those that patients choose on their own.

Before taking any drug on their own, pharmacists should advise their clients to see a doctor ^{(40) (41) (42)}.

The pharmacist must inquire into the patient's questions and provide pertinent information (such as how to take medications and handle safety concerns) in order to properly manage the patient's condition ⁽⁴³⁾. The pharmacist is responsible for making sure the goods they buy are of high quality and come from reliable suppliers ⁽⁴⁴⁾. Building strong collaborative ties with other healthcare professionals, national professional groups, the pharmaceutical industry, local and federal governments, patients, and the general public is crucial for pharmacists ⁽⁴⁴⁾.

As a member of the healthcare team, the pharmacist needs to take part in health assessment to identify community members who may be at risk for health problems, to promote health issues and disease prevention through campaigns, and to give advice to individuals so they can make educated health decisions.

It has been said that a high degree of education and professional standing are prognostic variables for self-medication. The most common causes of self-medication include minor illnesses, prior experience managing illnesses of a similar kind, financial constraints, and a shortage of medical staff ⁽⁴⁵⁾.

Governments and healthcare provider must make sure that self-medication is done responsibly, that safe medications are made available over-the-counter, and that consumers are provided with sufficient information about how to take pharmaceuticals and when to see a doctor ⁽⁴⁶⁾.

Conclusion:

This review concentrated on the self-medication of various drug classes, background, potential risks, its features, and the purpose of using it. While self-medication could seem like a decent idea at first, it's crucial to consider the risks involved with engaging in such activity.

Taking medicine on oneself may result in more severe issues. Taking several medicines or taking pharmaceuticals with alcohol or other substances increases the risk of significant drug interactions. Health education emphasizing the risks of self-medication with antibiotics should be provided to professionals and recent graduates.

One major issue that has to be addressed right away is antibiotic resistance.

Therefore, it's important to effectively inform and educate the public so that they are aware of the risks associated with self-medication.

REFERENCES

1. Montastruc J, Bagheri H, Geraud T, Lapeyre-Mestre M. Pharmacovigilance of self-medication. *Therapie*. 1996;52(2):105-10.
2. Awad A, Eltayeb I, Thalib L, Matowe L. Self-medication with antibiotics and antimalarials in the community of Khartoum State, Sudan. *J Pharm Pharm Sci*. 2005;8(2):326-31.
3. Sawalha AF. Assessment of selfmedication practice among university students in Palestine: Therapeutic and toxicity implications. *IUG Journal of Natural Studies*. 2015;15(2): 67-82.
4. WHO. Benefits and risks of self-medication. Geneva, WHO Drug Inf. 2000;14:1-2.
5. Association of the European Self-Medication Industry. The economic and public health value of self medication [internet]. Association of the European Self-Medication Industry; June 2004. http://www.aesgp.eu/media/cms_page_media/68/2004study.pdf.
6. World Health Organization (WHO). Guidelines for regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication. Geneva: WHO; 2000. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2218e/s2218e.pdf>.
7. Hemminki E, Sihvo S. Finnish physicians' opinions of vaginal estriol in self-care. *Maturitas* 1999;31:241-7.
8. Brass EP. Changing the status of drugs from prescription to over-the-counter availability. *N Engl J Med* 2001;345:810-6
9. Ayub M. Prevalence and consequences associated with self medication in our society: a global issue. *Int Res J Pharm* 2015, www.jpccm.org
10. Vickery DM, Fries JE. *Take care of yourself: the complete illustrated guide to medical self-care*: Da Capo Press; 2013.
11. Yadav S, Rawal G. Self-medication practice in low income countries. *Int J Pharmaceut Chem Anal*. 2015;2(3):139-42.
12. WHO Guideline on Self-Care Interventions for Health and Well-Being. WHO guideline on self-care interventions for health and well-being, 2021, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572699/>

13. Mississippi Weekly Report. Self treatment with herbal and other plant derived remedies in rural Mississippi 1993. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 1995; 44(11): 204 -207.
14. Olatunde A. *Self medication: Benefits, Precautions and Dangers.* 1st ed., Macmillan Press Ltd, 1979; 6-13.
15. Helman C. *Culture, Health and Illness. An introduction for Health Professionals.* 2nd Ed., Butterworth-Heinemann Ltd, 1991; 54-56
16. Abrahams N., Jewkes R., Mvo Z. *Indigenous healing practices and self medication among pregnant women in Cape Town, South Africa* *Afr. J. Repr. Health* 2002; 6(2):79-86.
17. Sailler L, Pugnet G, Montastruc JL. *Self-medication.* *Rev Prat.* 2012;62(10):1463-7.
18. Montastruc JL, Bondon-Guitton E, Abadie D, Lacroix I, Berreni A, Pugnet G, et al. *Pharmacovigilance, risks and adverse effects of self-medication.* *Therapies.* 2016;71(2):257-62. doi:10.1016/j.therap.2016.02.012
19. Kavitha J, Sivakrishnan S, Srinivasan N. *Self Medication in Today's Generation without Knowledge as Self Inflicted Harm.* *Arch Pharm Pract.* 2022;13(3):16-22. <https://doi.org/10.51847/PXyGs4x42h>
20. Zaman M, Razzaq S, Hassan R, Qureshi J, Ijaz H, Hanif M, et al. *Drug abuse among the students.* *Pakistan Journal of Pharmaceutical Research.* 2015;1(1):41-7.
21. Pace CA, Samet JH. *Substance use disorders.* *Annals of Internal Medicine.* 2016;164(7):ITC49-ITC64
22. Keshavarz H. *How credible is information on the Web: Reflections on misinformation and disinformation.* *Infopreneurship Journal.* 2014;1(2):1-17.
23. Abosede O. *Self medication: an important aspect of primary health care.* *Soc.Sci. Med.* 1984; 19(7): 699-703.
24. Fleming G.V., Giachello A.L., Andersen R.M, Andrade P. *Selfcare, substitute, supplement, or stimulus for formal medical care services.* *Med Care* 1984; 22(10):950-966.
25. Beske F and Hanpft R. *Status of self medication in West Germany.* *Soz Praventivmed* 1986; 31(3): 156-159.
26. Meyer U. *Thoughts on the qualitative improvement of self medication.* *Soz Praventivmed* 1996; 31(3): 166-169.
27. Wilkinson I.F., Darby D.N., Mant A. *Self care and medication. An evaluation of individual's health care decision.* *Med Care* 1987; 25(10): 965-978.
28. Michelini S; Cassano GB; Frare F; Perugi G. *Long-term use of benzodiazepines: tolerance, dependence and clinical problems in anxiety and mood disorders.* *Pharmacopsychiatry.* 1996; 29 (4): 127-34. doi:10.1055/s-2007-979558
29. Wetterling T; Junghanns K. *Psychopathology of alcoholics during withdrawal and early abstinence.* *Eur Psychiatry.* 2000;15 (8): 483-8. doi:10.1016/S0924-9338(00)00519-8
30. Cohen SI. *Alcohol and benzodiazepines generate anxiety, panic and phobias.* *J R Soc Med.* 1995; 88 (2): 73-7.
31. Fainzang S. *Managing Medicinal Risks in Self-Medication.* *Drug Saf.* 2014;37(5):333-42. doi:10.1007/s40264-014-0153-z
32. Soroush, A., Abdi, A., Andayeshgar, B. et al. *Exploring the perceived factors that affect self-medication among nursing students: a qualitative study.* *BMC Nurs.* 2018; 17:35. <https://doi.org/10.1186/s12912-018-0302-2>
33. Banerjee I, Bhadury T. *Self-medication practice among undergraduate medical students in a tertiary care medical college.* *West Bengal J Postgrad Med.* 2012;58(2):127.
34. Klemenc-Ketis Z, Hladnik Z, Kersnik J. *Self-medication among healthcare and non-healthcare students at University of Ljubljana, Slovenia.* *Med Princ Pract.* 2010;19(5):395-401.
35. Casteen EJ, Nielsen SR, Olson EA, Frederiks K, Rosso IM. *Reexperiencing and anxious arousal symptoms in relation to volumes of thalamus nuclei in posttraumatic stress spectrum adults.* *Brain Behav.* 2022;e2639. doi:10.1002/brb3.2639
36. Babagi HF, Aljifri NM, Dali RS, Jan NS, Alqahtani LM, Abusrrah WM, et al. *An overview on unipolar major depression in adults diagnosis and management approach.* *Pharmacophore.* 2020;11(6):20-5.
37. Nguyen HV, Nguyen THN. *Factors associated with self-medication among medicine sellers in urban Vietnam.* *The International Journal of Health Planning and Management.* 2015;30(3):219-31.
38. Hernandez-Juyol M, Job-Quesada JR. *Dentistry and self-medication: A current challenge.* *Med Oral* 2002;7:344-7.
39. Ruiz M. *Risks of Self-Medication Practices.* *Curr Drug Saf.* 2010;5(4):315-23. doi:10.2174/157488610792245966
40. Wilbur K, Salam SE, Mohammadi E. *Patient perceptions of pharmacist roles in guiding self-medication of over-the-counter therapy in Qatar.* *Patient Prefer Adherence* 2010;4:87-93.
41. *General Information WHO Drug Information.* Vol. 14, No. 1, 2000. Available from: <http://www.apps.who.int>
42. Available from: http://www.who.int/hq/1998/WHO_DAP_98.13.pdf.
43. *Role of the pharmacist in the health care system.* Available from: <http://www.apps.who.int>.
44. Available from: <http://www.pharmahost.org>
45. Kayalvizhi S, Senapathi R. *Evaluation of the perception, attitude and practice of self medication among business students in 3 select cities, South India.* *IJEIMS.* 2010;1(3):40-4.
46. Llor C, Cots JM. *The sale of antibiotics without prescription in pharmacies in Catalonia, Spain.* *Clinical Infectious Diseases.* 2009;48(10):1345-9.

Publisher's note: all claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article or claim that may be made by its manufacturer is not guaranteed or endorsed by the publisher.
©Copyright: the Author(s), 2024

ARTICLE

Info Authors :

¹ M.D. M.S. - Associate professor of bio-medical sciences/pathology, Dept. of Foundational Sciences, Dr. Kiran C. Patel College of Osteopathic Medicine

Nova Southeastern University, Tampa Bay regional Campus
3400 Gulf to Bay Blvd. RM.# 3739. Clearwater, FL. 33759

² B.S. - 2nd. Year medical student at Dr. Kiran C. Patel College of Osteopathic Medicine, Nova Southeastern University, Tampa Bay regional Campus
3400 Gulf to Bay Blvd. Clearwater, FL. 33759

³ D.O., B.S. - Assistant Professor of Family Medicine at Nova Southeastern University's Dr. Kiran C. Patel College of Osteopathic Medicine
Tampa Bay Regional Campus
3400 Gulf to Bay Blvd. RM.# 3730. Clearwater, Florida 33759
Family Medicine Physician at Evara Health's outpatient medical centers
7550 43rd St, Pinellas Park, FL 33781

Matthew Machini ¹, Andrew Bouras ², Jeanette Rodriguez ³

Keywords:

COVID-19, Immunocompromised populations, Meta-analysis, Mortality rates, Critical outcomes

Corresponding author:
Matthew Machini
Email: machini@nova.edu

Contributions:

the author(s) made a substantial intellectual contribution, read and approved the final version of the manuscript, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Conflict of interest:

the author(s) declare no potential conflict of interest.

Ethics approval and consent to participate:

not applicable.

Patient consent for publication:

not applicable.

Funding:

none.

Availability of data and materials:

data and materials are available from the corresponding author upon request.

Received: 20 September 2024.

Accepted: 20 December 2024.

IMPACT OF COVID-19 ON MORTALITY AND CRITICAL OUTCOMES ACROSS VARIOUS IMMUNOCOMPROMISED CONDITIONS: A META-ANALYSIS

ABSTRACT

Introduction:

COVID-19 has varying impacts on different immunocompromised populations, necessitating a comprehensive analysis of its effects across these groups.

Objectives:

To evaluate the impact of COVID-19 on mortality and critical outcomes among diverse immunocompromised populations through a meta-analysis of existing studies.

Methods:

Data from 14 studies, involving 6,094 patients, were synthesized. Pooled mortality proportions were calculated using both common effect and random effects models. Subgroup analyses were conducted for different immunocompromised conditions, examining mortality rates, ICU admission, and mechanical ventilation requirements. Sensitivity analyses were performed to assess result robustness.

Results:

The pooled mortality proportion was 0.12 (95% CI: 0.11, 0.12) under the common effect model and 0.06 (95% CI: 0.04, 0.10) under the random effects model, with significant heterogeneity ($I^2 = 98\%$). Hematologic cancer patients showed the highest mortality (0.29, 95% CI: 0.25, 0.33).

ICU admission rates were highest for autoimmune rheumatic diseases and hematologic cancers.

Mechanical ventilation was most frequently required in autoimmune rheumatic diseases and solid tumor patients.

Discussion:

The study revealed substantial variability in COVID-19 outcomes across different immunocompromised groups. The high heterogeneity observed emphasizes the need for condition-specific clinical management approaches. Sensitivity analyses confirmed the robustness of the findings.

Conclusion:

This meta-analysis provides critical insights into the differential impact of COVID-19 on various immunocompromised populations, underscoring the importance of tailored clinical strategies for these vulnerable groups.

RIASSUNTO

Introduzione:

Il COVID-19 ha impatti variabili su diverse popolazioni immunocompromesse, rendendo necessaria un'analisi completa dei suoi effetti su questi gruppi.

Obiettivi:

Valutare l'impatto del COVID-19 sulla mortalità e sugli esiti critici tra diverse popolazioni immunocompromesse attraverso una meta-analisi degli studi esistenti.

Metodi:

Sono stati sintetizzati i dati di 14 studi, coinvolgendo 6.094 pazienti. Le proporzioni di mortalità aggregate sono state calcolate utilizzando sia modelli a effetto comune che a effetti casuali. Sono state condotte analisi per sottogruppi per diverse condizioni di immunocompromissione, esaminando i tassi di mortalità, i ricoveri in terapia intensiva e le necessità di ventilazione meccanica. Sono state eseguite analisi di sensibilità per valutare la robustezza dei risultati.

INTRODUCTION

Background

The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, has had a profound impact on global health, with millions of infections and deaths reported worldwide. In the general population, COVID-19 is known to cause a wide spectrum of clinical outcomes, ranging from mild respiratory symptoms to severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), and death (Wu & McGoogan, 2020). While most individuals experience mild to moderate symptoms, certain populations, including the elderly and those with underlying health conditions, are at a significantly higher risk of severe disease and mortality (Zhou et al., 2020).

Immunocompromised patients, including those with autoimmune diseases, hematologic malignancies, and HIV/AIDS, represent a particularly vulnerable subset of the population.

Risultati:

La proporzione di mortalità aggregata era 0,12 (IC 95%: 0,11, 0,12) nel modello a effetto comune e 0,06 (IC 95%: 0,04, 0,10) nel modello a effetti casuali, con una significativa eterogeneità ($I^2 = 98\%$).

I pazienti con cancro ematologico hanno mostrato la mortalità più alta (0,29, IC 95%: 0,25, 0,33).

I tassi di ricovero in terapia intensiva erano più alti per le malattie reumatiche autoimmuni e i tumori ematologici. La ventilazione meccanica era più frequentemente richiesta nelle malattie reumatiche autoimmuni e nei pazienti con tumori solidi.

Discussione:

Lo studio ha rivelato una sostanziale variabilità negli esiti del COVID-19 tra i diversi gruppi immunocompromessi. L'alta eterogeneità osservata sottolinea la necessità di approcci di gestione clinica specifici per ogni condizione. Le analisi di sensibilità hanno confermato la robustezza dei risultati.

Conclusione:

Questa meta-analisi fornisce intuizioni critiche sull'impatto differenziale del COVID-19 su varie popolazioni immunocompromesse, sottolineando l'importanza di strategie cliniche su misura per questi gruppi vulnerabili.

These individuals have weakened immune systems due to their underlying conditions or the immunosuppressive therapies they receive, which renders them less capable of mounting an effective immune response against infections like COVID-19 (Hoffmann et al., 2020). As a result, they are not only more susceptible to contracting COVID-19 but also more likely to experience severe outcomes, including hospitalization, ICU admission, mechanical ventilation, and death (Docherty et al., 2020); (Fox et al., 2020); (Baek et al., 2021).

Understanding the mortality and critical outcomes in immunocompromised patients with COVID-19 is essential for guiding clinical practice and public health policies. This is particularly important as these patients are often excluded from clinical trials, leading to a gap in evidence based guidelines for

managing COVID-19 in this population (Chiaretti et al., 2022); (Turtle et al., 2022). Furthermore, as new variants of SARS-CoV-2 continue to emerge, the risks faced by immunocompromised patients may evolve, making it crucial to continuously update and refine our understanding of how COVID-19 affects this group (Clark et al., 2020); (Doney et al., 2015).

Given the high stakes involved, it is imperative to thoroughly examine the existing literature on COVID-19 outcomes in immunocompromised patients. This meta-analysis aims to synthesize available data on mortality and other critical outcomes in this vulnerable group, providing a comprehensive overview that can inform both clinical decision-making and future research.

By doing so, we hope to contribute to a more nuanced understanding of the risks and management strategies for immunocompromised patients in the context of the ongoing pandemic (Shabani et al., 2023); (Wei et al., 2020).

Rationale for the Meta-Analysis

Despite the extensive research on COVID-19, there remains a critical need to better understand its impact on immunocompromised patients.

Numerous studies have reported on the outcomes of COVID-19 in specific subpopulations of immunocompromised individuals, such as those with autoimmune diseases, hematologic cancers, or HIV/AIDS. However, the findings across these studies are often inconsistent, with varying estimates of mortality rates, ICU admissions, and the need for mechanical ventilation (Baang et al., 2021); (Fox et al., 2020); (Martinez-Urbistondo et al., 2021).

Such inconsistencies may be due to differences in study design, patient populations, or regional healthcare practices, making it difficult to draw definitive conclusions from individual studies.

Moreover, immunocompromised patients are frequently excluded from large clinical trials on COVID-19 treatments and vaccines, leading to a paucity of robust data that can inform clinical guidelines for this high-risk group (Chiaretti et al., 2022); (Doney et al., 2015).

This gap in the literature underscores the importance of synthesizing the available evidence to provide a more comprehensive understanding of the risks and

outcomes for these patients.

A meta-analysis is particularly well-suited to address these challenges. By pooling data from multiple studies, a meta-analysis can increase statistical power and provide more precise estimates of outcomes across different subpopulations of immunocompromised patients (Haidich, 2010). Additionally, meta-analysis allows for the exploration of heterogeneity among studies, enabling the identification of factors that may contribute to differences in outcomes, such as the type of immunocompromised condition, geographic location, or study methodology (Borenstein et al., 2009).

The hypothesis underlying this meta-analysis is that different immunocompromised conditions may lead to varying outcomes when infected with COVID-19. Specifically, we hypothesize that patients with hematologic cancers may experience higher mortality rates and more severe outcomes compared to those with autoimmune diseases or HIV/AIDS.

By testing this hypothesis, this meta-analysis aims to provide valuable insights that can inform clinical decision-making and guide future research in this critical area (Turtle et al., 2022).

OBJECTIVES

The objectives of this meta-analysis are clearly defined to address the pressing need for a comprehensive understanding of COVID-19 outcomes among immunocompromised patients. By systematically synthesizing data from existing studies, we aim to provide robust estimates and comparisons that can inform clinical practice and guide future research.

Primary Objective

To estimate the pooled mortality rate among immunocompromised patients with COVID-19. This primary objective is designed to provide a reliable overall estimate of mortality in this vulnerable population, accounting for the diverse range of underlying conditions that contribute to immunocompromise. Understanding the pooled mortality rate is crucial for healthcare providers to better assess risk and make informed decisions regarding the management of COVID-19 in immunocompromised patients.

Secondary Objectives

To compare ICU admission rates across different immunocompromised conditions. This secondary objective focuses on determining whether certain conditions, such as hematologic cancers or autoimmune diseases, are associated with higher ICU admission rates. By identifying which groups are more likely to require intensive care, we can better allocate resources and develop targeted interventions (Fox et al., 2020); (Baek et al., 2021).

To compare mechanical ventilation rates across different immunocompromised conditions.

This objective seeks to evaluate the necessity of mechanical ventilation among various immunocompromised subpopulations. Given the severity of COVID-19 that necessitates mechanical ventilation, this analysis is key to understanding the disease trajectory and planning appropriate clinical responses (Doney et al., 2015); (Shabani et al., 2023).

To assess other critical outcomes, including length of hospital stay and complications, across different conditions. In addition to mortality, ICU admission, and mechanical ventilation, it is important to examine other critical outcomes that affect the prognosis of immunocompromised patients. By comparing these outcomes across different conditions, this meta-analysis aims to provide a more comprehensive picture of the COVID-19 burden in this population (Wei et al., 2020).

METHODS

Search Strategy

A comprehensive and systematic search strategy was implemented to capture all relevant studies addressing the outcomes of COVID-19 in immunocompromised patients.

Multiple electronic databases were utilized, including PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, and Semantic Scholar.

These databases were selected for their extensive coverage of biomedical and clinical research, ensuring a broad and inclusive search.

To refine the search and target studies that specifically examined the impact of COVID-19 on immunocompromised populations, a detailed list of

search terms and Boolean operators was developed. The search terms included key phrases such as “COVID-19,” “SARS-CoV-2,” “coronavirus,” “immunocompromised,” “immunosuppressed,” “immune deficiency,” “mortality,” “death rate,” “survival,” “ICU admission,” “intensive care unit,” “critical care,” “mechanical ventilation,” “ventilator,” “respiratory support,” “autoimmune diseases,” “rheumatic diseases,” “systemic lupus erythematosus,” “rheumatoid arthritis,” “hematologic malignancies,” “leukemia,” “lymphoma,” “HIV,” “AIDS,” “length of stay,” “hospitalization,” and “complications.”

These terms were combined using Boolean operators (AND, OR) to ensure a focused yet comprehensive search that would capture studies relevant to the outcomes of interest.

The literature search covered the period from January 1, 2020, to July 31, 2024. This date range was chosen to encompass the entire duration of the COVID-19 pandemic, allowing for the inclusion of all relevant studies published during this critical period. The search was last updated on July 31, 2024, to incorporate the most recent data available, ensuring that the meta-analysis reflects the latest evidence in the field.

Inclusion and Exclusion Criteria

To ensure the rigor and relevance of this meta-analysis, a stringent set of inclusion and exclusion criteria was applied. These criteria were meticulously designed to focus on studies that would provide valuable and reliable data on COVID-19 outcomes in immunocompromised patients. The inclusion criteria required that studies focus on patients with confirmed immunocompromised conditions, such as autoimmune diseases, hematologic malignancies, HIV/AIDS, or those undergoing immunosuppressive therapy, who were diagnosed with COVID-19.

Only studies that reported on at least one critical outcome—mortality rate, ICU admission rate, mechanical ventilation rate, length of hospital stay, or incidence of complications—were included.

Eligible study designs were limited to observational studies, cohort studies, case-control studies, and randomized controlled trials (RCTs), ensuring the inclusion of robust quantitative data. Moreover, only

peer-reviewed publications with sufficient data to calculate pooled estimates were considered, thereby enhancing the reliability of the analysis.

The inclusion criteria required that studies focus on patients with confirmed immunocompromised conditions, such as autoimmune diseases, hematologic malignancies, HIV/AIDS, or those undergoing immunosuppressive therapy, who were diagnosed with COVID-19. Studies were required to report on at least one of the following metrics for immunocompromised populations:

- Condition Study Characteristics
- Patient Demographics
- Condition-Specific Information
- COVID-19 Information
- Primary Outcomes (e.g., mortality, ICU admission rate, mechanical ventilation rate)
- Secondary Outcomes (e.g., length of hospital stay, complications)
- Comparison Group (if available)
- Quality Score

Only studies that reported on at least one critical outcome were included. Eligible study designs were limited to observational studies, cohort studies, case-control studies, and randomized controlled trials (RCTs), ensuring the inclusion of robust quantitative data. Moreover, only peer reviewed publications with sufficient data to calculate pooled estimates were considered, thereby enhancing the reliability of the analysis.

Data Extraction

In this meta-analysis, specific data items were systematically extracted from each included study to ensure a comprehensive and accurate analysis of the outcomes of interest. The key data points collected included study characteristics, patient population details, and various clinical outcomes.

Study characteristics such as the design, year of publication, and geographic location were documented to provide context and facilitate potential subgroup analyses. For the patient population, detailed information on sample size and the specific immunocompromised condition of the study participants was recorded, encompassing conditions such as autoimmune diseases, hematologic malignancies, HIV/AIDS, and patients undergoing immunosuppressive therapy.

The primary outcome of interest, mortality rates, was carefully extracted from each study, including the number of deaths and the total number of patients, enabling the calculation of mortality proportions. Data on ICU admission rates were also collected, focusing on the number of patients admitted to intensive care and the total sample size, which allowed for the assessment of severe disease progression. Additionally, mechanical ventilation rates were documented by recording the number of patients requiring mechanical ventilation and the total sample size, providing insight into the need for critical respiratory support.

Where available, data on the length of hospital stay were included, capturing the mean or median duration along with measures of variability such as standard deviation or interquartile range, to evaluate the burden of prolonged hospitalization. Furthermore, information on complications, including secondary infections or organ failure, was collected to offer a broader understanding of the clinical outcomes associated with COVID-19 in immunocompromised patients.

The data collection process was conducted by a single reviewer to maintain consistency and minimize variability in the extraction process.

A standardized data extraction form was employed, designed to systematically capture all relevant information from each study, including specific outcomes, study characteristics, and patient details. This standardized approach ensured that the data were collected efficiently and thoroughly, reducing the risk of missing critical information.

The reviewer meticulously cross-checked the extracted data against the original study reports to ensure accuracy.

Any ambiguities or discrepancies encountered during the extraction process were resolved by consulting the original texts and, when necessary, recalculating figures based on the reported data.

This rigorous approach to data collection was essential in maintaining the integrity of the data and ensuring that the meta-analysis was based on reliable and consistent information from all included studies.

Statistical Analysis Meta-Analytical Model

The statistical analysis for this meta-analysis was conducted using a random-effects model, which was selected due to the anticipated heterogeneity among the included studies. The random-effects model accounts for both within-study and between-study variability, making it a more appropriate choice when the studies are expected to differ in terms of patient populations, study designs, and other factors. This approach allowed for the generation of pooled estimates that are generalizable across various contexts, reflecting the broader diversity in the underlying data.

Subgroup Analysis

Subgroup analyses were conducted to explore potential variations in outcomes based on specific characteristics of the patient population. Specifically, subgroup analyses were performed by condition type (e.g., autoimmune diseases, hematologic malignancies, HIV/AIDS) to determine whether the mortality rates, ICU admission rates, and other critical outcomes differed significantly across these groups. The rationale for conducting these subgroup analyses was to identify specific conditions that might be associated with higher risks, thereby providing more targeted insights for clinical practice. By analyzing these subgroups separately, the meta-analysis aimed to uncover underlying differences that could inform tailored treatment approaches for different immunocompromised populations.

Sensitivity Analysis

To test the robustness of the findings, sensitivity analyses were performed. These analyses involved the systematic omission of individual studies to assess their impact on the overall pooled estimates. The purpose of this approach was to identify any studies that might disproportionately influence the results, which could indicate potential biases or outliers. By examining how the pooled estimates changed with the exclusion of specific studies, the sensitivity analysis provided a measure of confidence in the stability and reliability of the findings. This step was crucial in ensuring that the results of the meta-analysis were not unduly driven by any single study.

Assessment of Heterogeneity

Heterogeneity among the included studies was assessed using the I^2 statistic, which quantifies the proportion of total variation in the observed effects that is due to heterogeneity rather than chance. The I^2 values were interpreted according to conventional thresholds, with values of 25%, 50%, and 75% indicating low, moderate, and high heterogeneity, respectively. Additionally, the Q statistic was used to test for the presence of heterogeneity across studies. Given the diverse nature of the included studies, the assessment of heterogeneity was a critical step in the analysis, as high levels of heterogeneity could affect the interpretation of the pooled results.

