



Università di Foggia

Corso di Dottorato in Basic and Clinical Neuroscience

XXXVIII ciclo

**Glucose Metabolism Dysregulation and
Suicide Risk: A Case-Control Study on
Post-mortem Glucose Levels
in Individuals Who Died by Suicide.**

Tutor
Prof. Luigi Cipolloni

Dottorando
Dott. Andrea Cioffi

Anno Accademico 2024/2025

INDICE

ABSTRACT	p. 3
-----------------	------

1. INTRODUZIONE

1.1 Il Suicidio: Definizione, Criteri Diagnostici e Dati Epidemiologici	p. 5
1.2 Natura multifattoriale del rischio suicidario: il contributo informativo della patologia forense.	p. 7
1.3 Fondamenti Neurobiologici del Comportamento Suicidario	p. 11
1.4 Il Dismetabolismo Glucidico come Correlato del Rischio Suicidario: Evidenze Integrate e Prospettive Forensi.	p. 13
1.4.1 Dismetabolismo glucidico e disturbi psichiatrici maggiori: un rapporto bidirezionale.	p. 13
1.4.2 Diabete, alterazioni glico-metaboliche e rischio suicidario: sintesi delle evidenze.	p. 15
1.4.3 Dalla disregolazione glucidica ai circuiti del suicidio: evidenze neurobiologiche	p. 18

2. OBIETTIVI	p. 21
---------------------	-------

3. MATERIALI E METODI

3.1 Disegno dello studio	p. 23
3.2 Criteri di inclusione	p. 23
3.3 Criteri di esclusione	p. 23
3.4 Campione di studio	p. 24
3.5 Prelievi biologici	p. 27
3.6 Analisi biochimiche	p. 27
3.7 Analisi statistica	p. 28
3.8 Esami tossicologici e dati anamnestici	p. 29

4. RISULTATI

4.1 Analisi descrittiva e confronto tra gruppi	p. 31
4.2 Correlazione tra intervallo post-mortale (PMI) e	p. 34

parametri biochimici	
4.3 Esiti tossicologici e risultanze anamnestiche.	p. 36
5. DISCUSSIONE	
5.1 Il valore di Traub: significato biochimico, applicazioni forensi e cautele interpretative	p. 38
5.2 Glucosio e lattato intravitreali: dinamiche post-mortali e correlazioni con l'intervallo post-mortale (PMI).	p. 42
5.3 L'emoglobina glicata post-mortale: stabilità, significato e correlazioni con gli analiti vitreali.	p. 43
5.4 Suicidio completato: prospettiva forense, criticità ricostruttive e raccordo multidisciplinare	p. 46
5.4.1 Biomarcatori post-mortem alternativi nella valutazione del suicidio: potenzialità e cautele interpretative.	p. 48
5.4.2 Alcol, sostanze e psicofarmaci: rischio suicidario su doppio binario e valore aggiunto dell'indagine tossicologica forense.	p. 50
5.4.3 Patologie somatiche non diagnosticate in vita: determinanti di vulnerabilità "occulta" e valore aggiunto dell'autopsia	p. 52
5.4.4 Determinanti prossimali della letalità (mezzo e contesto) nel suicidio completato	p. 54
6. LIMITI DELLO STUDIO	p. 55
7. CONCLUSIONI	p. 57
8. BIBLIOGRAFIA	p. 59

ABSTRACT

Introduzione: Il suicidio rappresenta l'esito terminale di traiettorie complesse, nelle quali vulnerabilità biologiche e determinanti psicosociali interagiscono con dinamiche e tempi non lineari. Considerata l'elevata incidenza globale del suicidio, risulta prioritario isolare fattori di rischio biologici misurabili e potenzialmente modificabili. Tra questi, la disfunzione del metabolismo glucidico è stata più volte associata in ambito clinico a ideazione, tentativi e comportamenti suicidari; resta, tuttavia, poco esplorata la sua rilevabilità post-mortem, con il rischio di sottostimare il contributo conoscitivo della patologia forense, contesto di studio privilegiato per l'accesso a casi di suicidio completato. **Obiettivi:** Verificare, in ambito forense, l'associazione tra dismetabolismo glucidico e morte per suicidio confrontando post-mortem il profilo glico-metabolico di soggetti deceduti per suicidio con quello di soggetti deceduti per morte naturale; valutare, altresì, la fattibilità tecnico-analitica e la rilevanza interpretativa dei biomarcatori post-mortali impiegati, per affinare la lettura tanatologica del contributo glicometabolico e porre le basi per studi successivi con potenziali ricadute clinico-preventive. **Materiali e Metodi:** Studio caso-controllo retrospettivo su 40 autopsie giudiziarie (20 suicidi e 20 morti naturali appaiati per età e sesso), selezionate entro un intervallo post-mortale controllato (24–72 ore) e con criteri preanalitici omogenei. Per ciascun caso sono stati dosati emoglobina glicata (HbA1c) su sangue periferico e glucosio/lattato su umor vitreo, con calcolo del valore di Traub; le analisi sono state eseguite nell'ambito della procedura autoptica routinaria, mediante metodi tracciabili e in conformità a standard forensi riconosciuti. **Risultati:** Nei soggetti deceduti per suicidio sono stati osservati valori significativamente più elevati di HbA1c e di glucosio intravitale rispetto ai controlli; non sono emerse differenze statisticamente significative per lattato intravitale e valore di Traub. Come atteso,

l'HbA1c è risultata sostanzialmente indipendente dall'intervallo post-mortale, mentre i metaboliti vitreali hanno dimostrato una maggiore sensibilità temporale. Considerata congiuntamente, la coppia di indicatori "di tratto" (HbA1c) e "di stato" (analiti vitreali) è risultata tecnicamente praticabile e informativa quando interpretata in modo integrato e contestualizzato. **Discussione:** Pur non consentendo inferenze causali né classificazioni individuali, i risultati si sono dimostrati coerenti con l'evidenza clinico-epidemiologica che collega disfunzione metabolica, disturbi dell'umore e rischio suicidario, suggerendo che una quota di vulnerabilità glicometabolica sia intercettabile anche post-mortem. I principali limiti dello studio - disegno retrospettivo, numerosità contenuta, incompletezza selettiva di dati clinici/tossicologici e parziale dipendenza dei metaboliti vitreali dall'intervallo post-mortale - non inficiano la direzione del segnale osservato, ma ne raccomandano la verifica esterna su campioni più ampi e disegni prospettici. **Conclusioni:** Nel perimetro di un'analisi esplorativa, i nostri dati delineano in ambito forense un profilo glicometabolico mediamente meno favorevole nei soggetti deceduti per suicidio rispetto ai decessi naturali. L'armonizzazione multicentrica delle procedure, affiancata a un pannello tanatobiochimico più esteso, potrà chiarire con maggior dettaglio il ruolo del dismetabolismo glucidico nella vulnerabilità al suicidio sostenendo - qualora i risultati trovino conferma - percorsi preventivi multidisciplinari e una più accurata interpretazione forense.

1. INTRODUZIONE

1.1 Il Suicidio: Definizione, Criteri Diagnostici e Dati Epidemiologici

Il suicidio rappresenta un evento di alta complessità psico-sociale, la cui rilevanza eccede la dimensione clinica per configurarsi come priorità di sanità pubblica. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) lo definisce come *“un atto di autolesione con esito fatale, deliberatamente intrapreso e messo in atto dalla persona stessa, nella consapevolezza o aspettativa del proprio esito letale”* [1].

Tale definizione – come si approfondirà - sottolinea il ruolo centrale del criterio intenzionale come elemento fondante per la qualificazione nosografica e giuridico-sanitaria del gesto. Tuttavia, proprio l'intenzionalità rappresenta il principale nodo epistemologico della diagnosi postuma in ambito medico-legale, dove il proposito autodistruttivo deve essere inferito a posteriori attraverso una valutazione critica e convergente di elementi anatomo-patologici, tossicologici, circostanziali e psico-anamnestici.

Sul piano epidemiologico, le stime più recenti dell'OMS indicano oltre 700.000 decessi/ anno per suicidio nel mondo, con un impatto particolarmente marcato nelle fasce giovanili: tra i 15 e i 29 anni esso rappresenta una delle principali cause di morte, con conseguenze cliniche, sociali ed economiche rilevanti [1].

La riduzione della mortalità suicidaria è riconosciuta, infatti, come obiettivo prioritario dell'Agenda 2030 per lo Sviluppo Sostenibile delle Nazioni Unite (SDG 3.4.2), che include espressamente la riduzione del tasso di suicidio quale indicatore della salute mentale e del benessere collettivo [2]. In Europa e in Italia, i dati più recenti confermano la portata epidemiologica del fenomeno. In Italia, l'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) ha registrato nel 2022 circa 3.900 decessi per suicidio, con una netta prevalenza maschile (oltre il 75% dei casi). L'andamento per età evidenzia due picchi di incidenza – soggetti in età lavorativa e anziani – in linea con

la complessa interazione tra vulnerabilità socioeconomiche, patologie croniche e fattori psicosociali [3, 4].

Nonostante l'attenzione crescente e volumi informativi ormai consistenti, è verosimile una sottostima della reale incidenza dei suicidi non tanto per "carenza di dati" in senso stretto, quanto per la complessità definitoria del fenomeno: perché un decesso sia classificato come suicidio occorre dimostrare - più spesso, inferire con ragionevole probabilità - che l'evento sia conseguenza di un atto auto-inflitto con intento letale; tale requisito - decisivo sul piano clinico, giuridico e definitorio - non è direttamente osservabile post-mortem con un margine strutturale di incertezza che si riflette sui sistemi di sorveglianza [5].

In ambito forense, infatti, l'intenzionalità del suicidio non è un elemento direttamente osservabile ma resta un giudizio inferenziale fondato sulla coerenza del quadro complessivo: scena (mezzo, dinamica, preparazione), reperti autoptici e tossicologici, informazioni psico-anamnestiche (autopsia psicologica, documentazione sanitaria); in assenza di "marcatori forti" dell'intento (biglietti, messaggi, atti preparatori) la diagnosi tanatologica si fonda su una triangolazione di probabilità, bilanciando scenari alternativi (accidentale/indeterminato) secondo criteri di coerenza interna e nel rispetto del principio di esclusione di altra causa [6].

La criticità si acuisce nelle forme "atipiche" o "mascherate" di gesto suicidario, vale a dire nei casi di comportamenti auto-indotti che conducono alla morte senza segnali espliciti d'intento (per esempio: intossicazioni volontarie da farmaci/sostanze, sospensione deliberata di terapie salvavita, condotte ripetitive ad alto rischio in contesti di dipendenza o grave disturbo dell'umore). In questi scenari, l'elemento autodistruttivo può essere mediato da impulsività, anedonia, compromissione del giudizio o perdita del significato vitale, fattori che attenuano la "tracciabilità" dell'intento pur non escludendolo sul piano eziologico. In tali contesti cresce il rischio di classificazioni in "accidentale" o "intento indeterminato".

La letteratura di sanità pubblica ha formalizzato il problema nel costrutto di *self-injury mortality* (SIM) che integra ai suicidi ufficiali una quota di decessi per intossicazione/avvelenamento codificati come accidentali o a intento indeterminato, riconoscendo che una parte non trascurabile di tali esiti è verosimilmente auto-inflitta ma non certificabile come suicidio per l'elevato standard probatorio richiesto a livello medico-legale [7-10].

Coerentemente, studi indipendenti mostrano che una quota non trascurabile ($\approx 10-30\%$) di suicidi può essere “occultata” tra morti accidentali/indeterminate, con particolare vulnerabilità nelle categorie “avvelenamento” e “overdose”, in differenti sistemi sanitari europei e nordamericani [11,12]. Analisi scientifiche retrospettive su dati classificativi e prassi certificative documentano come incompletezza delle prove, eterogeneità procedurale e variazioni giurisdizionali nella codifica del “*manner of death*” possano spostare una quota di casi fuori dalla categoria “suicidio”, con effetti distorsivi sulle stime e, a valle, sulla programmazione preventiva [13,14].

In questa cornice, l'accuratezza della classificazione forense assume un rilievo cardine: una procedura multilivello e standardizzata è *conditio sine qua non* per ridurre l'ambiguità classificatoria, migliorare la qualità certificativa e restituire un denominatore epidemiologico più fedele su cui costruire interventi preventivi mirati.

In tal senso, il percorso diagnostico forense si articola in una molteplicità di accertamenti sinergici e complementari, tra cui:

- L'autopsia cadaverica, che resta il fondamento imprescindibile per l'identificazione della causa meccanica della morte, consentendo anche l'esclusione di modalità lesive alternative o concomitanti;
- Le indagini tossicologiche e biochimiche, indispensabili per rilevare la presenza di sostanze esogene o alterazioni metaboliche potenzialmente implicate nell'evento letale, fornendo al contempo informazioni utili sulle condizioni fisiopatologiche preesistenti;

- Il sopralluogo della scena del ritrovamento, che si configura come un tassello essenziale nella ricostruzione della dinamica dell'evento, attraverso l'analisi della posizione del corpo, la presenza di strumenti, tracce preparatorie o documenti esplicativi;
- L'autopsia psicologica, intesa come un'approfondita analisi retrospettiva di dati clinici, anamnestici, sociali e digitali, finalizzata alla definizione del profilo psicopatologico e all'individuazione dei fattori di rischio psicosociali.

1.2 Natura multifattoriale del rischio suicidario: il contributo informativo della patologia forense.

Negli ultimi anni, l'interpretazione scientifica del suicidio si è progressivamente allontanata da letture riduzionistiche, centrate su un'intenzionalità puramente soggettiva, per approdare a un modello multifattoriale e integrato, dinamico e probabilistico. In tale prospettiva, l'evento suicidario è da intendersi come l'esito di un'interazione dinamica e complessa tra fattori clinici, ambientali, genetici e biologici, che concorrono a definire, per ciascun individuo, una vulnerabilità psico-fisica specifica e mutevole nel tempo. L'inquadramento multifattoriale del suicidio trova una formalizzazione chiara in due famiglie di modelli tra loro compatibili: da un lato, i modelli diatesi-stress, che distinguono tra una vulnerabilità relativamente stabile (diatesi) e fattori precipitanti acuti (stress); dall'altro il modello Motivazionale-Volitivo (IMV), che come rappresentato in Fig. 1, scompone il percorso dall'ideazione all'atto compiuto in tre fasi sequenziali - pre-motivazionale, motivazionale e volitiva – ciascuna regolata da specifici moderatori [15-17].

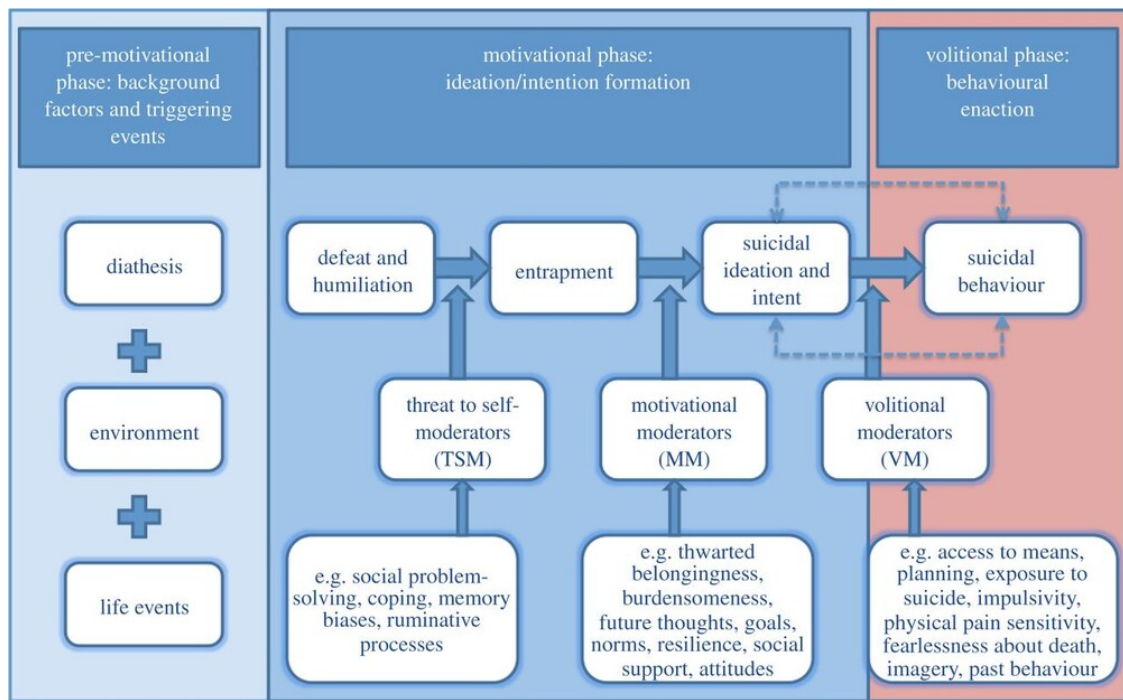


Fig. 1 [17]

Particolare rilievo assumono, nella transizione dall'ideazione al gesto, fattori quali l'accessibilità a mezzi lesivi, l'impulsività, la storia di tentativi pregressi, l'esposizione a modelli suicidari e la cosiddetta capability acquisita di portare a termine un atto letale.

