



**Rivista medico-scientifica dell'Ordine dei Medici
Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Arezzo**

Novembre 2022 numero 56

IL CESALPINO

- **Prevenzione**
- **Ambiente e salute**
- **Opinioni scientifiche a confronto**
- **Esperienze dal territorio**
- **Tesi di neolaureati e neospecializzati**

Editoriale

- 2 ■ Lorenzo Droandi

Prevenzione

- 3 ■ **La terapia più efficace della fibrillazione atriale è la prevenzione**
C.A. Paterno
- 9 ■ **Sostanze bioattive di origine vegetale ad attività anticancerogena**
P. Mausullo, A. Mausullo, C. Iadevaia

Ambiente e salute

- 14 ■ **L'impronta ecologica dei servizi sanitari: cosa dovrebbero fare i professionisti della salute**
A. Bonaldi, S. Vernerio, G. Giustetto, R. Romizi
- 18 ■ **Intolleranza agli xenobiotici: non esiste un solo marker**
M. V. Faa
- 26 ■ **Vivere in prossimità di importanti fonti di inquinamento dell'aria, aumenta il rischio di disturbi / disabilità del neurosviluppo**
G. Ghirga

Convegni scientifici

- 29 ■ **Lo stile di vita equilibrato nella ripartenza post-covid**
S.D. Aspriello, A.I. Trapé, O. Cantoni, A. Spaterna,
M. Silvestrini, P. Sileri

Opinioni scientifiche a confronto

- 34 ■ **Un Sistema per le Cure Primarie**
L. Zinni

Esperienze dal territorio

- 44 ■ **La salute nella terra dei PFAS. Nuove pratiche di cittadinanza attiva.**
D. Albiero

Tesi di neolaureati e neospecializzati

IL CESALPINO

*Rivista medico-scientifica
dell'Ordine dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri
della Provincia di Arezzo*

Novembre 2022

anno 22 - numero 56

Editore: Consiglio provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Presidente Ordine dei Medici Arezzo:
Lorenzo Droandi

Direttore responsabile: Roberto Romizi
Coordinatore Redazionale: Amedeo Bianchi

Comitato Redazionale:

Borghesi Simona, Grifagni Marcello,
Linoli Giovanni, Magi Ezio, Nanni Sara,
Nassi Rossella, Parca Gino, Pieri Piero,
Rinnovati Andrea, Sereni Paolo.

Comitato Scientifico e Revisori

Ambiente e salute: Bianchi Fabrizio, Borghesi Simona, Di Ciaula Agostino, Gentilini Patrizia, Lauriola Paolo, Maurello Maria Teresa, Romagnoli Carlo, Sallesse Domenico, Tamino Gianni.

Appropriatezza in medicina: Bonaldi Antonio, Donzelli Alberto, Murgia Vitalia, Parca Gino, Vernerio Sandra.

Altri lavori scientifici: Grifagni Marcello, Linoli Giovanni, Magi Ezio, Martini Marco, Nanni Sara, Nassi Rossella, Pieri Pieri, Andrea Rinnovati, Sasdelli Mauro, Sereni Paolo.

Segreteria redazionale e progetto grafico

Simona Ghezzi
redazionecesalpino@gmail.com
c/o Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri
Viale Giotto, 134 - 52100 Arezzo
tel. (+39) 0575 22724
fax (+39) 0575 300758
chirurgi@omceoar.it
odontoiatri@omceoar.it
www.omceoar.it

Aut. Trib. n°7 - 2001
del registro stampa n° 522/2001
La informiamo che secondo quanto disposto dall'art. 13, comma 1, della legge 675/96 sulla "Tutela dei dati personali", Lei ha diritto, in qualsiasi momento e del tutto gratuitamente, di consultare, far modificare o cancellare i Suoi dati o semplicemente opporsi al loro trattamento per l'invio della presente rivista.

Sarà davvero finita?

LORENZO DROANDI

Presidente Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Care Colleghe e cari Colleghi,
il DL 162 del 31 ottobre ha sancito la conclusione dell'obbligo vaccinale per i sanitari ed il contemporaneo reintegro di quanti hanno rifiutato di sottoporsi alla vaccinazione contro il Covid-19. Inoltre, mediante l'Ordinanza del 31 ottobre, è stato prorogato l'obbligo di mascherina all'interno delle strutture sanitarie fino alla fine del corrente anno. Non voglio qui entrare nelle polemiche sollevate dai suddetti provvedimenti, ma piuttosto prendere spunto da essi per sottoporre alla vostra attenzione due riflessioni di carattere generale, che spero stimolino il dibattito all'interno della categoria.

Per quanto riguarda la mascherina, sono partito dalla considerazione che durante il covid la comune influenza stagionale non si è vista quasi per niente. Trattandosi di malattia infettiva a eziologia virale ed a trasmissione prevalentemente aerea, credo di poter affermare che l'uso dei dispositivi di protezione individuali, in primo luogo le mascherine, hanno ridotto in maniera molto consistente la circolazione del virus influenzale. Ecco, dunque, il primo spunto di riflessione: potrebbe essere opportuno raccomandare sempre l'uso della mascherina all'interno delle strutture sanitarie, che per loro stessa natura ospitano i soggetti più fragili, al fine di proteggere questi ultimi? Credo che sarebbe una cosa molto utile, anche se non da applicare rigidamente sempre e comunque. Per esempio, potrebbe essere il responsabile della struttura, in considerazione della tipologia di pazienti ricoverati, a consentire l'accesso solo a chi indossa la mascherina, ovvero decidere che non ce n'è bisogno.

L'altra questione attiene la vaccinazione. Non entro nelle polemiche tra chi si è vaccinato e chi no, le sanzioni, ecc., perché non è ciò che mi interessa.

Mi limito a rilevare che nello specifico caso della SARS-CoV-2 lo Stato ha ritenuto di dover intervenire con un provvedimento di legge per imporre l'obbligo di vaccinazione al personale sanitario (e poi anche ad altre categorie).

Il quesito che mi sono posto, e vi pongo, è il seguente: vaccinarsi e aderire alle campagne vaccinali dovrebbe essere un valore deontologicamente riconosciuto e quindi trovare un proprio ed esplicito spazio nel Codice di Deontologia Medica?

E questo, potrebbe, in futuro eventualmente evitare il ripetersi di interventi legislativi impositivi come è avvenuto per il coronavirus?

Credo che l'attuale Codice Deontologico non faccia esplicito riferimento alla pratica vaccinale solo perché essa viene data per scontata. Credo anche che il medico, per il suo percorso formativo, non possa che riconoscerne l'importanza.

Vorrei rammentare che la scoperta dei vaccini rappresenta "una delle più grandi vittorie sulle malattie e sono tra i presidi più efficaci mai resi disponibili per l'uomo" (dal "Documento sui vaccini" approvato alla unanimità dal Consiglio Nazionale in data 8 luglio 2016). E, siccome i doveri del medico sono quelli riportati dall'art. 3 del vigente Codice di Deontologia Medica, allora i vaccini sono patrimonio imprescindibile della professione e del singolo professionista. Detto questo, bisogna però considerare diversi altri aspetti molto importanti, ai quali prestare attenzione. Mi viene in mente l'articolo 32 della Costituzione, penso al fatto che l'inserimento di una norma deontologica potrebbe esporre l'iscritto ad un procedimento disciplinare. Allo stesso tempo, nessuna norma deontologica sarebbe cogente al pari di una Legge, norma di rango primario. Mi chiedo anche se una norma deontologica in qualche modo non disattendibile sia giuridicamente legittima rispetto al dettato costituzionale ("Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge", art. 32 della Costituzione). Credo di aver messo un po' di carne al fuoco. Già immagino le critiche e gli strali. Ben vengano! Mi piacerebbe però che critiche e strali fossero espresse sotto forma di contributi per "Il Cesalpino", così da sviluppare qualche discussione.

Nella speranza che la pandemia sia davvero finita, auguro a tutti di poter tornare a lavorare con serenità.

La terapia più efficace della fibrillazione atriale è la prevenzione.

The most effective therapy of atrial fibrillation is prevention.

Riassunto

L'ipertensione è una malattia complessa e multifattoriale che ha un'associazione positiva significativa con esiti cardiovascolari avversi, come infarto del miocardio, ictus, malattie renali e morte.

Lo sviluppo dell'ipertensione è solitamente accompagnato da rimodellamento strutturale arterioso, aumento della rigidità delle grandi arterie e pressione sistolica centrale.

Gli studi di ricerca sull'ipertensione, finora, si sono generalmente concentrati sulle resistenze vascolari e sulle piccole arterie. Inoltre, è ben noto che l'ipertensione è un importante fattore di rischio per la fibrillazione atriale.

L'obiettivo della terapia antipertensiva è prevenire le complicanze.

Pertanto, il trattamento con una combinazione di agenti antipertensivi che agiscono su più bersagli è necessario per il successo nella maggior parte dei pazienti. Sono necessari nuovi modelli terapeutici per ridurre sia la rigidità arteriosa che il volume cardiovascolare. L'obiettivo principale dello studio è stato di valutare i livelli raggiunti dei parametri emodinamici centrali e la presenza di episodi di fibrillazione atriale durante la registrazione Holter di 24 ore confrontando l'associazione dei bloccanti dei recettori dell'angiotensina all'idroclorotiazide o ai mineralocorticoidi.

I risultati suggeriscono che quest'ultima associazione del doppio blocco sequenziale del sistema renina angiotensina aldosterone raggiungono le migliori condizioni emodinamiche per evitare la comparsa della fibrillazione atriale.

Parole chiave: Ipertensione arteriosa – Rigidità arteriosa – Fibrillazione atriale.

Abstract

Hypertension is a complex, multifactorial disease that has a significant positive association with adverse cardiovascular outcomes, such as myocardial infarction, stroke, kidney disease, and death.

The development of hypertension is usually accompanied by arterial structural remodeling, increased large artery stiffness, and central systolic blood pressure. Research studies on hypertension have, so far, generally focused on vascular resistance and small arteries. Also, it is well-established that hypertension is an important risk factor for atrial fibrillation. The goal of antihypertensive therapy is to prevent complications.

Therefore, treatment with combination of antihypertensive agents acting on multiple targets is necessary for successful in the majority of patients.

New therapeutics models are necessary to reduce both arterial stiffness and volume cardiovascular. The objective of the study was to assess the levels reached on central haemodynamic parameters and the presence of episodes of atrial fibrillation during 24-hour Holter monitoring with the association of angiotensin receptor blockers to hydrochlorothiazide versus mineralocorticoid receptor antagonists therapy.

The results suggest that the latter association of sequential double blockade of the renin angiotensin aldosterone system achieves the best haemodynamic conditions to avoid the onset of atrial fibrillation.

Keywords: Hypertension – Arterial stiffness – Atrial fibrillation.

■ Introduzione

L'ipertensione è una malattia complessa e multifattoriale che ha un'associazione positiva significativa con esiti

CARLOS ALBERTO PATERNO

Specialista in Cardiologia e Clinica Medica
Fellow della Società Europea di Cardiologia
Società Europea di Ipertensione
Società Italiana di Cardiologia. Federazione Italiana di Cardiologia
Laboratorio di Ricerca Cardiovascolare, clinica e strumentale, Castiglion Fiorentino (AR)

Per corrispondenza:
carlos_paterno@tiscali.it

cardiovascolari avversi, come infarto del miocardio, ictus, malattie renali e morte^{1,2}. Lo sviluppo dell'ipertensione è solitamente accompagnato da rimodellamento strutturale arterioso, aumento della rigidità delle grandi arterie e pressione sanguigna sistolica centrale³. È ben noto che l'ipertensione è un importante fattore di rischio per la fibrillazione atriale.

Pressione arteriosa "normale" è quella che non sviluppa complicazioni cardiovascolari durante la vita. La pressione sistolica e diastolica trasmette il vero stato della malattia chiamata ipertensione?

Cause principali d'ipertensione

Sistema Renina Angiotensina Aldosterone.

Sistema nervoso autonomo.

Fattori metabolici ed endocrinologici.

Malattie infiammatorie sistemiche.

Genetica, comportamenti, stili di vita, dipendenze e fattori ambientali.

Conseguenze

Aumento della pressione arteriosa sistolica e diastolica (però, un registro "normale" per le linee guida non dovrebbe negare l'ipertensione, quindi i valori sono relativi).

Avevamo imparato in Medicina che "Un elemento negativo non nega".

Sintomi frequenti

Palpitazioni, sudorazione, dolore toracico, affanno, senso di costrizione alla gola (più frequenti tra le donne), astenia, confusione mentale, cefalea (ESH 2012. Paterno CA. Relation between angiotensin receptor blocker candesartan cilexetil treatment and chronic migraine on central haemodynamic parameters).

Primi segni

Rigurgito mitralico minimo (ESC 2021. Paterno CA. What does the finding of minimal mitral regurgitation mean?), 2° tono cardiaco alto, rigidità arteriosa, ritmo atriale errante (ESH 2022. Paterno CA. What is the significance and the meaning from finding a wandering atrial rhythm?).

Segni tardivi

Ingrandimento atriale, ipertrofia ventricolare sinistra, disfunzione diastolica, aritmie ventricolari, fibrillazione atriale, ectasia dell'aorta ascendente, aneurisma dell'aorta addominale, nefropatia ischemica,

"In Medicina, i dati clinici sono sempre sovrani".

Rigidità arteriosa

La rigidità arteriosa è una manifestazione dell'aterosclerosi⁴. La disfunzione dell'endotelio gioca un ruolo

fondamentale nella patogenesi della rigidità arteriosa correlata alla rigidità ventricolare ed è un importante fattore di rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare⁵. I ruoli della rigidità arteriosa e delle riflessioni d'onda nell'ipertensione sono stati chiariti dalle interpretazioni moderne della curva della pressione sanguigna in relazione ai suoi meccanismi di propagazione dell'amplificazione della pressione sistolica e dell'ampiezza della pressione del polso⁶.

Gli studi di ricerca sull'ipertensione, finora, si sono generalmente concentrati sulle resistenze vascolari e sulle piccole arterie. Sono necessari nuovi modelli terapeutici per ridurre sia la rigidità arteriosa che il volume cardiovascolare, pertanto, il trattamento con una combinazione di agenti antipertensivi che agiscono su più bersagli è necessario per il successo nella maggior parte dei pazienti. L'obiettivo della terapia antipertensiva è prevenire le complicanze.

Angiotensina II

Deriva dall'Angiotensina I e stimola la sintesi del collagene, il rimodellamento della matrice extracellulare, l'ipertrofia vascolare, aumenta lo stress ossidativo e riduce la produzione di elastina nel contesto della parete vascolare. Dati sperimentali hanno dimostrato il ruolo dell'angiotensina II come mediatore della sintesi cardiaca di aldosterone⁷.

Tiazidici

I diuretici tiazidici sono uno dei farmaci antipertensivi più comunemente prescritti nel mondo, possono attivare il sistema neuro-ormonale, alterare il metabolismo del glucosio, aumentare il diabete di nuova insorgenza, possono sviluppare iperuricemia, produrre ipokaliemia, iponatriemia, che sono potenzialmente aritmogeni. L'aggiunta di idroclorotiazide (Hct) ai bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (ARB) sensibilizza l'endotelio all'azione dell'angiotensina II, che potrebbe agire sul rilascio di aldosterone. Il fenomeno "scappamento" dei livelli plasmatici di aldosterone si verifica anche durante la terapia combinata con l'inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina o ARB⁸.

Aldosterone

Consideriamo ora un importante ormone steroideo a rischio cardiovascolare. L'aldosterone esercita i suoi effetti attraverso vie genomiche e non genomiche in modo dipendente o indipendente dal recettore dei mineralcorticoidi.

Gli effetti nocivi dell'aldosterone sono innumerevoli, esercita effetti diretti sul sistema vascolare mediante ritenzione di sodio e acqua con concomitante aumento del volume plasmatico e induce insufficienza cardiaca, inducendo stress ossidativo riducendo la biodisponibilità dell'ossido nitrico, favorendo l'infiammazione della parete vascolare, attività vasocostrittrice di endotelina-1, porta a ipertrofia delle cellule vascolari, fibrosi e produzione di fibronectina, rimodellamento ipertrofico e disfunzione endoteliale. L'aldosterone aumenta l'attivazione del sistema nervoso simpatico, l'espressione

del canale del calcio miocardico, l'apoptosi miocardica e il substrato per le aritmie atriali perché provoca instabilità elettrica e fibrillazione atriale di nuova insorgenza.

Bloccanti del recettore dell'angiotensina-II (ARB)

L'effetto protettivo dell'ARB sugli eventi cardiovascolari maggiori potrebbe essere in parte indipendente dal grado di riduzione della pressione sanguigna, ciò è dovuto al fatto che agiscono principalmente sulla rigidità arteriosa e meno sul volume cardiovascolare.

Antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA)

Questa terapia migliora la funzione diastolica grazie alla riduzione della rigidità arteriosa, diminuisce il volume plasmatico, il rapporto collagene/elastina, e la fibrosi miocardica/vascolare. L'obiettivo principale dell'uso del MRA è multiplo, in primo luogo, per controllare il volume plasmatico entro la normalità, per mantenere un livello di potassio più alto per stabilizzare il sistema His-Purkinje e aiutare a controllare le aritmie, oltre a prevenire gli effetti indesiderati di aldosterone, evitando lo scompenso cardiaco. La riduzione della pressione diastolica che producono sarebbe dovuta all'effetto sulla riduzione del volume cardiovascolare, che è una delle funzioni dei MRA, per ridurre lo stress parietale atrioventricolare e la produzione di aritmie. D'altra parte, i ARB agiscono indirettamente sull'aldosterone, quindi l'effetto osservato sulla pressione diastolica è minore.

Lo scopo di questo studio è di sapere se le azioni simultanee e sequenziali dell'associazione dei ARB ai MRA sul sistema renina-angiotensina-aldosterone potrebbero ottenere un beneficio migliore nei pazienti ipertesi rispetto all'associazione di ARB più Hct, secondo i parametri emodinamici centrali (CHP) mediante misure di tonometria arteriosa non invasiva, e quali di essi possono evitare la comparsa della fibrillazione atriale. Forse, gli MRA dovrebbero essere usati molto prima nell'ipertensione con un ruolo preventivo, anche senza la presenza di un aumento dell'aldosterone plasmatico.

Prevenzione

La prima scrittura cinese sulla Medicina attribuita all'Imperatore Huangdi Neijing 4.600 anni fa ci parla della Prevenzione. L'obiettivo principale dell'Epidemiologia è la Prevenzione, che è più efficace, sicura ed economica.

■ Materiali e metodi

Questo è un sottostudio che proviene da un registro di 1.500 pazienti in cui sono stati confrontati vari gruppi di terapie antipertensive con l'obiettivo di verificarne l'efficacia e la sicurezza antipertensiva valutata con la tonometria arteriosa non invasiva.

Per questo studio retrospettivo trasversale, sono stati inseriti i dati di 108 pazienti ipertesi con sovrappeso, 62 donne (57%) e 46 uomini (43%), distribuiti in due gruppi di terapia, ARB associato a MRA o a Hct. In entrambi i sessi l'età media era simile ($p=ns$), Tabella 1.

Tabella 1

Terapia	Donne n	Età media (DS)	Uomini n	Età media (DS)
ARB + MRA	40	67 (12.4)	22	67 (10.0)
ARB + Hct	22	71 (10.5)	24	71 (10.5)
p		0.2		0.2

I 108 pazienti sono stati valutati con una registrazione Holter delle 24 ore durante il trattamento antipertensivo, che al registro in laboratorio presentavano una funzionalità renale normale, non presentavano cardiopatia valvolare con compromissione emodinamica o malattie endocrino-metaboliche scompensate. L'obiettivo principale era valutare i livelli della pressione arteriosa, CHP e la presenza di episodi di fibrillazione atriale con la registrazione Holter di 24 ore durante la terapia con ARB+Hct o ARB+MRA. Il tempo di utilizzo della terapia con ARB+Hct e ARB+MRA tra femmine e maschi era statisticamente non significativo. Le dosi medie utilizzate per Hct associato ad ARB tra i due sessi erano simili, Tabella 2.

Tabella 2

Terapia			
	ARB + MRA (DS)	ARB + Hct (DS)	p
Mesi di terapia			
Donne	36 (8.2)	37 (22.1)	ns
Uomini	49 (15.1)	47 (19.5)	ns
Idroclorotiazide		mg (DS)	
Donne		16 (5.8)	
Uomini		19 (6.3)	

Le misure antropometriche come altezza, peso e circonferenza della vita erano simili in entrambi i sessi, ma i risultati dell'indice di massa corporea erano più alti tra le femmine nel gruppo ARB+Hct con una differenza statisticamente significativa, probabilmente per l'effetto paradosso dell'utilizzo dei diuretici, Tabella 3 e 4.

Tabella 3

Donne	Terapia		
	ARB + MRA (DS)	ARB + Hct (DS)	p
Altezza	154.6 (9.0)	153.1 (5.8)	0.4
Peso corporeo	69.5 (12.7)	72.7 (8.8)	0.2
Indice massa corp	28.6 (4.3)	31.1 (4.2)	0.02
Giro vita	95.3 (11.5)	98.1 (14.4)	0.2

Tabella 4

Uomini	Terapia		
	ARB + MRA (DS)	ARB + Hct (DS)	p
Altezza	171.0 (7.4)	170.1 (7.7)	0.7
Peso corporeo	84.6 (16.8)	86.6 (16.2)	0.7
Indice massa corp	28.9 (5.1)	29.8 (3.9)	0.5
Giro vita	102.9 (13.7)	105.8 (10.9)	0.4

I bloccanti del recettore dell'angiotensina II utilizzati nel gruppo ARB+Hct erano vari, mentre nell'associazione ARB+MRA è stato utilizzato solo candesartan in entrambi i sessi, Tabella 5.

Tabella 5

Angiotensin II Receptor blockers	Terapia			
	ARB + Hct		ARB + MRA	
	Donne	Uomini	Donne	Uomini
Candesartan	4	4	40	22
Olmesartan	3	5	0	0
Valsartan	3	8	0	0
Irbesartan	6	1	0	0
Losartan	4	2	0	0
Telmisartan	1	4	0	0
Eprosartan	1	0	0	0

Tra le MRA utilizzati furono: Spironolattone 25 mg (14%), Canrenone 25/50 mg (41%), Canreonato 25/50/100 mg (37%) ed Eplerenone 25 mg (8%, negli uomini che avevano sviluppato ginecomastia con altri MRA).

Tutti i pazienti prima di iniziare la terapia con ARB+MRA hanno avuto episodi di fibrillazione atriale durante il monitoraggio Holter di 24 ore. I pazienti che sono entrati in questo registro erano trattati con ARB+Hct dai loro medici di fiducia, mentre i pazienti trattati con l'ARB candesartan appartenevano al nostro registro. In uno studio precedente, non pubblicato, pazienti ipertesi trattati con tutti i suddetti ARB sono stati valutati con tonometria arteriosa non invasiva, osservando una leggera superiorità del candesartan, questo è stato il motivo per cui si è scelto questo ARB per lo svolgimento dello studio. (Iannacone, C & D'Alonzo, L. Statisticians - Milano, 2012). Inoltre, il trattamento con candesartan riduce la fibrosi atriale ed è stato in grado di ridurre la durata degli episodi di fibrillazione atriale⁹.

I CHP sono stati misurati dal sistema SphygmoCor System PVX (AtCor-Medical, Australia), secondo i metodi standard del sistema con un indice operatore $\geq 85\%$: pressione aortica centrale (CAP), pressione di fine sistole (ESP), pressione arteriosa media (MAP), pressione di polso (PP), aumento pressorio (AP) in mmHg e l'indice di aumento pressorio (Alx@HR75) in percentuale (%). Inoltre, è stata misurata la differenza tra i livelli normali e i valori osservati dell'Indice di Aumento Pressorio o Augmentation Index (Diff-Alx) in base all'età e al sesso.

