



Ministero della Salute

RELAZIONE

Commissione di Valutazione

**sulla sussistenza dei requisiti di cui all'art. 13 - comma 3 del D.lgs.288/2003 s.m.i. per la
conferma del carattere scientifico dell'IRCCS "Istituto Auxologico Italiano"**

In data 6 marzo 2018, alle ore 10 la commissione ministeriale, nominata con D.D. 31 ottobre 2017, come modificato dal D.D. 26 gennaio 2018 ha iniziato a visitare l'IRCCS "Istituto Auxologico Italiano" (d'ora in poi denominato "Istituto"), candidato alla conferma quale IRCCS, nella disciplina di "medicina della riabilitazione" sottospecialità "patologie auxo-endocrino-metaboliche, neurocardiovascolari e dell'invecchiamento", per le seguenti sedi:

- Istituto scientifico Ospedale S. Luca, Via Spagnoletto 3, Milano, con sedi distaccate presso il Polo di Neuroriabilitazione di Via Mercalli e presso il Centro di ricerca e cura dell'invecchiamento di Via Mosè Bianchi, Milano;
- Istituto scientifico Ospedale S. Michele, Via Ariosto 13, Milano, con sede distaccata presso il Centro di ricerche e tecnologie biomediche di Cusano Milanino (MI);
- Istituto scientifico Ospedale S. Giuseppe, Strada Cadorna 90, Piancavallo (Verbania), con sede distaccata presso Villa Caramora (Verbania);
- Centro diagnostico Meda, Corso della Resistenza 23, Milano.
- Ospedale Capitanio, Via Mercalli 28, Milano;
- Centro diagnostico e di ricerche San Carlo, Via Pier Lombardo 22, Milano;
- Centro Diagnostico e di ricerche di Pioltello (Milano), Via San Francesco angolo strada Cassanese.

La commissione ministeriale di valutazione è costituita da:

- Prof. Agostino Gnasso
- Dott.ssa Aneta Aleksova
- Dott.ssa Gabriella Paoli

Partecipano ai lavori della commissione i seguenti rappresentanti istituzionali:

- Dott.ssa Maria Novella Luciani Direttore dell'Ufficio II della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della Salute, Dott.ssa Maria Luisa D'Agostino- funzionario giuridico della medesima Direzione;
- Dott. Adriano Papale dell'INAIL (ex Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro)

In rappresentanza della Regione Lombardia:

- Dr. Enrico Rizzo, funzionario della Direzione Generale Sanità.

Per l'Istituto erano, altresì, presenti:

il rappresentante legale, prof. Michele Colasanto, il direttore generale, dott. Mario Colombo, il direttore scientifico f.f., prof. Gian Franco Parati, il prof. Luigi Tesio, direttore dell'U.O. e del Laboratorio di ricerche di riabilitazione neuromotoria, il direttore sanitario del presidio unico San Luca-San Michele di Milano, dott.ssa Daniela Marzorati, il dr. Luca Grappiolo, direttore gestionale Area Ricerca Scientifica.

Data la molteplicità delle sedi dell'Istituto, la site-visit si è articolata nelle seguenti date:

- 6 marzo 2018:

- Istituto scientifico Ospedale S. Luca, Via Spagnoletto 3, Milano,
- Centro di ricerca e cura dell'invecchiamento di Via Mosè Bianchi, Milano;
- Istituto scientifico Ospedale S. Michele, Via Ariosto 13, Milano,
- Centro diagnostico e di ricerche San Carlo, Via Pier Lombardo 22, Milano

- 7 marzo 2018:

- Ospedale Capitanio, Via Mercalli 28, Milano
- Centro di ricerche e tecnologie biomediche di Cusano Milanino (MI)
- Centro diagnostico Meda, Corso della Resistenza 23, Milano
- Centro Diagnostico e di ricerche di Pioltello (Milano), Via San Francesco angolo strada Cassanese.

- 11 aprile 2018

- Istituto scientifico Ospedale S. Giuseppe, Strada Cadorna 90, Piancavallo (Verbania),
- Villa Caramora (Verbania)

La site-visit si è, quindi, sviluppata secondo le seguenti fasi:

- 1) Esame e discussione preliminare dei documenti
- 2) Ispezione ai laboratori ed alle strutture assistenziali dell'Istituto
- 3) Incontro di sintesi riservato ai Commissari e conclusioni

1. Esame e discussione preliminare dei documenti

Alle ore 10,00 il prof. Colasanto porge un saluto di benvenuto ai presenti e successivamente espone una breve presentazione dell' "Istituto Auxologico Italiano" per il quale quest'anno ricorre il 60° anniversario dalla costituzione, 60 anni di ricerca e cura per una scienza dello sviluppo umano, dal concepimento all'età matura.

La parola poi passa prima al Direttore Generale, dr. Colombo che espone i principali dati dell'Istituto soffermandosi sulla mission che ancora prima del riconoscimento quale IRCCS per la disciplina "Medicina della riabilitazione, patologie auxo-endocrino-metaboliche, neurocardiovascolari e dell'Invecchiamento", già si contraddistingueva per l'approccio (ai tempi decisamente innovativo) multidisciplinare alla malattia ed una attenzione al recupero complessivo dell'individuo in tutte le sue funzioni, fisiche, psichiche e relazionali.

Al termine seguono le presentazioni del prof. Parati e del Prof. Tesio che espongono una relazione collegiale sui dati scientifici dell'IRCCS.

Vengono quindi formulate alcune domande da parte dei commissari.

In particolare, la dr.ssa Paoli con riferimento alla perdita riportata dal bilancio d'esercizio del 2015 nonché dai bilanci sezionali dell'attività di ricerca, chiede di voler fornire delle integrazioni, precisando le motivazioni dei risultati negativi in questione.

La Commissione, poi, nel notare che alcuni trial non profit sono stati conclusi senza pazienti reclutati e che il numero degli studi profit appare notevolmente inferiore ai no profit, chiede di fornire delle spiegazioni in merito.

Infine, la commissione considerato un alto numero di medici con contratto libero professionale, chiede di conoscere se anche questi professionisti sono formati e in particolare se i corsi BLS e ACLS sono previsti in numero sufficiente.

I rappresentanti dell'Istituto comunicano che in merito a tali osservazioni forniranno le ritenute precisazioni.

Di quest'ultime, pervenute successivamente alle site visit e che di seguito si riportano sinteticamente, la commissione prende atto.

Per il risultato finale negativo registrato nel biennio 2015/2016 nei bilanci sezionali della ricerca, i rappresentanti dell'Auxologico precisano che quest'ultimo trova giustificazione nella significativa e pesante riduzione delle fonti di finanziamento intervenute nell'ultimo quinquennio, alle quali si è contrapposta la volontà dell'Istituto di mantenere elevati e costanti gli impegni di spesa in ricerca.

Relativamente alla perdita del bilancio d'esercizio 2015 si precisa che è dovuta ai limiti di finanziamento e di rimborso indicati dal Servizio Sanitario Regionale a fronte della crescente domanda di servizi sanitari comunque espressa dal territorio nei confronti delle attività e dei servizi altamente specialistici propri dell'Istituto Auxologico Italiano.

Con l'attuazione, tuttavia, di piani aziendali volti alla costante e progressiva riprogrammazione dell'offerta di servizi sanitari al fine di renderla più coerente ai nuovi limiti di finanziamento e le contestuali attività poste in essere dall'Istituto di miglioramento dei processi operativi di gestione del paziente, di erogazione delle prestazioni di ricerca e cura, nonché l'instaurazione di più efficaci e flessibili rapporti negoziali con tutte le controparti dell'Istituto, sono stati limitati gli impatti negativi delle importanti riduzioni di finanziamento subite come viene evidenziato dai bilanci d'esercizio 2016 e 2017 chiusi in attivo.

Per quanto riguarda i trials clinici l'Istituto nel premettere che sussiste una certa difficoltà ad incrementare il numero di studi di tipo "Profit" nell'ambito delle tematiche proprie di eccellenza dell'IRCCS, perché le società farmaceutiche stesse hanno ridotto gli investimenti in tali tematiche, ha precisato, relativamente ai trial senza pazienti, che a volte questi ultimi sono stati chiusi dopo pochissimo tempo dallo sponsor stesso e altri invece, pur attivati formalmente nel 2016, hanno iniziato l'arruolamento effettivo nel corso degli anni successivi 2017 e 2018 e pertanto tali reclutamenti non sono stati indicati nella documentazione fornita concernente gli anni 2015 e 2016.

Infine relativamente alla formazione dei medici con contratto libero professionale, è stato rappresentato che per quanto riguarda la formazione BLS ed ACLS, l'IRCCS provvede ad inserire nella formazione obbligatoria i medici di area critica, di blocco operatorio, anestesisti, medici di guardia, a prescindere dalla tipologia di contratto in essere.

Di seguito ai sopralluoghi effettuati presso codesto IRCCS e come anticipato in tali occasioni, si invita codesto Istituto, come da accordi con la Commissione di valutazione, a voler fornire alcune integrazioni.

La commissione prende visione a campione della relazione e degli allegati predisposti ai sensi del D.M. 14 marzo 2013, così come modificato dal D.M. 5 febbraio 2015, dall'Istituto e che sono agli atti della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della salute.

Quanto di seguito riportato, si evince dalla suddetta documentazione e dalle relazioni presentate in data odierna dal rappresentante legale e Direttore Scientifico del Mario Negri.

A. Organizzazione generale

- L'Istituto gode della personalità giuridica di Fondazione di diritto privato dal 24 gennaio 1963 ed è presente in due Regioni, Lombardia e Piemonte, con diversi Presidi Ospedalieri.

In particolare l'Istituto è presente in Regione Lombardia con i seguenti presidi: Presidio Unico Istituto Scientifico Ospedale San Luca – San Michele, l'Ospedale Capitanio, il Centro Diagnostico e di Ricerche San Carlo, il Centro di Ricerche e Tecnologie Biomediche, il Centro Diagnostico e di Ricerche Meda e il Centro Diagnostico e di Ricerche Pioltello.

In Regione Piemonte l'Istituto ha la sua sede originaria, l'Istituto Scientifico Ospedale San Giuseppe, a Piancavallo e la struttura collegata Centro Diagnostico e di Ricerche Villa Caramora, a Verbania.

L'attività del presidio "San Luca e San Michele" è prevalentemente orientata allo studio e cura delle patologie croniche cardiovascolari, neurologiche ed endocrinometaboliche, nella fase preventiva, in quella acuta e di trattamento intensivo e infine nella fase di riabilitazione di alta specialità.

Nella sede dell'Ospedale San Michele è prevalente l'attenzione al momento della prevenzione, diagnosi e cura ambulatoriale e di day-hospital di malattie metaboliche croniche (in particolare diabete, osteoporosi, disturbi del comportamento alimentare), endocrine (dismetabolismi e patologie tiroidee, malattie ipofisarie e neuroendocrine, auxopatie), immunologiche (soprattutto autoimmuni), nonché di patologie genetiche rare.

L'attività dell'Istituto Scientifico Ospedale San Luca è dedicata soprattutto al ricovero di alta specializzazione per gli aspetti acuti e riacutizzati delle patologie croniche cardiovascolari e neurologiche, e la struttura è perciò dotata di un pronto soccorso specialistico, di un'unità di cure intensive cardiologiche, di un laboratorio di emodinamica diagnostica e interventistica (24 ore su 24), di un laboratorio di elettrofisiologia diagnostica e interventistica, e di una stroke unit.

