

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 10 luglio 2018, n. 1225

**“Studio dei determinanti per un invecchiamento di successo nella popolazione pugliese di anziani in buona salute. Fattori predittivi di buona salute nell’anziano sano”. Approvazione progetto esecutivo.**

Assente il Presidente, Dott. Michele Emiliano, sulla base dell’istruttoria espletata dal Servizio Promozione della Salute e Sicurezza nei Luoghi di Lavoro e confermata dalla Dirigente *pro-tempore* della Sezione Promozione della Salute e del Benessere, riferisce il Vice Presidente:

**Premesso che:**

- Differenti studi internazionali hanno evidenziato come la popolazione italiana, dopo quella giapponese, sia quella più “vecchia” del mondo e, quindi, di conseguenza, abbia una condizione di salute fisica e mentale significativamente migliore rispetto ad altre popolazioni europee ed extraeuropee. Inoltre, è stato dimostrato come avere una condizione cardiovascolare ottimale 55-60 anni (sociologicamente “mezza età”) determini una maggior durata della vita e una maggiore sopravvivenza senza morbidità. A una migliore qualità della vita consegue, ovviamente, una sostanziale riduzione dei costi della assistenza sanitaria per anziani di ambo i sessi.
- La American Heart Association (AHA) ha identificato i 7 fattori, di cui 4 comportamenti salutari [assenza dal fumo da oltre 12 mesi; indice di massa corporea (BMI) ideale (<25); regolare attività fisica (150 min/settimana di moderata attività) e una dieta sana] e 3 favorevoli parametri di salute [nell’arco dell’ultimo anno senza trattamento colesterolo totale < 200 mg/dl, pressione arteriosa <120/80 e assenza di diabete mellito], che costituiscono uno “score” in grado di predire sia lo stato di salute del soggetto che le condizioni pre-cliniche di cattiva salute. Un altro fattore rilevante, come suggerito dalle evidenze scientifiche degli ultimi 10 anni, è il microbiota intestinale che può rappresentare una fotografia utile dei processi di invecchiamento data la forte correlazione evidenziata con la longevità e le patologie geriatriche e non.
- In accordo con queste evidenze, l’Università degli Studi di Foggia ha elaborato e presentato all’Assessorato alla Salute della Regione Puglia il progetto di ricerca denominato “Studio dei determinanti per un invecchiamento di successo nella popolazione pugliese di anziani in buona salute. Fattori predittivi di buona salute nell’anziano sano”, che si pone l’obiettivo di evidenziare i determinanti genetici, ormonali, metabolici e del microbiota della popolazione pugliese over 65 anni in funzione della successiva definizione di politiche della salute ad hoc per questa fascia di popolazione.
- Il progetto, della durata complessiva di 7 anni, prevede che siano reclutate due popolazioni locali, di ambo i sessi, composte rispettivamente da anziani sani (65-70 anni) e da anziani con salute intermedia secondo gli standard stabiliti dalla Società Americana di Cardiologia. In ciascuna popolazione verranno analizzate le caratteristiche genetiche, i parametri clinici, metabolici e ormonali studiandone gli effetti sullo stato di salute dei soggetti coinvolti. Corollario del progetto sarà avere una popolazione di anziani sani che possa costituire un “gruppo di controllo” per altri studi.

**Considerato che:**

- La Regione Puglia ha valutato il progetto *de quo* come coerente con l’obiettivo di controllo e miglioramento della salute della popolazione pugliese, in particolare di quella con età superiore ai 65 anni, in quanto basato sullo studio di specifici determinanti della salute che permettono il buon invecchiamento.
- La Giunta Regionale ha, pertanto, previsto il finanziamento delle relative attività nell’ambito degli interventi del SSR approvati con DGR n. 2243 del 21/12/2017.

La Regione Puglia, Sezione Promozione della Salute e del Benessere, riconoscerà le spese sostenute dal soggetto proponente il programma in parola, previste dal documento di programmazione e rendicontazione finanziaria (ALLEGATO 4), a fronte di presentazione della relativa documentazione contabile attestante le spese sostenute, utilizzando l'apposito schema di rendiconto (ALLEGATO 3), con le modalità dettagliate nell'allegata bozza di Convenzione (ALLEGATO 2), parte integrante del presente provvedimento.

Si rende necessario:

- procedere all'approvazione del progetto esecutivo (ALLEGATO 1) e dello schema di Convenzione tra Regione Puglia e Università degli Studi di Foggia (ALLEGATO 2), che disciplina i rapporti e gli obblighi reciproci assunti dagli Enti, parti integranti del presente provvedimento, al fine di autorizzare la sottoscrizione della citata Convenzione.

#### **COPERTURA FINANZIARIA AI SENSI DEL D.Lgs. 118/2011 e ss.mm.ii.**

La spesa pari ad € 300.000,00 per il 2018, è posta per € 250.000,00 a carico del capitolo 721055 conto residui passivi del Bilancio regionale assunti con A.D. n.177/151/2013 e per € 50.000,00 sul cap. 741090 bilancio corrente. Con successivi provvedimenti da adottarsi nell'esercizio finanziario corrente, si provvederà all'impegno di spesa pari ad € 50.000,00. La restante quota pari ad € 555.000,00 da porre a carico del bilancio degli anni successivi, sarà oggetto di impegno da assumere con successivi atti.

Il Presidente, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, propone alla Giunta, ai sensi della L.R. n. 7/97, art.4, comma 4, lettera d), l'adozione del conseguente atto finale.

#### **LA GIUNTA**

- udita la relazione e la conseguente proposta del Vice Presidente;
- viste le sottoscrizioni poste in calce al presente provvedimento dalla Dirigente della Sezione P.S.B. e dal Dirigente del Servizio Promozione della Salute e Sicurezza nei Luoghi di Lavoro

a voti unanimi espressi nei modi di legge

#### **DELIBERA**

per quanto esposto nella relazione in narrativa, che qui si intende integralmente riportata,

- di approvare il progetto esecutivo "Studio dei determinanti per un invecchiamento di successo nella popolazione pugliese di anziani in buona salute. Fattori predittivi di buona salute nell'anziano sano", di cui all'ALLEGATO 1, parte integrante del presente provvedimento;
- di approvare la bozza di convenzione tra la Regione Puglia e l'Università degli Studi di Foggia, ALLEGATO 2, parte integrante del presente provvedimento;
- di autorizzare la Dirigente *pro-tempore* della Sezione Promozione della Salute e del Benessere a sottoscrivere la Convenzione di cui al citato ALLEGATO 2;
- di notificare il presente provvedimento a tutti i soggetti interessati a cura della Sezione P.S.B.;
- di disporre la pubblicazione del presente provvedimento sul BURP.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA  
ROBERTO VENNERI

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA  
ANTONIO NUNZIANTE

Allegato 1

**STUDIO DEI DETERMINANTI PER UN INVECCHIAMENTO DI  
SUCCESSO NELLA POPOLAZIONE PUGLIESE DI ANZIANI IN BUONA  
SALUTE. FATTORI PREDITTIVI DI BUONA SALUTE NELL'ANZIANO  
SANO**

Responsabile Scientifico

**Prof.ssa Milena Sinigaglia**

Ente Partecipante

**Università di Foggia**

Durata

**2018-2024**

## STUDIO DEI DETERMINANTI PER UN INVECCHIAMENTO DI SUCCESSO NELLA POPOLAZIONE PUGLIESE DI ANZIANI IN BUONA SALUTE. FATTORI PREDITTIVI DI BUONA SALUTE NELL'ANZIANO SANO

### Riassunto del progetto

Alcune popolazioni delle società occidentali (ad esempio italiana e giapponese) presentano una longevità superiore a quelle di altre popolazioni, suggerendo che specifici fattori ambientali e biologici possano avere un ruolo nel determinare un invecchiamento salutare. È ormai dimostrato come una condizione cardiovascolare ottimale a 55-60 anni (sociologicamente definita mezza età) determini una maggiore sopravvivenza e, soprattutto, una ridotta morbilità e una migliore qualità della vita durante l'invecchiamento. Scopo dello studio è valutare i determinanti clinici e biologici (metabolico-ormonali, genetici e del microbiota intestinale) che possano regolare un invecchiamento di successo.

A tal fine, verranno reclutate due popolazioni locali, di ambo i sessi, composte rispettivamente da anziani sani (65 -70 anni) e di anziani con salute intermedia secondo gli standard stabiliti dalla Società Americana di Cardiologia.

In ciascuna popolazione verranno analizzate le caratteristiche genetiche (telomeri e polimorfismo CAG del recettore degli androgeni), i parametri clinici (BMI) e i parametri metabolici e ormonali.

Lo studio osservazionale sarà caratterizzato da due fasi: una trasversale e una longitudinale caso-controllo.