■ Analisi statistica

Le variabili continue sono state riassunte da statistiche descrittive. I dati sono espressi come media + SD. Le variabili categoriali sono state riassunte utilizzando conteggi di pazienti e percentuali. Le differenze tra le medie della terapia ARB+MRA e ARB+Hct nei pazienti maschi e femmine sono state confrontate dal test t di Student per campioni indipendenti. I test statistici erano bilaterali e il livello alfa era fissato a 0,05.

■ Risultati

La pressione sistolica e diastolica in entrambi i sessi è stata osservata più alta nel gruppo trattato con ARB+Hct con una differenza statisticamente significativa, mentre la frequenza cardiaca risultava più elevata soltanto tra le donne nel gruppo di ARB+Hct con una differenza statisticamente significativa, Tabella 6 e 7.

Tabella 6

Donne	Terapia		
	ARB + MRA (DS)	ARB + Hct (DS)	p
Pressione Sistolica	116.4 (19.4)	155.9 (23.8)	<0.001
Pressione Diastolica	69.5 (9.7)	86.7 (17.9)	<0.001
Frequenza cardiaca	66.8 (9.8)	72.3 (9.4)	0.03

Tabella 7

Uomini	Terapia		
	ARB + MRA (DS)	ARB + Hct (DS)	p
Pressione Sistolica	125.2 (14.5)	143.2 (16.1)	<0.001
Pressione Diastolica	71.8 (9.1)	85.5 (10.7)	<0.001
Frequenza cardiaca	68.8 (12.2)	72.8 (15.1)	0.3

I risultati dei CHP e della Diff-Alx durante l'associazione della terapia ARB+MRA rispetto a ARB+Hct, entrambi i sessi, hanno mostrato i valori più bassi con una differenza statisticamente significativa, eccetto la PP tra gli uomini, Tabella 8 e 9.

Tabella 8

Donne	Terapia		
	ARB + MRA (DS)	ARB + Hct (DS)	p
C A P	109.0 (18.0)	145.2 (23.2)	<0.001
E S P	100.3 (14.8)	131.1 (19.8)	<0.001
M A P	86.1 (12.1)	112.4 (18.0)	<0.001
P P	38.7 (13.5)	57.1 (16.2)	<0.001
A P	12.8 (6.5)	20.3 (8.3)	<0.001
Diff Alx	-3.2 (6.7)	1.7 (7.6)	0.01

CAP: Pressione Aortica Centrale. ESP: Pressione Fine Sistole. MAP: Pressione arteriosa Media. PP: Pressione di Polso. AP: Aumento Pressorio.

Diff Alx: Differenza del Augmentation index.

Tabella 9

Uomini	Terapia		
	ARB + MRA (DS)	ARB + Hct (DS)	p
C A P	112.7 (12.3)	131.8 (14.7)	<0.001
E S P	101.0 (12.8)	120.7 (13.0)	<0.001
M A P	88.5 (9.1)	106.6 (13.0)	<0.001
P P	40.0 (10.8)	45.2 (11.7)	0.1
A P	8.8 (5.2)	13.0 (6.4)	0.01
Diff Alx	-5.1 (5.2)	3.0 (6.2)	<0.001

CAP: Pressione Aortica Centrale. ESP: Pressione Fine Sistole.
MAP: Pressione arteriosa Media. PP: Pressione di Polso. AP: Aumento Pressorio.

Diff Alx: Differenza del Augmentation index.

Circa il 5% dei pazienti hanno aumentato la potassiemia che si è risolto con la diminuzione del dosaggio del MRA, nei pochi casi di ginecomastia negli uomini si sono risolti con l'utilizzo dell'eplerenone 25 mg.

È interessante notare che i pazienti con episodi di fibrillazione atriale osservati durante il monitoraggio Holter delle 24 ore nel gruppo di terapia ARB+Hct nelle donne erano del 55% e nei maschi del 71%; invece, nel gruppo di terapia ARB+MRA, non è stato riscontrato alcun episodio nell'intero campione.

■ Discussione

Durante il trattamento dall'associazione ARBs+MRA rispetto a ARBs+Hct la terapia ha raggiunto risultati migliori in base alla pressione arteriosa brachiale e ai parametri emodinamici centrali, entrambi i sessi, con una differenza statisticamente significativa. Quando abbiamo iniziato ad utilizzare la tonometria arteriosa non invasiva nell'anno 2007, si è potuto osservare che i valori emodinamici centrali, principalmente la pressione aortica centrale, di fine sistole e pressione media, erano superiori alla norma nei pazienti trattati con l'associazione ARB+Hct. In parte, questo fatto potrebbe essere spiegato dal fenomeno denominato "scappamento" dei livelli plasmatici di aldosterone. Nello stesso momento si è osservato che l'Augmentation Index, un valore surrogato della rigidità arteriosa, erano superiori alla norma. Sono state sollevate diverse domande sul ruolo dell'Hct nella gestione dell'ipertensione e alcune persone mettono in dubbio la scelta dei diuretici tiazidici in tutte le combinazioni a dose fissa.

Nello studio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), lo spironolattone a basse dosi in aggiunta allo standard di cura ha prodotto un miglioramento del 30% della sopravvivenza nell'insufficienza cardiaca progressiva, comunemente ritenuto un riflesso degli effetti deleteri dell'aldosterone¹⁰. Dopo questi studi, gli MRA sono stati utilizzati senza valutare i possibili rischi di iperkaliemia in alcuni pazienti a causa di insufficienza renale non evidente, probabilmente causata dai danni dell'ipertensione sconosciuta o non adeguatamente trattata. Si è osservato che in un'analisi retrospettiva nel Registro Nazionale dei pazienti danese di età ≥30 anni (n:44799) e con ≥2 farmaci antipertensivi concomitanti che ipo e iperkaliemia aumentano il rischio di mortalità¹¹.

Questi motivi furono sufficienti per evitare questa associazione di ARB e MRA nel trattamento dell'ipertensione per essere esclusi dalle linee guida, ma alcuni autori hanno mostrato benefici sull'uso degli MRA.

In un sottostudio di RALES è stato dimostrato come lo spironolattone sia più efficace nel ridurre la fibrosi nei pazienti che inizialmente avevano un grado più elevato di fibrosi cardiaca¹².

Il fatto di aver utilizzato in questo studio un'associa-

zione terapeutica antipertensiva come ARB+MRA, pur sapendo di essere non convenzionale, deriva da un'osservazione fatta su una presentazione con 600 pazienti valutato con la tonometria arteriosa non invasiva¹³.

Studi su soggetti ipertesi hanno dimostrato che la riduzione del rischio cardiovascolare dopo trattamento antipertensivo non può essere interamente attribuita alla diminuzione della pressione arteriosa periferica, suggerendo che anche altri parametri emodinamici dovrebbero essere presi in considerazione nelle strategie di riduzione del rischio cardiovascolare¹⁴.

I ricercatori dell'Ospedale Universitario San Juan de Alicante, in Spagna, hanno osservato che nei pazienti ipertesi, i livelli di aldosterone aumentano nella stessa misura della diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare, anche con funzionalità renale preservata¹⁵. Weber e Brilla hanno suggerito che l'aumento cronico dell'aldosterone provoca un aumento della formazione di collagene e fibrosi del miocardio, che altererebbe la funzione diastolica, con conseguente aumento della pressione di riempimento del ventricolo sinistro e ricomparsa dell'insufficienza cardiaca¹⁶. La produzione cardiaca di aldosterone aumenta in relazione al grado di disfunzione ventricolare¹⁷. L'aldosterone è in grado di indurre l'espressione dei canali del calcio e aumentare la corrispondente corrente potenzialmente aritmogena¹⁸.

La disfunzione diastolica contribuisce al riempimento telediastolico e alla dilatazione dell'atrio sinistro aumentando l'incidenza di fibrillazione atriale¹⁹. Nella cardiopatia ipertensiva si dovrebbe ostacolare il ricambio delle molecole di collagene con agenti antipertensivi con proprietà cardioparaterici come gli antagonisti dell'aldosterone²⁰. È stato dimostrato che l'uso di antagonisti dell'aldosterone riduce la rigidità e la fibrosi del ventricolo sinistro^{21,22}.

Un ruolo pro-aritmico dell'aldosterone è stato suggerito sulla base del riscontro di una riduzione del 74% delle extrasistoli ventricolari e dell'80% degli episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta nei pazienti trattati con spironolattone²³. È noto che l'aldosterone causa instabilità elettrica ed è stato anche correlato alla fibrillazione atriale nello studio LURIC²⁴. Nei pazienti con insufficienza renale cronica e diabete mellito tipo 2, il finerenone ha ridotto il rischio di fibrillazione atriale o flutter di nuova insorgenza²⁵.

Pertanto, l'antagonismo del recettore dell'aldosterone è una potenziale opzione terapeutica per la fibrillazione atriale associate ai ARBs. Sono necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo di ARB+MRA nella prevenzione della fibrillazione atriale senza l'uso di antiaritmici per confermare questi risultati.

Caso clinico

Nome/cognome: V.F. maschio, anni 73. Indice massa corporea 34. Diabete Mellito II, iperlipidemia IIa, ipertensione arteriosa. Anno 2006, 1° episodio di Fibrillazione Atriale.

2020 Ecocardio: SIV 14 mm, Atrio Sinistro 48 mm, Disfunzione Diastolica, Rigurgito mitralico lieve.

Visita medica 02-2021, TA 160/100 mmHg. ECG: Ritmo Fibrillazione Atriale (RFA), costante da novembre 2020. Tonometria arteriosa: Augmentation Index 44% (rigidità arteriosa), Pressione fine sistole alta 139 mmHg. Terapia: Olmesartan 20 mg + Hct 25 mg. Nuova terapia Olmesartan 40 mg, Kanrenol 100 mg, Lasix 1/2x4 (soltanto 1 settimana), Torvast 10 mg, Xarelto 20 mg, Lobivon 5 mg 1/2x2. Aprile 2021, ECG: RFA. Luglio 2021 ECG: Ritmo Sinusale (RS) – Holter: RS 53-66-103, Extrasistoli Ventricolari 3 Extrasistoli Sopra-ventricolari 51, senza antiaritmici.

■ Conclusioni

I risultati suggeriscono che il doppio blocco simultaneo e sequenziale con la terapia ARB+MRA nei pazienti ipertesi, fornendo migliori livelli di parametri emodinamici centrali ed elasticità arteriosa, raggiunga le migliori condizioni cardiovascolari, riducendo lo stress pressione/volume nel sistema arterie-ventricolo-atriale e l'intera struttura elettrica del cuore.

Considerando che l'idroclorotiazide associata alla terapia con ARB può facilitare lo sviluppo della fibrillazione atriale più degli MRA, potrebbe essere utile prevenire, sia gli effetti dannosi del sistema angiotensina-aldosterone, come lo sviluppo dello scompenso cardiaco e soprattutto la presenza di episodi di fibrillazione atriale o la sua insorgenza definitiva.

Bibliografia

- Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Cushman M, Savage PJ, Levine D, et al. Arch Intern Med. 2001;161:1183-92.
- Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Lancet. 2002;360:1903-13.
- Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, Heiss G. Hypertension. 1999;34:201-6.
- Arterial stiffness, in turn, has recently been associated with CV events. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and CV events: The Framingham Heart study. Circulation. 2010;121:505-511.
- Expert consensus document on arterial stiffness methodological issues and clinical applications. Laurent F, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, and Struijker-Boudier H, on behalf of the European Network for Non-invasive investigation of Large Arteries. Eur Heart Journal. 2006;27:2588-2605.
- Pulsatile hemodynamics and microcirculation: evidence for a close relationship in hypertensive patients. Muesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Paini A, Agabiti-Rosei C, Aggiusti C et al. Hypertension. 2013;61:130-136.
- Cardiac aldosterone production and ventricular remodeling. Delcayre C, Silvestre JS, Garnier A, et al. Kidney International. 2000;57:1346-1351.
- "Escape" of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: implications for therapy. Pitt B. Cardiovascular Drugs Therapy. 1995;9:145-149.
- Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. J Am Coll Cardiol. 2003;41:2197-2204.
- The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. New England Journal of Medicine. 1999;341:709-717.
- The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential. Schmidt M, Schmidt SA, Sandegaard JL, Ehrenstein V, Pedersen L, Sørensen HT. Clin Epidemiol. 2015;7:449-490.
- Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). RALES investigators. Zannad F, Alla F, Douset B, et al. Circulation. 2000;102:2700-2706.
- Iperensione essenziale e danno d'organo: i benefici della terapia antialdosteronica. Paterno CA, Franciolini E. Giornale della Società Italiana d'Iperensione. 2011;18(1):2-8.
- Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. Ong K-T, Delorme S, Pannier B, Safar M, Benetos A, Laurent S, Boutouyrie P. J Hypertens. 2011;29:1034-1042.
- Aldosterona plasmática y filtrado glomerular en el paciente hipertenso con función renal conservada. Roldán J, Morillas P, Castillo J, Andrade H, Guillén S, Núñez D, Quiles J, Bertomeu V. Rev Esp Cardiol. 2010;63(1):103-106.
- Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and Renin-Angiotensin-Aldosterone System. Weber KT & Brilla CG. Circulation. 1991;83:1849-1865.
- Aldosterone productions activated in failing ventricle in humans. Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, et al. Circulation. 2001;103:72-77.
- Aldosterone upregulates Ca²⁺ current in adult rat cardiomyocytes. Benitah JP & Vassort G. Circulation Research. 1999;85:1139-1145.
- Clinical implications of apoptosis in hypertensive heart disease. Fortuno MA, Gonzalez A, Ravassa S, et al. American Journal of Physiology. 2003;284:H1495-H1506.
- Targeting pathological remodeling. Weber KT. Circulation. 2000;102:1342-1345.
- Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study. Izawa H, Murohara T, Nagata K, Isobe S, Asano H, Amano T, et al. Circulation. 2005 Nov 8;112(19):2940-5.
- Elevated cardiac tissue level of aldosterone and mineralocorticoid receptor in diastolic heart failure: beneficial effects of mineralocorticoid receptor blocker. Ohtani T, Ohta M, Yamamoto K, Mano T, Sakata Y, Nishio M, et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007;292(2):R946-54.
- Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. Ramirez FJA, Mansur A, Coelho O, et al. American Journal of Cardiology. 2000;85:1207-1211.
- Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Meinitzer A, Boehm BO, März W. Eur Heart J. 2010;31:1237-1247.
- Finerenone Reduces Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With CKD, Diabetes Filippatos G, Bakris GL, Pitt B, Agarwal R, Rossing P, Ruilope LM, Butler J, Lam CSP, Kolkof P, Roberts L, Tasto C, Joseph A, Anker SD, FIDELIO-DKD Investigators. J Am Coll Cardiol. 2021;78(2):142-152.

Sostanze bioattive di origine vegetale ad attività anticancerogena

Bioactive substances of plant origin with anticancerogenic activity

Riassunto

Le sostanze bioattive di origine vegetale sono da sempre state utilizzate nella terapia dei tumori e di altre patologie. Oggi si registra un rinnovato interesse per il loro uso in complementarietà con gli altri presidi, con lo scopo di perseguire una sinergia terapeutica e di ridurre la tossicità dei farmaci antitumorali tradizionali e aumentarne l'efficacia. L'uso nella terapia di supporto e la possibilità di effettuare un intervento di chemioprevenzione sono oggetto di numerosi studi. Infine si sottolinea la necessità di ricercare accuratamente le interazioni con i farmaci antitumorali di uso comune di cui potrebbero inficiare l'efficacia.

Parole chiave: sostanze bioattive vegetali, indicazioni, interazioni

Abstract

Bioactive substances of plant origin have always been used in the treatment of tumors and other pathologies. There is a renewed interest in their use nowadays, in complementarity with other therapeutic aids, with the aim of reducing the toxicity of traditional antitumor drugs and increasing their effectiveness. Their use in supportive therapy and the possibility of carrying out a chemoprevention intervention are currently being. It is furthermore emphasized the need to carefully investigate the possibility of bioactive substances affecting the efficacy of commonly used antitumor drugs.

Keywords: bioactive vegetable substances, indications, interactions

■ Introduzione

Le sostanze bioattive di origine naturale sono sempre state utilizzate nella terapia dei tumori fin dai tempi più antichi e ancora oggi destano enorme

interesse nella comunità scientifica orientata ad un loro utilizzo in un contesto rispondente a indicazioni su basi obiettive e in un'ottica multidisciplinare ove la complementarità e la integrazione guidano le scelte terapeutiche nell'interesse del paziente. D'altronde è ampiamente conosciuto che molte molecole sintetizzate chimicamente e utilizzate come farmaci sono derivate da sostanze vegetali: vincristina, vinblastina, vinorelbina sono derivati dalla *Vinca maior*, la camptotecina dalla *Camptotheca acuminata*, i taxani dalla pianta di *Taxus braevifolia*, così come alcuni antibiotici antitumorali sono ottenuti da microrganismi come la bleomicina, la daunomicina, la doxorubicina ed altri farmaci sono di derivazione marina come la trabectedina, la citarabina, la eribulina. Ma altre sostanze e derivati semisintetici sono utilizzati nella terapia oncologica come adiuvanti o integratori in maniera complementare alle terapie tradizionali (chemio o radio) ed agiscono efficacemente attraverso diversi meccanismi che utilizzano principi attivi purificati oppure estratti di droghe vegetali. I principi attivi ad attività antitumorale sono in costante crescita e sono compresi in gruppi chimici del metabolismo secondario delle piante: tale attività è stata riscontrata in terpeni, alcaloidi, lignani, chinoni, peptidi, lecitine, flavonoidi. A tale scopo per poter inserire i principi vegetali nella opportuna dimensione sia per sfruttare le loro attività terapeutica sia per evitarne la eventuale tossicità è opportuno utilizzarli, alla luce delle recenti acquisizioni di biologia e farmacologia oncologica, ricercando l'interazione specifica, per quanto possibile, con i recettori cellulari, con il loro specifico sito di azione. I recenti progressi nella ricerca di base consentono e consentiranno sempre di più di definire oltre al tipo istologico anche il tipo mo-

PIETRO MASULLO*
ANTONELLA MASULLO**
CARLO IADEVAIA***

*Dir. a r. UOC Oncologia, Osp. S. Luca Vallo della Lucania

**Dir. Med. Leg., INAIL Napoli

***Dir. Med. Pneumologia, AUO dei Colli - Napoli

Per corrispondenza:
masullopietro@inwind.it

lecolare: la stessa lesione biochimica si può riscontrare in tumori differenti e tumori dello stesso tipo possono essere caratterizzati da espressioni molecolari alterate diverse con inevitabili ripercussioni sulla strategia terapeutica. Conosciuta l'alterazione biomolecolare è possibile impostare una terapia personalizzata modellata non sul singolo tumore ma sul difetto biomolecolare¹; d'altronde i farmaci sono molecole che interagiscono con altre molecole come aveva evidenziato nel lontano 1906 Paul Ehrlich (1854-1915) Premio Nobel per la Medicina nel 1909, affermando che le sostanze chimiche (farmaci) introdotte nell'organismo "non agunt nisi fixata". È sempre più necessaria la definizione del profilo biomolecolare del singolo tumore, indipendentemente dall'organo colpito, per poter impostare una specifica terapia (oncologia di precisione).

Il cancro è definito una malattia complessa in quanto inizia da mutazioni geniche e progredisce a seguito di numerose e varie dis-regolazioni cellulari che si verificano a diversi livelli e comprendono atipie morfologiche e biochimiche evidenti, autosufficienza della crescita che diventa incontrollata non necessitando di fattori di crescita, resistenza ai segnali di inibizione e successiva resistenza ai farmaci antiblastici, evasione dalla apoptosi o morte cellulare programmata, evasione dal sistema immunitario, crescita illimitata anche se lenta, capacità di innescare il processo angiogenico per la propria sopravvivenza, capacità di invasione tessutale e di metastasi a distanza. Tutti questi eventi costituiscono i tratti distintivi del tumore con una catena sequenziale che segue il cammino multifasico che da una cellula alterata conduce alla malattia prima ad evidenza clinica poi a forma conclamata e infine metastatica. D'altronde fattori informativi esterni alla cellula di tipo ambientale (farmacologico, alimentare, chimico, immunologico, endocrinologico...) possono incentivare o rallentare la crescita delle cellule tumorali. Da considerare inoltre che le atipie morfologiche e le anomalie di comportamento dipendono anche da modificazioni epigenetiche quali ad es. quelle indotte da processi di metilazione del DNA, acetilazione e fosforilazione degli istoni, formazione di attrattori nelle reti di trasduzione del segnale².

Scopo del presente lavoro è l'esposizione dell'azione di sostanze vegetali sui punti di inibizione nelle principali vie che conducono allo sviluppo del processo neoplastico. Tradizionalmente molti prodotti vegetali vengono utilizzati nella cura dei tumori ed anche i prodotti dietetici possono opportunamente essere usati in combinazione con farmaci antiblastici per migliorarne gli effetti e ridurre la tossicità e le complicanze³. La pianta medicinale deve essere vista come un insieme in cui i vari componenti hanno funzioni proprie ed interagenti nell'assorbimento, nel metabolismo, nella biotrasformazione.

I composti di origine vegetale in grado di contrastare l'insorgenza e lo sviluppo dei tumori possono intervenire a livelli diversi nei processi di trasformazione tumorale:

1) Impedire l'attivazione degli agenti cancerogeni;

- 2) Contrastare la crescita dei tumori;
- 3) Ostacolare la formazione di vasi sanguigni;
- 4) Stimolare l'apoptosi (morte cellulare) delle cellule tumorali;
- 5) Esercitare una attività antiossidante;
- 6) Stimolare il sistema immunitario.

■ Le sostanze vegetali bioattive: indicazioni e possibile interazione con i farmaci chemioterapici

L'uomo ingerisce con la dieta ogni giorno circa 500 grammi di composti chimici di cui buona parte sono componenti di origine vegetale che contengono macronutrienti (proteine, grassi, carboidrati) e micronutrienti (minerali, vitamine...) entrambi necessari per il sostentamento dell'organismo. Inoltre i vegetali sono ricchi di molecole prive di valore nutrizionale ma fornite di potente attività biologica. Questi componenti sono chiamati sostanze fitochimiche e comprendono decine di migliaia di composti appartenenti a varie classi chimiche e famiglie botaniche⁴ costituendo un gruppo disomogeneo di sostanze accomunate però da alcune caratteristiche:

- 1) appartengono tutte al regno vegetale;
 - 2) hanno basso peso molecolare;
 - 3) non sono sintetizzate dall'organismo e non sono indispensabili per il suo sostentamento;
 - 4) hanno azione salutare se assunte a livelli significativi;
 - 5) posseggono meccanismi di azione complementari e sovrapponibili. Studi epidemiologici e sperimentali effettuati su modelli animali hanno dimostrato che molte di queste sostanze inibiscono i processi di cancerogenesi agendo a diversi livelli con vari meccanismi suddividendosi in tre distinte categorie che ancora oggi mantengono una attendibile validità:
 - 1) composti che prevengono la formazione di cancerogeni;
 - 2) agenti che impediscono la formazione di sostanze cancerogene;
 - 3) agenti che ostacolano la formazione di neoplasie.
- Pertanto studi effettuati sulle sostanze naturali hanno evidenziato che frutta e verdura contengono sostanze fitochimiche con caratteristiche di antiossidanti, antiangiogenetiche, antinfiammatorie e antitumorali: particolare attenzione è stata posta agli isotiocianati e ai loro precursori glucosinolati abbondanti nelle brassicacee (cavoli...). Il crescente interesse sugli alimenti vegetali ha indotto l'Organizzazione Mondiale della Sanità a diffondere il suggerimento di utilizzare "cinque porzioni di frutta e verdura al giorno" tra cui però non sono compresi i tuberi come le patate, a scopo preventivo nella lotta al cancro. Un secondo suggerimento, complementare al primo, consiste nel consumare vegetali di colore diverso dovuto alla presenza di vari principi fitochimici. Tuttavia occorre tener presente che gli studi in merito che permettono di evidenziare il ruolo sullo stato di salute non sono conclusivi e lasciano aperti alcuni

interrogativi ai quali si cerca di dare risposte in tema di dosaggio, età, efficacia, effetti collaterali, interazioni.