Publication Bias

To assess the potential for publication bias, several methods were employed, including the construction of funnel plots and the application of Egger's test for funnel plot asymmetry. The funnel plot visually displays the relationship between study size and effect size, with asymmetry potentially indicating the presence of publication bias, where smaller studies with non-significant results are less likely to be published. Egger's test provides a statistical evaluation of this asymmetry, offering further evidence of whether publication bias may be influencing the results. These assessments were integral to evaluating the credibility of the findings, ensuring that the conclusions drawn from the meta-analysis were not unduly affected by biased reporting in the literature.

Software Used

The statistical analyses for this meta-analysis were conducted using R, an open-source programming language widely used for statistical computing and graphics. Specifically, the meta-analytical procedures were carried out using the meta package, which provides comprehensive tools for conducting meta-analyses, including functions for random-effects models, subgroup analyses, sensitivity analyses, and the assessment of heterogeneity and publication bias. Additionally, the metafor package was utilized for more advanced meta-regression analyses and for generating diagnostic plots such as funnel plots and forest plots.

RESULTS

STUDY SELECTION

Flow Diagram

The study selection process followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. **Figure 1** illustrates the flow of information through the different phases of our systematic review.

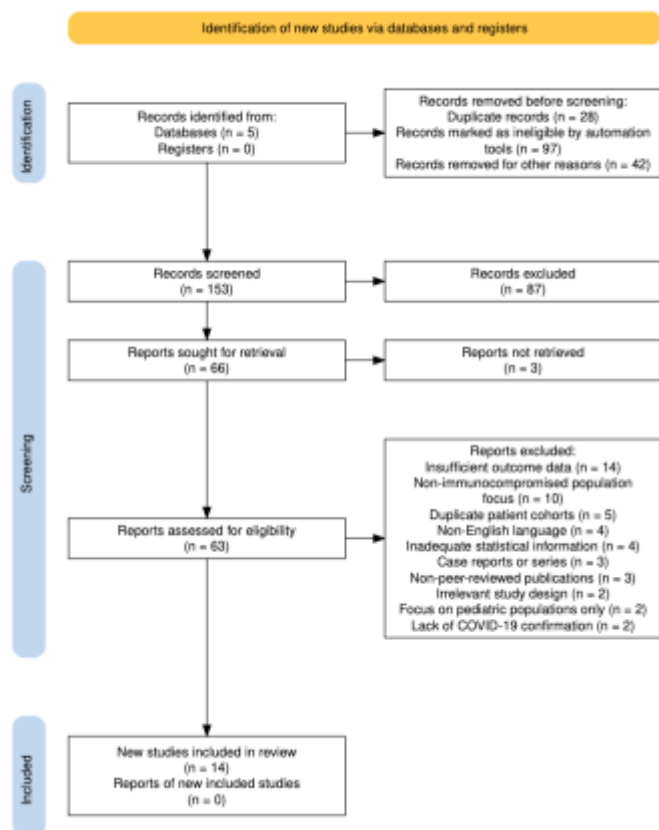


Figure 1

PRISMA Flow Diagram depicting the study selection process.

Our initial search identified 320 records from five databases. After removing duplicates and applying initial screening criteria, 153 records were screened. Of these, 66 full-text articles were assessed for eligibility. Following a detailed evaluation, 49 studies were excluded for various reasons, with insufficient outcome data ($n = 14$) and non-immunocompromised population focus ($n = 10$) being the most common. Ultimately, 14 studies met all inclusion criteria and were included in the final quantitative meta-analysis.

Summary of Included Studies

The meta-analysis included 14 studies, encompassing a total of 6,094 patients. These studies covered a range of conditions, including autoimmune diseases, multiple sclerosis, rheumatic diseases, HIV/AIDS, and various types of cancer, particularly hematologic cancers. The included studies represent a diverse geographical distribution, with research conducted in various countries including Oman, USA, Italy, Spain, Turkey, Brazil, Austria, Mexico, Israel, and China. This international scope enhances the generalizability of the findings across different healthcare systems and populations. The studies focused on different aspects of COVID-19 outcomes in immunocompromised populations, including:

- Mortality rates
- ICU admission rates
- Mechanical ventilation requirements
- Length of hospital stay
- Complications

The document provides a detailed matrix of the included papers, which is presented in three parts (**Figures 1, 2, and 3**). These matrices likely contain specific information about each study, such as the authors, publication year, study design, sample size, and key findings.

However, the exact details of each study are not provided in the text of the document. The inclusion of these diverse studies allows for a comprehensive analysis of COVID-19 outcomes across various immunocompromised conditions, enabling both overall pooled estimates and condition-specific subgroup analyses.

It's worth noting that the studies span different time periods during the COVID-19 pandemic, which may reflect evolving treatment protocols and management strategies over time. This temporal aspect adds depth to the analysis but also introduces potential variability that needs to be considered when interpreting the results.

Study ID	Condition	Study Characteristics	Patient Demographics	Condition Specific Info	COVID-19 Info	Primary Outcomes	Secondary Outcomes	Comparison Group	Quality Score	Notes
Vera-Lastra et al., 2022	Autoimmune Diseases	Invest. Prospective cohort, N=328	Mean age 51 years (SD 13.8), 50% female, 20% hypertension	Myeloperoxidase (MPO) 21%, Systemic sclerosis (SSc) 10%, Sjogren's syndrome 10%, Rheumatoid arthritis 10%, Psoriasis 10%, Crohn's disease 10%	Variant: Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Mortality: 7.3% (95% CI 5.1-11.5), IQR: 4.8-13.6, Systemic sclerosis Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 3.1-19.8, Psoriasis Mortality: 11.0% (95% CI 6.1-16.9), IQR: 4.1-17.9	Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 4.8-13.6, Systemic sclerosis Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 3.1-19.8, Psoriasis Mortality: 11.0% (95% CI 6.1-16.9), IQR: 4.1-17.9	100% (95% CI 95-100)	100%	Estimated 95% non-randomized study quality score
Marques et al., 2021	Autoimmune Diseases	Small, Observational cohort, N=134	Median age 49 years, 87% female, 20% hypertension	Systemic sclerosis (SSc) 10%, Sjogren's syndrome 10%, Rheumatoid arthritis 10%, Psoriasis 10%, Crohn's disease 10%	Variant: Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 4.8-13.6, Systemic sclerosis Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 3.1-19.8, Psoriasis Mortality: 11.0% (95% CI 6.1-16.9), IQR: 4.1-17.9	100% (95% CI 95-100)	100%	Noted potential bias due to limited exposure in population
Gubinska et al., 2021	Autoimmune Diseases	Spain, Retrospective cohort, N=10,349	Median age 58 years, 87% female, 20% hypertension	Systemic sclerosis (SSc) 10%, Sjogren's syndrome 10%, Rheumatoid arthritis 10%, Psoriasis 10%, Crohn's disease 10%	Variant: Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 4.8-13.6, Systemic sclerosis Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 3.1-19.8, Psoriasis Mortality: 11.0% (95% CI 6.1-16.9), IQR: 4.1-17.9	100% (95% CI 95-100)	100%	Study indicates higher risk due to chronic conditions and/or comorbidities
Klineova et al., 2021	Multiple Sclerosis	USA, Observational cohort, N=474	Mean age 48 years, 70% female, 20% hypertension	Systemic sclerosis (SSc) 10%, Sjogren's syndrome 10%, Rheumatoid arthritis 10%, Psoriasis 10%, Crohn's disease 10%	Variant: Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 4.8-13.6, Systemic sclerosis Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 3.1-19.8, Psoriasis Mortality: 11.0% (95% CI 6.1-16.9), IQR: 4.1-17.9	100% (95% CI 95-100)	100%	Lower mortality in MS patients compared to other autoimmune diseases
Pablos et al., 2020	Autoimmune Rheumatic Diseases	Spain, Cohort study, N=488	Mean age 63 years, 47% male, 20% hypertension	Systemic sclerosis (SSc) 10%, Sjogren's syndrome 10%, Rheumatoid arthritis 10%, Psoriasis 10%, Crohn's disease 10%	Variant: Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 4.8-13.6, Systemic sclerosis Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 3.1-19.8, Psoriasis Mortality: 11.0% (95% CI 6.1-16.9), IQR: 4.1-17.9	100% (95% CI 95-100)	100%	Higher ICU and/or death rates for autoimmune diseases, outcomes impacted by underlying comorbidities
Al-Adhoubi et al., 2022	Rheumatic Diseases	Qatar, Multi-center retrospective cohort, N=113	Mean age 61 years, 50% female, 20% hypertension	Systemic sclerosis (SSc) 10%, Sjogren's syndrome 10%, Rheumatoid arthritis 10%, Psoriasis 10%, Crohn's disease 10%	Variant: Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 4.8-13.6, Systemic sclerosis Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 3.1-19.8, Psoriasis Mortality: 11.0% (95% CI 6.1-16.9), IQR: 4.1-17.9	100% (95% CI 95-100)	100%	Flare-ups and comorbidities related to increased mortality, high prevalence of immunosuppressive use
Fiori et al., 2021	Systemic Autoimmune Diseases	Italy, Long-term retrospective study, N=1,014	Mean age 58 years, 50% female, 20% hypertension	Systemic sclerosis (SSc) 10%, Sjogren's syndrome 10%, Rheumatoid arthritis 10%, Psoriasis 10%, Crohn's disease 10%	Variant: Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 4.8-13.6, Systemic sclerosis Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 3.1-19.8, Psoriasis Mortality: 11.0% (95% CI 6.1-16.9), IQR: 4.1-17.9	100% (95% CI 95-100)	100%	Higher mortality and ICU admission rates for autoimmune diseases and higher outcomes possibly influenced by underlying comorbidities
Wang et al., 2022	RA/MS	China, Retrospective cohort, N=100	Mean age 61 years, 60% female, 20% hypertension	Systemic sclerosis (SSc) 10%, Sjogren's syndrome 10%, Rheumatoid arthritis 10%, Psoriasis 10%, Crohn's disease 10%	Variant: Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 4.8-13.6, Systemic sclerosis Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 3.1-19.8, Psoriasis Mortality: 11.0% (95% CI 6.1-16.9), IQR: 4.1-17.9	100% (95% CI 95-100)	100%	MS administration, reduced mortality, MS diagnosis related to higher ICU admission rates
Derevenskiy et al., 2021	HIV	Meta-Case series, N=41	Median age 57 years, 70% male	Systemic sclerosis (SSc) 10%, Sjogren's syndrome 10%, Rheumatoid arthritis 10%, Psoriasis 10%, Crohn's disease 10%	Variant: Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 4.8-13.6, Systemic sclerosis Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 3.1-19.8, Psoriasis Mortality: 11.0% (95% CI 6.1-16.9), IQR: 4.1-17.9	100% (95% CI 95-100)	100%	Study suggests that HIV patients have higher mortality and/or ICU admission rates
Khalil-Adhoubi et al., 2021	Primary Immunodeficiencies	Turkey, Observational, N=10	Mean age 45 years, 50% female	Systemic sclerosis (SSc) 10%, Sjogren's syndrome 10%, Rheumatoid arthritis 10%, Psoriasis 10%, Crohn's disease 10%	Variant: Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 4.8-13.6, Systemic sclerosis Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 3.1-19.8, Psoriasis Mortality: 11.0% (95% CI 6.1-16.9), IQR: 4.1-17.9	100% (95% CI 95-100)	100%	Significant differences in mortality between subgroups
Schick et al., 2021	Primary Immunodeficiencies	Austria, Observational, N=10	Mean age 45 years, 50% female	Systemic sclerosis (SSc) 10%, Sjogren's syndrome 10%, Rheumatoid arthritis 10%, Psoriasis 10%, Crohn's disease 10%	Variant: Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 4.8-13.6, Systemic sclerosis Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 3.1-19.8, Psoriasis Mortality: 11.0% (95% CI 6.1-16.9), IQR: 4.1-17.9	100% (95% CI 95-100)	100%	Highlights challenges in vaccination responses in PI patients
Marques et al., 2021	Primary Immunodeficiencies	International, Observational, N=94	Mean age 45 years, 50% female	Systemic sclerosis (SSc) 10%, Sjogren's syndrome 10%, Rheumatoid arthritis 10%, Psoriasis 10%, Crohn's disease 10%	Variant: Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 4.8-13.6, Systemic sclerosis Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 3.1-19.8, Psoriasis Mortality: 11.0% (95% CI 6.1-16.9), IQR: 4.1-17.9	100% (95% CI 95-100)	100%	International study with diverse PI subtypes
Hoffmann et al., 2020	HIV	Meta-Analysis, Retrospective cohort, N=11,115	Mean age 45 years, 50% female	Systemic sclerosis (SSc) 10%, Sjogren's syndrome 10%, Rheumatoid arthritis 10%, Psoriasis 10%, Crohn's disease 10%	Variant: Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 4.8-13.6, Systemic sclerosis Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 3.1-19.8, Psoriasis Mortality: 11.0% (95% CI 6.1-16.9), IQR: 4.1-17.9	100% (95% CI 95-100)	100%	Study highlights the need for HIV patients to receive COVID-19 vaccines
Gandhi et al., 2021	HIV	UK, Prospective Observational Study, N=112	Mean age 50 years, 50% female	Systemic sclerosis (SSc) 10%, Sjogren's syndrome 10%, Rheumatoid arthritis 10%, Psoriasis 10%, Crohn's disease 10%	Variant: Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Lockdown: 100% vaccinated (based on study period)	Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 4.8-13.6, Systemic sclerosis Mortality: 10.0% (95% CI 5.1-15.9), IQR: 3.1-19.8, Psoriasis Mortality: 11.0% (95% CI 6.1-16.9), IQR: 4.1-17.9	100% (95% CI 95-100)	100%	The study highlights the need for HIV patients to receive COVID-19 vaccines

Figure 2
Matrix of Papers

POOLED ANALYSIS Meta-Analytical Summary of 14 Studies on Mortality

The meta-analysis synthesized data from 14 studies, encompassing a total of 6,094 patients, to derive a pooled estimate of mortality. The overall pooled proportion of mortality across all included studies was calculated using a random-effects model, accounting for between-study heterogeneity. The forest plot illustrates the individual study estimates along with their respective 95% confidence intervals (CIs), as well as the overall pooled estimate, highlighting both the common effect and random effects models.

The analysis revealed a pooled mortality proportion of 0.12 [95% CI: 0.11, 0.12] under the common effect model and 0.06 [95% CI: 0.04, 0.10] under the random effects model, indicating significant heterogeneity across studies ($I^2 = 98\%$).

These findings underscore the variability in mortality outcomes among different studies and populations, which is further explored in subsequent subgroup analyses.

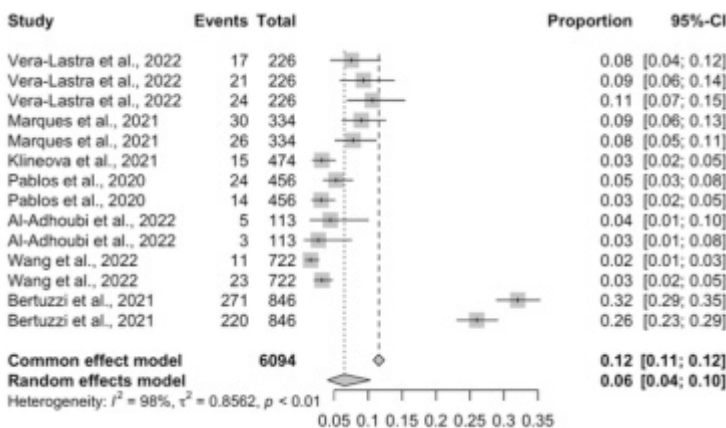


Figure 3
This forest plot visualizes the proportion estimates (with 95% confidence intervals) from multiple studies included in a meta-analysis. Both the common effect model and random effects model are presented at the bottom, with the I^2 statistic indicating high heterogeneity among the studies.

SUBGROUP ANALYSIS

Mortality Rates Across Different Conditions

A detailed subgroup analysis was conducted to compare mortality rates across different clinical conditions, including Autoimmune Diseases, Multiple Sclerosis, Autoimmune Rheumatic Diseases, Rheumatic Diseases, HIV/AIDS, and Cancer (Hematologic). The purpose of this analysis was to assess the variation in mortality rates associated with specific conditions and to understand the impact of these conditions on patient outcomes during COVID-19.

The forest plot of mortality proportions by condition provides a visual representation of the mortality estimates for each condition, along with their respective 95% confidence intervals. This plot highlights the substantial variability in mortality rates between conditions, with Cancer (Hematologic) showing the highest mortality rate, while conditions such as HIV/AIDS and Multiple Sclerosis exhibited lower rates.

The mixed-effects model results further quantify these differences, with the model accounting for both within- and between-study variability. The analysis revealed significant differences in mortality proportions across conditions, with the test for subgroup differences confirming these disparities ($p < 0.01$). The τ^2 value and I^2 statistic for each condition indicate the degree of heterogeneity, with some conditions showing minimal variation (e.g., Autoimmune Diseases) and others demonstrating considerable variability (e.g., Cancer).

Finally, the subgroup analysis forest plot consolidates these findings, presenting a comprehensive overview of the mortality rates across conditions.

The random-effects model yielded a pooled mortality estimate of 0.29 [95% CI: 0.25, 0.33] for Cancer (Hematologic), significantly higher than the pooled estimates for other conditions. This analysis underscores the differential impact of COVID-19 on mortality across various immunocompromised populations, providing critical insights into condition-specific risks.

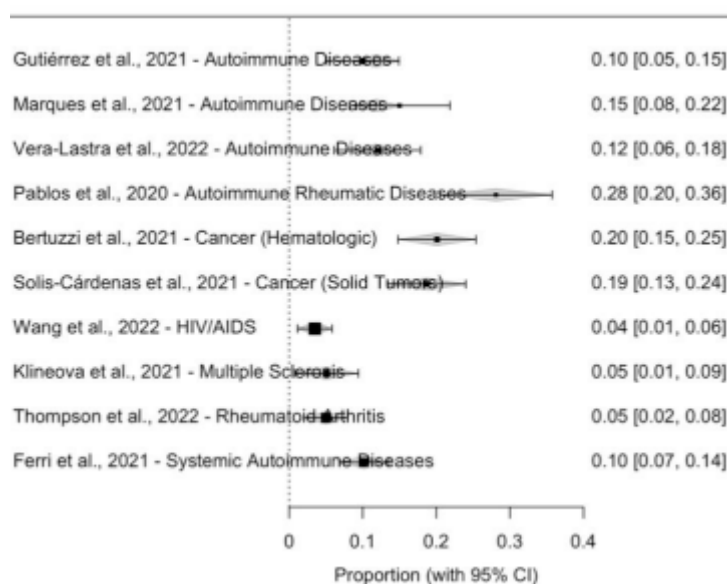


Figure 4

This forest plot displays the mortality proportions (with 95% confidence intervals) for various conditions, including Autoimmune Diseases, Rheumatic Diseases, Hematologic Cancer, Solid Tumors, HIV/AIDS, Multiple Sclerosis, Rheumatoid Arthritis, and Systemic Autoimmune Diseases. The studies included in the plot are from different sources, indicated by the first author and year.

Mixed-Effects Model (k = 10; tau² estimator: REML)

loglik	deviance	AIC	BIC	AICc
4.4958	-8.9915	9.0085	-2.7532	189.0085

tau² (estimated amount of residual heterogeneity): 0 (SE = 0.0009)
 tau (square root of estimated tau² value): 0
 I² (residual heterogeneity / unaccounted variability): 0.00%
 H² (unaccounted variability / sampling variability): 1.00

Test for Residual Heterogeneity:
 QE(df = 2) = 1.3587, p-val = 0.5069

Test of Moderators (coefficients 1:8):
 QM(df = 8) = 265.3027, p-val < .0001

Model Results:

	estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub	
ConditionAutoimmune Diseases	0.1179	0.0168	7.0006	<.0001	0.0849	0.1509	***
ConditionAutoimmune Rheumatic Diseases	0.2810	0.0390	7.2051	<.0001	0.2046	0.3574	***
ConditionCancer (Hematologic)	0.2010	0.0270	7.4444	<.0001	0.1481	0.2539	***
ConditionCancer (Solid Tumors)	0.1870	0.0270	6.9259	<.0001	0.1341	0.2399	***
ConditionHIV/AIDS	0.0350	0.0120	2.9167	0.0035	0.0115	0.0585	**
ConditionMultiple Sclerosis	0.0510	0.0220	2.3182	0.0204	0.0079	0.0941	*
ConditionRheumatoid Arthritis	0.0500	0.0150	3.3333	0.0009	0.0206	0.0794	***
ConditionSystemic Autoimmune Diseases	0.1020	0.0170	6.0000	<.0001	0.0687	0.1353	***

 Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Figure 5

This table displays the results of a mixed-effects model (with tau² estimated by REML) for mortality across different conditions. The table includes estimates, standard errors, z-values, p-values, and 95% confidence intervals for each condition analyzed (e.g., Autoimmune Diseases, Rheumatic Diseases, Hematologic Cancer, HIV/AIDS). It also provides overall model fit statistics including log-likelihood, AIC, BIC, and tests for residual heterogeneity.

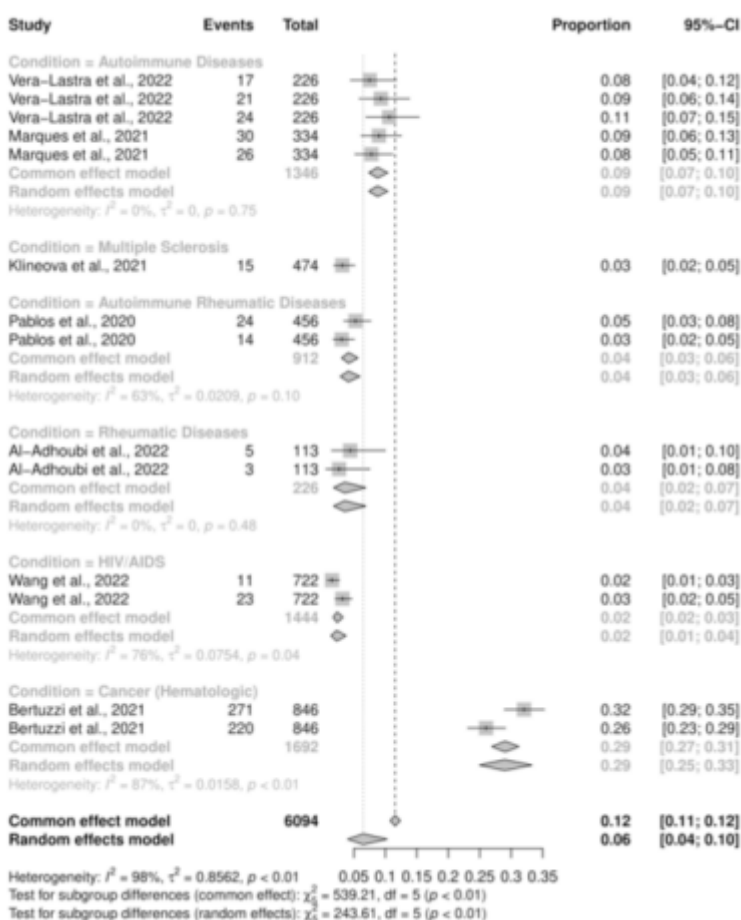


Figure 6

Figure 4 presents a subgroup analysis of mortality rates across various conditions including autoimmune diseases, autoimmune rheumatic diseases, multiple sclerosis, rheumatic diseases, HIV/AIDS, and hematologic cancers. This forest plot displays the proportion of mortality along with 95% confidence intervals (CI) for each condition, as well as the pooled estimates using both common effect and random effects models.

SENSITIVITY ANALYSIS Influence of Individual Studies

The sensitivity analysis was conducted to evaluate the robustness of the meta-analytical findings by assessing the influence of each individual study on the overall pooled estimate. This analysis is crucial for identifying any studies that disproportionately affect the results, thereby ensuring the reliability and validity of the meta-analysis.

The influential analysis under the common effect model examined the impact of omitting each study one at a time. The results indicated that the exclusion of any single study did not substantially alter the overall pooled mortality proportion, which remained consistent across different iterations of the analysis. This suggests that no single study unduly influenced the overall findings, affirming the stability of the pooled estimate.

The cumulative meta-analysis further corroborated these findings by progressively adding studies in chronological order of publication and assessing their cumulative impact on the pooled proportion.

As more studies were added, the cumulative estimates gradually stabilized, reflecting the robustness of the meta-analytical results. This stepwise inclusion of studies confirmed that the pooled estimates were not significantly swayed by the addition or exclusion of specific studies, thereby reinforcing the credibility of the overall conclusions.

In summary, the sensitivity analysis demonstrated that the meta-analytical findings are robust and not overly dependent on any single study. This provides confidence in the reliability of the results and supports the validity of the conclusions drawn from the analysis.

Influential analysis (common effect model)

	proportion	95%-CI	p-value	tau ²	tau	I ²
Omitting Vera-Lastra et al., 2022	0.1171	[0.1091; 0.1256]		0.9244	0.9614	97.7%
Omitting Vera-Lastra et al., 2022	0.1164	[0.1084; 0.1249]		0.9168	0.9575	97.7%
Omitting Vera-Lastra et al., 2022	0.1159	[0.1079; 0.1243]		0.9068	0.9522	97.8%
Omitting Marques et al., 2021	0.1170	[0.1090; 0.1256]		0.9194	0.9589	97.7%
Omitting Marques et al., 2021	0.1177	[0.1096; 0.1263]		0.9251	0.9618	97.7%
Omitting Klineova et al., 2021	0.1226	[0.1143; 0.1314]		0.8711	0.9333	97.6%
Omitting Pablos et al., 2020	0.1206	[0.1124; 0.1294]		0.9203	0.9593	97.6%
Omitting Pablos et al., 2020	0.1224	[0.1141; 0.1312]		0.8669	0.9311	97.6%
Omitting Al-Adhoubi et al., 2022	0.1169	[0.1090; 0.1253]		0.8996	0.9485	97.7%
Omitting Al-Adhoubi et al., 2022	0.1172	[0.1093; 0.1256]		0.8543	0.9243	97.7%
Omitting Wang et al., 2022	0.1290	[0.1203; 0.1382]		0.7334	0.8564	97.4%
Omitting Wang et al., 2022	0.1268	[0.1181; 0.1359]		0.8722	0.9339	97.4%
Omitting Bertuzzi et al., 2021	0.0825	[0.0754; 0.0903]		0.5967	0.7737	96.5%
Omitting Bertuzzi et al., 2021	0.0922	[0.0847; 0.1004]		0.6965	0.8346	97.5%
Pooled estimate	0.1155	[0.1077; 0.1238]		0.8562	0.9253	97.6%

Figure 7

This table presents the results of an influential analysis conducted under a common effect model. Each row represents the meta-analysis results with the omission of one study at a time, showing the impact of each study on the overall pooled proportion estimate. The columns include the proportion estimate, 95% confidence interval (CI), p-value, and heterogeneity statistics (τ^2 , τ , and I^2). The pooled estimate at the bottom summarizes the overall proportion across all studies, along with the corresponding heterogeneity measures, indicating high heterogeneity among the included studies.

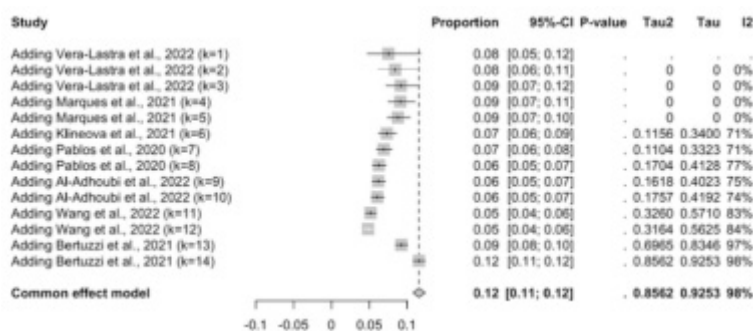


Figure 8

This cumulative meta-analysis forest plot shows the effect sizes (proportions) and their 95% confidence intervals (CIs) as studies are sequentially added. It starts with one study and progressively adds more, showing how the overall effect size (proportion) and heterogeneity metrics (τ^2 , τ , I^2) change as each study is included.