Su tali basi, la prevenzione non può che essere multilivello e fondata sull'identificazione sistematica dei fattori di rischio rilevabili in ogni fase del processo, dalla diatesi (storie cliniche e biografiche che configurano traiettorie di vulnerabilità) agli stressor prossimi all'evento, fino ai determinanti volitivi ed contestuali che governano la conversione dall'ideazione all'atto (disponibilità e accesso ai mezzi, segnali di pianificazione, esposizione a modelli imitativi, riduzione delle inibizioni). In altri termini, la prevenzione efficace dipende dalla capacità di mappare e monitorare indicatori specifici per ciascuna tappa del percorso, con interventi che spaziano dalla riduzione della vulnerabilità e dalla mitigazione degli stressor fino all'adozione di misure mirate sui fattori prossimali che rendono concretamente possibile il gesto suicidario.

In questa architettura, la patologia forense riveste un ruolo conoscitivo strategico non alternativo ma complementare alla prospettiva clinica. La valutazione clinica, infatti, è imprescindibile per l'individuazione in vivo dei profili di vulnerabilità, l'analisi dei fattori di rischio e la gestione del rischio suicidario lungo tutto l'arco del processo ideativo–motivazionale–volitivo. Tuttavia, solo l'osservazione medico-legale dispone di un accesso sistematico all'esito compiuto del suicidio. L'integrazione di reperti anatomico- e neuropatologici, accertamenti tossicologici e biochimici, elementi circostanziali e di scena, documentazione clinica e testimoniale, consente di verificare *ex post* la plausibilità delle sequenze ipotizzate, di distinguere con maggiore precisione tra fattori di fondo e precipitanti prossimali e di consentire una piena caratterizzazione qualitativa di questi ultimi. Ciò è particolarmente rilevante per i determinanti più vicini all'atto - disponibilità e tracciabilità dei mezzi, condotte preparatorie, esposizioni recenti a sostanze psicoattive o condizioni disinibenti documentabili all'esame tossicologico o tanatobiochimico - spesso accessibili solo nelle fasi immediatamente precedenti il gesto e dunque difficilmente osservabili in sede clinica. Ne discendono ricadute concrete sia sulla ricostruzione della *manner of death*, sia sulla qualità della sorveglianza epidemiologica e sulla calibrazione delle politiche di prevenzione: il contributo forense consente di affinare i profili di rischio, ridurre il margine di sottostima o misclassificazione e allineare gli interventi preventivi non solo ai correlati fenomenologici dell'ideazione, ma anche alle dinamiche effettive del suicidio compiuto.

In conclusione, il riconoscimento della natura multifattoriale del suicidio e l'adozione di un approccio analitico multidisciplinare costituiscono presupposti imprescindibili per una comprensione scientificamente solida e operativamente efficace del fenomeno. In tale orizzonte, medicina legale, psichiatria clinica e forense, tossicologia forense e neuroscienze applicate sono chiamate a convergere in una vera e propria alleanza epistemologica e

operativa che possa offrire nuovi strumenti di analisi, nuove chiavi di lettura e, auspicabilmente, nuove opportunità di prevenzione.

1.3 Fondamenti Neurobiologici del Comportamento Suicidario

In continuità con il paradigma multifattoriale delineato nel paragrafo precedente, la letteratura contemporanea ha consolidato l'ipotesi che il comportamento suicidario emerga dall'interazione, dinamica e probabilistica, tra vulnerabilità neurobiologiche e fattori ambientali, secondo una logica diatesi–stress e, processualmente, in linea con il modello Motivazionale–Volitivo (IMV). La “biologia del suicidio” non va intesa in termini di determinismo causale, ma come l'insieme di predisposizioni e stati del sistema nervoso centrale che, in presenza di specifiche condizioni psicosociali e cliniche, aumentano la probabilità di insorgenza, intensificazione e mantenimento dell'ideazione suicidaria e della sua eventuale traduzione comportamentale.

La dimensione neurobiologica opera lungo l'intera sequenza del rischio, anzitutto come substrato predisponente comune e trasversale ai quadri diagnostici [18]. Vi confluiscono, in modo integrato, un'alterata regolazione dei sistemi neurotrasmettitoriali implicati nel controllo inibitorio e alla modulazione affettiva, una maggiore reattività dell'asse ipotalamo–ipofisi–surrene agli oneri di stress e un tono immuno–infiammatorio lieve ma persistente; tali dimensioni, documentati in maniera coerente in soggetti con storia di ideazione o comportamenti suicidari, definiscono un terreno di suscettibilità incrementata, senza assurgere a marcatori deterministici. [19-22]. A questo si associa una componente di predisposizione genetica a larga base poligenica, caratterizzata dall'effetto cumulativo di numerose varianti comuni a impatto individuale modesto, ma complessivamente in grado di aumentare il rischio di comportamento suicidario, soprattutto quando interagiscono con rimodellamenti epigenetici

indotti da avversità precoci, in particolare lungo gli assi della risposta allo stress. [21, 23].

La stessa dimensione neurobiologica funge, in secondo luogo, da mediatore degli effetti dello sviluppo e delle esperienze di vita. Durante le fasi sensibili dell'infanzia e dell'adolescenza, gli stressor psicosociali non si limitano a generare esiti psicologici, ma vengono “tradotti” in aggiustamenti relativamente stabili dei sistemi di regolazione dello stress, della plasticità sinaptica e dei circuiti fronto-limbici implicati nel controllo inibitorio e nella regolazione emotiva. Ne risultano pattern di funzionamento caratterizzati da maggiore labilità affettiva, vulnerabilità allo stress, rigidità degli stili cognitivi e minor efficienza del controllo top-down esercitato dalla corteccia prefrontale sulle strutture limbiche; tali configurazioni non determinano l'evento suicidario, ma stabilizzano un profilo di rischio nel quale l'ideazione tende a insorgere più facilmente, a intensificarsi e a persistere.

Sul versante prossimale, i fattori neurobiologici possono modulare la soglia di passaggio dall'ideazione al gesto. L'iperreattività acuta dei sistemi dello stress, le alterazioni del sonno nelle ore o nei giorni precedenti, uno stato infiammatorio sistemico lieve ma persistente, l'interferenza di sostanze psicoattive (in particolare l'uso acuto di alcol) o di modifiche non concordate del trattamento psicofarmacologico sono in grado di comprimere temporaneamente le risorse di autocontrollo, favorire risposte impulsive e compromettere la valutazione delle conseguenze. [24-26]. In questo senso, i domini neurochimici, neuroendocrini, immuno-infiammatori e di connettività cerebrale non agiscono in modo isolato, ma in combinazioni variabili, interagendo con il contesto di vita e con i fattori psicopatologici per modulare la probabilità sia dell'ideazione sia della sua traduzione in atto.

All'interno di tale quadro integrato, il dismetabolismo glucidico si colloca come fattore trasversale di particolare interesse, potenzialmente in grado di

interagire con questi sistemi lungo tutto l'asse del rischio: contribuendo, da un lato, alla vulnerabilità di fondo e, dall'altro, in determinate finestre temporali, all'abbassamento della soglia prossimale. Proprio questa duplice collocazione—predisponente e modulatrice—ne giustifica l'attenzione specifica nelle successive sezioni, sia in chiave clinico-predittiva sia in prospettiva tanatologica e forense.

1.4 Il Dismetabolismo Glucidico come Correlato del Rischio Suicidario: Evidenze Integrate e Prospettive Forensi

1.4.1 Dismetabolismo glucidico e disturbi psichiatrici maggiori: un rapporto bidirezionale

Alla luce del paradigma multifattoriale delineato, le alterazioni dell'omeostasi glucidica non possono essere relegate a comorbilità neutra dei disturbi psichiatrici maggiori: costituiscono, piuttosto, un dominio biologico trasversale che interagisce con sistemi neuroendocrini, immuno-infiammatori e neurocognitivi implicati nella vulnerabilità suicidaria.

Il rapporto tra metabolismo glucidico e psicopatologia è solidamente bidirezionale. Sul versante prospettico, una metanalisi ha documentato che la depressione aumenta il rischio di diabete tipo II di circa il 60% (RR ~1,6), mentre il diabete di tipo II, a sua volta, si associa a un incremento modesto ma significativo del rischio di sviluppare sindrome depressiva (RR ~1,15) [27]. Tali evidenze sono state confermate dallo studio di Pan et al., che ha dimostrato una relazione bidirezionale nelle donne e identifica un gradiente di rischio crescente di depressione nelle pazienti con diabete di lunga durata e in trattamento insulinico. [28]. Una successiva metanalisi ha stimato un aumento medio del 24% del rischio di nuova diagnosi di depressione nei soggetti con diabete di tipo II, evidenziando come l'eterogeneità dei risultati

dipenda in misura rilevante dai criteri diagnostici e dagli strumenti di valutazione della sintomatologia depressiva [29]. Parallelamente, un corpus consolidato di evidenze ha indicato che la depressione nei pazienti con diabete non costituisce una mera co-occidenza clinica, ma un determinante prognostico sfavorevole associato a peggior controllo glicemico, ridotta aderenza terapeutica, maggiore incidenza di complicanze micro- e macrovascolari e incremento della mortalità. [30, 31]. Studi controllati e revisioni sistematiche hanno altresì documentato che l'identificazione precoce e il trattamento adeguato della sintomatologia depressiva—mediante antidepressivi con profilo metabolico favorevole e interventi psicoterapeutici strutturati—comportano un miglioramento degli esiti psichiatrici e, al contempo, una più efficace gestione metabolica del diabete, legittimando la prospettiva di un modello integrato diabetologico-psichiatrico [32, 33]

Nell'ambito dei disturbi psicotici, metanalisi condotte su pazienti al primo episodio e su campioni con esposizione nulla o minima ad antipsicotici evidenziano alterazioni precoci dell'omeostasi glucidica (aumento di glicemia e insulina a digiuno, HOMA-IR, maggiore prevalenza di intolleranza glucidica), che persistono anche dopo aggiustamento per BMI, dieta ed esercizio fisico, suggerendo l'esistenza di una vulnerabilità metabolica intrinseca non riconducibile ai soli effetti farmacologici. [34, 35]. In area affettiva, Calkin e McIntyre [36] hanno proposto la resistenza insulinica come marcatore distintivo e plausibile determinante patogenetico di un sottogruppo di pazienti con disturbo bipolare a decorso più severo e progressivo (caratterizzato da elevata ricorrenza episodica, *rapid cycling*, ridotta responsività al litio e compromissione cognitiva), riconducendo tale neuroprogressione al ruolo della resistenza insulinica nel promuovere infiammazione cronica di basso grado, disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, incremento dello stress ossidativo e alterazioni strutturali e funzionali della barriera emato-encefalica, con conseguente aumento della

vulnerabilità neuronale e sinaptica. In coerenza, Cuperfain et al. [37] descrivono un quadro convergente che consolida il modello di un continuum psico-metabolico integrato, avvalorando l'assunto che l'identificazione e la correzione precoce della resistenza insulinica rappresentino una componente essenziale delle strategie volte a limitare la neuroprogressione e migliorare gli esiti nei disturbi affettivi maggiori. Nello stesso contesto, i dati di Vancampfort et al. [38], ottenuti da un'ampia coorte di soggetti con schizofrenia, disturbo bipolare e disturbo depressivo maggiore, hanno documentato una prevalenza significativamente aumentata di diabete tipo 2 in tutte le categorie diagnostiche—con eccesso di rischio già osservabile in sottogruppi al primo episodio—fornendo un supporto epidemiologico robusto all'ipotesi che le alterazioni metaboliche siano componenti intrinseche della vulnerabilità e della traiettoria evolutiva delle gravi patologie mentali.

Nel loro complesso, tali evidenze delineano una stretta interdipendenza clinico-biologica tra dismetabolismo glucidico e disturbi psichiatrici ad elevata suicidabilità, collocando il metabolismo del glucosio come dominio trasversale cruciale sia nella predisposizione di fondo sia nella modulazione del decorso, con dirette implicazioni per la valutazione del rischio di comportamento suicidario.

1.4.2 Diabete, alterazioni glico-metaboliche e rischio suicidario: sintesi delle evidenze.

Il dismetabolismo glucidico emerge, alla luce delle evidenze disponibili, come un determinante attivo e non neutrale del rischio suicidario. Lungi dal costituire una mera comorbidità somatica, le alterazioni dell'omeostasi glucidica si associano in modo sistematico a vulnerabilità affettive, burden di malattia cronica, accesso a mezzi potenzialmente letali integrati nel trattamento e a complesse disregolazioni neuroendocrine e immuno-

infiammatorie implicate nella genesi dell'ideazione e del comportamento suicidario.

Su scala di popolazione, una metanalisi sistematica ha documentato un incremento complessivo di circa 1,5 volte del rischio di morte per suicidio tra le persone con diabete rispetto alla popolazione generale, con eccessi più pronunciati nel diabete di tipo I e aumenti più contenuti ma significativamente elevati nel diabete di tipo II [39]. Una revisione specificamente dedicata al diabete di tipo I conferma un surplus di suicidi e di comportamenti autolesivi, spesso prossimo al raddoppio, sottolineando la convergenza di vulnerabilità psichica, complessità gestionale della malattia ed elevata disponibilità di insulina e farmaci ipoglicemizzanti quali mezzi ad elevato potenziale lesivo [40]. Coerentemente, studi di coorte nazionali hanno evidenziato che il tasso di morte per cause “innaturali” o violente (suicidi, incidenti, avvelenamenti, omicidi, intossicazioni iatrogene) risulta più che raddoppiato nei soggetti con diabete, anche dopo aggiustamento per fattori demografici e clinici [41]. In modo complementare, lo studio di Tseng CH. et al. ha mostrato che solo il 28% circa dei decessi in soggetti diabetici è attribuito direttamente al diabete sul certificato di morte, mentre le morti per suicidio rappresentano circa lo 0,8% del totale, suggerendo la possibilità di una sottostima strutturale delle componenti autolesive e delle vie indirette di mortalità [42]. D'altronde, studi classici su pazienti con diabete di tipo 1 insulino-dipendente hanno già evidenziato un eccesso di suicidi maschili e il rischio di sottostima connesso alla disponibilità di mezzi autolesivi “endogeni” e alla difficoltà di discernere l'intenzionalità in presenza di squilibri glicemici severi [43]

Le evidenze più recenti confermano che, rispetto alla popolazione generale, i pazienti con diabete presentano prevalenze significativamente più elevate di ideazione suicidaria, tentativi di suicidio e di suicidio compiuto. La metanalisi di Elamshy et al. ha documentato un incremento significativo

del rischio di depressione e di suicidio (ideazione e tentativi) nei soggetti diabetici, con una tendenza positiva anche per il suicidio completato, particolarmente marcata in presenza di sindrome depressiva [44]. Lo studio di Conti C et al. ha rintracciato tre caratteristiche del diabete più frequentemente associate a rischio suicidario, ovvero lunga durata di malattia, compenso glicemico inadeguato e terapia insulinica; gli autori sottolineano che questi elementi identificano sottogruppi ad alto rischio, per i quali è raccomandata una sorveglianza strutturata di ideazione e comportamento suicidario e l'integrazione sistematica di interventi sul distress emotivo all'interno della cura diabetologica. [45]. In linea con tali dati, uno studio nazionale coreano ha rilevato che il rischio di pianificazione suicidaria risulta particolarmente elevato nella fase intermedia del diabete (2–9 anni dalla diagnosi), suggerendo l'esistenza di una finestra critica in cui il carico psicologico e clinico della malattia si traduce più facilmente in progettualità suicidaria. [46].