Lo studio avrà una durata di 7 anni, così suddiviso:

1. Arruolamento con esecuzione di test genetici, densitometria e prelievo ematico per gli altri parametri metabolici e ormonali;
2. Due punti di follow-up clinico e prelievo ematico alla distanza di 2 anni l'uno dall'altro (dopo 4 e 6 anni);
3. Studio degli effetti del microbiota sulla salute, con riferimento agli stili di vita ed ai regimi alimentari



### BACKGROUND, OBIETTIVI E VISION DEL PROGETTO

È noto come la popolazione italiana, dopo quella giapponese, sia quella più “vecchia” del mondo; di conseguenza, è logico pensare che la nostra popolazione abbia una condizione di salute fisica e mentale significativamente migliore rispetto ad altre popolazioni europee ed extraeuropee (Huber et al., 2011). Inoltre, è stato dimostrato come avere una condizione cardiovascolare ottimale 55-60 anni (sociologicamente “mezza età”) determini una maggior durata della vita e una maggiore sopravvivenza senza morbilità. Una migliore qualità della vita determina, ovviamente, una sostanziale riduzione dei costi della assistenza sanitaria per anziani di ambo i sessi (Hu et al., 2001; Mozaffarian et al., 2001; Knuops et al., 2004; Chiuvè et al., 2006, 2008).

La American Heart Association (AHA) ha identificato 7 fattori, di cui 4 comportamenti salutari [assenza dal fumo da oltre 12 mesi; indice di massa corporea (BMI) ideale (<25); regolare attività fisica (150 min/settimana di moderata attività) e una dieta sana] e 3 favorevoli parametri di salute [nell’arco dell’ultimo anno senza trattamento colesterolo totale < 200 mg/dl, pressione arteriosa <120/80 e assenza di diabete mellito], che costituiscono uno “score” in grado di predire sia lo stato di salute del soggetto (Lloyd-Jones et al., 2010) che le condizioni pre-cliniche di cattiva salute quale la disfunzione endoteliale (Lane-Cordova et al., 2017), indipendentemente dalla dieta intrapresa (Knuops et al., 2004).

Altri parametri clinici di buona salute in ambo i sessi sono rappresentati dalla fertilità (Revonta et al., 2010; Ventimiglia et al., 2016) e da una sana attività sessuale, che deve essere presente anche nell’invecchiamento (Rowe e Kahn, 1997; Freak-Poli et al., 2017).

Un ultimo fattore da non trascurare, come suggerito dalle evidenze scientifiche degli ultimi 10 anni, è il microbiota intestinale, ovvero l’insieme dei microrganismi che usualmente risiedono nel lume intestinale, producendo metaboliti utili (SCFA: short chain fatty acids; vitamine etc...). Nel nostro intestino risiedono abitualmente microrganismi appartenenti a 400 generi differenti, sebbene ciascun individuo abbia un *core* unico e irripetibile costituito da 20-30 generi (Flint et al., 2007; Bevilacqua et al., 2016). La composizione quali-quantitativa del microbiota intestinale cambia in funzione di diversi fattori, quali le abitudini alimentari, la presenza di patologie cronico-infiammatorie, l’assunzione di antibiotici e/o di altri farmaci, lo stile di vita e l’età (Biagi et al., 2010).

Il microbiota, inoltre, può mediare o contribuire a ridurre i processi cronico-infiammatori a carico della mucosa intestinale e può rappresentare una fotografia utile dei processi di invecchiamento, poiché diversi autori hanno evidenziato una forte correlazione con la longevità e patologie geriatriche e non (Biagi et al. 2010; Rampelli et al., 2013).

In accordo con queste evidenze, il progetto di ricerca in esame si propone l’obiettivo ambizioso di evidenziare i determinanti genetici, ormonali, metabolici e del microbiota della popolazione pugliese over 65 anni, come step prodromico per la definizione di politiche della salute ad hoc per questa fascia di popolazione, monitorando, altresì, i determinanti per un periodo di 5 anni, al fine di verificare come e se l’omeostasi del complesso sistema microbiologico, ormonale e metabolico possa contribuire al mantenimento dello stato di salute.

Il corollario dello studio, inoltre, è la creazione di una popolazione di anziani sani che possa costituire un “gruppo di controllo” per altri studi.

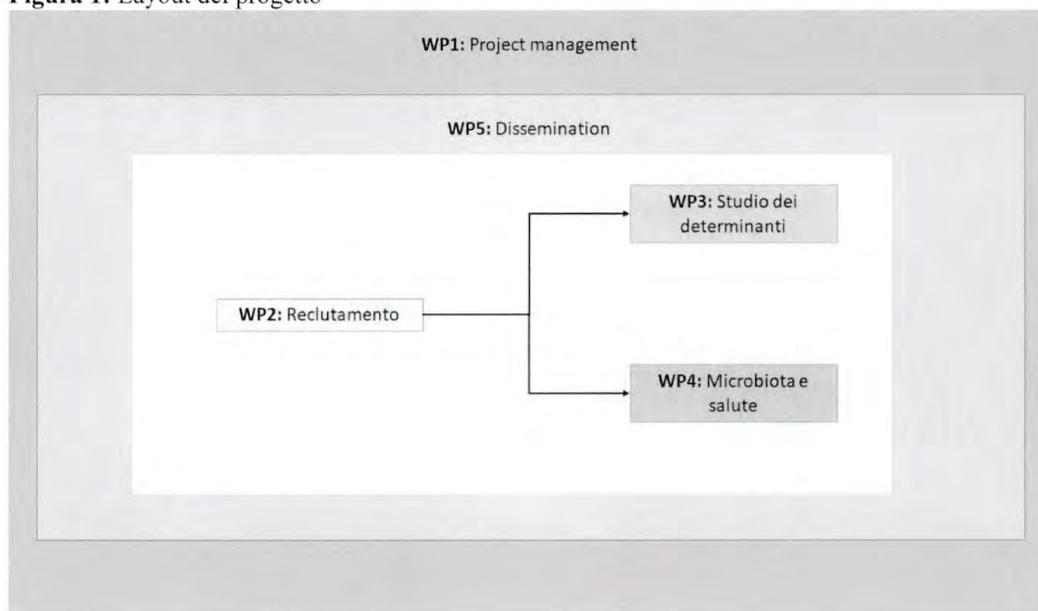


**Tabella 1:** Vision del progetto

<b>Vision del progetto a lungo termine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definire i determinanti necessari per un “buon invecchiamento” della popolazione</li> <li>• Definire le caratteristiche genetiche, ormonali, sociali, metaboliche e del microbiota intestinale della popolazione pugliese over 65, come step prodromico per l’implementazione di una politica per la salute regionale per questa fascia di popolazione</li> </ul>
<b>Interdisciplinarietà</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicina clinica e sperimentale (determinanti genetici, ormonali, stato mentale, mappatura di un campione rappresentativo della popolazione pugliese)</li> <li>• Sociologia (abitudini di vita)</li> <li>• Biochimica (stress ossidativo)</li> <li>• Microbiologia (correlazioni esistenti tra microbiota e salute)</li> </ul>

**METODOLOGIA**

Il progetto si articola in 5 WP. Il WP1 sarà dedicato al *project management*, mentre l’ultimo (WP5) sarà focalizzato sulla *dissemination*, ovvero la comunicazione e la divulgazione dei risultati di progetto. La Figura 1 mostra un layout del progetto.

**Figura 1:** Layout del progetto

**Tabella 2:** Legenda per la lettura del progetto

Simbolo	Significato
D	Deliverable
Accesso e diffusione delle deliverable	R, ristretta (partner di progetto e ente finanziatore) PU, pubblica
Lingua delle deliverable	E, English I, Italiano
Mese di riferimento o durata	M, seguito da un numero da 1 a 84 (mesi delle attività progettuali)

**WPI: PROJECT MANAGEMENT**

<b>WP</b>	1
<b>Durata</b>	M1-M84

**Obiettivi**

**Obiettivo generale:** Definire un protocollo di gestione e monitoraggio del progetto

**Obiettivi specifici:** **a)** predisporre buone pratiche di gestione e monitoraggio del progetto, di concerto con l'ente finanziatore; **b)** preparare la documentazione necessaria per l'approvazione del protocollo di indagine da parte di un Comitato Etico; **c)** monitorare semestralmente lo stato di avanzamento del progetto; **d)** predisporre i documenti necessari per la rendicontazione degli Stati di Avanzamento all'Ente Finanziatore

**Task 1.1 Definizione dei ruoli di responsabilità e di buone pratiche. Gestione del Progetto**

Dopo aver ricevuto la notifica formale dell'avvenuto finanziamento da parte della Regione Puglia, verrà costituito un comitato di gestione del progetto, formato dal responsabile scientifico, da un ricercatore afferente al Laboratorio di Microbiologia Predittiva (SAFE), da un ricercatore del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, da un ricercatore reclutato per lo studio dei fattori genetici e dosaggi ormonali e dal dott. Giagulli della Unità di Assistenza territoriale di Endocrinologia di Conversano ASL Ba.