All'Istituto Scientifico Ospedale San Luca sono pure afferenti il Polo di Neuroriabilitazione, sito presso Capitanio e dedicato principalmente alla riabilitazione di alta specialità del paziente cerebrovascolare o con patologie neurodegenerative, e l'Unità riabilitativa sita presso il Centro di Ricerca e Cura per l'Invecchiamento di via Mosè Bianchi, attorno al quale si sono sviluppate le nostre attività di ricerca e assistenza delle patologie croniche dell'anziano e dove sono presenti anche le Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) intitolate al nostro Fondatore, Mons. Giuseppe Bicchierai che mettono a disposizione dell'anziano le migliori conoscenze e competenze sanitarie, unendo all'attività di assistenza all'anziano la disponibilità di servizi diagnostici e di assistenza ospedaliera, anche in regime d'urgenza, grazie all'attiguo Ospedale San Luca.

Anche presso l'Ospedale Capitanio e il Centro Diagnostico e di Ricerche San Carlo viene svolta attività di ricerca e di assistenza in ambito di ricovero ospedaliero di tipo chirurgico per malattie croniche non trasmissibili soprattutto del paziente anziano.

Nel Centro di Ricerche e Tecnologie Biomediche di Cusano Milanino, poi, l'Istituto ha concentrato in un'unica e moderna struttura le principali dotazioni per la ricerca genetica e la diagnostica molecolare dei propri presidi ospedalieri milanesi, mettendo a disposizione dei ricercatori anche una serie di strutture organizzative.

Il Centro Diagnostico e di Ricerche Meda, poliambulatorio specialistico e servizio di radiologia diagnostica e Diagnostica per immagini, attivo nell'ambito dell'IRCCS Istituto Auxologico Italiano dal 2008 e il Centro Diagnostico e di Ricerche Pioltello, poliambulatorio specialistico, con la nuova ampia sede inaugurata nel 2012, completano l'offerta di servizi al territorio lombardo.

In Piemonte si trova la sede originaria dell'Istituto: l'Ospedale San Giuseppe, sito a Piancavallo, Oggebbio (VB) che è prevalentemente orientato allo studio e alla riabilitazione di alta specialità delle malattie metaboliche croniche, in particolare della grave obesità accompagnata da complicanze invalidanti di natura cardiologica, osteoarticolare, gastroneutrologica, pneumologica, psicologica e psichiatrica, ad essa frequentemente associate. L'attività dell'Istituto Scientifico Ospedale San Giuseppe comprende anche lo studio dei disturbi del comportamento alimentare, della patologia auxologica e delle malattie cerebrovascolari e neurodegenerative e alla loro riabilitazione d'alta specialità.

L'Istituto Scientifico San Giuseppe ha sede anche presso il Centro Diagnostico e di Ricerche Villa Caramora, Verbania che è un centro di ricerca, screening e follow-up nell'ambito degli

interessi clinico sperimentali dell'istituto Scientifico Ospedale San Giuseppe ed è luogo per attività didattica e congressuale.

- L'Istituto è stato riconosciuto come IRCCS il 16 maggio 1972, riconoscimento confermato da ultimo con decreto 9 dicembre 2015, per la disciplina «Medicina della riabilitazione», sottospecialità «Patologie auxo-endocrino-metaboliche e neuro cardiovascolari, e dell'invecchiamento» per le seguenti sedi: Ospedale San Luca, via Spagnoletto 3, Milano, con la sede distaccata del Centro di Ricerca e Cura dell'Invecchiamento, via Bianchi 90, e del Polo di Neuroriabilitazione, oggi Ospedale Capitanio, via Mercalli 32, Milano; Ospedale San Michele, via Ariosto 13, Milano, con le sedi distaccate del Centro di Ricerche e Tecnologie Biomediche, in via Zucchi 18, Cusano Milanino (MI), Centro Diagnostico e di Ricerche Meda, corso della Resistenza 23, Meda (MI); Ospedale San Giuseppe, Strada Cadorna 90, Piancavallo (VB), con la sede distaccata di corso Mameli 199, Verbania; Presidio Capitanio - San Carlo, costituito dalla sede in via Mercalli, Milano e dalla neo acquisita sede di via Pier Lombardo, Milano; Centro Diagnostico e di Ricerche Pioltello, sito in via San Francesco, Pioltello (MI).
- La struttura direzionale dell'Istituto è retta da un Consiglio di Amministrazione, da cui viene eletto un Presidente. Inoltre, prevede un Direttore Generale, un Direttore Sanitario ed un Direttore Scientifico. Sono inoltre presenti un Comitato tecnico-scientifico, una Commissione per la ricerca, un Comitato etico ed un Organo di vigilanza. Inoltre, ogni sede ha una sua Direzione.
- Il personale dell'Istituto risulta composto da 2039 unità, di cui 1283 dipendenti. 29 Unità di personale lavorano nell'Istituto grazie a rapporti di convenzione con diverse Università ed Aziende.
- L'elenco nominativo del personale dipendente, non dipendente e convenzionato, con indicazione della qualifica, della U.O. di aggregazione e del tipo di rapporto di lavoro (tempo pieno o tempo definito) è presente nella documentazione.
- All'Istituto è stato confermato l'autorizzazione e l'accreditamento delle varie sedi da parte della Regione Lombardia con Deliberazione della Giunta n. 3932 del 27.12.2006, modificata dalle Deliberazioni n. 6526 del 30.01.2008 e n. 8814 del 30.12.2008. Inoltre, all'Istituto è stato confermato l'accreditamento da parte della Regione Piemonte con Contratto con la Regione ai sensi dell'art. 8 quinquies del D.Lgs. n. 502/1992 e s.m.i. del 05.02.2009. In totale, l'accreditamento Regionale prevede per l'anno 2016, 612 posti letto, di cui 360 nella Regione Piemonte. L'Istituto ha adottato un Sistema di Qualità, che ha ottenuto la certificazione secondo la norma UNI EN ISO 9001:2008.

B Dati macroeconomici

Di seguito sono riportati i risultati per l'anno 2015 e 2016, certificati dalla società di revisione indipendente PricewaterhouseCoopers S.P.A. di Milano.

Per l'anno 2017 si riporta il risultato d'esercizio appena approvato dal consiglio di amministrazione dell'Istituto che è in corso di revisione da parte della società indipendente.

	2015	2016	2017
Conto Economico consolidato	- € 505.407	€ 100.754	€ 481.257
bilancio sezionale ricerca	- € 293.890	- € 640.952	- € 24.121

C. Attività assistenziale

L'attività assistenziale dell'Istituto Auxologico Italiano è focalizzata su quell'insieme di malattie croniche non trasmissibili, che l'Organizzazione Mondiale della Salute riconosce essere responsabili della più elevata morbilità e mortalità mondiale.

Delle malattie croniche non trasmissibili l'Istituto affronta, sia nel campo della ricerca sia in quello dell'assistenza, gli aspetti preventivi, quelli delle cure (vuoi degli episodi acuti che le caratterizzano vuoi delle loro fasi croniche), e infine quelli della riabilitazione. Con l'inclusione della patologia dell'invecchiamento, sono stati sviluppati anche gli aspetti chirurgici dell'assistenza nel campo delle malattie croniche non trasmissibili particolarmente frequenti e gravi nell'anziano, con particolare attenzione alla chirurgia vascolare, a quella endocrinometabolica e digestiva, all'ortopedia protesica, all'oftalmologia e all'urologia soprattutto nel maschio anziano.

L'organizzazione dell'Istituto Auxologico Italiano è orientata in modo da poter affrontare in modo adeguato la ricerca e l'assistenza di tutte le molteplici fasi del decorso delle malattie croniche non trasmissibili. A strutture di ricovero ospedaliero ad alta specializzazione con pronto-soccorso cardiologico, unità di cure intensive cardiologiche, neurologiche e post-chirurgiche, sale chirurgiche robotizzate, atte a prendersi cura dei gravi episodi acuti che accompagnano le malattie croniche, si affiancano centri clinici ambulatoriali focalizzati sulla prevenzione primaria e secondaria e sul follow-up dei pazienti, laboratori e ambulatori per lo studio e la diagnostica dagli aspetti genetici e biomolecolari delle patologie croniche, sia comuni sia rare.

L'attività sanitaria dell'Istituto si concentra prevalentemente nelle seguenti quattro aree: medicina o riabilitazione cardiovascolare, malattie auxo-endocrino-metaboliche e di riabilitazione metabolica, neurologia e riabilitazione neuromotoria e chirurgia dell'anziano.

Le prestazioni di degenza ospedaliera negli anni 2015-2016 si attestano su un valore particolarmente elevato di più di circa 13.000 casi/anno per le patologie di riconoscimento, la percentuale di occupazione di posti letto è superiore all'80%, e la degenza media è di 13,3 giorni, a dimostrazione della complessità delle situazioni patologiche trattate.

I 20 DRG più frequenti e di maggior peso nel periodo 2015-2016 sono indicati nella tabella sotto riportata:

CODICE DRG	DESCRIZIONE	2015	2016
297	Disturbi della nutriz. e miscell. di dist. del metabolismo, età >17 a. senza CC	1.748	1.813
462	Riabilitazione	1.483	1.467
296	Disturbi della nutrizione e miscellanea di disturbi del metabolismo, età > 17 anni con CC	703	651
12	Malattie degenerative del sistema nervoso	560	538
544	Sostituzione di articolazioni maggiori o reimpianto degli arti inferiori	477	531
73	Altre diagnosi relative a orecchio, naso, bocca e gola, età > 17 anni	473	461
127	Insufficienza cardiaca e shock	400	429
256	Altre diagnosi del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	342	413
298	Disturbi della nutrizione e miscellanea di disturbi del metabolismo, età < 18 anni	392	402
039S	Interventi sul cristallino con o senza vitrectomia	428	391
38	Interventi primari sull'iride	309	314
144	Altre diagnosi relative all'apparato circolatorio con CC	259	268
14	Emorragia intracranica o infarto cerebrale	188	234
337	Prostatectomia transuretrale senza CC	210	211
145	Altre diagnosi relative all'apparato circolatorio senza CC	220	200
557	Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con stent medicato con diagnosi cardiovascolare maggiore	144	189
125	Malattie cardiovascolari eccetto infarto miocardico acuto, con cateterismo cardiaco e diagnosi non complicata	168	186
35	Altre malattie del sistema nervoso, senza CC	187	186
552	Altro impianto di pacemaker cardiaco permanente senza diagnosi cardiovascolare maggiore	127	135
524	Ischemia cerebrale transitoria	141	132

Si nota che i DRG più frequenti sono costituiti dai disturbi della nutrizione e del metabolismo, in accordo con l'area di riconoscimento dell'Istituto, e dalla riabilitazione. L'eccellenza assistenziale è testimoniata anche dal numero di ricoveri provenienti da fuori regione, che raggiungono il 40% dei ricoveri. Ciò è dovuto soprattutto ai ricoveri nelle sedi piemontesi, e riguarda anche i DRG più frequenti.

La Commissione apprezza l'integrazione tra le varie sedi dell'Istituto. Inoltre, rileva come l'Istituto propone una buona integrazione tra le varie discipline mediche, nella visione complessiva del benessere del paziente in un percorso unitario che integra le competenze cliniche nelle varie aree in cui l'Istituto propone le sue attività di prevenzione e di cura, che interessano patologie spesso interconnesse.

L'attività assistenziale è strettamente legata all'attività di ricerca clinica, come testimoniato dagli oltre 100 trials clinici cui l'IRCCS partecipa, di cui la maggior part no-profit, e dalle diverse migliaia di pazienti analizzati in tali trials.

L'eccellenza assistenziale dell'Istituto è testimoniata anche dall'operatività presso l'IRCCS di circa 57 Registri di malattia e di circa 50 Centri di riferimento regionale, a livello endocrino-metabolico, cardiovascolare e neurologico.

D. Attività di ricerca

La ricerca scientifica è svolta nell'ambito di quattro linee di ricerca, che riflettono gli interessi dell'Istituto: ricerca cardiovascolare, auxo-endocrino-metabolica, delle neuroscienze e dell'invecchiamento.