Nei pazienti con diabete di tipo 2, una *scoping review* ha riportato una prevalenza di ideazione suicidaria oscillante tra il 2,5% e il 51,4%, con una mediana del 18,6%, a testimonianza di un carico di rischio rilevante e verosimilmente sottostimato [47]. Tra i fattori di rischio specifici vi sarebbero la giovane età, la presenza di depressione e il mancato controllo metabolico [48].

Parallelamente, oltre il perimetro del diabete conclamato, si va consolidando l'evidenza che stati dismetabolici subclinici siano associati a marcatori di rischio suicidario in popolazioni psichiatriche. In pazienti con disturbo depressivo maggiore al primo episodio e *drug-naïve* è stata descritta una relazione a U tra glicemia a digiuno e tentativi di suicidio, con rischio minimo in un intervallo glicemico intermedio e incremento significativo della probabilità di tentativo tanto in condizioni di ipo- quanto di iperglicemia, anche dopo attento controllo per fattori clinici e metabolici [49].

Nella medesima coorte, un TyG index elevato - indicatore composito basato su trigliceridi e glicemia a digiuno, ampiamente riconosciuto quale proxy clinico di resistenza insulinica - risulta indipendentemente associato alla presenza di tentativi di suicidio [50]. In continuità, uno studio su pazienti con disturbo depressivo maggiore al primo episodio non trattato ha documentato una relazione a U tra TyG-BMI e rischio di tentativi, con probabilità significativamente aumentata agli estremi rispetto ai valori intermedi, rafforzando l'ipotesi che le alterazioni dell'insulino-resistenza partecipino in modo diretto alla modulazione della vulnerabilità suicidaria [51].

In sintesi, l'insieme di queste evidenze delinea un continuum di rischio che va dal diabete manifesto alle forme subcliniche di dismetabolismo glucidico, nel quale specifici profili glico-metabolici identificano sottogruppi caratterizzati da un incremento misurabile della probabilità di esiti suicidari.

1.4.3 Dalla disregolazione glucidica ai circuiti del suicidio: evidenze neurobiologiche

Dal punto di vista neurobiologico, il nesso tra dismetabolismo glucidico e rischio suicidario si articola lungo direttrici convergenti che, pur non avendo valore deterministico a livello individuale, delineano un quadro coerente di vulnerabilità aumentata.

In primo luogo, la resistenza insulinica e l'iperglicemia cronica si associano stabilmente a uno stato infiammatorio di basso grado, con attivazione dell'immunità innata e incremento di citochine pro-infiammatorie e proteine di fase acuta, noto fattore di rischio suicidario [52, 53]; parallelamente, una meta-analisi recente ha documentato livelli periferici più elevati di biomarcatori infiammatori nei soggetti con comportamenti suicidari rispetto ai controlli, suggerendo un'integrazione plausibile tra assetto immuno-metabolico e vulnerabilità al suicidio [22]. In secondo

luogo, è dimostrato che sia l'ipoglicemia acuta, anche moderata, sia l'iperglicemia significativa compromettono in modo misurabile le funzioni esecutive—attenzione selettiva, flessibilità cognitiva, inibizione della risposta—con rallentamento, incremento degli errori e ridotta capacità di integrare le informazioni rilevanti [19, 54]; tali alterazioni, nelle finestre temporali prossimali al gesto, possono ridurre la capacità di modulare impulsi auto- o etero-lesivi e di valutare alternative, contribuendo a rendere più fragile la soglia che separa il pensiero suicidario dalla sua attuazione. Infine, la relazione bidirezionale tra dismetabolismo glucidico e iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, ampiamente descritta nei disturbi dell'umore e dello stress [55], si associa a pattern alterati di metabolismo glucidico cerebrale in regioni prefrontali e limbiche in sottogruppi con storia di tentativi di suicidio, come indicato da studi FDG-PET [56, 57]; tali evidenze, considerate congiuntamente, sostengono l'ipotesi che il dismetabolismo glucidico contribuisca a configurare un terreno neurofunzionale meno resiliente, nel quale fattori psicosociali e psichiatrici possono più facilmente tradursi in condotte suicidarie.

Considerate nel loro complesso, le evidenze disponibili delineano con crescente solidità che le alterazioni dell'omeostasi glucidica—incluse ipoglicemie e iperglicemie severe, elevata variabilità glicemica e quadri di insulino-resistenza clinicamente manifesta o subclinica—non rappresentano elementi prognostici inerti, ma componenti rilevanti di un continuum fisiopatologico che incrementa la probabilità di ideazione e comportamenti suicidari. La ricorrenza di profili ad alto rischio suicidario - caratterizzati da scarso controllo metabolico, lunga durata di malattia, trattamento insulinico e comorbidità depressiva - unitamente alla disponibilità di mezzi potenzialmente letali integrati nel regime terapeutico, conferisce al dismetabolismo glucidico una rilevanza diretta tanto nella valutazione clinica del rischio quanto nell'interpretazione medico-legale dei decessi. In questa prospettiva, l'analisi integrata delle dimensioni

genetiche, neurobiologiche e metaboliche del comportamento suicidario restituisce l'immagine di un fenomeno radicato in una vulnerabilità sistemica che trascende la dicotomia tra fattori biologici e psicosociali: il suicidio appare come esito estremo di una progressiva compromissione dell'omeostasi affettiva ed energetica, nella quale il dismetabolismo glucidico assume valore di snodo eziopatogenetico. L'identificazione di marcatori biochimici stabili e riproducibili si configura pertanto come obiettivo strategico, non solo per affinare i modelli patogenetici, ma anche per fornire, in chiave tanatologica e forense, strumenti più precisi per la ricostruzione del contributo metabolico ai percorsi che conducono dall'ideazione suicidaria al gesto letale.

2 OBIETTIVI

Il presente studio si propone di esplorare in ambito forense il nesso tra dismetabolismo glucidico e morte per suicidio, trasferendo sul terreno tanatologico le evidenze cliniche ed epidemiologiche che hanno identificato nella disregolazione del metabolismo del glucosio un fattore di rischio indipendente per comportamento suicidario. La letteratura internazionale, infatti, documenta in modo sempre più consistente l'associazione tra alterazioni glico-metaboliche, incremento del rischio di ideazione e comportamenti suicidari e peggior esito psichiatrico nei soggetti viventi; tuttavia, tali dati derivano quasi esclusivamente da studi prospettici o trasversali su popolazioni cliniche, mentre risultano pressoché assenti evidenze post-mortem dirette, standardizzate e riproducibili sul profilo glico-metabolico di soggetti che hanno portato a compimento il gesto suicidario. Da questa lacuna epistemologica discende l'obiettivo principale del lavoro: confrontare i profili glico-metabolici di soggetti deceduti per suicidio con quelli di soggetti deceduti per cause naturali, mediante l'impiego di due marcatori di consolidata affidabilità in ambito forense: l'emoglobina glicata (HbA1c) su sangue periferico, quale indicatore integrato dell'assetto glicemico nelle settimane precedenti il decesso, e il valore di Traub nell'umor vitreo (somma delle concentrazioni di glucosio e lattato, espressa in mg/dL), quale stima indiretta ma validata della glicemia perimortale. In questa prospettiva, il confronto biochimico è concepito non come ausilio meramente descrittivo, ma come strumento diretto, standardizzabile e suscettibile di applicazione nella lettura *post-mortem* del possibile contributo del dismetabolismo glucidico alla vulnerabilità suicidaria.

In quanto studio preliminare, l'obiettivo operativo è anzitutto quello di verificare se nei soggetti deceduti per suicidio si delinei un profilo glico-metabolico globalmente meno favorevole rispetto ai controlli per morte

naturale; in parallelo, il lavoro mira a valutare la robustezza tecnica e l'utilità interpretativa dell'impiego combinato di HbA1c e valore di Traub nel contesto tanatologico, così da fondare, su basi metodologiche solide, successivi studi condotti su casistiche più ampie e disegni analitici più complessi.

La valenza traslazionale di tale approccio è duplice. Sul versante clinico-preventivo, eventuali segnali coerenti potrebbero rafforzare la razionalità di una sorveglianza sistematica dell'assetto glicometabolico nelle popolazioni ad alto rischio suicidario. Sul versante medico-legale, l'integrazione mirata di questi marcatori nei protocolli autoptici dei decessi a possibile natura autolesiva potrebbe contribuire a una più accurata ricostruzione dei fattori di vulnerabilità, a una riduzione del rischio di sottostima di componenti metaboliche rilevanti e a una maggiore robustezza nella determinazione della causa di morte.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Disegno dello studio

Lo studio adotta un disegno retrospettivo caso–controllo ed è stato condotto presso la Sezione di Medicina Legale del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università degli Studi di Foggia, costruito su una casistica di autopsie giudiziarie eseguite secondo protocolli uniformi e standardizzati. Il disegno è stato selezionato per massimizzare l'utilizzo di campioni e dati autoptici già disponibili senza interferire con l'*iter* necroscopico, per affrontare un esito relativamente infrequente (suicidio) con controlli comparabili contenendo *bias* di selezione e fattori di confondimento, nonché per mantenere condizioni preanalitiche omogenee (PMI 24–72 ore; refrigerazione cadaverica a 4 °C) indispensabili alla misurazione affidabile dei marcatori post-mortali (HbA1c, valore di Traub).

3.2 Criteri di inclusione

Sono stati inclusi nello studio i soggetti che soddisfacevano simultaneamente le seguenti condizioni:

1. Età ≥ 18 anni.
2. Integrità corporea sufficiente a consentire il prelievo standardizzato di sangue periferico e umor vitreo.
3. Intervallo post-mortale (Post-mortem interval, PMI) compreso tra 24 e 72 ore, periodo considerato idoneo per la conservazione dei metaboliti di interesse secondo la letteratura tanatobiochimica.
4. Refrigerazione a 4 °C dalla presa in carico fino all'esecuzione dell'autopsia, condizione indispensabile per ridurre la glicolisi post-mortale e preservare la stabilità chimica dei campioni.

3.3 Criteri di esclusione

Sono stati esclusi i soggetti che presentavano una o più delle seguenti condizioni:

1. Stato avanzato di decomposizione cadaverica avanzata o evidente contaminazione microbica, condizioni incompatibili con l'affidabilità analitica.
2. Causa di morte violenta eteroindotta o accidentale (omicidio, incidente stradale, trauma maggiore) o intossicazione acuta da sostanze psicoattive o farmaci, al fine di evitare interferenze metaboliche aspecifiche sui parametri glicemici.
3. Campioni biologici insufficienti, contaminati o non conservati adeguatamente secondo i protocolli standard (temperatura di refrigerazione, tempi di prelievo e stoccaggio).

3.4 Campione di studio

Nel gruppo caso sono stati inclusi tutti i decessi per suicidio che soddisfacevano integralmente i criteri di inclusione predefiniti, al fine di minimizzare il *bias* di selezione. Il gruppo controllo è stato costruito a partire da un *sampling frame* numericamente più ampio di decessi per cause naturali; tale bacino è stato filtrato applicando identici vincoli preanalitici e criteri di comparabilità (eventi letali a rapida insorgenza, non preceduti da ricovero prolungato e/o con degenza breve non terapeuticamente rilevante). Per ogni caso è stato selezionato un controllo 1:1, appaiato per sesso e classe d'età, al fine di massimizzare la comparabilità e contenere il *bias* di selezione. In presenza di più candidati idonei per un medesimo caso, il controllo è stato scelto selezione casuale senza sostituzione, in modo da preservare indipendenza del campione e la riproducibilità del processo di campionamento.

Il campione definitivo di studio ha compreso un campione di 40 soggetti, ripartiti in due gruppi:

- Gruppo caso: 20 soggetti deceduti per suicidio.
- Gruppo controllo: 20 soggetti deceduti per cause naturali.

Le cause/modalità di morte sono state classificate secondo ICD-11 (*International Classification of Diseases, 11th Revision*), come di seguito elencato. Le modalità di suicidio del gruppo caso sono state codificate mediante post-coordinazione del codice meccanismo (PC - '*Intentional self-harm*') con l'estensione XE97V ('*person intended to die*').

Modalità di suicidio – Gruppo caso (ICD-11; n =20)

- Impiccamento — PC71 & XE97V (*Intentional self-harm by hanging; person intended to die*): 5/20 (25%)
- Ferite da taglio — PC53 & XE97V (...*by sharp object*): 4/20 (20%)
- Arma da fuoco — PC50 & XE97V (...*by projectile from firearm*): 3/20 (15%)
- Precipitazione dall'alto — PC31 & XE97V (...*by fall or jump from a height ≥ 1 m*): 3/20 (15%)
- Annegamento — PC60 & XE97V (...*by drowning/submersion*): 2/20 (10%)
- Asfissia meccanica da sacchetto di plastica — PC70 & XE97V (...*by suffocation from object covering mouth/nose*): 1/20 (5%)
- Autostrangolamento — PC72 & XE97V (...*by strangulation*): 1/20 (5%)
- Intossicazione da monossido di carbonio — PD02 & XE97V (...*by exposure to carbon monoxide*): 1/20 (5%)

Cause di morte – Gruppo controllo (ICD-11; n =20)

- Infarto acuto del miocardio — BA41 (*Acute myocardial infarction*): 5/20 (25%)
- Ictus ischemico — 8B11 (*Cerebral ischaemic stroke*): 3/20 (15%)
- Ictus emorragico — 8B00 (*Intracerebral haemorrhage*): 2/20 (10%)
- Emorragia subaracnoidea aneurismatica— ICD-11: 8B01.0 (*Aneurysmal subarachnoid haemorrhage*): 1/20 (5%)
- Tromboembolia polmonare acuta — BB00.0 (*Acute pulmonary thromboembolism*): 3/20 (15%)
- Dissecazione aortica — BD50.1 (Ascending aorta dissection not beyond arch) e BD50.2 (*Descending aorta dissection and distal propagation*): 2/20 (10%).
- Aritmia cardiaca fatale — BC64 (Sudden arrhythmic death syndrome): 2/20 (10%)
- Ischemia mesenterica arteriosa acuta — DD30.1 (*Acute mesenteric arterial ischaemia*): 1/20 (5%).
- Shock anafilattico da puntura di imenottero — 4A85.30 (*Systemic allergic reaction due to Hymenoptera venom*): 1/20 (5%)

3.5 Prelievi biologici

Il materiale biologico e le informazioni sono stati acquisiti nell'ambito dell'attività autoptica routinaria: l'indagine ha impiegato aliquote di sangue periferico e umor vitreo prelevate secondo procedure operative standard, con utilizzo della relativa documentazione, senza modificare tempi, sequenze o modalità dell'iter necroscopico.

Il sangue venoso periferico è stato prelevato preferenzialmente dalla vena femorale mediante puntura diretta; in alternativa, dalla vena succlavia. Per ciascun soggetto sono stati raccolti ≥ 10 mL in provette con EDTA come anticoagulante, immediatamente refrigerati a 4 °C fino all'analisi dell'emoglobina glicata (HbA1c).

L'umor vitreo è stato aspirato bilateralmente dal corpo vitreo con siringa sterile monouso (ago 18–20 G), evitando contaminazioni ematiche. Il volume minimo accettabile per l'analisi era 1,5 mL per bulbo oculare (≈ 3 mL complessivi per soggetto). I campioni sono stati raccolti in contenitori in polipropilene sigillabili e refrigerati a 4 °C fino alla successiva analisi biochimica.

Tutti i prelievi sono stati eseguiti prima dell'apertura dei distretti toraco-addominali, al fine di minimizzare la contaminazione crociata e preservare la qualità pre-analitica dei campioni.

3.6 Analisi biochimiche

I parametri considerati sono stati:

- Emoglobina glicata (HbA1c) nel sangue periferico, quale indicatore affidabile del profilo glicemico medio nei 2–3 mesi antecedenti il decesso e di consolidato utilizzo anche in ambito forense, per la relativa stabilità ai processi glicolitici post-mortali [58,59]

Il dosaggio è stato effettuato mediante cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC), secondo il sistema di riferimento

dell'*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC), in accordo con gli standard internazionali di misura della HbA1c. [60,61].