Il comitato di gestione si riunirà, in presenza o avvalendosi di strumenti telematici, di norma semestralmente e ogni volta che vi siano esigenze o problematiche da risolvere.

È compito del comitato di gestione individuare i referenti/responsabili per ciascun WP, predisporre tutti i documenti necessari per la stipula di apposita convenzione con l'Ente Finanziatore e per l'accredito della prima tranches di finanziamento e definire le regole di funzionamento interno per l'esperimento degli acquisti, sulla base di quanto stabilito dalla Normativa Vigente e dei Regolamenti in Essere presso il Soggetto Capofila.

Negli incontri periodici, il comitato di gestione monitora l'avanzamento delle attività scientifiche, chiedendo ai ricercatori partecipanti alle singole attività un report periodico.

Sarà compito del comitato di gestione curare e predisporre tutte le azioni necessarie per rendicontare le attività all'Ente Finanziatore.

**Task 2.2 Predisposizione della documentazione per il Comitato Etico**

Il comitato di gestione predisporrà un manuale di progetto con indicazione di obiettivi, attività risultati attesi, indicando tutte le attività che prevedono un coinvolgimento diretto e indiretto di volontari e indicando gli strumenti posti in essere per il mantenimento dell'anonimato ed il rispetto della privacy. Tale manuale servirà per predisporre la documentazione necessaria per sottoporre l'approvazione delle attività ad un Comitato Etico.

**Deliverable**

- D1.1 Manuale del progetto e presentazione del progetto al Comitato Etico (M6) (I, R)  
 D 1.2 Convenzione tra il capofila e l'ente finanziatore (M6) (I, R)  
 D 1.3 Eventuali accordi/convenzioni con gli altri partner (M6) (I, R)  
 D 1.4 Report di monitoraggio del progetto (M12, M24, M36, M48, M60, M72, M84) (I, R)

**WP2: RECLUTAMENTO**

<b>WP</b>	2
<b>Durata</b>	M7-M24

**Obiettivo generale:** Reclutare soggetti anziani di ambo i sessi di età compresa tra 65-70

**Obiettivi specifici:** Suddivisione nella popolazione reclutata in: 1) soggetti anziani con una ottimale condizione cardiovascolare; 2) soggetti anziani con stato di salute cardiovascolare intermedia.

**Task 2.1 Selezione della coorte di riferimento**

Verrà selezionato un campione di individui residenti nella regione Puglia di ambo i sessi (n 150), di età compresa tra i 65 e 70 anni e con uno stato di buona salute, inteso come un multidimensionale stato di benessere, comprendente l'assenza di gravi malattie e disabilità e il mantenimento di una elevata funzione fisica e cognitiva, anche con impegni in attività sociali e ricreative (Rowe e Kahn, 2007).

Per convenzione considereremo "healthy" anziani quei soggetti che presentino una ottimale condizione cardiovascolare che, in accordo alle indicazioni della AHA (Lloyd-Jones et al., 2010) siano caratterizzati da: 1) presenza simultanea di 4 fattori salutari [assenza dal fumo da sempre o sospeso da oltre 12 mesi; Indice di massa corporea (BMI) ideale (<25); regolare attività fisica ( $\geq 150$  min/settimana di moderata attività o  $\geq 75$  min/settimana di intensa o combinazione) e una dieta sana]; 2) simultanea presenza di 4 fattori favorevoli a uno stato ideale di buona salute cardiovascolare (assenza dal fumo; colesterolo non trattato < 200 mg/dl, pressione non trattata  $\leq 120/80$  mmHg, e l'assenza di diabete mellito) e con assenza di patologie cardiovascolari (scompenso cardiaco, infarto del miocardio, ictus, ecc.) e altre malattie infiammatorie croniche (malattie reumatiche), neoplastiche, neurologiche e psichiatriche. Inoltre, questi soggetti devono aver avuto almeno un figlio e presentare una sana attività sessuale.

I parametri di inclusione ed esclusione sono riportati nell'allegato 1.

La selezione della coorte di riferimento verrà effettuata reclutando soggetti sani presso l'UAT di Endocrinologia e Malattie Metaboliche PTA Conversano (ASL BA) (Dott. VA Giagulli).

**Task 2.2 Selezione della coorte degli "outsider"**

Come termine di paragone verrà selezionata una seconda coorte (n: 250) con soggetti che non soddisfano tutti i parametri su esposti, ma non presentino neoplasie o malattie psichiatriche (depressione; Alzheimer, disturbi cognitivi, ecc.) con uno stato di salute cardiovascolare classificabile come intermedia (fumo sospeso < 12 mesi; BMI= 25-29,9; attività fisica <150 min/settimana di moderata attività o <75 min/settimana di intensa o combinazione; colesterolo tra 200-239 mg/dl o <200 se in trattamento; PS 120-140 e PD 80-90 o in trattamento < 120/80; dieta 2-3 componenti, glicemia 100-125 mg/dl) (Lloyd-Jones et al., 2010).

La selezione verrà effettuata dopo compilazione di apposita scheda allegata (allegato n. 2).

**Deliverable**

- D 2.1** Database con le caratteristiche degli individui inseriti nelle coorti (M24) (I, R)



### WP 3: STUDIO DEI DETERMINANTI CLINICI, GENETICI, METABOLICI ED ORMONALI

WP	3
Durata	M24-M72

**Obiettivo generale:** Valutazione dei determinanti genetici, metabolici ed ormonali per un invecchiamento di successo nella popolazione anziana.

**Obiettivi specifici:** **a)** Individuare le differenze genetiche, metaboliche, ormonali e parametri di funzione endoteliale fra le due popolazioni (studio osservazionale cross-sectional); **b)** Effettuare uno studio osservazionale caso controllo dei parametri clinici, ormonali e di funzione endoteliale per identificare i determinanti biologici e clinici per un invecchiamento di successo.

#### Task 3.1 Determinanti genetici

**Telomeri.** I telomeri sono una regione ripetitiva di etecromatina alla fine dei cromosomi delle cellule eucariote la cui lunghezza è considerata un determinante dei processi di invecchiamento (Zhang et al., 2016) (60 soggetti).

L'analisi del frammento di restrizione terminale (TRF) è la tecnica utilizzata per la determinazione della lunghezza dei telomeri. La tecnica prevede che il DNA genomico venga accuratamente digerito utilizzando cocktail di enzimi di restrizione che mancano di siti di riconoscimento nelle regioni telomeriche e subtelomeriche che quindi non "taglia il DNA telomeric. I telomeri intatti provenienti da tutti i cromosomi sono quindi separati, in base alla dimensione, usando l'elettroforesi su gel di agarosio, con i frammenti telomerici visualizzati tramite il Southern Blotting o l'ibridazione in gel mediante una sonda specifica per il DNA telomeric. Le lunghezze variabili dei telomeri si presenteranno come uno striscio, con la dimensione e l'intensità dello striscio valutato in confronto a una scala di DNA comprendente dimensioni frammentarie note (Montpetit, 2014).

**CAG polimorfismo (primo esone) del recettore degli androgeni.** Costituiscono una importante fattore della funzione del recettore degli androgeni, avendo un ruolo importante nella riproduzione maschile (studio solo nel maschio) (Giagulli et al. 2014) (80 soggetti).

Il numero di ripetizioni delle triplette CAG verrà determinato tramite il DNA genomico estratto e amplificato mediante una reazione di PCR. In seguito alla precipitazione di etanolo di ciascun campione di PCR, i frammenti amplificati verranno direttamente sequenziati da un'unità di elettroforesi capillare automatizzata; le dimensioni delle ripetizioni CAG rilevate verranno analizzate dall'analizzatore genetico ABI PRISM 3100 (Perkin-Elmer Corp.) ed identificate nell'intervallo da 260 a 320 bp (Giagulli et al, 2014).

#### Task 3.2 Determinanti ormonali

I determinanti ormonali verranno analizzati con prelievi periodici, utilizzando le tecniche ufficiali. Su tutti i soggetti delle coorti di riferimento verranno determinati i seguenti parametri: citochine, Tn $\alpha$  ed Interleuchina 6 (Akbaraly et al, 2013), marker di disfunzione endoteliale, ICAM1 (Intracellular adhesion molecular 1 ed E-Selectina (Lane-Cordova et al., 2017).