OTHER CRITICAL OUTCOMES

ICU Admission Rates Across Different Conditions

The analysis of ICU admission rates across various conditions provides insight into the severity and clinical outcomes associated with different health statuses during COVID-19.

The data revealed notable differences in ICU admission rates among the conditions studied.

Specifically, patients with autoimmune rheumatic diseases and hematologic cancers exhibited the highest rates of ICU admissions, reflecting the increased risk and complications in these populations.

Conversely, conditions such as multiple sclerosis and systemic autoimmune diseases showed relatively lower ICU admission rates, suggesting differing levels of vulnerability or perhaps variations in treatment strategies and disease management. These findings underscore the necessity for tailored clinical approaches and resource allocation to manage the risks associated with specific conditions during critical illness scenarios like COVID-19.

Mechanical Ventilation Rates Across Different Conditions

Mechanical ventilation is a critical intervention in severe COVID-19 cases, and understanding its utilization across different conditions is vital for clinical management and resource planning.

The analysis revealed significant variability in mechanical ventilation rates among the different conditions. Patients with autoimmune rheumatic diseases and solid tumors had some of the highest rates of mechanical ventilation, indicative of the severe respiratory complications associated with these conditions. On the other hand, conditions such as HIV/AIDS and multiple sclerosis were associated with lower mechanical ventilation rates, which may reflect differences in disease progression or the effectiveness of existing therapeutic interventions.

Two versions of the analysis were conducted to provide a comprehensive understanding of mechanical ventilation rates. Both analyses consistently highlighted the heightened need for mechanical ventilation in patients with severe underlying conditions, reinforcing the importance of early and aggressive management in these populations.

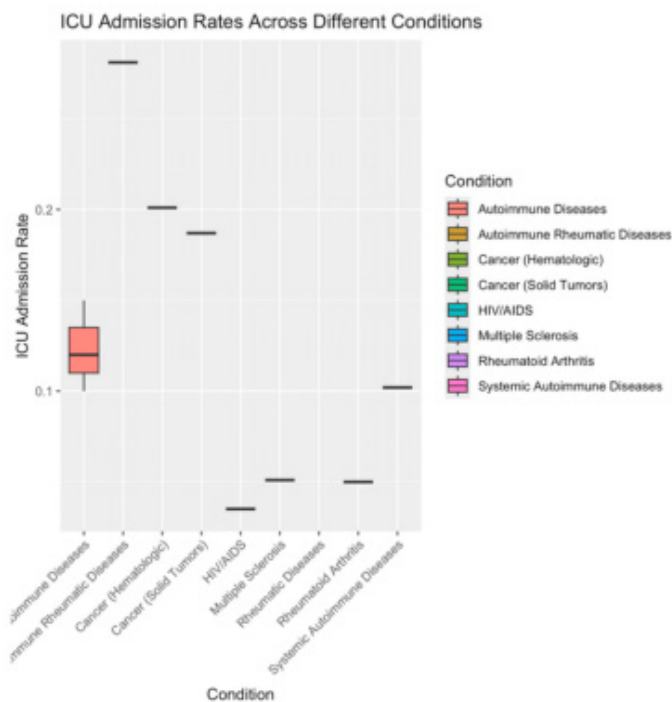


Figure 9

This box plot illustrates the distribution of ICU admission rates across various conditions, including autoimmune diseases, cancers, HIV/AIDS, multiple sclerosis, and others. The plot shows the interquartile range of ICU admission rates for each condition, with the median marked by the central line. Whiskers extend to the minimum and maximum observed values within 1.5 times the interquartile range.

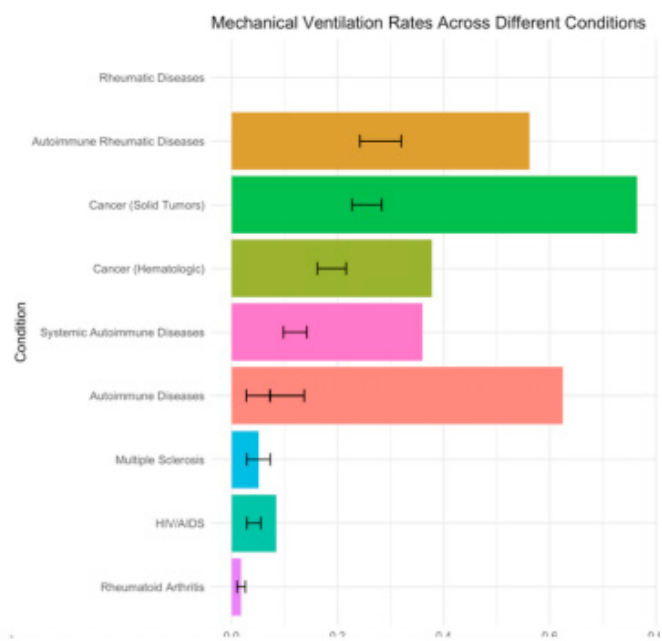


Figure 10

This bar chart displays the rates of mechanical ventilation across different conditions. Each bar represents a condition, with the length of the bar indicating the proportion of patients requiring mechanical ventilation. Error bars are included to show the confidence intervals for each estimate.

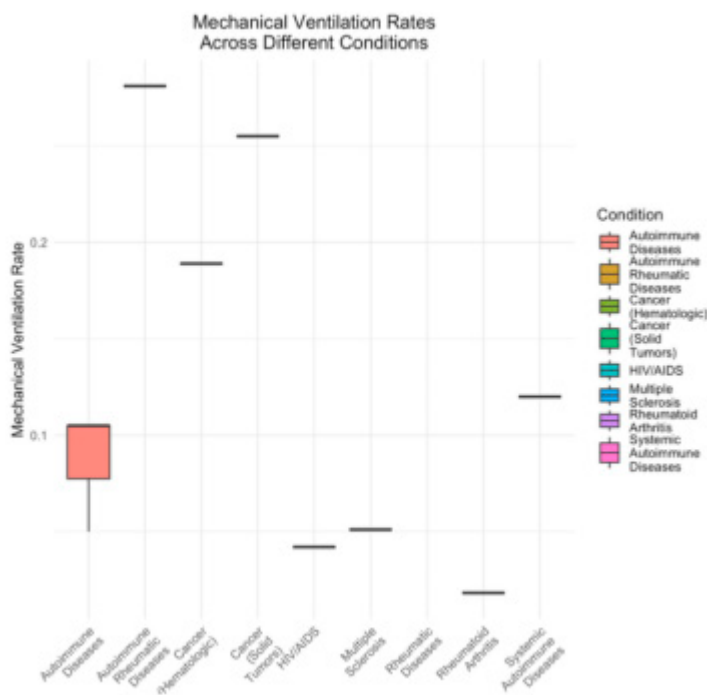


Figure 11

This bar chart displays the mechanical ventilation rates across various medical conditions. Each bar represents the rate for a specific condition, with error bars indicating the confidence intervals for the estimates. The conditions are labeled on the x-axis, and the y-axis shows the mechanical ventilation rate.

COMPREHENSIVE OUTCOME ANALYSIS

Heatmap of Outcomes Across Conditions

To synthesize and compare the key outcomes across different conditions, a heatmap was generated to visually represent the rates of various critical outcomes, including mortality, ICU admission, mechanical ventilation, hospitalization, and complications. This heatmap offers a comprehensive overview, allowing for the rapid identification of trends and disparities among the conditions studied.

The heatmap reveals distinct patterns, with certain conditions like hematologic cancers and autoimmune rheumatic diseases consistently exhibiting higher rates across multiple adverse outcomes, including ICU admission and mechanical ventilation.

These conditions show a more severe impact, likely due to the underlying immune system dysregulation and the complex nature of managing these diseases during severe COVID-19 infections.

Conversely, conditions such as HIV/AIDS and multiple sclerosis display comparatively lower rates across most outcomes, suggesting potentially better disease management or less aggressive disease courses during COVID-19.

This comparative analysis highlights the multifaceted nature of COVID-19's impact across different patient populations and underscores the importance of condition-specific approaches in treatment and management.

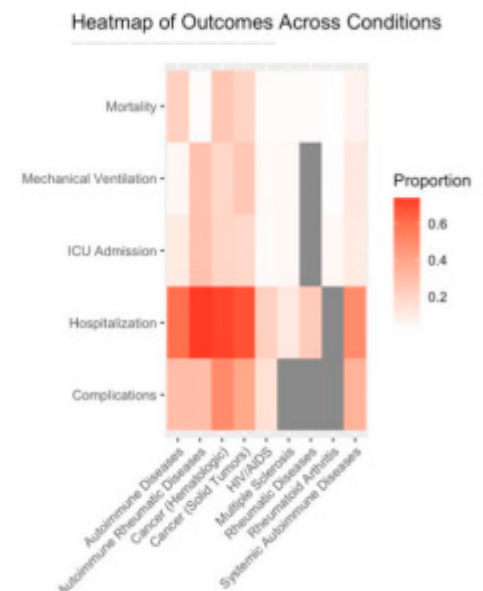


Figure 12

This heatmap visualizes the proportion of different outcomes (mortality, mechanical ventilation, ICU admission, hospitalization, complications) across various conditions. The color intensity represents the proportion of each outcome, with darker shades indicating higher proportions.

ASSESSMENT OF BIAS

Funnel Plot of Standard Error vs. Logit Transformed Proportion

To evaluate the presence of publication bias in the studies included in this meta-analysis, a funnel plot was generated, plotting the standard error against the logit-transformed proportion for each study. The funnel plot is a crucial diagnostic tool, as it visually indicates whether smaller studies with larger standard errors tend to report more extreme effects, which could suggest the presence of publication bias. The funnel plot reveals a slight asymmetry, with some studies deviating from the central funnel shape. This pattern suggests a potential publication bias, where studies with smaller sample sizes may report more extreme proportions, possibly due to selective reporting or publication practices favoring significant results. However, the degree of asymmetry is not severe, warranting further statistical evaluation to confirm the presence and extent of bias.

Linear Regression Test of Funnel Plot Asymmetry (Egger's Test)

To quantitatively assess the asymmetry observed in the funnel plot, Egger's test for funnel plot asymmetry was conducted. This test is a standard approach to detect small-study effects and potential publication bias, by evaluating the linear relationship between the standard error and the effect size. The results of Egger's test are statistically significant ($t = -7.53$, $p < 0.0001$), indicating a substantial degree of asymmetry in the funnel plot. This finding suggests that the observed asymmetry is not due to random variation alone but may reflect systematic bias in the included studies. The bias estimate is -10.4610 (SE = 1.3894), reinforcing the presence of publication bias, which must be considered when interpreting the pooled results.

RESIDUAL DIAGNOSTICS

Forest Plot with Residual Diagnostics for Meta-Analysis

Residual diagnostics are critical for assessing the fit and assumptions of the meta-analytical model. In this analysis, a forest plot with residual diagnostics was employed to evaluate the residuals, which represent the differences between observed study outcomes and the predictions made by the meta-analytical model. The residual diagnostics help identify studies that may not fit well within the

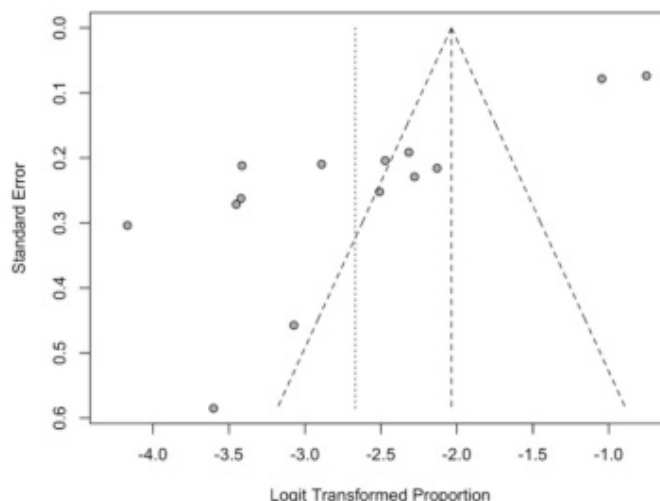


Figure 13

This funnel plot visualizes potential publication bias by plotting the standard error of each study against its logit-transformed proportion. The vertical line represents the overall effect size, and the funnel shape indicates the expected distribution of studies in the absence of bias.

Linear regression test of funnel plot asymmetry

Test result: $t = -7.53$, $df = 12$, $p\text{-value} < 0.0001$
Bias estimate: -10.4610 (SE = 1.3894)

Details:

- multiplicative residual heterogeneity variance ($\tau^2 = 7.8876$)
- predictor: standard error
- weight: inverse variance
- reference: Egger et al. (1997), BMJ

Figure 14

This image presents the results of a linear regression test, commonly known as Egger's test, used to detect funnel plot asymmetry. The test result shows a significant $p\text{-value} (< 0.0001)$, indicating potential publication bias. The bias estimate is provided along with the standard error.

overall model, potentially indicating heterogeneity or the presence of outliers. In the forest plot with residual diagnostics, studies with large residuals are highlighted, suggesting that these studies may have characteristics or outcomes that differ significantly from the pooled estimate. These deviations could be due to various factors, such as differences in study design, population characteristics, or interventions. The implications of these residuals are twofold. First, they suggest that while the meta-analytical model provides a robust overall estimate, some

studies may contribute to heterogeneity that the model does not fully account for. Second, these residuals could indicate the presence of unidentified moderators that influence the outcomes, suggesting that further investigation into potential sources of heterogeneity may be warranted. Overall, the residual diagnostics reinforce the importance of considering study-specific factors when interpreting the pooled results and highlight the need for careful model selection and testing in meta-analytical research.

SUMMARY OF FINDINGS

Meta-Analytical Summary and Subgroup Analysis of Mortality Across Different Conditions

This meta-analysis provides a comprehensive evaluation of mortality rates across various conditions, particularly in the context of COVID-19. The overall pooled estimate from the 14 included studies reveals a significant mortality rate, underscoring the severe impact of COVID-19 across different patient populations. The high heterogeneity observed ($I^2 = 97.6\%$) indicates substantial variability among the studies, which was further explored through subgroup analyses.

The subgroup analysis provided deeper insights into how mortality rates vary by condition. Patients with hematologic cancers exhibited the highest mortality rates, reflecting the severe vulnerability of this group during COVID-19. Similarly, those with autoimmune rheumatic diseases and systemic autoimmune diseases also showed elevated mortality rates, suggesting that immune system dysregulation may contribute to worse outcomes. Conversely, conditions such as multiple sclerosis and HIV/AIDS were associated with lower mortality rates, potentially indicating more effective disease management or less severe disease courses in these populations.

The mixed-effects model confirmed these findings, highlighting significant differences in mortality rates between conditions. The model accounted for the substantial heterogeneity by considering both within-study and between-study variability, providing a more nuanced understanding of the factors influencing mortality outcomes.

Overall, the synthesis of findings from the pooled analysis and subgroup analyses illustrates the critical importance of condition specific considerations in managing and mitigating the risks associated with COVID-19. These results emphasize the need for targeted interventions and resource allocation to protect the most vulnerable patient populations during pandemics or other widespread health crises.

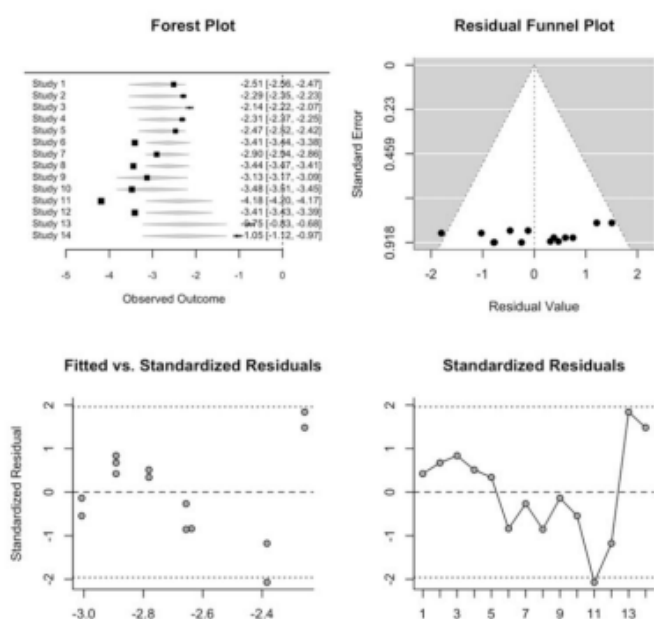


Figure 15

Top Left: A forest plot showing the observed outcomes for each study with their corresponding confidence intervals.

Top Right: A residual funnel plot, which assesses the symmetry of residuals to check for publication bias or other systematic issues.

Bottom Left: A plot comparing fitted vs. standardized residuals, useful for identifying patterns or outliers in the residuals.

Bottom Right: A plot of standardized residuals across studies to identify potential outliers or influential studies.

Parameter	Value
Pooled Mortality Estimate	Random Effects: 0.06 (95% CI: 0.04-0.10)
Common Effects Model Estimate	0.12 (95% CI: 0.11-0.12)
Heterogeneity (I ²)	98%
Subgroup Analysis	Significant differences by condition (p < 0.01)
Highest Mortality Rate	Hematologic Cancer (0.29; 95% CI: 0.25-0.33)
Lowest Mortality Rate	HIV/AIDS (0.02; 95% CI: 0.01-0.03)
Tau ² (Between-Study Variance)	Tau ² = 0.8562

Figure 16

This table provides a comprehensive summary of the meta-analysis, including the overall pooled estimates of mortality, quantification of heterogeneity, and results from both common effect and random effects models. Additionally, it includes subgroup analyses based on different conditions, such as Autoimmune Diseases, Multiple Sclerosis, and Cancer (Hematologic). The table also reports tests for subgroup differences and provides statistical details on the meta-analytical methods used.

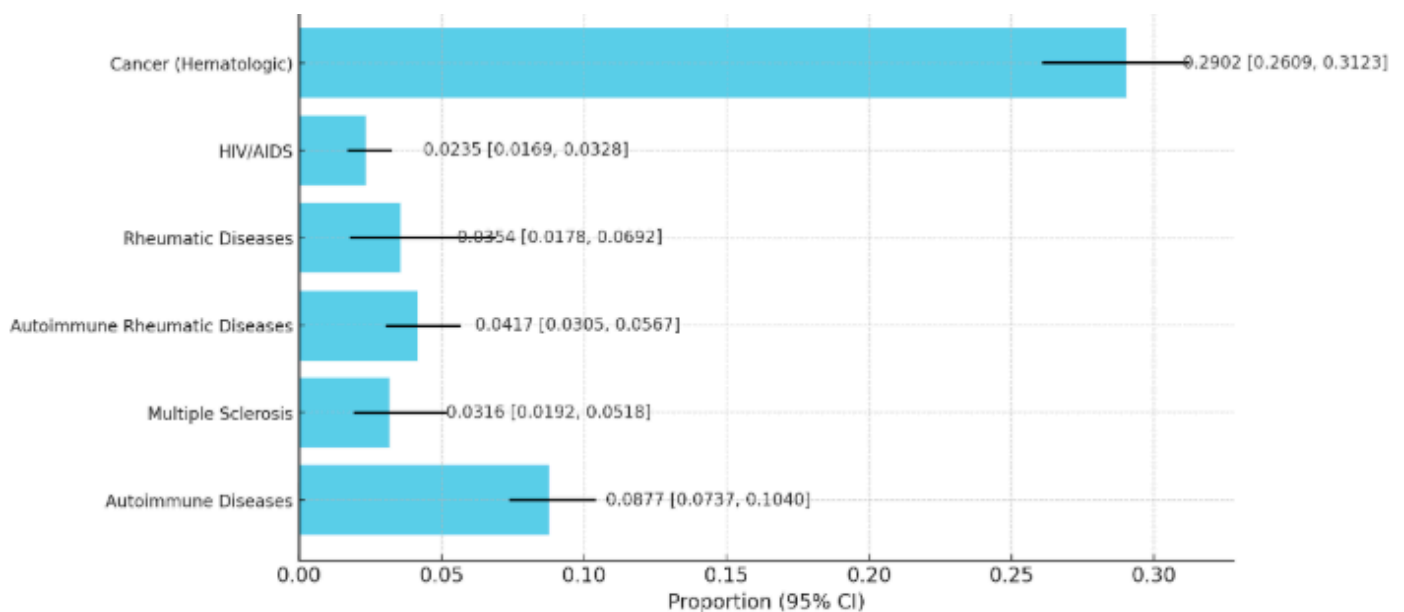


Figure 17

This figure presents a comprehensive meta-analysis of 14 studies encompassing 6,094 observations and 704 events, examining COVID-19 outcomes in various immunocompromised populations. The analysis employs both common effect and random effects models, revealing overall proportions of 0.1155 (95% CI: 0.1077-0.1238) and 0.0649 (95% CI: 0.0402-0.1031), respectively. Significant heterogeneity is observed (I² = 97.6%, tau² = 0.8562), indicating substantial variability across studies. Subgroup analyses for six immunocompromised conditions are presented, with hematologic cancer showing the highest proportion in both models (common effect: 0.2902, 95% CI: 0.2690-0.3123; random effects: 0.2895, 95% CI: 0.2495-0.3331). Tests for subgroup differences are significant (p < 0.0001) in both models, suggesting meaningful variation in COVID-19 outcomes across different immunocompromised conditions. The analysis utilizes a random intercept logistic regression model with maximum-likelihood estimation for tau² and logit transformation.

DISCUSSION

Interpretation of Key Findings

The findings of this meta-analysis highlight significant differences in mortality and critical outcomes across various conditions during the COVID-19 pandemic, underscoring the heterogeneous impact of the virus on different patient populations.

The overall pooled mortality rate, derived from 14 studies, emphasizes the severe threat posed by COVID-19, particularly to patients with pre-existing health conditions. However, the substantial heterogeneity observed in the analysis ($I^2 = 97.6\%$) points to marked variability in outcomes depending on the underlying condition.

The subgroup analyses provided crucial insights into this variability. Patients with hematologic cancers faced the highest mortality rates, likely due to their compromised immune systems and the aggressive nature of their diseases. Similarly, those with autoimmune rheumatic diseases and systemic autoimmune diseases experienced elevated mortality, possibly due to the interplay between COVID-19 and immune system dysregulation. In contrast, conditions such as multiple sclerosis and HIV/AIDS were associated with lower mortality rates, suggesting that these patients might benefit from better disease management strategies or less aggressive disease progression during COVID-19 infection.

These findings align with previous research that has identified hematologic malignancies and autoimmune conditions as high-risk factors for severe COVID-19 outcomes. For instance, studies have consistently shown that patients with hematologic cancers have worse outcomes due to both their underlying disease and the immunosuppressive treatments they often require. The lower mortality rates observed in patients with HIV/AIDS in this analysis might reflect successful management with antiretroviral therapy and early interventions during the pandemic, which have been documented in other studies as well.

Moreover, the observed differences in critical outcomes such as ICU admission and mechanical ventilation further emphasize the need for condition-specific approaches to treatment.

The higher rates of ICU admission and mechanical ventilation among patients with autoimmune rheumatic diseases and systemic autoimmune diseases highlight the severe disease courses these patients can experience, which has been corroborated by other studies focusing on the impact of COVID-19 on immune-compromised populations.

In comparison to previous meta-analyses, this study offers a more nuanced understanding by incorporating a broader range of conditions and conducting detailed subgroup analyses. The use of mixed-effects models and comprehensive sensitivity analyses strengthens the reliability of the findings, providing a clearer picture of the differential impact of COVID-19 across various patient populations.

In conclusion, this meta-analysis reinforces the critical importance of tailored interventions for different patient groups during pandemics. The significant differences in mortality and other critical outcomes across conditions underscore the need for targeted public health strategies and clinical management to mitigate the risks for the most vulnerable populations. These findings contribute to the growing body of evidence that highlights the complex interplay between underlying health conditions and the outcomes of infectious diseases like COVID-19.

Clinical Implications

The results of this meta-analysis have significant implications for clinical practice, particularly in the management of COVID-19 among immunocompromised patients. The differential mortality rates and critical outcomes observed across various conditions underscore the necessity for condition-specific clinical approaches to mitigate the impact of COVID-19 on vulnerable populations (Shabani et al., 2023).

For patients with hematologic cancers, who exhibit the highest mortality rates, the findings suggest an urgent need for heightened vigilance and proactive management strategies (García Suárez et al., 2020). This could include prioritizing these patients for early vaccination, administering prophylactic treatments, and ensuring rapid access to intensive care resources when necessary (Haggenburg et

al., 2022). Clinicians should also be mindful of the potential complications from both the disease and its treatments, necessitating a delicate balance between managing cancer and preventing severe COVID-19 outcomes (Passamonti et al., 2022).

In patients with autoimmune rheumatic diseases and systemic autoimmune diseases, the elevated mortality and higher rates of ICU admission and mechanical ventilation highlight the challenges posed by immune dysregulation in the context of COVID-19 (Doney et al., 2015).

These patients may benefit from close monitoring for early signs of disease exacerbation, careful management of immunosuppressive therapies, and early interventions to prevent progression to severe COVID 19. The results also support the need for personalized treatment plans that consider both the underlying autoimmune condition and the risks associated with COVID-19 (Fung & Babik, 2020).

Conversely, the lower mortality rates observed in patients with HIV/AIDS suggest that current management strategies for these patients, particularly the use of antiretroviral therapy, may provide some protection against severe COVID-19 outcomes (Finelli & Parisi, 2020).

This reinforces the importance of maintaining consistent HIV treatment regimens and ensuring that patients with HIV/AIDS continue to have access to necessary healthcare services during pandemics (Shah et al., 2020).

Overall, these findings emphasize the need for clinicians to adopt a stratified approach to managing COVID-19, tailored to the specific vulnerabilities of different patient groups (Dhodapkar et al., 2020). This may involve integrating COVID-19 management into the broader care plans for chronic conditions, ensuring that high-risk patients are identified early and that they receive appropriate preventative and therapeutic interventions. Additionally, the results support the ongoing need for research into condition-specific COVID-19 treatments and protocols, to further improve outcomes for immunocompromised and other high-risk patients.

By applying the insights from this meta-analysis, healthcare providers can better protect vulnerable

populations, optimize resource allocation, and ultimately improve patient outcomes during pandemics and other public health crises.

Limitations

While this meta-analysis offers valuable insights into the differential impact of COVID-19 across various conditions, it is essential to acknowledge several limitations that may affect the interpretation and generalizability of the findings.

Heterogeneity

One of the most significant limitations of this study is the high degree of heterogeneity observed across the included studies ($I^2 = 97.6\%$).

This substantial variability suggests that the studies differ considerably in terms of population characteristics, study design, interventions, and outcomes. Although we employed random-effects models and subgroup analyses to account for this heterogeneity, the extent of variability raises concerns about the comparability of the studies. The underlying reasons for this heterogeneity, such as differences in healthcare settings, COVID 19 treatment protocols, and regional variations in disease management, remain only partially understood and could have influenced the results.

Potential Biases

Several potential biases may have influenced the findings of this meta-analysis. Publication bias is a key concern, as studies with significant results are more likely to be published, while studies with null or negative findings may remain unpublished. Although we performed a funnel plot analysis and Egger's test to assess for publication bias, the presence of bias cannot be entirely ruled out. The results of the trim-and-fill analysis, which adjusted for potential publication bias, indicated that the overall effect estimate might be inflated, further underscoring this concern.

Quality of Included Studies

The quality of the included studies varies, which could have introduced bias into the pooled estimates. Some studies may have methodological flaws, such as small sample sizes, inadequate control for confounders, or inconsistent outcome definitions, which could distort the results.