POMODORO - Solitamente gli effetti benefici del pomodoro vengono ascritti alla presenza di licopene, un pigmento responsabile del suo colore rosso e presente in alte concentrazioni nella salsa cotta; in realtà il frutto contiene una grande varietà di composti fitochimici: carboidrati, fibre, proteine, aminoacidi essenziali, potassio, sodio, ferro, calcio, fosforo, phitochemicals (polifenoli, glicocalcoidi, carotenoidi) e vitamine principalmente C, E ed in minor quantità A, B6. Tra i composti fenolici il pomodoro è fonte di flavonoli, presenti soprattutto nella buccia dei frutti rossi maturi e consistono soprattutto in coniugati della quercitina e del kaemferolo. Tra i carotenoidi il più studiato per i suoi effetti benefici risulta essere il licopene, potente antiossidante. La presenza nella dieta di altri lipidi come l'olio di oliva o di altri carotenoidi come il beta-carotene e la isomerizzazione indotta dal calore fanno sì che biodisponibilità e l'assorbimento del licopene da prodotti a base di pomodoro aumentano. I risultati più promettenti si sono visti in vitro e in vivo in modelli animali e si sono avuti nello studio sul carcinoma prostatico sulle cui cellule eserciterebbe un effetto protettivo. E' stato ipotizzato che il licopene possa modulare i processi di mutagenesi, cancerogenesi, differenziamento e proliferazione tramite la soppressione della via di segnalazione fosfatidilinositolo 3-chinasi/Akt di mTOR e up regulation di proteine apoptotiche come bax e fas ligando, riduzione di ciclina D1 e conseguente arresto del ciclo in fase G0-G1⁵. Le cellule prostatiche normali sono anch'esse sensibili all'azione del licopene e pertanto il pomodoro esercita un'azione positiva anche nel caso di ipertrofia prostatica benigna. Infine è stato dimostrato un sinergismo tra l'acido eicosapentaenoico contenuto nel pesce ed il licopene nel bloccare la crescita di cellule di cancro del colon. La salsa di pomodoro costituisce una fonte ideale di licopene dato che il calore impiegato lo libera dalle matrici proteiche cui è legato e l'olio di oliva ne facilita l'incorporazione nelle micelle, data la sua natura lipofila, per l'assorbimento intestinale⁶. Il licopene non è sintetizzato dall'organismo umano ma occorre procurarlo dagli elementi che lo contengono.

AGLIO e CIPOLLA - Gli effetti benefici associati all'utilizzo dei vegetali del genere *Allium* sono noti fin dall'antichità. Infatti il papiro di Ebers riporta alcune centinaia di formule terapeutiche a base di aglio (*A. sativum*) e cipolla (*A. cepa*) per curare cefalea, punture di insetti, malattie cardiache ... Attualmente oltre alle proprietà antimicrobiche, -parassitaria, -micotica, ipotensiva e antiaggregante, sono emerse la capacità antitumorale per l'attività preventiva e terapeutica. I composti fitochimici che caratterizzano il genere *Allium* si suddividono in due categorie principali: volatili e non volatili che comprendono saponine e flavonoidi. E' stato osservato che le foglie modificate della cipolla contengono una delle più elevate quantità di flavonoidi del mondo vegetale, in particolare antocianine e flavonoli.

Il genere *cepa* è il vegetale con il più alto contenuto del flavonolo quercitina, una molecola che impedisce la crescita di cellule cancerose (coltivate in laboratorio); tra i flavonoli minori sono da citare kaemferolo, isoramnetina, luteolina. Fra i composti volatili sono da citare quelli contenenti selenio e zolfo (OSCS). Le proprietà antitumorali di questi bulbi sembrano legate al loro contenuto di sostanze solforate. Da utilizzare con cautela in corso di chemioterapia e da evitare l'associazione con la Dacarbazina per interazione diretta. Diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare gli effetti di prevenzione antitumorale da parte di verdure e composti organo-solforici estratti da alliacee: inibizione della mutagenesi, modulazione di enzimi, inibizione della formazione di addotti del DNA, detossificazione di radicali liberi, effetti inibitori sulla proliferazione cellulare. E' da tener comunque presente che l'aglio causa interazioni farmacologiche con: wafarin (rischio sanguinamento), Ace-inibitori (interferenza sui valori pressori arteriosi), antivirali, antinfiammatori in quanto agisce sull'isoforma CYP 1A1.

UVA - L'uva è nota per la straordinaria varietà di polifenoli in essa contenuti, parecchie classi di composti con la struttura comune. Le principali classi di polifenoli, flavonoidi e stilbeni, sono presenti nella buccia e nei semi e la varietà nera ne è molto più ricca di quella bianca con correlazione al suo maggior potere antiossidante. Tra i composti fenolici quelli che distinguono la nera dalla bianca sono le antocianine, phytochemicals appartenenti alla classe dei flavonoidi e responsabili della colorazione bruna dell'uva. Tra i flavonoli invece sono maggiormente presenti i derivati della quercitina sia nell'uva bianca sia nella nera. Nonostante la grande quantità di composti presenti nell'uva la molecola di maggior interesse sembra essere il resveratrolo, uno stilbene sintetizzato nell'epidermide fogliare e nell'escorpio ma non nella polpa e l'uva nera ne contiene grandi quantità. L'attività antineoplastica del composto è stata documentata per la prima volta da Jang⁷ nel 1997, con innegabili risultati ottenuti in vitro, ma non emersi in vivo per la scarsa biodisponibilità della molecola dovuta soprattutto a ridotto assorbimento, breve emivita (10-15 m'), accelerato metabolismo di glucuronidazione e solfatazione. Va comunque tenuto presente che per ottenere un effetto benefico antineoplastico è necessaria una elevata concentrazione ematica del composto difficilmente raggiungibile con l'alimentazione. Il resveratrolo ha effetti proapoptotici in quanto danneggia le funzioni mitocondriali, la catena respiratoria, l'acetilazione e la fosforilazione della proteina p53. In vitro infine si dimostra chemiosensibilizzante in vari tipi di cancro perché abbassa la soglia di induzione di morte cellulare programmata da parte di antitumorali classici e neutralizza la chemioresistenza. Da tener presente che il resveratrolo è pressoché assente nel vino bianco ma si trova nel vino rosso. Va comunque sfatato il mito che il vino rosso possa essere utile alla salute poiché la quantità di molecole utili che contiene non riesce a limitare il danno da etanolo e dai suoi metaboliti.

LE CRUCIFERE: CAVOLI E BROCCOLI - Ortaggi della famiglia delle crucifere stanno attirando maggiore attenzione a causa del loro contenuto i glucosinolati e isotiocianati ad attività antitumorale. Le notevoli proprietà curative e preventive delle crucifere (così chiamate per la forma a croce delle foglie) sono legate alla disponibilità di fibre, sali minerali, vitamine, sostanze antiossidanti ad attività antitumorale (composti fenolici indoli e flavonoidi, vit C, carotenoidi precursori della vit. A). Altri potenti composti ad attività antiproliferativa contenuti nelle crucifere sono gli isotiocianati, il sulforafano, la quercitina. Tutti derivati dalla famiglia dei fenolici ormai da anni riconosciuti in grado di svolgere attività antitumorale contrastando lo stress ossidativo, favorendo l'apoptosi. Il sulforafano, principale e più potente isotiocianato, presente nei broccoli, insieme all'epigallocatechina gallato, presente nel tè verde, vince la resistenza alla chemioterapia con Cisplatino e a paclitaxel nel carcinoma ovarico⁸. Inoltre il sulforafano riduce la proliferazione cellulare mediante l'arresto del ciclo replicativo e induce l'apoptosi mediante l'attivazione delle caspasi.

Malgrado le numerosi e importanti proprietà deve essere consigliato con parsimonia nelle persone con ipotiroidismo dati che alcuni isotiocianati (goitrina) limitano la produzione di ormoni tiroidei in quanto in grado di legare lo iodio e di bloccare l'assorbimento a livello della ghiandola tiroidea. Le crucifere se cotte riducono di molto il contenuto di questa sostanza.

OLIO DI OLIVA - Fin dall'antichità sono state attribuite all'olio di oliva proprietà nutrizionali, organolettiche e al giorno d'oggi lo studio delle proprietà salutari dell'olio di oliva ha avuto un notevole impulso sia perché le moderne tecniche analitiche hanno permesso di acquisire conoscenze dettagliate sulla sua composizione chimica e sia perché le recenti tecniche di biologia molecolare hanno evidenziato caratteristiche biologiche estremamente interessanti che forniscono supporto biologico ad osservazioni ed acquisizioni di tipo epidemiologico in tema di nutrizione. Al riguardo un importante studio che ha in seguito costituito un punto di riferimento per indagini epidemiologiche successive è senza dubbio rappresentato dal lavoro di A. Tricopoulos¹⁹ nel 2000 inerente l'incidenza di tumori maligni in vari organi del corpo su pazienti residenti in differenti aree geografiche evidenziando che nel bacino del Mediterraneo l'incidenza di tumori a carico del colon, mammella pancreas e prostata, era di gran lunga inferiore a quella registrata nei Paesi Nord-europei, fenomeno ascrivibile alla diversa tipologia di alimentazione (di tipo mediterraneo dei paesi del Sud-Europa con uso di grassi assunti dall'olio di oliva ed elevata assunzione di grassi di origine animale nel Nord-Europa). Studi successivi di epidemiologia molecolare sembrano confermare il ruolo protettivo dell'olio di oliva nella fase di iniziazione del processo di cancerogenesi con il riscontro di una riduzione del numero di addotti al DNA (legame tra il DNA ed una sostanza xenobiotica di origine ambientale o alimentare che può innescare il processo

di cancerogenesi) da parte di sostanze cancerogene associate al consumo di olio di oliva e all'assunzione di acido oleico⁹.

Studi recenti segnalano che i lipidi dell'olio di oliva sembrano indurre l'espressione di geni correlati con il differenziamento cellulare e possono rappresentare il meccanismo attraverso cui una alimentazione ad elevato contenuto di olio di oliva esercita un effetto modulatore nei riguardi del processo di trasformazione neoplastica. Infatti nello studio di Menendez J.A. et al. si è evidenziato come l'acido oleico sia in grado di modulare negativamente alcuni oncogeni ed in particolare l'oncogene HER2¹⁰⁻¹¹ recettore presente sulla superficie delle cellule la cui overespressione è implicata nei tumori della mammella; l'acido oleico contenuto nell'olio di oliva induce una "repressione" dell'oncogene HER2. Analogo effetto inibitorio specifico della attivazione del proto oncogene HER2 sembra svolto dalla oleuropeina aglicone. Da segnalare inoltre l'importanza che rivestono negli studi in vitro in tutti gli stadi del processo di cancerogenesi sostanze bioattive della frazione polifenolica (flavonoidi, secoiridoidi, lignani, fenolici) contenuti nell'olio di oliva. È stata dimostrata la loro capacità di intervenire nelle fasi di iniziazione inibendo, anche a basse concentrazioni, il danno ossidativo al DNA causato dalle specie reattive di ossigeno (cosiddetti ROS) prodotti fisiologicamente nel nostro organismo in condizioni di stress. Inoltre i fenoli sembrano esercitare effetti positivi negli stadi successivi del processo di trasformazione neoplastica inibendo la proliferazione e inducendo l'apoptosi (morte cellulare programmata)¹². Un'ultima ma non meno importante funzione esercitata dai polifenoli presenti nell'olio di oliva è quella antinfiammatoria; infatti i fenomeni infiammatori cronici, l'infiammazione a bassa intensità, predispongono alla insorgenza dei tumori agendo da induttori in tutte le fasi della cancerogenesi: danno al DNA, disregolazione della proliferazione cellulare, insensibilità ai segnali antiproliferativi, resistenza all'apoptosi, potenziamento dell'angiogenesi, invasione dei tessuti.

Bisogna comunque considerare che non è ancora chiarito il problema della biodisponibilità dei fenoli presenti nell'olio di oliva: la concentrazione plasmatica e nei distretti dell'organismo dei prodotti non è sovrapponibile a quella riscontrabile negli esperimenti in vitro.

CURCUMA - La Curcuma appartiene alla famiglia delle Zinziberaceae che comprende piante provviste di rizoma in numero elevato variabile da 70 a 110 (es. Curcuma Longa, Curcuma aromatica, Curcuma zedoaria...). Dal Turmeric (Curcuma Longa o Domestica) vengono estratti i principi attivi (Curcumin ed altri curcuminoidi) dotati di proprietà antiossidanti, antinfiammatori, antiproliferativi. In vitro il Curcumin esercita attività antinfiammatoria interrompendo il segnale NF-kB che svolge un ruolo importante nel processo di cancerogenesi ed è quindi coinvolto in molteplici risposte cellulari: sull'infiammazione, sulla proliferazione cellulare, sul processo di apoptosi¹³; modula l'apoptosi con meccanismo bcl-2 correlato e attivazione delle caspasi, diminuisce la

quota circolante di VEGF con inibizione dell'angiogenesi. E' stato evidenziato un possibile sinergismo con un regime chemioterapico a base di taxani nel trattamento del cancro prostatico ormone refrattario¹⁴ e a base di 5-fluorouracile e Gemcitabina e un antagonismo con la ciclofosfamide¹⁵

ZENZERO - Lo zenzero (*Zinziber Officinalis*) è una pianta erbacea con la buccia biancastra e la polpa bianca e soda e di cui si utilizza il rizoma per l'attività farmacologica. Ha attività antiossidante, antinfiammatoria, antivirale grazie ai suoi principi attivi (curcumene, zinziberene...) ed è dotato di spiccato organotropismo per l'apparato gastroenterico per cui è consigliato per la cura e prevenzione della nausea e vomito da farmaci antitumorali¹⁶.

MIELE DI ACACIA - Il miele è sempre stato usato nella medicina popolare a vari scopi fin dalla civiltà egizia e di quella greca, come ampiamente descritto nelle letterature antiche e negli ultimi anni vi è stato un ritorno di interesse verso le sue proprietà medicamentose in quanto ha mostrato un ampio spettro di attività bioattive (antibatterica, antifungina, antiossidante, antiproliferativa, antinfiammatoria) dovuti alla presenza di flavonoidi (crisina, apigenina, quercetina) e acidi fenolici (ac. clorogenico, cumarico, gallico).

La crisina rappresenta il 50% dei metaboliti attivi¹⁷ e oltre ad avere azione proapoptotica antiossidante ed antinfiammatoria, sensibilizza le cellule tumorali all'azione dei farmaci pro-apoptotici

IPERICO - Usato per i disturbi dell'umore, spesso presenti nei pazienti in chemioterapia. Essendo un induttore enzimatico va evitata l'associazione con tutti i chemioterapici.

■ Conclusioni

I metaboliti secondari costituiscono una riserva chimica molto diversificata di piccole molecole prodotte dalle piante come risposta alle condizioni ambientali e all'interazione con altri organismi. Non è comunque possibile dedurre una sicura efficacia clinica di questi principi attivi sia perché l'attività dimostrata in vitro non necessariamente correla con l'azione in vivo, sia perché non sono state stabilite con esattezza le dosi da utilizzare in vivo, sia per gli effetti collaterali che possono provocare e le possibili interazioni che possono inficiarle. Infatti le sostanze naturali possono interagire negativamente con i farmaci tradizionali in vari modi:

- 1) Interazione diretta tra sostanze diverse che ne riduce la biodisponibilità e l'efficacia;
- 2) aumento del metabolismo epatico e quindi della inattivazione ed escrezione del farmaco;
- 3) protezione delle cellule dagli effetti citotossici indotti dallo stress ossidativo provocato da vari farmaci.

La moderna utilizzazione terapeutica delle piante medicinali si basa su molteplici aspetti: corretta diagnosi,

dosaggio adatto, età della persona, possibili interferenze farmacologiche, controindicazioni ed eventi avversi. Pertanto sono indispensabili alcune precisazioni sull'uso delle sostanze vegetali bioattive:

- 1) Evitare la consuetudine dell'autoprescrizione in quanto non solo c'è il rischio di utilizzare prodotti inefficaci ma addirittura dannosi e con interazioni negative con altri farmaci¹⁸.
- 2) Utilizzare sempre prodotti confezionati nel rispetto delle norme regolatorie.
- 3) Assumere i prodotti sempre sotto controllo medico.
- 4) Tener sempre presente che tutto ciò che è "naturale" non sempre è sicuro!

Bibliografia

- 1) Halt WN.; et al., Cancer Res, 2009, (69) 4: 1263-1267
- 2) Bellavite P., La complessità in medicina, Milano, Tecniche nuove, 2009.
- 3) Formenti A., Fitoterapia, in Bellavite P., Le medicine Complementari, Milano, UTET, 2000.
- 4) Carratù B., Sanzini E., Sostanze biologicamente attive presenti negli alimenti di origine vegetale, Ann. Ist. Super. Sanità, 2005; 41 (1): 7-16
- 5) Giovannucci E., Exp Biol Med, 2002; 227: 852-857
- 6) Pelucchi C. et al., Nutr Cancer, 2009 61 (6): 756-766
- 7) Jang M. et al., Science, 1997; 275: 218-220
- 8) Chen H et al., Enhancement of Cisplatin-Mediated apoptosis in Ovarian Cancer Cell through potentiating G2/M Arrest and p21 Upregulation by Combinatorial Epigallocatechin Gallate and Sulforaphane, 2013 J Oncol.
- 9) Fabiani R., et al, Oxidative DNA Damage Is prevented By extracts of olive oil, The J. Of Nutrition Biochemical, Molecular, Genetic mechanism, 2008, 138: 1411-16
- 10) Menendez J.A., et al., Anti - HER2 (erbB-2) oncogene effects of phenolic compounds directly isolated from commercial EVOO, 2008, BMC Cancer 8:377-399
- 11) Menendez J.A. et al., Olive oil's bitter principle reverses acquired autoresistance to trastuzumab (Herceptin) in Her2-overexpressing breast cancer cells, 2007, BMC Cancer
- 12) Fabiani R., Morozzi G., Anticarcinogenic properties of olive oil phenols: effects on proliferation, apoptosis and differentiation (2010) edito da Victor R. Preedy and Ronald Ross Watson-Elsevier
- 13) Ajaikumar B. et al., Cancer Letters, 2008
- 14) Cabrespine-Faugeras A. et al., Possible benefit of curcumin regimen in combination with taxane chemotherapy for hormone -refractory prostate cancer treatment, Nutr Cancer.2010; vol 62 (2); 148-53
- 15) Arslan D. et al., Herbal administration and interaction of cancer treatment. J Palliat Med, 2013, 16 (11): 1466-76
- 16) Ryan et al., Ginger Helps Relieve Chemotherapy-Associated Nausea, ASCO, 2009
- 17) Pichichero E. et al., Composti bioattivi presenti nel miele: azione e confronto con farmaci nella chemioprevenzione Centro Ric. Miele Dip. Biologia, Univ Tor Vergata, Roma, 2010
- 18) Baccetti S. et al., Le medicine complementari per il paziente oncologico, Felici Ed., 2015
- 19) Trichopoulou A., et al., Cancer and Mediterranean dietary traditions, Cancer Epidem Biomarkers Prev., 2000, 9 (9): 869-73

L'impronta ecologica dei servizi sanitari: cosa dovrebbero fare i professionisti della salute

The ecological footprint of health care: what health professionals should do

ANTONIO BONALDI*,
SANDRA VERNERO**,
GUIDO GIUSTETTO*,
ROBERTO ROMIZI^{oo}

*Past president Associazione Slow Medicine ETS

**Presidente Associazione Slow Medicine ETS

*Presidente Ordine dei medici di Torino

^{oo}Presidente di ISDE

Per corrispondenza:
abonaldi@libero.it

Riassunto

Secondo il Lancet, i cambiamenti climatici rappresentano la più grave minaccia per la salute del 21° secolo. Il contenimento del riscaldamento terrestre, in linea con gli obiettivi stabiliti nella Conferenza di Glasgow del 2021, dovrebbe essere posto, pertanto, al di sopra di ogni altra cosa. In realtà le risposte sono ancora insufficienti e sorprendentemente il settore sanitario, perlomeno in Italia, sembra essere tra quelli meno sensibili, come se la produzione di CO₂ non lo riguardasse.

Eppure, date le pesanti conseguenze sulla salute associate ai cambiamenti climatici, medici e operatori sanitari dovrebbero essere in prima linea. Tanto più che il settore sanitario, con il 4-5% del totale, contribuisce in modo significativo alle emissioni in atmosfera di CO₂. Un valore che lo colloca al primo posto tra i servizi, più o meno il doppio dell'intero trasporto aereo.

Importanti associazioni internazionali come *Health Care Without Harm*, raccomandano a tutti coloro che hanno responsabilità decisionali in ambito sanitario di dotarsi di una propria "Road Map" di avvicinamento agli obiettivi di Glasgow. A questo fine, gli interventi dovrebbero essere indirizzati su più fronti: ridurre le emissioni di gas-serra degli edifici; limitare i trasferimenti e migliorare l'efficienza dei trasporti; ridurre il volume dei rifiuti sanitari; promuovere un'alimentazione sana e sostenibile; contenere l'inquinamento ambientale da farmaci e gas anestetici e ridurre esami e trattamenti non necessari.

È ormai tempo di agire e gli operatori della sanità dovrebbero sempre valutare le conseguenze sugli ecosistemi delle loro scelte cercando ogni volta di adottare le alternative più sicure. Anche piccoli cambiamenti nella pratica corrente, infatti, se generalizzati, pos-

sono conseguire importanti risultati.

Parole chiave: impronta ecologica dei servizi sanitari, cambiamenti climatici, prestazioni sanitarie a basso valore clinico.

Abstract

According to the Lancet, "climate change is the biggest global health threat of the 21st century". The containment of global warming, in line with the goals set at the Glasgow conference of 2021, should therefore be placed above all else. In reality, the answers are still insufficient and surprisingly the health sector, at least in Italy, seems to be among the least sensitive, as if the production of CO₂ did not concern it. Yet, given the heavy health consequences associated with climate change, doctors and health professionals should be at the forefront. Especially since the health sector, with 4-5% of the total, contributes significantly to the emissions of CO₂ into the atmosphere. A value that places it in first place among services, more or less double that of all air transport.

Important international associations such as Health Care Without Harm, recommend that all those with decision-making responsibilities in the health sector should have their own "Road Map" to move closer to the Glasgow goals.

Interventions should be directed on several fronts: reducing greenhouse gas emissions from buildings; limiting transfers and improve transport efficiency; reducing the volume of medical waste; promoting healthy and sustainable nutrition; containing environmental pollution by drugs and anesthetic gases and reducing unnecessary tests and treatments.

It is now time for action and health professionals should always evaluate the consequences of their choices on ecosystems, trying to adopt the safest alternatives. Even small changes in current practice, if generalized, can achieve important results.

Keywords: *Health care carbon footprint, climate change, low value care.*

■ Introduzione

La Terra si riscalda e il clima sta cambiando più velocemente del previsto. Basta guardarsi attorno per accorgersene: le temperature medie stagionali aumentano, le piante fioriscono prima, la neve non si vede quasi più, i ghiacciai si riducono, ma soprattutto siamo colpiti con sempre maggior frequenza da fenomeni meteorologici estremi: bombe d'acqua, alluvioni, uragani, alternati a lunghi periodi di siccità, ondate di calore e incendi boschivi, con il pesante carico di morti, distruzioni, migrazioni, conflitti e dolore che portano con sé.