- Glucosio e lattato nell'umor vitreo, determinati mediante metodica enzimatica spettrofotometrica (NAD/NADH) su analizzatore automatico di chimica clinica. Il valore di Traub è stato calcolato come somma delle concentrazioni intravitreali di glucosio e lattato espressi in mg/dL.
- Valore di Traub = Glucosio (mg/dL) + Lattato (mg/dL)

Tale valore è stato impiegato come stima della glicemia perimortem, in linea con quanto consolidato nella letteratura forense [60-62].

3.7 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta mediante il software JASP (versione 0.95.4).

Le variabili quantitative sono state descritte attraverso media, deviazione standard e range (valori minimo-massimo). La normalità delle distribuzioni è stata verificata con Shapiro–Wilk (separatamente per casi e controlli) e l'omoscedasticità (omogeneità delle varianze) con il test di Brown–Forsythe.

In presenza di normalità e omoscedasticità, il confronto tra gruppi per HbA1c, glucosio intravitreale, lattato intravitreale e valore di Traub è stato condotto utilizzando il t-test di Student a due code per campioni indipendenti. Poiché il glucosio intravitreale non risultava compatibile con una distribuzione normale nel gruppo dei casi (test di Shapiro–Wilk, $p < 0,05$), il confronto tra casi e controlli è stato effettuato mediante test di Mann–Whitney U.

Poiché l'intervallo post-mortale (PMI) non presentava distribuzione normale (Shapiro–Wilk $p < 0.05$), le associazioni tra l'intervallo post-mortale (PMI) e i principali parametri post-mortali (HbA1c, glucosio intravitreale, lattato intravitreale e Traub) sono state valutate mediante correlazione bivariata non parametrica (Spearman's ρ).

La comparabilità del PMI tra casi e controlli è stata verificata preliminarmente con Mann–Whitney U.

La soglia di significatività è stata fissata a $p < 0,05$ (bilaterale).

La selezione dei test è stata guidata dalle proprietà distributive delle variabili (normalità e varianza), con l'obiettivo di garantire robustezza, attendibilità e coerenza metodologica rispetto al disegno caso–controllo.

3.8 Esami tossicologici e dati anamnestici

Nell'ambito dell'autopsia giudiziaria, gli esami tossicologici sono stati eseguiti in aderenza ai quesiti dell'Autorità Giudiziaria e alle specifiche circostanze del decesso. In tale cornice, lo screening è stato effettuato in tutti i soggetti del gruppo caso (20/20) e in un sottoinsieme consecutivo del gruppo controllo (8/20), quando richiesto ai fini di giustizia. Le determinazioni sono state condotte su sangue periferico e, se disponibili, umor vitreo e/o urine, mediante immunoanalisi di screening con conferma cromatografica (GC–MS/LC–MS/MS) secondo SOP interne e metodi accreditati. La finalità è stata forense: i test non sono stati pianificati ad hoc per lo studio ma eseguiti nell'interesse dell'accertamento giudiziario; i risultati tossicologici sono stati riportati a soli fini descrittivi e non hanno inciso sulla selezione dei soggetti, sul matching o sull'analisi inferenziale. I dati anamnestici sono stati ricavati esclusivamente dalla documentazione giudiziaria disponibile (atti di PG, certificazioni sanitarie, referti), in quanto pertinente al mandato dell'Autorità Giudiziaria. Nel gruppo caso, informazioni clinico-psichiatriche documentate erano presenti in 3/20

(15%) soggetti (tutti con disturbo depressivo maggiore in trattamento; 1/3 con pregresso tentativo di suicidio). Nel gruppo controllo, la ricostruzione anamnestica è risultata frammentaria e non sistematica in relazione alle caratteristiche dei singoli procedimenti; in assenza di dati esaustivi pertinenti, la variabile è stata codificata come non disponibile (ND).

4. RISULTATI

4.1. Analisi descrittiva e confronto tra gruppi

Come riportato in Tabella 1 (*Tab. 1*), il campione oggetto di studio era costituito da 40 soggetti, equamente suddivisi tra gruppo caso ($n = 20$, decessi per suicidio) e gruppo controllo ($n = 20$, decessi per cause naturali). La distribuzione per genere risultava analoga nei due gruppi (13 maschi e 7 femmine in ciascun gruppo).

L'età media dei soggetti del gruppo caso era di 47.15 ± 12.36 anni (media $\pm$ DS), mentre quella del gruppo controllo era di 53.60 ± 10.95 anni (media $\pm$ DS).

L'intervallo post-mortale (PMI) presentava valori compresi tra 24 e 72 ore, con valori mediani rispettivamente di 39.8 ore nel gruppo caso e 42.6 ore nel gruppo controllo.

Il confronto tra i gruppi in relazione all'intervallo post-mortale (PMI) non ha evidenziato differenze significative (Mann-Whitney $U = 197.5$, $p = 0.957$) (*Tab 2*). Tale risultato ha confermato l'omogeneità temporale del campione e la sua comparabilità tra i gruppi e ha consentito di escludere il PMI come potenziale fattore confondente nell'interpretazione delle differenze biochimiche osservate.

Descriptive Statistics

Descriptive Statistics

	Eta'		PMI_ore		HbA1c_%		Glucosio_vitreale_mg_dL		Lattato_vitreale_mg_dL		Traub_valore_mg_dL	
	Caso	Controllo	Caso	Controllo	Caso	Controllo	Caso	Controllo	Caso	Controllo	Caso	Controllo
Valid	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mean	47.15	53.60	39.80	42.55	6.030	5.285	22.84	12.88	88.54	91.54	111.4	104.4
Std. Deviation	12.36	10.95	12.62	16.16	0.466	0.351	19.02	8.706	30.34	28.80	30.93	26.20
Minimum	27.00	35.00	26.00	25.00	5.200	4.600	4.900	0.500	50.50	51.80	69.70	57.30
Maximum	68.00	72.00	65.00	72.00	6.700	5.800	91.40	29.30	166.1	140.2	186.1	159.3

Tab. 1

Independent Samples T-Test

Independent Samples T-Test

	U	df	p	Rank-Biserial Correlation	SE Rank-Biserial Correlation
PMI_ore	197.5		.957	0.012	0.183

Note. For the Mann-Whitney test, effect size is given by the rank biserial correlation.

Note. Mann-Whitney U test.

Tab. 2

L'analisi descrittiva dei parametri biochimici post-mortali (*Tab. 3*) ha evidenziato un profilo glicometabolico globalmente più elevato nel gruppo caso rispetto al gruppo controllo (*Tab. 3*).

Alcune variabili quantitative (HbA1c, lattato intravitreale, Traub) hanno mostrato distribuzione compatibile con la normalità (Shapiro-Wilk $p > 0.05$) e omogeneità delle varianze (Brown-Forsythe $p > 0.05$), giustificando l'uso del t-test per campioni indipendenti.

Di contro, il glucosio intravitreale non risultava compatibile con una distribuzione normale nel gruppo "caso" (test di Shapiro-Wilk, $p < 0,05$); pertanto, il confronto tra gruppi è stato effettuato mediante test di Mann-Whitney U (*Tab. 5*).

L'emoglobina glicata (HbA1c) ha mostrato valori medi significativamente ($p < 0.05$) superiori nei soggetti deceduti per suicidio ($6.03 \pm 0.46\%$) rispetto al gruppo controllo ($5.28 \pm 0.35\%$) (*Tab. 4*).

Analogamente, le concentrazioni intravitreali di glucosio risultavano più elevate (22.84 ± 19.02 mg/dL) nel gruppo caso rispetto al gruppo controllo (12.88 ± 8.70 mg/dL) (*Tab. 5*), con una differenza statisticamente significativa ($p < 0.05$; *Tab. 5*).

Per contro, le concentrazioni di lattato intravitreale si sono dimostrate lievemente maggiori nel gruppo controllo (91.54 ± 28.80 mg/dL) rispetto al gruppo caso (88.54 ± 30.34 mg/dL), pur senza raggiungere la significatività statistica ($p > 0.05$; *Tab. 6*).

Il valore di Traub — calcolato come somma di glucosio e lattato vitreali — ha mostrato una differenza non statisticamente significativa, ma direzionalmente coerente con le dinamiche osservate per i singoli metaboliti, risultando mediamente superiore nei soggetti suicidari (111.4 ± 30.9 mg/dL) rispetto ai controlli (104.4 ± 26.2 mg/dL) (Tab. 7).

Nel complesso, i risultati quantitativi indicano una tendenza coerente verso un profilo glicometabolico più elevato nei soggetti suicidari, caratterizzato da un aumento simultaneo di HbA1c e glucosio vitreale, con un valore di Traub lievemente superiore e una concentrazione di lattato comparabile a quella dei controlli.

Tale configurazione non autorizza inferenze diagnostiche ma suggerisce, con la cautela dovuta alla numerosità e alla variabilità, un assetto glicometabolico mediamente meno favorevole nei soggetti con esito suicidario. Ulteriori approfondimenti sono necessari per chiarire la portata clinico-forense di tale differenza.

Descriptive Statistics

Descriptive Statistics

	Eta'		PMI_ore		HbA1c_%		Glucosio_vitreale_mg_dL		Lattato_vitreale_mg_dL		Traub_valore_mg_dL	
	Caso	Controllo	Caso	Controllo	Caso	Controllo	Caso	Controllo	Caso	Controllo	Caso	Controllo
Median	48.50	52.50	37.00	41.50	6.050	5.300	19.00	11.15	81.35	84.75	101.3	104.2
Mean	47.15	53.60	39.80	42.55	6.030	5.285	22.84	12.88	88.54	91.54	111.4	104.4
Std. Deviation	12.36	10.95	12.62	16.16	0.466	0.351	19.02	8.706	30.34	28.80	30.93	26.20
Skewness	-0.166	0.108	0.553	0.603	-0.298	-0.234	2.687	0.214	0.892	0.316	0.858	0.231
Std. Error of Skewness	0.512	0.512	0.512	0.512	0.512	0.512	0.512	0.512	0.512	0.512	0.512	0.512
Kurtosis	-1.210	-0.906	-0.956	-0.772	-1.107	-0.807	8.977	-1.225	0.680	-1.013	0.260	-0.190
Std. Error of Kurtosis	0.992	0.992	0.992	0.992	0.992	0.992	0.992	0.992	0.992	0.992	0.992	0.992
Shapiro-Wilk	0.949	0.968	0.904	0.889	0.949	0.965	0.725	0.937	0.936	0.929	0.935	0.979
P-value of Shapiro-Wilk	.355	.722	.049	.026	.352	.647	< .001	.210	.200	.148	.191	.926
Minimum	27.00	35.00	26.00	25.00	5.200	4.600	4.900	0.500	50.50	51.80	69.70	57.30
Maximum	68.00	72.00	65.00	72.00	6.700	5.800	91.40	29.30	166.1	140.2	186.1	159.3

Tab. 3

Independent Samples T-Test

	t	df	p
HbA1c_%	5.711	38	< .001

Note. Student's t-test.

Tab. 4

Independent Samples T-Test

Independent Samples T-Test

	U	df	p
Glucosio_vitreale_mg_dL	278.0		.036

Note. Mann-Whitney U test.

Tab. 5

Independent Samples T-Test

	t	df	p
Lattato_vitreale_mg_dL	-0.321	38	.750

Note. Student's t-test.

Tab. 6

Independent Samples T-Test

	t	df	p
Traub_valore_mg_dL	0.767	38	.448

Note. Student's t-test.

Tab. 7

4.2. Correlazione tra intervallo post-mortale (PMI) e parametri biochimici

Al fine di valutare l'influenza del tempo post-mortale (PMI) sull'andamento dei principali parametri biochimici, è stata condotta un'analisi di correlazione bivariata tra l'intervallo post-mortale e le variabili quantitative considerate (HbA1c, glucosio, lattato e valore di Traub).

Poiché il PMI non mostrava una distribuzione normale al test di Shapiro-Wilk ($p < 0.05$; *Tab. 3*), le correlazioni sono state stimate mediante il coefficiente di Spearman (ρ), che consente di misurare la forza e la direzione della relazione monotona tra le variabili indipendentemente dalla normalità della distribuzione.

Le analisi hanno mostrato quanto segue:

- **PMI - lattato intravitreale:** correlazione positiva significativa ($\rho = 0.719$, $p < 0.001$), indicativa di un marcato incremento progressivo del lattato con l'aumentare dell'intervallo post-mortale (*Tab. 8*).
- **PMI – glucosio intravitreale:** correlazione negativa significativa ($\rho = -0.537$, $p < 0.001$; *Tab. 9*), coerente con la degradazione del glucosio post-mortale.
- **PMI - valore di Traub:** correlazione positiva significativa ($\rho = 0.553$, $p = < 0.001$), suggestiva dell'incremento di tale parametro al crescere dell'intervallo post-mortale (*Tab. 10*).
- **PMI – HbA1c:** assenza di correlazione significativa (Spearman $\rho = 0.063$; $p = 0.7$), a conferma dell'affidabilità dell'HbA1c come marker retrospettivo stabile dell'omeostasi glicemica *ante-mortem* (*Tab. 11*).

Nel complesso, i risultati ottenuti confermano la cinetica tanatobiochimica attesa e consolidata nella letteratura forense: diminuzione del glucosio vitreale e incremento del lattato e del valore di Traub con l'aumentare del PMI, a fronte della stabilità della HbA1c, che appare sostanzialmente indipendente dal PMI, a sostegno del suo valore diagnostico retrospettivo.

Correlation

Spearman's Correlations

		Spearman's rho	p
PMI_ore	- Lattato_vitreale_mg_dL	0.719	< .001

Tab. 8

Correlation

Spearman's Correlations

			Spearman's rho	p
PMI_ore	-	Glucosio_vitreale_mg_dL	-0.537***	< .001

* p < .05, ** p < .01, *** p < .001

Tab.9

Correlation

Spearman's Correlations

			Spearman's rho	p
PMI_ore	-	Traub_valore_mg_dL	0.553	< .001

Tab. 10

Correlation

Spearman's Correlations

			Spearman's rho	p
PMI_ore	-	HbA1c_%	0.063	.700

Tab. 11

4.3 Esiti tossicologici e risultanze anamnestiche.

Gli esami tossicologici, eseguiti su mandato dell'Autorità Giudiziaria e nell'ambito della routinaria prassi necroscopica, sono stati effettuati in 20/20 soggetti del gruppo caso e in 8/20 soggetti del gruppo controllo. In entrambi i gruppi si è riscontrata negatività per alcol e sostanze stupefacenti. È stata invece rilevata positività alle benzodiazepine, a concentrazioni non letali, in 5/20 (25%) casi e in 1/8 (12,5%) controlli sottoposti a test. Tali accertamenti sono stati eseguiti per finalità di giustizia e sono qui riportati a fini descrittivi.

Per quanto concerne i dati anamnestici, la documentazione psichiatrica era disponibile in modo esaustivo in 3/20 (15%) soggetti del gruppo caso (tutti con disturbo depressivo maggiore in trattamento; 1/3 con pregresso tentativo di suicidio). Nel gruppo controllo, la ricostruzione anamnestica è risultata frammentaria e non sistematizzabile; in assenza di dati pertinenti esaustivi, la variabile è stata codificata come non disponibile (ND).

5. DISCUSSIONE

La struttura del campione—comparabile per età, sesso e intervallo post-mortale (PMI)—consente di fondare l'interpretazione su basi metodologiche robuste, requisito essenziale in tanatobiochimica, dove fattori ambientali e temporali possono alterare significativamente la composizione dei liquidi biologici e generare artefatti interpretativi [63, 65]. In questo quadro, la comparabilità pre-analitica tra i sottogruppi non è un adempimento formale, ma la condizione per attribuire con maggiore verosimiglianza le differenze osservate a caratteristiche biologiche dei soggetti e non a interferenze di contesto o di processo [65, 66]. L'analisi integrata dei marcatori mostra, nei deceduti per suicidio, un profilo glicometabolico tendenzialmente meno favorevole: valori di HbA1c significativamente più elevati e scostamenti coerenti per direzione dei parametri vitreali (glucosio maggiore, Traub lievemente più alto), a fronte di una significatività non uniforme per tutti gli analiti. La convergenza tra un indicatore a lento turnover (HbA1c) e marcatori più sensibili allo stato peri-mortale (glucosio/lattato vitrei e Traub) è compatibile, in termini fisiopatologici, con un dismetabolismo subclinico o con uno stress metabolico protratto, senza implicare di per sé un quadro diabetico manifesto. [58, 67-69].