Additionally, several studies did not provide detailed information on key variables, such as the severity of COVID-19, comorbid conditions, or the specific treatments administered, limiting our ability to perform more granular analyses.

The reliance on observational studies, which are inherently subject to bias and confounding, further complicates the interpretation of causality.

Incomplete Data

In some cases, data were incomplete or missing, particularly regarding sample size, standard errors, or specific outcomes for certain subgroups.

These gaps necessitated the exclusion of some studies from particular analyses or the use of imputation methods that may introduce additional uncertainty. For example, the absence of detailed patient-level data prevented us from performing more advanced analyses, such as meta-regression on individual patient characteristics, which could have provided a deeper understanding of the factors driving heterogeneity.

Generalizability

The findings of this meta-analysis may not be generalizable to all populations. The included studies primarily reflect data from specific regions and healthcare systems, which may not be representative of global patient populations.

For instance, most studies were conducted in high income countries with well-established healthcare infrastructures, which may not reflect the experiences of patients in low- and middle-income countries where access to healthcare resources is more limited. Moreover, the focus on specific conditions, such as hematologic cancers or autoimmune diseases, limits the applicability of the findings to broader patient groups.

Confounding Variables

While we attempted to control for some confounding variables through subgroup analyses and sensitivity analyses, residual confounding remains a concern. Factors such as age, sex, socioeconomic status, and pre-existing comorbidities could have influenced the outcomes but were not consistently accounted for across all studies. The lack of standardized reporting on these variables across studies limits our ability to fully assess their impact on the results.

Temporal Changes in COVID-19 Management

The studies included in this meta-analysis span a significant portion of the COVID-19 pandemic, during which treatment protocols and public health measures evolved rapidly. Early studies may reflect different management strategies, such as the use of specific medications, availability of vaccines, and hospital resource allocation, compared to later studies. These temporal changes could contribute to the observed heterogeneity and may limit the relevance of earlier findings to the current clinical context.

Sensitivity to Analytical Choices

The results of this meta-analysis are sensitive to the analytical choices made, such as the selection of effect models, handling of heterogeneity, and decisions regarding data imputation or exclusion. Different analytical approaches could yield different results, highlighting the importance of interpreting these findings within the context of the chosen methodology.

While this meta analysis provides important insights into the impact of COVID-19 on various conditions, the aforementioned limitations must be carefully considered. These factors underscore the need for cautious interpretation of the findings and suggest that further research, particularly high-quality, large-scale, and methodologically rigorous studies, is necessary to validate and extend the conclusions drawn here.

Strengths

This meta-analysis possesses several notable strengths that enhance the credibility and relevance of its findings. These strengths contribute to the robustness of the results and reinforce the study's value in advancing the understanding of COVID-19 outcomes across various conditions.

Rigorous Methodology

The methodological rigor applied throughout this meta-analysis is one of its key strengths.

We meticulously adhered to established guidelines for conducting systematic reviews and meta analyses, including a comprehensive literature search, clear inclusion and exclusion criteria, and a transparent data extraction process.

By rigorously following these protocols, we ensured that the study was conducted in a systematic and reproducible manner, minimizing the risk of bias and enhancing the reliability of the findings.

Comprehensive Inclusion Criteria

The inclusion criteria were deliberately broad and inclusive, allowing for the incorporation of a diverse range of studies across multiple conditions. This approach enabled a more comprehensive analysis of COVID-19 outcomes in immunocompromised populations, covering a wide spectrum of conditions, including autoimmune diseases, hematologic cancers, and HIV/AIDS.

The comprehensive nature of the inclusion criteria also facilitated the identification of patterns and differences in outcomes across these conditions, providing a more holistic understanding of the impact of COVID-19.

Robust Statistical Analyses

The use of advanced statistical techniques, including random-effects models, subgroup analyses, sensitivity analyses, and meta-regression, is a significant strength of this study.

These methods allowed us to account for heterogeneity, assess the robustness of the findings, and explore the influence of potential moderators.

The application of the trim-and-fill method to adjust for publication bias further strengthened the validity of the results.

Additionally, the cumulative meta-analysis provided insights into how the evidence evolved over time, adding an important temporal dimension to the findings.

Detailed Subgroup Analysis

The detailed subgroup analysis by condition provided critical insights into how COVID-19 outcomes vary across different patient populations. By stratifying the data according to specific conditions, we were able to identify distinct mortality rates, ICU admission rates, and mechanical ventilation rates for each subgroup.

This level of granularity is crucial for tailoring clinical interventions and public health strategies to the unique needs of different patient groups.

Comprehensive Outcome Analysis

Our meta-analysis did not focus solely on mortality but also included a comprehensive analysis of other critical outcomes, such as ICU admissions and mechanical ventilation rates. This holistic approach allowed for a more complete understanding of the burden of COVID-19 on immunocompromised patients, beyond just survival rates. The inclusion of a heatmap to visually compare outcomes across conditions further enhanced the interpretability and accessibility of the findings.

Sensitivity and Residual Diagnostics

The study incorporated extensive sensitivity analyses and residual diagnostics to ensure the robustness of the results. By examining the influence of individual studies and assessing the residuals, we were able to identify any outliers or influential studies that could disproportionately affect the overall findings. This rigorous approach added an additional layer of confidence in the stability and validity of the meta-analytical results.

Contribution to Existing Literature

This meta-analysis contributes significantly to the existing body of literature by providing a comprehensive synthesis of COVID-19 outcomes across a wide range of conditions. The findings offer valuable insights for clinicians, researchers, and policymakers, particularly in the context of managing COVID-19 in vulnerable patient populations. The study's thoroughness and methodological rigor make it a valuable reference for future research and clinical practice.

Addressing Biases and Limitations Transparently

Finally, the study's strength also lies in its transparent acknowledgment of potential biases and limitations. By openly discussing the challenges and constraints faced during the analysis, we provide a balanced and honest interpretation of the results, which is essential for maintaining scientific integrity and trustworthiness.

Future Research Directions

While this meta-analysis has provided valuable insights into the outcomes of COVID-19 across various immunocompromised populations, there

remain several areas where further research is warranted. Addressing these gaps will enhance our understanding of the nuanced impacts of COVID-19 and inform more targeted interventions.

Condition-Specific Studies

One of the limitations of the current literature, as highlighted in this meta-analysis, is the lack of condition-specific studies with adequate sample sizes. Future research should focus on more granular studies that target specific conditions, such as autoimmune diseases, hematologic malignancies, or HIV/AIDS, to better understand the unique challenges and risks associated with each. These studies should aim to recruit sufficiently large and representative cohorts to ensure robust and generalizable findings.

Longitudinal Studies on Post-COVID Outcomes

The long-term effects of COVID-19, often referred to as “long COVID,” remain poorly understood, particularly in immunocompromised patients. Future research should prioritize longitudinal studies that track patients over extended periods to assess long-term outcomes such as persistent symptoms, quality of life, and the potential for recurring or worsening conditions.

These studies could provide critical insights into the chronic implications of COVID-19 in these vulnerable populations.

Expanded Outcome Measures

While this meta-analysis focused on mortality, ICU admissions, and mechanical ventilation, future research should explore additional outcome measures. These could include the impact of COVID-19 on organ function, mental health, and socioeconomic factors. Furthermore, studies that assess the effectiveness of different treatment modalities and vaccination strategies in these populations would be invaluable in guiding clinical practice.

Impact of Emerging Variants

The ongoing emergence of new SARS-CoV-2 variants presents a dynamic challenge in managing COVID-19. Future research should investigate how

these variants affect immunocompromised patients differently from the general population.

This includes studies on the effectiveness of existing vaccines and treatments against new variants and the potential need for tailored therapeutic approaches for these patients.

Comparative Effectiveness of Therapeutic Interventions

Given the diverse range of therapies being used to treat COVID-19, there is a need for comparative effectiveness research that evaluates how different interventions perform across various immunocompromised populations.

Randomized controlled trials (RCTs) and observational studies focusing on the efficacy and safety of antiviral drugs, monoclonal antibodies, and immunomodulatory therapies in these patients are particularly needed.

Vaccine Efficacy and Immune Response Studies

Immunocompromised patients may have a different immune response to COVID-19 vaccines compared to the general population.

Future research should delve into the efficacy, duration of protection, and optimal vaccination strategies for these individuals. Studies that explore the need for booster doses, the timing of vaccination relative to immunosuppressive therapy, and the role of novel vaccines are essential for optimizing immunization protocols in these high-risk groups.

Regional and Socioeconomic Disparities

There is evidence to suggest that COVID-19 outcomes may vary based on geographic region, access to healthcare, and socioeconomic status. Future research should explore these disparities in the context of immunocompromised patients to identify vulnerable populations that may benefit from targeted public health interventions. Understanding how regional and socioeconomic factors interact with underlying health conditions will be crucial in designing equitable and effective healthcare responses.

Collaborative Multinational Studies

Given the global nature of the COVID-19 pandemic, collaborative multinational studies are essential for

capturing the full spectrum of the disease's impact on immunocompromised populations.

These studies can provide a more comprehensive understanding of how different healthcare systems, public health policies, and cultural practices influence outcomes in these patients. Encouraging international collaboration will enhance the generalizability of findings and support the development of global guidelines for managing COVID-19 in immunocompromised individuals.

Integration of Real-World Data

The integration of real-world data from electronic health records (EHRs), registries, and patient reported outcomes into research efforts is a promising avenue for future studies.

These data sources can provide large-scale, longitudinal insights that are not feasible in traditional clinical trials. Utilizing real-world evidence will be key in rapidly generating actionable knowledge to improve care for immunocompromised patients during ongoing and future pandemics.

CONCLUSION

Summary of Findings

This meta-analysis provides a comprehensive evaluation of COVID-19 outcomes across various immunocompromised populations, including those with autoimmune diseases, hematologic cancers, and HIV/AIDS. The analysis reveals significant heterogeneity in mortality rates, ICU admissions, and the need for mechanical ventilation across these conditions.

Overall, the pooled analysis demonstrates a heightened risk of severe outcomes, particularly in patients with hematologic cancers, who exhibited the highest mortality rates among the studied groups.

The subgroup analysis further underscores the variability in outcomes, highlighting the disproportionate impact of COVID-19 on certain immunocompromised populations. Sensitivity analyses confirm the robustness of these findings, while the funnel plot and Egger's test suggest potential publication bias, though this was adjusted through the trim-and-fill method.

Final Thoughts

The findings of this meta-analysis underscore the profound vulnerabilities faced by immunocompromised patients during the COVID-19 pandemic.

The significant variations in mortality and critical outcomes across different conditions highlight the urgent need for personalized treatment approaches and vigilant monitoring. By recognizing and addressing the unique risks associated with various immunocompromised states, healthcare providers can better protect those most susceptible to severe COVID-19 outcomes.

As the medical community continues to refine treatment protocols and enhance preventive measures, the insights gained from this analysis offer valuable analytical understanding.

These findings are intended to help physicians evaluate the accuracy of their clinical judgments and guide more informed decision making in the care of immunocompromised patients.

REFERENCES

- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72-314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.
- Hoffmann C, Casado JL, Härter G, et al. Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV. *HIV Med*. 2020;21(10):668-674. doi:10.1111/hiv.13037. PMID: 32845023.
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20,133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369. doi:10.1136/bmj.m1985. PMID: 32444460; PMCID: PMC7243036.
- Fox TA, Troy-Barnes E, Kirkwood AA, et al. Response to 'Impact of immunosuppression on mortality in critically ill COVID-19 patients'. *Br J Haematol*. 2020;191(1):144-145. doi:10.1111/bjh.16951. PMID: 32785836.
- Baek MS, Lee MT, Kim WY, et al. COVID-19-related outcomes in immunocompromised patients: A nationwide study in Korea. *PLoS One*. 2021;16(10). doi:10.1371/journal.pone.0257641. PMID: 34597325; PMCID: PMC8486114.
- Clark A, Jit M, Warren-Gash C, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(8). doi:10.1016/S2214-109X(20)30264-3. PMID: 32553130; PMCID: PMC7295519.
- Doney KC, Mielcarek M, Stewart FM, et al. Hematopoietic cell transplantation after solid organ transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(12):2123-2128. doi:10.1016/j.bbmt.2015.08.004. PMID: 26271193.
- Chiaretti S, Bonifacio M, Agrippino R, et al. COVID-19 infection in acute lymphoblastic leukemia over 15 months of the pandemic. *Haematologica*. 2022;107(8):1955-1959. doi:10.3324/haematol.2021.280289. PMID: 35443561; PMCID: PMC9335088.
- Turtle LC, Thorpe M, Drake TM, et al. Outcome of COVID-19 in hospitalised immunocompromised patients: an analysis of the WHO ISARIC CCP-UK prospective cohort study. *PLoS Med*. 2023;20(1). doi:10.1371/journal.pmed.1004130. PMID: 36670859; PMCID: PMC9862367.
- Wei L, Wang W, Chen D, et al. Dysregulation of the immune response affects the outcome of critical COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(10):2768-2776. doi:10.1002/jmv.26187. PMID: 32592470.
- Shabani S, Cheraghi P, Ghaffari-Nazari H, et al. COVID-19 adverse outcomes in immunocompromised patients. *Int J Cancer Manag*. 2023;16(3):1-8. doi:10.5812/ijcm.124579.
- Haidich AB. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*. 2010;14(Suppl 1):29-37. PMID: 21487488; PMCID: PMC3049418.
- Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, et al. *Introduction to Meta-Analysis*. John Wiley & Sons; 2009. doi:10.1002/9780470743386.
- García-Suárez J, de la Cruz J, Cedillo Á, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):133. doi:10.1186/s13045-020-00970-7. PMID: 33032660; PMCID: PMC7542567.
- Haggenburg S, Hofsink Q, Lissenberg-Witte BI, et al. Antibody response in immunocompromised patients with hematologic cancers who received a 3-dose mRNA-1273 vaccination schedule for COVID-19. *JAMA Oncol*. 2022;8(10):1477-1483. doi:10.1001/jamaoncol.2022.3227. PMID: 35951338; PMCID: PMC9372904.
- Passamonti F, Nicastrì E, Di Rocco A, et al. Management of patients with lymphoma and COVID-19: narrative review and evidence-based practical recommendations. *Hematol Oncol*. 2023;41(1):3-15. doi:10.1002/hon.3086. PMID: 36251481; PMCID: PMC9874581.
- Finelli C, Parisi S. The clinical impact of COVID-19 epidemic in the hematologic setting. *Adv Biol Regul*. 2020;77:100742. doi:10.1016/j.jbior.2020.100742. PMID: 32773103; PMCID: PMC7364141.
- Shah GL, DeWolf S, Lee YJ, et al. Favorable outcomes of COVID-19 in recipients of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6656-6667. doi:10.1172/JCI141777. PMID: 32897885; PMCID: PMC7685738.
- Dhodapkar MV, Dhodapkar KM, Ahmed R, et al. Viral immunity and vaccines in hematologic malignancies: implications for COVID-19. *Blood Cancer Discov*. 2021;2(1):9-12. doi:10.1158/2643-3230.bcd-20-0177. PMID: 34604788; PMCID: PMC8486288.
- Fung M, Babik JM. COVID-19 in immunocompromised hosts: what we know so far. *Clin Infect Dis*. 2021;72(2):340-350. doi:10.1093/cid/ciaa863. PMID: 33501974; PMCID: PMC7337668.
- Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, et al. PRISMA2020: an R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Syst Rev*. 2022;18(1). doi:10.1002/cl2.1230.
- Al-Adhoubi NK, Ali M, Wahshi HA, et al. COVID-19 mortality in patients with rheumatic diseases: a real concern. *Curr Rheumatol Rev*. 2022;18(3):234-242. doi:10.2174/1573397118666220412114514. PMID: 35418287.
- Baang JH, Smith C, Mirabelli C, et al. Prolonged severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 replication in an immunocompromised patient. *J Infect Dis*. 2021;223(1):23-27. doi:10.1093/infdis/jiaa666. PMID: 33089317; PMCID: PMC7797758.
- Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V, et al. COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: report of a large Italian patients series. *Clin Rheumatol*. 2020;39(11):3195-3204. doi:10.1007/s10067-020-05334-7. PMID: 32852623; PMCID: PMC7450255.
- Geretti AM, Stockdale AJ, Kelly SH, et al. Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) related hospitalization among people with human immunodeficiency virus (HIV) in the ISARIC World Health Organization (WHO) Clinical Characterization Protocol (UK): A prospective observational study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7). doi:10.1093/cid/ciaa1605. PMID: 33095853; PMCID: PMC7665382.
- Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, et al. Clinical features and outcomes of patients with human immunodeficiency virus with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2276-2278. doi:10.1093/cid/ciaa579. PMID: 32407467; PMCID: PMC7239244.
- Karakoc Aydinler E, Bilgic Eltan S, Babayeva R, et al. Adverse COVID-19 outcomes in immune deficiencies: inequality exists between subclasses. *Allergy*. 2022;77(1):282-295. doi:10.1111/all.15025. PMID: 34314546; PMCID: PMC8441734.
- Klineova S, Farber RS, DeAngelis T, et al. Vaccine-breakthrough SARS-CoV-2 infections in people with multiple sclerosis and related conditions: An observational study by the New York COVID-19 Neuro-Immunology Consortium (NYCNIC-2). *Mult Scler*. 2023;29(8):990-1000. doi:10.1177/13524585231185246. PMID: 37431628; PMCID: PMC10333977.

Marques NP, Silveira DMM, Marques NCT, et al. Cancer diagnosis in Brazil in the COVID-19 era. *Semin Oncol.* 2021;48(2):156-159. doi:10.1053/j.seminoncol.2020.12.002. PMID: 33478743; PMCID: PMC7789866.

Meyts I, Bucciol G, Quinti I, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: an international study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):520-531. doi:10.1016/j.jaci.2020.09.010. PMID: 32980424; PMCID: PMC7832563.

Moreno-Torres V, Mendoza C, Mellor-Pita S, et al. Systemic autoimmune diseases in patients hospitalized with COVID-19 in Spain: a nationwide registry study. *Viruses.* 2022;14(8):1631. doi:10.3390/v14081631. PMID: 35893696; PMCID: PMC9394472.

Pablos JL, Abasolo L, Alvaro-Gracia JM, et al. Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID 19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1170-1173. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217763. PMID: 32532753; PMCID: PMC7299645.

Schulz E, Hodl I, Forstner P, et al. CD19+IgD+CD27- naïve B cells as predictors of humoral response to COVID-19 mRNA vaccination in immunocompromised patients. *Front Immunol.* 2021;12:803742. doi:10.3389/fimmu.2021.803742. PMID: 34950155; PMCID: PMC8688243.

Vera-Lastra O, Cimé-Aké E, Navarro A, et al. Risk factors and outcomes for COVID-19 in autoimmune inflammatory diseases during the SARS-CoV-2 pandemic: a comparative study. *Isr Med Assoc J.* 2022;24(5):299-305. PMID: 35907711.

Wu X, Wu G, Ma P, et al. Immediate and long-term outcomes after treat-all among people living with HIV in China: an interrupted time series analysis. *Infect Dis Poverty.* 2023;12(1):73. doi:10.1186/s40249-023-01119-7. PMID: 37580822; PMCID: PMC10424386.

Publisher's note: all claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article or claim that may be made by its manufacturer is not guaranteed or endorsed by the publisher.
©Copyright: the Author(s), 2024

ARTICOLO

Info Autori :

¹ Università degli Studi di Verona, Direzione Sanitaria ASL BT² Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Foggia³ Università degli Studi di Verona

Keywords:

Infection Control, Clinical Governance, Formazione

Corresponding author:

Lucia Federica Carpagnano

Email: luciafederica.carpagnano@univr.it

Contributions:

the author(s) made a substantial intellectual contribution, read and approved the final version of the manuscript, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Conflict of interest:

the author(s) declare no potential conflict of interest.

Ethics approval and consent to participate:

not applicable.

Patient consent for publication:

not applicable.

Funding:

none.

Availability of data and materials:

data and materials are available from the corresponding author upon request.

Received: 05 December 2024.

Accepted: 20 December 2024.

Lucia Federica Carpagnano¹, Chiara Porro², Federica Canzan³

IMPLEMENTAZIONE DELLA FORMAZIONE UNIVERSITARIA SU INFECTION CONTROL AND CLINICAL GOVERNANCE NELLA SCUOLA DI MEDICINA. RISULTATI PRELIMINARI DI UN PROGETTO SPERIMENTALE

RIASSUNTO

Introduzione:

Le infezioni correlate all'assistenza sanitaria (ICA) non solo mettono a rischio la vita dei pazienti aumentando la morbilità e la mortalità, ma comportano anche costi enormi per i sistemi sanitari globali.

La normativa è cogente sul tema formazione in ambito Infection Control e Gestione del Rischio Sanitario, in particolar modo nei confronti delle Aziende Sanitarie, ma le Istituzioni Accademiche non sono ancora adeguate in tal senso.

Da qui, il progetto sperimentale pionieristico, tra i primi in Italia, condotto dagli autori.

Le Università di Verona e di Foggia hanno avviato nel 2023-2024 un progetto sperimentale di implementazione della formazione universitaria in ambito di Clinical Governance applicato al processo di Infection Control che, in relazione ai risultati, potrà rappresentare un modello organizzativo di programmazione della didattica universitaria esportabile in altri contesti assistenziali locali, regionali e anche extra-regionali.

Metodi:

Nell'ambito dei moduli di insegnamento proposti nel Corso di Studi in Infermieristica e nel Corso di Studi in Ostetricia dell'Università di Verona è stata inserita

nell'anno accademico 2023-2024 una formazione specifica sull'argomento Infection Control nel programma del Corso di Igiene e Sanità Pubblica e di Organizzazione Sanitaria e Management, rivolto agli studenti del primo e del terzo anno, con un modulo interamente dedicato a concetti teorici e pratici di Infection Control e Risk Management, con l'obiettivo di fornire allo studente una visione trasversale del concetto di rischio e di prevenzione per operatore e per paziente.

La metodologia è stata, poi, applicata presso l'Università di Foggia, e in particolare nel Corso di Laurea in Infermieristica Polo Universitario del Presidio Ospedaliero di Barletta, ove è stato implementato un Corso ad hoc in Infection Control rivolto agli studenti di Infermieristica del II anno.

Risultati:

Dall'analisi dei dati è emerso che complessivamente il 70% degli studenti ritiene che ricevere una formazione adeguata in termini di infection control sia impattante per la propria pratica professionale. Risultati brillanti ottenuti nelle prove di esame scritto sia presso l'Università di Verona, sia presso l'Università di Foggia, con un livello alto di attenzione e interesse per la materia perdurato anche dopo le lezioni.

Conclusioni:

E' stato implementato un Modello Organizzativo di Formazione Universitaria che è in linea con quanto la normativa, e in particolare il PNRR, prevede e dispone. La presente progettualità segna il passo di un cambiamento epocale nella gestione e prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza all'interno del mondo accademico. E' stata introdotta una innovazione di processo organizzativo in isorisorse, applicata ai principi della Clinical Governance e della gestione della prevenzione Infezioni Correlate all'Assistenza.

Smart Hospital, Smart University è il paradigma della Sanità del futuro, ma che con l'applicazione operativa del PNRR (che richiede progettualità condivise tra Nord e Sud) diventa presente e questo modello organizzativo ne diventa concreta applicazione in isorisorse.

Due realtà accademiche geograficamente distanti ma vicine nel comune intento: innovare il processo di formazione e renderlo adeguato ai tempi, alle esigenze e alla normativa.

ABSTRACT

Introduction:

Healthcare-associated infections (HAIs) not only put patients' lives at risk by increasing morbidity and mortality, but also pose enormous costs to global healthcare systems. The legislation is binding on the topic of training in the field of Infection Control and Health Risk Management, particularly for healthcare companies, but academic institutions are not yet adequate in this sense. Hence, the pioneering experimental project, among the first in Italy, conducted by the authors.

The Universities of Verona and Foggia have started an experimental project in 2023-2024 for the implementation of university training in the field of Clinical Governance applied to the Infection Control process which, in relation to the results, could represent an organizational model for exportable university teaching programming in other local, regional and even extra-regional healthcare contexts.

Methods:

As part of the teaching modules proposed in the Course of Studies in Nursing and in the Course of

Studies in Obstetrics of the University of Verona, specific training on the topic of Infection Control has been included in the program of the Hygiene Course in the 2023-2024 academic year. and Public Health and Health Organization and Management, aimed at first and third year students, with a module entirely dedicated to theoretical and practical concepts of Infection Control and Risk Management, with the aim to provide the student with a transversal vision of the concept of risk and prevention for operators and patients.

The methodology was then applied at the University of Foggia, and in particular in the University Campus Nursing Degree Course of the Barletta Hospital, where an ad hoc course in Infection Control was implemented aimed at second year nursing students. year.

Results:

From the analysis of the data it emerged that overall 70% of students believe that receiving adequate training in terms of infection control has an impact on their professional practice. Brilliant results obtained in the written exam tests both at the University of Verona and at the University of Foggia, with a high level of attention and interest in the subject that persisted even after the lessons.

Conclusions:

An Organizational University Training Model has been implemented which is in line with what the legislation, and in particular the PNRR, foresees and provides. This project marks the step of an epochal change in the management and prevention of healthcare-related infections within the academic world. An organizational process innovation was introduced in resources, applied to the principles of Clinical Governance and the management of the prevention of Healthcare-Related Infections.

Smart Hospital, Smart University is the paradigm of the Healthcare of the future, but which with the operational application of the PNRR (which requires shared planning between North and South) becomes present and this organizational model becomes a concrete application in resources.

Two academic realities geographically distant but close in common intent: to innovate the training process and make it suitable for the times, needs and regulations.

BACKGROUND

Nel contesto sanitario odierno, il controllo delle infezioni ospedaliere rappresenta una delle sfide più critiche e urgenti. Le infezioni correlate all'assistenza sanitaria (ICA) non solo mettono a rischio la vita dei pazienti aumentando la morbilità e la mortalità, ma comportano anche costi enormi per i sistemi sanitari globali⁽¹⁾.

Ogni anno, si stima che oltre 4,3 milioni di casi di ICA si verifichino nell'Unione Europea e nello Spazio Economico Europeo (UE/SEE), causando più di 90 mila decessi⁽²⁾. Secondo l'indagine di prevalenza condotta nel 2022-2023 in 28 paesi UE/SEE e tre paesi dei Balcani occidentali, il 7,1% dei pazienti ospedalieri è stato affetto da almeno una ICA⁽²⁾.

Le infezioni ospedaliere più comuni includono infezioni del tratto urinario (UTI, infezioni del sito chirurgico, polmonite e infezioni del sangue^{(1) (2)}.

Le UTI sono le più diffuse, rappresentando fino al 40% di tutte le infezioni nosocomiali e sono in gran parte attribuite all'uso di cateteri uretrali a permanenza, necessari per il 12-16% dei pazienti ricoverati. La polmonite, in particolare quella associata alla ventilazione meccanica, è una comune infezione nosocomiale nelle unità di terapia intensiva, mentre le infezioni del sangue sono spesso associate all'uso di cateteri venosi centrali.

Le cause di queste infezioni ospedaliere sono multifattoriali, spesso derivanti da sistemi immunitari indeboliti nei pazienti ospedalizzati, dall'aumento dell'uso di procedure mediche che bypassano le barriere protettive naturali del corpo e da pratiche di controllo delle infezioni inadeguate tra gli operatori sanitari. Una scarsa igiene delle mani, l'uso improprio dei dispositivi di protezione individuale e una pulizia ambientale insufficiente sono solo alcuni esempi di fattori che contribuiscono a queste infezioni^{(1) (2)}.

Nonostante i progressi tecnologici e le rigorose normative igieniche, la prevenzione delle infezioni nosocomiali rimane una priorità imprescindibile, con la stima che fino al 50% delle AIC sia prevenibile attraverso l'applicazione di misure di prevenzione e controllo delle infezioni nelle strutture sanitarie⁽¹⁾.