Le conseguenze sulla biosfera, sulla vita e la salute dell'uomo sono molteplici e gravi e sono destinate a peggiorare ulteriormente fino a divenire irreversibili se entro il 2050 non riusciremo a invertire la crescita delle emissioni di CO₂ e contenere l'aumento della temperatura terrestre entro 1,5 gradi centigradi rispetto all'epoca preindustriale, come stabilito dalla conferenza delle Nazioni Unite sui cambiamenti climatici che si è tenuta a Glasgow nel 2021.

Per raggiungere questo ambizioso ma inderogabile obiettivo è necessario però che tutta la società civile sia consapevole dei gravi rischi che incombono sugli equilibri degli ecosistemi terrestri e prima che sia troppo tardi metta in atto adeguate misure correttive, monitorando il cammino percorso e valutando i risultati raggiunti.

■ Ognuno deve fare la propria parte

In questi ultimi anni, a causa della pandemia, della guerra contro l'Ucraina e grazie alle iniziative di tenaci giovani attiviste come Greta Thunberg, la sensibilità dell'opinione pubblica nei confronti dell'ambiente sta progressivamente crescendo. Da vari settori produttivi come agricoltura, trasporti, urbanistica, edilizia, commercio, turismo giungono diverse proposte d'intervento, ma sorprendentemente il settore sanitario, perlomeno in Italia, sembra essere ancora poco sensibile al problema. Eppure, date le pesanti conseguenze sulla salute associate ai cambiamenti climatici, medici, infermieri e personale sanitario dovrebbero essere in prima linea nell'individuare le azioni capaci di arrestare o perlomeno frenare il progressivo riscaldamento terrestre. Stando allo scarso interesse manifestato dall'universo medico sembrerebbe che in campo sanitario non ci sia poco o nulla da fare e che i problemi dell'ambiente riguardino solo gli altri, come se tutto ciò che si fa in medicina fosse egualmente utile, appropriato ed eseguito in modo sostenibile. Le cose, però, non stanno affatto così. Certo, i servizi sanitari sono essenziali per la nostra salute ma anche loro contribuiscono e non poco a peggiorare la crisi climatica e anche in questo settore c'è tantissimo da fare. Raramente, per esempio, si spiega ai cittadini che per salvaguardare la salute non basta stanziare più risorse e acquisire nuove tecnologie ma occorre interrogarsi sulle modalità del loro impie-

go e sulla loro efficacia. Il fine non sempre giustifica i mezzi. Come vedremo in seguito, la letteratura scientifica è molto ricca di esempi sugli enormi sprechi che si perpetuano in campo sanitario e autorevoli istituzioni come l'OMS e l'OCSE sollecitano da tempo l'adozione di misure urgenti per limitare gli effetti avversi associati a questo fenomeno.

■ L'impronta ecologica dei servizi sanitari

Il settore sanitario attraverso la gestione degli edifici, l'erogazione dei servizi, l'utilizzo di farmaci, dispositivi medici e tecnologie sanitarie, lo smaltimento dei rifiuti, l'alimentazione, i trasporti, contribuisce con il 4-5% al totale delle emissioni in atmosfera di gas clima-alteranti¹. Un valore significativo, che in termini di emissioni lo colloca al primo posto tra i diversi settori afferenti ai servizi, più o meno come il doppio dell'intero trasporto aereo. Intervenire su di esso è molto importante anche perché le attività correlate ai servizi sanitari rappresentano una quota considerevole del PIL, pari all'8,3% in Europa e all'8,7% in Italia² ed esercitano quindi una forte influenza su molte altre attività economiche, a cui sono intimamente connesse.

Le iniziative, non solo dovrebbero ridurre l'impronta ecologica delle attività correnti ma anche accoppiare ogni ulteriore espansione dei servizi con l'indicazione delle misure che s'intendono adottare per rispettare gli impegni internazionali sul clima. Un lavoro arduo ma non impossibile, purché ci sia la consapevolezza della rilevanza del problema e la ferma volontà di affrontarlo.

■ Cosa possono fare i professionisti della salute?

I professionisti della salute possono fare molto per realizzare un servizio sanitario di alta qualità, capace di salvaguardare la salute delle persone senza danneggiare il pianeta. Ricordiamo che essi non sono solo medici, infermieri, farmacisti e biologi. Altrettanto importante è il ruolo svolto dal personale che opera negli uffici tecnici e negli uffici amministrativi addetti agli acquisti, alle pulizie, alla mensa (ingegneri civili, bioingegneri, informatici, fisici, personale amministrativo). Gli interventi devono affiancare e sostenere le iniziative messe in atto nei diversi ambiti delle aziende sanitarie (tecnici, economici, sanitari) in uno spirito di collaborazione e di integrazione interdisciplinare e devono essere indirizzati su due fronti: ridurre l'impronta ecologica connessa con l'erogazione dei servizi (compiti assegnati soprattutto agli uffici tecnici ed economici) e agire sull'appropriatezza delle cure evitando, in particolare, diagnosi e trattamenti non necessari (compiti assegnati soprattutto al personale sanitario).

Importanti associazioni come *Health Care Without Harm* a cui aderiscono migliaia di ospedali, organizzazioni sanitarie, leader e professionisti della salute di tutto il mondo, raccomandano a tutti coloro che hanno responsabilità decisionali in ambito sanitario di affrontare la crisi climatica dotandosi, in primo luogo, di una propria "Road Map" di avvicinamento agli obiettivi indicati dagli

accordi di Glasgow³. A questo fine ospedali e istituzioni sanitarie dovrebbero nominare un apposito gruppo di lavoro composto da persone motivate, afferenti a diversi ambiti professionali con il compito di sensibilizzare gli operatori sanitari sui fattori ambientali correlati alla salute e definire un'agenda delle azioni da intraprendere per facilitare la transizione ecologica.

Tenuto conto delle specificità locali tali azioni potrebbero far riferimento a sei ambiti di lavoro tutti strettamente interconnessi. Non è necessario fare tutto contemporaneamente, l'importante è partire con qualche iniziativa che funga da stimolo e faccia cogliere il senso della direzione. Poi occorre incoraggiare la creatività, assecondare l'innovazione e creare le condizioni affinché ciascuno sia messo nelle condizioni di dare il meglio di sé e possa introdurre nel proprio contesto lavorativo le opportune azioni di miglioramento. Ecco qualche esempio.

- **Ridurre le emissioni di gas-serra degli edifici:** massimizzare l'efficienza energetica dei fabbricati; ove possibile favorire l'illuminazione e la ventilazione naturale degli ambienti; ottimizzare l'utilizzo degli spazi; impiegare fonti luminose a tecnologie LED; sostituire gradualmente le fonti di energia fossile con energie rinnovabili, aumentare gli spazi verdi.
- **Limitare i trasferimenti e migliorare l'efficienza dei trasporti:** sviluppare strategie di telemedicina e di comunicazione digitale come alternativa ai colloqui diretti, compresi i convegni e gli incontri di formazione; impiegare ambulanze elettriche; realizzare depositi protetti per biciclette (con possibilità di bike-sharing); negoziare sconti per l'uso dei mezzi di trasporto pubblici.
- **Ridurre il volume dei rifiuti sanitari:** la maggior parte dei rifiuti ospedalieri (75-80%) purché raccolti in modo differenziato può essere smaltita con i rifiuti urbani; compatibilmente con la sicurezza del paziente limitare l'impiego di dispositivi monouso; utilizzare preferibilmente materiali riusabili, riciclabili e rinnovabili; eliminare la distribuzione dell'acqua in bottiglie di plastica (ove possibile utilizzare solo acqua del rubinetto).
- **Promuovere un'alimentazione sana e sostenibile:** modificare i menu del personale e dei malati al fine di ridurre il consumo di carni lavorate, grassi saturi e cereali raffinati; valorizzare i prodotti locali e coltivati con metodi biologici; eliminare le bevande zuccherate dai distributori automatici, avviare progetti di recupero degli scarti alimentari e del cibo non consumato.
- **Contenere l'inquinamento ambientale da farmaci e gas anestetici:** ridurre la sovrapprescrizione e quando possibile scegliere farmaci e modalità di somministrazione con minor impatto sull'ambiente; limitare l'impiego di gas anestetici specie l'ossido nitroso e il desflurano (impatto sull'ambiente pari a 2 mila volte quello della CO₂); sostituire i gas utilizzati come propellenti negli inalatori spray per l'asma; preparare di volta in volta confezioni di farmaci con quantità corrispondenti ai singoli bisogni; curare lo smaltimento

differenziato.

- **Migliorare l'appropriatezza delle cure:** le prestazioni sanitarie inappropriate, inutili e perfino dannose consumano il 20-30% delle risorse dedicate alla sanità⁴. Un fenomeno molto preoccupante, tanto che il controllo dell'eccesso di prestazioni sanitarie è considerata dall'OMS e dall'OCSE, una tra le più importanti misure di contenimento dell'impronta ecologica dei servizi sanitari, oltre che un valido strumento di miglioramento della qualità e della sicurezza delle cure⁵⁻⁷.

L'eccesso di prestazioni è oggetto di grande interesse da parte del mondo scientifico e ha dato origine a importanti campagne internazionali, tra le quali ricordiamo: *Less is more*, lanciata nel 2010 da JAMA Internal Medicine, *Too much Medicine*, promossa nel 2013 dal BMJ e *Choosing Wisely* avviata nel 2012, negli Stati Uniti, dall'ABIM Foundation e ripresa in Italia da Slow Medicine con il progetto "Fare di più non significa fare meglio - Choosing Wisely Italy"⁸. Al progetto hanno aderito più di 50 società scientifiche di medici, infermieri, farmacisti e fisioterapisti che hanno definito 280 raccomandazioni relative ad esami, farmaci, trattamenti e procedure ad alto rischio d'inappropriatezza. Le raccomandazioni sono riportate tra le Buone Pratiche clinico-assistenziali nel Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità⁹.

In effetti, anche un semplice esame del sangue produce CO₂ e contribuisce ad aumentare il riscaldamento terrestre. Per esempio, mille test del sangue (formula, emoglobina, ematocrito) producono l'equivalente in CO₂ di 700 chilometri percorsi in automobile, mentre una singola risonanza magnetica produce l'equivalente in CO₂ di un'auto che percorre 145 km.

Conoscere questi dati non preclude al medico la facoltà di prescrivere tutto ciò che serve al paziente, ma lo aiuta a prendere coscienza che l'overuse di prestazioni a basso valore clinico oltre che rappresentare uno spreco di risorse provoca anche un danno ambientale e concorre ad accentuare la grave crisi climatica che stiamo vivendo. Ciò vale in particolare per i farmaci: dato che la loro produzione e lo smaltimento di quelli avanzati contribuiscono in modo rilevante all'inquinamento dell'acqua e del suolo e nel caso degli antibiotici alimentano il drammatico fenomeno dell'antimicrobico-resistenza.

Ecco qualche esempio di prestazioni che spesso non sono necessarie: esami preoperatori prescritti in modo standardizzato, artroscopia del ginocchio per lesioni artrosiche nell'anziano, radiografie, TAC e RM per il mal di schiena senza sospetto di patologie severe, check-up, PSA per lo screening del cancro della prostata, ecografia per lo screening del cancro della tiroide, antibiotici per le infezioni delle vie aeree superiori, prodotti multivitaminici, sali minerali e integratori dietetici quando non motivati da patologie specifiche. Gli esempi potrebbero continuare ancora a lungo, evidenziando centinaia di interventi chirurgici, procedure sanitarie, test di laboratorio, indagini diagnostiche e farmaci che oltre a danneggiare le persone a cui sono indirizzate

rappresentano un ingente fonte di spreco e un danno all'ecosistema.

■ È tempo di agire

L'emergenza climatica, secondo un'autorevole commissione formata da esperti del *Lancet* e dell'*Institute for Global Health* rappresenta la più grave minaccia per la salute del 21° secolo¹⁰. Essa è destinata a influire profondamente sul nostro modo di vivere, sulle nostre abitudini, sulla convivenza sociale, sulla natura, sulla salute e la sopravvivenza nostra e delle generazioni future¹¹. Siamo di fronte ad una emergenza planetaria senza precedenti che richiede uno straordinario sforzo di cambiamento da parte di tutti ed in particolare dei professionisti sanitari che dovrebbero occupare una posizione di leadership nell'opera di sensibilizzazione della comunità. Le iniziative però, se pur lodevoli, sono ancora troppo scarse. Ne ricordiamo alcune.

Slow Medicine ETS, allo scopo di incoraggiare le società scientifiche e i professionisti a valutare le conseguenze negative sull'ambiente delle pratiche inappropriate e a sviluppare raccomandazioni su pratiche che provocano danno all'ambiente, ha lanciato, nell'ambito del progetto *Choosing Wisely Italy*, l'iniziativa "Green Choosing Wisely Italy". Inoltre, in collaborazione con **ISDE** l'Associazione Medici per l'Ambiente e **CIPOMO** (Collegio Italiano Primari Medici Ospedalieri Italiani) ha avviato il progetto "*Verso un'ecologia della salute*". Le Associazioni e le Società Scientifiche che aderiscono a tale progetto s'impegnano ad individuare, diffondere e mettere in atto buone pratiche professionali capaci di contrastare le cause del degrado ambientale, eliminare gli sprechi, contenere i consumi e ridurre l'impronta ecologica delle attività correlate alla ricerca, alla prevenzione, alla diagnosi e alla cura.

ISDE, ha avviato in collaborazione con l'Agenzia Regionale per la protezione ambientale della Toscana (ARPAT) il progetto "*Un tocco di verde al tuo ambulatorio*". Il progetto offre molti spunti pratici di ciò che si può fare da subito negli ambulatori (pubblici e privati) a salvaguardia dell'ambiente. Le diverse azioni sono raccolte in 5 mosse: razionalizzare i consumi, ridurre i fattori inquinanti, fare acquisti "verdi", ridurre i rifiuti e il sistema di raccolta differenziata, promuovere la sostenibilità ambientale¹². Inoltre, da anni, con progetti di formazione e di ricerca persegue l'obiettivo di ridurre l'impronta ecologica dei farmaci, sensibilizzando medici e farmacisti, pur nel rispetto delle necessità terapeutiche del singolo paziente, a prescrizioni più rispettose dell'ambiente e a un corretto smaltimento.

FNOMCeO (Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri) ha rinnovato il gruppo di lavoro sui temi della salvaguardia ambientale, indicando diversi obiettivi:

- promuovere un'intesa con il Ministero della Salute e l'ANCI finalizzata allo sviluppo di attività in tema di salute pubblica e ambiente, quali: corsi, eventi, seminari ed elaborazione di linee guida;
- realizzare, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e secondo le indicazioni del Piano Nazio-

nale Prevenzione, un percorso formativo per i medici che partecipano alla Rete Italiana dei Medici Sentinella per l'Ambiente (RIMSA);

- collaborare con la Task Force del Ministero della Salute alla realizzazione del Piano Nazionale Prevenzione;
- realizzare un corso di formazione a distanza sul rapporto ambiente-salute per medici clinici, in particolare per medici di medicina generale e pediatri.

Più recentemente FNOMCeO ha preso posizione sul tema dell'impronta ecologica dei servizi sanitari, allo scopo di aumentare la consapevolezza dei medici e di coinvolgere i cittadini. Ridurre la prescrizione di esami e terapie che non incidono sulla salute delle persone presenta, infatti, diversi risvolti positivi: è un'operazione culturale di contrasto al consumismo sanitario, riduce gli sprechi in sanità e contribuisce a mitigare le emissioni di CO₂ nell'atmosfera. È allo studio, infine, un percorso formativo per aiutare i medici ad identificare, ciascuno per le proprie competenze, le azioni più incisive da mettere in atto nella propria attività.

È ormai tempo di agire e in questo senso gli operatori della sanità dovrebbero sempre valutare le conseguenze sugli ecosistemi delle loro scelte cercando ogni volta di adottare le alternative più sicure, consapevoli che anche piccoli cambiamenti nella pratica corrente, se generalizzati, possono conseguire nel tempo risultati molto significativi.

Il tempo passa, la sensibilità è ancora scarsa e il lavoro da fare molto. Cambiamenti culturali, miglioramenti strutturali e modifiche comportamentali sono ugualmente utili e riguardano ogni ambito della medicina ad ogni livello di responsabilità: dai vertici gestionali ai singoli operatori e devono procedere in sintonia. Non c'è nulla di impossibile ma ciascuno deve fare la propria parte con impegno e determinazione perché come ci ricorda papa Francesco: "*Non possiamo pretendere di rimanere sani in un mondo malato*".

Bibliografia

1. Pichler PP et al: International comparison of health care carbon footprints. *Environ. Res. Lett.* 2019; 14 064004.
2. OECD/European Union (2020), *Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle*, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/82129230-en>.
3. Global Road Map for health Care Decarbonization. *Health Care without Harm* 2021.
4. Hensher M et al: Health care, overconsumption and uneconomic growth: a conceptual framework. *Social Science & Medicine* 266 (2020) 113420.
5. Tackling wasteful spending on health. *OECD* 2017.
6. Morgan, et al: Setting a research agenda for medical overuse. *BMJ* 351; 2015.
7. Barratt A, McGain F: Overdiagnosis is increasing the carbon footprint of healthcare. *BMJ* 2021;375:n2407.
8. <https://choosingwiselyitaly.org/>
9. <https://snlg.iss.it/?p=123>
10. "Managing the Health Effects of Climate Change." *The Lancet and University College London Institute for Global Health Commission. The Lancet*, Vol. 373, May 16, 2009.
11. The 2020 report of the Lancet Countdown on health and climate change: responding to converging crises. *Lancet* 2021; 397: 129–70.
12. Campagna di ARPAT e ISDE Italia rivolta a medici e pediatri di base per una gestione eco-sostenibile degli ambulatori medici. http://www.arpat.toscana.it/documentazione/brochure/arpat-ambulatorio_verde-rid.pdf

Intolleranza agli xenobiotici: non esiste un solo marker

Xenobiotic intolerance: there is no single marker

MARIA VALERIA FAA

Ingegnere, paziente con Intolleranza agli Xenobiotici

Per corrispondenza:
m.valeria.faa@gmail.com**Riassunto**

L'intolleranza agli Xenobiotici è una patologia associata a sindrome immunoneurotossica e iperreattività delle vie aeree, aggravata dall'incapacità di metabolizzare persino molti farmaci di sintesi.

I pazienti presentano quadri sintomatologici differenti in relazione ai polimorfismi genetici, alle alterazioni epigenetiche e agli xenobiotici presenti nell'organismo. Pertanto, ogni paziente ha intolleranze a sostanze tossiche e principi attivi di farmaci differenti.

L'intolleranza agli xenobiotici è multisistemica. Come tutte le patologie complesse, non può essere un solo marker a caratterizzarla, come avviene nella tiroidite di Hashimoto, nel diabete e nel deficit di G6PD.

Essenzialmente, l'intolleranza agli xenobiotici è definita da: deficit enzimatico dei geni preposti alla detossificazione di sostanze tossiche e alla metabolizzazione dei farmaci, intossicazione da xenobiotici presenti nei campioni ematici, nei tessuti e negli organi dei pazienti e infiammazione cronica, con sintomi che coinvolgono diversi apparati e sistemi del corpo.

Parole chiave: Intolleranza agli Xenobiotici, intolleranza multifarmaco, polimorfismi genetici, alterazioni epigenetiche, intossicazione.

Abstract

Xenobiotic Intolerance is a condition associated with immunoneurotoxic syndrome and airway hyperreactivity, compounded by the inability to metabolize many synthetic drugs.

Patients present different symptomatic pictures frame in relation to genetic polymorphisms, epigenetic alterations and xenobiotics accumulated in the body. Therefore, each patient has intolerances to different toxic substances and active ingredients of different drugs.

Xenobiotic intolerance is multisystemic. Like all complex diseases, no single marker can characterize it, as in Hashimoto's thyroiditis, diabetes and G6PD deficiency. Essentially, xenobiotic intolerance is defined by: enzymatic deficit of genes responsible for toxics detoxification and drugs metabolization, intoxication by xenobiotics present in patients' blood samples, tissues and organs, and chronic inflammation with symptoms involving multiple organ systems.

Keywords: *Xenobiotics intolerance, multi-drug intolerance, genetic polymorphisms, epigenetic alterations, intoxication.*

■ Premessa

L'intolleranza agli Xenobiotici è una patologia, cronica e irreversibile,¹ associata a sindrome immunoneurotossica (neuropatia tossica, encefalopatia tossica) e iperreattività delle vie aeree, aggravata dall'incapacità di metabolizzare anche molti farmaci di sintesi^{2,3,4,5,6}. Presuppone deficit enzimatico e accumulo di sostanze tossiche nell'organismo del paziente. È anche definita IC (Intolleranza Chimica) e TILT (acronimo inglese di "perdita di tolleranza indotta da sostanze tossiche")⁴.

I pazienti presentano quadri sintomatologici differenti in relazione a:

- mutazioni/polimorfismi genetici (varianti genetiche intervenute nel corso dell'evoluzione umana),
- meccanismi epigenetici (influenzano l'espressione genica, includono Metilazione del DNA e Acetilazione dell'istone),
- xenobiotici (sostanze estranee all'organismo, di origine naturale o di sintesi, come metalli pesanti, farmaci, pesticidi, inquinanti ecc.) accumulati nell'organismo^{7,8}.

Pertanto, ogni paziente ha intolleranze a sostanze tossiche e principi attivi di farmaci differenti^{4,9}.

Mutazioni e polimorfismi indicano l'incidenza della variante genetica presenti nella popolazione. Si definisce mutazione quando si verifica in meno del 1% della popolazione mentre i polimorfismi dovrebbero avere un'incidenza compresa fra 1% e 2% della popolazione. Spesso però le varianti sono presenti in percentuali molto più alte. Qualunque sia l'incidenza, entrambi indicano anomalie nell'attività enzimatica di un gene. Anomalie che possono interessare entrambi gli alleli (gene omozigote mutato, gene deleto o nullo) o un solo allele (gene mutato in eterozigosi).

■ Genetica e farmacogenetica

Le mutazioni genetiche - riscontrate in pazienti con intolleranza agli xenobiotici - sono indicative dell'incapacità di metabolizzare sostanze tossiche e riguardano essenzialmente alcune categorie di geni (PON1, CYP2D6, NAT2, GSTM1, GSTT1, GSTP1, UGT1A1, SOD, CAT solo per citarne alcuni)^{4,5,10,11}.

Tali mutazioni sono in gran parte oggetto di studio della farmacogenetica^{12,13}, che indaga la tossicità dei farmaci in relazione ai polimorfismi genetici; in particolare, la ricerca scientifica attesta l'importanza dei marker farmacogenetici nelle terapie antitumorali.

Un problema rilevante che si presenta nella gestione del trattamento farmacologico antitumorale è la variabilità della risposta agli effetti tossici nei pazienti, clinicamente omogenei, sottoposti allo stesso farmaco, con gli stessi dosaggi^{14,15}. La genetica interviene a spiegare il perché in alcuni pazienti si ottiene una marcata riduzione delle cellule tumorali, in altri nessuna efficacia, in altri ancora nessun effetto terapeutico e pesanti effetti collaterali fino a provocare il decesso nei casi di grave intolleranza ai principi attivi e/o agli eccipienti del farmaco somministrato^{14,15}.

Poiché gli enzimi necessari al corretto metabolismo dei farmaci sono anche in grado di scindere e metabolizzare alcuni xenobiotici - ad esempio gli enzimi dei geni della glutazione transferasi GSTM1, GSTP1 e GSTT1 sono fondamentali per la detossificazione da solventi, pesticidi, idrocarburi aromatici policiclici, steroidi e metalli pesanti - la ricerca scientifica sulla farmacogenetica e

Fig. 1 Fasi di disintossicazione

Gli xenobiotici possono provenire da fonti esterne - inalate, ingerite e assorbite per contatto - come ad esempio medicinali e medicazioni, pesticidi, tossine vegetali, inquinanti, muffe. Ma possono anche essere presenti xenobiotici da fonti interne all'organismo come ad esempio prodotti di degradazione degli ormoni, neurotrasmettitori, prodotti di ossidazione dei lipidi (come la malondialdeide).