Verranno, inoltre, determinati dei parametri differenziali sulla base del sesso dei soggetti partecipanti allo studio. In particolare:

##### a) nella donna

TSH, FT3, FT4, estradiolo; SHBG, F, DHEAS, Testosterone, LH, FSH, PRL, Vitamina D, glicemia, HDL, trigliceridi, colesterolo

##### b) nell'uomo

TSH, FT3, FT4, estradiolo ed estrone; SHBG, F, DHEAS, Testosterone, LH (pool di tre prelievi in 1 ora, cioè ogni 20 minuti), FSH, PRL, Vitamina D, glicemia, HDL, trigliceridi, colesterolo.



**Task 3.3 Stato mentale ed attività sessuale**

In 3 tempi di indagine differenti (M7-24, M25-48, M49-72), lo stato mentale e l'attività sessuale verranno valutati con i metodi seguenti:

- Stato mentale = Symptom Checklist -90 test (SCL -90) (Derogatis et al., 2000)
- Sessualità maschile: IIEF 15, Androtest e SIEDY test (Giagulli et al., 2015)
- Sessualità femminile: FSFI (Rosen et al., 2000)

**Task 3.4 Densitometria ossea (MOC)**

La determinazione della densitometria ossea (colonna e femore) (metodo Hologic) verrà effettuata durante il reclutamento (M7-M24) (n 80 soggetti).

**Task 3.5 Determinazione del potere antiossidante e dello stress ossidativo**

I radicali liberi sono prodotti di "scarto (molecole instabili)" che si formano naturalmente all'interno delle cellule del nostro corpo, quando l'ossigeno viene utilizzato nei processi metabolici per produrre energia (ossidazione). Nell'organismo esiste un delicato equilibrio fra produzione e "smaltimento" dei radicali liberi che, se alterato, determina una condizione nota come -stress ossidativo- che svolge un ruolo chiave nell'accelerare il fisiologico processo di invecchiamento; infatti, è stato dimostrato che lo stress ossidativo è associato a numerose malattie molto comuni, quali l'ipertensione arteriosa, il diabete, l'aterosclerosi, l'infarto, l'ictus, il morbo di Parkinson, l'Alzheimer, l'obesità, l'artrite e alcuni tipi di tumori. Il nostro organismo è in grado di difendersi dall'attacco dei radicali liberi mediante un proprio sistema antiossidante, la cosiddetta Barriera Antiossidante, la cui efficacia può risultare insufficiente a contrastare l'azione dei radicali liberi. Ne consegue l'attivazione di una progressiva cascata di eventi che portano alla distruzione delle cellule e del patrimonio genetico contribuendo all'insorgenza di malattie degenerative, malattie neoplastiche e infiammatorie croniche.

Pertanto, su campioni accuratamente selezionati, sarà effettuata l'analisi del bilancio globale dello stress ossidativo attraverso misurazione dei radicali liberi dell'ossigeno (idroperossidi) nel siero mediante metodica colorimetrica e del potere antiossidante. In particolare, sarà effettuato il BAP test (Biological Antioxidant Potential) per misurare la componente globale antiossidante nel sangue e d-ROMs (Reactive Oxygen Metabolites – Metaboliti Reattivi dell'Ossigeno) per quantizzare lo stato di ossidazione del sangue.

**Deliverable**

**D 3.1** Arruolamento con somministrazione dei questionari, esecuzione MOC, prelievi genetici e ormonali (M24) (I, R)

**D 3.2** Prelievi con somministrazione di questionari (M48, M72) (I, R)



**WP4: MICROBIOTA E SALUTE**

<b>WP</b>	4
<b>Durata</b>	M13-M84

**Obiettivo generale:** Correlare il microbiota con lo stato di salute degli anziani pugliesi  
**Obiettivi specifici:** a) individuare una composizione quali-quantitativa specifica del microbiota che permetta di definire il gruppo "Anziani"; b) individuare i marker del microbiota che permettano di prevedere alterazioni significative dello stato di salute negli anziani

**Task 4.1 Mapping**

Si studierà la composizione quali-quantitativa del microbiota fecale di un campione rappresentativo ( $N \geq 20$ ) per entrambi le coorti, focalizzando l'attenzione sui bifidobatteri, *Eubacterium rectale*, *Bacteroides*, lattobacilli, cluster dei clostridi, per correlare il microbiota con le variabili di input e i parametri clinici, metabolici e ormonali. Le analisi verranno ripetute almeno in 3 momenti diversi per "pesare" la variabilità individuale e casuale insita in ciascun soggetto.

I dati verranno analizzati con procedure di regressione multipla e con tecniche di analisi statistica multivariata per pesare l'effetto di tutte le variabili di inclusione definite nell'allegato 1; in un secondo step verrà utilizzato un modello multifattoriale e multivariato per definire una mappa o una composizione quali-quantitativa del microbiota che possa definire e caratterizzare il gruppo "Anziani in buono stato di salute"

**Task 4.2 Validazione della mappa**

Sulla base dei risultati ottenuti nella task 4.1, la mappa verrà successivamente validata, effettuando dei campionamenti random sul materiale fecale dei soggetti inclusi nelle coorti ma non utilizzati per la costruzione della mappa. Il profilo del microbiota ottenuto verrà confrontato con la mappa, per evidenziare la precisione del modello costruito e/o la necessità di introdurre dei fattori di correzione.

**Task 4.3 Microbiota ed alimentazione**

In questa task, verranno effettuati degli studi di evoluzione dinamica del microbiota con la tecnica delle batch cultures e del gut model system (sistema modello che permette di simulare in piccolo il grande intestino) (Bevilacqua et al., 2016; Costabile et al., 2017) in funzione della somministrazione di alimenti vari (verdura, carni, alimenti complessi) o di eventi esogeni (ad esempio una somministrazione di antibiotici) che possano simulare l'insorgenza di patologie più o meno gravi.

Le batch cultures e i gut model system verranno inoculati con materiale fecale di soggetto un buono stato di salute ( $n \geq 3$ ).

Durante la prova in dinamico verranno valutati i microrganismi indicati per la task 4.1 e gli SCFA (short chain fatty acids, acidi grassi a corta catena: acido butirrico, propionico e acetico).

I dati ottenuti verranno elaborati con la statistica multivariata per individuare e "pesare" l'effetto dell'alimentazione e di eventuali patologie sulla dinamica del microbiota intestinale.

**Deliverable**

**D 4.1** Definizione della composizione quali-quantitativa del microbiota degli Anziani in buono stato di salute (M30) (E, PU)

**D 4.2** Mappa dinamica che illustra gli effetti dell'alimentazione e di patologie sul microbiota di soggetti anziani (M84) (E, PU)



**WP 5: DISSEMINATION**

<b>WP</b>	5
<b>Durata</b>	M1-M84

**Obiettivo:** Divulgare i risultati raggiunti dal progetto

**Task 5.1 Dissemination e trasferimento della conoscenza**

La divulgazione della conoscenza sarà realizzata attraverso i seguenti mezzi:

- Realizzazione di un sito web del progetto (M6), che aggiorni periodicamente gli stakeholder (Ente Finanziatore, Ricercatori, Popolazione) sui traguardi raggiunti
- Realizzazione di un logo del progetto e di una brochure informativa, che illustri sinteticamente gli obiettivi e i risultati attesi
- Preparazione di almeno due workshop tematici (M36 e M84), da tenersi a Foggia e a Bari, per animare il tessuto sociale e divulgare i risultati raggiunti durante il progetto
- Realizzare delle pubblicazioni scientifiche sui risultati conseguiti

**D.5.1** Sito web del progetto e di materiale divulgativo (E, PU) (M6)

**D 5.2** Workshop tematico intermedio (M36) (E/I, PU)

**D 5.3** Workshop tematico di fine progetto (M84) (E/I, PU)

**D 5.4** Realizzazione di almeno una pubblicazione open access su rivista internazionale (M684) (E, PU)

**Tabella 3:** Lista delle deliverable (o indicatori di risultato) in ordine temporale

<b>Deliverable</b>	<b>Nome</b>	<b>Tipo</b>	<b>Tempistica</b>
1.1	Manuale del progetto e presentazione progetto al Comitato Etico	I, R	M6
1.2	Convenzione tra il capofila e l'ente finanziatore	I, R	M6
1.3	Eventuali accordi/convenzioni con gli altri partner	I, R	M6
5.1	Sito web del progetto e materiale divulgativo	E, PU	M6
1.4	Report di monitoraggio del progetto	I, R	M12
2.1	Database con le caratteristiche degli individui inseriti nelle coorti	I, R	M24
3.1	Arruolamento con somministrazione dei questionari, esecuzione MOC, prelievi genetici, ed ormonali	I, R	M24
1.4	Report di monitoraggio del progetto	I, R	M24
1.4	Report di monitoraggio del progetto	I, R	M24
4.1	Definizione della composizione quali-quantitativa del microbiota degli Anziani in buono stato di salute	E, PU	M30
5.2	Workshop tematico intermedio	E/I, PU	M36
1.4	Report di monitoraggio del progetto	I, R	M36
3.3	Prelievi con somministrazione di questionari	I, R	M48
1.4	Report di monitoraggio del progetto	I, R	M48
1.4	Report di monitoraggio del progetto	I, R	M60
3.3	Prelievi con somministrazione di questionari	I, R	M72
1.4	Report di monitoraggio del progetto	I, R	M72
4.2	Mappa dinamica che illustra gli effetti dell'alimentazione e di patologie sul microbiota di	E, PU	M84



	soggetti anziani		
5.3	Workshop tematico di fine progetto	E/I, PU	M84
5.4	Realizzazione di almeno una pubblicazione open access su rivista internazionale	E, PU	M84
1.4	Report di monitoraggio del progetto	I, R	M84

#### Partenariato

Il responsabile del progetto è la prof.ssa Milena Sinigaglia, professore di prima fascia in Microbiologia Agraria (AGR/16), del Dipartimento di Scienze Agrarie, degli Alimenti e dell'Ambiente.