In questo scenario, risulta fondamentale la formazione degli operatori sanitari di domani.

L'introduzione di programmi formativi specifici sul controllo delle infezioni negli istituti di istruzione sanitaria non è solo auspicabile, ma necessaria per garantire un futuro più sicuro ed efficiente nelle nostre strutture sanitarie.

Il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza pone tra gli obiettivi cardine della Missione 6 Salute proprio la formazione professionale in tema di Infection Control.

Dal punto di vista normativo, la Conferenza Stato Regioni del 2012 e il D.M. 70/2015 avevano già previsto, tra gli standard minimi da garantire ai fini della qualità assistenziale, nonché dell'accreditamento istituzionale, proprio la formazione professionale.

La Legge Gelli Bianco, n.8/2017, che pone al centro la sicurezza delle cure e la responsabilità professionale, richiama quale elemento obbligatorio proprio la formazione professionale.

Il criterio 4 dell'accreditamento istituzionale è dedicato proprio alla certificazione professionale e dunque alla formazione specifica e specialistica che preveda corsi obbligatori sulla prevenzione e gestione delle infezioni correlate all'assistenza.

Questo rappresenta una cogenza per le aziende sanitarie, nonché un obbligo deontologico, morale e professionale per il singolo operatore.

Tecnologia avanzata, studi scientifici, ricerca, obblighi normativi, progressione della scienza, accreditamento e certificazioni di eccellenza: la sanità si evolve e apre le porte al futuro, ma è necessaria una forte leadership anche sul fronte universitario e della formazione.

Diversi studi hanno dimostrato che gli operatori sanitari sono più propensi a aderire alle misure di controllo delle infezioni se hanno ricevuto una formazione adeguata e che i professionisti sanitari ritengono fondamentale ampliare i programmi di formazione sul tema per facilitare l'attuazione delle pratiche per il controllo delle infezioni ospedaliere^{(2) (3) (4) (5) (6)}.

Pertanto, è fondamentale che i programmi di formazione per professionisti sanitari integrino l'educazione completa sul controllo delle infezioni nei loro curricula, focalizzati non solo sull'igiene delle mani come evidenziato dalla maggior parte della letteratura, ma ad ampio spettro sulle misure di prevenzione e controllo⁽⁷⁾ e sulle azioni preventive e reattive da porre in essere ai fini della Prevenzione e Gestione del Rischio, nonché Sicurezza e Miglioramento continuo delle Cure.

OBIETTIVI

L'obiettivo del progetto sperimentale avviato dagli autori di questo articolo e dall'Università di Verona è quello di definire un percorso condiviso di formazione universitaria sui temi di governance complessiva delle misure di prevenzione, sorveglianza e controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza e del flusso gestionale e clinico-assistenziale che, partendo dalla costituzione del modello organizzativo, e attraverso la definizione di procedure interne allo stesso, consenta di snellire ed ottimizzare la tracciabilità dei flussi, il coinvolgimento dei diversi professionisti competenti in materia, garantendo un efficace, sicuro, appropriato e tempestivo percorso organizzativo, nonché un sensibile miglioramento della qualità assistenziale e della sicurezza delle cure.

La normativa è cogente sul tema formazione in ambito Infection Control e Gestione del Rischio Sanitario in particolar modo nei confronti delle Aziende Sanitarie, ma le Istituzioni Accademiche non sono ancora adeguate in tal senso, con l'aggravio economico, gestionale e professionale che le nuove leve dell'assistenza sanitaria vengono assunte senza adeguata formazione per la sicurezza di pazienti e operatori.

Da qui, il progetto sperimentale pionieristico, tra i primi in Italia, condotto dagli autori.

METODI

Nell'ambito dei moduli di insegnamento proposti nel Corso di Studi in Infermieristica e nel Corso di Studi in Ostetricia dell'Università di Verona è stata inserita nell'anno accademico 2023-2024, una formazione specifica sull'argomento Infection Control nel programma del Corso di Igiene e Sanità Pubblica e di Organizzazione Sanitaria e Management, rivolto agli studenti del primo e del terzo anno.

In particolare nell'ambito del programma didattico di entrambi i corsi è stato inserito un modulo interamente dedicato ai concetti teorici e pratici di Infection Control e Risk Management, con l'obiettivo di fornire allo studente una visione trasversale del concetto di rischio e di prevenzione per operatore e per paziente.

Sono state dedicate 2 lezioni frontali per un totale di circa 4 ore interamente orientate al suddetto tema. Inoltre, nell'ambito del Piano didattico è stato inserito un modulo di sessione pratica che ha visto partecipare tutti gli studenti in modo attivo nell'elaborare, con esercitazione in classe, una scheda di segnalazione di evento sentinella/near miss, individuando anche i fattori causali e le possibili azioni di miglioramento.

Sul Tema Infection Control è stato affrontato il Lavaggio delle Mani, non solo in modo teorico, ma anche nella parte pratica, insegnando così al discente un approccio tecnico metodologico teorico-pratico che costituisce la base del sapere per poter affrontare in modo consapevole ed efficiente il lavoro.

Nell'ambito accademico Medico non è ancora sviluppata una formazione specifica per gli studenti dei corsi di Laurea afferenti alla Scuola di Medicina sul tema di Infection Control, Risk Management, Organizzazione Sanitaria, Gestione dei Processi e questo si traduce in una carenza tecnico-professionale che caratterizza gli operatori sanitari al momento dell'assunzione nel mondo lavorativo sanitario.

I sopracitati temi proiettano a una visione pratica e trasversale e contribuiscono a creare una generazione di operatori sanitari consapevoli, orientati e al passo con i tempi.

Il valore aggiunto della formazione universitaria estesa a questi ambiti è anche quello di arricchire il curriculum professionale degli studenti ancor prima di affacciarsi al mondo del lavoro ed è un vantaggio per le Aziende Sanitarie assumere personale già formato su temi che richiedono un aggiornamento continuo e obbligatorio, nonché l'acquisizione di un metodo gestionale dei processi da applicare nella pratica assistenziale.

È un vantaggio enorme, inoltre, per il paziente poter contare sulla figura di tirocinanti prima e operatori sanitari dopo pienamente orientati sul tema della Sicurezza delle cure e attenti più che mai a prevenire e gestire rischi che nel mondo sanitario sono spesso ineludibili ma sicuramente prevedibili e prevenibili. Nell'ambito della prova di esame per il Corso di Laurea in Infermieristica ed Ostetricia – Esame di Igiene è stata inserita una domanda a risposta aperta sulle Infezioni Correlate all'Assistenza e sul Processo di Infection Control.

Nell'ambito della prova di esame per il Corso di Laurea in Infermieristica e Ostetricia – Esame di Organizzazione Sanitaria e Management è stata, invece, inserita una domanda a risposta aperta sulla compilazione di una scheda di segnalazione di evento sentinella/near miss o, alternativamente, la strutturazione breve di un processo sanitario affrontato a lezione nel corso delle esercitazioni.

Agli studenti che avranno superato l'esame specifico verrà rilasciato un attestato di formazione in tema di Infection Control.

La soddisfazione con il programma è stata valutata attraverso un questionario di sei domande:

- Quanto ritieni sia impattante ricevere formazione adeguata in termini di Infection Control a lezione in università?
- Quanto ti sentivi formato in tema di Infection Control prima delle lezioni?
- Quanto pensi di aver imparato dopo le lezioni in tema di Infection Control?
- Quanto ritieni valida l'esperienza universitaria di questo corso, come introduzione al mondo delle ICA e dell'Infection Control?
- Quanto consiglieresti ai tuoi colleghi universitari

di altre Università/Corsi/anni di Corso un'esperienza simile?

- Quanto ritieni che questa esperienza appena conclusa rappresenti un valore aggiunto per la tua formazione professionale, per le tue opportunità lavorative e per il tuo curriculum?

Le opzioni di risposta erano cinque, ovvero per niente, poco, così così, abbastanza, molto.

Sono state utilizzate statistiche descrittive per l'analisi dei dati. Le risposte al questionario sono state riportate come frequenze assolute o percentuali.

La metodologia è stata, poi, applicata presso l'Università di Foggia e in particolare nel Corso di Laurea in Infermieristica Polo Universitario del Presidio Ospedaliero di Barletta per gli studenti del II anno attraverso l'implementazione di un corso interamente dedicato all'Infection Control e tenuto dal primo autore del presente articolo.

RISULTATI

In totale, hanno partecipato 373 studenti dell'Università di Verona, di cui 20 di ostetriche e i rimanenti di infermieristica al primo anno di corso universitario. Dall'analisi dei dati è emerso che complessivamente il 70% degli studenti ritiene che ricevere una formazione adeguata in termini di infection control sia impattante per la propria pratica professionale. Il 20 % si sentiva per niente formato in tema di infection control prima delle lezioni, il N 35 % poco formato e il 10 % abbastanza formato. Soltanto il N 5 % si sentiva molto formato, con percentuali abbastanza omogenee nelle tre classi.

Il 40% afferma di aver imparato molto sul tema grazie alle lezioni frequentate, e la maggior parte dei rimanenti ritiene di aver imparato abbastanza.

Sono emersi risultati simili rispetto la validità percepita del corso come introduzione al mondo delle ICA e dell'Infection control e valore aggiunto per le opportunità lavorative e il curriculum.

Da un punto di vista meramente curriculare tutti gli studenti hanno brillantemente superato la prova di esame in una scala di votazioni da 24/30 a 30/30 con

lode, con una sola insufficienza sul totale di studenti e di corsi di laurea.

Il risultato più incoraggiante è stato che la risposta alla domanda a risposta aperta dedicata al tema Infection Control e Risk Management/Gestione Processi è stata elaborata brillantemente nel 70% dei casi e per un 20% in modo scarso e un 10% in modo insufficiente o nullo.

Per quanto attiene il Corso di Infection Control dell'Università di Foggia Polo Universitario del Presidio Ospedaliero di Barletta su un totale di 102 studenti, 97 hanno brillantemente superato l'esame con una prova scritta a risposta aperta inerente il Processo di Infection Control: Sorveglianza, Prevenzione e Strumenti di Controllo.

Presso l'Università di Verona il progetto sperimentale prosegue ed è stato esteso ad altri 2 Corsi di Laurea per un totale di 6 Corsi di Laurea che presentano questo progetto sperimentale.

DISCUSSIONE

Gli studenti di Infermieristica dell'Università di Verona e di Foggia, da quest'anno, hanno una formazione teorica e anche pratica in ambito di Infection Control e Clinical Governance e saranno pronti ad affrontare non solo nel prossimo futuro l'ambito lavorativo, ma anche a breve termine le frequenze come tirocinanti nelle Unità Operative con una formazione adeguata e specifica.

Durante le lezioni sono state fornite indicazioni didattiche e non solo. Una vera guida pratica a mettere in atto correttamente le procedure di prevenzione e profilassi, un memento sulle buone pratiche che fanno la differenza nella sicurezza delle cure offerte ai pazienti e nella lotta alle Infezioni Correlate all'Assistenza che rappresentano una Minaccia per la Sanità Pubblica e rappresentano un rischio ineludibile ma sicuramente prevedibile e prevenibile.

Il progetto, appena avviato, offre non solo una metodologia che potrebbe essere applicata in molti altri contesti Universitari, rappresentando un'avanguardia nella formazione universitaria che proietta già al recepimento della normativa e al mondo professionale,

ma anche e soprattutto un'occasione di crescita professionale per gli studenti che potranno inserire nel proprio curriculum professionale un attestato universitario di formazione in tema di Infection Control.

Tutto questo in ottica anche di Uguaglianza e Accessibilità agli Studi, al fine di offrire a tutti gli studenti la possibilità di essere adeguatamente formati su un tema così cruciale, evitando il ricorso a Corsi a pagamento che potranno essere un momento di approfondimento e di super specializzazione ma non la base formativa.

Il campione di studio e di avvio della presente progettualità sperimentale potrà essere competitivo nel mondo lavorativo che imminente, non solo in termini di opportunità di crescita professionale ma anche e soprattutto in ottica di preparazione e formazione professionale.

Un attestato di formazione in tema di Infection Control che potrà essere un primo ma importante tassello del curriculum professionale degli studenti, future leve della Assistenza Sanitaria.

Leadership, entusiasmo, innovazione organizzativa, ricerca e adeguamento alle recenti normative i principi cardine di questo progetto sperimentale che proietta al futuro della formazione universitaria.

CONCLUSIONE

La presente progettualità segna il passo di un cambiamento epocale nella gestione e prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza all'interno del mondo accademico. E' stata introdotta una innovazione di processo organizzativo in isorisorse, applicata ai principi della Clinical Governance e della gestione della prevenzione Infezioni Correlate all'Assistenza.

La metodologia di Clinical Governance che può efficientare il percorso di cura del paziente, puntando sulla formazione non solo professionale degli operatori sanitari, ma anche degli studenti della Scuola di Medicina, è stata dunque applicata in primis sulla Sorveglianza delle ICA, con la rielaborazione del processo di Formazione Accademica e Universitaria e della didattica.

La branca dell'Igiene e della Medicina Preventiva con particolare riferimento alla disciplina di Direzione

Sanitaria può innovare la formazione teorica e pratica degli studenti della Scuola di Medicina contribuendo a disegnare un miglioramento continuo della qualità e sicurezza delle cure offerte ai pazienti e della formazione offerta agli studenti.

Oltre a rafforzare strategie di sorveglianza, il presente modello organizzativo consente di adottare il modello europeo STEP (Staff, Technology, Environment, Process) e programmi di formazione relativi all'antimicrobial stewardship per migliorare l'outcome clinico e ridurre resistenze batteriche e costi sanitari.

Un progetto SMARTER applicato ad un grande tema emergente di Sanità Pubblica: La sfida alle ICA, la lotta alla Sepsis e il contrasto di AMR.

Smart Hospital, Smart University è il paradigma della Sanità del futuro, ma che con l'applicazione operativa del PNRR diventa presente e questo modello organizzativo ne diventa concreta applicazione in isorisorse.

BIBLIOGRAFIA

- Organization WH: *Global report on infection prevention and control*. In: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051164>; 2023.
- *Healthcare-associated infections*
- Eronen R, Helle L, Palonen T, Boshuizen HPA: *Practical nurse students' misconceptions about infection prevention and control*. *Vocations and Learning* 2024, 17(1):143-164.
- Park H, Kim Y: *Infection Control Education Programs for Nursing Students: A Systematic Review*. *Journal of Korean Academy of Fundamentals of Nursing* 2021, 28:237-248.
- Ward DJ: *The infection control education needs of nursing students: an interview study with students and mentors*. *Nurse Educ Today* 2011, 31(8):819-824.
- Zimmerman PP, Sladdin I, Shaban RZ, Gilbert J, Brown L: *Factors influencing hand hygiene practice of nursing students: A descriptive, mixed-methods study*. *Nurse Educ Pract* 2020, 44:102746.
- Gartmeier M, Baumgartner M, Burgkart R, Heiniger S, Berberat PO: *Why hand hygiene is not sufficient: modeling hygiene competence of clinical staff as a basis for its development and assessment*. *GMS J Med Educ* 2019, 36(4):Doc39.

Publisher's note: all claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article or claim that may be made by its manufacturer is not guaranteed or endorsed by the publisher.
©Copyright: the Author(s), 2024

RUBRICA: IL MEDICO PRATICO

Info Autori :

¹ Medico medicina generale, Asl Rm 1

² Medico specializzando in Dermatologia e Venereologia, Sapienza Università di Roma

³ Medico corsista formazione triennale in medicina generale, Asl Rm 1

Keywords:

CKM, General Practitioner

Corresponding author:

Anna Rita Varani

Email: arv1965@libero.it

Contributions:

the author(s) made a substantial intellectual contribution, read and approved the final version of the manuscript, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Conflict of interest:

the author(s) declare no potential conflict of interest.

Ethics approval and consent to participate:

not applicable.

Patient consent for publication:

not applicable.

Funding:

none.

Availability of data and materials:

data and materials are available from the corresponding author upon request.

Received: 05 December 2024.

Accepted: 20 December 2024.

Anna Rita Varani ¹, Davide Carlesimo ², Maria Elisabetta Perrone ³

RISCHIO CARDIOVASCOLARE-RENALE-METABOLICO: IDENTIFICAZIONE PRECOCE DA PARTE DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

ABSTRACT

The large link of pathophysiological interactions between obesity, type 2 diabetes mellitus (DM), cardiovascular disease (CVD), and chronic kidney disease (CKD) has been defined as cardiovascular-renal-metabolic syndrome (CKM) by the American Heart Association (AHA).

This review examines pathophysiological mechanisms, risk factors and their management in general practice.

In this context it's easier to promote prevention and therapy in a way that is personalized and adjustable to the social context which patients belong: that is significant because the great potential of improvement in patient with CKM.

This review reports useful approaches regarding assistance to screening, patient education, and initial therapy of CKM. It is also highlighted when it's imperative the interdisciplinary coordination of care with the specialist physician to prevent adverse clinical outcomes, in particular cardiovascular morbidity and premature mortality.

RIASSUNTO

La complessa rete di interazioni fisiopatologiche tra obesità, diabete mellito di tipo 2 (DM), malattie cardiovascolari (CVD) e malattia renale cronica (CKD) è stata definita come sindrome cardiovascolare-renale-metabolica (CKM) dall'American Heart Association (AHA).

In questo articolo sono presi in esame i meccanismi fisiopatologici, i fattori di rischio e la gestione degli stessi nell'ambito della medicina generale.

È in questo contesto, infatti, che è più agevole promuovere in modo personalizzato e aderente al contesto sociale di appartenenza la prevenzione e la terapia, visto il grande potenziale di miglioramento dei risultati per il paziente con CKM.

Nell'articolo sono riportati gli approcci utili per l'assistenza primaria allo screening, all'educazione del paziente e alla terapia iniziale della CKM. Viene inoltre evidenziato quando è imperativo un coordinamento interdisciplinare delle cure con il medico specialista per prevenire gli esiti clinici avversi, in particolare la morbilità cardiovascolare e la mortalità prematura.

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI

La sindrome CKM è influenzata dalle condizioni sfavorevoli in termine di stile di vita e accesso alle cure per cause sociali, economiche ed ambientali. Solo con la prevenzione precoce e una terapia personalizzata è possibile promuovere migliori risultati in termini di salute dei pazienti ⁽¹⁾. Va distinta dalla sindrome cardio-renale propriamente detta, in cui un disordine primario di uno dei due organi determina, in successione, una disfunzione secondaria dell'altro organo ⁽²⁾.

A differenza di quest'ultima, infatti, il progressivo danno su base micro e macro-angiopatico del tessuto cardiaco e renale avviene parallelamente ed in conseguenza del carico ossidativo e infiammatorio che vede nell'obesità centrale il comune denominatore fisiopatologico ⁽³⁾.

Pertanto piuttosto che considerare semplicemente la sindrome cardiorenale e la malattia cardiometabolica come entità separate dobbiamo considerare la loro sovrapposizione come un costrutto più ampio della CKM.

I meccanismi molecolari alla base della malattia CKM contengono uno spettro di fattori interconnessi in cui l'origine più comune è nel tessuto adiposo in eccesso e/o disfunzionale.

Il tessuto adiposo disfunzionale, in particolare quello viscerale, secerne prodotti pro-infiammatori e pro-ossidativi che danneggiano i tessuti arteriosi, cardiaci e renali ⁽⁴⁾.

I processi infiammatori riducono la sensibilità all'insulina, con conseguente alterata tolleranza al glucosio. Lo sviluppo di malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (in precedenza chiamata come malattia epatica grassa non alcolica) amplifica ulteriormente l'infiammazione sistemica e la resistenza all'insulina. Sebbene invariabilmente associata all'obesità, l'importanza della deposizione di grasso negli organi del tessuto non adiposo deve ancora essere completamente esplorata.

È stato suggerito che la deposizione patologica di grasso ectopico all'interno del fegato, nota come MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) sia alla base dello sviluppo del diabete di tipo 2 e sta ora emergendo come fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari (CVD).

Oltre questi fattori sistemici, la malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica è inoltre diventata la principale causa di insufficienza epatica e necessità di trapianto di fegato ⁽⁵⁾. Quando rilasciati nella circolazione sistemica, i mediatori pro-ossidativi e pro-infiammatori esacerbano i processi patofisiologici coinvolti nell'aterosclerosi e nel danno miocardico, nella glomerulosclerosi, nell'infiammazione tubulare renale, nella fibrosi renale e nello sviluppo di fattori metabolici.

Oltre gli effetti sistemici il tessuto adiposo ectopico può produrre danni compressivi sugli organi specialmente quando si deposita nell'epicardio e nel pericardio, promuovendo l'aritmogenesi, la disfunzione miocardica e l'aterosclerosi coronarica, e all'interno del rene, contribuendo all'ipertensione e alla variabilità anomala della pressione sanguigna ⁽⁶⁾ ⁽⁷⁾.

La CKD è un importante amplificatore del rischio cardiovascolare. I tratti distintivi della CKD, albuminuria, bassa velocità di filtrazione glomerulare (GRF), o entrambi, sono associati ad aumenti progressivi del rischio di eventi vascolari aterosclerotici e/o insufficienza cardiaca.

Solo circa il 10% dei pazienti con CKD sopravvive fino a raggiungere l'insufficienza renale ⁽⁸⁾.

Di conseguenza, un numero maggiore di individui è colpito dalla costellazione di fattori di rischio e del carico di malattia che comprende la sindrome CKM.

FATTORI DI RISCHIO

Obesità

Un indice di massa corporea (BMI) pari o superiore a 30 kg/m² viene utilizzato per identificare gli individui con obesità. La formula è BMI = kg/m² dove kg è il peso di una persona in chilogrammi e m² la sua altezza in metri quadrati. Un BMI pari o superiore a 25,0 indica sovrappeso, mentre un range sano è compreso tra 18,5 e 24,9. Il BMI si applica alla maggior parte degli adulti di età compresa tra 18 e 65 anni.

Negli ultimi tre decenni, la prevalenza mondiale dell'obesità è aumentata del 27,5% per gli adulti e del 47,1% per i bambini.

L'obesità è il risultato di complesse relazioni tra influenze genetiche, socioeconomiche e culturali ⁽⁹⁾.

L'obesità è caratterizzata da una maggiore espressione del tessuto adiposo, con maggiore rappresentanza e distribuzione nei siti viscerali; il tessuto adiposo è

tipicamente infiltrato da diverse cellule come adipociti bianchi, cellule immunitarie infiammatorie e cellule staminali ⁽¹⁰⁾; rappresenta un tessuto metabolicamente attivo capace di secernere diverse “adipochine” (in particolare TNF- α , la IL-6, la leptina e l’adiponectina) coinvolte nella regolazione dei processi fisiologici, tra cui la pressione arteriosa e il tono vascolare ⁽¹¹⁾.

Ipertensione

L’ipertensione è la comorbidità cardiovascolare (CV) più diffusa e colpisce oltre 1,2 miliardi di adulti di età compresa tra 30 e 79 anni ⁽¹²⁾. Diversi studi hanno dimostrato una correlazione diretta tra lo squilibrio dei sistemi regolatori CV e il tessuto adiposo.

La relazione tra obesità e ipertensione è stata stabilita a partire dal Framingham Heart Study ⁽¹³⁾ ed è noto che l’eccesso di adiposità aumenta il rischio di malattie cardiometaboliche, soprattutto considerando il tessuto adiposo viscerale ⁽¹⁴⁾. I meccanismi patogenetici responsabili dell’aumentato rischio cardiovascolare nel paziente iperteso sono riconducibili principalmente alla rapida progressione della malattia aterosclerotica, allo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra e alla compromissione della funzione renale ⁽¹⁵⁾.

Una pressione arteriosa <130/80 mmHg è l’obiettivo nei pazienti con o senza diabete.

Diabete

Il diabete mellito è una combinazione di una ridotta secrezione insulinica e di vari gradi di resistenza periferica all’insulina stessa, che determina iperglicemia.

I sintomi precoci sono legati all’iperglicemia e comprendono polidipsia, polifagia, poliuria e offuscamento della vista.

Le complicanze tardive comprendono la malattia vascolare, la neuropatia periferica, la nefropatia e una predisposizione alle infezioni. La diagnosi si ottiene misurando la glicemia.

Le complicanze possono essere ritardate o prevenute con un adeguato controllo glicemico; la malattia cardiaca rimane la principale causa di mortalità nel diabete mellito.

La prevalenza della sindrome metabolica è significativamente più elevata nei pazienti che soffrono di diabete mellito tipo 2 rispetto ai pazienti affetti da diabete autoimmune ⁽¹⁶⁾.

Malattia renale cronica

La malattia renale cronica è il lungo e progressivo deterioramento della funzionalità renale.

Data la sua insorgenza lenta e l’instaurarsi di meccanismi di adattamento può essere asintomatica fino a uno stadio avanzato. La maggior parte della popolazione rimane asintomatica fino a valori di velocità di filtrazione glomerulare di circa 20-25 ml / min o inferiori.

Nell’insufficienza renale avanzata possono essere osservati diversi segni e sintomi: sovraccarico di volume, iperkaliemia, acidosi metabolica, ipertensione arteriosa, anemia, disturbi minerali e ossei. Nello stadio terminale sono presenti segni e sintomi definiti uremia.

Le manifestazioni uremiche comprendono: anoressia, nausea, vomito, prurito, neuropatia periferica, anomalie del sistema nervoso centrale (dalla perdita di concentrazione e letargia alle convulsioni, al coma e alla morte) ⁽¹⁷⁾.

DEFINIZIONE DELLA SINDROME CKM

La sindrome metabolica cardiaca renale (CKM) è la condizione che descrive la stretta correlazione e sovrapposizione tra la malattia cardiaca, malattia renale, diabete mellito tipo 2 e obesità.

Le prove attuali indicano che la CKM è una condizione progressiva che inizia nei primi anni di vita con esposizioni o pressioni biologiche, sociali e ambientali che portano all’accumulo di tessuto adiposo in eccesso e/o disfunzionale ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾ con conseguente infiammazione, stress ossidativo e resistenza all’insulina.

Il tessuto adiposo in eccesso e disfunzionale progredisce frequentemente fino allo sviluppo di fattori di rischio metabolico (ipertensione, ipertrigliceridemia, sindrome metabolica, diabete mellito tipo 2, insufficienza renale cronica) ⁽²⁰⁾.

Nel corso del tempo queste comorbidità, spesso confluenti, determinano lo sviluppo di aterosclerosi coronarica subclinica (riflessa dalla calcificazione dell’arteria coronaria) e anomalie subcliniche della struttura e della funzione miocardica, nonché un progressivo declino della funzionalità renale che predispone ad un alto rischio di malattia cardiovascolare, insufficienza renale, disabilità e morte.

È fondamentale identificare le finestre per un'azione preventiva durante le fasi iniziali della sindrome CKM, quando i pazienti sono spesso asintomatici, e adattare l'aggressività degli interventi preventivi al rischio cardiovascolare assoluto e al beneficio netto atteso.

Inoltre, studi interventistici mirati a vari fattori di rischio della CKM suggeriscono che una diagnosi e un intervento precoce sono spesso associati a un maggiore beneficio clinico ⁽¹⁾.