Le quattro linee di ricerca sono le seguenti:

1. Medicina e riabilitazione cardiovascolare
2. Patologie auxo endocrino metaboliche e riabilitazione metabolica
3. Neuroscienze e riabilitazione neuromotoria
4. Medicina dell'invecchiamento e riabilitazione dell'anziano

In merito alla produzione scientifica totale nel periodo esaminato si riporta il numero di pubblicazioni e il totale dell'Impact factor normalizzato:

ANNO	N° Pubblicazioni	IF NORMALIZZATO
2015	321	903,9
2016	330	936,1
2017	369	1.523,90

Precisando poi la produzione relativa agli anni 2015 e 2016 per ciascuna linea di ricerca, si riporta di seguito l'unita tabella:

Linee di ricerca	N° Pubblicazioni 2015	N° Pubblicazioni 2016
Medicina e riabilitazione cardiovascolare	143	142
Patologie auxo endocrino metaboliche e riabilitazione metabolica	55	66
Neuroscienze e riabilitazione neuromotoria	96	98
Medicina dell'invecchiamento e riabilitazione dell'anziano	27	28
N° Pubblicazioni TOTALE	321	330

La Commissione rileva l'ottima produzione scientifica dell'Istituto.

La produttività scientifica appare in costante aumento negli anni. Il numero di pubblicazioni è aumentato, così come l'Impact Factor complessivo.

Tale aumento della produttività scientifica dell'Istituto proviene da tutte le linee di ricerca, riflettendo un miglioramento complessivo della qualità della ricerca dell'IRCCS.

Consistente appare anche la ricerca di tipo traslazionale, come da compiti istituzionali delle IRCCS. L'analisi dei lavori più significativi relativamente alla ricerca traslazionale riportati nella relazione conferma la vocazione dell'Istituto alla ricerca nell'ambito delle ricerche nel campo cardiovascolare, metabolico e neurologiche, ed una buona attenzione rivolta alla ricaduta assistenziale delle ricerche.

Alla ricerca contribuiscono un gran numero di laboratori, sparsi tra le sedi di cui l'Istituto dispone eppure ben coordinati tra loro.

Con la realizzazione del Centro di Ricerche e Tecnologie Biomediche di Cusano Milanino, poi, l'Istituto ha concentrato in un'unica e moderna struttura le principali dotazioni per la ricerca genetica e la diagnostica molecolare dei propri presidi ospedalieri milanesi, mettendo a

disposizione dei ricercatori anche una serie di strutture organizzative. Il Centro di Ricerche e Tecnologie Biomediche costituisce un traguardo importante non solo nella storia dell'istituto Auxologico Italiano, ma anche in quella della ricerca biomedica italiana, aprendosi alle collaborazioni europee e internazionali con ricerche volte a comprendere i meccanismi genetici e molecolari di malattie nell'area endocrino-metabolica, cardiovascolare, immunitaria, neurologica.

Di seguito si riporta un elenco delle apparecchiature di ricerca più significative e innovative acquisite nel biennio:

Tipologia	Nome	Anno di acquisto	Campi di applicazione relativi a specifiche patologie e ricerche
Ecografo stazionario con 2 trasduttori (cardiologico e lineare per applicazioni vascolari) completo di opzioni firmware/software.	VIVID E9 SN VE98612	2014	Analisi angiosonografica, analisi speckle-tracking, analisi in tempo reale su segnale in radiofrequenza dell'ispessimento medio-intimale e della rigidità delle pareti vasali e della funzione endoteliale
Ecografo portatile con trasduttori standard e pacchetti software avanzati	VIVID Q SN 05435Vq	2014	Diagnostica di disfunzioni o dissinergie della parete cardiaca
Pacchetto di implementazione per le tecniche avanzate di MRI cerebrale (DTI, MRS, PWI) comprendente i software eDWI, 3D ASL e aggiornamento a release DV24	4 days MR on-site application; Brain stat with AIF; Swan; 3D Asl; 3D Promo T2 and T2 Flair; Inhance suite	2015	Diagnostica avanzata cerebrovascolare
QuantStudio 12 Flex Real-Time PCR System, base + PC + software	QuantStudio 12 Flex Real-Time PCR System	2016	Misurare l'espressione genica nei pazienti affetti da malattie neurodegenerative e monitorare i cambiamenti in risposta a trattamenti farmacologici.
Dynamic Vessel Analyzer (DVA)	DVA	2016	Analisi dei vasi retinici per l'identificazione di alterazioni retiniche e le tecniche neuroradiologiche di trattografia, spettroscopia e perfusione al fine di evidenziare alterazioni morfofunzionali del sistema nervoso centrale.
ChemiDoc MP System, base + PC + software	ChemiDoc MP System	2017	Dosaggio nei fluidi biologici di molteplici biomarcatori utilizzati nella diagnosi differenziale delle malattie neurodegenerative
Ecocardiografo dotato di: 4V-D Trasduttore Volumetrico Transtoracico; AFI; 4D RV Volume Package; stampante digitale bianco nero USB; Kit di installazione per Stampante Digitale USB bianco/nero	Ecocardiografo dotato di: 4V-D Trasduttore Volumetrico Transtoracico	2016	Questo sistema consente la quantificazione rapida e riproducibile della complessa geometria del ventricolo destro, permettendo un'analisi volumetrica e di funzione (inclusa l'analisi della deformazione o strain in tre dimensioni).

Sequenziatore di Nuova Generazione con processività medio-alta	Sequenziatore	2016	Molteplici applicazioni, tra cui il sequenziamento high-throughput di DNA genomico, RNA (studi di espressione genica e sequenziamento del trascrittoma) e studi di ChIP-Seq per lo studio dell'interazione DNA-proteine. Tali applicazioni verranno utilizzate per studiare in maggiore dettaglio l'architettura genetica dei pazienti affetti da malattie neurodegenerative e come questa influenzi i livelli di espressione genica e l'interazione con le proteine.
--	---------------	------	---

2. Ispezione ai laboratori ed alle strutture assistenziali dell'Istituto

La Commissione ha visitato, come da programma, le strutture dell'IRCCS "Istituto Auxologico Italiano" in tre giorni differenti.

La Commissione in data 6 marzo 2018 oltre a discutere dei documenti presentati per la conferma e a partecipare alla seduta plenaria ha visitato alcune sedi dell'Istituto.

Inizialmente, la Commissione ha visitato le strutture **dell'Ospedale San Luca** e in particolare il Dipartimento di cardiologia e il Laboratorio di ricerche cardiologiche del Prof. G. Parati dedicato a pazienti provenienti dal pronto soccorso e a pazienti riferiti per procedure elettive, dove l'obiettivo è la risoluzione del problema acuto in un'ottica di medicina di sistema volta alla prevenzione e/o al recupero dalla disabilità. Afferenti al Dipartimento vi sono Centri, Servizi, Laboratori tra i quali la commissione ha visitato i seguenti:

- Centro Ipertensione: servizio clinico e laboratorio di ricerca basato su un ambulatorio dedicato con servizio di diagnostica in day service, valutazione danno d'organo cardiaco e vascolare, tecniche di monitoraggio e telemonitoraggio della pressione arteriosa, studio del circolo arterioso in grandi e piccoli vasi (eco Doppler, arterial stiffness, Pulse wave analysis, microcircolo, CAVI)
- Centro Scopenso: servizio clinico e laboratorio di ricerca con ambulatorio dedicato, day hospital interventzionale, gestione in emergenza in PS-UTIC, Elettrofisiologia (PM e resincronizzazione biventricolare), Emodinamica (cateterismo cardiaco), degenza acuti/riabilitativa in reparto, Riabilitazione in MAC, Servizio di telesorveglianza a domicilio, con device impiantabili.
- Centro Sincopi: servizio clinico e di ricerca integrato, Elettrofisiologia (impianto REVEAL, Pace makers), monitoraggio dinamico e telemonitoraggio pressione arteriosa, Tilt Test e percorso di recupero funzionale
- Centro Multidisciplinare di Medicina del Sonno: Il Servizio di Medicina del Sonno, attivo dal 2005, è l'unico centro in Italia nato all'interno di una Cardiologia. Il Servizio integra competenze neurologiche e cardiologiche nella gestione di pazienti con disturbi del sonno e con disturbi del respiro durante il sonno (apnee centrali e ostruttive). Il servizio è in grado di erogare tutte le tipologie di diagnostica clinica e strumentale e di impostazione terapeutica per le diverse tipologie di disturbi del sonno, ed è attivo in tutte le sedi dell'istituto Auxologico. Attività integrata basata su: Visite neurologiche di Medicina del Sonno, Video-polisonnografie in ospedale, Polisonnografie dinamiche al domicilio (tutti i Livelli ASDA). Il centro è stato di recente accreditato dall'Associazione italiana di Medicina del Sonno (AIMS). Il centro di medicina del Sonno ha

partecipato alla stesura delle European Guidelines for the management of patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea.

- Laboratorio di ergometria cardiopolmonare/modulazione nervosa riflessa del circolo: Laboratorio per diagnostica clinica e ricerca, per ergometria convenzionale, ergometria cardiopolmonare, ecocardiografia da esercizio, con studio dei riflessi baro e chemocettivi e studio circolo polmonare, con la possibilità di ottenere una definizione “sartoriale” del percorso riabilitativo migliore per un paziente affetto da patologie cardiache e polmonari.

I Commissari proseguono la site visit visitando l'Unità Operativa di Riabilitazione Specialistica Cardiologica dell'Ospedale San Luca dedicata alla riabilitazione di pazienti con cardiopatia post-acuta o cronica. L'obiettivo dell'intervento riabilitativo cardiovascolare, combinando la prescrizione della attività fisica con la modificazione del profilo di rischio dei pazienti, è quello di ridurre il rischio di successivi eventi cardiovascolari, di favorire il mantenimento della stabilità clinica, di raggiungere le migliori condizioni fisiche, psicologiche e sociali affinché i pazienti possano conservare o riprendere il proprio ruolo (funzione/attività) nella vita familiare e sociale.

L'Unità operativa in questione partecipa attivamente al lavoro clinico-epidemiologico della rete italiana ed europea dei centri cardiologici riabilitativi, collaborando a Surveys e Registri nazionali ed internazionali sia sulla diffusione della riabilitazione che sulla rilevanza della modalità terapeutica riabilitativa per identificare pazienti ad alto rischio come quelli con arteriopatia periferica ed ipercolesterolemia familiare eterozigote.

Inoltre, in collaborazione con il gruppo di Psicologi vengono valutati le interrelazioni tra situazioni di distress psicologico e la capacità di esercizio e miglioramento funzionale in pazienti con cardiopatia ischemica e con scompenso cardiaco. Questa collaborazione rinforza ulteriormente l'evidenza della importanza di un approccio multidisciplinare nella gestione di pazienti con cardiopatia durante percorso riabilitativo.

I commissari proseguono visitando l'Unità Operativa di Neurologia e Stroke Unit e il Laboratorio di ricerche di neuroscienze dell'Ospedale San Luca diretta dal Prof. Silani, che offre un inquadramento ai pazienti affetti da patologie neurologiche afferenti dal Pronto Soccorso o ricoverati in elezione onde programmare la miglior riabilitazione in rapporto al presumibile grado di recupero dopo l'ottimizzazione delle terapie in una prospettiva personalizzata.