Nella I Fase sono implicati soprattutto i geni del citocroma P450 ma anche altri come i geni PON 1, i geni SOD3, HFE. Gli enzimi prodotti da questi geni metabolizzano le tossine (xenobiotici) e le trasformano in metaboliti.

Nella II Fase sono implicati i geni NAT, UGT, GST, SOD, VDR, APO, HTR2A, DAO, NOD2, CAT, MTHFR, MTR, MTRR, COMT, SULT1A, G6PD e altri. L'attività enzimatica di questi geni è fondamentale: si legano ai metaboliti per renderli solubili in acqua. I metaboliti sono più tossici degli xenobiotici di provenienza.

I derivati, solubili in acqua, vengono eliminati attraverso i reni con l'urina, attraverso la pelle con il sudore, attraverso la bile e l'intestino con le feci. Alcuni pazienti hanno difficoltà anche nell'eliminazione, tanto che alcuni ricercatori la considerano come III Fase di disintossicazione dell'organismo. (<http://www.mthfrsupport.com> - <https://www.geneticlifehacks.com/liver-detox-genes/>)

sulla genetica in generale è utile per la comprensione dell'intolleranza agli xenobiotici, per definire l'eziologia, per individuare terapie mirate e personalizzate¹⁶, per la prevenzione^{2,8}.

Senza attività enzimatica specifica le sostanze tossiche, oltre a non essere scisse e metabolizzate, non vengono eliminate (attraverso sudore, feci e urina) e si depositano negli organi e nei tessuti; creano nel tempo intossicazione cronica, alterazioni epigenetiche, sofferenza cellulare e infiammazioni multiorgano⁵.

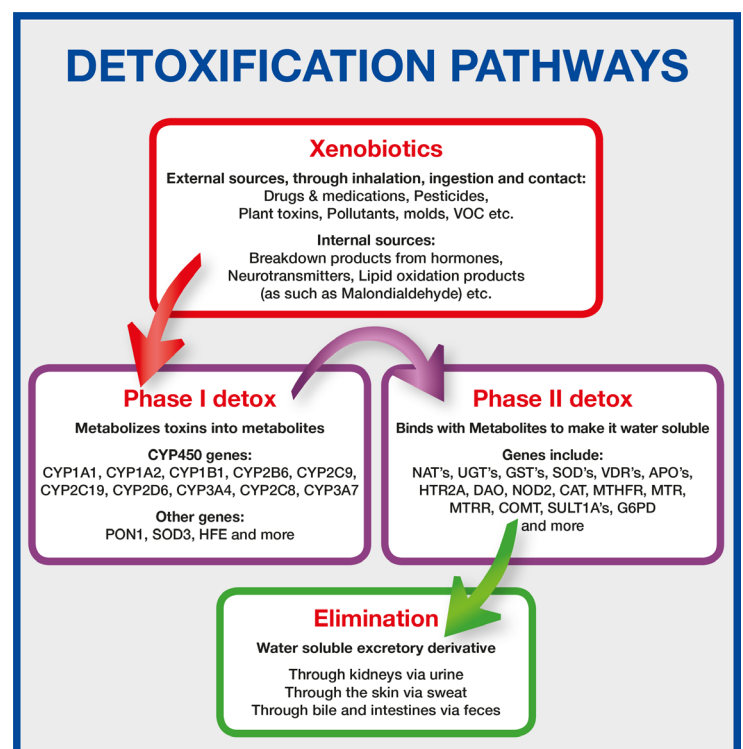
In alcuni pazienti con intolleranza agli xenobiotici si sono potuti riscontrare numerosi polimorfismi genetici - implicati nella Fase I di disintossicazione e nella Fase II di detossificazione¹³ - che attestano la reale incapacità a metabolizzare xenobiotici. [Fig 1 - Detoxification Pathways]

E' evidente che se non fossero stati esposti a sostanze tossiche - in misura acuta o semplicemente in quantità minime ma in modo sistematico - non avrebbero mai sviluppato la malattia, mentre l'incapacità di metabolizzare farmaci (Intolleranza Multifarmaco) si palesa fin dalla nascita, soprattutto in presenza di mutazioni in omozigosi.

■ Epigenetica

Le sostanze tossiche - inalate, ingerite o assorbite per contatto - hanno la capacità di legarsi al DNA.

A differenza delle mutazioni genetiche, i meccanismi epigenetici (epigenetico letteralmente significa "sopra i geni") intervengono sulle proteine - gli istoni - su cui si avvolge il DNA e ne determinano la forma e il funzionamento. I meccanismi epigenetici controllano l'espressione genica, senza modificare la sequenza del



DNA^{14,17,18}.

Le modifiche epigenetiche più comuni avvengono per metilazione e per acetilazione.

Nella metilazione alcuni nucleotidi del DNA vengono modificati mediante l'aggiunta di un gruppo metile -CH₃. Ne consegue l'inattivazione di una particolare regione di DNA. Porzioni di DNA metilate sono state evidenziate anche nelle cellule tumorali^{13,14}.

La maggior parte dei meccanismi epigenetici riguarda i modelli di metilazione che agiscono bloccando o consentendo l'espressione dei geni lungo il filamento del DNA.

I modelli di espressione devono rispondere a sfide ambientali, a cambi di stile di vita, ai numerosi meccanismi di reazione del metabolismo umano, adeguandosi alle nuove esigenze.

Un addotto su un gene di solido riduce o blocca la sua attività enzimatica. Un addotto nei pressi di un gene può invece portare ad un eccesso dell'espressione.

Non necessariamente un addotto su un gene può anche interferire con il modello di metilazione, cioè col modello dell'espressione genica.

In alcuni casi gli addotti possono determinare conseguenze significative. I metaboliti del benzene, ad esempio, sono capaci di avviare meccanismi irreversibili, anche quando il metabolita non è più presente nell'organismo. Il "cambiamento" viene trasmesso alle cellule figlie e l'espressione genica continua a risentirne come se l'esposizione al benzene fosse ancora in corso. Tali cambiamenti hanno implicazioni notevoli in relazione ad agenti cancerogeni.

I meccanismi di riparazione del DNA, che non riescono a far fronte al danno iniziale, non possono essere trasmessi alle cellule figlie perché il "nuovo" modello epigenetico viene percepito come la norma. Gli addotti talvolta si legano a geni che influenzano questi anomali meccanismi.

I cambiamenti nei modelli di metilazione risultanti dall'interazione chimica con il DNA in aree non geniche, possono interessare anche uno o più cromosomi¹⁸.

Nell'acetilazione le proteine dell'istone, legato al DNA, si modificano per aggiunta di gruppi acetile -CH₃CHO. Tale alterazione ha come conseguenza la perdita di interazione tra DNA e istone; è associata ad un aumento di espressione dei geni¹⁷.

La modifica dei processi di aggiunta e rimozione dei gruppi acetile dal DNA è oggetto di ricerca finalizzata a possibili nuove terapie antitumorali.

Entrambe - mutazioni genetiche e alterazioni epigenetiche - sono trasmissibili attraverso il meccanismo dell'eredità transgenerazionale (ETI).

Stato infiammatorio

Le persone con predisposizioni genetiche (mutazione dei geni preposti alla disintossicazione da agenti tossici), nel corso della loro vita accumulano nell'organismo le sostanze che non sono in grado di metabolizzare (per la totale assenza di enzimi specifici), o nei confronti delle quali sono metabolizzatori lenti (carenza enzimatica specifica)¹⁵.

Il meccanismo è in tutto simile al deficit dell'attività

enzimatica del gene G6PD (deficit di glucosio 6 fosfato deidrogenasi, noto anche con la riduttiva denominazione di favismo): chi presenta una lieve carenza enzimatica nel corso della sua vita accumula le sostanze naturali e i principi attivi di alcuni farmaci di sintesi. Un metabolizzatore lento è in grado di scindere solo una quantità limitata di sostanze che, pur non essendo tossiche per la generalità delle persone, lo diventano in modo eclatante quando superano il limite di tollerabilità, oltre il quale si manifesta la patologia.

Chi presenta una grave carenza enzimatica ha un'intolleranza talmente elevata da percepire anche le sostanze volatili in quantità ridottissime. Non è "l'odore" a creare evidenti stati di malessere ma le molecole volatili, sprigionate da frutti, piante e pollini, che il malato grave percepisce attraverso l'iperosmia sviluppata dall'organismo come meccanismo di difesa.

Analogamente, l'intolleranza agli xenobiotici è una reazione a molecole tossiche e non agli odori^{10,11}. Queste molecole tossiche sono denominate VOC o COV, acronimo di Composto Organico Volatile; comprendono sia sostanze di origine naturale che sostanze di sintesi (come nel caso di deficit di G6PD).

Il limite oltre il quale si palesa la malattia, caratterizzata da intolleranza totale o parziale a determinate sostanze, è funzione in ciascun individuo: della capacità di disintossicarsi, del livello di esposizioni a sostanze tossiche, di eventuali carenze nutrizionali, dei polimorfismi genetici e dei cambiamenti epigenetici¹⁹.

Tuttavia, la larga diffusione degli xenobiotici mette a rischio anche persone che non hanno predisposizioni genetiche; nessuno è immune dai danni epigenetici e un'intossicazione cronica può, di fatto, innescare lo stesso processo infiammatorio tipico dell'intolleranza agli xenobiotici.

L'esposizione a sostanze tossiche provoca nell'organismo un aumento di ossido nitrico (NO Nitric Oxide) che, attraverso un processo di ossidazione, produce perossinitrito (ONOO- Peroxynitrite) e avvia un ciclo vizioso biochimico denominato NO/ONOO- (meccanismo attraverso il quale, a partire dall'ossido nitrico, si producono sostanze che ne stimolano altre fino a incrementare ancora l'ossido nitrico) responsabile della cronicità della malattia^{10,11}.

In sintesi, l'ossido nitrico per ossidazione produce perossinitrito che, a sua volta, crea sofferenza cellulare e innesci fenomeni responsabili di ulteriore produzione di ossido nitrico.

La sofferenza cellulare (stress ossidativo) stimola anche le citochine infiammatorie e diversi enzimi che sintetizzano l'ossido nitrico.

Studi su animali hanno evidenziato che alcune sostanze tossiche (come pesticidi, solventi organici e composti correlati, mercurio, solfuro di idrogeno e monossido di carbonio) producono nel corpo una risposta anormale del recettore NMDA (N-Methyl-D-Aspartate, recettore ionotropico dell'acido glutammico, presente sulla membrana delle cellule nervose) e un'elevata attività del recettore TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid1, recettore di membrana attivato dalla capsaicina

o da temperature $>42^{\circ}\text{C}$)^{5,10,11}.

Nell'intolleranza agli xenobiotici sono pertanto noti i meccanismi di sensibilizzazione neurale e di infiammazione neurogenica^{2,6,10,11,20,21}. Questi meccanismi agiscono localmente, in diversi apparati (respiratorio, circolatorio, digerente, tegumentario, renale) e sistemi del corpo (neurologico, muscolo scheletrico, endocrino-immunitario), con grande variabilità di sintomi nei pazienti^{6,21}. La gravità dei sintomi è esacerbata da esposizioni tossiche.

Recenti studi indicano la sensibilizzazione dei mastociti, con rilascio di mediatori, come meccanismo biologico plausibile alla base dell'intolleranza agli xenobiotici: un processo patologico indotto da queste cellule sentinella - componenti critici altamente evoluti del sistema immunitario cellulare - capaci di effettuare una vasta gamma di risposte infiammatorie (mediatori) per far fronte a gravi minacce. I mastociti hanno memoria degli invasori del passato (fenomeno di sensibilizzazione). Da tempo siamo consapevoli della capacità dei mastociti di indurre anafilassi in risposta a punture d'api o ad altri allergeni in individui precedentemente sensibilizzati. In modo analogo i mastociti entrano in azione quando l'attacco esterno è rappresentato da sostanze tossiche che superano il livello di tollerabilità dell'organismo del paziente^{4,22}.

Evidenze cliniche

Le mutazioni genetiche - ovvero l'assenza o la carenza di attività enzimatiche e la sovraespressione dei geni - sono oggetto di analisi specifiche presso strutture pubbliche e private accreditate (fra le quali l'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma - U.O.D. Diagnostica molecolare avanzata e il laboratorio Genoma di Roma e Milano).

Gli esami genetici individuano i geni mutati sia in omozigosi (grave compromissione dell'attività enzimatica, entrambi gli alleli sono mutati) che in eterozigosi (carenza enzimatica, la mutazione interessa un solo allele) e i geni deleti (nulli/non trascritti, nessuna attività enzimatica). [figg. 2 e 3 - Genetic Mutations Pt 1, Pt 2 e 3] Nei pazienti con intolleranza agli xenobiotici offrono importanti indicazioni sui farmaci di sintesi che si rende necessario assumere (ad esempio anestetici in caso di intervento chirurgico) e sulle sostanze che non si è in grado di metabolizzare, anche naturali.

Pertanto, gli esami genetici sono utili per individuare le carenze enzimatiche che compromettono la disintossicazione da sostanze tossiche - con conseguente accumulo nell'organismo - e le carenze enzimatiche che inficiano il corretto metabolismo di alcuni farmaci^{12,15}. Nel caso dei farmaci, l'accumulo di metaboliti è preceduto dall'incapacità di scindere il principio attivo. Conseguenza immediata è che non si hanno gli effetti terapeutici voluti: inefficacia del farmaco (o ridotta efficacia) e intossicazione da farmaco (e/o accumulo di metaboliti) come effetto secondario.

Nei pazienti con Intolleranza agli Xenobiotici sono presenti carenze enzimatiche che inficiano il corretto metabolismo di numerosi farmaci (Intolleranza Multi-

farmaco - IM). La condizione di IM è presente sin dalla nascita e necessita di terapie personalizzate^{12,13,16}.

Alterazioni epigenetiche possono essere evidenziate dal test degli addotti del DNA^{7,18}. Gli addotti del DNA sono sostanze chimiche legate al DNA genomico. La fonte delle sostanze chimiche può essere esogena (xenobiotici) o endogena (compresi i metaboliti degli xenobiotici). L'effetto del danno al DNA dipende dalla posizione dell'addotto sul DNA: se posizionato su un gene di solito riduce o blocca l'espressione di quel gene, se posizionato sulla regione promotrice di un gene può portare alla sovraespressione di quel gene; un addotto può inoltre bloccare i meccanismi di riparazione del DNA e può interferire con il modello (pattern) di metilazione. Il modello di metilazione sul DNA funge da modello per l'espressione genica, bloccando o consentendo l'espressione di diversi geni lungo il filamento di DNA^{17,18}.

L'esame degli addotti mette in evidenza le sostanze tossiche presenti nel DNA⁷, la quantità rilevata (ng/ml blood), identifica la posizione dell'addotto e indica se è associato a uno specifico gene o a porzioni di DNA. Rileva anche le metilazioni e i prodotti dell'ossidazione della membrana cellulare, come ad esempio la malondialdeide. [Fig. 4 - Epigenetic Alterations]^{7,17,23}

La malondialdeide è una sostanza, indicativa di intossicazione endogena, prodotta dall'organismo in seguito a ossidazione della membrana cellulare (stress ossidativo). È stata rilevata anche nel DNA di bambini che vivono vicino a un polo petrolchimico²³.

Le alterazioni epigenetiche, se si interviene in tempo con un "evitamento" mirato⁴ (ovvero esclusione totale della sostanza tossica che ha determinato il danno al DNA), possono essere reversibili¹⁷. Ciò è di fondamentale importanza sia nella terapia dei malati di intolleranza agli xenobiotici sia nei pazienti affetti da tumori. In alcuni casi, i danni epigenetici sfuggono ai meccanismi di riparazione del DNA e le conseguenze possono essere gravi come in una mutazione genetica²⁴.

La presenza di metalli pesanti è individuata non solo da addotti del DNA ma anche nelle metallotioneine in cui si rilevano le percentuali di ogni singolo metallo tossico, le percentuali di zinco e rame e lo scompenso metabolico determinato dall'alterazione del normale rapporto zinco/rame.

Normalmente, circa il 40% del metallo totale sulla metallotioneina è zinco. Il rame rappresenta la maggior parte del restante 60%. Quando presenti, i metalli tossici possono sostituire lo zinco o il rame, ma una scarsa disponibilità di zinco e la presenza di alterazioni infiammatorie portano anche a uno scarso valore del rapporto zinco:rame (dal referto "Blood metallothionein studies"). [Fig. 5 - Metallothionein]

I metalli pesanti sono individuati anche dal Mineragramma del capello che mette in evidenza la forte carenza di oligoelementi nutrizionali che caratterizza l'intolleranza agli xenobiotici rispetto ai casi di sola intossicazione. L'esame non è esaustivo dell'accumulo di

GENETIC MUTATIONS Patient 1

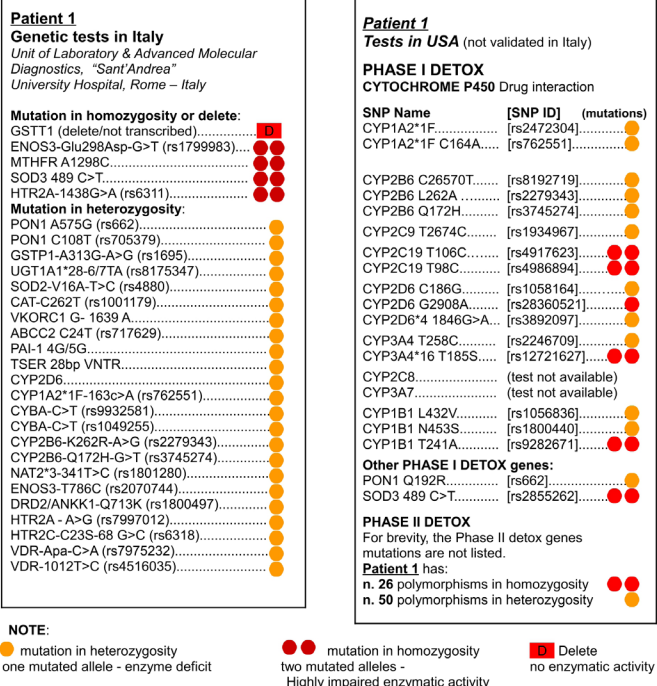


Fig. 2 Esami genetici del Paziente 1

Fig. 2 Esami genetici del Paziente 1

A sinistra sono riportate le mutazioni genetiche riscontrate dagli esami, su campione ematico, eseguiti in Italia presso U.O.D. Diagnostica Molecolare Avanzata dell'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Università La Sapienza di Roma.

A destra sono riportati tutti i geni mutati evidenziati da esami genetici eseguiti in USA. Sono stati suddivisi secondo la Fase I e Fase II di disintossicazione. Non sono stati elencati i geni mutati relativi alla Fase II per brevità. Il paziente 1 presenta infatti 26 geni mutati in omozigosi e 50 geni mutati in eterozigosi relativi alla Fase II di disintossicazione.

La mutazione in omozigosi implica che entrambi gli alleli del gene siano mutati e pertanto è compromessa l'attività enzimatica. I geni deleti o nulli non sono stati trascritti nel DNA pertanto non hanno attività enzimatica. Le mutazioni in eterozigosi interessano un solo allele e implicano una ridotta attività enzimatica.

Fig. 3 Esami genetici dei Pazienti 2 e 3

A sinistra sono riportate le mutazioni genetiche riscontrate dagli esami, su campione ematico, eseguiti in Italia presso U.O.D. Diagnostica Molecolare Avanzata dell'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Università La Sapienza di Roma (Pz 2 e Pz 3) e presso il Laboratorio Genoma di Roma (Pz 2). A destra sono riportati tutti i geni mutati evidenziati da esami genetici eseguiti in USA dal Pz 2. Il paziente 2 presenta 30 polimorfismi in omozigosi e 57 polimorfismi in eterozigosi relativi alla Fase II di disintossicazione. Si è evitata l'elencazione dato l'elevato numero di mutazioni.

Oltre a mutazioni in eterozigosi e in omozigosi, è presente una mutazione UM che implica un metabolismo ultra rapido.

metalli tossici anche su altri apparati e organi; l'assorbimento di alcuni metalli è infatti limitato nel capello. [Fig. 6 - Other Toxicological Tests]

La presenza di metalli pesanti depositati negli organi è evidenziata anche da esami delle urine prima e dopo trattamenti detossificanti.

Gli xenobiotici (metalli, sostanze chimiche, funghi e muffe, siliconi, pesticidi, detergenti, plastiche, battericidi) sono rilevabili dal test di sensibilità linfocitaria che individua quantitativamente la presenza delle sostanze tossiche testate, i valori bordenline e i valori che creano la sofferenza dei linfociti. Quando i linfociti sono esposti a un alto livello di sostanza tossica le risposte includono il rapido passaggio di calcio intracellulare. [Fig. 7 - Lymphocyte sensitivity tests]

Lo stress ossidativo e lo squilibrio della membrana cellulare è evidenziato dal Flat Profile presso il C.N.R. (Centro Nazionale delle Ricerche) di Bologna.

La sofferenza cellulare dovuta a scarso apporto di ossigeno alle cellule (forte squilibrio della membrana cellulare) può essere rilevato anche da sostanze aldeidi - prodotte dall'ossidazione della membrana lipidica - presenti fra gli addotti del DNA (malondialdeide).

Il test specifico su Iperventilazione e anidrase carbonica dei globuli rossi misura l'attività della CA (carbonic Anidrase) e la proteina CA nei globuli rossi. Un basso rapporto riflette l'iperventilazione cronica nei due mesi precedenti al prelievo, ma non indica la causa. Addotti del DNA che inficino la normale attività del gene CA sono causa di iperventilazione. [Fig. 8 - Hyperventilation & Red Cell Carbonic Anydrase]

L'iperventilazione - legata all'inibizione degli enzimi del gene CA - è spesso attribuita a "crisi di panico".

Il test dell'anidrase carbonica è utilizzato per indagare sugli effetti della carenza dell'enzima in diverse patologie^{25,26}.

GENETIC MUTATIONS Patients 2-3

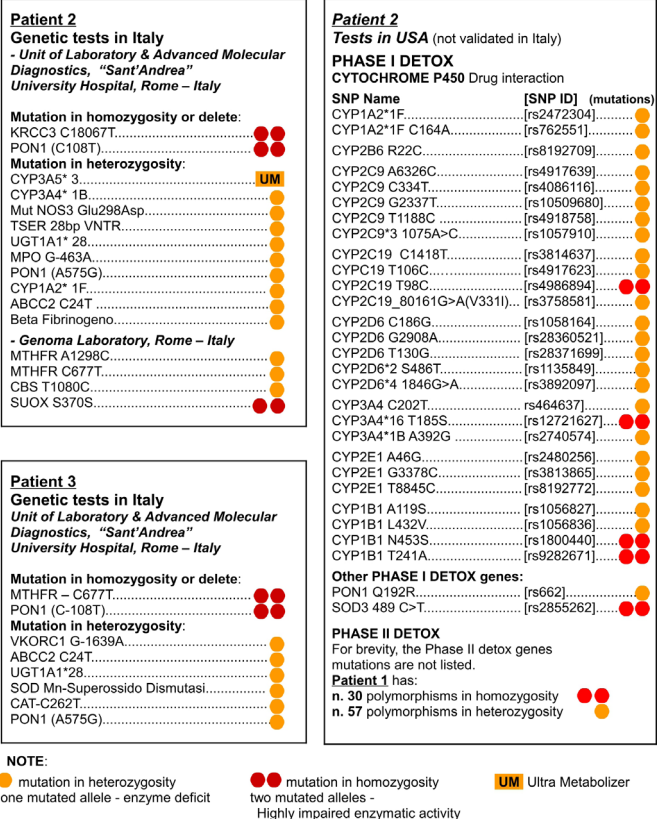


Fig. 3 Esami genetici dei Pazienti 2 e 3

EPIGENETIC ALTERATIONS

Patient 1

DNA ADDUCT FOUND gene (if identified)
Malondialdehyde.....Non-gene area
Nickel complex.....Carbonic anhydrase1 gene
Nickel complex.....GST1 gene area
Aluminium (anion).....PTPN22 gene
Octoxynol.....NAP-2 gene

Comments:
 DNA- associated Zinc = 18 ng/ml (reference 21-74)

About tree years later in the same patient:

DNA ADDUCT FOUND gene (if identified)

Nickel complex.....Non-gene area

Comments:
 DNA- associated Zinc = 25 ng/ml (reference 21-74)

The patient recover the functionality of the Carbonic anhydrase gene, PTPN22 gene and NAP-2 gene through detoxifying treatments and targeted avoidance.