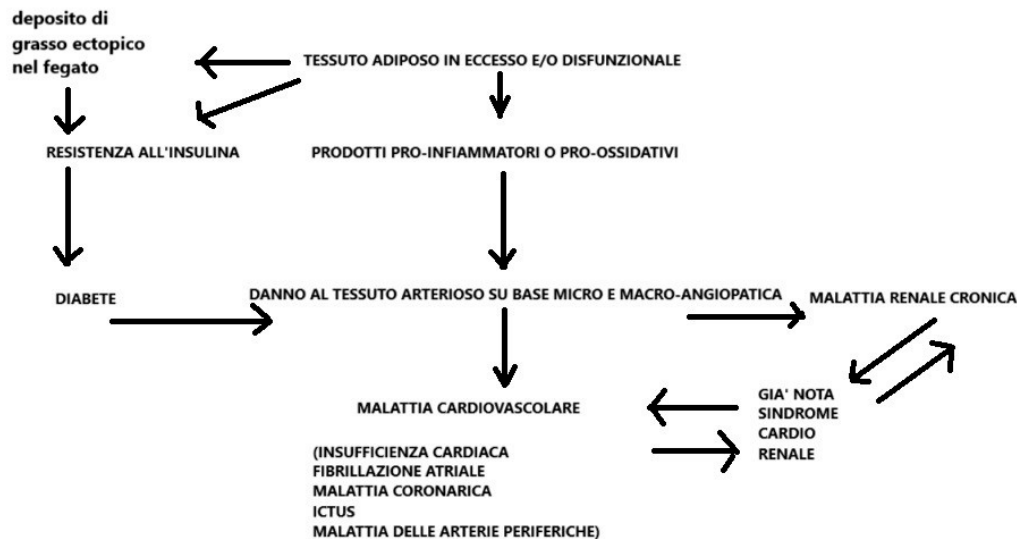


Figura 1

La sindrome CKM ha più comunemente origine da un eccesso di tessuto adiposo, da un tessuto adiposo disfunzionale o da entrambi. Molteplici processi patologici legati alla disfunzione del tessuto adiposo provocano insulino-resistenza ed eventuale iperglicemia. L'infiammazione, lo stress ossidativo, l'insulino-resistenza e la disfunzione vascolare sono evidenziati come processi centrali che portano allo sviluppo di fattori di rischio metabolici, alla progressione della malattia renale, al potenziamento delle interazioni cuore-rene e allo sviluppo di malattie cardiovascolari. I fattori di rischio metabolici e la malattia renale cronica predispongono ulteriormente alle malattie cardiovascolari attraverso molteplici vie dirette e indirette.

CLASSIFICAZIONE

I cinque stadi della CKM

Stadio 0: corrisponde a una condizione priva di fattori di rischio, nella quale il focus è sulla prevenzione dell'incremento ponderale e, attraverso un controllo ogni 3-5 anni, sulla valutazione di lipidi, pressione arteriosa e glicemia.

Stadio 1: è presente un eccesso di peso, un'obesità addominale o disfunzione del tessuto adiposo, che si manifesta clinicamente come pre-diabete o compromissione della tolleranza al glucosio (BMI ≥ 25 kg/m², circonferenza vita $\geq 88/102$ cm in donne/uomini, glicemia a digiuno $\geq 100-124$ mg/dl o HbA1c tra 5,7% e 6,4%).

Tuttavia, non sono presenti altri fattori di rischio di natura metabolica o cardiovascolare.

La gestione dei soggetti con CKM allo stadio 1 prevede un supporto mirato al cambiamento dello

stile di vita, con attività fisica e alimentazione corretta, e l'obiettivo di un calo di peso di almeno il 5%; quando necessario, in questi pazienti è prevista anche la presa in carico dell'intolleranza al glucosio. È raccomandato un controllo ogni 2-3 anni per la valutazione della pressione arteriosa e dei livelli di trigliceridi, colesterolo e glicemia. **Stadio 2:** sono presenti fattori di rischio metabolici e per la malattia renale, quindi ipertrigliceridemia (>135 mg/dl), ipertensione arteriosa (stadio 1 o 2), sindrome metabolica, diabete.

L'obiettivo in questo caso è quello di prevenire la progressione verso l'insufficienza renale e le malattie cardiovascolari.

Si raccomanda uno screening secondo le linee guida dell'AHA rispetto a profilo lipidico, glicemia, funzione renale e pressione arteriosa.

Stadio 3: corrisponde a una sindrome CKM subclinica, i soggetti presentano fattori di rischio metabolici, o malattia renale oppure rischio di malattia cardiovascolare elevato.

- ASCVD (malattia cardiovascolare aterosclerotica) subclinica o scompenso cardiaco subclinico in soggetti con adiposità eccessiva/disfunzionale, altri fattori di rischio metabolico o insufficienza renale cronica;
- ASCVD subclinica da diagnosticare principalmente mediante calcificazione dell'arteria coronaria (anche l'aterosclerosi subclinica mediante cateterizzazione coronarica/angio-TC);
- scompenso cardiaco subclinico diagnosticato da biomarcatori cardiaci elevati (NT-proBNP ≥ 125 pg/mL, hs-troponina T ≥ 14 ng/L per le donne e ≥ 22 ng/L per gli uomini, hs-troponina I ≥ 10 ng/L per le donne e ≥ 12 ng/L per gli uomini) o dai parametri ecocardiografici, con una combinazione dei 2 che indica il rischio di scompenso cardiaco più elevato;
- equivalenti di rischio di CVD subclinica: IRC a rischio molto elevato (IRC di stadio G4 o G5 o rischio molto elevato secondo la classificazione KDIGO, *Kidney Disease Improving Global Outcomes 2024*);
- rischio CVD a 10 anni previsto elevato. In questo caso occorre porsi l'obiettivo di prevenire la progressione verso la malattia cardiovascolare sintomatica e l'insufficienza renale, attraverso modifiche delle terapie farmacologiche e intensificazione delle attenzioni allo stile di vita. Lo stadio 3 CKM è un fenotipo ad alto rischio in cui un intervento tempestivo può conferire il massimo beneficio clinico.

Stadio 4: si identifica con la presenza di malattia cardiovascolare sintomatica, grasso corporeo in eccesso, fattori di rischio metabolici o malattia renale. Questa categoria si può a sua volta suddividere in due sottogruppi in base alla presenza, o meno, di insufficienza renale.

In genere i pazienti con CKM in stadio 4 presentano anche condizioni cardiovascolari aggiuntive, come arteriopatia periferica o fibrillazione atriale, e possono aver già avuto anche un'insufficienza cardiaca.

- CVD clinica (malattia coronarica, scompenso cardiaco, ictus, malattia arteriosa periferica, fibrillazione atriale) in soggetti con adiposità eccessiva/disfunzionale, altri fattori di rischio di CKM

- CKD:

Stadio 4a: nessuna insufficienza renale.

Stadio 4b: insufficienza renale presente.

Gli individui con CVD e una confluenza di più fattori CKM sono un gruppo con un rischio particolarmente alto di eventi ricorrenti di CVD e mortalità per i quali è imperativo un coordinamento interdisciplinare delle cure. L'obiettivo è quello di personalizzare il trattamento per la malattia cardiovascolare tenendo conto delle condizioni legate alla CKM. Gli esperti raccomandano anche l'aggiornamento delle carte di rischio cardiovascolare, così da poterlo valutare anche in persone di 30 anni, e calcolare il rischio stimato per i 10 e 30 anni successivi.

Secondo Chiadi Ndumele, direttore di ricerca presso la Divisione cardiologia della J. Hopkins University di Baltimora, l'identificazione chiara dei pazienti affetti dalla sindrome CKM e la disponibilità di nuovi approcci per prevedere il rischio potranno essere di aiuto agli operatori sanitari e ai medici per offrire ai pazienti un trattamento tempestivo, precoce e personalizzato ⁽²¹⁾.

INQUADRAMENTO PAZIENTE A RISCHIO NELL'AMBULATORIO DI MEDICINA GENERALE

I fattori che possono essere presi in considerazione per l'inquadramento clinico del rischio cardiovascolare presso lo studio di Medicina Generale sono:

- Anamnesi per l'identificazione dei soggetti ad alto rischio:
 - sindrome coronarica acuta recente (<12 mesi),
 - anamnesi di infarto del miocardio,
 - anamnesi di ictus ischemico.
- Misurazione della pressione arteriosa (ogni sei mesi se controllata adeguatamente)

SISTOLICA (MM/HG)	DIASTOLICA (MM/HG)
Ottimale	< 120 e < 80
Normale	120-129 e 80-84
Normale-alta	130-139 o 85-89
Iperensione di grado 1	140-159 o 90-99
Iperensione di grado 2	160-179 o 100-109
Iperensione di grado 3	> 179 o > 109
Iperensione sistolica isolata	>= 140 e < 90
Crisi ipertensiva	> 180 o > 110

Ministero della Salute (Linee guida ESC-ESH 2018)

- Determinazione annuale di colesterolo totale, colesterolo LDL, e trigliceridi (colesterolo tot <175mg/dl, LDL in riferimento al rischio cardiovascolare e trigliceridi <150 mg/dl) (22).

Obiettivi terapeutici nella gestione dell'ipercolesterolemia

Rischio particolarmente elevato

Livelli target di C-HDL <40 mg/dl

Rischio molto alto o prevenzionee secondaria

Riduzione del LDL-C ≥50% rispetto al basale e livelli target di C-LDL <55 mg/dl

Rischio alto

Riduzione del LDL-C ≥50% rispetto al basale e livelli target di C-LDL <70 mg/dl

Rischio moderato

Livelli target di C-LDL <100mg/dl

Rischio basso

Livelli target di C-LDL <116 mg/dl

(C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità)

Giornale Italiano di Cardiologia 2021; 22: suppl 1 al N 4

- Valutare il BMI e la misura della circonferenza vita in tutti i pazienti diabetici (almeno ogni sei mesi).

Sottopeso	< 18 kg/m ²
Normale	18,5-24,9 kg/m ²
Sovrappeso	25,0-29,9 kg/m ²
Obesità I grado	30,0-34,9 kg/m ²
Obesità II grado	35,0-39,9 kg/m ²
Obesità III grado	≥ 40 kg/m ²
Circonferenza vita maschi	≥ 102 cm
Circonferenza vita femmine	≥ 88 cm

Classificazione dell'obesità secondo l'Indice di Massa Corporea (BMI) e criteri di definizione dell'obesità centrale sulla base della misura della circonferenza vita (23)

- Stima del filtrato glomerulare utilizzando apposite formule di calcolo per la valutazione dell'insufficienza renale cronica: velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR]<60 mL/min/1,73 m² o rapporto albumina/creatinina urinaria [ACR] ≥30 mg/g) (24).

- Valutazione microalbuminuria (valori 30-300 mg/24 h o 20-200 mcg/min) nei pazienti diabetici ed ipertesi.

- Valutazione ECG nei soggetti con ipertensione arteriosa e/o diabete mellito, al fine di evidenziare turbe di conduzione e/o del ritmo, indicative di alterazioni strutturali (ipertrofia ventricolare sinistra) o ischemiche. In coloro che presentano un tracciato anomalo o che hanno una storia di cardiopatia, viene proseguito l'iter diagnostico con un ecocardiografia, al fine di valutare la frazione di eiezione, la funzione diastolica, le dimensioni dell'atrio sinistro e gli apparati valvolari, per definire la presenza o l'evoluzione di una sottostante cardiopatia diabetica e/o ipertensiva, ischemica o valvolare

- Calcolo ABI (Ankle-Brachial Index: rapporto tra pressione sistolica rilevata sull'arto inferiore con la pressione sistolica brachiale) alterato (<0.9) e/o un reperto obiettivo di un soffio carotideo suggerirà l'esecuzione di un eco Doppler periferico e/o TSA (Tronchi Sovraortici) per la valutazione della presenza di placca ateromasica.
- Identificazione dei soggetti diabetici
- Sindrome metabolica in presenza di tre fattori: aumento della circonferenza della vita, livelli elevati di trigliceridi (≥150 mg/dl), pressione sanguigna elevata, livelli elevati di glucosio e bassi livelli di HDL (<40mg/dl negli uomini e <50mg/dl nelle donne).

- Patologie che possono influenzare negativamente il rischio cardiovascolare come la BPCO (bronchite cronica ostruttiva) o la psoriasi o malattie croniche infiammatorie immunomediate.

- Indagare abitudine al fumo e stimolarne astensione.

- Promuovere l'attività fisica.

TEST	NORMALE	INTOLLERANZA AL GLUCOSIO	DIABETE
Glicemia basale a digiuno (mg/dL [mmol/L])	<100 (<5,6)	100-125 (5,6-6,9)	≥126 (≥7,0)
Test di tolleranza orale al glucosio (mg/dL [mmol/L])	<140 (<7,8)	140-199 (7,8-11,0)	≥200 (≥11,1)
HbA1C (%)	< 5,7	5,7-6,4	≥ 6,5
Glicemia casuale (mg/dL [mmol/L])	<200 (<11,1)	—	>200 (>11,1) in un paziente con sintomi

FPG=glicemia plasmatica a digiuno (fasting plasma glucose); HbA1C = emoglobina glicosilata. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 46 (Supplement 1): S1-S291, 2023.

GESTIONE DEI FATTORI DI RISCHIO Obesità

La dieta e l'attività fisica sono punti chiave nella prevenzione delle malattie cardiovascolari e nella riduzione del rischio cardiovascolare; tuttavia queste strategie da sole non sono sempre sufficienti (25).

La perdita di peso è fondamentale per limitare l'impatto che l'obesità produce sui reni, riducendo l'albuminuria/proteinuria, rallentando il tasso di deterioramento dell'eGFR.

Le linee guida europee sulla gestione dei pazienti obesi raccomandano un approccio olistico che indagli le motivazioni per il cambiamento dello stile di vita, al fine di aumentare le probabilità di ottenere una perdita di peso di successo e sostenuta, piuttosto che la semplice prescrizione di una dieta a restrizione energetica. Comunque, per quanto riguarda le raccomandazioni dietetiche specifiche, una dieta ipocalorica con meno di 1200 Kcal/giorno può aumentare il rischio di carenze di micronutrienti e avere una bassa probabilità di fornire una perdita di peso duratura; al contrario, un approccio più appropriato è prescrivere una riduzione del 15-30% dell'apparato calorico rispetto all'apporto energetico abituale in modo da aumentare l'aderenza a lungo termine del paziente (26).

Dunque, è raccomandata una dieta ipocalorica con restrizione di sale poiché può contribuire alla riduzione della pressione arteriosa. Ulteriori riduzioni dell'assunzione di sale dovrebbero essere implementate se è presente proteinuria.

L'aggiunta di fibre nella dieta promuove la crescita di batteri produttori di acidi grassi a catena corta che hanno dimostrato di ridurre la mortalità per tutte le cause nella CKD e sembrano esserci risultati

promettenti riguardo al rischio preclinico di CKD. Non è raccomandata una dieta ad alto contenuto proteico poiché aumenta GFR (27).

Oltre alla restrizione dietetica, l'attività fisica è una componente fondamentale del programma di perdita di peso di un paziente obeso. Solo l'esercizio aerobico è associato alla perdita di peso, ma alcune evidenze suggeriscono che sia l'esercizio aerobico che quello di resistenza potrebbero essere benefici per i pazienti obesi. Inoltre, l'esercizio aerobico svolto a intensità moderata su base regolare è stato associato a una riduzione dei livelli di citochine pro-infiammatorie, che sono associate a un aumento del rischio di eventi CV nel follow-up.

Per questi motivi, le linee guida pubblicate dalla Società Europea di Cardiologia suggeriscono che i pazienti obesi dovrebbero essere incoraggiati a svolgere almeno 150 minuti a settimana di esercizio di resistenza a intensità moderata.

Va sottolineato che i pazienti obesi e sovrappeso sono spesso a rischio aumentato di malattie CV; quindi, soprattutto per i pazienti con più di 35 anni, è suggerita una valutazione pre-partecipazione.

Quando i cambiamenti nello stile di vita, la dieta e l'esercizio fisico non sono sufficienti per ottenere i risultati desiderati in termine di perdita di peso, è necessaria una terapia farmacologica.

L'uso e la selezione dei farmaci anti-obesità devono essere individualizzati in base agli obiettivi di perdita di peso clinici e a eventuali comorbidity associate.

In Italia i farmaci approvati per il trattamento dell'obesità sono tre: Orlistat, Liraglutide, bupropione/naltrexone. Sono indicati nei pazienti obesi con BMI ≥30 Kg/m², o nei pazienti in sovrappeso con BMI ≥27 kg/m² con fattori di rischio associati.

Orlistat (tetraidrolipostatina) inibitore delle lipasi pancreatiche agisce ostacolando l'assorbimento dei grassi riducendo l'apporto calorico; Liraglutide (NN2211) analogo sintetico del GLP-1 (glucagon-like peptide-1) agisce come agonista a lunga azione del suo recettore promuovendo la secrezione di insulina da parte delle cellule beta del pancreas; Mysimba (bupropione/naltrexone) agisce a livello dei centri ipotalamici dell'appetito riducendo il senso di fame e il desiderio di cibo.

La terapia farmacologica deve essere sospesa se non si è ottenuta una riduzione del peso corporeo di almeno il 5% dopo un periodo che varia da 4 a 12 settimane, a seconda del farmaco assunto. Infine la chirurgia bariatrica è l'approccio più efficace per trattare l'obesità di classe III con un BMI ≥ 40 Kg/m² o l'obesità di classe II con un BMI ≥ 35 kg/m² in presenza di altre patologie associate all'obesità ⁽²⁵⁾.

Ipertrigliceridemia

L'ipertrigliceridemia aumenta il rischio di ASCVD ed è spesso correlata alla sindrome metabolica e alla resistenza all'insulina. Pertanto, una volta escluse le cause secondarie, la modifica dello stile di vita rappresenta la terapia di prima linea.

La terapia con statine può ridurre modestamente i trigliceridi (10%-30%), è consigliata per l'ipertrigliceridemia nei soggetti con rischio di ASCVD stimato intermedio o superiore.

Per i soggetti con trigliceridi ≥ 500 mg/dL, che sono ad aumentato rischio di pancreatite, si consiglia l'uso della terapia con fibrati (fenofibrato).

Per gli individui con trigliceridi compresi tra 135 e 499 mg/dl in un contesto di diabete e fattori di rischio aggiuntivi, si può prendere in considerazione l'Icosapent etile per ridurre il rischio di ASCVD ⁽²²⁾.

Ipercolesterolemia

Statine ad alta intensità (riduzione LDL > 50%): atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg; statine ad intensità moderata (riduzione LDL 30-50%): atorvastatina 10-20 mg, rosuvastatina 5-10 mg, simvastatina 20-40 mg, pravastatina 40-80 mg, lovastatina 40 mg; statine a bassa intensità (riduzione LDL < 30%): simvastatina 10 mg, pravastatina 10-20 mg, lovastatina 20 mg; ezetimibe (riduzione LDL 18,5% in monoterapia, 65% in aggiunta alla statina ad alta intensità; evolocumab (riduzione LDL 50-60% in monoterapia,

75% in associazione alle statine ad alta intensità, 85% in associazione alle statine ad alta intensità ed ezetimibe); alirocumab (riduzione LDL 50-60% in monoterapia, 75% in associazione alle statine ad alta intensità, 85% in associazione alle statine ad alta intensità ed ezetimibe); acido bempedoico (riduzione LDL 17.8% in associazione a statine ad intensità moderata e alta, 24.5% in pazienti intolleranti a statine (+/- ezetimibe), 38% in combinazione con dose fissa di ezetimibe (+/- statine).

Iperensione Arteriosa

La gestione dell'ipertensione dovrebbe seguire le linee guida stabilite, con la modifica dello stile di vita, l'adozione di una dieta equilibrata a basso contenuto di sodio e l'uso della farmacoterapia secondo necessità.

- Una pressione arteriosa <130/80 mm Hg è l'obiettivo nei pazienti con e senza diabete. L'uso di un inibitore del RAAS (Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone) dovrebbe far parte del regime antipertensivo per i pazienti con diabete con albuminuria e pazienti con insufficienza renale cronica per un'ulteriore protezione della funzionalità renale.
- Monoterapia: indicata in situazioni a basso rischio con PA <150/95 mmHg, o in situazioni ad alto rischio CV con PA normale.
- Duplice terapia: usata in fase iniziale con la combinazione di due farmaci in singola pillola (ACE, Inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina o ARB, Bloccanti del Recettore per l'Angiotensina + calcioantagonista oppure diuretico).
- Triplice terapia: se la duplice non è efficace al massimo dosaggio (ACE o ARB + calcioantagonista + diuretico)
- Beta bloccanti: possono essere usati come monoterapia o in aggiunta ad altra terapia in tutte le fasi del percorso clinico, ma soprattutto quando sono presenti comorbidità, come cardiopatia ischemica, post-infarto, tachiaritmie.

Diabete

Gli approcci per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nel diabete di tipo 2 comprendono la modifica dello stile di vita, il raggiungimento degli obiettivi di controllo dell'HbA1c, della pressione sanguigna e del colesterolo, l'utilizzo di farmaci che riducono il rischio di malattie cardiovascolari,

compresi farmaci antiperglicemici, ipolipemizzanti e antiplastrinici. L'obiettivo è HbA1c <7%.

Gli inibitori SGLT2 possono essere prioritari per i soggetti affetti da insufficienza renale cronica dato il loro impatto protettivo sul declino della funzionalità renale, sui ricoveri per scompenso cardiaco e sugli eventi cardiovascolari avversi maggiori.

I GLP-1RA, Agonisti del Peptide-1-Simil Glucagone, possono essere prioritari per i soggetti con obesità di grado II o superiore (BMI ≥ 35 kg/m²), HbA1c $\geq 9\%$ o dosi elevate di insulina dato il loro impatto su peso, resistenza all'insulina e riduzione dei principali eventi avversi cardiovascolari. L'uso della metformina con l'inibitore SGLT2, Trasportatori di Sodio-Glucosio tipo 2, o GLP-1RA è consigliato ai soggetti con HbA1c $\geq 7,5\%$ per contribuire a raggiungere obiettivi glicemici con effetti collaterali minimi e una migliore accessibilità (21).

Malattia renale cronica

Affrontare i tradizionali fattori di rischio CVD in comorbilità rimane fondamentale nei pazienti con insufficienza renale cronica.

Per l'ipertensione, soprattutto nel contesto della proteinuria, che è un fattore di rischio CVD indipendente (in particolare per lo scompenso cardiaco), gli ACE inibitori/ARB rappresentano il trattamento di prima linea.

L'uso degli inibitori SGLT2 dovrebbe essere esteso a tutti i pazienti con insufficienza renale cronica (a rischio moderato o elevato secondo la classificazione KDIGO), indipendentemente dallo stato del diabete, per proteggere la funzionalità renale e ridurre i tassi di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e mortalità cardiovascolare. Gli inibitori SGLT2 possono essere iniziati in sicurezza per i pazienti con eGFR ≥ 20 mL/min/1,73 m².

Nei pazienti con malattia renale diabetica e proteinuria in trattamento con ACE inibitori/ARB, il finerenone può essere preso in considerazione per ridurre gli eventi avversi cardiovascolari e renali.

Per la gestione dell'iperlipidemia, la CKD è un potenziatore del rischio che favorisce la terapia con statine nei pazienti a rischio intermedio.

La terapia con statine ed ezetimibe può essere considerata per ridurre il rischio di un primo evento aterosclerotico maggiore nei pazienti con insufficienza renale cronica, soprattutto nei pazienti non in dialisi (21).

I pazienti ad alto rischio sono spesso seguiti da più specialisti (diabetologi, cardiologi, nefrologi), è necessario un coordinamento tra le figure professionali da parte del Medico di Medicina Generale che segue il paziente per anni e conosce la sua realtà quotidiana e può pertanto coinvolgere i pazienti verso un percorso di gestione integrata programmando azioni educative, preventive e terapeutiche. La gestione di tali pazienti dovrebbe prevedere un cambio di paradigma, da un approccio reattivo "d'attesa" ad uno proattivo "d'azione".

BIBLIOGRAFIA

1. Sneha A S et al. - Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review- 2024 Feb;49(2):102344. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102344. Epub 2023 Dec 14 .
2. Ronco C et al. - Cardiorenal syndrome- J AM Coll Cardiol 2008;52:1527-39.
3. Sowers J R et al. - The Role of Overweight and Obesity in the Cardiorenal Syndrome -Cardiorenal Med 2011; 1:5-12.
4. Yano Y et al. - Regional Fat Distribution and Blood Pressure Level and Variability: The Dallas Heart Study - Hypertension 2016;68.
5. Wong R J et al. - Trends in liver disease etiology among adults awaiting liver transplantation in the United States - JAMA new open 2020;3.
6. Neeland IJ et al. - Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement - Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7.
7. Sheng X et al. - Systematic integrated analysis of genetic and epigenetic variation in diabetic kidney disease - Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117:29013-29024. doi: 10.1073/pnas.2005905117.
8. Afkarian M et al. - Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes - J Am Soc Nephrol. 2013;24:302-308. doi: 10.1681/ASN.2012070718.
9. Apovian C M - Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden - Am J Manag Care. 2016 Jun;22(7 Suppl):s176-85.
10. Greenstein A S - Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients - Circulation.(2009)119(12): 1661-70.
11. Ward Z J - Association of body mass index with health care expenditures in the United States by age and sex - PLoS Uno. (2021) 16(3):1-14. 10.1371.
12. Mancia G et al. - 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) - J ipertension. (2023) 41(12):1874-2071.
13. Kannel W B et al.- The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study - Ann Intern Med. (1967) 67(1): 48-59.
14. Volpe M et al. - Obesity and cardiovascular disease: An executive document on pathophysiological and clinical links promoted by the Italian Society of Cardiovascular Prevention - Front Cardiovasc Med. (2023) 10.
15. Rugarli. Medicina Interna Sistematica, VIII Edizione. Cap 3: Iperensione Arteriosa: EDRA S.p.A, 2021.
16. Eckel R H et al. - The metabolic syndrome - Lancet.2005 Apr;365(9468):1415-28.
17. Metzger M et al. - A Narrative Review of Management Strategies for Common Symptoms in Advanced CKD - Kidney Int. Rep. 2021 Apr; 6(4): 894-904.
18. Larque E et al. - From conception to infancy: early risk factors for childhood obesity- Nat Rev Endocrinol 2019; 15:456-478.
19. Brown CL et al. - Addressing childhood obesity: opportunities for prevention - Pediatr Clin North Am 2015;62:1241-1261.
20. Longo M et al. - Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications - Int J Mol Sci 2019; 20:2358.
21. Ndumele E et al. - Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association - Circulation 2023;148:20.
22. Documento ufficiale della Società Italiana dell'Iperensione Arteriosa: sulla gestione dell'ipertrigliceridemia nel paziente iperteso, 2024.
23. Rugarli et al. - Cap 81: Obesità e Sindrome Metabolica - Medicina Interna Sistematica, VIII Edizione. EDRA S.p.A, 2021.
24. Webster AC et al. - Chronic kidney disease - Lancet. 2017 25;389(10075):1238-1252.
25. Perone F et al. - Obesity and Cardiovascular Risk: Systematic Intervention Is the Key for Prevention - Healthcare 2023;11:902.
26. Visco V et al. - Interventions to Address Cardiovascular Risk in Obese Patients: Many Hands Make Light Work- J Cardiovasc Dev Dis 2023; 10(8):327.
27. Torreggiani M et al. - Spontaneously Low Protein Intake in Elderly CKD Patients: Myth or Reality? Analysis of Baseline Protein Intake in a Large Cohort of Patients with Advanced CKD - Nutrients 2021;13(12):4371.
28. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension -European Health Journal, 2024; ehae178.
29. Parcha V et al. - Coronary Artery Calcium Score for Personalization of Antihypertensive Therapy: A Pooled Cohort Analysis - Hypertension AHA,77(4) 120.16689.

Publisher's note: all claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article or claim that may be made by its manufacturer is not guaranteed or endorsed by the publisher.
©Copyright: the Author(s), 2024

RUBRICA: STORIA DELLA MEDICINA

Info Autore :

¹ già docente professore associato di Medicina di Laboratorio, Sapienza Università di Roma Policlinico Umberto I

Mario Pezzella¹

ANTOINE-LAURENT DE LAVOISIER

ABSTRACT

La chimica ha per oggetto lo studio della composizione della costituzione molecolare dei corpi e dei fenomeni cui danno origine quando reagiscono tra loro.

Gli antichi popoli viventi nel bacino del mediterraneo pur non conoscendo i principi della chimica, ne coltivarono con buon successo alcune applicazioni.