La moderna Stroke Unit è inserita nelle Rete Stroke della Regione Lombardia e fornisce i più avanzati trattamenti di rivascolarizzazione del circolo cerebrale (trombolisi sia endovenosa che intrarteriosa) in stretta collaborazione con l'IRCCS Fondazione Ca' Granda di Milano che fornisce anche la consulenza Neurochirurgica. L'équipe multidisciplinare si giova della collaborazione con l'U.O. di Cardiologia e prontamente inserisce l'ampia casistica in un piano terapeutico e riabilitativo che si estende anche a domicilio. Interesse particolare è stato rivolto alla identificazione della angiopatia amiloidotica cerebrale per la relativa prevenzione secondaria e allo studio del sonno in rapporto alla patologia cerebrovascolare. Viene altresì visitato il **Servizio di Neuropsicologia** che offre un'attenta valutazione neuropsicologica al paziente con inquadramento approfondito della patologia neurodegenerativa con validazione in Italia di specifiche scale di valutazione (ECAS per la SLA/FTD), momento essenziale per l'impostazione di un corretto percorso riabilitativo. Il Servizio ha sviluppato strumenti di valutazione longitudinale dei pazienti con deficit verbali e motori, quali l'Eye Tracking (ET) ed la Brain Computer Interface (BCI). Di particolare interesse è stato lo sviluppo del counseling genetico per le patologie neurodegenerative su base genetica per la presa in carico non solo del paziente ma dell'intera famiglia. A tal fine risulta indispensabile l'interfaccia con il Laboratorio di Neuroscienze, che fornisce una diagnostica approfondita delle patologie di interesse neurogenetico. Poi si passa a visitare il **Servizio di Neurofisiologia** che offre una moderna strumentazione diagnostica interfacciata con le diverse sedi dell'Istituto sia per i pazienti ricoverati che per gli utenti esterni: ampio interesse riveste

anche la correzione delle distonie e della iperidrosi con tossina botulinica oltre che, in collaborazione con l'U.O. di Cardiologia, lo studio dei disturbi del sonno. La diagnostica neuromuscolare rappresenta un vanto dell'Istituto che può avvalersi dell'esecuzione di biopsie neuromuscolari in sede e dello studio del nervo periferico con Doppler.

I commissari quindi visitano il Centro DH Medicina Endocrino Metabolica e il Laboratorio di ricerche endocrino metaboliche dell'Ospedale San Luca del Prof. L. Persani. I progetti di ricerca clinica attivi in questa UO poggiano sulla attività clinica ambulatoriale, con i Centri di Elevata Specializzazione (CESP), tra i quali:

- Malattie della Tiroide (MATI), con il centro di eccellenza clinica per la diagnosi e la cura dei tumori della tiroide (Prof Laura Fugazzola)
- Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) (Dott.ssa Nicoletta Polli)

Ci si sofferma sull'importanza dello sviluppo di un'Endocrinologia di precisione (precision endocrinology) in cui in pazienti con disabilità cardiovascolare o motoria o con disturbi del comportamento alimentare, vengono accuratamente classificati e fenotipizzati per la presenza di malattie endocrino-metaboliche concomitanti (malattie ad elevata prevalenza nella popolazione e che si accompagnano a una ridotta aspettativa e qualità della vita). Questi pazienti unitamente a quelli diagnosticati primariamente con malattie endocrine vengono reclutati per studi riguardanti la loro predisposizione genetica ed epigenetica con la finalità di definire dei nuovi strumenti per una diagnosi preclinica, migliorare l'outcome attraverso il disegno di terapie mirate (targeted therapies), ridurre l'utilizzo di terapie potenzialmente inutili o gravate da eccessivi effetti indesiderati (generando così un eccesso di costi) e individuare i soggetti candidabili ai programmi di intervento riabilitativo o spiegare le diversità di recupero funzionale (potenzialmente generando un risparmio e un migliore outcome) (targeted rehabilitation medicine). E' questo il caso del programma riabilitativo dei disturbi del comportamento alimentare, dove l'individuazione di varianti geniche particolari può associarsi a un peggiore recupero funzionale di diverse funzioni endocrine e/o psicologiche che sono compromesse nelle pazienti al loro ingresso. Tali studi si ricollegano a quello sull'outcome del programma riabilitativo multidisciplinare non-residenziale che rappresenta un fiore all'occhiello della UO, in quanto viene sviluppato una programma riabilitativo originale che comprende l'intervento concertato di endocrinologo-internista, psicologo, psichiatra, nutrizionista/dietista, infermiere dedicato con programmi di riabilitazione metabolica, pasto-assistito, arte-terapia, dramma-terapia, yoga, colloqui con familiari.

Nell'ambito, poi, della patologia tiroidea sono in corso studi mirati a definire nuovi protocolli di stadiazione della oftalmopatia basedowiana (nuove tecniche di imaging) che consentano una più efficace prevenzione (per mezzo di integratori) e/o riabilitazione delle sue complicanze (compromissione visiva, neuropatia ottica). Particolarmente importante è anche il recente disegno di un programma riabilitativo destinato ai pazienti con carcinoma tiroideo resistente alle terapie convenzionali in corso di farmaci anti-neoplastici inibitori delle tirosino-kinasi (Prof. L. Fugazzola membro di ITOG-International Thyroid Oncology Group per la sperimentazione di nuovi farmaci per il cancro tiroideo avanzato). Tali farmaci di nuova generazione sono citostatici e, se efficaci, destinati ad essere assunti a vita per il controllo della malattia neoplastica, ma frequentemente si associano a una grave sindrome astenica per cui intendiamo sperimentare l'efficacia di un trattamento riabilitativo fisioterapico.

Dopo una breve pausa pranzo la commissione si sposta presso il **Centro di Ricerca e Cura per l'Invecchiamento di Via Mosè Bianchi 90, Milano** dove visita l'Unità Operativa Riabilitazione Specialistica e il Lab di ricerche di riabilitazione dell'anziano e medicina cerebro-vascolare del Dr. M. Stramba Badiale, nonché il Laboratorio di Tecnologia Applicata per la Psicologia specializzato nel settore delle tecnologie simulate e della realtà virtuale, diretto dal Prof Giuseppe Riva. Il centro svolge attività di ricerca nel campo del riconoscimento precoce della fragilità e del deficit

cognitivo minore nell'anziano e degli interventi atti alla riduzione della disabilità. Un progetto di ricerca finalizzata del Ministero della Salute tuttora in corso sta valutando con uno studio clinico randomizzato l'efficacia della riabilitazione mediante realtà virtuale in confronto al trattamento standard in anziani fragili o con deficit cognitivo. Queste tecnologie vengono inoltre impiegate per identificare strumenti da utilizzare al domicilio per promuovere un invecchiamento attivo.

E' presente inoltre un Centro di telepresenza immersiva virtuale che include due CAVE basati su stereoscopia attiva e quattro schermi di retroproiezione, un sistema di acquisizione e analisi video infrarossi per il riconoscimento dei movimenti di mani, arti, faccia, testa, collo e dei movimenti oculari e dispositivi aptici atti a misurare la forza degli arti superiori.

Recentemente è stato inoltre approvato un finanziamento del Ministero della salute (Progetti conto Capitale 2017) che consente l'acquisizione di esoscheletro robotizzato per la riabilitazione dell'arto superiore da integrare con l'utilizzo della realtà virtuale.

La Commissione quindi viene accompagnata presso **Istituto Scientifico San Michele di Via Ariosto, Milano**, dove visita il DH e MAC Endocrino Metabolico e il Laboratorio di ricerche sull'Obesità della dr.ssa Cecilia Invitti. L'Istituto scientifico San Michele è la sede principale del Centro Obesità dell'Auxologico in cui viene svolta sia l'attività ambulatoriale multidisciplinare che la riabilitazione metabolica-nutrizionale-psicologica semiresidenziale in MAC riservata a soggetti obesi adulti ed in età pediatrica. Di recente, Regione Lombardia, ha validato il nuovo PDTA del trattamento in regime ambulatoriale complesso del paziente gravemente obeso che rappresenta un punto di riferimento per le altre strutture lombarde.

L'Istituto in questione è parte di un network che include altre sedi distaccate lombarde di ricerca e cura dell'Auxologico (Centro diagnostico e di ricerca San Carlo, Centro diagnostico e di ricerca Meda, Centro diagnostico e di ricerca Pioltello) e le sedi piemontesi (ospedale San Giuseppe con sede staccata di Verbania). Questo network è finalizzato a garantire percorsi diagnostico-terapeutici per l'obesità che prevedono diversi livelli di trattamento (ambulatoriale, riabilitativo residenziale e semiresidenziale, chirurgico) a seconda del grado di disabilità e di compromissione clinica ed il successivo follow-up ambulatoriale (descritto nel PDTA Obesità dell'Auxologico).

La riabilitazione di soggetti obesi si distingue dalla riabilitazione neuromotoria tradizionale perché si incentra su strategie di rieducazione che consentano di far comprendere al soggetto le cause che lo hanno portato a sviluppare aumento di peso e relative complicanze, inducendolo a mettere in atto i comportamenti idonei per raggiungere obiettivi di cura prefissati sul piano fisico, funzionale, sociale e psicologico. Il fine ultimo è permettere ai soggetti obesi di recuperare salute, abilità e performance funzionali e relazionali con l'ambiente e di migliorare la qualità di vita per guadagnare aspettativa di vita in condizioni di buona salute.

Per migliorare periodicamente i protocolli riabilitativi da adottare, il laboratorio di ricerche sull'Obesità è dedicato all'attività di ricerca incentrata su temi come a) la definizione di parametri clinici che predicono il miglioramento cardio-metabolico della riabilitazione (per es. insulinoresistenza, presenza di apnee notturne o di ipertensione politrattata, lo stato di metabolicamente sano), b) validazione della formula corretta da utilizzare per stimare del dispendio calorico nell'obeso, d) definizione dell'obesità sarcopenica nel grande obeso, c) ruolo del miglioramento delle conoscenze nutrizionali nel raggiungere e mantenere il calo ponderale (mediante specifici questionari), d) ruolo dell'obesità edonica nell'adesione alle prescrizioni dietetiche, e) modulazione delle percezioni sensoriali per migliorare l'adesione alle diete ipocaloriche, f) validazione di un questionario per validare il consumo di sale, g) modifica del microbiota intestinale dopo posizionamento di endobarrier o dopo diete chetogeniche o dopo probiotici nell'anziano obeso.

La visita prosegue presso il Centro osteoporosi e malattie del metabolismo osseo del dr. S. Ortolani. La riabilitazione dei pazienti con fratture da osteoporosi, in cui l'Auxologico è impegnato

da svariati anni, è stata proprio implementata a partire dal 2005 presso il suddetto centro dell'Istituto Scientifico San Michele di Milano.

L'approccio riabilitativo muscolo-scheletrico nel paziente anziano e fragile, spesso affetto da patologie multiple, non può essere affrontato in regime ambulatoriale semplice, perché richiede non solo una personalizzazione, che tenga conto delle complesse condizioni cliniche di ciascuno, ma soprattutto una sorveglianza continua dell'evoluzione clinica del paziente nel corso della riabilitazione, per adottare in modo tempestivo tutte le opportune modificazioni delle modalità di intervento riabilitativo. La riabilitazione muscolo scheletrica in regime di MAC soddisfa la citata necessità di personalizzazione e di monitoraggio clinico durante tutto il percorso riabilitativo. Inoltre, l'organizzazione in piccoli gruppi senza impedire un'adeguata personalizzazione dei trattamenti fisiochinesiterapici, permette di condividere il percorso riabilitativo ed educativo con altri pazienti hanno le stesse difficoltà con notevoli benefici sul piano psicologico e sociale.

Per quanto riguarda l'attività di ricerca sull'osteoporosi e sulle malattie del metabolismo osseo, l'Auxologico partecipa a numerosi progetti di ricerca nazionali ed internazionali, tra i quali il progetto NEMO sull'osteoporosi maschile finanziato dalla Comunità Europea, ed il coordinamento nazionale del Progetto RIFF per la promozione di un registro nazionale delle fratture da fragilità.