Patient 2

DNA ADDUCT FOUND gene (if identified)
Perborate complex.....NAT-2 gene
P-phenylene diamine.....Ribonucleoside-2P reduct

Comments:
 DNA- associated Zinc = 24 ng/ml (reference 21-74)

Patient 3

DNA ADDUCT FOUND gene (if identified)

None found, but see comments

Comments:
 DNA- associated Zinc = 25 ng/ml (reference 21-74)
 DNA-methylation: **very poor methylation patterns on chromosome 1, 4 and 17.**

Fig. 4 Danni epigenetici - Addotti del DNA nei Pazienti 1, 2 e 3

METALLOTHIONEIN

Patient 1

zinc=14%, copper=68%, nickel=7%, aluminium=5%, mercury=4% and antimony=2%.

Tree years later in the same patient, through detoxifying treatments and targeted avoidance, aluminium, mercury and antimony are no present:
 zinc=32%, copper=65% and nickel=3%.

Patient 2

zinc=27%, copper=68% and aluminium=5%.

Patient 3

zinc=23%, copper=68%, aluminium=5% and chromium=3%. There is also a trace of mercury.

Note:

Normally, around 40% of the total metal on blood metallothionein is zinc. Copper accounts for most of the remaining 60%. When present, toxic metals can displace zinc or copper but poor zinc-availability and the presence of inflammatory changes also lead to a poor zinc:copper ratio.

Fig. 5 Metallothioneine - Pazienti 1, 2 e 3

Other TOXICOLOGICAL TESTS

Naples University Federico II
 Pharmacy Department

Patient 3

WHO-TE (pg/mL)*	Polichlorobifenili (sangue)	S9 (pg/mL)
nd	3,4,4',5 Tetracoloro Bifenile	0,000125
nd	3,3',4,4' Tetracoloro Bifenile	0,000214
0,00018	2,3',4,4',5 Pentacoloro Bifenile	0,00025
0,01571	2,3',4,4',5 Pentacoloro Bifenile	0,01463
0,0059	2,3,4,4',5 Pentacoloro Bifenile	0,0087
0,00308	2,3,3',4,4' Pentacoloro Bifenile	< LOD
0,1	3,3',4,4',5 Pentacoloro Bifenile	< LOD
0,000436	2,3',4,4',5,5' Esacoloro Bifenile	< LOD
0,06675	2,3,3',4,4',5 Esacoloro Bifenile	0,05936
0,0131	2,3,3',4,4',5 Esacoloro Bifenile	0,0136
0,008	3,3',4,4',5,5' Esacoloro Bifenile	< LOD
0,00179	2,3,3',4,4',5,5' Eptacoloro Bifenile	< LOD

Rifer. capelli (ug/g)*	Metalli	C9 (ug/g)
nd	Alluminio	96,23
nd	Antimonio	< LOD
0,003 0,52	Arsenico	1,24
nd	Bario	0,07
0,004 0,40	Cadmio	0,32
0,43 1,77	Cromo	2,09
nd	Ferro	321
nd	Litio	0,18
nd	Mercurio	4,21
0,03 4,94	Nichel	2,45
0,26 2,4	Piombo	45,20
nd	Rame	14,32
nd	Selenio	< LOD
nd	Stronzio	< LOD
nd	Zinco	651,1

Rifer. sangue (ug/L)*	Metalli	S9 (ug/L)
5,93-33,3	Alluminio	55,1
0,07-0,94	Antimonio	0,88
0,4-11,9	Arsenico	12,5
0,50-2,40	Bario	1,53
0,25-1,97	Cadmio	2,54
0,12-1,07	Cromo	0,47
453.519-646.491	Ferro	531.210
0,20-1,87	Litio	0,58
1,7-9,9	Mercurio	13,6
0,14-2,13	Nichel	3,72
12,8-79,5	Piombo	92,5
686-1.157	Rame	984
85,4-277	Selenio	291
0,63-2,61	Stronzio	3,28
5.189-8.337	Zinco	11.764

Fig. 6 Analisi Tossicologiche su campione ematico e capelli - Paziente 3

Fig. 4 Danni epigenetici - Addotti del DNA nei Pazienti 1, 2 e 3

L'esame tossicologico degli Addotti del DNA individua gli xenobiotici legati al DNA causa di alterazioni epigenetiche. Nel Paziente 1 sono presenti Malondialdeide (sostanza tossica prodotta dall'ossidazione della membrana cellulare), Nichel, Alluminio e Ottossinolo. Il Paziente 1 presenta un valore di Zinco associato al DNA molto basso e fuori range. Tre anni dopo lo stesso paziente recupera la funzionalità dei geni Carbonic Anidrase, PTPN2 e NAP-2 grazie a trattamenti detossificanti specifici ed evitamento mirato. Inoltre dagli esami risulta un valore dello Zinco basso ma nel range di riferimento. Nel Paziente 2 sono legati al DNA il Perborato e P-Fenilendiammina. Il valore dello Zinco associato al DNA è basso ma nel range. Nel Paziente 3 non si rileva la presenza di sostanze tossiche specifiche. Il referto mette in evidenza modelli di metilazione molto scarsi nei cromosomi 1, 4 e 17. In questo caso le alterazioni epigenetiche sono estese a 3 cromosomi. Il Paziente 3 presenta un valore dello zinco associato al DNA basso ma nel range. Nei referti sono allegate schede informative sulle sostanze tossiche legate al DNA e sui geni a cui sono legate.

Fig. 5 Metallothioneine - Pazienti 1, 2 e 3

L'esame tossicologico delle Metallothioneine indica la presenza di metalli pesanti nel campione ematico, oltre allo zinco e al rame, e le rispettive percentuali. "Normalmente, lo zinco è circa il 40% del totale dei metalli presenti nelle Metallothioneine, mentre il rame è circa il 60% rimanente. Quando presenti, i metalli pesanti tossici possono alterare le percentuali di zinco e rame. La scarsa disponibilità di zinco e la presenza di alterazioni infiammatorie portano anche a uno squilibrio del rapporto fra zinco e rame". Nel Paziente 1 sono presenti: Nichel al 7%, Alluminio al 5%, Mercurio al 4% e antimonio al 2%. Di conseguenza lo Zinco ha un valore molto basso pari al 14% e il rame supera il range con un valore pari al 68%. Nel Paziente 2 è presente Alluminio al 5% con Zinco al 27% e rame al 68%. Nel Paziente 3 si rileva la presenza di Alluminio al 5%, cromo al 3% e tracce di mercurio, con zinco al 23% e rame al 68%.

Il rame, se presente in quantità notevoli, può diventare tossico. In alcuni pazienti è stato rilevato il rame come addotto del DNA con conseguenti alterazioni epigenetiche.

Fig. 6 Analisi Tossicologiche su campione ematico e capelli - Paziente 3

Gli esami tossicologici rilevano la presenza di Policlorofenili nel campione ematico e la presenza di metalli pesanti tossici sia nel campione ematico che nei capelli del Paziente 3.

Le conseguenze causate dagli addotti del DNA sono evidenziate anche da reazioni chemiotattiche dei linfociti [Fig. 9 - Leukocyte Chemotactic Responses].

Lo stato infiammatorio cellulare è indagato anche nel test della Permeabilità Mitocondriale⁵. Quando acqua e soluti passano nella matrice mitocondriale si manifesta un danno alla membrana mitocondriale di solito accompagnato da cambiamento della funzione mitocondriale e della disponibilità di energia. Il danno mitocondriale può essere riparato se si interviene in tempo ma, quando la malattia diventa cronica, i cambiamenti del DNA mitocondriale tendono a essere irreversibili^{5,27}.

Queste sono solo alcune delle analisi di laboratorio che evidenziano la causa organica della patologia.

■ Casi clinici

Le "Evidenze cliniche" sono supportate da esami eseguiti su tre pazienti a cui è stata diagnosticata la patologia. Gli esami non rappresentano marker diagnostici ma sono un valido aiuto per completare il quadro clinico del paziente¹³.

LYMPHOCYTE SENSITIVITY tests

Patient 1		Patient 2	
Test substance	Result	Test substance	Result
Mercury (inorganic)	310	Metabisulfite	110
Mercury (organic)	225	Salicylate	140
Nickel	470	Benzoate	85
Cadmium	90	Formaldehyde	90
Aluminium	150	Petrol exhaust	70
Antimony	90	Natural gas	65
Tin	130	Nickel	100
Lead	80	Aluminium	130
Arsenic	160	P-phenylene	410
Titanium	200	Perborate*	320
Metabisulphite	120	Percarbonate*	250
Salicylate	85		
Benzoate	230		
Formaldehyde	135		
Diesel exhaust	90		
Petrol exhaust	140		
Natural gas	80		
Methane	90		
Organophosphates	130		
Octoxynol (DNA adduct)	370		
Lauryl sulphate	115		
Triclosan	190		
Trichlorophenol(s)	280		
Dichlorophenol(s)	170		
Phthalates (group)	100		
Methacrylate	170		
Bisphenol A	300		
Fluoride (anion)	220		
Perborate	330		
Percarbonate	300		
P-dichlorobenzene	140		

Comments:
intracellular calcium is rather high at **160 nmol/l** - deducted in the calculation of the above results.

Reference intervals:
up to **100 = normal**, **100-200 = borderline**, **over 200 = definite sensitivity**.

To detect the lymphocytes suffering it is necessary to identify the substances to be tested. The active collaboration with the patient is fundamental for their identification.

Fig. 7 Sofferenza dei Linfociti - Pazienti 1, 2 e 3

HYPERVENTILATION & RED CELL CARBONIC ANYDRASE

Patient 1		Reference range
Results:		
Red cell carbonic anhydrase activity =	9,3 u/l	18,1-27,1
Red cell carbonic anhydrase (protein) =	41,3 mg/l	59,5-89,2
Activity/protein: Ratio =	0,225	0,29-0,45
Interpretation: Ratio		
0,24 - 0,29		
0,19 - 0,23		
< 0,19		
Indications		
Mild hyperventilation		
Moderate hyperventilation		
Severe hyperventilation		

Comments:
Inhibition of carbonic anhydrase (CA) leads to hyperventilation (Nickel complex in DNA). So, anything that reduced the activity of the enzyme without necessarily lowering the concentration of the protein results in hyperventilation. In these case the patient also has poor expression of the protein due to DNA adducts.

Fig. 8 Iperventilazione e anidraasi carbonica dei globuli rossi - Paziente 1

LEUKOCYTE CHEMOTACTIC RESPONSES

Patient 2		Ref. Range	Comments:
Test	Results		
Neutrophils	35	80-120	See DNA adducts report (Perborate complex)
Eosinophils	130	80-120	
Monocytes	110	80-120	

Fig. 9 Reazioni chemiotattiche dei leucociti - Paziente 2

Fig. 7 Sofferenza dei Linfociti - Pazienti 1, 2 e 3

L'esame tossicologico indica la quantità di xenobiotici presenti nel campione ematico, la presenza e la quantità di calcio intracellulare, la sofferenza (sensibilizzazione) dei linfociti.

Gli intervalli di riferimento sono: Normale < 100 - 100 < borderline < 200 - Sensibilità acquisita > 200.

Per rilevare la sofferenza dei linfociti è necessario elencare le sostanze da testare. La collaborazione col paziente è fondamentale per l'identificazione.

Fig. 8 Iperventilazione e anidraasi carbonica dei globuli rossi - Paziente 1

L'esame tossicologico si è reso necessario per la presenza del Nichel nel gene "Anidraasi Carbonica" e della Malondialdeide fra gli addotti del DNA. I valori sono tutti inferiori a quelli minimi di riferimento e sono indicativi di Moderata iperventilazione. L'inibizione dell'anidraasi carbonica e la conseguente riduzione dell'attività enzimatica, anche senza necessariamente abbassare la concentrazione della proteina, provoca iperventilazione. In questo caso è ridotta anche la concentrazione della proteina. L'iperventilazione, anche quando causata da sostanze tossiche, è spesso attribuita a crisi di panico.

Fig. 9 Reazioni chemiotattiche dei leucociti - Paziente 2

L'esame tossicologico si è reso necessario per la presenza di Perborato nel gene NAT-2. Il Perborato è l'agente ossidante più comune nei detersivi in polvere. Il valore dei Neutrofili risulta molto basso, mentre gli Eusinoifili sono alti, entrambi fuori range.

Per la diagnosi sono state prescritte ricerche di laboratorio, fra cui esami tossicologici e genetici, sono stati eseguiti anamnesi, verifiche con questionari specifici (QEESI, BREESI, EESI) ed esame clinico del paziente, anche allo scopo di escludere altre patologie.

Tutti i pazienti in esame presentano sintomi che coinvolgono numerosi "systems": apparato respiratorio, cardiocircolatorio, digerente, tegumentario, renale, sistemi neurologico, muscoloscheletrico, endocrino-immunitario. I sintomi più comuni nei tre pazienti includono: disturbi respiratori, tachiaritmia, disturbi gastrointestinali, dermatite, rush cutaneo, angioedema, coliche renali, violente cefalee, dolori muscolari e articolari, tendiniti, disturbi oculari, iperosmia, astenia, parestesie, insonnia persistente, infiammazione delle mucose e delle prime vie respiratorie, dispnea, congestione nasale con sinusite, edema delle corde vocali con afonia, edema della lingua, edema della glottide.

Tutti i pazienti hanno avuto episodi di intossicazione da farmaco e reazioni avverse ai farmaci, fra cui edema della glottide. Sono tutti pazienti poliallergici.

Ciascun paziente presenta comorbidità con numerose patologie fra le seguenti: asma, laringospasmo, broncospasmo, tiroidite di Hashimoto in ipotiroidismo, vasculite autoimmune, sindrome dell'occhio secco con dislacrimia, osteopenia, osteoporosi, osteomalacia, sindrome di Sjögren, sindrome di Raynaud, psoriasi, artrite reumatoide.

L'elenco si riferisce alle patologie diagnosticate ai tre pazienti.

■ Conclusioni

L'intolleranza agli xenobiotici è multisistemica^{1,28}.

Come tutte le patologie complesse, non può essere un solo marker a caratterizzarla, come avviene nella tiroidite di Hashimoto, nel diabete e nel deficit di G6PD. I test genetici e tossicologici, pur non essendo marker diagnostici, sono un valido aiuto per completare il quadro clinico del paziente, per individuare terapie, per adottare misure preventive mirate e personalizzate e, non ultimo per importanza, definire l'eziologia¹³.

Essenzialmente l'intolleranza agli xenobiotici è definita da: deficit enzimatico dei geni preposti alla detossificazione di sostanze tossiche e alla metabolizzazione dei farmaci⁸, intossicazione da xenobiotici presenti nei campioni ematici, nei tessuti e negli organi dei pazienti e infiammazione cronica, con sintomi che coinvolgono diversi apparati e sistemi del corpo.

L'intolleranza agli xenobiotici è essenzialmente una patologia ambientale: il rischio di sviluppare la malattia dipende dall'interazione tra l'individuo (predisposizione genetica) e l'ambiente circostante (esposizioni tossiche).

Bibliografia

- Bartha L., Baumzweiger W., Buscher D.S. et al. 1999 MCS consensus statement - article published in the May/June 1999 issue of Archives of Environmental Health, Vol. 54, No. 3, pp. 147-149
- Gianpaolo Guzzi G., Paolo D Pigatto, Anna Ronchi, Diego Dolcetta, Lucia Brambilla, Silvia Ferrucci and Manuela Passoni. Exposure to metals, multiple chemical sensitivity and neurogenic inflammation. 15th Euro Global Summit on Toxicology and Applied Pharmacology, July 02-04, 2018, Berlin, Germany - Journal of Clinical Toxicology, 2018, OMICS, Volume 8 Pag. 86
- Ziem G, McTamney J. Profile of patients with chemical injury and sensitivity. Environ Health Perspect. 1997 Mar; 105 Suppl 2(Suppl 2):417-36. doi: 10.1289/ehp.97105s2417. PMID: 9167975; PMCID: PMC1469804.
- Masri, S., Miller, C.S., Palmer, R.F. et al. Toxicant-induced loss of tolerance for chemicals, foods, and drugs: assessing patterns of exposure behind a global phenomenon. Environmental Sciences Europe 33, 65 (2021).
- Tamara Tuuminen, Erkki Antila. Multiple Chemical Sensitivity: The disease is tangible - the reactivity is physiological. LAP LAMBERT Academic Publishing (24 May 2018).
- William J. Meggs. Immunological Mechanisms of Disease and the Multiple Chemical Sensitivity Syndrome. National Research Council (US). Washington (DC): National Academies Press (US); (1992).
- John McLaren Howard. The detection of DNA adducts (Risk factor for DNA damage). A method for genomic DNA, the results and some effects of nutritional intervention. Journal of Nutritional & Environmental Medicine, Volume 12, 2002 - Issue , Pages 19-31.
- Pigatto PD, Ronchi A, Guzzi G. Chemical Exposure, Risk of Multiple Chemical Sensitivity, and Occupational Safety. Safety and Health at Work journal, 2020 Sep;11(3):383-384. doi: 10.1016/j.shaw.2020.05.006. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32995065; PMCID: PMC7502604.
- Eaton KK, Anthony HM (moderators) with Birtwistle S, Downing D, McLaren-Howard J, et al. Multiple chemical sensitivity: Recognition and management. A document on the health effects of everyday chemical exposures and their implications. Journal of Nutritional & Environmental Medicine (2000) Volume 10, pages 39- 84. British Society of Allergy,
- Martin L. Pall PhD. Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological and Sensitivity Mechanisms. General and Applied Toxicology, Online © 2009 John Wiley & Sons, Ltd. General and Applied Toxicology was renamed as General, Applied and Systems Toxicology in 2011 Copyright © 2011 John Wiley & Sons, Ltd.
- Martin L. Pall PhD. Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms. Environment and Ecotoxicology. General and Applied Toxicology, Online © 2009 John Wiley & Sons, Ltd. General and Applied Toxicology was renamed as General, Applied and Systems Toxicology in 2011 Copyright © 2011 John Wiley & Sons, Ltd.
- Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007). <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>
- Galimberti D, Gidaro G.B, Calabrese V, Gelli A, Govoni S. Nutrigenomica ed epigenetica - Dalla biologia alla clinica Edra ed. 2017 Cap. 5,6,7,16
- Ilango S, Paital B, Jayachandran P, Padma PR, Nirmaladevi R. Epigenetic alterations in cancer. Front Biosci (Landmark Ed). 2020 Mar 1;25(6):1058-1109. doi: 10.2741/4847. PMID: 32114424.
- Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. Am Fam Physician. 2007 Aug 1;76(3):391-396. PMID: 17708140.
- Mosca A, Del Casale A, Borro M, Gentile G, Pomes LM, Padovano A, Fiaschè F, Pinzone V, Rapinesi C, Zoppi T, Brugnoli R, Sani G, Kotzalidis GD, Girardi P, Ferracuti S, Simmaco M, Pompili M. PON1 polymorphisms can predict generalized anxiety and depressed mood in patients with multiple chemical sensitivity. Per Med. 2021 May;18(3):255-267. doi: 10.2217/pme-2019-0141. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33728967.
- B.K. Puria, C. Ijehb, J.A. Monro. Removal of DNA adducts - Medical Hypotheses 127 (2019) 11-14
- Nightingale K. Epigenetics. In: Judit Pongracz, Mary Keen Eds. Medical Biotechnology (book). Pub: Churchill Livingstone: Elsevier 2009, Chapter 4, pp45-58.
- Molot J, Sears M, Marshall LM, Bray RI. Neurological susceptibility to environmental exposures: pathophysiological mechanisms in neurodegeneration and multiple chemical sensitivity. Rev Environ Health. 2021 Sep 16. doi: 10.1515/reveh-2021-0043. Epub ahead of print. PMID: 34529912.
- Bascom R, Meggs WJ, Frampton M, Hudnell K, Killburn K, Kobal G, Medinsky M, Rea W. Neurogenic inflammation: with additional discussion of central and perceptual integration of nonneurogenic inflammation. Environ Health Perspectives (1997) Mar;105 (Suppl 2):531-537. doi: 10.1289/ehp.97105s2531. PMID: 9167992; PMCID: PMC1469802.
- William J. Meggs. The Role of Neurogenic Inflammation in Chemical Sensitivity. Ecopsychology. Jun 2017;83-89. Published in Volume: 9 Issue 2: June 1, 2017, Online Ahead of Print: May 9, 2017
- Miller C.S., Palmer R.F., Dempsey T.T., Ashford N.A., Afrin L.P. Mast cell activation may explain many cases of chemical intolerance. Environmental Sciences Europe 33, 129 (2021)
- Marco Peluso, Armelle Munnia, Marcello Ceppi, Roger W. Giese, Dolores Catelan, Franca Rusconi, Roger W. L. Godschalk and Annibale Biggeri. Malondialdehyde-deoxyguanosine and bulky DNA adducts in school children resident in the proximity of the Sarroch industrial estate on Sardinia Island, Italy. Mutagenesis vol. 28 no. 3 pp. 315-321, 2013
- Ashis K. Basu. DNA Damage, Mutagenesis and Cancer. International Journal of Molecular Science. 2018 Mar 23; 19(4), 970. doi: 10.3390/ijms19040970. PMID: 29570697; PMCID: PMC5979367
- Sundaram V, Rumbolo P, Grubb J, Strisciuglio P, Sly WS. Carbonic anhydrase II deficiency: diagnosis and carrier detection using differential enzyme inhibition and inactivation. Am J Hum Genet. 1986 Feb;38(2):125-36. PMID: 3080873; PMCID: PMC1684750.
- Teng, Ying-Hock, Tsai, Hsiu-Ting, Hsieh, Yih-Shou, Chen, Yi-Chen, Lin, Chiao-Wen, Lee, Meng-Chih, Lin, Long-Yau and Yang, Shun-Fa. Elevated erythrocyte carbonic anhydrase activity is a novel clinical marker in hyperventilation syndrome. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, vol. 47, no. 4, 2009, pp. 441-445. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2009.102>
- Yang JL, Weissman L, Bohr VA, Mattson MP. Mitochondrial DNA damage and repair in neurodegenerative disorders. DNA Repair (Amst). 2008 Jul 1; 7(7):1110-20. doi: 10.1016/j.dnarep.2008.03.012. Epub 2008 May 7. PMID: 18463003; PMCID: PMC2442166.
- Damiani G, Alessandrini M, Caccamo D, Cormano A, Guzzi G, Mazzatenta A, Micarelli A, Migliore A, Piroli A, Bianca M, Tapparo O, Pigatto PDM. Italian Expert Consensus on Clinical and Therapeutic Management of Multiple Chemical Sensitivity (MCS). Int J Environ Res Public Health. 2021 Oct 27;18(21):11294. doi: 10.3390/ijerph182111294. PMID: 34769816; PMCID: PMC8582949

Vivere in prossimità di importanti fonti di inquinamento dell'aria Aumenta il rischio di disturbi / disabilità del neurosviluppo

*Living close to important sources of air pollution
Increases the risk of neurodevelopmental disorders / disabilities*

GIOVANNI GHIRGA

Membro del Comitato Scientifico della
Società Internazionale dei Medici per l'Ambiente
(ISDE, Italia)
già Direttore della UOC di Pediatria e
Neonatologia
Ospedale San Paolo di Civitavecchia

Per corrispondenza:
ghirgagiovanni@gmail.com

Questo breve documento riassume il grido di dolore di troppi bambini in Italia che vivono in aree inquinate e sono affetti da disturbi /disabilità del neurosviluppo, come la Sindrome dello Spettro Autistico (ASD), anche a causa dell'inquinamento dell'aria. Questo ultimo è dannoso per il loro piccolo cervello in via di maturazione e accrescimento anche se i valori degli inquinanti emessi sono nei limiti di legge.