Il team di ricerca è composto dai ricercatori **dell'Università di Foggia**, Laboratorio di Microbiologia Predittiva (prof.ssa Maria Rosaria Corbo, dott. Antonio Bevilacqua) (SAFE) e dai ricercatori del laboratorio di Biochimica, del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale (prof.ssa Claudia Piccoli) (BIO) e sarà ampliato con un ricercatore esperto in analisi genetiche e ormonali e dall'esperienza del dott. V.A. Giagulli dell'UAT di Endocrinologia e Malattie Metaboliche PTA Conversano (ASL BA) (aggregato al team di ricerca).

**Tabella 4:** Ruolo dei laboratori nel progetto nel progetto

Partner	Ruolo	WP in cui il partner interviene
Laboratorio di Microbiologia Predittiva (Dipartimento SAFE)	Coordinamento Microbiota e salute Analisi Statistica dei dati Divulgazione	1, 3, 4, 5
Laboratorio di Biochimica (Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale)	Determinazione del potenziale antiossidante e dello stress ossidativo Divulgazione	1, 3, 5
Ricercatore da reclutare/dott. Giagulli	Reclutamento Determinazioni cliniche, genetiche, metaboliche ed ormonali Divulgazione	1, 2, 3, 5

#### Budget e cronoprogramma

I dettagli sono riportati nella tabella 5 e nella figura 2



Tabella 5: Prospetto generale del budget (M€)

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Fine progetto	Subtotali
Personale interno e personale da reclutare	45.000	45.000	45.000	45.000	45.000	45.000	45.000		315.000
Materiale di consumo	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000		210.000
Pubblicazioni								30.000	30.000
<b>Finanziamento per anno</b>	<b>375.000</b>	<b>75.000</b>	<b>75.000</b>	<b>75.000</b>	<b>75.000</b>	<b>75.000</b>	<b>75.000</b>	<b>30.000</b>	
Strumentazione	300.000								300.000
<b>TOTALE</b>									<b>855.000</b>



Figura 2: Cronoprogramma progettuale

	mesi													
	1-3	4-6	7-9	10-12	13-15	16-18	19-21	22-24	25-27	28-30	31-33	34-36	37-39	40-42
WP1														
1.1														
1.2														
WP2														
2.1														
2.2														
WP3														
3.1														
3.2														
3.3														
3.4														
3.5														
WP4														
4.1														
4.2														
4.3														
WP5														
5.1														
	mesi													
	43-45	46-48	49-51	52-54	55-57	58-60	61-63	64-66	67-69	70-72	73-75	76-78	79-81	82-84
WP1														
1.1														
1.2														
WP2														
2.1														
2.2														
WP3														
3.1														
3.2														
3.3														
3.4														
3.5														
WP4														
4.1														
4.2														
4.3														
WP5														
5.1														



**Bibliografia**

1. Akbaraly TN, Hamer M, Ferrie JE, Lowe G, Batty GD, Hagger-Johnson G, Singh-Manoux A, Shipley MJ, Kivimäki M (2013). Chronic inflammation as a determinant of future aging phenotypes. *CMAJ* 185: E763-770
2. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. (2009). Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006; 47:296–308.
3. Bevilacqua A, Costabile A, Bergillos-Meca T, Gonzalez I, Landriscina L, Ciuffreda E, D'Agnello P, Corbo MR, Sinigaglia M, Lamacchia C (2016). Impact of gluten-friendly bread on the metabolism and function of in vitro gut microbiota in healthy humans and coeliac subjects. *PlosOne* 11:e0162770.
4. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, Nikkila J, Monti D, Satokari R, Franceschi C, Brigidi P, de Vos W (2010). Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PlosOne* 5:e10667.
5. Chen H, Hewison M, Adams JS (2008). Control of estradiol-directed gene transactivation by an intracellular estrogen-binding protein and an estrogen response element-binding protein. *Molecular Endocrinology* 22: 559-569
6. Chiuve SE, McCullough ML, Sacks FM, Rimm EB (2006). Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease among men: benefits among users and nonusers of lipid-lowering and antihypertensive medications. *Circulation* 114:160–167.
7. Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D, Logroscino G, Manson JE, Rimm EB (2008). Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation* 118:947–954.
8. Corvol PL, Chrambach A, Rodbard D, Bardin CW (1971). Physical properties and binding capacity of testosterone-estradiol-binding globulin in human plasma, determined by polyacrylamide gel electrophoresis. *The Journal of Biological Chemistry* 246:3435-3443.
9. Costabile A, Bergillos-Meca T, Landriscina L, Bevilacqua A, Gonzalez I, Corbo MR, Petrucci L, Sinigaglia M, Lamacchia C (2017). An in vitro fermentation study on the effects of Gluten Friendly™ bread on microbiota and short chain fatty acids of faecal samples from healthy and coeliac subjects. *Frontiers in Microbiology* 8:article ID 1722.
10. Derogatis LR, Savitz KL (2000). The SCL-90-R and the Brief Symptom Inventory (BSI) in Primary Care. In Maruish ME (Ed), *Handbook of psychological assessment in primary care settings*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates. pp. 297–334.
11. Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis P (2007). Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. *Environmental Microbiology* 9:1101-1111.
12. Freak-Poli R, De Castro Lima G, Direk N, Jaspers L, Pitts M, Hofman A, Tiemeier H (2017). Happiness, rather than depression, is associated with sexual behaviour in partnered older adults. *Age Ageing* 46:101-107.
13. Freak-Poli R, Kirkman M, De Castro Lima G, Direk N, Franco OH, Tiemeier H (2017). Sexual activity and physical tenderness in older adults: cross-sectional prevalence and associated characteristics. *The Journal of Sexual Medicine* 14:918-926.
14. Giagulli VA, Carbone MD, De Pergola G, Guastamacchia E, Resta F, Licchelli B, Sabbà C, Triggiani V (2014). Could androgen receptor gene CAG tract polymorphism affect spermatogenesis in men with idiopathic infertility? *Journal of Assisted Reproduction and Genetic* 31:689-997.
15. Giagulli VA, Carbone MD, Ramunni MI, Licchelli B, De Pergola G, Sabbà C, Guastamacchia E, Triggiani V (2015). Adding liraglutide to lifestyle changes, metformin and testosterone therapy boosts erectile function in diabetic obese men with overhypogonadism. *Andrology* 3:1094-1103.
16. Graf CE, Karsegard VL, Spoerri A, Makhoulouf AM, Ho S, Herrmann FR, Genton L (2015). Body composition and all-cause mortality in subjects older than 65 y. *American Journal of*