I commissari quindi proseguono visitando il Laboratorio Sperimentale di Ricerche sul Metabolismo Osseo Infantile della dr.ssa Maria Luisa Bianchi dedicato per quanto riguarda l'attività clinica ai percorsi diagnostici-terapeutici per giovani pazienti affetti da patologie note per influire sul metabolismo osseo e la densità ossea (osteoporosi), o affetti da patologie in cui la compromissione metabolica ossea è possibile anche se non ancora definita, sia in DH che in MAC.

Lo scopo sia delle procedure diagnostiche che delle terapie è il recupero funzionale dei giovani pazienti, al fine di ridurre il rischio di comorbidità (fratture) che aumentano la disabilità e la sofferenza, e riducono ulteriormente la qualità di vita. Relativamente all'attività di ricerca particolarmente rilevanti sono le attività di ricerca scientifica sulle numerose "malattie rare" di origine genetica, sia a livello di ricerca di base (indagini cellulari e bioumorali), sia a livello clinico (studio dei meccanismi patogenetici della patologia ossea), potenzialmente interessanti anche per lo sviluppo di farmaci "mirati", in particolare nuovi farmaci biologici.

Quindi la Commissione termina la visita della giornata visitando il **Centro Diagnostico e di Ricerca San Carlo**, Via Pier Lombardo 22, Milano, dove inizia a visitare l'UO Aritmie Cardiache e Cardiomiopatie della prof.ssa L. Crotti, i cui pazienti che vengono da tutte le Regioni e anche dall'estero sono per tre quarti affetti da "canalopatie" (sindrome del QT lungo, sindrome di Brugada, tachicardia ventricolare catecolaminergica, ecc.) e un quarto da "cardiomiopatie" (cardiomiopatia ipertrofica, dilatativa, aritmogena del ventricolo destro, ecc.).

Quindi i commissari proseguono visitando il Centro Ipertensione del bambino obeso della prof.ssa S. Genovesi. Viene evidenziato come l'obesità oltre ad essere essa stessa un importante fattore di rischio per le patologie cardiovascolari, favorisce lo sviluppo di ipertensione, dislipidemie e diabete di tipo 2. Per una efficace prevenzione e trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare nel bambino e nell'adolescente il Centro è in una stretta collaborazione con i Pediatri di Famiglia. L'attività ambulatoriale che si avvale di competenze cardiologiche, pediatriche, dietologiche e nutrizionali, è centrata sul trattamento dietetico-comportamentale dell'ipertensione arteriosa, dell'obesità e dell'ipercolesterolemia. I piccoli pazienti inviati dai pediatri vengono valutati dal team multidisciplinare, inquadrati clinicamente riguardo ai loro fattori di rischio cardiovascolare e avviati a un percorso individualizzato per ciascun bambino di cui fanno parte periodiche valutazioni cliniche per valutare l'aderenza e il successo del trattamento dietetico-comportamentale proposto. L'intervento clinico viene esercitato soprattutto tramite le modificazioni degli stili di vita non corretti (dieta personalizzata, indicazioni riguardanti l'aumento di attività fisica e la riduzione della sedentarietà). Solo in una minoranza di casi selezionati si fa

ricorso a terapie farmacologiche.

Quindi si passa a visitare il Centro Obesità del prof. E. Molinari dove viene evidenziata alla Commissione la presenza in Istituto di un gruppo di psicologi che accanto e in integrazione con i medici lavorano nella prospettiva di aiutare le persone nell'aderenza terapeutica.

Per offrire, infatti, una continuità assistenziale ad una malattia complessa quale è l'obesità nella quale fattori biomedici si intrecciano con variabili psicologiche e comportamentali, l'apporto di psicologi consente con maggiori probabilità ai pazienti di mantenere e migliorare i risultati del trattamento.

La Commissione termina i lavori alle ore 18,30 e si aggiorna al giorno dopo il **7 marzo 2018** per proseguire la site visit.

Alle ore 9.00 i commissari vengono accompagnati presso l'**Ospedale Capitanio** di Via Mercalli 32, Milano, dove iniziano visitando l'UO Riabilitazione Neuromotoria del Prof. L. Tesio. L'Unità Operativa in questione è di "alta complessità", atteso che è specializzata nel trattamento di pazienti con disabilità da menomazione neuromotoria, in particolare neurologica post-acuta (da ictus, patologie neurochirurgiche e varie patologie neurologiche come sclerosi multipla, nevrassiti di varia origine, gravi neuropatie periferiche); in percentuale minore sono seguiti anche pazienti con menomazione ortopedica post-protetica di anca e ginocchio. Afferiscono all'U.O. 12 medici, di cui 11 sono specialisti in Medicina Fisica e Riabilitativa e uno in Geriatria, una psicologa e tre neuropsicologi che in parte afferiscono al Laboratorio di ricerche di neuropsicologia clinica, 25 fisioterapisti, 3 terapisti occupazionali e 3 logopedisti nonché un'equipe di 10 infermieri. La qualificazione e le diverse competenze degli operatori, oltre che il loro numero, consentono un elevato livello assistenziale su casistiche di grande complessità non solo intrinsecamente neuromotoria, ma anche connessa a comorbidità interagenti e ad instabilità clinica. Vengono svolti diversi programmi riabilitativi rivolti a deficit motori, deficit cognitivi e comunicativi, disfagia, incontinenza.

I commissari quindi visitano il Laboratorio di Ricerche di Riabilitazione Neuromotoria diretto dal medesimo Prof. L. Tesio, che è inserito operativamente ed anche logisticamente nella predetta UO clinica. Esso si articola in tre distinte sezioni: la prima, definita "neurolab", dedicata a ricerche sul movimento volontario con strumentazione di misura di forza e di potenza muscolari. Fra i metodi si associano ergometria isocinetica, elettromiografia di superficie ed elettrostimolazione. Le ricerche comprendono anche studi di stimolazione cerebrale non invasiva a corrente continua (tDCS) o a impulsi magnetici (TMS) attraverso strumentazione avanzata di TMS a impulsi singoli, appaiati e ripetitivi. La seconda sezione, definita "gaitlab" è dedicata allo studio dell'equilibrio e del cammino. Si utilizzano strumentazioni molto avanzate di posturografia dinamica (sistemi EquiTest e BalanceMaster) e un laboratorio di analisi del cammino che consente analisi simultanea dinamica, cinematica ed elettromiografica della marcia, con la peculiarità costituita da un tapis-roulant a doppio nastro con velocità indipendente (split belt) montato su sensori di forza. Questo sistema, unico in Italia, consente di generare modelli sperimentali di claudicazione. I temi di ricerca spaziano dalla rieducazione dei deficit di equilibrio all'analisi del ruolo di singoli muscoli nella locomozione normale e patologica. La terza sezione, definita "psylab" è dedicata a studi di statistica psicometrica applicata a misure di outcome riabilitativo, in particolare attraverso la tecnica nota come "analisi di Rasch". A questa sezione è assegnata una ricercatrice statistica, con Diploma Universitario in statistica e Laurea in Scienze Politiche (tesi in economia sanitaria). I temi di ricerca spaziano dalla costruzione e validazione di nuovi questionari applicati a variabili latenti riabilitative (abilità manuale, autosufficienza, dolore ecc.) fino a studi di tipo epidemiologico nell'area della disabilità e a studi di tipo più francamente epistemologico-metodologico. Molto forte è l'integrazione fra le sezioni del Laboratorio e fra questo e il Laboratorio di Neuropsicologia clinica, anch'esso operativamente e logisticamente innestato nella Unità clinica.

I commissari quindi proseguono la visita recandosi presso il Laboratorio ricerche di neuropsicologia del prof. G. Vallar che svolge attività di ricerca clinica e sperimentale nell'ambito della neuropsicologia e quindi sui deficit cognitivi ed emotivo-motivazionali associati a lesioni e disfunzioni cerebrali, ad eziologia cerebrovascolare, traumatica, neoplastica e infiammatoria (sclerosi multipla). I deficit oggetto di ricerca includono principalmente i disturbi della percezione nelle diverse modalità sensoriali e della cognizione visuo-spaziale (negligenza spaziale unilaterale) e i deficit di campo visivo (emianopsia e quadrantanopsia), della programmazione del movimento (aprassia), e poi del linguaggio (afasia), e della programmazione del comportamento. Gli studi di riabilitazione neuropsicologica dei deficit sopramenzionati comprendono sia metodi comportamentali che di stimolazione non invasiva. Il laboratorio infatti dispone di apparecchi di stimolazione non-invasiva [Non-invasive (Transcranial) Brain Stimulation, NIBS: Transcranial Magnetic Stimulation, TMS; transcranial Electrical Stimulation, tES].

Si passa poi a visitare l'Unità Operativa Oculistica e Neurooftalmologia e il Laboratorio di ricerche di oftalmologia e neurooftalmologia del dr. F. Bergamini e dr.ssa S. Bianchi Marzoli. L'attività clinica e di ricerca dell'U.O. citata si occupa della diagnosi e della cura di tutte le malattie che riguardano le strutture oculari: la cornea, gli annessi oculari, l'orbita, il cristallino, la retina e il nervo ottico. L'utilizzo quotidiano di una moderna apparecchiatura diagnostica, laser e se necessario chirurgica consente quotidianamente di ottenere diagnosi approfondite e cure mirate, sia a livello ambulatoriale che in regime di day hospital o di ricovero. Inoltre esiste un ambulatorio specifico per il glaucoma. All'interno della UO di Oculistica, è attivo il Servizio di Neurooftalmologia che si occupa della diagnosi e cura di patologie che coinvolgono il sistema visivo afferente, dalla retina neurosensoriale alla corteccia visiva, e il sistema visivo efferente, dai muscoli oculari ai nervi cranici, alle strutture del SNC che coordinano i movimenti oculari coniugati.

I commissari quindi visitano l'Unità Operativa di Ortopedia e il Laboratorio di ricerche ortopediche del Prof. M. D'Imporzano, dr. A. Palermo, connotata dalla qualità ed innovatività degli approcci chirurgici e dalla stretta sinergia con le UO riabilitative dell'Istituto con le quali attivamente collabora al fine del precoce recupero funzionale del paziente con protocolli di ricerca attivi sul miglioramento degli impianti protesici.

Si prosegue visitando l'U.O. Chirurgia Generale e il Laboratorio di ricerche di chirurgia bariatrica Del Prof. G. Roviato, dr. Mozzi e dr. L. Vicentini, dedicati al trattamento multidisciplinare del paziente gravemente obeso ed affetto da patologie endocrine, trattamenti effettuati sia con tecnica tradizionale che con tecnica mini invasiva (laparoscopica e toracoscopica).

Si conclude la visita presso l'Ospedale Capitanio, recandosi presso l'UO Urologia e il Laboratorio di ricerche urologiche del Dr. A. Cestari che tratta con tecnologie minimamente invasive più all'avanguardia tutte le patologie di interesse urologico e andrologico. Relativamente all'attività clinica viene evidenziata l'uro-oncologia con l'impiego delle tecnologie minimamente invasive (robotica-laparoscopia-endoscopia-crioterapia) che consente il trattamento delle patologie oncologiche di interesse urologico in una popolazione anche di età avanzata e con plurime comorbidità, che altrimenti non potrebbero essere sottoposti ad interventi chirurgici tradizionali. Presso la U.O. di urologia è stato istituito un servizio di urogenetica, al fine di individuare i soggetti portatori di mutazioni geniche associate allo sviluppo delle neoplasie urologiche, per poter quindi impostare un programma di prevenzione personalizzato.