Resta imprescindibile, tuttavia, una cautela interpretativa proporzionata al disegno caso-controllo retrospettivo e alla numerosità contenuta. Variabili

non completamente osservabili in ambito post-mortale—temperatura ambientale, durata della fase agonica, stato nutrizionale, terapie prossime al decesso—possono modulare in misura non trascurabile le concentrazioni di glucosio e lattato, nonché la loro somma (valore di Traub), introducendo eterogeneità residua non interamente controllabile [65, 66, 70]. Più che “limiti”, tali aspetti costituiscono caratteristiche intrinseche della tanatobiologia applicata, disciplina al crocevia tra fisiologia, patologia e tanatologia sperimentale, che richiede una lettura dei dati integrata e rigorosamente contestualizzata.

Alla luce di ciò, la discussione dei risultati adotta un impianto multidimensionale: i singoli parametri - HbA1c, glucosio, lattato e Traub - vengono esaminati per proprietà chimico-fisiologiche, stabilità post-mortale e valore informativo forense, nell’ottica di costruire un modello interpretativo integrato capace di collegare dati biochimici post-mortali con plausibili condizioni metaboliche preesistenti favorenti il gesto suicidario. Tale approccio non sostituisce il giudizio e la valutazione clinico-psichiatrica del fenomeno, ma intende creare un ponte metodologico tra biochimica post-mortale e interpretazione psichiatrico-forense del rischio suicidario. In tal senso, si richiameranno a fini contestuali altri determinanti indipendenti del rischio suicidario ampiamente consolidati in ambito clinico che la pratica forense può talora esplorare retrospettivamente in misura parziale. Tali fattori, non qualificati sistematicamente nel nostro campione di studio, offrono una cornice interpretativa entro cui leggere con prudenza i risultati biochimici osservati mantenendo l’analisi allineata alla letteratura clinico-psichiatrica [18, 70-73].

5.1 Il valore di Traub: significato biochimico, applicazioni forensi e cautele interpretative

Il valore di Traub rappresenta parametro storico e consolidato nella diagnostica *post-mortem* del metabolismo glucidico, ideato nel 1969 da Traub per stimare indirettamente lo stato glicemico ante-mortem attraverso la somma delle concentrazioni di glucosio e lattato nei liquidi extracellulari. [74,75]. L'assunto teorico su cui si fonda è di natura stechiometrica: durante la glicolisi anaerobia che si instaura immediatamente dopo il decesso, in seguito all'interruzione dell'apporto di ossigeno e alla cessazione del metabolismo ossidativo, ogni molecola di glucosio viene convertita in due molecole di acido lattico, determinando un equilibrio teorico tra la riduzione del primo e l'aumento del secondo. Ne deriva che, in condizioni ideali, la somma delle due concentrazioni (Traub sum = glucosio [mg/dL] + lattato [mg/dL]) dovrebbe mantenersi pressoché costante dopo il decesso, riflettendo indirettamente lo stato glicemico terminale del soggetto fino a 105 ore dopo la morte [76]. Tale principio ha trovato ampio riscontro nella letteratura forense e rappresenta ancor oggi un riferimento interpretativo nella valutazione dei dismetabolismi glucidici ad esito fatale [68].

Nel corso dei decenni, il valore di Traub è stato applicato a diverse matrici biologiche, [77] ma l'umor vitreo si è progressivamente imposto come il substrato analitico di elezione. La sua peculiare collocazione anatomica protetta nella camera posteriore del bulbo oculare – isolata dai processi putrefattivi sistemici e scarsamente permeabile ai microrganismi e alle contaminazioni ematiche – garantisce una stabilità chimico-fisica superiore rispetto al sangue o ad altri fluidi corporei. Tale isolamento, unito alla composizione prevalentemente acquosa (oltre il 98%) e alla scarsa attività enzimatica, preserva l'integrità dei metaboliti anche a distanza di molte ore dal decesso, rendendo l'umor vitreo una matrice ideale per lo studio quantitativo delle variazioni post-mortali e per la ricostruzione del profilo metabolico peri- e antemortem [67, 78-82].

Diversi autori hanno dimostrato che le concentrazioni di glucosio nell'umor vitreo rispecchiano in modo proporzionale e prevedibile i livelli plasmatici

ante-mortem, con un rapporto di corrispondenza generalmente compreso tra il 50% e l'85%. Parallelamente, le concentrazioni di lattato aumentano progressivamente nelle prime 24–36 ore successive al decesso, fino al raggiungimento di un plateau metabolico relativamente stabile, che riflette l'esaurimento del substrato glicolitico e la cessazione dell'attività enzimatica residua. Questa dinamica, tuttavia, non sarebbe esclusivamente dipendente dal tempo post-mortale (PMI), ma è modulata da numerose variabili biologiche e ambientali: temperatura ambientale, durata dell'agonia, riserve di glicogeno epatico e muscolare, eventuali stati patologici preesistenti (come neoplasie, sepsi, insufficienza respiratoria o abuso alcolico), nonché dalle condizioni analitiche e di conservazione del campione [63,83,84]. Per tale motivo, la capacità del Traub di stimare accuratamente lo stato glicemico ante-mortem risente di numerosi limiti intrinseci e diminuisce oltre un certo intervallo temporale, pur mantenendo una buona affidabilità come indicatore qualitativo entro le prime 72 ore dal decesso.

Le evidenze disponibili convergono nel qualificare il valore di Traub non già come indicatore diagnostico autosufficiente del dismetabolismo glucidico; la sua interpretazione è raccomandata congiuntamente a marcatori *time-independent* quali HbA1c, che ancorano lo stato glicometabolico ante-mortem con maggiore robustezza [63, 64; 85]. In questa prospettiva, l'approccio combinato adottato nel presente studio (HbA1c + Traub): HbA1c è allineato alle buone pratiche della tanatobiologia biochimica contemporanea: HbA1c fornisce un indice retrospettivo stabile e standardizzabile, mentre il valore di Traub aggiunge informazioni perimortali utili, a condizione che si operi entro PMI contenuti e con variabili preanalitiche omogenee [59,86,87].

Nel presente studio, l'imposizione di una stretta finestra temporale (PMI 24–72 h) ha consentito di focalizzare l'analisi nell'intervallo in cui il Traub mantiene una sostanziale affidabilità operativa, attenuando l'effetto del

tempo sui singoli analiti e migliorando, per tale via, la robustezza interpretativa del pannello combinato.

Nel presente studio si è osservato, in entrambi i gruppi, un incremento significativo del lattato intravitale con l'aumentare dell'intervallo post-mortale (PMI), accompagnato da una riduzione speculare e parimenti significativa del glucosio. Tale andamento, ampiamente documentato in tanatobiochimica, conferma la coerenza con il modello glicolitico post-mortale e la buona qualità preanalitica del campione analizzato.

Nonostante la dipendenza temporale dei singoli analiti, la somma di glucosio e lattato (valore di Traub) ha mostrato nel nostro campione una correlazione positiva più contenuta con il PMI ($\rho = 0.553$, $p = 0.001$) rispetto a quella del lattato ($\rho = 0.719$, $p < 0.001$) e di direzione opposta rispetto al glucosio ($\rho = -0.537$, $p < 0.001$). Tale differenza nella forza delle associazioni suggerisce un meccanismo di compensazione parziale tra il consumo di glucosio e l'accumulo del lattato, che determina un effetto di stabilizzazione relativa del valore di Traub nelle prime fasi post-mortali.

In altri termini, stando a tali evidenze, la somma dei due metaboliti sembrerebbe mitigare l'impatto del tempo post-mortale sulle singole concentrazioni, mantenendosi entro un intervallo di variabilità fisiologicamente coerente almeno fino a 72 ore dal decesso.

Sotto il profilo forense, questa relativa stabilità attribuisce al Traub un valore pratico non trascurabile, consentendo di distinguere con maggiore affidabilità le alterazioni metaboliche terminali da quelle più tardive. Tuttavia, la sua attendibilità diagnostica resta condizionata da variabili pre-mortem e analitiche — in particolare il PMI, la temperatura ambientale e la durata della fase agonica — che possono alterarne sensibilmente l'interpretazione. [88,89]

Il confronto tra il gruppo dei soggetti deceduti per suicidio e quello dei controlli ha evidenziato un incremento statisticamente significativo delle concentrazioni di emoglobina glicata (HbA1c) e di glucosio intravitale

nei primi, mentre le differenze osservate per il lattato e per il valore di Traub non hanno raggiunto la significatività statistica.

Nel complesso, i risultati ottenuti confermano la validità del valore di Traub come parametro integrativo del metabolismo glucidico post-mortale, ma ne evidenziano anche i limiti interpretativi. Il suo impiego isolato, come indicatore diagnostico di dismetabolismo glucidico peri-mortem non è raccomandabile. È invece preferibile un approccio multidimensionale che combini il Traub con marcatori più stabili e specifici - in primis la HbA1c - per ricostruire con maggiore affidabilità il profilo glicometabolico premortale e le sue possibili correlazioni con il gesto suicidario.

5.2 Glucosio e lattato intravitreali: dinamiche post-mortali e correlazioni con l'intervallo post-mortale (PMI)

Nell'umor vitreo, compartimento relativamente isolato e stabile, le concentrazioni di glucosio e lattato riflettono con buona sensibilità le prime trasformazioni metaboliche successive al decesso [90,91].

Dopo l'arresto circolatorio, la glicolisi anaerobia residua comporta consumo di glucosio e accumulo di lattato con cinetiche condizionate da PMI, temperatura, integrità tissutale e fase agonica. [70; 92].

Nel presente studio, le correlazioni confermano tale modello: lattato intravitreale in aumento con il PMI ($\rho = 0.719$; $p < 0.001$) e glucosio in diminuzione ($\rho = -0.537$; $p < 0.001$), delineando un profilo temporale riproducibile e statisticamente robusto. Evidenze analoghe sono riportate da Madea & Rödiger [66], Mihailovic Z [93] e da Bertaso A et al [69], i quali hanno dimostrato un'attendibilità tanatocronologica della concertazione intravitreale di lattato entro le prime 48–72 ore dal decesso.

Resta, tuttavia, una variabilità interindividuale della concentrazione di lattato non interamente spiegata dal solo PMI - verosimilmente legata a ipossia, shock terminale e iperattivazione catecolaminergica - che impone

cautela interpretativa nella ricostruzione retrospettiva dell'epoca del decesso, anche per finestre di PMI molto strette. [65, 94].

Ne consegue che i dosaggi isolati di glucosio o lattato non sono indicatori assoluti dell'epoca della morte, ma componenti di modelli multivariati che includano variabili fisiche, ambientali e metaboliche [88].

In questa cornice, l'integrazione con marcatori *time-independent* (es. HbA1c) e con indici compositi (es. valore di Traub) aiuta a disambiguare le modificazioni tempo-dipendenti da quelle coerenti con uno stato glicometabolico preesistente, offrendo una lettura più sistemica del metabolismo terminale. La coppia glucosio–lattato svolge quindi una duplice funzione: calibrazione tanatocronologica entro finestre preanalitiche controllate e finestra biochimica - da interpretare con prudenza - sulle condizioni metaboliche che possono interagire con la vulnerabilità al gesto suicidario.

5.3 L'emoglobina glicata post-mortale: stabilità, significato e correlazioni con gli analiti vitreali.

L'emoglobina glicata (HbA1c) è un indicatore retrospettivo dell'omeostasi glucidica ante-mortem, poiché riflette l'esposizione cumulativa dell'emoglobina ai livelli plasmatici di glucosio nelle 8–12 settimane precedenti il decesso. Il marker origina dalla glicazione non enzimatica (irreversibile) della valina N-terminale della catena β dell'HbA, con cinetica proporzionale alla glicemia media [95,96].

A differenza dei metaboliti labili (es. glucosio e lattato intravitreali), l'HbA1c non risente della glicolisi post-mortale né delle fluttuazioni perimortali, mantenendo una buona stabilità nel contesto tanatologico [97]. Evidenze forensi sperimentali ne documentano l'affidabilità per più giorni post-mortem e anche in presenza di emolisi o iniziale decomposizione [59,65,75], sostenendone l'utilità come biomarcatore post-mortale stabile

per intercettare dismetabolismi non diagnosticati in vita e per validare analiti più tempo-dipendenti.

Nel nostro campione, la HbA1c è risultata lievemente ma significativamente più elevata nei soggetti deceduti per suicidio rispetto ai controlli ($6.03 \pm 0.46\%$ vs $5.28 \pm 0.35\%$; $p < 0.05$), pur rimanendo al di sotto della soglia diagnostica per diabete mellito ($\geq 6.5\%$, 48 mmol/mol) [98]. Tale differenza, sebbene non indichi un franco dismetabolismo glucidico, appare compatibile con uno stato di iperglicemia subclinica o di uno stress metabolico protratto. In termini fisiopatologici, un'attivazione cronica dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con ipercortisolemia—condizioni descritte in disturbi dell'umore e in contesti di stress prolungato—può indurre insulino-resistenza e un incremento modesto ma sistematico dell'HbA1c anche in assenza di diabete [72, 99, 100].

Coerentemente con la sua natura di marcatore a lento turnover, nel nostro studio l'HbA1c non ha mostrato associazione significativa con l'intervallo post-mortale (Spearman's $\rho = 0.063$; $p = 0.7$), a conferma della *time-independence* descritta in letteratura.

Sotto il profilo forense, l'emoglobina glicata riveste un duplice ruolo: diagnostico, consentendo il riconoscimento retrospettivo di dismetabolismi non noti in vita, e interpretativo, permettendo di distinguere alterazioni antecedenti al decesso da artefatti post-mortali grazie alla sua sostanziale indipendenza dal tempo post-mortale. In tale ottica, la lettura integrata con gli analiti vitreali consente di costruire un profilo glico-metabolico più coerente e informativo: l'HbA1c fornisce l'ancoraggio ante-mortem, mentre glucosio/lattato e la relativa somma di Traub qualificano l'assetto peri-/post-mortale entro finestre preanalitiche controllate (24-72 h). Questo approccio è oggi considerato buona pratica in tanatobiologia forense, dove marcatori relativamente stabili (HbA1c) e marcatori tempo-dipendenti (glucosio/lattato, Traub) vengono interpretati congiuntamente per

massimizzare l'accuratezza ricostruttiva dello stato glicometabolico e ridurre il rischio di misinterpretazione dei risultati. [59,67].

Accertata l'indipendenza della HbA1c dal tempo post-mortale (vieppiù se misurata entro 72 ore dal decesso), è utile collocare i nostri risultati all'interno di un quadro clinico-epidemiologico e metrologico condiviso, verificandone la congruenza con le soglie diagnostiche correnti e con gradienti età-dipendenti dell'analita documentati in letteratura. Occorre anzitutto precisare che nel nostro studio la diagnosi di diabete non è stata utilizzata come criterio di eleggibilità o di stratificazione: il focus conoscitivo ha riguardato il profilo glico-metabolico in sé, misurato su due scale temporali complementari: medio termine (HbA1c, 2–3 mesi) e perimortale (glucosio/lattato intravitreali e valore di Traub). Tale scelta riflette un principio operativo essenziale: lo status diagnostico non determina univocamente l'assetto glicemico medio—un soggetto con diabete ben controllato può presentare un'HbA1c nel range di normalità, mentre un soggetto privo di diagnosi formale può collocarsi in fascia prediabetica o presentare un dismetabolismo non ancora intercettato dai percorsi clinici standard. Ciò evita filtri potenzialmente distorsivi, particolarmente impattanti in un contesto autoptico a ricostruzione anamnestica spesso incompleta e consente di interrogare direttamente l'associazione tra dismetabolismo glucidico e decesso per suicidio.