- Clinical Nutrition 101:760-767.
17. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC (2001). Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *New England Journal of Medicine* 345:790–797.
  18. Huber M1, Knottnerus JA, Green L, van der Horst H, Jadad AR, Kromhout D, Leonard B, Lorig K, Loureiro MI, van der Meer JW, Schnabel P, Smith R, van Weel C, Smid H (2001). How should we define health? *BMJ* 343:d4163.
  19. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, Howard BV, Lefevre M, Lustig RH, Sacks F, Steffen LM, Wylie-Rosett J; on behalf of the American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Epidemiology and Prevention (2009). Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 120:1011–1020.
  20. Knuops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA (2004). Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 292:1433–1439.
  21. Lane-Cordova AD, Kershaw K, Liu K, Herrington D, Lloyd-Jones DM (2017). Association between cardiovascular health and endothelial function with future erectile dysfunction: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *American Journal of Hypertension* 30:815-821.
  22. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J (2006). Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee [published corrections appear in *Circulation*. 2006;114:e629 and 2006;114:e27]. *Circulation* 114:82–96.
  23. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, Greenlund K, Daniels S, Nichol G, Tomaselli GF, Arnett DK, Fonarow GC, Ho PM, Lauer MS, Masoudi FA, Robertson RM, Roger V, Schwamm LH, Sorlie P, Yancy CW, Rosamond WD; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee (2010). Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 121:586-613.
  24. Mozaffarian D, Kamineni A, Carnethon M, Djoussé L, Mukamal KJ, Siscovick D (2009). Lifestyle risk factors and new-onset diabetes mellitus in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Archives of Internal Medicine* 169:798–807.
  25. Prescott J, Thompson DJ, Kraft P, Chanock SJ, Audley T, Brown J, Leyland J, Folkard E, Doody D, Hankinson SE, Hunter DJ, Jacobs KB, Dowsett M, Cox DG, Easton DF (2012). De Vivo Genome-wide association study of circulating estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin in postmenopausal women. *PlosOne* 7:e3781.
  26. Rampelli S, Candela M, Turroni S, Biagi E, Collino S, Franceschi C, O'Toole PW, Brigidi P (2013). Functional metagenomic of intestinal microbiome in extreme ageing. *Ageing* 5:12.
  27. Revonta M, Raitanen J, Sihvo S, Koponen P, Klemetti R, Männistö S, Luoto R (2010). Health and life style among infertile men and women. *Sexual & Reproductive Healthcare* 1:91-98.
  28. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, Ferguson D, D'Agostino R Jr (2000). The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *Journal of Sex & Marital Therapy* 26:191-208.
  29. Rowe JW, Kahn RL (1997). Successful aging. *Gerontologist* 37:433–440.
  30. Ventimiglia E, Montorsi F, Salonia A (2016). Comorbidities and male infertility: a worrisome picture. *Current Opinion in Urology* 26:146-151.
  31. Zhang J, Rane G, Dai X, Shanmugam MK, Arfuso F, Samy RP, Lai MK, Kappei D, Kumar AP, Sethi G (2016). Ageing and the telomere connection: An intimate relationship with

inflammation. Ageing Research Review 25:55-69.



**ALLEGATO 1:** Criteri di inclusione ed esclusione per la selezione dei soggetti (WP2)

<b>Scheda Arruolament e Follow-up</b>		<b>Telf 0</b>
<b>RESPONSABILE</b>		<b>Centro n</b>
<b>email:</b>		
N. progressivo	Data visita :	Arruolamento Follow-up
Nome e Cognome	CF	Codice paziente
Abitante in	Medico Curante	Telf
	tel. N:	Alla Via/Piazza
<b>Criteri di inclusione/esclusione</b>		
Sesso:		Età :
Fumo Si No ;	Sospensione da $\geq 12$ mesi	Attività fisica: Si No
Peso (Kg): Altezza(cm):		Intensiva :
BMI =		Moderata:
Pressione arteriosa :		
Glicemia (mg/dl):		Colesterolo (mg/dl):
<b>Anamnesi Fisiologica</b>		
Dieta :	Figli (n)=	Sesso: Si No
<b>Anamnesi Patologica</b>		
Mace : Si No		Malattie infiammatorie/degenerative Si No
Malattie psichiatriche/nerologiche Si No		
Malattie Neoplastiche Si No		
Giudizio : Arruolato Non Arruolato		
Arruolato: gruppo 1 gruppo 2		



**ALLEGATO 2:** Scheda per il reclutamento (WP2)

Determinanti al tempo M24/M48 e M72 (data: )			
<b>Clinici</b>			
Peso (Kg)	Altezza (cm)	BMI	Circon. Addome (cm)
PA :			
Eventi clinici importanti intercorrenti			
<b>Questionari</b>			
IIEF:	SCL-90	Androtest:	SIEDY
Densitometria (Hologic ...)			
T score lomb:		T score neck:	
Professione/attività lavorativa			
Hobbies/attività sociali			
<b>Genetici</b>			
Telomeri n		CAG n:	Note
<b>Metabolici</b>			
Glicemia (mg/dl):	Colesterolo (mg/dl)	Creatininemia (mg/l)	
Trigliceridi (mg/dl)	HDL (mg/dl)	calc LDL mg/dl)	
<b>Parametri funzione endoteliale e citochine</b>			
Tnα:	Interleuchina 6	ICAM1	E-Selcetina
<b>Ormonali</b>			
<b>Tiroide</b>	TSH (mUI/ml)	FT3(pg/ml)	FT4(ng/dl)
<b>Gonadi</b>	E2 (pg/ml)	SHBG (nM/l)	
	Testosterone (mg/dl)	DHEAS (ng/ml)	
	LH (mUI/ml)	LH: 1 LH 2:	LH 3 LH Pool:
	FSH (mUI/ml)	Vit D (ng/ml)	F (ng/ml)
Note			



**REGIONE  
PUGLIA**

DIPARTIMENTO PROMOZIONE  
DELLA SALUTE, DEL BENESSERE SOCIALE E  
DELLO SPORT PER TUTTI

SEZIONE PROMOZIONE DELLA SALUTE E DEL  
BENESSERE

Allegato 2

**ACCORDO DI COLLABORAZIONE  
PER LA REALIZZAZIONE DEL PROGETTO:**

“Studio dei determinanti per un invecchiamento di successo nella popolazione pugliese di anziani in buona salute. Fattori predittivi di buona salute nell’anziano sano”

**TRA**

La Regione Puglia, avente sede in Bari al Lungomare Nazario Sauro, 11- 70124 Codice fiscale n. 80017210727, rappresentata dalla Dirigente della Sezione Promozione della Salute e del Benessere, giusta delega conferita con DGR ....., di seguito “Regione Puglia”

**E**

l’Università degli Studi di Foggia, rappresentata legalmente dal Rettore, nominato con ..... nato a ....., .....

**PREMESSO**

- che l’art. 10 comma 1 lett. c della L.R. 38/94 dispone che “*La Giunta regionale, in occasione della ripartizione del Fondo sanitario, accantona:*

- a) *una quota non superiore al 5 per cento da utilizzarsi per correggere eventuali squilibri territoriali;*
- b) *una quota non superiore al 2 per cento da utilizzarsi per interventi imprevisti;*
- c) *una quota non superiore all’ 1 per cento da utilizzarsi per consentire attività di ricerca finalizzata nell’ ambito delle Aziende ospedaliere”*

- che con DGR n. ... è stato finanziato il progetto “Studio dei determinanti per un invecchiamento di successo nella popolazione pugliese di anziani in buona salute. Fattori predittivi di buona salute nell’anziano”;

- che con DGR n..... è stato approvato il progetto di che trattasi;

- che, al fine di permettere un regolare svolgimento delle attività progettuali, il raggiungimento degli obiettivi proposti e il rispetto del relativo cronoprogramma è necessario procedere, ai sensi dell’articolo 15 della legge 7 agosto 1990, n. 241, e successive modificazioni ed integrazioni, alla stipula del presente accordo di collaborazione con l’Università degli Studi di Foggia ;

- che il comma 2 bis del medesimo art. 15 prevede l’obbligo della sottoscrizione con firma digitale degli accordi di collaborazione tra amministrazioni pubbliche;

**CONSIDERATO**

che è necessario disciplinare gli aspetti operativi e finanziari della predetta collaborazione;

[www.regione.puglia.it](http://www.regione.puglia.it)





**REGIONE  
PUGLIA**

DIPARTIMENTO PROMOZIONE  
DELLA SALUTE, DEL BENESSERE SOCIALE E  
DELLO SPORT PER TUTTI

SEZIONE PROMOZIONE DELLA SALUTE E DEL  
BENESSERE

**SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE:**

**Articolo 1**

(Oggetto dell'accordo)

1. Oggetto del presente accordo, concluso ai sensi dell'art. 15 della legge 7 agosto 1990, n. 241, e successive modificazioni ed integrazioni, è la collaborazione tra la Regione Puglia e l'Università degli Studi di Foggia per disciplinare lo svolgimento delle attività di interesse comune finalizzate al raggiungimento degli obiettivi descritti nel progetto esecutivo- parte integrante del presente accordo (Allegato 1) presentato per l'ammissione al finanziamento dall'Università degli Studi di Foggia.
2. Durante lo svolgimento delle attività previste nel presente accordo potranno essere apportate, previo accordo scritto tra le parti a firma dei legali rappresentanti, modifiche al progetto, a condizione che le stesse ne migliorino l'impianto complessivo, fermo restando che le eventuali variazioni non devono comportare alcuna maggiorazione dell'importo complessivo del finanziamento e previo accordo tra i partner progettuali.