Già nel 5° e 6° secolo a.C. il filosofo presocratico greco Eraclito di Efeso utilizzò ragionamenti razionali per giungere alla verità universale.

Nel 1700 con la nascita dell'Illuminismo, l'alchimia fu abbandonata. Antoine-Laurent de Lavoisier chiarificò il concetto di elemento come sostanza semplice che non può essere scomposta, introdusse una nuova nomenclatura chimica tuttora in uso.

Lavoisier è considerato padre della chimica moderna. Il chimico russo Dmitrij Ivanovič Mendeleev ha ideato un sistema di classificazione degli elementi basato sul loro peso atomico.

Gli studi di Watson e Crick hanno evidenziato che l'informazione genetica viene trascritta in molecole di RNA, acido ribonucleico, mentre il DNA, acido desossiribonucleico, mantiene i caratteri ereditari. Gli studi sulla interferenza RNA (RNAi) hanno portato a nuove terapie farmacologiche. Il silenziamento genico negli eucarioti è stato dimostrato utile nello sviluppo di terapie contro infezioni virali e cancro.

La recente scoperta dei microRNA è valsa l'assegnazione del Premio Nobel per la medicina 2024 ai due scienziati americani Gary Ruvkun e Victor Ambros nel campo della biologia molecolare aprendo nuove strade nello studio di gravi e diffuse malattie quali il cancro del colon retto.

Keywords:

Alchemia, Illuminismo, RNAi, microRNA

Corresponding author:

Mario Pezzella

Email: mario.pezzella@fondazione.uniroma1.it

Cell. 3386357466

Contributions:

the author(s) made a substantial intellectual contribution, read and approved the final version of the manuscript, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Conflict of interest:

the author(s) declare no potential conflict of interest.

Ethics approval and consent to participate:

not applicable.

Patient consent for publication:

not applicable.

Funding:

none.

Availability of data and materials:

data and materials are available from the corresponding author upon request.

Received: 18 December 2024.

Accepted: 20 December 2024.

La chimica è una scienza che ha per oggetto lo studio della composizione della costituzione molecolare dei corpi e dei fenomeni cui danno origine quando reagiscono tra loro. Gli Egizi, i Fenici, gli Arabi, i Cinesi, i Greci, i Romani conobbero e coltivarono con buon successo le arti chimiche vale a dire le applicazioni della chimica alle arti ma, come scienza, non ne conobbero i principi.

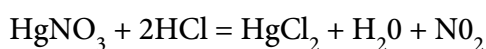
Gli antichi egiziani tingevano le stoffe con colorante indaco, simbolo della spiritualità e di aiuto nella meditazione e con rosso d'alizarina ottenuto dalla radice della Rubia tinctorum. L'estratto dai molluschi era anche il colorante rosso usato dai Fenici.

La scienza ermetica, prevalente nel Medioevo, è stata anticipata nel tempo dai filosofi greci che già nel 5° e 6° secolo a.C. nella ricerca delle cause dei fenomeni naturali utilizzando ragionamenti razionali seguendo concetti logici e rigorosi senza intervento di entità soprannaturali. Tra tutti "Eraclito di Efeso" (535-475 a.C.) uno dei maggiori pensatori presocratici che contrappose la conoscenza razionale, profonda ed oggettiva alla conoscenza empirica, superficiale e soggettiva dei sensi senza poter giungere alla verità universale.

Verso il II e VIII secolo si trovano in alcune attività applicative degli arabi e degli alchimisti importantissime osservazioni nonostante il sistema erroneo che li guidava. Gli arabi hanno fatto conoscere la distillazione, il sublimato corrosivo, l'acqua regia, le dissoluzioni d'oro e molti medicinali.

In particolare, alcuni prodotti chimici quali il cloruro di mercurio conosciuto come sublimato corrosivo

con formula HgCl_2 costituito da uno ione Hg^{++} e da due ioni Cl^- . Il più noto alchimista musulmano Abū Mūsā Jābir ibn Hayyān al-Azdī noto con il nome di Gerber ottenne per la prima volta questo composto. Nel Medioevo il cloruro di mercurio è stato usato per disinfettare le ferite dai medici arabi fino al ventesimo secolo, quando la medicina moderna, disponendo di antibiotici, lo considerò non più preferibile per l'uso. Tale prodotto si ottiene con l'azione del cloro sul mercurio, mediante l'aggiunta di acido cloridrico ad una soluzione concentrata di composti di mercurio secondo la reazione:



Il riscaldamento di una miscela di solfato solido di mercurio e cloruro di sodio consente anche di produrre HgCl_2 volatile, che sublima e condensa sotto forma di piccoli cristalli rombici ⁽¹⁾.

Verso la fine del XVI secolo Francesco Bacone osservò le proprietà del salnitro, sale di nitrato di potassio dalla formula KNO_3 , agente ossidante, che si sviluppa a causa del deposito dei sali naturalmente contenuti nel terreno. Nelle costruzioni domestiche, l'umidità di risalita, correndo nelle mura, trasporta questa efflorescenza, portando alla comparsa della classica "muffa bianca" che si forma in maniera naturale in luoghi umidi e privi di aria.

Nel 1700 in Francia con la nascita dell'Illuminismo dall'idea che il "lume della ragione" guida l'uomo verso il progresso civile e la conoscenza, l'alchimia fu presto abbandonata.

Gli spiriti più illuminati cominciarono a tentare di conoscere i segreti della natura sulla scorta delle esperienze. Il prussiano Georg Ernst Stahl portò la chimica al grado di scienza formando un corpo di dottrina che conciliava le menti filosofiche più rigorose. Henry Cavendish, convinto sostenitore della teoria del flogisto secondo cui i materiali, quando bruciano, rilasciano una sostanza chiamata flogisto, fu il primo che dimostrò la composizione dell'acqua, Gaspard Monge in Francia, quasi contemporaneamente, giunse allo stesso risultato.

Antoine-Laurent de Lavoisier eletto membro dell'Accademia Francese delle Scienze nel 1768 all'età di 25 anni per meriti scientifici chiarificò il concetto di elemento come sostanza semplice

che non può essere scomposta da nessun metodo conosciuto dell'analisi chimica e concepì una teoria della formazione dei composti chimici a partire dagli elementi. Assieme ai chimici francesi Claude Louis Berthollet, Guyton de Morveau, Antoine François Fourcroy, Lavoisier dimostrò per primo che le sostanze organiche sono formate principalmente da carbonio idrogeno e ossigeno, ideò ed introdussero una nuova nomenclatura chimica costituita da simboli che rappresentano le reazioni chimiche, costituendo la prima nomenclatura razionale della chimica costituita da un sistema di nomi che è servito da base al sistema scientifico attuale tanto importante da essere considerato padre della chimica moderna.

Il suo "*Traité élémentaire de chimie*" del 1789, è considerato il primo moderno libro di testo di chimica. Con la creazione di un complesso programma di rinnovamento ideologico, civile e politico, stilò una lista di elementi includendo ossigeno, azoto, idrogeno, fosforo, mercurio, zinco, e zolfo e sviluppò un nuovo sistema di nomenclatura chimica contribuendo in maniera determinante a mettere ordine nella confusione degli elementi e dei composti introducendo i simboli che rappresentano le reazioni chimiche valutando l'alchimia fra le superstizioni medioevali. Inoltre Lavoisier ha demolito la teoria del flogisto sulla combustione dei materiali elaborata nel XVII secolo, smentita e abbandonata dopo che fu resa pubblica la legge della conservazione della massa.

In particolare Lavoisier, in sintonia con il russo Lomonosov Michail Vasil'evic, studiò la combustione facendo uso largo e sistematico della bilancia e dimostrò che la combustione e la calcinazione sono reazioni chimiche che richiedono la presenza dell'ossigeno e la cenere ed il residuo della combustione costituivano il calcare della sostanza ⁽²⁾.

Lavoisier a causa del suo ruolo di esattore fiscale, venne considerato coinvolto con la monarchia deposta dalla Rivoluzione Francese, accusato di tradimento e condannato a morte nel 1794.

Nel corso del 18° secolo i simboli alchemici furono creati per semplificare i testi e migliorare la lettura dei libri di alchimia.

Per citarne alcuni, lo stagno era associato a Giove, l'oro al sole, il rame a Venere ed il piombo a Saturno.

Anche i tradizionali quattro elementi fuoco, acqua, aria, terra citati da Empedocle di Agrigento, filosofo, medico e poeta greco vissuto nel V secolo a.C., subirono una progressiva ridefinizione, per essere poi abbandonati alla fine del secolo. I simboli alchemici sono stati tutti aggiornati e razionalizzati nella nuova nomenclatura chimica da Lavoisier che introdusse un elenco di 33 elementi conosciuti. Lavoisier riformò il linguaggio della chimica introducendo la nomenclatura sistematica e illustrò con tavole dettagliate gli strumenti indispensabili per compiere gli esperimenti della nuova chimica presentando una visione unitaria delle nuove teorie della chimica, della legge di conservazione della massa (FIG.1).

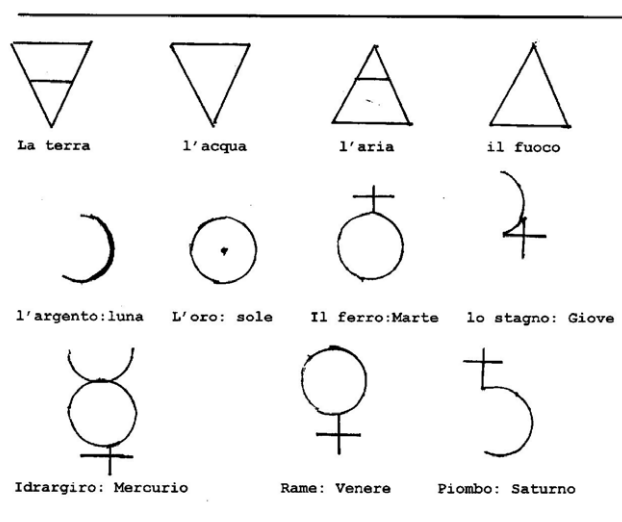


Figura 1

Rappresentazione di alcuni simboli alchemici in uso fino al 18° secolo d.C..

Alcuni simboli alchemici sono riferiti alla trasformazione della materia, altri sono astrologici associati agli astri ed altri, infine, agli animali.

I filosofi presocratici ritenevano che fossero quattro gli elementi capaci di formare, dalla loro combinazione in proporzioni diverse, tutti i corpi: la terra, l'acqua, l'aria ed il fuoco. Gli alchimisti nelle loro pratiche fondate sull'ermetismo simbolico invocavano l'intervento dell'aiuto divino e l'influsso degli astri per cui i metalli vennero riferiti ai pianeti. L'oro venne chiamato il Sole, l'argento Luna, il ferro Marte, lo stagno Giove, il piombo Saturno, il l'idrargiro (antico nome del mercurio) Mercurio, il rame Venere ⁽³⁾.

Nel corso del 18° secolo, l'età compresa tra la conclusione delle guerre di religione del secolo 17° e la Rivoluzione Francese del 1789 portò ad una evoluzione dei contenuti filosofici e scientifici

della cultura con un complesso programma di rinnovamento, variamente elaborato nei diversi paesi europei, definito come Illuminismo.

L'idea di superiorità proveniente dall'ideale continuità della rivoluzione scientifica con il Rinascimento ha fatto emergere il trionfo della ragione contro la superstizione ed il fanatismo dei secoli passati.

Il chimico russo Dmitrij Ivanovič Mendeleev osservando che molte proprietà si ritrovano periodicamente lungo la serie degli elementi ordinati secondo il loro numero atomico crescente, notò che le loro proprietà chimiche si ripetevano periodicamente e sistemò i 63 elementi al momento conosciuti nella sua tavola periodica lasciando alcuni spazi vuoti per poter poi inserire gli elementi ancora sconosciuti rappresentando un mezzo per esporre organicamente la chimica degli elementi. Analogamente il periodico ripresentarsi di proprietà degli elementi viene spiegato sulla base del numero degli elettroni assumendo che le proprietà degli atomi dipendano essenzialmente dal numero di elettroni nel livello energetico più esterno. Il lavoro di Mendeleev ha posto le basi per studiare il comportamento degli elementi chimici sostanzialmente impossibile utilizzando la simbologia alchemica.

A metà del 19° secolo alcuni composti organici, primo fra tutti l'urea, furono preparati a partire da composti inorganici dando quindi inizio alla chimica organica. August Kekulé, insieme ad altri chimici dimostrò che il carbonio era tetraivalente e che poteva legarsi ad altri atomi di carbonio.

Nel 1874 venne realizzata la formula in cui l'atomo di carbonio del metano (CH_4) è disposto al centro di un tetraedro regolare ed i 4 legami diretti verso i quattro vertici hanno uno stesso angolo di legame di 109° e $28'$. Michael Faraday nel 1825 isolò il benzene, dalla formula C_6H_6 caratterizzato dalla tendenza a dare reazioni di sostituzione piuttosto che di addizione tipiche dei composti insaturi.

L'applicazione della teoria della valenza portò a suddividere le molecole organiche in aromatiche, in quanto profumate e alifatiche.

La definizione di aromatiche deriva dal fatto che la maggior parte delle molecole classificate come aromatiche era stata estratta da sostanze balsamiche.

Oltre a questa proprietà organolettica è stata rilevata la presenza nella molecola dell'unità strutturale a 6 atomi di carbonio che rimaneva intatta nonostante tutti i processi di trasformazione. Nella seconda categoria costituita da molecole alifatiche furono sistemate le molecole che avevano un comportamento chimico simile a quello dei grassi.

August Kekulé ha dimostrato la struttura della molecola del benzene in cui i sei atomi di carbonio sono legati mediante un alternante sistema di legame semplici e doppi per cui gli atomi di carbonio sono tetravalenti e gli atomi di idrogeno sono equivalenti. Sono quindi considerati aromatici i composti che nelle reazioni conservano la loro caratteristica struttura ciclica insatura e presentano reazioni di sostituzione piuttosto che di addizione.

Le proteine sono macromolecole che costituiscono il materiale strutturale di cui sono costituiti gli esseri viventi, con esse vanno inoltre considerati gli enzimi, catalizzatori biologici che regolano i processi metabolici. In natura sono stati trovati 26 amminoacidi di cui 20 sono i costituenti delle proteine. Gli amminoacidi l'uno all'altro sono legati con legame peptidico $-NH-CO-$ con eliminazione di una molecola di acqua ⁽⁴⁾.

Gli studi di Watson e Crick hanno evidenziato che l'informazione genetica viene trascritta in molecole di RNA, acido ribonucleico, mentre al DNA, acido desossiribonucleico, spetta il compito di mantenere i caratteri ereditari. Il modello tridimensionale rilevato del DNA consiste di due catene polinucleotidiche antiparallele, avvolte a spirale intorno allo stesso asse per formare doppia elica stabilizzata dai legami idrogeno che si instaurano tra quattro basi azotate a struttura eterociclica presenti sui due filamenti disposte all'interno perpendicolari all'asse dell'elica, cioè una inizia con l'estremità 5' e l'altra con l'estremità 3' avvolte l'una sull'altra.

In particolare la citosina è legata con tre legami a idrogeno con la guanina mentre l'adenina è legata con la timina con due legami. Una quinta base, uracile, di norma non è presente nelle catene di DNA.

L'RNA trasmette le informazioni contenute nel DNA verso i siti della sintesi proteica per essere sottoposto a traduzione.

Recentemente gli studi su RNA hanno portato ad interessanti osservazioni e nuove terapie farmacologiche. Nel 2006 a due ricercatori americani Andrew Z. Fire della Stanford University e Craig C. Mello della University of Massachusetts Medical School in Worcester, è stato assegnato il Premio Nobel per la Medicina e Fisiologia per i loro lavori nel campo della "RNA interference". Tale studio rappresenta un metodo completamente nuovo alla scoperta e sviluppo di valide terapie farmacologiche.

La rivoluzionaria scoperta della RNAi avvenne per caso in seguito ad esperimenti in corso su organismi vegetali negli USA e nei Paesi Bassi a cavallo tra gli anni ottanta e gli anni novanta.

L'RNAi è un processo naturale mediato da piccole molecole di RNA (miRNA) che sono in grado di riconoscere tratti di mRNA relativi ad un determinato gene bersaglio formando un tratto di RNA a doppio filamento in grado di interferire e impedire l'espressione genica ostacolando la traduzione attraverso la degradazione dell'RNA bersaglio ⁽⁵⁾.

I fenomeni RNAi sono stati ampiamente convalidati in diversi organismi modello come *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster*, *Arabidopsis thaliana* e *Neurospora crassa* ⁽⁶⁾.

L'interferenza dell'RNA (RNAi) è un processo post-trascrizionale, altamente conservato negli eucarioti, che porta al silenziamento genico. La tecnologia RNAi è diventata un potente strumento nelle analisi genomiche funzionali utile per sviluppare specifiche terapie contro le infezioni virali e il cancro ⁽⁷⁾.

Nel 2024 il Premio Nobel per la Medicina è stato assegnato agli scienziati americani Victor Ambros e Gary Ruvkun, entrambi biologi molecolari al California Institute of Technology MIT, per la loro scoperta dei microRNA che ha rivoluzionato il campo della biologia molecolare, aprendo nuove strade per la cura di malattie gravi. I microRNA, costituiscono un gruppo di molecole di RNA a singolo filamento, composti da 21/25 nucleotidi, non codificanti, distinguibili da altri RNA come i piccoli RNA interferenti secondo linee guida appositamente

stabilite, sono coinvolti in numerosi processi biologici capaci di regolarne l'espressione genica e la stabilità cellulare facendo in modo che specifiche parti del RNA messaggero non vengano tradotte impedendo quindi la formazione di relative proteine nelle cellule (8).

Recenti indagini hanno evidenziato che i microRNA contribuiscono alla regolazione dei geni ed alla mitigazione della crescita delle cellule tumorali nell'uomo. I microRNA sono cruciali per la crescita tumorale e possono fungere da soppressori tumorali inibendo la proliferazione cellulare o da oncogeni indirizzando le cellule verso lo sviluppo di un fenotipo neoplastico (9).

I microRNA sono presenti in una varietà di fluidi biologici, tra cui il sangue, la saliva, l'urina e le feci. Trasportati attraverso i fluidi biologici consentono alle cellule di selezionare le istruzioni necessarie e disattivare quelle non utili andando ad agire nelle cellule target e di comprendere i meccanismi responsabili della differenziazione delle cellule esercitando l'azione che gli è tipica quale quella di soppressione, specializzazione e differenziazione.

I microRNA costituiscono oggetto di ricerca in varie malattie tra cui il cancro del colon-retto che affligge milioni di persone in tutto il mondo ed ancora non ben precocemente diagnosticato e a bassi tassi di sopravvivenza negli stadi avanzati (10). Gli studi hanno dimostrato che i microRNA contribuiscono anche alla spermatogenesi coinvolgendo le cellule somatiche del testicolo (cellule di Leydig e cellule di Sertoli) che supportano la spermatogenesi e sono vitali per la fertilità maschile (11).

BIBLIOGRAFIA

1. David Rawn: *Biochimica*, Mc Graw-Hill, 1990.
2. Graham Salomons *Organic Chemistry* T.W. 1976 John Wiley & Sons Inc.
3. Antoine-Laurent de Lavoisier *Traité élémentaire de chimie*. 1,A Paris, chez Cuchet, 1789
4. Pezzella M. : *Alchimia: ...quanta storia, e non solo chimica, nei laboratori!* *Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine IJPDTM* 2022 Vol.5 N°1 pag.19-24
5. Dehio C. and Schell J. "Identification of plant genetic loci. involved in a post transcriptional mechanism for meiotically.reversible transgene silencing" 1994. *Proc Natl Acad Sci USA*.91 (12): 5538-5542
6. Justyna Stanisławska, Waldemar L Olszewski: *RNA interference significance and applications* 2005 *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* Jan-Feb;53(1):39-46.
7. Guo-ping He, Si-zhong Zhang: *Advances in the molecular mechanism of RNA interference*. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2004 Apr ;21(2):161-5.
8. Ambros V, Bartel B, Bartel D.P et al: *A uniform system for microRNA Annotation*; *RNA* 2003, 9(3):277-9.
9. Surya Venkatesh P Mohammed Manaz Haqrish Priya et al: *Shedding Light on the Molecular Diversities of miRNA in Cancer- Mol Biotechnol* 2024
10. Doha El-Sayed Ellakwa, Nadia Mushtaq, Sahrish Khan et al *Molecular functions of microRNAs in colorectal cancer: Recent roles in proliferation, angiogenesis, apoptosis and chemoresistance* *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2024;397(8):5617-5630.
11. Chunjie Li, Baiqi Chen, Jing Wang: *Functions and mechanism of noncoding RNA in the somatic cells of the testis*. *Zygote* 2020 Apr;28(2):87-92.

Publisher's note: all claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article or claim that may be made by its manufacturer is not guaranteed or endorsed by the publisher.
©Copyright: the Author(s), 2024

RUBRICA: ALIMENTAZIONE

Info Autore :

¹ Pediatra, Gastroenterologo, Presidente di Giustopeso Italia

Giorgio Pitzalis¹

I FRUTTI D'AUTUNNO

ABSTRACT

Red, orange, green and yellow: these are the typical colors of this season. Among the leaves of the trees that fall and slowly wither, the colors of the autumn fruits stand out. But what fruit and vegetables do you eat in autumn?

In this article, in addition to remembering the correct seasonality of fruit and vegetables, we review, in particular, pomegranates, chestnuts, walnuts, persimmons, oranges, mandarins and grapes.

In conclusion, every day an adult should consume 250-300 g of fruit and 300-400 g of vegetables and greens.

The recommended quota is slightly lower in developmental age.

In fact, these quantities are not reached and the consumption trend is not positive.

Together with poor milk consumption, these are the main dietary errors.

Keywords:

dietamediterranea, pediatria, frutta, verdura, pitzaliseatingdiet

Corresponding author:

Giorgio Pitzalis

Email: info@giustopeso.it

Orcid Number-<https://orcid.org/0009-0000-9209-833X>

Contributions:

the author(s) made a substantial intellectual contribution, read and approved the final version of the manuscript, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Conflict of interest:

the author(s) declare no potential conflict of interest.

Ethics approval and consent to participate:

not applicable.

Patient consent for publication:

not applicable.

Funding:

none.

Availability of data and materials:

data and materials are available from the corresponding author upon request.

Received: 16 November 2024.

Accepted: 20 December 2024.

Rosso, arancione, verde e giallo: sono i colori tipici di questa stagione. Tra le foglie degli alberi che cadono e lentamente appassiscono, spiccano i colori dei frutti autunnali. Ma che frutta e verdura si mangia in autunno? La frutta autunnale, che troviamo esposta nei banconi del mercato, nei mesi tra settembre e dicembre, è tanta e gustosa. Infatti, con la frutta e la verdura autunnale abbiamo la possibilità di consumarla al naturale per la colazione o la merenda oppure per la preparazione di deliziosi piatti, tutti buonissimi. In tabella frutta e verdure autunnali.

In qualsiasi stagione il consumo di frutta e verdura è fondamentale!

Ma non basta consumare uno qualsiasi di questi alimenti; per essere veramente salutare è necessario acquistare e mangiare ingredienti tipici del periodo.

La frutta e la verdura di stagione, infatti, sono più naturali e genuini rispetto a quelli che potremmo trovare in maniera “forzata” durante qualsiasi periodo dell’anno.

La frutta autunnale sviluppa il massimo delle sue proprietà nutritive e benefiche soltanto nel momento in cui giunge a maturazione. Ma non solo, la frutta di stagione a settembre, per esempio, è anche più saporita e nutriente, contribuisce al naturale rinforzo delle difese immunitarie, fornisce un notevole apporto di energia e fortifica l’organismo a tutti i livelli.

Ciò accade anche durante gli altri mesi con la frutta e la verdura di ottobre o dicembre.

Nelle prossime pagine passiamo in rassegna la frutta più significativa dell’autunno.

MESE	FRUTTA	VERDURA
settembre	albicocche, anguria, fichi, frutti di bosco, kiwi, mele cotogne, meloni, mirtilli, nettarine (pesche noci), pere (guyot, williams), pesche, prugne, ribes, susine, uva	barbabietole, bietole, carote, cavolfiori, cavoli, cetrioli, cicoria, coste, erbe, fagioli da sgrano, fagiolini, finocchi, funghi, lattughe (cappucce e romane), patate, pomodori, melanzane, peperoni, radicchi di taglio, rucola, spinaci, zucca, zucchine.
ottobre	arance (naveline, miyagawa), caki, castagne, clementine, melagrane, mele (stark e golden delicious, imperatore), pere (guyot, williams), uva.	barbabietole, bietole a costa, catalogna, carciofi, cardi, cavolo cappuccio e cavolo verza, cavolfiori, cicoria, cipolle, finocchi, funghi, lattughe romane e cappucce, patate, peperoni, pomodori, radicchio rosso, rucola, sedani, spinaci, valeriana, verza, zucca, zucchine.
novembre	arance (naveline, miyagawa), cachi, castagne, clementine, kiwi, melagrane, mele (stark, golden delicious, imperatore), noci, pere (guyot, williams), pompelmi, uve.	barbabietole, bietole, broccoli, carciofi, cardi, cavolfiori, cavolo broccolo, cavoli verze e cavoli cappucci, cavolini di Bruxelles, cicoria, cime di rapa, cipolle, finocchi, funghi, indivia belga, lattughe romane e cappucce, patate, peperoni, pomodori, porri, rapa, scalogno, sedano bianco, spinaci, zucca, zucchine.
dicembre	ananas, arance (naveline, miyagawa), caki, castagne, clementine, mandarini, melagrana, mele (imperatore, golden e stark delicious), pere (guyot, williams), uve.	bietole a coste, bietolone, broccoli, carciofi, cardi, cavolini di Bruxelles, cavolfiore, cavolo (cappuccio, verza, broccoli), cicoria, cipolle, finocchi, funghi, indivia, lattughe (romane, cappucce), patate dolci, pomodori, peperoni, porri, radicchio, rape, scalogno, scarola, sedano bianco, spinaci, zucchine.

Melograno

Il melograno (o melagrana) è un frutto tipico della stagione autunnale che si trova nei mercati a partire da settembre-ottobre.

Il melograno è un frutto noto non solo per il suo delizioso sapore dolce ma anche perché al posto della polpa contiene solo semi, piccole sfere di color rubino, che sono la parte commestibile di questo frutto. I semi di melograno, dal punto di vista botanico, si chiamano arilli ed il loro succo è un vero elisir di lunga vita.

Il melograno è infatti considerato un superfood, in quanto apporta numerosi benefici all'organismo, tra cui la protezione del sistema cardiovascolare, la regolazione naturale degli estrogeni, la rigenerazione cellulare e la protezione delle ossa. Gli arilli o semi di melograno hanno proprietà antiossidanti e contengono la vitamina C, rendendo questo frutto autunnale un complemento perfetto per combattere i tipici raffreddori di questa stagione. Il melograno è una fonte di ellagitannini (polifenoli naturali), al pari di more, lamponi, fragole e mirtilli rossi.

L'uso del melograno in medicina ha radici molto antiche. Ippocrate riteneva questo frutto un rimedio da usarsi come antielmintico, antinfiammatorio, per contrastare la diarrea cronica e come antibatterico nelle infezioni della pelle.

Dal punto di vista nutrizionale 100 g di melograno (parte edibile) apportano 63 Calorie ed è ricco di sali minerali: potassio (236 mg), fosforo (36 mg), magnesio (12 mg), calcio (10 mg) e vitamine (in particolar modo vitamina A e vitamina C).

Inoltre il melograno è una buona fonte di fibre solubili e insolubili, ideali per proteggere la salute del nostro intestino e per una buona digestione, favorendo la peristalsi, per cui si rivela particolarmente adatto in caso di stipsi.