I Commissari quindi vengono accompagnati presso il **Centro di Ricerche e tecnologie Biomediche Via Zucchi 18, Cusano Milanino** che riunisce tutti i laboratori di ricerca di base dell'Istituto Auxologico Italiano. Al suo interno vi operano circa 70 ricercatori per lo più biologi e biotecnologi, alcuni medici che qui svolgono la parte di laboratorio inerente ai loro progetti clinici. Il laboratorio è organizzato come un open space per cui, anche se ogni gruppo di ricerca ha il suo spazio dedicato, tutte le apparecchiature sono di utilizzo comune sulla base di un sistema di prenotazione

che consente di ottimizzare al meglio il loro uso. Le apparecchiature più sofisticate sono gestite da personale dedicato e sono state create delle vere e proprie facility interne che centralizzano i processi tecnologici più delicati quali l'estrazione automatizzata di DNA, il sequenziamento secondo il metodo di sanger ed il sequenziamento di seconda generazione (NGS). La dotazione strumentale del laboratorio consente l'analisi approfondita di DNA, RNA e proteine. Sono inoltre presenti quattro camere sterili per progetti riguardanti la biologia cellulare e lo sviluppo di Induced Pluripotent StemCells, un citofluorimetro, un microscopio confocale e vari microscopi ottici e a fluorescenza.

Viene visitato il Laboratorio di ricerche di Biologia Molecolare, coordinato dalla Dott.ssa Di Blasio, dedicato agli studi di genetica di popolazione per valutare il rapporto tra background genetico, evoluzione e sviluppo di malattie complesse come l'obesità. In questo ambito, in collaborazione con il Consorzio Internazionale Genetic Investigation of Anthropometric Traits (GIANT), sono stati evidenziati nuovi determinanti genetici correlati sia ad un aumento dell'indice di massa corporea che all'insorgenza di disturbi del comportamento alimentare quali l'anoressia nervosa.

Lo studio del ruolo dei fattori genetici è stato anche esteso all'analisi del metiloma mediante l'utilizzo di microarray, che valutano simultaneamente lo stato di metilazione di 850k siti, e lo sviluppo di un metodo di analisi innovativo che consente di identificare mutazioni epigenetiche rare e stocastiche e che permette di identificare alterazioni epigenetiche responsabili di patologie a livello di singolo campione. Questi studi di epigenetica sono stati condotti, in collaborazione con altri gruppi di ricerca italiani ed europei, per valutare le modificazioni epigenetiche presenti nell'obesità, nell'invecchiamento e nella longevità (centenari), nell'invecchiamento precoce (Sindrome di Down) e in alcuni tipi di tumori (epatocarcinoma e cancro del colon-retto).

Si prosegue visitando il Laboratorio di Citogenetica Medica e Genetica Molecolare, diretto dalla Prof.ssa Larizza, la cui attività di ricerca è incentrata sullo studio delle cause genetiche della disabilità intellettiva (ID) isolata o nel contesto di quadri sindromici riferibili a: i) riarrangiamenti cromosomici evidenti all'analisi citogenetica convenzionale o submicroscopici, ii) sindromi mendeliane rare quali Disordini del Neurosviluppo, coesinopatie e sindromi relate e iii) patologie oligo/multigeniche quali disabilità intellettiva non sindromica e disordini dello spettro autistico.

Poi viene visitato il Laboratorio di Ricerche Diabetologiche, diretto dalla Dott.ssa Invitti, che è impegnato nello studio dell'organo adiposo valutando mediante tecniche microbiologiche e la sequenza del 16S rRNA, la presenza di microbi negli adipociti isolati da tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale di soggetti obesi e normopeso.

Si prosegue visitando il Laboratorio di Ricerche Immunoreumatologiche, guidato dal Prof. Meroni, che si occupa principalmente dello studio dei meccanismi patogenetici che sottendono a malattie autoimmuni sistemiche, in particolare il gruppo ha presentato dati originali sui meccanismi patogenetici responsabili della sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APS), una nuova malattia autoimmune sistemica.

Inoltre i commissari si soffermano visitando il Laboratorio di Genetica Cardiovascolare, coordinato dal Prof. Schwartz e dalla Prof.ssa Crotti, focalizzato sullo studio delle basi genetiche della morte cardiaca improvvisa in diversi contesti clinici, dalle malattie monogeniche come le canalopatie e le cardiomiopatie aritmogene ereditarie a malattie multifattoriali e multigeniche come l'infarto del miocardio.

Quindi si visita il Laboratorio di Ricerche Endocrino Metaboliche, di cui è responsabile il Prof. Persani, che ha diverse linee di ricerca che sono di supporto essenziale alle finalità terapeutiche e riabilitative dei pazienti con malattie endocrine. Tra le attività di ricerca vengono evidenziati tra gli altri la determinazione delle origini genetiche di diverse malattie endocrino-metaboliche utilizzando Next Generation Sequencing e studio dell'espressione genica e dell'epigenoma nonché gli studi sull'interazione fra le cause genetiche predisponenti e la azione di fattori ambientali (stili

di vita o inquinanti) nella patogenesi di malattie endocrine multifattoriali come ipogonadismo/infertilità, ipotiroidismo congenito.

Si continua visitando il Laboratorio di Neuroscienze, diretto da Prof. Silani, che si occupa di patologie neurodegenerative - Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) e Malattie del Motoneurone, Demenza Frontotemporale (FTD), Malattia di Alzheimer (AD) e altre Demenze (CDCD dal 2017), Malattia di Parkinson (PD) e parkinsonismi, Malattia di Huntington (HD) e di malattie cerebrovascolari in una prospettiva traslazionale volta all'inquadramento personalizzato del paziente, all'ottimizzazione della terapie e alla riabilitazione più adeguata.

Infine si visita il Laboratorio Sperimentale di Ricerche di Neuroendocrinologia Geriatrica ed Oncologica diretto dal Prof. Vitale che svolge attività di ricerca dedicata, in ambito traslazionale, all'endocrinologia geriatrica ed oncologica, con lo scopo di trasferire le acquisizioni scientifiche dal laboratorio alla gestione clinica del paziente.

Dopo una breve pausa pranzo la Commissione viene accompagnata presso il **Centro Diagnostico e di Ricerca Meda**, Corso della Resistenza 23, Meda che offre un'ampia gamma di prestazioni sanitarie specialistiche ambulatoriali, un moderno servizio di diagnostica per immagini, un Centro di Ricerca Clinica sulle malattie cerebro-vascolari, un Centro per lo studio dei Disturbi del Comportamento Alimentare, della Medicina del Sonno.

Presso tale Centro di Meda i Commissari hanno visitato il Centro Clinico e di Ricerca delle Malattie Cardio-Cerebro-Vascolari del Prof. Cesare Cuspidi, il Centro obesità e Disturbi del comportamento alimentare della dr.ssa Leila Danesi e il Centro Sonno della dr.ssa C. Lombardi.

Il Centro Clinico e di Ricerca delle Malattie Cardio-Cerebro-Vascolari si occupa in modo prevalente degli aspetti preventivi, diagnostici e assistenziali dei fattori di rischio, del danno d'organo subclinico e delle patologie cardiovascolari che possono determinare vari gradi di disabilità nei pazienti afferenti all'ambulatorio di cardiologia e ipertensione; il Centro Obesità e Disturbi del Comportamento alimentare è strettamente collegato alle sedi centrali consentendo un più facile accesso ai servizi dell'ente ai pazienti del territorio garantendo continuità assistenziale nell'iter riabilitativo seguito dai pazienti stessi nelle diverse fasi di cura (ambulatoriale, degenza, MAC acuti e riabilitativi). Vengono svolte attività ambulatoriali nell'ambito della cura dell'obesità, dei disturbi del comportamento alimentare (anoressia nervosa, bulimia, disturbi NAS, BED) e delle endocrinopatie con l'apporto di diversi specialisti (endocrinologo, dietista, psichiatra, psicologo) che spesso operano nel corso di una stessa seduta ambulatoriale secondo criteri di multidisciplinarietà. Infine si visita il Centro di Medicina del Sonno che è inserito nell'U.O di Cardiologia acuti, diretta dal Prof. Gianfranco Parati, e che fa parte di reti nazionali assistenziali riguardanti le patologie malformative cranio facciali, neurochirurgiche e otorinolaringoiatriche (PDTA craniostenosi, RNG040 anomalie congenite del cranio e/o delle ossa della faccia), Obesità, Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità Congenite.

Al termine della giornata i commissari vengono accompagnati presso **Centro Diagnostico e di Ricerca Pioltello**, Via San Francesco 16, Pioltello (MI). Presso tale centro sono stati visitati l'ambulatorio di riabilitazione cardiologica del dr. Facchini e l'ambulatorio di riabilitazione neurologica del dr. Robecchi; per entrambi il modello assistenziale riproduce quello centrale dell'Istituto con una proposta riabilitativa multiprofessionale che consente programmi integrati e personalizzati e con la piena integrazione con la vasta realtà scientifica e formativa dell'Istituto. In collaborazione, infatti, con il gruppo di psicologi operanti in Istituto Auxologico, vengono valutate le interrelazioni tra situazioni di distress psicologico e la capacità di esercizio e miglioramento funzionale durante riabilitazione ambulatoriale in pazienti con cardiopatia ischemica e con scompenso cardiaco.

Infine sono stati visitati il Centro per l'obesità e malattie metaboliche e il Centro medicina del Sonno il primo strettamente collegato alle sedi centrali dell'Istituto e il secondo al centro di Meda

che consentono un più facile accesso ai servizi dell'ente ai pazienti del territorio garantendo continuità assistenziale ed è parte integrante dell'iter riabilitativo seguito dai pazienti stessi nelle diverse fasi di cura (ambulatoriale, degenza, MAC acuti e riabilitativi). Presso il centro dell'obesità vengono svolte attività ambulatoriali nell'ambito della cura dell'obesità, dei disturbi del comportamento alimentare (anoressia nervosa, bulimia, disturbi NAS, BED) e delle endocrinopatie (in particolare patologie tiroidee con il centro di riferimento per i tumori della tiroide). Relativamente al centro del sonno quest'ultimo fa parte di reti nazionali assistenziali riguardanti le patologie malformative cranio facciali, neurochirurgiche e otorinolaringoiatriche (PDTA craniostenosi ,RNG040 anomalie congenite del cranio e/o delle ossa della faccia), Obesità, Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità Congenite.

Al termine della giornata, la Commissione decide di aggiornarsi all'11 aprile p.v.

In data **11 aprile 2018** la Commissione ministeriale visita le sedi dell'IRCCS "Istituto Auxologico Italiano" **dell'Istituto scientifico Ospedale S. Giuseppe, Strada Cadorna 90, Piancavallo (Verbania) e Villa Caramora (Verbania).**

Partecipano ai lavori della commissione i seguenti rappresentanti istituzionali:

- Dott. Giovanni Leonardi Direttore della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della Salute, Dott.ssa Maria Novella Luciani Direttore dell'Ufficio II della medesima Direzione, Dott.ssa Maria Luisa D'Agostino- funzionario giuridico;
- Dott. ssa Antonella Mansi dell'INAIL (ex Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro)

In rappresentanza della Regione Piemonte:

- Dr. Renato Botti Direttore della Direzione Sanità
- Dr.ssa Raffaella Ferraris

Per l'Istituto erano, altresì, presenti:

il rappresentante legale, prof. Michele Colasanto, il direttore generale, dott. Mario Colombo, il direttore scientifico f.f., prof. Parati, il dr. Luca Grappiolo, la dr.ssa Di Blasio

Alle ore 9.45 i commissari vengono accompagnati presso **l'Istituto scientifico Ospedale S. Giuseppe, Strada Cadorna 90, Piancavallo (Verbania)** dove iniziano a visitare due reparti di degenza, l'UO Riabilitazione Osteoarticolare del dr. P. Capodaglio e l'UO Medicina Riabilitativa della dr.ssa A. Brunani. L'UO Riabilitazione Osteoarticolare ricovera pazienti affetti da obesità grave complicata da problematiche di natura osteoarticolare (gonartrosi, coxartrosi, patologie del rachide con o senza complicanze neurologiche, esiti di chirurgia ortopedica) che presentano ridotta autonomia nello svolgimento delle attività della vita quotidiana e richiedono assistenza infermieristica continuativa. Lo scopo del ricovero riabilitativo in regime di degenza ordinaria è di assicurare il miglioramento delle capacità funzionali, dell'autonomia delle attività quotidiane e della qualità di vita mediante la predisposizione di un Progetto Riabilitativo Individuale e la realizzazione di Programmi Riabilitativi a carattere multidisciplinare che si prefiggono il raggiungimento di obiettivi sia nella sfera nutrizionale che motoria ed emotivo/emozionale, tra cui il calo ponderale, il recupero articolare libero da dolore, il recupero funzionale globale.