**Articolo 2**

(Efficacia. Durata. Proroga)

1. Il presente accordo è efficace dalla data della avvenuta sottoscrizione dello stesso.
2. Le attività progettuali decorrono dal giorno successivo alla comunicazione di inizio attività da parte del coordinatore del progetto.
3. L'accordo ha durata di 84 mesi a decorrere dalla data di inizio attività di cui al comma 2. L'Università degli Studi di Foggia si impegna ad assicurare che le attività, oggetto dell'accordo, siano concluse entro il suddetto termine e secondo quanto previsto dal cronoprogramma di progetto.
4. E' facoltà della Regione Puglia concedere eccezionalmente una proroga della durata del progetto non superiore ai 6 mesi. La formale richiesta, nella quale devono essere esplicitate valide ed eccezionali ragioni di necessità, dovrà essere presentata dall'Università degli Studi di Foggia, a firma del rappresentante legale almeno 60 giorni prima della scadenza dell'accordo, a questa Regione. L'eventuale concessione della proroga non costituisce, comunque, motivo di maggiorazione del finanziamento.

**Articolo 3**

(Rapporti tecnici e rendiconti finanziari)

1. Al fine di verificare il regolare svolgimento delle attività di cui all'art. 1, l'Università degli Studi di Foggia, entro e non oltre 20 (venti) giorni dalla scadenza di ogni semestre di attività, trasmette alla Regione un rapporto tecnico sullo stato di avanzamento del progetto, corredato di relativo abstract ed un rendiconto finanziario che riporti le somme impegnate e/o spese sostenute, utilizzando esclusivamente l'apposito modello allegato al presente accordo (Allegato 3);
2. Entro e non oltre 30 (trenta) giorni dalla scadenza dell'accordo, l'Università degli Studi di Foggia trasmette alla Regione Puglia Sezione Promozione della

[www.regione.puglia.it](http://www.regione.puglia.it)





**REGIONE  
PUGLIA**

DIPARTIMENTO PROMOZIONE  
DELLA SALUTE, DEL BENESSERE SOCIALE E  
DELLO SPORT PER TUTTI

**SEZIONE PROMOZIONE DELLA SALUTE E DEL  
BENESSERE**

Salute e del Benessere un rapporto tecnico finale sui risultati raggiunti nel periodo di durata dell'accordo stesso, il relativo abstract ed un rendiconto finanziario finale delle spese sostenute utilizzando il predetto modello riportato in Allegato 3 al presente accordo.

3. La Regione può chiedere in qualsiasi momento di conoscere lo stato di avanzamento del progetto e l'Università degli Studi di Foggia è tenuta a fornire i dati richiesti entro trenta giorni.

4. Le rendicontazioni finanziarie di cui ai precedenti commi dovranno essere redatte nel rispetto delle voci di spesa indicate nel piano finanziario originario previsto nel progetto di cui all'Allegato 1.

5. Il piano finanziario relativo al progetto di cui all'Allegato 1, potrà essere modificato una sola volta previa autorizzazione della Regione che valuterà la sussistenza di ragioni di necessità ed opportunità. L'eventuale richiesta di variazione dovrà pervenire a questa Regione almeno 4 mesi prima della data di scadenza del presente accordo.

6. E' consentito senza necessità di autorizzazione uno scostamento dell'importo del piano finanziario originario o modificato, non superiore al 20% di ogni singola voce di spesa, fermo restando l'invarianza del finanziamento complessivo.

7. Resta inteso che la Regione rimborserà unicamente le somme effettivamente spese documentate, entro il termine di scadenza, e che saranno dichiarate utilizzando l'Allegato 3, nel rispetto delle indicazioni di cui all'Allegato 4 del presente accordo.

8. I rapporti tecnici, gli abstract e i rendiconti finanziari, dovranno essere inviati in formato cartaceo a: Assessorato Regionale alla Salute, Sezione Promozione della Salute e del Benessere

#### **Articolo 4**

(Proprietà e diffusione dei risultati del progetto)

1. I risultati del progetto, ivi inclusi i rapporti di cui all'articolo 3, sono di esclusiva proprietà della Regione Puglia. Il diritto di proprietà e/o di utilizzazione e sfruttamento economico dei file sorgente nonché degli elaborati originali prodotti, dei documenti progettuali, della relazione tecnica conclusiva, delle opere dell'ingegno, delle creazioni intellettuali, delle procedure software e dell'altro materiale didattico creato, inventato, predisposto o realizzato dall'Università degli Studi di Foggia nell'ambito o in occasione dell'esecuzione del presente accordo, rimarranno di titolarità esclusiva della Regione Puglia. Quest'ultima potrà quindi disporre senza alcuna restrizione la pubblicazione, la diffusione, l'utilizzo, la vendita, la duplicazione e la cessione anche parziale di dette opere dell'ingegno o materiale, con l'indicazione di quanti ne hanno curato la produzione.

2. I documenti ed i risultati di cui al comma 1 potranno essere utilizzati previa indicazione della dicitura "Progetto realizzato con il supporto finanziario della Regione Puglia".

[www.regione.puglia.it](http://www.regione.puglia.it)



**REGIONE  
PUGLIA**DIPARTIMENTO PROMOZIONE  
DELLA SALUTE, DEL BENESSERE SOCIALE E  
DELLO SPORT PER TUTTISEZIONE PROMOZIONE DELLA SALUTE E DEL  
BENESSERE**Articolo 5**

(Coordinatore del progetto)

1. Il coordinatore del progetto, Prof.ssa Milena Sinigaglia, assicura il collegamento operativo con la Regione, nonché il monitoraggio e la valutazione dei rapporti di cui all'articolo 3.

**Articolo 6**

(Finanziamento e modalità di erogazione)

1. Per la realizzazione del progetto di cui all'art. 1 del presente accordo la Regione si impegna a corrispondere all'Università degli Studi di Foggia la somma di complessiva di € 855.000,00 (ottocentocinquantacinquemila/00).

2. La somma di cui al precedente comma sarà liquidata all'Università degli Studi di Foggia secondo le modalità di seguito riportate:

a) una prima quota pari ad € 250.000,00 a titolo di anticipazione per l'acquisto in conto capitale delle attrezzature necessarie alle attività progettuali, successivamente alla sottoscrizione del presente accordo e dietro presentazione di formale richiesta di pagamento da parte dall'Università degli Studi di Foggia;

b) una seconda quota pari ad € 50.000,00 a titolo di anticipazione, successivamente alla sottoscrizione del presente accordo e dietro presentazione di formale richiesta di pagamento da parte dall'Università degli Studi di Foggia;

c) una terza quota pari ad € 50.000,00 a saldo dell'acquisto delle attrezzature, dietro presentazione di formale richiesta di pagamento da parte dall'Università degli Studi di Foggia e previa rendicontazione dell'intero importo pari ad € 300.000,00 previsto per l'acquisto di attrezzature;

d) una quarta quota pari ad € 125.000,00 dietro presentazione da parte dall'Università degli Studi di Foggia di una relazione sulle attività svolte e rendicontazione delle spese sostenute con le precedenti anticipazioni;

e) una quinta quota pari ad € 125.000,00 dietro presentazione da parte dall'Università degli Studi di Foggia di una relazione sulle attività svolte e rendicontazione delle spese sostenute con le precedenti anticipazioni;

f) una sesta quota pari ad € 125.000,00 dietro presentazione da parte dall'Università degli Studi di Foggia di una relazione sulle attività svolte e rendicontazione delle spese sostenute con le precedenti anticipazioni;

g) una quota a saldo pari ad € 130.000,00 previo rendiconto finale di cui all'art. 3 del presente accordo unitamente alla formale richiesta di pagamento. Tale ultimo pagamento sarà disposto a seguito della positiva valutazione da parte della Regione Puglia della relazione conclusiva e del rendiconto finale di cui al predetto art. 3.

L'Università degli Studi di Foggia si impegna a restituire, secondo modalità e tempi che saranno comunicati per iscritto dalla Regione, le somme corrisposte che alla scadenza del progetto non risultino eventualmente spese, in quanto il progetto prevede il rimborso delle spese effettivamente sostenute.

3. Le richieste di pagamento di cui al comma 1 vanno intestate ad inviate a: Assessorato Regionale alla Salute, Sezione Promozione della Salute e del Benessere, via Gentile n.ro 52 - 70126 Bari e per e-mail al seguente indirizzo di

[www.regione.puglia.it](http://www.regione.puglia.it)



**REGIONE  
PUGLIA**

DIPARTIMENTO PROMOZIONE  
DELLA SALUTE, DEL BENESSERE SOCIALE E  
DELLO SPORT PER TUTTI

**SEZIONE PROMOZIONE DELLA SALUTE E DEL  
BENESSERE**

posta elettronica certificata [sezionepsb@pec.rupar.puglia.it](mailto:sezionepsb@pec.rupar.puglia.it), preferibilmente mediante posta certificata.