Nelle coorti di popolazione composte da adulti senza diabete, l'HbA1c attorno ai 50 anni si colloca tipicamente fra ~5,1–5,4% ($\approx$ 32–36 mmol/mol) e mostra un gradiente età-dipendente di piccola entità ma statisticamente robusto ($\approx$ 0,01–0,02%/anno), documentato nel *Framingham Heart Study* e nella *National Health and Nutrition Examination Survey* [101,102]. Il profilo di riferimento consente di interpretare criticamente i nostri risultati: HbA1c più elevata nei casi (6.03%) rispetto ai controlli (5.28%) a fronte di un'età media inferiore nel gruppo caso (47.1 vs 53.6 anni). Considerato il gradiente atteso, la differenza osservata (+0.33%) eccede quanto

plausibilmente spiegabile dall'età e risulta più coerente con un peggiore controllo glicemico medio nei 2–3 mesi antecedenti il decesso. In termini nosografici, gli standard correnti collocano $<5.7\%$ come “normale”, $5.7–6.4\%$ come prediabete e $\geq 6.5\%$ come soglia diagnostica di diabete; nei pazienti con diabete i target sono personalizzati ma convergono verso $\leq 7.0\%$ [98]. Le nostre medie restano al di sotto della soglia diagnostica, mentre il gruppo caso ricade in un'area compatibile con iperglicemia cronica subclinica/prediabete, in linea con l'interpretazione sopra delineata. Benché non si possano escludere interferenze non misurate (come varianti emoglobiniche, anemia, emolisi [103], l'uniformità delle condizioni preanalitiche e analitiche, nonché l'assenza di *outlier* marcati e/o asimmetrie rilevanti nelle distribuzioni dell'HbA1c nei due gruppi, supportano l'interpretazione del delta osservato come segnale biologico reale, più che come artefatto metodologico.

Nel loro insieme, premessa metrologica, cornice epidemiologica e scelta metodologica rafforzano la lettura dei nostri risultati come verosimilmente indicativa di un dismetabolismo glucidico meno favorevole nel gruppo suicidario, non spiegato da differenze di PMI né dall'età, e coerente con gli standard diagnostici e con la tracciabilità analitica adottata.

In sintesi, nel perimetro del presente studio, l'HbA1c si conferma stabile, riproducibile e informativa sullo stato glicemico pregresso. Il modesto incremento osservato nel gruppo suicidario non consente inferenze causali, ma è compatibile con una maggiore vulnerabilità metabolica di fondo. Tali dati, di natura preliminare, richiedono conferma su campioni più ampi e con un controllo più stringente delle variabili cliniche/ambientali, al fine di definire con maggiore precisione la portata diagnostica e forense dell'HbA1c nella valutazione dei decessi a possibile eziologia suicidaria.

5.4. Suicidio completato: prospettiva forense, criticità ricostruttive e raccordo multidisciplinare

La letteratura scientifica converge nel qualificare i disturbi mentali – con precipuo riferimento ai disturbi dell’umore [104] e ai disturbi psicotici [105], come determinanti indipendenti del suicidio con gradienti modulati da diagnosi, età, genere e storia clinica. In tale prospettiva, studi di coorte confermano che il rischio assoluto cumulato di suicidio nei decenni successivi al primo contatto psichiatrico ospedaliero risulta stabilmente e sostanzialmente più elevato rispetto alla popolazione senza contatti specialistici, con stime nell’ordine del 2–8% a seconda della diagnosi (contro ~0,7% negli uomini e ~0,3% nelle donne senza contatti) nelle coorti con follow-up prolungato. [106-108]. Un driver altrettanto robusto è rappresentato dal pregresso tentativo di suicidio, che si conferma il predittore più potente di suicidio completato. [109].

Tali evidenze si allineano alle indicazioni dell’Organizzazione Mondiale della Sanità, che include la presa in carico dei disturbi mentali tra i pilastri delle strategie di prevenzione multimodale del suicidio [110-112].

Tuttavia, il quadro che emerge dai sistemi di sorveglianza indica con costanza che una quota rilevante dei suicidi avviene in assenza di una diagnosi psichiatrica formalmente documentata, con stime prossime a circa la metà dei soggetti deceduti per suicidio nelle serie disponibili [113-115]. In ambito forense, tale “area grigia” diagnostica si somma ai limiti intrinseci della ricostruzione retrospettiva (sottoregistrazione, frammentarietà dei percorsi di cura, bias testimoniali), cosicché anche in presenza di disturbo verosimilmente presente in vita la ricostruzione completa e sistematica è di rado conseguibile.

Nel nostro campione tale quadro trova puntuale conferma: dati anamnestici completi e documentati erano disponibili soltanto in 3/20 soggetti deceduti per suicidio (tutti con disturbo depressivo maggiore in trattamento; 1/3 con pregresso tentativo di suicidio), mentre negli altri casi la ricostruzione è risultata non sistematicamente perseguibile. Questa evidenza, più che rappresentare un limite contingente della singola indagine, riflette una

condizione strutturale dell'esame autoptico sul suicidio completato, che da un lato accresce il valore probatorio dei marcatori oggettivi, dall'altro esige prudenza interpretativa. In tale prospettiva, i marcatori glico-metabolici post-mortali devono essere letti in stretta correlazione con i principali determinanti clinici e contestuali del rischio, contribuendo - per quanto consentito dal post-mortem - alla costruzione di profili integrati di vulnerabilità, utili sia ai fini ricostruttivi sia, indirettamente, alla riflessione preventiva.

Ne derivano due implicazioni operative. In primo luogo, si configura la necessità di un approfondimento retrospettivo mirato, condotto in stretta interlocuzione con i curanti e con l'accesso più ampio possibile alla documentazione sanitaria, volto a ricostruire storia naturale del disturbo, aderenza e risposta terapeutica, così da ridurre il rischio di sovrainferenze e qualificare i principali determinanti clinici del rischio suicidario nel singolo caso. In secondo luogo, emerge l'opportunità—sviluppata nei paragrafi che seguono—di valorizzare, nell'ambito della patologia forense, quei determinanti valutabili esclusivamente post-mortem (tanatobiochimica, tossicologia/farmacometria multi-matrice, caratteristiche del mezzo autolesivo e del contesto materiale) che completano la lettura del caso e rafforzano la coerenza del pattern ricostruttivo.

Solo un approccio realmente integrato consente una profilazione compiuta del rischio suicidario, includendo il suicidio completato - dimensione che la valutazione clinica coglie per lo più in termini di ideazione e tentativi - e valorizzando, nel contempo, la specificità informativa dei marcatori indagati.

5.4.1 Biomarcatori post-mortem alternativi nella valutazione del suicidio: potenzialità e cautele interpretative

Oltre al pannello glico-metabolico, alcuni biomarcatori post-mortem possono contribuire - se interpretati con rigore metodologico e mai in forma isolata - alla ricostruzione di profili di vulnerabilità suicidaria.

Le indagini encefaliche documentano, in modo relativamente convergente, un aumento dei recettori 5-HT_{2A} nella corteccia prefrontale [116-118]. In parallelo, si osserva una riduzione del trasportatore della serotonina (SERT) in aree prefrontali, coerente con un tono serotoninergico globalmente ridotto [119]. A livello del tronco encefalico, è inoltre descritto un incremento degli auto-recettori 5-HT_{1A} nel rafe dorsale in suicidi con depressione maggiore, reperto di un freno intrinseco più marcato dell'output serotoninergico verso le proiezioni corticali. [120].

Sul piano epigenetico, SKA2 – gene implicato nelle vie di segnalazione glucocorticoidea dell'asse ipotalamo–ipofisi–surrene (HPA) e quindi nel controllo omeostatico dello stress - mostra maggiore metilazione e ridotta espressione nella corteccia prefrontale di soggetti deceduti per suicidio; il dato è stato replicato in coorti indipendenti, ma la traslabilità forense resta al momento prevalentemente sperimentale [121,122].

In ambito neurotrofico, il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) e il suo recettore TrkB (*tropomyosin receptor kinase B*) — proteine cardine della plasticità sinaptica—risultano ridotti in regioni corticali e limbiche di encefali post-mortem di soggetti deceduti per suicidio: un pattern coerente con una vulnerabilità neurobiologica, ma eterogeneo tra studi e non ancora traducibile in soglie interpretative a livello individuale. [123,124].

Un ulteriore indicatore retrospettivo è il cortisolo nel capello (segmento 3 cm $\approx$ 3 mesi), risultato più elevato nei “*suicide completers*” rispetto sia ai controlli sia ai pazienti con depressione, suggerendo un'iperattivazione cronica dell'asse HPA nel periodo pre-mortem. Il marker offre una finestra retrospettiva sul carico di stress, ottenibile all'autopsia, ma ha valore integrativo (non diagnostico) per via di limiti metodologici (campione

ridotto, disegno trasversale, potenziali confondenti legati alla matrice e alle terapie farmacologiche). [125]

Nei suicidi associati a depressione maggiore, la corteccia prefrontale post-mortem mostra minori concentrazioni nei fosfolipidi di membrana di acido docosaesaenoico (DHA), un omega-3 essenziale per la fluidità di membrana e la neurotrasmissione suggerendo un possibile contributo di alterazioni lipidiche alla vulnerabilità suicidaria; anche in questo caso, la mancanza di cut-off condivisi e la presenza di molteplici confondenti ne circoscrivono l'impiego a elemento di contestualizzazione piuttosto che a indicatore dirimente. [126]. Marcatori ancillari quali S100B - indicatore di sofferenza gliale e di aumentata permeabilità della barriera emato-encefalica - e enolasi neurone-specifica (NSE) - enzima glicolitico a prevalente espressione neuronale, impiegato come biomarcatore aspecifico di danno neuronale - nel liquor post-mortem mostrano, in media, differenze tra suicidi e non-suicidi; tuttavia l'elevata eterogeneità inter-studio, la sensibilità ai fattori tanatologici e la mancanza di standard analitici condivisi ne precludono un impiego routinario come prova singola, circoscrivendone l'utilità a pannelli integrati e a una lettura strettamente contestualizzata. [127,128].

Nel loro insieme, tali biomarcatori non offrono soglie individuali né consentono attribuzioni causali autonome; la loro funzione, in ambito forense, è eminentemente integrativa. Acquistano significato quando convergono con le risultanze autoptiche, con la tossicologia/farmacometria su più matrici, con gli elementi materiali relativi al mezzo e al contesto, e con i pannelli tanatobiochimici—tra cui quello glico-metabolico impiegato nello studio—all'interno di una lettura multidominio e metodologicamente prudente.

5.4.2 Alcol, sostanze e psicofarmaci: rischio suicidario su doppio binario e valore aggiunto dell'indagine tossicologica forense.

In termini di rischio suicidario, l'uso di alcol e sostanze agisce su due piani complementari: cronico (disturbo da uso) e acuto (intossicazione/astinenza). Sul versante cronico, il disturbo da uso di alcol e/o sostanze (per lo più stimolanti come metanfetamine e cocaina) è associato a un aumento del rischio di ideazione, tentativi e suicidio compiuto [129-131]. Sul versante acuto, l'assunzione nelle ore immediatamente precedenti l'atto incrementa il rischio di tentativo con chiara relazione dose-risposta per l'alcol [132,133]. Anche l'assetto psicofarmacologico costituisce un determinante clinicamente rilevante: la non aderenza terapeutica a farmaci con effetto protettivo sulla mortalità suicidaria (es. litio nei disturbi dell'umore; clozapina nella schizofrenia), la riduzione non concordata della posologia o la brusca sospensione degli stessi, possono "disattivare" tale protezione; inoltre, l'uso inappropriato di benzodiazepine (alte dosi, co-assunzioni con altri depressori, sospensioni brusche) è stato riportato in associazione con esiti suicidari, sebbene il contributo indipendente del farmaco resti difficile da isolare. [134-141]

In contesto forense, la distinzione fra trigger perimortali e vulnerabilità cronica richiede un approccio multi-matrice (sangue femorale, umor vitreo, urina, capello; tessuti/visceri) e multi-marcatore. Per l'alcol, la sola alcolemia è esposta ad artefatti post-mortali e dovrebbe essere integrata – quando possibile - con il dosaggio di etanolo nell'umor vitreo (meno suscettibile ad artefatti) e/o di etil-glucuronide (EtG) ed etil-solfato (EtS) nel sangue, più stabili e utili a discriminare ingestione ante-mortem da produzione post-mortem [142-145]

Per il consumo protratto di alcol, il fosfatidiletanolo (PEth) nel sangue femorale è altamente specifico e riflette assunzioni ripetute nelle settimane precedenti; la sua lettura, tuttavia, richiede di non trasporre acriticamente i cut-off clinici al contesto post-mortale [146]. La tricotossicologia rimane la matrice di elezione per il consumo cronico di alcol anche nel contesto

forense consentendo di verificare pattern di assunzione nei mesi precedenti attraverso il dosaggio di etil-glucuronide (hEtG) nel capello. [147,148].

Anche per gli psicofarmaci, un approccio analitico su più matrici (prevalentemente sangue e capello, ma anche contenuto gastrico e organi emuntori) e che quantifichi il farmaco e i suoi metaboliti può rappresentare una fonte informativa particolarmente utile e unica di aderenza, interruzioni recenti, sottodosaggio o sovradosaggio intenzionale.

In sintesi, la patologia forense dispone di un vantaggio conoscitivo peculiare: è l'unica disciplina a disporre, nei suicidi compiuti, di matrici biologiche perimortali attraverso cui risalire sia ai trigger acuti sia le vulnerabilità croniche connesse all'uso di sostanze e alla gestione dei trattamenti psicofarmacologici, integrandosi in modo decisivo con i dati autoptici e tanatobiochimici.

5.4.3 Patologie somatiche non diagnosticate in vita: determinanti di vulnerabilità “occulta” e valore aggiunto dell'autopsia

Una quota non trascurabile di condizioni somatiche gravi può contribuire in modo indipendente—o quantomeno concausale e clinicamente plausibile—al rischio di suicidio [149]; quando tali condizioni non vengano intercettate in vita, configurano una vulnerabilità “occulta” che l'autopsia è in grado di disvelare, rendendo più fedele la lettura retrospettiva del caso e più accurata la stima del rischio nei suicidi completati. Le evidenze più robuste riguardano le neoplasie: in una coorte inglese di 4,7 milioni di pazienti è stato osservato un aumento relativo del rischio di suicidio e di autolesionismo, massimo nei mesi immediatamente successivi alla diagnosi e marcato nelle sedi a prognosi infausta o con carico sintomatologico elevato [150]. Un'associazione significativa emerge anche per l'epilessia, che risulta associata a un rischio di mortalità per suicidio di entità circa doppia rispetto alla popolazione generale, pur con eterogeneità e limiti di qualità che impongono cautela interpretativa [109,151]. Analogamente, gli

esiti di traumatismo cranio-encefalico mostrano un incremento del rischio con chiaro gradiente dose–risposta per gravità e ripetizioni [18, 152], mentre il dolore cronico si associa a eccessi di rischio documentati anche a fronte di aggiustamento per comorbidità psichiatriche [153].

In tutti questi ambiti, la relazione è probabilmente mediata da fattori intrecciati—carico sintomatologico (dolore, dispnea, disabilità), infiammazione sistemica, stress allostatico, farmaco-tossicità—e non autorizza inferenze causali lineari a livello individuale.

In questo scenario, la patologia forense assume un ruolo essenziale nell’intercettare tali determinanti “sommersi”: l’esame autoptico integrato con tanatobiochimica, istopatologia mirata e revisione documentale consente di identificare patologie non diagnosticate in vita e di riconsiderare il gesto suicidario alla luce di componenti organiche altrimenti invisibili. Tale emersione post-mortem non solo rafforza la coerenza esplicativa del singolo caso, ma arricchisce la sorveglianza epidemiologica dei suicidi completati e informa, a ritroso, strategie di prevenzione e di diagnosi precoce nelle popolazioni ad alto rischio.

5.4.4 Determinanti prossimali della letalità (mezzo e contesto) nel suicidio completato

Diversamente dai fattori predisponenti di natura clinica o biologica, il mezzo impiegato e le condizioni materiali dell’evento operano come determinanti prossimali della letalità: agiscono a ridosso del gesto e, a parità di vulnerabilità di fondo e di intenzione, modulano in modo decisivo la probabilità che l’esito sia fatale. Questa dimensione è conoscibile in modo pieno solo in sede medico-legale, attraverso il sopralluogo, l’autopsia, la tanatobiochimica e la tossicologia integrata. L’analisi congiunta della dinamica suicidaria e degli indicatori perimortali consente di qualificare il gradiente di letalità effettiva, di distinguere trigger acuti da vulnerabilità croniche e di corroborare l’intenzionalità del gesto quando vi sia coerenza

tra mezzo scelto, preparazione della scena e pattern lesivo. In tale prospettiva, disponibilità e accessibilità a mezzi ad alta letalità—in primis le armi da fuoco—costituiscono esse stesse un fattore di rischio per il suicidio completato [154]; ne discende la centralità, in chiave preventiva, delle strategie di restrizione dei mezzi, che includono interventi regolatori (limitazioni di accessibilità a farmaci o sostanze tossiche, ad esempio) e modifiche ambientali dei “*suicide hotspots*” (barriere fisiche, sorveglianza, presidi informativi), capaci di ridurre la mortalità per suicidio senza generare un sostanziale spostamento verso metodi alternativi [155,156]. Mezzo, contesto e tracce materiali non rappresentano quindi elementi accessori, ma componenti decisive sia per la corretta qualificazione forense dell’evento, sia per la progettazione di misure preventive mirate. In questo senso, la prospettiva forense fornisce un contributo insostituibile alla comprensione della letalità reale del gesto e alla riduzione della sottostima dei suicidi nella classificazione causa-specifica.