L'UO Medicina Riabilitativa è caratterizzata da una dimensione multidisciplinare (medica, nutrizionale, psicologica, funzionale) sia nella fase diagnostica, per valutare esattamente gli ambiti clinici d'intervento, che in quella riabilitativa nel tentativo di programmare interventi mirati a migliorare le condizioni cliniche e ridurre il grado di disabilità. Con il ricovero si permette un intervento riabilitativo intenso e continuo.

Si prosegue visitando il Laboratorio analisi del movimento e della postura del dr. P. Capodaglio e

prof. A. Mauro, la cui ricerca traslazionale serve principalmente ad ottimizzare gli interventi riabilitativi per il miglioramento di deficit specifici misurati quantitativamente ed a fornire misure per valutare l'efficacia dell'intervento riabilitativo multidisciplinare in pazienti affetti da obesità severa con comorbidità ortopediche, neurologiche e cardiorespiratorie. La competenza principale del laboratorio è la biomeccanica con particolare riferimento allo studio dei determinanti biomeccanici della disabilità correlata alla grave obesità. La strumentazione in uso consiste di un sistema 3D optoelettronico per l'analisi del movimento e della postura, di piattaforme di forza e stabilometriche, di dinamometri isometrici ed isocinetici, di sensori wearable.

I commissari quindi vengono accompagnati prima presso la Palestra di Riabilitazione neuromotoria diretta dal prof. A. Mauro, la cui équipe, costruita in uno spirito fortemente inter- e multidisciplinare e che vede coinvolti neurologi, fisiatristi, geriatri, psicologi, neuropsicologi, oltre alle figure appartenenti alle professioni sanitarie (fisioterapisti, logopediste, dietiste, infermieri) specificamente formate sulla neuroriabilitazione, è dedicata sia ai postumi di malattie neurologiche acute (ictus, traumi cranio-spinali, neuropatie infiammatorie etc), sia alle disabilità conseguenti a patologie neurodegenerative complesse, poi presso la Palestra di Riabilitazione fisiatrica del dr. P. Capodaglio, la cui attività di Fisioterapia è rivolta principalmente alla terapia riabilitativa di pazienti con grave obesità, spesso complicata da comorbidità complesse.

Quindi si passa a visitare il Servizio di Dietetica e Cucina Laboratorio delle dr.ssa R. Canello e dr.ssa L. Cattani dove è disponibile una cucina laboratorio dedicata alla preparazione dei pasti sotto la supervisione di un dietista così come, in casi selezionati, di assunzione assistita del pasto stesso. La preparazione supervisionata dei pasti prevede la messa in atto di varie modalità di porzionatura (grammatura, volumi, uso di utensileria etc.), di strategie per limitare i grassi saturi ed il sale e di metodiche di cottura salutari al fine di aumentare la consapevolezza e rieducare il soggetto obeso alla corretta preparazione dei cibi. Relativamente all'attività di ricerca, attualmente sono in corso vari protocolli scientifici su: 1) effetto dell'implementazione delle corrette conoscenze alimentari sul calo ponderale e sul suo mantenimento nel tempo; 2) soglie gustative/olfattive del soggetto obeso e ruolo dei recettori del gusto in sedi extrasensoriali (i.e. tessuto adiposo umano); 3) assetto del microbiota intestinale del soggetto obeso e sue modifiche con dieta mediterranea con o senza supplementazione con probiotici, 4) assetto del microbiota del soggetto obeso sottoposto a dieta proteica chetogenica; 5) obesità sarcopenica in età geriatrica e non.

La Commissione prosegue visitando l'U.O. di Riabilitazione Nutrizionale della Dr.ssa L. Cattani, la cui attività clinica si svolge su 26 letti di degenza riabilitativa in regime di ricovero ordinario; si tratta di percorsi e trattamenti rivolti a pazienti affetti da patologie complesse dove prevale una componente di malnutrizione, per eccesso o per difetto, o alterazioni della fisiopatologia digestiva ovvero disturbi del comportamento alimentare associati o meno ad obesità severa che possono essere suscettibili di reversibilità dopo un adeguato intervento riabilitativo nutrizionale. L'Unità Operativa in questione ha redatto il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la riabilitazione dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) tipo Binge Eating Disorder (BED) Non Altrimenti Specificato (NAS) e Bulimia Nervosa (BN) e protocolli clinici relativi alla riabilitazione della Anoressia Nervosa e della post-chirurgia bariatrica nonché collabora con il Centro Pilota della Regione Piemonte per lo studio e la cura dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA).

Quindi i commissari vengono accompagnati presso il Servizio di Psicologia Clinica per l'Obesità e i Disturbi del Comportamento Alimentare dove vengono accolti dal prof. G. Castelnuovo che evidenzia come lo studio del profilo psicologico dei pazienti obesi sia fondamentale per aiutare a identificare sia variabili predittive di successo o insuccesso dei trattamenti, sia fattori di rischio per le recidive. Infatti oltre alle note complicanze mediche dell'obesità, tale condizione risulta molto

spesso associata a un ridotto benessere psico-fisico, a disturbi delle condotte alimentari (in particolare Binge Eating Disorder-BED e Night Eating Syndrome-NES), a bassa stima di sé e a depressione. L'attività clinica svolta è orientata alla ricerca; tutti i pazienti vengono valutati, oltre che con il colloquio clinico, mediante test psicometrici all'ingresso, alle dimissioni e al follow up. In un anno le prestazioni psicologiche registrate sono circa 15.000. Tutto il materiale raccolto, in relazione a specifici progetti di ricerca, viene statisticamente elaborato e consente di produrre circa 20 articoli all'anno. A livello di protocolli clinici di intervento, il Servizio di Psicologia Clinica sta sperimentando i trattamenti psicologici-psicoterapeutici evidence-based di ultima generazione nel campo dell'obesità sia a livello individuale, che di trattamento di gruppo, tenendo conto di come l'intervento psico-educazionale e la psicoterapia di gruppo (cognitivo-comportamentale, finalizzata alla modifica degli stili di vita) sembra essere anch'essa efficace, specie se associata ad attività fisica.

Si prosegue visitando l'U.O. Auxologica e Obesità Infantile del Dr. A. Sartorio la cui attività assistenziale sia di tipo diagnostico (breve) che riabilitativo (25 giorni), è prevalentemente rivolta al trattamento integrato multidisciplinare (dietologico, psicologico, rieducativo motorio, alimentare e sociale) di bambini ed adolescenti affetti da obesità grave (BMI SDS > 2), sia essenziale che secondaria a patologie endocrine o alterazioni genetiche, diabete mellito tipo 2, disturbi del comportamento alimentare, tra cui l'anoressia nervosa. Le principali patologie trattate sono obesità, deficit di GH, basse stature, pubertà precoce e ritardata, distiroidismi, malattie rare e sindromiche, disturbi del comportamento alimentare e per tali patologie l'U.O. rappresenta un punto di riferimento per tutto il territorio nazionale, anche grazie ai proficui rapporti collaborativi instaurati sia con le principali cliniche pediatriche universitarie italiane che con i pediatri di famiglia, con cui si è realizzato un network assistenziale prima e dopo la fase di degenza presso l'unità in questione. Viene effettuato un monitoraggio pre-post ricovero con indicatori di esito riabilitativo (efficacia > 95%) e un monitoraggio di follow-up a distanza dei pazienti ricoverati nella struttura (efficacia riabilitativa mantenuta a due anni in circa il 70% dei ricoverati), atteso che l'U.O. è impegnata nello sviluppo e attuazione di protocolli di ricerca traslazionale, cioè con previsione di ricaduta delle conoscenze acquisite per un miglioramento della pratica clinica di diagnostica, di terapia e di assistenza riabilitativa al paziente ricoverato e per un avanzamento generale delle conoscenze per gli operatori del S.S.N. Inoltre l'Unità è Centro di riferimento regionale per la diagnosi e cura del deficit di ormone della crescita e per il monitoraggio della terapia sostitutiva (Regione Piemonte); Centro di Riferimento per le Malattie Rare della Regione Piemonte; Centro di Riferimento Nazionale per la diagnosi e cura della Sindrome di Prader-Willi.

I commissari quindi visitano l'Unità di Riabilitazione Cardiologica del dr. L. Gondoni che presenta i fattori di rischio cardiovascolare e delinea come i pazienti che accedono sono in larga maggioranza soggetti gravemente obesi (circa 88%) e presentano varie comorbilità, non solo cardiologiche in senso stretto e non necessariamente dovute ad un evento recente. In particolare i pazienti sono affetti da cardiopatia ischemica, ipertensione arteriosa, aritmie intese come extrasistoli ventricolari frequenti e/o TV e/o fibrillazione atriale e/o PM/ICD, ridotta FE (56.5%) a cui va aggiunta un'elevata percentuale di scompenso cardiaco con funzione sistolica conservata, patologie valvolari, diabete .

Si prosegue visitando il Laboratorio di neurofisiopatologia clinica del dr. M. Bigoni che evidenzia come un ambito particolarmente promettente in cui stanno lavorando è relativo alle tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva, come la Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva (rTMS) che si applica largamente all'interno di protocolli riabilitativi per disabilità motorie, del linguaggio e cognitive con l'obiettivo di influenzare favorevolmente la plasticità del sistema nervoso centrale anche in risposta a lesioni. Queste tecniche hanno una notevole potenzialità anche nei confronti di pazienti complessi che soffrono anche di disturbi psichiatrici come la

depressione e i disturbi ossessivo-compulsivi per cui potrebbero diventare oggetto di protocolli di ricerca sperimentabili anche in soggetti selezionati con obesità e disturbi del comportamento alimentare.

Viene quindi visitato il Centro di Medicina del Sonno del prof. A. Mauro e dr. P. Fanari, centro presente anche a Piancavallo in considerazione dell'altissima prevalenza dei disturbi respiratori del sonno nella popolazione affetta da obesità grave. Viene effettuata un'elevatissima quantità di indagini polisonnografiche eseguite dal nostro centro di medicina del sonno a favore di pazienti ricoverati per la diagnostica dell'OSAS. Altrettanto elevata è la necessità di avvio di trattamenti di ventilazione non invasiva nei soggetti in cui le indagini hanno confermato la presenza della malattia. Dal punto di vista delle apparecchiature il Centro del Sonno è all'avanguardia con la disponibilità di diversi apparecchi portatili per l'esecuzione di monitoraggi cardio-respiratori completi sia al domicilio del paziente come attività ambulatoriale sia al letto del paziente per i ricoverati sia per la diagnosi dell'OSAS che per i controlli in ventiloterapia a fini prescrittivi. Ha inoltre in dotazione polisonnografi con la possibilità di derivazioni elettroencefaliche per studi più approfonditi in stanza particolarmente adibita ad essi di cui l'Istituto è fornito.