#### **Articolo 7**

(Sospensione dei pagamenti. Diffida ad adempiere. Risoluzione dell'accordo)

1. In caso di valutazione negativa delle relazioni di cui all'art. 3 o del mancato invio, la Regione Puglia sospende l'erogazione del finanziamento.
2. La sospensione del finanziamento in favore dall'Università degli Studi di Foggia sarà disposta anche per la mancata od irregolare attuazione del presente accordo.
3. E' espressamente convenuto che in caso di risoluzione del presente accordo, l'Università degli Studi di Foggia ha l'obbligo di provvedere, entro sessanta giorni dal ricevimento della relativa richiesta della Regione, alla restituzione delle somme corrisposte sino alla data di risoluzione dell'accordo.

#### **Articolo 8**

(Responsabilità e Foro)

In caso di controversia nell'interpretazione o nell'esecuzione del presente accordo, la questione verrà definita in prima istanza in via amichevole. Qualora non fosse possibile, il Foro competente è quello di Bari. Il presente accordo si compone di 8 articoli e di 3 allegati e viene sottoscritto con firma digitale.

Per la Regione Puglia  
Dott.ssa Francesca Zampano

Per l'Università degli Studi di Foggia  
Il Rettore

\* Firma apposta digitalmente ai sensi dell'articolo 24 del decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82.



Allegato 3

*Carta intestata dell'Ente*

Alla Regione Puglia  
Sezione PSB  
Via Gentile, 52  
70126 Bari

**RENDICONTO SEMESTRALE/FINALE DEL FINANZIAMENTO CONCESSO PER LA**

**REALIZZAZIONE DEL PROGETTO** "Studio dei determinanti per un invecchiamento di successo nella popolazione pugliese di anziani in buona salute. Fattori predittivi di buona salute nell'anziano sano" - **CODICE CUP:**.....

Il sottoscritto ....., nato a ..... il ..... domiciliato per la carica presso la sede dell'....., nella sua qualità di legale rappresentante dell'....., con sede in ....., Via ....., N. ...., codice fiscale n. .... e partita IVA n. ...., con riferimento all'accordo di collaborazione concluso in data ..... avente ad oggetto la realizzazione del progetto "Studio dei determinanti per un invecchiamento di successo nella popolazione pugliese di anziani in buona salute. Fattori predittivi di buona salute nell'anziano sano";

**DICHIARA SOTTO LA PROPRIA RESPONSABILITA'**

- che nel ..... Semestre, periodo ....., sono state impegnate e/o spese le seguenti somme:

*ovvero*

- che per la realizzazione del progetto sono state sostenute le spese di seguito riportate:



**DETTAGLIO DELLE SPESE**

UNITA' OPERATIVA .....						
TIPOLOGIA SPESA	VOCE DI SPESA	IMPORTO PERIODO DI RIFERIMENTO	I/S	ESTREMI DOCUMENTAZIONE GIUSTIFICATIVA (1)	BENEFICIARIO	IMPORTO TOTALE PERIODI (2)
Personale						
	TOTALE					
Beni e servizi						
	TOTALE					
Missioni						
	TOTALE					
Convegni						
	TOTALE					
Spese generali						
	TOTALE					
.....						
	TOTALE					
<b>TOTALE COMPLESSIVO</b>						

(1) Nella colonna "Estremi documentazione giustificativa" riportare la tipologia di documento (fattura, contratto, delibera, etc.), il numero e la data.

(2) Nella colonna "Importo totale periodi" riportare le spese impegnate e/o sostenute globalmente in tutti i periodi rendicontati.

*NOTE:* Nella presente tabella vanno indicate le somme impegnate e/o le spese sostenute nel semestre di riferimento. Le somme impegnate vanno contrassegnate con il simbolo "(I)", mentre le spese sostenute con il simbolo "(S)". In caso di rendiconto finale vanno indicate esclusivamente le spese effettivamente sostenute.

La tabella va compilata per ciascuna unità operativa presente nel piano finanziario

La Regione si riserva la facoltà di richiedere la documentazione giustificativa delle spese riportate in tabella.

Data,

FIRMA





**REGIONE  
PUGLIA**

DIPARTIMENTO PROMOZIONE  
DELLA SALUTE DEL BENESSERE SOCIALE  
E DELLO SPORT PER TUTTI

SEZIONE PROMOZIONE DELLA SALUTE E DEL BENESSERE



**Allegato 4**

### **Programmazione e rendicontazione finanziaria**

Per le voci di spesa, riportate nel piano finanziario si chiarisce che:

#### Personale

Sotto questa voce è possibile ricomprendere tutte le tipologie di contratto di lavoro a tempo determinato previste dalla normativa vigente (borsa di studio, contratto di consulenza, dottorato di ricerca, co.co.pro...). È altresì possibile destinare dette risorse al personale interno dell'ente, purché ciò sia reso possibile e disciplinato dalle norme di organizzazione e funzionamento che disciplinano il medesimo ente. Resta inteso che, sia in caso di acquisizione di personale esterno che di utilizzo del personale interno, la correttezza delle procedure di reclutamento del personale dovrà essere sempre verificata dall'ente esecutore nel rispetto della normativa vigente.

Si precisa, inoltre, che per tale voce dovranno essere specificate le singole figure professionali senza indicare il relativo corrispettivo. L'importo da inserire a tale voce dovrà essere, infatti, solo quello complessivo.

#### Beni e servizi

Sotto questa voce è possibile ricomprendere l'acquisizione di beni, accessori, forniture e servizi strumentali connessi alla realizzazione del progetto.

A titolo esemplificativo possono rientrare in questa voce le spese di:

- acquisto di materiale di consumo
- acquisto di cancelleria
- stampa, legatoria e riproduzione grafica
- traduzioni ed interpretariato
- organizzazione di corsi, incontri, eventi formativi ecc..
- realizzazione e/o gestione di siti web
- noleggio di attrezzature (esclusivamente per la durata del progetto)

Si specifica che l'acquisto di attrezzature è eccezionalmente consentito solo quando il loro utilizzo è direttamente connesso alla realizzazione del progetto e comunque previa valutazione della convenienza economica dell'acquisto in rapporto ad altre forme di acquisizione del bene (es. noleggio, leasing). In ogni caso di acquisto, la diretta correlazione con gli obiettivi del progetto dovrà essere dettagliatamente motivata.

Non può comunque assolutamente essere ricompreso sotto questa voce l'acquisto di arredi o di altro materiale di rappresentanza.

Si rammenta, inoltre che la voce "Servizi" è principalmente finalizzata a coprire le spese per l'affidamento di uno specifico servizio, generalmente, ad un soggetto esterno, pertanto si esclude l'affidamento diretto a persona fisica.

Infine sempre relativamente alla voce "Servizi" si precisa che la loro acquisizione deve conferire al progetto un apporto integrativo e/o specialistico a cui l'ente esecutore non può far fronte con risorse proprie.



### Missioni

Questa voce si riferisce alle spese di trasferta che, unicamente il personale dedicato al progetto, deve affrontare in corso d'opera. Può altresì essere riferito alle spese di trasferta di personale appartenente ad altro ente che viene coinvolto – per un tempo limitato – nel progetto.

Rientrano in tale voce anche le eventuali spese per la partecipazione del solo personale coinvolto nel progetto, a convegni, workshop ed incontri/eventi formativi, purché risultino coerenti con le attività del progetto e si evidenzii l'effettiva necessità di partecipazione ai fini del raggiungimento degli obiettivi proposti.

Non possono assolutamente essere ricomprese in questa voce le spese per la realizzazione di un incontro/evento formativo o altro momento di pubblica diffusione/condivisione dei dati.

### Incontri/eventi formativi

Tale voce è da considerarsi solo ed esclusivamente nel caso in cui l'ente esecutore intenda organizzare e realizzare un incontro/evento formativo o altro momento di pubblica diffusione/condivisione dei dati, senza affidare il servizio a terzi (in tal caso la voce di spesa "incontri/eventi formativi" andrà ricompresa in Beni e Servizi). A titolo di esempio rientrano in tale voce gli eventuali costi per l'affitto della sala, per il servizio di interprete, per il servizio di accoglienza, onorari e spese di missione (trasferta, vitto ed alloggio) per docenti esterni al progetto, ecc.

### Spese generali

Per quanto concerne questa voce, si precisa in primo luogo che la stessa non può superare il **10%** delle spese effettivamente sostenute. Nel suo ambito sono riconducibili i cosiddetti costi indiretti (posta, telefono, servizio di corriere, collegamenti telematici, ecc..) in misura proporzionale alle attività previste per la realizzazione del progetto.

Si precisa che anche per le spese generali in fase di rendicontazione sarà necessario specificare la natura dei costi.