Nel 2021 l'UNICEF ha stimato che più del 13% degli adolescenti (oltre 1 su 7), di età compresa tra i 10 ed i 19 anni, convive con un disturbo mentale, diagnosticato secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Questi disturbi mentali includono la ASD ed il Disturbo da Deficit dell'Attenzione associato ad Iperattività (ADHD)¹.

L'incidenza dell'ASD e dell'ADHD negli ultimi anni è aumentata e continua ad aumentare in tutto il mondo, anche prendendo accuratamente in considerazione una maggior attenzione ed una miglior capacità di diagnosi di queste disabilità. Spesso, ma non sempre, su un "terreno costituzionale predisponente", sostanze ed elementi tossici emessi nell'ambiente da attività umane, ai quali i bambini vengono inconsapevolmente esposti a tutte le età, giocano un ruolo fondamentale nella insorgenza di questi disturbi del neurosviluppo².

Secondo recenti dati dell'OMS, l'esposizione agli inquinanti atmosferici può influenzare negativamente lo sviluppo neurologico, con conseguente riduzione dei risultati dei test cognitivi (come il quoziente di intelligenza globale) e lo sviluppo di disturbi comportamentali come l'ASD e l'ADHD. L'OMS afferma che l'esposizione sia prenatale che postnatale all'inquinamento atmosferico

rappresenta una minaccia per il neurosviluppo³.

L'ASD colpisce l'1-2 % di tutti i bambini nati in Europa, Nord America e altre regioni sviluppate. Questa stima rappresenta un valore medio e la prevalenza riportata varia sostanzialmente tra gli studi, i paesi e le diverse aree di una stessa nazione². In Italia un bambino ogni 77 (nella fascia di età 7-9 anni) è affetto da ASD con una prevalenza maggiore nei maschi (4,4 maschi ogni 1 femmina)⁴.

Uno studio pubblicato nel 2019 ed effettuato a Taranto, ha messo in evidenza nei bambini il grave impatto cognitivo negativo causato dall'inquinamento dell'aria. Gli autori hanno concluso che l'esposizione agli inquinanti e la distanza dalle emissioni industriali, presenti in questa città, erano associate a impatti cognitivi negativi nei bambini residenti. L'esposizione ad alcuni inquinanti emessi nell'ambiente aveva avuto un effetto neurocognitivo negativo anche a livelli molto bassi della loro concentrazione nel sangue⁵.

Di particolare rammarico è il fatto che l'inquinamento e la povertà sono strettamente legati. Le persone povere sono più esposte all'inquinamento dell'aria ed hanno un accesso più limitato alle cure³.

I risultati di una ricerca, pubblicati nel 2021, al quale hanno partecipato numerose tra le migliori università degli USA, hanno messo in evidenza un impatto negativo sulla salute neurocomportamentale nei bambini che vivono vicino alle centrali elettriche a carbone; vale a dire che vivere in prossimità di una centrale elettrica a carbone aumenta il rischio di essere affetti da disturbi / disabilità del neurosviluppo⁶. Numerosi studi avevano già dimostrato il legame tra gli inquinanti emessi dalle centrali elettriche a carbone e l'insorgenza di problemi dello sviluppo neu-

rologico quali il ritardo del linguaggio, il ritardo delle capacità motorie, uno controllo cognitivo più scarso, la ASD e la ADHD⁷⁻⁹. La combustione del carbone emette anche ftalati e composti perfluorurati (PFAS), l'esposizione ai quali è stata recentemente associata a disturbi del neurosviluppo, in particolare al ritardo del linguaggio¹⁰⁻¹².

Le centrali elettriche a carbone, le quali sono una delle principali cause di inquinamento atmosferico a causa delle emissioni di SO₂, NO_x, particolato fine e numerosi altri elementi e sostanze tossiche, come arsenico e mercurio, possono avere un impatto negativo sulla salute dei residenti nelle comunità vicine agli impianti^{13,14}. In particolare, la ricerca ha dimostrato che, rispetto agli adulti, i bambini sono più vulnerabili agli effetti dell'inquinamento atmosferico e coloro che vivono vicino a questi impianti possono essere a rischio di cattive condizioni di salute come l'aumento di disturbi respiratori¹⁵⁻¹⁸.

Le polveri fini ed ultrafini emesse dalle centrali elettriche a carbone, ricche di elementi e sostanze tossiche, possono raggiungere il cervello indirettamente attraverso i polmoni ed il flusso sanguigno o direttamente risalendo al bulbo olfattivo attraverso le terminazioni nervose della mucosa nasale; nel cervello sono poi capaci di provocare alterazioni che causano disabilità neurocomportamentali¹⁹.

Recentemente un team italo-svizzero dell'Università di Ginevra ha dimostrato il ruolo importante che svolge l'infiammazione nelle manifestazioni associate alla ASD (20). Un forte stato infiammatorio, in soggetti con particolari caratteristiche genetiche, interferisce con il funzionamento dei canali di comunicazione tra i neuroni. Ne consegue una ipereccitabilità neuronale la quale, alterando i circuiti cerebrali che governano il comportamento sociale, induce le manifestazioni associate all'insorgenza di comportamenti tipici della ASD. Il livello di infiammazione potrebbe spiegare il perché la stessa predisposizione genetica può portare, a seconda dei fattori ambientali incontrati e del tipo di infiammazione che innescano, ad uno spettro di sintomi di gravità altrettanto variabili.

Il materiale particolato PM_{2.5} potrebbe dunque riuscire a favorire l'insorgenza della ASD causando importanti processi infiammatori (21-24), probabilmente per mezzo della sua componente ultrafine e quella quasi ultrafine, capace di veicolare con facilità elementi e sostanze tossiche come piombo e mercurio²⁵.

Infine, nelle aree dove centrali a carbone sono state chiuse la scienza ha dimostrato benefici diretti e indiretti per la salute dello sviluppo neurocomportamentale dei bambini, non solo a scopo preventivo ma anche terapeutico in coloro che erano affetti da disturbi / disabilità dello sviluppo neurologico^{26,27}.

Bibliografia

- 1) UNICEF 2021. The State of the world's Children 2021. On My Mind. Promoting, protecting, and Caring for Children's Mental Health.
- 2) Arora M, Reichenberg A, Willfors C, Austin C, Gennings C, Berggren S, Lichtenstein P, Ankarsäter H, Tammimies K, Bölte S. Fetal and postnatal metal dysregulation in autism. *Nat Commun*. 2017 Jun

- 1;8:15493. doi: 10.1038/ncomms15493. PMID: 28569757; PMCID: PMC5461492.
- 3) World Health Organization. Air Pollution and Child Health. Prescribing Clean Air. 5.3 Neurodevelopment. October, 2018.
- 4) Osservatorio Nazionale per il monitoraggio dei disturbi dello spettro autistico, 2019. <https://www.iss.it/?p=3421>
- 5) Lucchini, R.G., Guazzetti, S., Renzetti, S. et al. Neurocognitive impact of metal exposure and social stressors among school-children in Taranto, Italy. *Environ Health* 18, 67 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0505-3>
- 6) Zhang CH, Sears L, Myers JV, Brock GN, Sears CG, Zierold KM. Proximity to coal-fired power plants and neurobehavioral symptoms in children. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2022 Jan;32(1):124-134. doi: 10.1038/s41370-021-00369-7. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34257388; PMCID: PMC8275639.10.
- 7) Sears CG, Sears L, Zierold KM. Sex differences in the association between exposure to indoor particulate matter and cognitive control among children (age 6–14 years) living near coal-fired power plants. *Neurotoxicol Teratol*. 2020. 106855.
- 8) Perera F, Li T-Y, Zhou Z-J, Yuan T, Chen Y-H, Qu L, et al. Benefits of reducing prenatal exposure to coal-burning pollutants to children's neurodevelopment in China. *Environ Health Perspect*. 2008;116:1396–1400.
- 9) Tang D, Li T-Y, Liu JJ, Zhou Z-J, Yuan T, Chen Y-H, et al. Effects of prenatal exposure to coal-burning pollutants on children's development in China. *Environ Health Perspect*. 2008;116:674–9.
- 10) Liu S, Wu Y, Xu Z, Lu S, Li X. Study on characteristics of organic components in condensable particulate matter before and after wet flue gas desulfurization system of coal-fired power plants. *Chemosphere*. 2022 May;294:133668. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.133668. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35063556.
- 11) Hsu WT, Liu MC, Hung PC, Chang SH, Chang MB. PAH emissions from coal combustion and waste incineration. *J Hazard Mater*. 2016 Nov 15;318:32-40. doi: 10.1016/j.jhazmat.2016.06.038. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27391862.
- 12) Å Bergman, J Rüdger, and E Drakvik. EDC-MixRisk safe chemicals for future generations. Project title: Integrating Epidemiology and Experimental Biology to Improve Risk Assessment of Exposure to Mixtures of Endocrine Disruptive Compounds. Project Number: 634880. Project Acronym: EDC-MixRisk. Final Technical Report. https://edcmixrisk.ki.se/wp-content/uploads/sites/34/2019/09/EDC-MixRisk_Final-technical-report_f20190629.pdf
- 13) Amster E, Levy CL. Impact of coal-fired power plant emissions on children's health: a systematic review of the epidemiological literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:2008.
- 14) Lin C-K, Lin R-T, Chen T, Zigler C, Wei Y, Christiani DC. A global perspective on coal-fired power plants and burden of lung cancer. *Environ Health*. 2019;18:9.
- 15) Goren A, Hellmann S. Changing prevalence of asthma among schoolchildren in Israel. *Eur Respir J*. 1997;10:2279–84.
- 16) Peled R, Friger M, Bolotin A, Bibi H, Epstein L, Pilpel D, et al. Fine particles and meteorological conditions are associated with lung function in children with asthma living near two power plants. *Public Health*. 2005;119:418–25.
- 17) Rodriguez-Villamizar LA, Rosychuk RJ, Osornio-Vargas A, Villeneuve PJ, Rowe BH. Proximity to two main sources of industrial outdoor air pollution and emergency department visits for childhood asthma in Edmonton, Canada. *Can J Public Health*. 2017;108:e523–e529.
- 18) Yogev-Baggio T, Bibi H, Dubnov J, Or-Hen K, Carel R, Portnov BA. Who is affected more by air pollution—sick or healthy? Some evidence from a health survey of schoolchildren living in the vicinity of a coal-fired power plant in Northern Israel. *Health Place*. 2010;16:399–408.
- 19) Cserbik D, Chen J-C, McConnell R, Berhane K, Sowell ER, Schwartz J, et al. Fine particulate matter exposure during childhood relates to hemispheric-specific differences in brain structure. *Environ Int*. 2020;143:105933.
- 20) Wood H. Autism spectrum disorders linked to gestational immune activation. *Nat Rev Neurol*. 2022 Jan 21. doi: 10.1038/s41582-022-00619-8. Epub ahead of print. PMID: 35064217.
- 21) Lin CH, Nicol CJB, Wan C, Chen SJ, Huang RN, Chiang MC. Exposure to PM_{2.5} induces neurotoxicity, mitochondrial dysfunction, oxidative stress and inflammation in human SH-SY5Y neuronal

- cells. *Neurotoxicology*. 2022 Jan;88:25-35. doi: 10.1016/j.neuro.2021.10.009. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34718062.
- 22) Guan L, Geng X, Stone C, Cosky EEP, Ji Y, Du H, Zhang K, Sun Q, Ding Y. PM2.5 exposure induces systemic inflammation and oxidative stress in an intracranial atherosclerosis rat model. *Environ Toxicol*. 2019 Apr;34(4):530-538. doi: 10.1002/tox.22707. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30672636.
 - 23) Shou Y, Zhu X, Zhu D, Yin H, Shi Y, Chen M, Lu L, Qian Q, Zhao D, Hu Y, Wang H. Ambient PM2.5 chronic exposure leads to cognitive decline in mice: From pulmonary to neuronal inflammation. *Toxicol Lett*. 2020 Oct 1;331:208-217. doi: 10.1016/j.toxlet.2020.06.014. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32569800.
 - 24) Morales-Rubio R, Amador-Muñoz O, Rosas-Pérez I, Sánchez-Pérez Y, García-Cuéllar C, Segura-Medina P, Osornio-Vargas Á, De Vizcaya-Ruiz A. PM2.5 induces airway hyperresponsiveness and inflammation via the AhR pathway in a sensitized Guinea pig asthma-like model. *Toxicology*. 2022 Jan 15;465:153026. doi: 10.1016/j.tox.2021.153026. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34774659.
 - 25) University of Rochester-EPA Excellence PM Center. Ultrafine Particles: Characterization Health Effects and Pathophysiological Mechanisms. Progress Report Year 4. July 2003.
 - 26) Perera et al. Benefits of Reducing Prenatal Exposure to Coal-Bucina. Pallutants. ta Children's Neurodevelarment in China. Environmental health perspective, Volume 116, Number. 10, Qc-tober. 2008.
 - 27) Tang D. et al. Molecular and Neurodevelopmental Benefits to Children of Closure of a Coal Burning Power Plant in China. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e91966.

Lo stile di vita equilibrato nella ripartenza post-covid

Balanced lifestyle and restart post-COVID-19

Riassunto

Il lockdown del periodo COVID-19 e i cambiamenti nelle abitudini della popolazione come l'inattività fisica esacerbata durante il confinamento, l'aumento del consumo di snack e cibi zuccherini, insieme allo stress psicofisico, hanno prodotto conseguenze importanti sulla salute specialmente nei pazienti con Diabete Mellito di tipo 2 (T2DM). Scarsa salute metabolica e stili di vita scorretti sono fattori associati a rischio di covid-19 e maggior severità mentre la dieta vegetariana è stata associata a minor rischi particolarmente vero nelle aree socio economicamente povere. Anche l'obesità determinando disfunzione metabolica, infiammazione cronica, risposta immunitaria compromessa e disordini multipli aumentanti la vulnerabilità del soggetto, è stata fortemente e indipendentemente associata con un aumento del rischio di severità e morte per covid19.

L'attività motoria, se associata a una corretta e sana alimentazione ricca di micronutrienti riduce infiammazione e stress ossidativo e rafforza il sistema immunitario, proteggendo meglio l'individuo dall'infezione. Inoltre queste azioni riducono il sovrappeso, la pressione sanguigna, la glicemia e i livelli di grassi nel sangue e, consente al nostro corpo di invecchiare serenamente. Nella ripartenza post-Covid-19 perciò serve rinnovare l'attenzione per uno stile di vita equilibrato come strumento fondamentale di difesa dalle epidemie, in cui l'individuo sappia coniugare una sana e corretta alimentazione, all'attività motoria, all'eliminazione dei fattori di rischio, ai principi della profilassi e cura medica. La medicina orale, emergente disciplina medica, ha evidenziato come anche la salute orale compreso un corretto funzionamento delle ghiandole salivari sia uno dei pilastri della salute generale dell'individuo insieme

allo stile di vita. Anche la salute orale pertanto merita una particolare attenzione con azioni di monitoraggio, prevenzione e cure adeguate che prevedano prescrizioni terapeutiche idonee ed efficaci per il suo mantenimento.

Parole chiave: Stile di Vita Equilibrato, Attività Motoria, Alimentazione Sicura, Salute Orale, COVID-19

Keywords: Balanced Lifestyle, Physical Activity, Food Safety, Oral Health, COVID-19

■ Introduzione

Il lockdown del periodo COVID-19 e i cambiamenti nelle abitudini della popolazione come l'inattività fisica esacerbata durante il confinamento, l'aumento del consumo di snack e cibi zuccherini, insieme allo stress psicofisico¹, hanno prodotto conseguenze importanti sulla salute specialmente nei pazienti con Diabete Mellito di tipo 2 (T2DM). A sua volta la scarsa salute metabolica e stili di vita scorretti sono fattori associati a rischio di COVID-19 e maggior severità mentre la dieta vegetariana è stata associata a minor rischi particolarmente vero nelle aree socio economicamente povere². Anche l'obesità è fortemente e indipendentemente associata con un aumento del rischio di severità e morte per COVID-19 perché determinando disfunzione metabolica, infiammazione cronica, risposta immunitaria compromessa e disordini multipli, aumenta la vulnerabilità del soggetto³. Sono questi alcuni dei messaggi emersi dal dibattito tecnico-scientifico divulgativo dal titolo "Alimenti, attività motoria e salute: l'importanza di uno stile di vita equilibrato come difesa dalle epidemie", che si è tenuto a fine giugno nelle Marche con il patrocinio dell'Università Politecnica delle Mar-

**SIMONE DOMENICO ASPRIELLO¹,
ANNA ILARIA TRAPÉ²,
ORAZIO CANTONI³,
ANDREA SPATERNA⁴,
MAURO SILVESTRINI⁵,
PIERPAOLO SILERI⁶**

1) Odontoiatra – PhD in Patologie Università Politecnica delle Marche – Libero professionista in Pesaro

2) Associato di Diritto Agrario Università di Macerata

3) Ordinario di Farmacologia – Prorettore alla Ricerca Università di Urbino – Presidente eletto Società italiana di Tossicologia

4) Ordinario presso la Scuola di Bioscienze e Medicina Veterinaria e Prorettore alla

Cooperazione Territoriale Terza Missione Università di Camerino

5) Ordinario di Neurologia, direttore della Clinica Neurologica e Stroke Unit dell'Aou Ospedali Riuniti di Ancona e Preside Facoltà di Medicina Università Politecnica delle Marche

6) Associato Medicina Università Vita-Salute San Raffaele di Milano, Già Sottosegretario di Stato per la Salute

Per corrispondenza:
simonedomenico@yahoo.it

che, Macerata, Camerino e Urbino e Telematica San Raffaele di Roma. Al dibattito hanno partecipato anche i massimi livelli delle istituzioni sanitarie, con la presenza del sottosegretario alla Salute Pierpaolo Sileri.

■ Il food safety e il cibo “di valore”

«La pandemia ha cambiato il mondo – esordisce **Anna Ilaria Trapè** Associato di Diritto Agrario dell'Università di Macerata - e nel fare ciò ha messo in luce i limiti non solo della filiera agroalimentare, soprattutto delle catene lunghe che possono spezzarsi, ma anche del concetto di rischio alimentare così come inteso fino a quel momento. Il Covid-19, al netto delle diverse e, in alcuni casi, fantasiose tesi, sembra debba essere attribuita alle scarse regole igienico sanitarie dei wet-market, in cui si vendono animali vivi. Questi mercati, diffusi soprattutto in Asia, sono anche l'espressione di tradizioni, in cui si privilegia l'elemento culturale rispetto a quello igienico-sanitario. Mangiare è sicuramente un atto complesso, in cui entrano in gioco diversi fattori, non solo nutrizionali ma anche legati alle diverse sensibilità di ciascuno di noi, in termini culturali e ambientali. La pandemia ha contribuito a creare una nuova consapevolezza che spinge a costruire le regole della food law con un approccio olistico, nell'ambito del quale la food safety⁴ non può prescindere né dall'integrità dell'ambiente e dal rapporto con tutti gli esseri viventi, né da aspetti etico/sociali. Il produttore agricolo e agroalimentare è chiamato oggi a produrre cibo non solo sicuro dal punto di vista igienico sanitario ma soprattutto “di valore”. Ciò significa che gli alimenti devono avere determinate caratteristiche organolettiche e/o nutrizionali ma, nello stesso tempo, devono essere espressione di modalità di produzione sostenibili. Occorre conciliare mercato, ambiente e società con l'obiettivo di produrre “qualità globale”. Le recenti crisi alimentari causate dalla guerra in Ucraina non dovrebbero giustificare il sacrificio di tali obiettivi in funzione del perseguimento di una mera food security, ma dovrebbero, invece, costituire un'ulteriore spinta affinché questi vengano promossi con maggiore determinazione». «Il tema della Sicurezza Alimentare - sottolinea **Orazio Cantoni** Ordinario di Farmacologia e Pro-Rettore alla Ricerca dell'Università degli Studi di Urbino nonché Presidente Eletto della Società Italiana di Tossicologia - come del resto molte altre problematiche di Sanità Pubblica, dovrebbe essere sempre affrontato con grande equilibrio e competenza, in particolare nei momenti di comunicazione al grande pubblico. I media, che dovrebbero rappresentare l'anello di congiunzione tra scienza e gente comune, invece, spesso ricorrono ad un'eccessiva ricerca del sensazionalismo, più utile all'intrattenimento che all'informazione. Le problematiche generali che riguardano la corretta informazione in tema di Sicurezza Alimentare non sono poi così diverse. Esiste il problema del pressapochismo nella trasmissione dei dati ma anche, e forse soprattutto, della disinvoltura con cui si attribuiscono attività di tossicità o cancerogenicità. Si fanno riferimenti a opinioni di “autorevoli ricercatori” anche quando tale

autorevolezza non è condivisa dall'opinione scientifica più qualificata. Oppure riferimenti a pur autorevoli Agenzie senza però fornire informazioni di contesto critiche per apprezzarne il senso e la portata. Oppure, non si fanno riferimenti alle opinioni di numerosissime Autorità e Agenzia che in diverse parti del pianeta raccolgono dati e forniscono opinioni basate sul contributo di esperti internazionali. Queste considerazioni, non vogliono certamente portare ad una sottovalutazione del rischio in tema di Sicurezza Alimentare⁵. Al contrario, si vuole sottolineare l'importanza di una valutazione professionale e rigorosa del rischio, o meglio del rapporto rischio-beneficio, cercando di coniugare Sicurezza e produttività, indispensabile per garantire nutrimento anche ai cittadini meno abbienti e alle popolazioni più povere.»

■ Il ruolo del Medico Veterinario

«Quando si parla di alimenti – spiega **Andrea Spaterna**, Ordinario presso la Scuola di Bioscienze e Medicina Veterinaria e Prorettore alla Cooperazione Territoriale e Terza Missione dell'Università di Camerino - non si può non far riferimento alla sicurezza alimentare, rispetto alla quale non sempre è sufficientemente noto il ruolo del Medico Veterinario: in particolare, se ci riferiamo agli alimenti di origine animale, è proprio questa figura che certifica la qualità e la salubrità di quello che mettiamo sui nostri piatti. Esiste una catena di controlli, affidata ai medici veterinari, che garantisce ai consumatori la certezza che nella carne, nel pesce, ma anche nel latte, nel formaggio, nelle uova, non ci siano sostanze dannose per la salute.

Il controllo sulla salubrità degli alimenti di origine animale inizia già in allevamento, dove il Medico Veterinario svolge numerose funzioni, tra cui la verifica della provenienza degli animali, il monitoraggio dello stato di salute e del benessere, il corretto utilizzo dei farmaci. Quindi prosegue con la verifica dei processi di lavorazione, stoccaggio e distribuzione dei loro prodotti, appunto carne, pesce, latte, uova, miele etc., fino alle ricerche di residui di farmaci, pesticidi o altre sostanze vietate come gli anabolizzanti. Tutto questo non solo a livello nazionale, ma anche nell'export, contribuendo a dare credibilità al tanto apprezzato marchio Made in Italy alimentare.

Pertanto, in un mondo fortemente globalizzato, le tossinfezioni alimentari costituiscono un enorme problema di salute pubblica. Sono, infatti, numerosi i microrganismi, che possono contaminare il cibo e causare diverse malattie. Il Medico Veterinario ha anche il compito di fornire le giuste informazioni al consumatore e in particolare alle “categorie a rischio”, come bambini, anziani e immuno-compromessi, su quali cibi evitare in questi periodi della loro vita.