6. LIMITI DELLO STUDIO

Il presente studio, per disegno e contesto applicativo, presenta alcuni limiti che impongono una lettura prudente e circoscrivono la portata inferenziale dei risultati. La natura retrospettiva caso–controllo non consente di stabilire nessi causali né di definire con precisione la direzionalità temporale tra dismetabolismo glucidico e gesto suicidario; la numerosità campionaria, adeguata per un’analisi esplorativa, limita la potenza nel rilevare effetti di piccola entità o interazioni complesse. Pur avendo garantito condizioni preanalitiche omogenee, è verosimile la presenza di differenze non osservate tra casi e controlli (comorbidità somatiche, stato nutrizionale, terapie croniche, abitudini etiliche), così come persiste una dipendenza residua degli analiti vitreali dall’intervallo post-mortale, dalla temperatura ambientale e dalle caratteristiche della fase agonica, elementi che attenuano la precisione del valore di Traub quale indicatore del profilo glicemico perimortale a livello individuale. L’acquisizione dei dati tossicologici, orientata a finalità giudiziarie e non uniforme in tutti i soggetti, unitamente alla incompletezza della documentazione clinico-psichiatrica in una quota dei casi, non ha consentito un aggiustamento sistematico per disturbi mentali, stati di intossicazione o astinenza, potenzialmente rilevanti nella modulazione del rischio suicidario e dei parametri metabolici. Inoltre, non sono state considerate varianti emoglobiniche o condizioni ematologiche in grado di interferire con la misurazione dell’HbA1c, né è stato incluso un pannello esteso di marcatori metabolici e infiammatori; l’assenza di una valutazione dello stato infiammatorio sistemico lascia un potenziale confondimento residuo che potrebbe incidere sia sull’assetto glicometabolico sia sulla vulnerabilità prossimale.

In prospettiva, il consolidamento e la validazione esterna di questi risultati richiedono coorti più ampie e preferibilmente multicentriche, caratterizzate da una raccolta prospettica e standardizzata delle variabili cliniche,

psichiatriche, ambientali e tanatologiche. Appare auspicabile l'adozione di protocolli analitici armonizzati, controlli di qualità inter-laboratorio e l'integrazione di un pannello metabolico e infiammatorio essenziale a fianco di HbA1c e Traub, così da migliorare la capacità discriminativa dei profili biochimici post-mortem. Sul piano statistico-metodologico, futuri lavori dovrebbero avvalersi di modelli multivariati con adeguato aggiustamento per confondenti, analisi di sensibilità mirate (in particolare rispetto all'intervallo post-mortale e alle condizioni ambientali) e approcci gerarchici in grado di incorporare l'incertezza di misura degli indici tanatobiochimici. Infine, una maggiore interoperabilità tra dati forensi, registri clinici e archivi psichiatrici potrà consentire studi ibridi capaci di collegare in modo più robusto la biologia del suicidio alle sue manifestazioni letali, affinando al contempo la lettura diagnostica post-mortem e orientando strategie preventive più mirate e fondate su evidenze integrate.

7. CONCLUSIONI

Le presenti evidenze, pur nella loro natura esplorativa, suggeriscono per la prima volta in ambito forense l'esistenza di un gradiente glico-metabolico sfavorevole nei soggetti deceduti per suicidio rispetto a controlli per morte naturale. L'incremento medio dell'HbA1c—marcatore a lento turnover dell'assetto glicemico nelle settimane precedenti il decesso—unitamente agli scostamenti direzionalmente concordi dei principali analiti vitreali (glucosio, lattato, valore di Traub) delinea, nel loro insieme, il profilo di un'omeostasi glucidica pre-mortem più instabile o cronicamente compromessa nei *suicide completers*. Si tratta di un segnale quantitativo ancora circoscritto, non suscettibile di fondare inferenze causali né attribuzioni individuali, ma pienamente coerente con il corpus clinico-epidemiologico che connette disfunzione metabolica, disturbi affettivi e aumentato rischio suicidario, e che suggerisce come una quota di vulnerabilità glico-metabolica possa risultare intercettabile anche in sede tanatobiochimica mediante procedure standardizzate.

Il disegno metodologico adottato - caratterizzato da una finestra di intervallo post-mortale contenuta, condizioni preanalitiche omogenee e integrazione tra un indicatore “di tratto” (HbA1c) e marcatori “di stato” vitreali (glucosio, lattato, valore di Traub) - dimostra la praticabilità tecnica e la potenziale utilità interpretativa di un approccio combinato. Al tempo stesso, impone una lettura prudente: la dimensione campionaria, la natura osservazionale, la limitata disponibilità di informazioni cliniche di dettaglio (comorbidità, terapia, pattern glicemici pregressi), il possibile ruolo di condizioni acute perimortali e di fattori tanatologici residui rappresentano elementi che richiedono cautela nell'estendere il significato dei risultati oltre il livello di associazione probabilistica.

Le implicazioni operative, allo stato, sono principalmente esplorative e orientano verso la formulazione di ipotesi da verificare in studi successivi.

In prospettiva forense, l'impiego mirato—non routinario ma guidato dal quesito peritale e dal contesto investigativo—di marcatori glico-metabolici in casi di sospetta eziologia autolesiva può contribuire ad affinare la ricostruzione degli eventi, a ridurre il rischio di sottostimare componenti metaboliche di vulnerabilità e a rendere più robusta la classificazione causale-specifica, , laddove tali dati siano integrati in modo critico con i risultati del sopralluogo, della autopsia e delle indagini tossicologiche.

Sul versante traslazionale, la convergenza tra segnali metabolici rilevati nei “*suicide completers*” e le evidenze cliniche nei soggetti viventi ad alto rischio psichiatrico rafforza la razionalità di una sorveglianza sistematica dell'assetto glicometabolico nei profili ad elevata vulnerabilità, in un'ottica di prevenzione multidimensionale che riconosca nel metabolismo del glucosio non un elemento accessorio, ma uno dei nodi critici nella rete dei fattori che modulano la traiettoria verso l'esito suicidario.

8. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Data on suicide. WHO; 2025. (Aggiornato 23 May 2025)
2. United Nations Statistics Division. Global SDG Indicators Database – Goal 3 (Indicator 3.4.2: Suicide mortality rate). UN DESA; 2025
3. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Le cause di morte in Italia (rapporti e tavole statistiche; ultime edizioni disponibili; 2022.
4. World Health Organization, Regional Office for Europe. Suicide in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Europe; 2021.
5. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative. Geneva: WHO; 2014
6. Pouliot L, De Leo D. Critical issues in psychological autopsy studies. *Suicide Life Threat Behav.* 2006;36(5):491–510.
7. Rockett IRH, Caine ED, Stack S, et al. Confronting death from drug self-intoxication (DDSI): prevention through a better definition. *Am J Public Health.* 2014;104(12):e49–e55.
8. Rockett IRH, Caine ED, Chen LH, et al. Unmet surveillance needs for self-injury mortality: a population-based study of drug poisoning deaths in the USA. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202132.
9. Slavova S, O'Brien DB, Creppage K, et al. Drug overdose deaths: Let's get specific. *Public Health Rep.* 2019;134(6):660–666.
10. National Vital Statistics System (CDC). A Reference Guide for Completing the Death Certificate for Drug Toxicity Deaths. Hyattsville, MD: NCHS; 2019.
11. Tøllefsen IM, Hem E, Ekeberg Ø. Are suicide deaths under-reported? Re-evaluation of deaths classified as accidents, undetermined and ill-defined in Norway, 1996–2010. *BMC Public Health.* 2012;12:613.
12. Pritchard C, Hansen L. Examining undetermined and accidental deaths as sources of under-reported suicides in Denmark, Finland and Sweden. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(10):12531–12546.
13. Gunnell D, Hawton K, Kapur N. Coroners' verdicts and suicide statistics in England and Wales. *BMJ.* 2011;343:d6030.
14. Ohberg A, Lönnqvist J. Suicides hidden among undetermined deaths. *Acta Psychiatr Scand.* 1998;98(3):214–218.

15. van Heeringen K, Mann JJ. The neurobiology of suicide. *Lancet Psychiatry*. 2014;1(1):63–72.
16. van Heeringen K. Stress–Diathesis Model of Suicidal Behavior. In: Dwivedi Y, editor. *The Neurobiological Basis of Suicide*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2012. Chapter 6.
17. O'Connor RC, Kirtley OJ. The integrated motivational-volitional model of suicidal behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018 Sep 5;373(1754):20170268.
18. Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet*. 2016;387(10024):1227–39.
19. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*. 2008;31(9):464–8.
20. Schmaal L, van Harmelen AL, Chatzi V, et al. Imaging suicidal thoughts and behaviours: a comprehensive review. *Mol Psychiatry*. 2019;24(11):1526–44.
21. Tyrka AR, Ridout KK, Parade SH, et al. Methylation of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and early adversity. *Transl Psychiatry*. 2016;6(7):e842.
22. Neupane SP, Daray FM, Ballard ED, Galfalvy H, Itzhaky L, Segev A, Shelef A, Tene O, Rizk MM, Mann JJ, Zalsman G. Immune-related biomarkers and suicidal behaviors: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2023 Oct;75:15-30.
23. Li QS, Sjaarda C, Sun J, et al. Genome-wide association study meta-analysis of suicide death and suicidal behaviour. *Mol Psychiatry*. 2023;28:2260–73.
24. Jokinen J, Nordström P. HPA axis hyperactivity and suicide prediction in mood disorders (DEX/CRH). *Psychiatry Res*. 2008;158(3):312–5.
25. Bernert RA, Kim JS, Iwata NG, Perlis ML. Sleep disturbances as an acute risk factor for suicidal behavior. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(12):1453–64.
26. Borges G, Bagge CL, Orozco R. Acute alcohol use and suicide: meta-analysis. *Addiction*. 2017;112(1):102–17
27. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2383–90.
28. Pan A, Lucas M, Sun Q, et al. Bidirectional association between depression and type 2 diabetes in women. *Arch Intern Med*. 2010;170(21):1884–91.
29. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, et al. Type 2 diabetes as a risk factor for onset of depression: meta-analysis. *Diabetologia*. 2010;53(12):2480–6.

30. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications*. 2005 Mar-Apr;19(2):113-22.
31. De Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2001 Jul-Aug;63(4):619-30.
32. Goodnick PJ, Henry JH, Buki VM. Treatment of depression in patients with diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry*. 1995 Apr;56(4):128-36.
33. Petrak F, Herpertz S. Treatment of depression in diabetes: an update. *Curr Opin Psychiatry*. 2009 Mar;22(2):211-7.
34. Perry BI, McIntosh G, Weich S, Singh S, Rees K. First-episode psychosis and abnormal glycaemic control. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(11):1049–58.
35. Pillinger T, Beck K, Gobjila C, Donocik JG, Jauhar S, Howes OD. Impaired glucose homeostasis in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2017;43(4):744–53.
36. Calkin CV, McIntyre RS. Insulin resistance in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2020;25(3):525–41.
37. Cuperfain AB, Kennedy SH, McIntyre RS, et al. Insulin resistance and mood disorders: overlapping mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;115:116–26.
38. Vancampfort D, Correll CU, Galling B, et al. Diabetes in schizophrenia, bipolar disorder and MDD. *World Psychiatry*. 2016;15(2):166–74.
39. Wang B, An Z, Li L, et al. Suicide risk in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(4):R169–R181.
40. Pompili M, Forte A, Lester D, et al. Suicide risk in type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Int J Psychiatry Med*. 2014;47(2):143–155.
41. Webb RT, Kontopantelis E, Doran T, et al. Unnatural deaths in a national cohort of people diagnosed with diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2276–2283.
42. Tseng CH. Mortality and causes of death in a national sample of diabetic patients in Taiwan. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1605–1609.
43. Kyvik KO, Stenager EN, Green A, Svendsen A. Suicides in men with IDDM. *Diabetes Care*. 1994;17(3):210–212.
44. Elamoshy R, Bird Y, Thorpe L, Moraros J. Risk of depression and suicidality among diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2018;7(11):445.

45. Conti C, Mennitto C, Di Francesco G, Fraticelli F, Vitacolonna E, Fulcheri M. Clinical Characteristics of Diabetes Mellitus and Suicide Risk. *Front Psychiatry*. 2017;8:40.
46. Kim YC, Um YH, Kim SM, et al. Suicide Risk in Patients With Diabetes Varies by the Duration of Diabetes: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2019). *Psychiatry Investig*. 2022;19(4):326–332
47. Tabb KM, Perez-Flores N, Wang Y, Huang H. The burden of suicidal ideation among persons with type II diabetes: a scoping review. *J Psychosom Res*. 2017;103:113–118
48. Gómez-Peralta TG, Abreu C, Gomez-Rodriguez N, et al. Risk Factors and Prevalence of Suicide Attempt in Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(6):1198.
49. Liu J, Wang X, Zhao L, et al. U-shaped association between fasting blood glucose and suicide attempts in first-episode drug-naïve major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2024;24:5818
50. Liu J, Wang X, Zhao L, et al. Association between triglyceride-glucose index and suicide attempts in patients with first-episode drug-naïve major depressive disorder. *Front Psychiatry*. 2023;14:1231524.
51. Jia F, Liu J, Wang X, et al. U-shaped relationship between triglyceride glucose-body mass index and suicide attempts in untreated first-episode major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2024;24:6269.
52. Pickup JC. Inflammation and innate immunity in T2D. *Diabetes Care*. 2004;27(3):813–23.
53. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444:860–7.
54. Graveling AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute hypoglycaemia and executive function. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3240–6.
55. Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, et al. Hyperglycaemia and cognitive performance. *Diabetes Care*. 2005;28(1):71–7.
56. Sublette ME, Oquendo MA, Milak MS, et al. Brain glucose metabolism and suicide attempts (FDG-PET). *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2013;214(3).
57. Romano-Silva MA, et al. Brain metabolism and suicidality in mood disorders (FDG-PET). *Braz J Psychiatry*. 2023;45(2).

58. Keltanen T, Sajantila A, Valonen T, Vanhala T, Lindroos K. Measuring postmortem glycated hemoglobin - A comparison of three methods. *Leg Med (Tokyo)*. 2013 Mar;15(2):72-8
59. Fournier JE, Northrup V, Canales DD, Moore C, Shea JL. The Effects of Storage and Additives on Postmortem HbA1c Measurements. *J Forensic Sci*. 2018 Nov;63(6):1870-1874.
60. Dildar S, Imran S, Naz F. Method comparison of Particle Enhanced Immunoturbidimetry (PEIT) with High Performance Liquid Chromatography (HPLC) for glycated hemoglobin (HbA1c) analysis. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2021 Jun 13;7(1):10.
61. Weykamp C, Mosca A, Gillery P, et al. The IFCC Reference Measurement System for HbA1c: a 10-year progress report. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(8):1191–1201.
62. Palmiere C, Sporkert F, Vaucher P, Werner D, Bardy D, Rey F, Lardi C, Brunel C, Augsburg M, Mangin P. Is the formula of Traub still up to date in antemortem blood glucose level estimation? *Int J Legal Med*. 2012 May;126(3):407-13.
63. Palmiere C. Postmortem diagnosis of diabetes mellitus and its complications. *Croat Med J*. 2015 Jun;56(3):181-93.
64. Holstein A, Titze U, Hess C. Postmortem Analysis of Vitreous Humor For Detection of Antemortem Disorders in Glucose Metabolism. An Old Method Revisited. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020 Apr;128(4):239-243.
65. Palmiere C, Mangin P. Interpretation of postmortem biochemical investigations. *Forensic Sci Med Pathol*. 2012;8(4):369-81.
66. Madea B, Rödiger A. Time of death dependent criteria in vitreous humor: accuracy of estimating the time since death. *Forensic Sci Int*. 2006;164(2-3):87-92.
67. De Letter EA, Piette MH. Can routinely combined analysis of glucose and lactate in vitreous humour be useful in current forensic practice? *Am J Forensic Med Pathol*. 1998;19(4):335-42.
68. Zilg B, Alkass K, Berg S, Druid H. Postmortem identification of hyperglycemia. *Forensic Sci Int*. 2015;257:320.
69. Bertaso A, De Palo EF, Cirielli V, Tagliaro F. Lactate determination in human vitreous humour by capillary electrophoresis and time of death investigation. *Electrophoresis*. 2020 Jun;41(12):1039-1044.