Comunque il melograno può interferire con la carbamazepina, con i farmaci metabolizzati dal citocromo P450, con gli ACE inibitori, con gli antipertensivi, con rosuvastatina, la tolbutamide e il warfarin. La presenza degli ellagitannini presenti nel succo di melograno, contrastando l'azione dei radicali liberi, può ridurre il rischio cardiovascolare.

Grazie alla presenza di polifenoli quali l'acido ellagico e tannini, il frutto del melograno esplica un'importante attività antibatterica, antinfiammatoria e antiossidante, in grado di contrastare le infezioni causate da batteri e parassiti, a carico dell'apparato gastrointestinale e dell'apparato respiratorio e urinario.

In particolare il melograno contiene il doppio degli antiossidanti presenti nella stessa quantità di more, il triplo rispetto ai mirtilli e il quadruplo rispetto alle arance. Infine, il complesso polifenolico estratto dal frutto del melograno esercita anche un'importante azione antibatterica nei confronti dell'Escherichia Coli, principale responsabile della cistite che, ricordiamo, rappresenta la più comune e la più frequente tra le infezioni delle vie urinarie.

La castagna, il cereale che cresce sull'albero

Le castagne sono un frutto tipico della stagione autunnale. In generale il frutto del castagno viene consumato cotto nei mesi di ottobre, novembre e dicembre, oppure impiegato per la preparazione di marmellate o dei marron glacé. Le varietà di castagne presenti in Italia sono moltissime (qualche centinaio) e le castagne che mangiamo normalmente sono il frutto del castagno che si differenzia dalle castagne dell'ippocastano, che sono invece dei semi.

Le castagne sono piccoli frutti protetti da uno spesso guscio, contenenti tra l'altro moltissime sostanze dal potere antiossidante. Sono il succulento frutto del castagno europeo o castanea sativa, della famiglia delle Fagaceae. Presentano forme e gusti differenti a seconda della provenienza e delle condizioni climatiche.

I marroni, invece, sono i prodotti dell'albero coltivato, quindi un prodotto standardizzato, pregiato, ma inevitabilmente più costoso. Perché un castagno inizi a fruttificare ci vogliono almeno 15 anni, ma prima che i suoi frutti siano davvero buoni possono passarne anche più di 50. Altra caratteristica: il castagno tollera abbastanza bene le basse temperature e subisce danni solo quando il termometro scende sotto i -25°C.

Questo frutto, definito anche "pane dei poveri", è un alimento ricchissimo di nutrienti, tant'è che, fino a qualche decennio fa, rappresentava la base alimentare della gente di montagna. In Toscana si chiamava il pan di legno, in quanto la castagna è prodotta da un albero. D'altra parte questa alimentazione monotona e "povera", se non integrata opportunamente, porta ad alcune patologie, tra le quali la pellagra.

Solitamente, se un riccio contiene almeno 2 o 3 frutti si tratta di castagne, se ne contiene solo uno, si tratta probabilmente di un marrone. Le castagne sono un frutto atipico: sono molto meno ricche di acqua rispetto agli altri frutti conosciuti e particolarmente ricche di carboidrati, che le rendono un'alternativa al pane, alla pasta o alle farine. E' indicata anche in caso di celiachia poiché non contenenti glutine ed è un alimento alternativo per i bambini allergici al latte vaccino o al lattosio.

Le castagne sono un frutto particolarmente calorico (100 gr di castagne apportano 165 kcal) e molto saziante, grazie alla gran quantità di carboidrati

amidacei. Per questo motivo andrebbero consumate con moderazione fuori pasto oppure sostituire altri alimenti nel pasto principale.

Le castagne arrosto e secche sono più caloriche rispetto a quelle bollite (perché meno ricche di acqua). Le castagne contengono il 7% di proteine (2,9 g%), il 9% di lipidi (1,7 g%) e l'84% di carboidrati (36,7 g%). Sono un frutto molto digeribile (se ben cotto) e grazie all'abbondanza di fibra alimentare (4,7 g%), sono utili per preservare o ripristinare la regolarità intestinale. Hanno anche un effetto prebiotico (composti in grado di essere utilizzati dalla nostra flora batterica come substrato di crescita) grazie alla presenza di componenti non digeribili dall'uomo.

L'ingestione di castagne risulta essere utile per aumentare la vitalità dei microrganismi probiotici durante il passaggio nello stomaco. Sono invece sconsigliate in caso di meteorismo intestinale o colon irritabile.

Come tutti gli alimenti di origine vegetale, le castagne sono prive di colesterolo. Hanno un indice glicemico medio-alto, anche se minore rispetto alla farina bianca o al riso brillato e analogo a quello della farina integrale. Al tempo stesso sono ricche di diversi minerali e vitamine, in particolare di vitamine del gruppo B, vitamina E, vitamina K, potassio, fosforo, magnesio, zinco, rame e manganese. Infine, le castagne hanno proprietà antinfiammatorie grazie alla presenza di acidi fenolici, conosciuti per la loro potente azione antiossidante e per la loro capacità di prevenire una condizione di stress ossidativo. In conclusione e sin dai tempi antichissimi la castagna è stata considerata un frutto di grande valore perché poteva sfamare negli inverni più rigidi, si conservava a lungo, si prestava a moltissime ricette e, addirittura, veniva usata come moneta di scambio.

Noci

Con l'arrivo dell'autunno troviamo al mercato oltre alle castagne anche le noci, che sono un frutto tipicamente autunnale. In realtà le noci, classificate genericamente come frutta secca, non sono proprio a tutti gli effetti dei frutti.

In termini botanici la noce comune è un seme contenuto in una drupa, prodotta dal *Juglans regia*, nome scientifico del "noce bianco".

Le noci sono alimenti ricchi di nutrienti con matrici complesse ricche di acidi grassi insaturi e altri composti bioattivi, come arginina, fibre, minerali, vitamina E, fitosteroli e polifenoli. In virtù della loro composizione unica, è probabile che le noci influiscano positivamente sulla salute cardiovascolare.

Studi epidemiologici hanno associato il consumo di noci con una ridotta incidenza delle malattie cardiovascolari (CHD) in entrambi i sessi e di diabete nelle donne, ma non negli uomini. Le prove di alimentazione hanno chiaramente dimostrato che il consumo di tutti i tipi di frutta a guscio riduce il colesterolo, anche nel contesto di diete sane. Vi è una crescente evidenza che il consumo di noci ha un effetto benefico sullo stress ossidativo, sull'infiammazione e sulla reattività vascolare.

Anche la pressione sanguigna, l'adiposità viscerale e la sindrome metabolica sembrano essere positivamente influenzate dal consumo di noci. Contrariamente alle aspettative, gli studi epidemiologici e gli studi clinici suggeriscono che il consumo regolare di noci non è associato ad un eccessivo aumento di peso.

Il consumo regolare di noci è associato a una riduzione del 50% del diabete e, cosa più importante, a una riduzione del 30% delle malattie cardiovascolari. Inoltre, il rischio di ictus è risultato minore di quasi il 50% nei partecipanti assegnati a una dieta mediterranea arricchita con una porzione giornaliera di noci miste (15 g di noci, 7,5 g di mandorle e 7,5 g di nocciole). Così il consumo frequente di frutta secca in guscio ha un effetto benefico sul rischio di CVD che può essere mediato da effetti salutari sui fattori di rischio intermedi. Le noci hanno un valore nutrizionale alto e sono ricche di proprietà benefiche per la salute umana.

Contengono sali minerali, come magnesio, potassio e calcio, e vitamine (soprattutto vitamina E). Sono fonte di acidi grassi Omega 3, e cioè grassi "buoni" che contribuiscono a tenere sotto controllo il colesterolo LDL e favoriscono il corretto funzionamento del nostro organismo. Inoltre contengono melatonina e sono fonte di antiossidanti (Ros E Br J Nutr. 2015 aprile; 113 Suppl 2: S111-20).

Cachi

Il cachi è un altro dei frutti per eccellenza dei mesi autunnali; la stagione dei cachi è infatti tra i mesi

di ottobre e dicembre, il che rende questo frutto un'opzione ideale per essere gustato in autunno.

Il cachi si distingue per il suo colore arancione brillante, il suo sapore dolce e la sua polpa carnosa. Il cachi è un frutto molto ricco di fibre, per questo aiuta a combattere la stitichezza. La sua polpa è costituita in gran parte da acqua, che lo rende un ottimo alleato per idratare il nostro organismo.

Il cachi è inoltre un alimento a basso contenuto di grassi e ricco di carboidrati. Il cachi è un frutto tropicale appartenente alla famiglia delle Ebenaceae. Si ritiene che abbia proprietà antiossidanti grazie al suo alto contenuto di flavonoidi e vitamine A, C ed E. Le diverse varietà di cachi sono classificate a seconda che siano astringenti o meno. La varietà non astringente comprende il frutto Sharon (*Diospyros kaki*). L'allergia a questo frutto è estremamente rara ma può accadere. Un bambino di 8 anni aveva avvertito prurito generalizzato, orticaria, edema labiale e palpebrale, dispnea e respiro sibilante mentre mangiava il frutto di Sharon. Non aveva sviluppato sintomi gastrointestinali o ipotensione.

Ha richiesto un trattamento di emergenza (salbutamolo per via inalatoria, adrenalina intramuscolare, desclorfeniramina e prednisone per via endovenosa), che ha portato alla risoluzione dei sintomi. Fino ad allora aveva mangiato cachi senza problemi e tollerava banane, avocado, kiwi, castagne e pesche, oltre ad altra frutta e noci. Precedenti studi sull'allergia a cachi descrivono il coinvolgimento di vari panallergeni, come il principale allergene del polline di betulla (Bet v 1) e determinanti dei carboidrati, suggerendo sensibilizzazione primaria al polline o al latte. (J Investig Allergol Clin Immunol 2015; Vol. 25(2): 133-162)

Arance e Mandarini

Quando si parla di frutta autunnale è impossibile non pensare alle arance ed ai mandarini. Che autunno sarebbe infatti senza questi buonissimi agrumi? Eppure il loro consumo è spesso disatteso, a favore dei succhi che, ovviamente, non sono la stessa cosa.

Gli esseri umani non hanno la capacità di sintetizzare la vitamina C e pertanto è un micronutriente essenziale. Lo scorbuto si verifica a causa di un ridotto consumo o assorbimento di vitamina C.

Un sintomo caratteristico è l'incapacità di camminare ma le prime manifestazioni dello scorbuto sono sintomi costituzionali aspecifici, come astenia, anoressia e perdita di peso. Inoltre il collagene mal formato porta a peli distrofici, iperplasia gengivale e pareti dei vasi sanguigni indebolite, causando sanguinamento nella pelle, nelle articolazioni ed ematomi. Tra le manifestazioni di laboratorio l'anemia è una manifestazione frequente.

Diversi sono i segni radiologici della carenza di vitamina C: il segno di Frankel (zona di calcificazione al margine della cartilagine di accrescimento), il segno di Wimberger (calcificazione attorno all'epifisi) e la linea dello scorbuto (lucentezza adiacente alla linea sclerotica metafisaria).

Lo scorbuto è una malattia prevenibile. L'assunzione giornaliera di vitamina C non deve essere inferiore a 10 mg/giorno e la riserva corporea non deve essere inferiore a 350 mg per evitare lo scorbuto. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26063195/>)

Uva

Il mese di settembre è il mese autunnale, che ci offre uno tra i frutti più dolci e succosi di tutto l'anno, e cioè l'uva. L'uva oltre ad essere gustosa, contiene anche importanti sostanze nutritive, come la vitamina C o il potassio, nonché il resveratrolo, un antiossidante molto potente, specialmente se gli acini d'uva vengono mangiati con la buccia.

Il consumo di uva è inoltre altamente raccomandato per mantenere una buona salute cardiovascolare, nonché per alleviare la stitichezza o aggiungerla a una dieta depurativa. Ma cambiamo registro: parliamo di aspirazione di corpi estranei. C'è una consapevolezza generale della necessità di sorvegliare i bambini piccoli quando mangiano e di togliere subito dalla bocca dei bambini piccoli oggetti solidi e alcuni cibi come le noci; ma la conoscenza dei pericoli posti dall'uva e da altri cibi simili non è diffusa.

Intuitivamente, le misure di primo soccorso per la gestione del soffocamento hanno maggiori probabilità di successo per gli oggetti più duri e solidi, ma la loro efficacia può essere scarsa se la causa è l'uva.

Altri hanno precedentemente suggerito di apporre una semplice etichetta di avvertenza sulla confezione dell'uva e di altri alimenti avvolti in una forma simile (come i pomodorini), evidenziando il potenziale

rischio di soffocamento e raccomandando di dividerli a metà o preferibilmente in quarti. (<https://adc.bmj.com/content/102/5/473.long>).

Pur continuando a parlare dell'uva, cambiamo di nuovo decisamente registro e veniamo a discutere di resveratrolo e della malattia dell'occhio secco, malattia oftalmica comune e multifattoriale che ha un effetto enorme sulla qualità della vita. Sta diventando un problema di salute pubblica a causa del nostro stile di vita e dell'ambiente in continua evoluzione. Le attuali modalità di trattamento, i sostituti delle lacrime artificiali e la terapia antinfiammatoria sono mirati ai sintomi dell'occhio secco.

Uno dei principali fattori scatenanti della malattia dell'occhio secco è lo stress ossidativo e il gruppo dei polifenoli dei composti naturali ha il potenziale per ridurlo. Il resveratrolo, ampiamente presente nella buccia dell'uva e delle noci, ha proprietà antiossidanti e antinfiammatorie.

È stato dimostrato che ha effetti benefici nel glaucoma, nella degenerazione maculare legata all'età, nella retinopatia della prematurità, nell'uveite e nella retinopatia diabetica.

Gli studi hanno anche esplorato gli effetti benefici del resveratrolo nella malattia dell'occhio secco, rendendolo una promettente molecola terapeutica.

Il resveratrolo non ha ancora raggiunto l'applicazione clinica a causa della difficoltà di erogazione e della bassa biodisponibilità. (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10276748/>).

In conclusione, ogni giorno un adulto dovrebbe assumere 250-300 g di frutta e 300-400 g di verdure e ortaggi. Poco inferiore è la quota raccomandata in età evolutiva. Di fatto queste quantità non vengono raggiunte ed il trend dei consumi non è positivo. Unitamente allo scarso consumo di latte, sono i principali errori alimentari.

Essere sovrappeso diventa oggi strettamente legato anche al reddito: i cibi spazzatura (junkfood) sono più a buon mercato rispetto a frutta e verdura. Quindi la minore disponibilità economica può concorrere all'eccesso ponderale!

Publisher's note: all claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article or claim that may be made by its manufacturer is not guaranteed or endorsed by the publisher.
©Copyright: the Author(s), 2024

I J P D T M

Istruzioni per gli autori

«*Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM)*» è una rivista scientifica che pubblica lavori originali, rassegne, brevi note e lettere su argomenti di medicina, dalla prevenzione alla diagnosi e cura, alla ricerca. La rivista è rivolta non solo ai medici ma anche agli esercenti le professioni sanitarie quali i tecnici di laboratorio biomedico, di anatomia patologica, agli infermieri e a tutte le professioni sanitarie regolamentate per legge.

I contributi non devono essere già stati pubblicati o presentati ad altre riviste. Gli articoli, per favorire una maggiore diffusione, potranno essere presentati in lingua sia inglese (preferibile) che italiana, a parte l'abstract che andrà sempre redatto in ambedue le lingue.

Tutti gli articoli devono essere inizialmente inviati per posta elettronica (alla mail: scientifico@simedet.eu) alla Redazione della Rivista dove saranno sottoposti all'attenzione dei Revisori che si riservano la facoltà di suggerire modifiche o di respingerli. Gli Autori verranno informati delle motivazioni che hanno portato la Redazione a formulare suggerimenti o giudizi negativi. Le opinioni espresse dagli Autori non impegnano la responsabilità della Rivista.

CONTRIBUTI SCIENTIFICI

I lavori dovranno essere redatti utilizzando Microsoft Word per Windows, carattere Times New Roman 12, interlinea 1.5 e margine 2.5 su entrambi i lati. Mediamente il testo (titolo, Autori, affiliazioni e bibliografia esclusi) dovrebbe prevedere una lunghezza compresa tra 6.000 – 15.000 caratteri, spazi esclusi. Tutte le pagine, compresa la bibliografia, dovranno essere numerate progressivamente e portare indicato il nome del primo autore e le prime parole del titolo dell'articolo; analoga indicazione deve figurare sulle tabelle e sulle figure.

RIASSUNTO

Il riassunto dovrà essere redatto in Inglese e Italiano e strutturato nelle sezioni: Introduzione/Background, Obiettivi/Objectives, Metodi/Methods, Risultati/Results, Discussioni/Discussion e Conclusioni/Conclusions. In ciascuna lingua il riassunto dovrebbe prevedere una lunghezza mediamente compresa tra 1000 – 2000 caratteri, spazi esclusi.

PRIMA PAGINA

Nella prima pagina dell'articolo deve essere indicato il titolo, il cognome e l'iniziale del nome dell'autore o degli autori, l'istituzione di appartenenza di ciascun autore, l'indicazione delle eventuali fonti di finanziamento del lavoro e l'indirizzo completo dell'autore responsabile della corrispondenza. Nella stessa pagina dovranno essere indicate almeno 3 parole chiave.

TABELLE

Le tabelle dovranno essere riportate in pagine separate dal testo e numerate progressivamente con numeri arabi. La didascalia deve contenere le informazioni necessarie ad interpretare la tabella stessa. La tabella, all'interno del testo, deve essere citata per esteso (es.: Table 1 - Tabella 1). Le tabelle devono essere elaborate in word per Windows, in modo che risultino modificabili. Non devono essere salvate come immagini.

FIGURE

Le figure devono essere numerate in successione con numeri arabi; le didascalie devono essere separate dalle figure. Per fotografie, disegni, grafici: risoluzione almeno 300 dpi, formato JPEG, TIFF.

Nel caso gli autori intendano pubblicare figure o grafici tratti da altre riviste o libri, dovranno previamente ottenere il permesso scritto dall'autore e dalla casa editrice, copia del quale deve essere inviata alla redazione della rivista; nell'articolo gli autori dovranno indicare le fonti da cui il materiale stesso è tratto.

PRESENTAZIONE DEGLI ARTICOLI

Nella stesura del lavoro si prevede di seguire la seguente suddivisione: Introduzione/Background, Obiettivi/Objectives, Metodi/Methods, Risultati/Results, Discussione/Discussion, Conclusioni/Conclusions, Riassunto/Abstract, Bibliografia.

Per la descrizione di metodi già noti e riportati in letteratura è sufficiente citare gli articoli originali. Nella presentazione dei risultati si deve evitare di ripetere nel testo i dati presentati nelle tabelle e nelle figure.

Presentazione di un contributo scientifico dedicato alla descrizione di casi clinici di particolare interesse e suddiviso nelle sezioni: introduzione, caso clinico o casistica clinica, discussione, conclusioni, bibliografia.

Il testo (titolo, Autori, affiliazioni e bibliografia esclusi) dovrebbe prevedere una lunghezza compresa tra 3.000 – 4.000 caratteri, spazi esclusi.

LETTERA DI ACCOMPAGNAMENTO

In una lettera di accompagnamento (da inviare anch'essa all'indirizzo di posta elettronica scientifico@simedet.eu), l'autore responsabile della corrispondenza dovrà dichiarare che tutti gli autori hanno letto e condiviso il contenuto e l'interpretazione del lavoro inviato. La lettera d'accompagnamento dovrà riportare anche la dichiarazione firmata dall'autore responsabile sull'esistenza di rapporti finanziari che configurino un potenziale conflitto d'interesse con le materie trattate nel lavoro stesso.

BIBLIOGRAFIA

La correttezza e la completezza delle citazioni bibliografiche è sotto la responsabilità degli autori. Le citazioni vanno elencate in ordine progressivo numerico.

Nel testo i riferimenti bibliografici dovranno essere indicati con numeri arabi tra parentesi corrispondenti al numero delle citazioni in bibliografia.

Nella citazione bibliografica, se il numero degli autori è più di 4 vanno citati i primi 3 seguiti da et al; se, invece, sono 4 o meno di 4 vanno citati tutti. La numerazione delle pagine non va abbreviata, ma lasciata per esteso. Il nome della rivista deve essere abbreviato secondo le norme dell'Index Medicus.

CONFLITTO DI INTERESSE

Il conflitto d'interesse sussiste quando il giudizio professionale su un interesse primario, quale l'interpretazione dei propri risultati o di quelli ottenuti da altri, potrebbe essere influenzato, anche in maniera inconsapevole, da un interesse secondario, quale un tornaconto economico o una rivalità personale. Un conflitto d'interesse non è di per sé antietico. Tuttavia, esso deve essere pubblicamente ed apertamente riconosciuto. Tale riconoscimento non avrà alcun valore ai fini della decisione sulla pubblicazione. Pertanto, in conformità con le indicazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) dell'ottobre 2008, all'atto dell'invio di un lavoro per pubblicazione su Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM), nella lettera d'accompagnamento allegata al manoscritto, ciascun autore dovrà dichiarare l'esistenza o meno di legami finanziari (rapporti di consulenza, proprietà di azioni, brevetti o licenze, etc) che possano configurare un potenziale conflitto d'interesse in relazione alle materie trattate nel lavoro stesso. In caso di sussistenza di tali legami finanziari, gli autori interessati dovranno indicarli con una breve ma esauriente definizione. In assenza di conflitto digitare NESSUNO.

BOZZE

L'autore responsabile del manoscritto il cui contributo sarà accettato per la pubblicazione riceverà le bozze dell'articolo per controllare eventuali errori tipografici. Sulle bozze non potranno essere apportate modifiche sostanziali. La correzione delle bozze solleva la redazione da ogni responsabilità per eventuali errori presenti nel testo.

La rivista è sotto la tutela delle leggi internazionali sulla proprietà letteraria.

NORME PER GLI AUTORI

RESPONSABILITÀ DEGLI AUTORI

La responsabilità delle affermazioni contenute negli articoli è dei singoli autori.

PER LE IMMAGINI

In merito ai diritti di riproduzione la SIMEDET si dichiara disponibile per regolare eventuali spettanze relative alle immagini delle quali non è stato possibile reperire la fonte.

LEGGE SULLA PRIVACY

Nomi e indirizzi e-mail inseriti in questo sito saranno trattati esclusivamente per gli scopi dichiarati di questa rivista e non verranno utilizzati per altre finalità.

IJPDTM

Instructions to authors

The Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM) is a scientific journal that publishes original articles, reviews, notes, editorials and letters focusing on prevention, diagnosis, cure and research in the medical field. IJPDTM journal is designed for health professionals.

Submission of an article implies that the work described has not been published previously and is not currently under consideration for publication elsewhere. To ensure a larger distribution all articles are in Italian and, preferably, English. The abstract must be in both languages.

All manuscripts must be submitted via e-mail to scientifico@simedet.eu and a committee of scientific reviewers will assess the contributions for suitability with corrections where required.

Authors will be informed on the opinion of the reviewers. IJPDTM Journal does not reflect authors' opinions.

SCIENTIFIC CONTRIBUTIONS

Articles must be submitted in Microsoft Word for Windows, Times New Roman font 12-point type, paragraph spacing 1.5 and margin 2.5 on both sides.

Articles are expected to be between 6,000 and 15,000 characters –without spaces– not including title, authors' names, affiliations and bibliography. All pages must be progressively numbered and show the name of the first author and the first words of the title of the article; same procedure must be applied to tables and pictures.

ABSTRACT

Abstract, in English and Italian, must be arranged as follows: Introduzione/Background, Obiettivi/Objectives, Metodi/Methods, Risultati/Results, Discussioni/Discussions, and Conclusioni/Conclusions. Total length of the abstract for each language should be between 1,000 and 2,000 characters, without spaces.

FIRST PAGE

The first page of the article must report the title, surname and name initials of the author(s), the institute (each author is affiliated to, details of the sponsor(s), if any, who provided financial support for the research, and full address of the author(s). In the same page at least three key words in Italian and English must be included.

TABLES

Tables should be separate from the text and progressively numbered in Arabic numerals; explanatory notes must accompany each table with all necessary information. Tables in the text must be labeled without abbreviations (e.g.: Table 1 – Tabella 1) and must be saved in Word for Windows format to allow for editing where necessary. Tables cannot be saved as images.

PICTURES

Pictures must be progressively numbered in Arabic numerals; legends must be separate from pictures. Photographs, sketches and graphs must have a resolution of at least 300 dpi, format JPEG, TIFF.

PRESENTATION OF THE ARTICLES

Articles must be arranged with the following headings: Introduzione/Background, Obiettivi/Objectives, Metodi/Methods, Risultati/Results, Discussioni/Discussions, Conclusioni/Conclusions, Riassunto/Abstract, Bibliografia/Bibliography.

When describing well-known methods it will suffice to name the original sources. When reporting results, data already included in tables and pictures should be omitted.

Scientific contributions describing clinical cases of particular interest shall be divided in the following sections: Introduzione/Background, Caso (casistica) clinico/Clinical case, Discussioni/Discussions, Conclusioni/Conclusions, Riassunto/Abstract, Bibliografia/Bibliography.

Texts must have a length of 3,000 to 4,000 characters without spaces, not inclusive of title, authors, affiliations and bibliography.

COVER PAGE

A cover page should be sent via e-mail to scientifico@simedet.eu. In this letter the author responsible for the submission of a manuscript declares that all coauthors have read and agreed on the content and version of the submitted manuscript. A signed declaration of the author responsible will also be included in the letter, reporting existing financial interests that may be in conflict with the content of the manuscript.

REFERENCES

Authors will be the sole responsible for the corrected and complete list of citations in the submitted manuscripts. Citations must be in progressive numerical order. Bibliographical references in the manuscript must be numbered by Arabic numerals -in parentheses- in the order in which the corresponding citation appears.

When the number of authors in a citation exceeds four, the first three will be reported, followed by et al; in case the number equals or is less than four, all names must be cited. Page numbering cannot be abbreviated. The name of the journal must be abbreviated according to the Index Medicus guidelines.

DECLARATION OF INTEREST

A conflict of interest arises whenever the professional opinion on the interpretation of a research could be biased, albeit unconsciously, by secondary interests such as financial or personal reasons. A declaration of interest must be publicly disclosed and it will not determine or influence the final decision on the publication of the work. In accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (October 2008), authors of manuscripts submitted for publication to the Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM) are required to disclose any competing interests in the cover page (including employment, consultancies, stock ownership, patent registrations, grants etc.) that might affect the interpretation of the content of the author's work. If there are no interests to declare, then please state 'Declaration of interest: none'.

PRESENTATION OF THE ARTICLES

The author responsible for a contribution that has been accepted for publication will receive proofs of the manuscript to check for possible corrections. Substantial changes on the proofs are not permitted. Proofreading is solely the author's duty and will release the Editor from any responsibility.

RULES FOR AUTHORS

RESPONSIBILITY OF THE AUTHORS

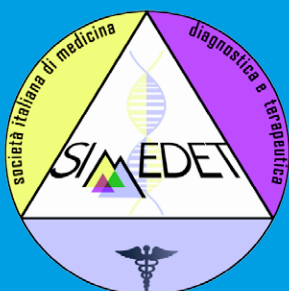
The responsibility of the statements contained in the articles lies with the individual authors.

FOR IMAGES

With regard to reproduction rights, SIMEDET declares itself available to regulate any charges relating to the images of which it was not possible to find the source.

PRIVACY

Names and addresses that appear on this site will be treated exclusively for the purposes indicated in this journal and will not be utilized for any other intention.



Rivista Ufficiale della Società Italiana
di Medicina Diagnostica e Terapeutica
(SIMEDET)

Sede legale: Via dei Baldassini, 14 Roma 00163

Recapito telefonico: 3382843188

Web site: www.simedet.eu / www.ijpdtm.it

E-mail: info@simedet.eu

presidente@simedet.eu

scientifico@simedet.eu

social@simedet.eu

ufficiostampa@simedet.eu