Si prosegue recandosi presso il Laboratorio di calorimetria / impedenziometria della dr.ssa A. Brunani che evidenzia come le informazioni relative al metabolismo energetico in condizione di riposo e la valutazione della composizione corporea forniscono informazioni utili per impostare un apporto calorico corretto e per definire gli obiettivi in termini di calo ponderale. Viene vista la stanza con condizioni di temperatura controllata dove il paziente viene posto sotto la canopy e collegato con l'apparecchio di misurazione dei gas (O₂ consumata e CO₂ prodotta) precedentemente calibrato con concentrazioni di gas standard, il tutto per la valutazione del metabolismo energetico da effettuare in condizioni di riposo, al mattino, a digiuno dalla mezzanotte precedente, senza fattori di stimolo quali fumo o attività fisica.

I commissari quindi vengono accompagnati presso i Laboratori di ricerca di genetica molecolare e di neurobiologia clinica dove vengono accolti dalla dr.ssa AM. Di Blasio che evidenzia come la casistica dei pazienti di Piancavallo costituita da soggetti estremamente obesi con BMI che quasi sempre è superiore a 40Kg/m² nonché affetti da numerose comorbidità sia di tipo metabolico che di tipo cardiovascolare, è estremamente interessante per valutare l'influenza dei fattori genetici proprio nello sviluppo di obesità grave e complicata. Proprio tale peculiarità ha consentito all'Istituto di entrare nel Consorzio Internazionale Genetic Investigation of Anthropometric Traits (GIANT) con cui hanno pubblicato un lavoro su Nature Genetics che dimostra che l'obesità grave ha dei propri determinanti genetici. Sempre nell'ambito di questa collaborazione sono stati poi evidenziati nuovi determinanti genetici correlati sia ad un aumento dell'indice di massa corporea che all'insorgenza di disturbi del comportamento alimentare quali l'anoressia nervosa.

Inoltre gli studi sulle obesità monogeniche e sindromiche che hanno permesso di sviluppare un pannello di Next Generation Sequencing per la diagnostica molecolare dei pazienti in questione, attività di diagnostica che viene eseguita anche in service per altre aziende ospedaliere quali, ad esempio l'Ospedale di Novara.

Infine, viene segnalata che è iniziata nel corso del 2017 una collaborazione con l'Istituto Clinico Universitario de Valencia (INCLIVA) (prof. J. Redon e Dr. D. Monleon) per lo sviluppo di un piano di ricerca sulla metabolomica dell'obesità e della sua riabilitazione.

Si passa al laboratorio di neurobiologia clinica del prof. Mauro che svolge attività diagnostica di supporto all'unità clinica di neurologia e di neuroriabilitazione, nonché al servizio di altre strutture del territorio e dove si eseguono anche le diagnosi genetiche di due malattie rare (il CADASIL e le amiloidosi del sistema nervoso periferico) per le quali rappresentano un punto di riferimento per molte realtà cliniche piemontesi. Lo sviluppo di questa specifica competenza diagnostica è nata dal fatto che una parte consistente dei pazienti ricoverati nell'UO di Neurologia e Neuroriabilitazione

è composta di persone con patologie croniche degenerative, spesso solo incompletamente diagnosticate, per le quali un preciso inquadramento diagnostico è indispensabile all'avvio di un trattamento farmacologico o chirurgico adeguato (vedi le amiloidosi del sistema nervoso periferico), così come della predisposizione di un progetto riabilitativo individualizzato e inquadrato in una prospettiva di lunga durata.

Dopo una breve pausa pranzo la Commissione viene accompagnata presso il **Centro Diagnostico e di Ricerche Villa Caramora**, C.so Mameli, 199, Verbania.

In tale sede viene presentato dal dr. M. Scacchi il progetto Follow-up, studio che si è proposto di valutare, in un elevato numero di pazienti e per un lungo periodo di follow-up, l'outcome clinico della gestione integrata (degenza in regime acuto, degenza in regime riabilitativo, visita di controllo ambulatoriale, eventuale macroattività ambulatoriale complessa riabilitativa) del paziente affetto da obesità grave associata a comorbidità, gestione contemplata in fasi differenti dal modello proposto dall'Istituto. Inoltre viene delineato come presso l'Istituto sia stato costruito un database informatizzato che consente di raccogliere dati anamnestici, laboratoristici, antropometrici, pneumologici, cardiologici, psicologici, relativi alla disabilità e alla qualità di vita, nonché messo a punto un sistema che permette la prenotazione delle viste ambulatoriali a cadenza periodica dopo la dimissione nonché il contatto telefonico del paziente per ricordargli data e sede della visita già programmata.

Prende la parola, poi, il prof. G. Castelnuovo che si sofferma sulle nuove tecnologie nella ricerca in Psicologia Clinica e quindi sull'apporto delle nuove tecnologie, ove possibile, nelle fasi preventive sub-cliniche prima di un intervento ambulatoriale o residenziale (nella promozione di stili di vita salutari), o nelle fasi di follow-up dopo un intervento ospedaliero. Il nascente paradigma della mhealth, intesa come "fornitura di servizi di assistenza clinica attraverso dispositivi di comunicazione mobile", ha portato l'introduzione in ambito sanitario di smartphone, tablet e dispositivi digitali, con o senza sensori indossabili, e di tecnologie mobili e di comunicazione wireless. Tali sistemi permettono di monitorare il paziente a distanza, anche quando si trova a casa e non in un ambiente sanitario, potendo contattare lo stesso team che ha seguito il paziente in ospedale e inviando segnali sulla necessità di trattamenti più intensivi quando i livelli di cura più bassi non abbiano raggiunto un risultato soddisfacente per un certo paziente.

3. Incontro di sintesi riservato ai Commissari e Conclusioni

L'esame della documentazione predisposta dall'amministrazione dell'IRCCS "Istituto Auxologico Italiano" e sottoposta alla commissione, la presentazione dell'Istituto svolta durante la seduta plenaria e la successiva presentazione dei responsabili dell'attività di ricerca, i colloqui individuali durante le visite e l'ispezione diretta delle strutture nonché le ulteriori precisazioni fornite successivamente alla site visit, hanno permesso ai commissari di formarsi una opinione sulla tipologia delle attività dell'Istituto, sull'entità degli spazi e sul personale, e sull'attività di ricerca nell'ambito delle diverse linee.

L'"Istituto Auxologico Italiano", distribuito su molteplici sedi presenti in Regione Lombardia e Piemonte, dispone di adeguate strutture, articolate in numerosi laboratori di ricerca e locali di supporto, in conformità alle esigenze delle linee di ricerca e dei rispettivi dipartimenti. Le varie strutture si trovano in ottimo stato di manutenzione e di pulizia, nel rispetto dei requisiti igienico-sanitari. I laboratori appaiono dotati di adeguato spazio e personale di ricerca; inoltre, diverse attrezzature appaiono all'avanguardia: tra queste, spicca una risonanza magnetica ad alto campo ed altri sistemi di imaging. Peculiare dell'Istituto appare un interessante sistema di realtà virtuale. La commissione rileva, inoltre, che le varie strutture dell'IRCCS sembrano tutte funzionali alla *mission* dell'Istituto e anche l'attività di ricerca svolta presso le molteplici sedi sembra perfettamente funzionale alle attività cliniche ed assistenziali che l'Istituto offre; con riferimento tuttavia al Centro diagnostico di Meda i commissari auspicano una maggiore integrazione delle attività del medesimo con le attività cliniche e di ricerca svolte dall'IRCCS.

La commissione ha anche apprezzato l'attività che l'istituto svolge nelle sedi piemontesi, che appare infatti di notevole complessità e qualità e rappresenta una eccellenza a livello nazionale.

Per quanto riguarda l'attività clinica, la commissione ha valutato favorevolmente il percorso di cura e la presa in carico del paziente da parte dell'IRCCS ed in particolare l'aspetto multidisciplinare che consente una presa in carico del paziente completa e integrata.

La commissione è stata altresì favorevolmente colpita dal ruolo dell'istituto sul territorio e dalle interazioni create, nonché dallo sviluppo degli aspetti informatici che consentono ai professionisti di lavorare in rete. Infatti la commissione ha particolarmente apprezzato il clima collaborativo tra i professionisti di varie specializzazioni, nonché l'attenzione che anche l'alta direzione dedica a tutte le attività del IRCCS.

Per quanto attiene le linee di ricerca la commissione apprezza l'attività scientifica svolta, la descrizione delle linee di ricerca e l'elenco dei lavori scientifici contenuti nella documentazione presentata nonché i colloqui diretti con i responsabili dei laboratori di ricerca che hanno permesso alla Commissione di verificare come le attività condotte siano numericamente rilevanti e di elevata qualità.

I commissari hanno apprezzato, inoltre, la traslationalità della ricerca e la capacità di favorire l'aggiornamento all'estero del personale, soprattutto giovane e il finanziamento di alcuni dottorati di ricerca.

Tuttavia la commissione rileva che il rapporto dell'IRCCS con l'Università sia talmente stretto che può diventare difficile distinguere attività e personale del IRCCS da quello universitario.

Si rileva, inoltre, come già evidenziato nella precedente site visit, che gran parte della ricerca di base, soprattutto quella su modelli animali di malattia, è svolta presso strutture universitarie e quindi esterne all'IRCCS. Al di là dei modelli sperimentali su zebrafish, la cui implementazione è prevista per il prossimo futuro, la Commissione, tuttavia, ritiene opportuno che l'IRCCS sviluppi una maggiore indipendenza dalle strutture universitarie di riferimento; se, infatti, la collaborazione tra strutture universitarie e l'IRCCS può costituire un punto di forza, tuttavia l'Università non può

essere l'unico luogo in cui svolgere la ricerca di base.

Inoltre, rispetto all'attuale riconoscimento nella disciplina "medicina della riabilitazione" sottospecialità patologie auxo-endocrino-metaboliche, neuro-cardio-vascolari e dell'invecchiamento, la commissione rileva che l'attività dell'istituto appare più ampia e complessa. Pur essendo questo un elemento positivo che consente un approccio esaustivo al paziente, si suggerisce una attenta valutazione, da parte dell'istituto, sia della *mission* in relazione alla tematica, sia della opportunità di chiedere una eventuale variazione della tematica di riconoscimento riorientando conseguentemente le proprie attività.

La commissione inoltre raccomanda di mantenere l'attenzione ai progetti europei.

Sulla base di quanto finora esposto e con l'invito a voler tenere conto delle osservazioni e suggerimenti esplicitamente formulati, la Commissione è dell'opinione che si possano ritenere soddisfatte le premesse di natura clinica, scientifica e organizzativa, affinché all'Istituto Auxologico Italiano sia confermato il riconoscimento quale Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico nella disciplina "medicina della riabilitazione" sottospecialità "patologie auxo-endocrino-metaboliche, neuro-cardio-vascolari e dell'invecchiamento", presso le seguenti sedi:

- Istituto scientifico Ospedale S. Luca, Via Spagnoletto 3, Milano, con sedi distaccate presso il Polo di Neuroriabilitazione di Via Mercalli e presso il Centro di ricerca e cura dell'invecchiamento di Via Mosè Bianchi, Milano;
- Istituto scientifico Ospedale S. Michele, Via Ariosto 13, Milano, con sede distaccata presso il Centro di ricerche e tecnologie biomediche di Cusano Milanino (MI);
- Istituto scientifico Ospedale S. Giuseppe, Strada Cadorna 90, Piancavallo (Verbania), con sede distaccata presso Villa Caramora (Verbania);
- Centro diagnostico Meda, Corso della Resistenza 23, Milano.
- Ospedale Capitanio, Via Mercalli 28, Milano;
- Centro diagnostico e di ricerche San Carlo, Via Pier Lombardo 22, Milano;
- Centro diagnostico e di ricerche di Pioltello (Milano), Via San Francesco angolo strada Cassanese.

Prof. Agostino Gnasso _____ data _____

Dott.ssa Aneta Aleksova _____ data _____

Dott.ssa Gabriella Paoli _____ data _____