70. Coe JI. Postmortem chemistry: practical considerations and a review of the literature. *J Forensic Sci.* 1974;19(1):13-32.
71. Hawton K, Casañas i Comabella C, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord.* 2013;147(1-3):17-28.
72. McIntyre RS, Mancini D, Carson J, et al. The role of metabolic dysfunction in mood disorders and suicidal behavior: a systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;89:77-85.
73. Franklin JC, Ribeiro JD, Fox KR, et al. Risk factors for suicidal thoughts and behaviors: a meta-analysis of 50 years of research. *Psychol Bull.* 2017;143(2):187-232
74. Traub F. Methode zur Erkennung von tödlichen Zuckerstoffwechselstörungen an der Leiche (Diabetes mellitus und Hypoglykämie) [Method for the detection of lethal glucose metabolism disorders in the corpse (diabetes mellitus and hypoglycemia)]. *Zentralbl Allg Pathol.* 1969;112(4):390-9.
75. Coe JI. Postmortem chemistry update: emphasis on forensic application. *Am J Forensic Med Pathol.* 1993;14(2):91–117.
76. DiMaio VJM, Sturmer WQ, Coe JI. Sudden unexpected deaths after the acute onset of litus. *J Forensic Sci.* 1977;22(1):147–151.
77. Karlovsek MZ. Diagnostic values of combined glucose and lactate values in cerebrospinal fluid and vitreous humour--our experiences. *Forensic Sci Int.* 2004 Dec 2;146 Suppl:S19-23.
78. Hess C, Wöllner K, Musshoff F, Madea B. Detection of diabetic metabolism disorders post-mortem--forensic case reports on cause of death hyperglycaemia. *Drug Test Anal.* 2013 Sep-Oct;5(9-10):795-801.
79. Sippel H, Möttönen M. Combined glucose and lactate values in vitreous humour for postmortem diagnosis of diabetes mellitus. *Forensic Sci Int.* 1982;19(2):85–91.
80. M. Zorec Karlovsek, Post-mortem diagnosis of diabetes mellitus and diabetic coma: a comparison of HbA1, glucose, lactate and combined glucose and lactate values in vitreous humour and in cerebrospinal fluid, in: B. Jacob, W. Bonte (Eds), *Advances in Forensic Sciences: Forensic Criminalistic 2*, vol. 4, Verlag Dr. Köstner, Berlin, 1995, pp. 38–48.
81. K. Sydow, T. Kueting, F. Musshoff, B. Madea, C. Hess. 1,5-Anhydro-d-glucitol in vitreous humor and cerebrospinal fluid - a helpful tool for identification of

- diabetes and diabetic coma post mortem *Forensic Sci Int*, 289 (2018), pp. 397-407.
82. Iskierka M, Zawadzki M, Szpot P, Jurek T. Detection of Drugs in Postmortem Specimens of Blood, Vitreous Humor and Bone Marrow Aspirate. *J Anal Toxicol*. 2021 Apr 12;45(4):348-355.
 83. John WG, Scott KW, Hawcroft DM. Glycated haemoglobin and glycated protein and glucose concentrations in necropsy blood samples. *J Clin Pathol*. 1988 Apr;41(4):415-8.
 84. Keltanen T, Sajantila A, Palo JU, Partanen T, Valonen T, Lindroos K. Assessment of Traub formula and ketone bodies in cause of death investigations. *Int J Legal Med*. 2013 Nov;127(6):1131-7.
 85. Hostiuc S, Nego I, Hostiuc M. Markers of hyperglycemia in the vitreous humor. A systematic review and meta-analysis. *J Forensic Leg Med*. 2021 Oct;83:102250.
 86. Keltanen T, Sajantila A, Valonen T, Partanen T, Lindroos K. HbA1c method evaluation for postmortem samples. *Forensic Sci Med Pathol*. 2015;11(1):35-39.
 87. Girlescu N, et al. Thanatochemical study of glycated hemoglobin in postmortem diagnosis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(4):342.
 88. Kaehler A, Kuta P, Renné T, Garland J, Tse R, Iwersen-Bergmann S, Fitzek A, Ondruschka B. Variance in intraindividual stability of vitreous humor for thanatochemistry. *Int J Legal Med*. 2025 Sep;139(5):2165-2175.
 89. Baniak N, Campos-Baniak G, Mulla A, Kalra J (2014) Vitreous Humor: A Short Review on Post-mortem Applications. *J Clin Exp Pathol* 4: 199.
 90. Pounder DJ. The forensic applications of vitreous humor biochemistry. *Forensic Sci Int*. 1993;62(3):215-232.
 91. Madea B, Henssge C. Eye changes after death. *Forensic Sci Int*. 1990;45(1-2):77-85
 92. Madea B. *Handbook of Forensic Medicine*. 2nd ed. Wiley-Blackwell; 2022.
 93. Mihailovic Z, Atanasijevic T, Popovic V, Milosevic MB. Could lactates in vitreous humour be used to estimate the time since death? *Med Sci Law*. 2011 Jul;51(3):156-60.
 94. Madea B. Estimation of the time since death. *Forensic Sci Int*. 1994;69(1):1–19.
 95. Bunn HF, Haney DN, Gabbay KH, Gallop PM. Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A1c. *Biochem Biophys Res Commun*. 1975;67(1):103–109.

96. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med.* 1984;310(6):341–346.
97. Pigaiani N, Bertaso A, De Palo EF, Bortolotti F, Tagliaro F. Vitreous humor endogenous compounds analysis for post-mortem forensic investigation. *Forensic Sci Int.* 2020 May;310:110235.
98. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care.* 2025;48(Suppl 1):S27–S43.
99. Sapolsky RM. Stress and the brain: individual variability and the inverted-U. *Nat Neurosci.* 2015 Oct;18(10):1344-6.
100. Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010 Sep;35(1):2-16.
101. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(10):1991–1996.
102. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Elevated A1C in adults without a history of diabetes in the United States. *Diabetes Care.* 2009;32(5):970–976.
103. Radin MS. Pitfalls in Hemoglobin A1c Measurement: When Results May Be Misleading. *J Gen Intern Med.* 2014;29(2):388–394.
104. Arnone D, Karmegam SR, Östlundh L, Alkhyeli F, Alhammadi L, Alhammadi S, Alkhoori A, Selvaraj S. Risk of suicidal behavior in patients with major depression and bipolar disorder - A systematic review and meta-analysis of registry-based studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2024 Apr;159:105594.
105. Berardelli I, Rogante E, Sarubbi S, Erbuto D, Lester D, Pompili M. The Importance of Suicide Risk Formulation in Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2021 Dec 16;12:779684.
106. Erlangsen A, Andersen PK, Toender A, Laursen TM, Nordentoft M, Canudas-Romo V. Cause-specific life-years lost in people with mental disorders: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet Psychiatry.* 2017;4:937–45.
107. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(10):1058–64.
108. Kim H, Jung JH, Han K, et al. Risk of suicide and all-cause death in patients with mental disorders: a nationwide cohort study. *Mol Psychiatry.* 2025;30:2831–39.

109. Favril L, Yu R, Geddes JR, Fazel S. Individual-level risk factors for suicide mortality in the general population: an umbrella review. *Lancet Public Health*. 2023 Nov;8(11):e868-e877.
110. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry*. 2014 Jun;13(2):153-60.
111. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997;170:205–28.
112. World Health Organization. Suicide. Key facts and prevention strategies. Geneva: WHO; 2021–2024; World Health Organization. Live life: an implementation guide for suicide prevention in countries. Geneva: WHO; 2021.
113. Stone DM, Simon TR, Fowler KA, et al. Vital Signs: Trends in State Suicide Rates—United States, 1999–2016 and Circumstances Contributing to Suicide—27 States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(22):617–24.
114. Ahmedani BK, Simon GE, Stewart C, Beck A, Waitzfelder BE, Rossom R, Lynch F, Owen-Smith A, Hunkeler EM, Whiteside U, Operskalski BH, Coffey MJ, Solberg LI. Health care contacts in the year before suicide death. *J Gen Intern Med*. 2014 Jun;29(6):870-7.
115. Park EJ, Ji NJ, Lee WY. Contact with the health care system prior to suicide: A nationwide population-based analysis using linkage national death certificates and national health insurance data. *J Psychiatr Res*. 2022 May;149:226-232.
116. Pandey GN, Dwivedi Y, Rizavi HS, Ren X, Pandey SC, Pesold C, et al. Higher expression of serotonin 5-HT_{2A} receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims. *Am J Psychiatry*. 2002;159(3):419-29.
117. Oquendo MA, Russo SA, Underwood MD, Kassir SA, Ellis SP, Mann JJ, et al. Higher postmortem prefrontal 5-HT_{2A} receptor binding correlates with lifetime aggression in suicide. *Biol Psychiatry*. 2006;59(3):235-43.
118. Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Postmortem findings in suicide victims: implications for in vivo imaging studies. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;836:269-87.
119. Stockmeier CA. Involvement of serotonin in depression: evidence from postmortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. *J Psychiatr Res*. 2003;37(5):357-73.

120. Stockmeier CA, Shapiro LA, Dilley GE, Colliver JA, Friedman L, Rajkowska G. Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression. *J Neurosci*. 1998;18(18):7394-401.
121. Guintivano J, Brown T, Newcomer A, Jones M, Cox O, Maher BS, et al. Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors. *Am J Psychiatry*. 2014;171(12):1287-96.
122. Pandey GN, Rizavi HS, Ren X, Dwivedi Y. The expression of the suicide-associated gene SKA2 is decreased in the prefrontal cortex of suicide victims and is related to stress and corticosteroid signaling. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(4):pyv103.
123. Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN. Neurotrophin receptor activation and expression in postmortem brain of suicide subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(2):405-16.
124. De Simone S, Zizza M, Campobasso CP, d'Aloja E, Fiore M. Suicide and neurotrophin factors: a systematic review of the literature. *Healthcare (Basel)*. 2022;11(1):78.
125. Karabatsiakakis A, Bock C, Mulert C, et al. Hair cortisol level might be indicative for a 3PM approach towards suicide risk assessment in depression: comparative analysis of mentally stable and depressed individuals versus individuals after completing suicide. *EPMA J*. 2022;13(3):383-95.
126. McNamara RK, Jandacek R, Rider T, Abhishek S, Tso P, Dwivedi Y, et al. Lower docosahexaenoic acid concentrations in the postmortem prefrontal cortex of adult depressed suicide victims compared with controls without cardiovascular disease. *J Psychiatr Res*. 2013;47(9):1187-91.
127. Doğan KH, Demirci Ş, Erkol Z, Deniz I, Günaydin G. Evaluation of postmortem cerebrospinal fluid S100B protein and serotonin levels in suicides and nonsuicides. *Am J Forensic Med Pathol*. 2016;37(2):109-13.
128. Sieber M, Bonelli M, Giannelli M, et al. Post-mortem biochemistry of NSE and S100B. *Forensic Sci Med Pathol*. 2018;14(2):179-86.
129. Darvishi N, Farhadi M, Haghtalab T, Poorolajal J. Alcohol-Related Risk of Suicidal Ideation, Suicide Attempt, and Completed Suicide: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126870.
130. McKetin R, Leung J, Stockings E, Huo Y, Foulds J, Lappin JM, Cumming C, Arunogiri S, Young JT, Sara G, Farrell M, Degenhardt L. Mental

- health outcomes associated with of the use of amphetamines: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2019 Oct 17;16:81-97.
131. Moçambique M, Meireles V, Santos A, Fabrício D, Nazário B, Zanetti M. Prevalence of suicide in cocaine users accessing health services: A systematic review and meta-analysis. *Addict Sci Clin Pract*. 2022;17:56.
 132. Borges G, Bagge CL, Cherpitel CJ, Conner KR, Orozco R, Rossow I. A meta-analysis of acute use of alcohol and the risk of suicide attempt. *Psychol Med*. 2017;47(5):949-957.
 133. Yim M, Kim H, Kim G, Hur J-W. Acute Alcohol Use and Suicide. *JAMA Netw Open*. 2025;8(2):e2461409.
 134. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3646.
 135. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:82-91.
 136. Tiihonen J, Lähtenvuo M, Tanskanen A, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments and suicide risk. *Am J Psychiatry*. 2016;173:600-6.
 137. Dodds TJ. Prescribed benzodiazepines and suicide risk: a review. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2017;19(2):16r02037.
 138. Coupland C, Hill T, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of suicide and self-harm in adults: cohort study. *BMJ*. 2015;350:h517.
 139. Valuck RJ, Orton HD, Libby AM. Antidepressant discontinuation and risk of suicide attempt: a retrospective, nested case-control study. *J Clin Psychiatry*. 2009 Aug;70(8):1069-77.
 140. Cato V, Holländare F, Nordenskjöld A, Sellin T. Association between benzodiazepines and suicide risk: a matched case-control study. *BMC Psychiatry*. 2019 Oct 26;19(1):317.
 141. Maust DT, Petzold K, Strominger J, Kim HM, Bohnert ASB. Benzodiazepine Discontinuation and Mortality Among Patients Receiving Long-Term Benzodiazepine Therapy. *JAMA Netw Open*. 2023 Dec 1;6(12):e2348557.
 142. Kugelberg FC, Jones AW. Interpreting results of ethanol analysis in postmortem specimens. *Forensic Sci Int*. 2007;165(1):10-29.

143. Høiseth G, Karinen R, Christophersen AS, Morland J. Ethyl glucuronide in post-mortem blood as a marker of ante-mortem ingestion of alcohol. *Forensic Sci Int.* 2007;165(1):41-45.
144. Sidqey D, Ojanperä I, Räsänen I, et al. Quantitative determination of ethyl glucuronide and ethyl sulfate in postmortem blood by LC–MS/MS. *J Anal Toxicol.* 2021;45(4):378-386.
145. Savini F, Vaiano F, Mari F, Bertol E. Ethanol determination in post-mortem samples: correlation between blood and vitreous humor concentration. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13):4672.
146. Andresen-Streichert H, Müller A, Glahn A, Skopp G, Sterneck M. Alcohol Biomarkers in Clinical and Forensic Contexts. *Dtsch Arztebl Int.* 2018 May 4;115(18):309-315.
147. Kintz P, Salomone A, Vincenti M. Ethyl glucuronide in hair: state of the art. *Forensic Sci Int.* 2015;249:33-38.
148. Biondi A, Freni F, Carelli C, Moretti M, Morini L. Ethyl glucuronide hair testing: A review. *Forensic Sci Int.* 2019 Jul;300:106-119.
149. Ilgen MA, Kleinberg F, Ignacio RV, et al. Noncancer pain conditions and risk of suicide. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(7):692–7.
150. Henson KE, Brock R, Charnock J, et al. Risk of suicide and self-harm in patients with cancer: a population-based cohort study. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(1):51-60.
151. Fazel S, Wolf A, Langstrom N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet.* 2013;382(9905):1646–54.
152. Madsen T, Erlangsen A, Orlovskaya S, et al. Association between traumatic brain injury and risk of suicide. *JAMA.* 2018;320(6):580-588.
153. Petrosky E, Harpaz R, Fowler KA, et al. Chronic pain among suicide decedents, 2003–2014. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):448-455.
154. Anglemyer A, Horvath T, Rutherford G. The accessibility of firearms and risk for suicide and homicide victimization among household members: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014 Jan 21;160(2):101-10. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2014 May 6;160(9):658-9.
155. Knipe DW, Gunnell D, Eddleston M. Preventing deaths from pesticide self-poisoning-learning from Sri Lanka's success. *Lancet Glob Health.* 2017 Jul;5(7):e651-e652.

156. Pirkis J, Too LS, Spittal MJ, Krysinska K, Robinson J, Cheung YT. Interventions to reduce suicides at suicide hotspots: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2015 Nov;2(11):994-1001.