I medici veterinari sono una componente del servizio sanitario nazionale e lavorano insieme ai medici per assicurare la salute pubblica, secondo un approccio collaborativo e multidisciplinare di OneHealth, che stabilisce come la salute degli esseri umani sia indissolubil-

bilmente legata a quella degli animali e dell'ambiente. Basti pensare che più della metà delle malattie emergenti dell'uomo sono zoonosi, cioè malattie trasmesse dagli animali all'uomo. Peraltro, la stessa pandemia da coronavirus rappresenta un esempio suggestivo delle connessioni tra salute umana, animale e salute dell'ecosistema. L'approccio OneHealth consente di gestire anche il contrasto efficace all'antimicrobico-resistenza, problema crescente di dimensioni globali.

Ma il ruolo del Medico Veterinario in sanità pubblica non è limitato alle zoonosi, poiché il concetto di OneHealth riguarda tutti gli aspetti della salute umana, prendendo in considerazione anche le note e numerose implicazioni riferite al rapporto uomo-animale, laddove diventa fondamentale assicurare la sanità e il benessere dei nostri amici animali⁶»

■ Stile di vita per invecchiare in salute

«L'attività fisica associata a una corretta alimentazione salva la vita – ha esordito il professor **Mauro Silvestrini**, preside della facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Politecnica delle Marche e direttore della Clinica Neurologica e Stroke Unit dell'Aou Ospedali Riuniti di Ancona –. L'aumento dell'età media della popolazione – ha spiegato il preside – se da una parte indica chiaramente un miglioramento delle condizioni sociali e delle capacità di cura raggiunte dalla medicina moderna, rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di numerose patologie, favorite in parte dall'invecchiamento del corpo. La senescenza è uno stadio della vita e non bisogna cadere nell'inganno di considerarla una condizione patologica. Va però supportata da corretti atteggiamenti che devono iniziare il più precocemente possibile. È scientificamente provato che adeguare i propri comportamenti a un corretto stile di vita non solo aumenta le probabilità di avere una vita più lunga, ma anche di ridurre sensibilmente il rischio di condizioni patologiche come le malattie circolatorie del cuore e del cervello e le malattie neoplastiche, che sono i tre principali killer dell'era moderna». Per Silvestrini è importante seguire uno stile di vita attivo, che significa svolgere con regolarità attività fisica. Passeggiare, salire e scendere le scale, utilizzare la bicicletta al posto dell'auto, fare lavori domestici, dedicarsi al giardinaggio, portare a spasso il cane, giocare al parco con figli o nipoti: tutte azioni che migliorano la salute. «L'attività fisica, se associata a una corretta alimentazione riduce il sovrappeso, la pressione sanguigna, la glicemia e i livelli di grassi nel sangue e, cosa importantissima da ricordare, consente al nostro corpo di invecchiare serenamente» ha sottolineato il neurologo^{7,8}.

■ Ruolo della Medicina orale nella ripartenza post-Covid

Tra le branche della medicina emerge una nuova disciplina, definita medicina orale. Questa, passando dallo studio della istoimmunofisiopatologia orale, della parodontologia, della microbiologia orale, della patologia

speciale odontostomatologica e della gnatologia allo studio delle condizioni di salute dell'uomo, arriva a conoscere con precisione scientifica le relazioni bidirezionali tra salute orale e salute generale dell'individuo, definendo precisi modelli diagnostico-terapeutici. Queste relazioni – riflette il dottor **Simone Domenico Aspriello**, odontoiatra e dottore di ricerca in Patologie infettive immunometaboliche e degenerative – non possono non essere tenute in considerazione dal medico, sia per una corretta diagnosi che una pronta azione terapeutica». Insieme all'adozione di corretti stili di vita da parte della popolazione e a un nuovo modello organizzativo per la sanità sul territorio, la medicina orale è uno strumento efficace di conoscenza e prevenzione per invecchiare in salute. «Lo stile di vita sedentario insieme ad una dieta ipercalorica occidentale determina una infiammazione metabolica cronica (metainfiammazione) contribuendo allo sviluppo di patologie⁹. Diversamente uno stile di vita equilibrato con una giusta attività motoria¹⁰ e dieta appropriata ricca di micronutrienti, riduce infiammazione e stress ossidativo e rafforza il sistema immunitario, proteggendo meglio l'individuo dall'infezione¹¹⁻¹⁶». Per l'esperto i vaccini hanno rappresentato una importante conquista scientifica e permesso all'uomo di prevenire e superare brillantemente tante malattie¹⁷⁻¹⁹. «Anche i micronutrienti, l'aria salubre, la qualità della vita, il giusto movimento e stress ridotti sono indispensabili per il buon funzionamento di un organismo complesso come l'essere umano e possono avere un ruolo importante²⁰. In questa visione d'insieme la medicina orale può fare la differenza e in epoca pandemica è attenta a monitorare lo stato di salute orale e delle ghiandole salivari, preziose per il mantenimento di un flusso qualitativamente e quantitativamente corretto. «La disciplina, ragionando sulle probabili cause di virulenza del SarsCov2 nei soggetti fragili, anziani e degenti delle Rsa, ritiene che insieme al deficit immunitario e alla presenza di più patologie, la riduzione o assenza di saliva ricca di glicoproteine, enzimi e sostanze protettive come la lattoferrina o immunoglobuline abbia giocato un ruolo importante – riporta Aspriello²¹⁻²⁷. L'infiammazione orale e la parodontite non gestite correttamente divengono fattori di rischio per ictus, infarti, gravidanze premature e sottopeso, Alzheimer, attraverso numerosi meccanismi eziopatogenetici che la letteratura ha ampiamente documentato e l'Oms ha riconosciuto ufficialmente. È importante quindi che la ripartenza post-Covid promuova anche una rinnovata attenzione per la salute orale, pilastro fondamentale di garanzia alla salute generale dell'individuo insieme a un corretto stile di vita²⁸⁻³³. La salute orale pertanto merita una particolare attenzione con azioni di monitoraggio, prevenzione e cure adeguate che prevedano prescrizioni terapeutiche idonee ed efficaci per il suo mantenimento».

■ La sanità a chilometro zero

Naturalmente la medicina da sola non basta e anche la politica deve fare la sua parte. «Dobbiamo poten-

ziare la medicina territoriale, andando verso una sanità che metta al proprio centro non più il luogo di cura ma il paziente stesso – ha confermato il sottosegretario alla Salute Pierpaolo Sileri –. Questo processo doveva partire tempo fa, ma non si è mai realizzato efficacemente e totalmente, tanto che, come hanno mostrato gli anni della pandemia, ci siamo ritrovati con ospedali con meno posti letto e una medicina territoriale sguarnita, soprattutto in alcune Regioni. Case della salute, distretti, Ospedali di comunità saranno i punti di riferimento che consentiranno di rispondere alle esigenze di ogni paziente e del suo nucleo familiare, con tutte le figure che oggi già sono presenti negli ospedali, con un approccio all'insegna della multidisciplinarietà. Non è una sanità di periferia, ma una sanità costruita intorno al paziente, il quale si trova al centro di questo sistema: una vera e propria "sanità a casa". Quando invece servirà un'alta intensità di cura, si farà ricorso all'ospedale, che permetterà di dare risposte più complesse».

La fascia di popolazione più coinvolta da questa auspicabile rivoluzione è il paziente anziano. «Le persone anziane sono la nostra silver economy – ha detto Sileri –. Per valorizzarle è necessario ridefinire il paradigma con cui intendiamo la salute e adattarlo ai cambiamenti della nostra società. La nostra società ha codificato ogni momento della nostra vita dalla nascita alla pensione: l'asilo, la scuola e poi l'università e il lavoro. Cosa succede però dopo i 65 anni? Dobbiamo reinventare completamente la nostra società per questa fase della vita. In Italia ci sono 14 milioni di over 65 e nei prossimi 15 anni ce ne saranno 4,5 milioni in più, e questi cambiamenti demografici richiedono un adattamento del sistema sanitario alle esigenze delle persone più anziane. Oggi si vive più a lungo, si lavora più a lungo, ma si allunga anche la vita dopo la pensione. Permettere alle persone di invecchiare con dignità significa valorizzare la nostra silver economy che, su un piano strettamente numerico, vale 20 miliardi di euro solo per quanto riguarda la cura parentale garantita dai nonni».

La pandemia insomma ha riportato al centro del dibattito medico e politico i bisogni di cura delle persone anziane e ciò che minaccia il loro benessere, a partire dalle malattie croniche fino ai fattori ambientali e sociali. «Ora – conferma Sileri – grazie alle risorse del Pnrr e all'incremento del Fondo sanitario nazionale è possibile creare un'offerta sanitaria su misura per gli anziani del nostro Paese: quella che a me piace definire "sanità a chilometro zero", dove al centro c'è il paziente con le sue esigenze e necessità, che sempre più spesso soffre di condizioni croniche che richiedono bassa intensità di cura. Accanto a questo sarà fondamentale lavorare alla corretta prevenzione fin dai banchi di scuola con un'adeguata formazione sanitaria, che faccia comprendere l'importanza di stili di vita equilibrati per arrivare all'età adulta e alla terza età in salute e attivi. Invecchiamento attivo è anche e soprattutto questo: formazione e ricerca, che si traducono in prevenzione e cura.

■ Conclusione

Nella ripartenza post-Covid-19 serve una rinnovata attenzione per uno stile di vita equilibrato come strumento fondamentale di difesa dalle epidemie, in cui l'individuo sappia coniugare una sana e corretta alimentazione, all'attività motoria, all'eliminazione dei fattori di rischio, ai principi della profilassi e cura medica. La medicina orale, emergente disciplina medica, ha evidenziato come anche la salute orale compreso un corretto funzionamento delle ghiandole salivari sia uno dei pilastri della salute generale dell'individuo insieme allo stile di vita. Anche la salute orale pertanto merita una particolare attenzione con azioni di monitoraggio, prevenzione e cure adeguate che prevedano prescrizioni terapeutiche idonee ed efficaci per il suo mantenimento.

Bibliografia

- 1) Ruiz-Roso MB, Knott-Torcal C, Matilla-Escalante DC, Garcimartín A, Sampedro-Nuñez MA, Dávalos A, Marazuela M. COVID-19 Lockdown and Changes of the Dietary Pattern and Physical Activity Habits in a Cohort of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2020 Aug 4;12(8):2327.
- 2) Merino J, Joshi AD, Nguyen LH, Leeming ER, Mazidi M, Drew DA, Gibson R, Graham MS, Lo CH, Capdevila J, Murray B, Hu C, Selvakumaran S, Hammers A, Bhupathiraju SN, Sharma SV, Sudre C, Astley CM, Chavarro JE, Kwon S, Ma W, Menni C, Willett WC, Ourselin S, Steves CJ, Wolf J, Franks PW, Spector TD, Berry S, Chan AT. Diet quality and risk and severity of COVID-19: a prospective cohort study. *Gut*. 2021 Nov;70(11):2096-2104.
- 3) Ealey KN, Phillips J, Sung HK. COVID-19 and obesity: fighting two pandemics with intermittent fasting. *Trends Endocrinol Metab*. 2021 Sep;32(9):706-720.
- 4) Fung F, Wang HS, Menon S. Food safety in the 21st century. *Bio-med J*. 2018 Apr;41(2):88-95. doi: 10.1016/j.bj.2018.03.003. Epub 2018 May 21.
- 5) Cole MB, Augustin MA, Robertson MJ, Manners JM. The science of food security. *NPJ Sci Food*. 2018 Aug 6;2:14. doi: 10.1038/s41538-018-0021-9.
- 6) Kelly AM, Ferguson JD, Galligan DT, Salman M, Osburn BI. One health, food security, and veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc*. 2013 Mar 15;242(6):739-43.
- 7) Gremeaux V, Gayda M, Lepers R, Sosner P, Juneau M, Nigam A. Exercise and longevity. *Maturitas*. 2012 Dec;73(4):312-7.
- 8) Longo VD, Anderson RM. Nutrition, longevity and disease: From molecular mechanisms to interventions. *Cell*. 2022 Apr 28;185(9):1455-1470.
- 9) Christ A, Lauterbach M, Latz E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity*. 2019 Nov 19;51(5):794-811.
- 10) Nieman DC. Exercise Is Medicine for Immune Function: Implication for COVID-19. *Curr Sports Med Rep*. 2021 Aug 1;20(8):395-401.
- 11) Barrea L, Muscogiuri G, Frias-Toral E, Laudisio D, Pugliese G, Castellucci B, Garcia-Velasquez E, Savastano S, Colao A. Nutrition and immune system: from the Mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(18):3066-3090.
- 12) Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020 Jan 16;12(1):236.
- 13) Weyh C, Krüger K, Strasser B. Physical Activity and Diet Shape the Immune System during Aging. *Nutrients*. 2020 Feb 28;12(3):622. doi: 10.3390/nu12030622.
- 14) de Faria Coelho-Ravagnani C, Corgosinho FC, Sanches FFZ, Prado CMM, Laviano A, Mota JF. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. *Nutr Rev*. 2021 Mar 9;79(4):382-393.
- 15) Iddir M, Brito A, Dingeo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, Bohn T. Strengthening the Immune System and

- Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients*. 2020 May 27;12(6):1562.
- 16) Alkhatib A. Antiviral Functional Foods and Exercise Lifestyle Prevention of Coronavirus. *Nutrients*. 2020 Aug 28;12(9):2633.
 - 17) Keshavarz M, Mirzaei H, Salemi M, Momeni F, Mousavi MJ, Sadeghalvad M, Arjeini Y, Solaymani-Mohammadi F, Sadri Nahand J, Namdari H, Mokhtari-Azad T, Rezaei F. Influenza vaccine: Where are we and where do we go? *Rev Med Virol*. 2019 Jan;29(1):e2014.
 - 18) K B M, Nayar SA, P V M. Vaccine and vaccination as a part of human life: In view of COVID-19. *Biotechnol J*. 2022 Jan;17(1):e2100188. doi: 10.1002/biot.202100188.
 - 19) Canouï E, Launay O. Histoire et principes de la vaccination [History and principles of vaccination]. *Rev Mal Respir*. 2019 Jan;36(1):74-81. French.
 - 20) Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheer AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, Apostolopoulos V, Stojanovska L. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*. 2021 Jan;143:1-9.
 - 21) Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil*. 2018 Sep;45(9):730-746.
 - 22) Proctor GB, Shaalan AM. Disease-Induced Changes in Salivary Gland Function and the Composition of Saliva. *J Dent Res*. 2021 Oct;100(11):1201-1209. doi: 10.1177/00220345211004842.
 - 23) Wang Y, Wang P, Wang H, Luo Y, Wan L, Jiang M, Chu Y. Lactoferrin for the treatment of COVID-19 (Review). *Exp Ther Med*. 2020 Dec;20(6):272. doi: 10.3892/etm.2020.9402. Epub 2020 Oct 27.
 - 24) Salaris C, Scarpa M, Elli M, Bertolini A, Guglielmetti S, Pregliasco F, Blandizzi C, Brun P, Castagliuolo I. Protective Effects of Lactoferrin against SARS-CoV-2 Infection In Vitro. *Nutrients*. 2021 Jan 23;13(2):328. doi: 10.3390/nu13020328.
 - 25) Chang R, Ng TB, Sun WZ. Lactoferrin as potential preventative and adjunct treatment for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Sep;56(3):106118. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.
 - 26) ermejo-Pareja F, Del Ser T, Valentí M, de la Fuente M, Bartolome F, Carro E. Salivary lactoferrin as biomarker for Alzheimer's disease: Brain-immunity interactions. *Alzheimers Dement*. 2020 Aug;16(8):1196-1204.
 - 27) Zimecki M, Actor JK, Kruzel ML. The potential for Lactoferrin to reduce SARS-CoV-2 induced cytokine storm. *Int Immunopharmacol*. 2021 Jun;95:107571.
 - 28) Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, Asadi H, Ojcius DM. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J*. 2019 Feb;42(1):27-35. doi: 10.1016/j.bj.2018.12.001.
 - 29) Priyamvara A, Dey AK, Bandyopadhyay D, Katikineni V, Zaghlol R, Basyal B, Barssoum K, Amarín R, Bhatt DL, Lavie CJ. Periodontal Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2020 Jun 8;22(7):28.
 - 30) Dibello V, Lozupone M, Manfredini D, Dibello A, Zupo R, Sardone R, Daniele A, Lobbezoo F, Panza F. Oral frailty and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2021 Nov;16(11):2149-2153.
 - 31) Borgnakke WS, Genco RJ, Eke PI, Taylor GW. Oral Health and Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, Gregg EW, Knowler WC, Barrett-Connor E, Becker DJ, Brancati FL, Boyko EJ, Herman WH, Howard BV, Narayan KMV, Rewers M, Fradkin JE, editors. *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 Aug. CHAPTER 31.
 - 32) Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F. Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomed Pharmacother*. 2018 Mar;99:883-893. doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.146.
 - 33) Gondivkar SM, Gadbail AR, Gondivkar RS, Sarode SC, Sarode GS, Patil S, Awan KH. Nutrition and oral health. *Dis Mon*. 2019 Jun;65(6):147-154.

Un Sistema per le Cure Primarie

LUCIO ZINNI
MMG – ASL2 Abruzzo

Per corrispondenza:
lucio.zinni@gmail.com

■ Introduzione

L'Italia è periodicamente colpita da terremoti e, puntualmente ogni volta, piangendo i morti e contando i danni, ci accorgiamo di realtà edilizie fragilissime da molto tempo sotto lo sguardo di tutti eppure da tutti costantemente ignorate, fino al disastro, forse pensando che non sarebbe mai potuto avvenire o, peggio, pensando che potesse toccare solo indistinti "Altri" diversi da noi, lontani da noi. Insomma: i terremoti, con il corteo di lacrime e deficit strutturali, ripropongono periodicamente temi sulla fragilità del territorio per cui occorrerebbe prendere adeguati provvedimenti in tempi "*out of the crisis*", provvedimenti strutturali e non "*una tantum*" e, per giunta, a disastro avvenuto.

Nella metafora il terremoto è la pandemia da SARS-Cov-2 e la fragilità edilizia riguarda l'edificio delle Cure Territoriali per cui era doveroso assumere provvedimenti efficaci e realizzabili da molto tempo al fine di evitare che a disastro si sommasse altro disastro. Ora il tempo per quei provvedimenti ignorati, dilazionati, inefficaci se non addirittura irrealizzabili è terminato: occorrono interventi urgenti e strutturali perché la pandemia ha rivelato tutta la fragilità dell'Organizzazione delle Cure che si regge e continua irragionevolmente a reggere basandosi più sulla buona volontà, sull'abnegazione episodica, sulla preparazione di donne e uomini che vi operano all'interno, professionisti variamente allocati in diverse discipline, che non sulla robustezza e sull'efficacia delle procedure.

Il tempo, dicevo, è irrimediabilmente terminato e agire è necessario, nonché urgente. Le cause alla base di tale necessità e urgenza sono molteplici e sarebbe ambizioso, oltre che probabilmente errato, volerne indicare qualcuna escluden-

do tutte le altre. Anni e anni di incrostazioni, di provvedimenti tampone spesso contraddittori, in parte inadeguati, talora inutilmente punitivi verso la Medicina Generale hanno prodotto una variabilità elevatissima nelle modalità di esercizio al punto che è diventato difficile se non impossibile parlare di una Medicina Generale quando bisognerebbe parlare di mille di esse: una variabilità che dunque non è solo Regionale come accade per i Sistemi Sanitari, ma che è di ASL e di Distretto fino al limite estremo dei diversi ambiti di un singolo Distretto.

In queste pagine cercherò di svolgere una riflessione generale, certamente non esaustiva, che ha l'ambizione di definire alcune questioni di fondo che a me sembrano essere il cuore del problema e che devono trovare soluzione prima di passare a definire la cornice entro cui sviluppare l'organizzazione e l'azione della Medicina Generale.

Ciò che intendo dire è che tutto il dibattito sulle Case della Comunità previste dal PNRR (Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza), sulle modalità di presenza dei MMG e di altri Professionisti all'interno di esse e fuori da esse, lo stesso stato giuridico dei professionisti, sono questioni a valle, derivanti da altro tipo di decisioni che possano consentire alle Cure Primarie di essere parte di un Sistema Nazionale.

Altre voci interne alla Medicina Generale, tutte più autorevoli e forti della mia, si sono espresse in questi mesi dopo che per anni avevano però colpevolmente taciuto. Questa riflessione vuole aggiungersi come contributo di idee a fare in modo che le Cure Territoriali, che d'ora in poi chiamerò più precisamente Cure Primarie [MMG, MCA (Medici della Continuità Assistenziale), PLS (Pediatri di Libera Scelta), Operatori Sanitari del

Territorio)], possano assumere un ruolo portante e non di complemento o, peggio, marginale nel Sistema Sanitario Nazionale e per farlo chiederò di porre l'attenzione proprio sulla parola Sistema, prima ancora che su Sanitario e Nazionale.

Se infatti c'è un aspetto su cui tutti gli osservatori possono concordare è che le Cure Primarie sono oggi fuori Sistema!

Chi ha voluto occuparsi seriamente di queste cose lo sapeva da prima, ma la pandemia ha posto la questione come centrale nei seguenti radicali termini: così come è non va e non può più andare (e non solo per la pandemia!). Argomenterò su questo innanzitutto e da qui farò derivare alcune esigenze, nel tentativo di sottrarre il dibattito alla sterile dicotomia sullo stato giuridico dei MMG, dipendenti o libero-professionisti che, se la questione fosse tutta e solo in questi termini, troverebbe rapida soluzione.

■ Qualche elemento di memoria

Nel 1978 venne istituito il SSN sul modello di quello britannico (NHS) istituito appena dopo la guerra. In un colpo solo furono cancellate le mutue che non consentivano equità di accesso alle cure e furono poste le basi per una Sanità capace di occuparsi di tutti i bisogni dei cittadini, indipendentemente dal loro reddito, dal tipo di professione esercitata, dal loro stato di occupazione e dunque adempiendo al mandato costituzionale contenuto nell'articolo 32.¹

L'idea centrale a sostegno stava proprio nella **Sistematicità**, contrapposta alla frammentarietà sanitaria esistente, di presa in carico di ogni cittadino (universalità) a cui, con equità, venivano erogati Servizi Sanitari e Cure gratuitamente.

Senza entrare nei dettagli della portata storica e persino rivoluzionaria (una volta tanto il termine è appropriato anche se si è trattato della più logica interpretazione di una politica riformista) della Legge istitutiva, registriamo il fatto che la figura del MMG si trovò a essere erede di fatto del Medico della Mutua con **funzioni** assolutamente analoghe.

La scelta attiva del cittadino passava da un elenco di un'associazione privata, la Mutua di categoria, a un elenco pubblico, veniva imposto un massimale al numero di scelte contro l'iniqua illimitatezza precedente, veniva individuato un rapporto ottimale, venivano apportate altre modifiche ma, dal punto di vista delle funzioni in relazione all'area di competenza, non se ne individuavano di nuove, di diverse perché non ritenute necessarie.

Il rapporto fiduciario era salvo e così si è miracolosamente mantenuto per mezzo secolo senza crisi, pur attraversando rivolgimenti epocali che hanno riguardato la società, le patologie, il SSN stesso.

In tale contesto arrivarono gli anni dei tagli lineari ai bi-

lanci per cui le Regioni meno "virtuose" con i conti furono ulteriormente condannate a essere sempre meno virtuose, poiché potevano contare su minori trasferimenti dallo Stato e quelle più organizzate a essere sempre più efficienti per la ragione opposta innescando un circolo vizioso i cui processi ed effetti sono ben evidenti ancora oggi. La deriva regionalista subì un'accelerazione prodigiosa con la riforma del titolo V della Costituzione² che, delegando a Regioni e Province Autonome l'organizzazione e la gestione dei servizi sanitari, puntava nominalmente a un federalismo solidale e invece finì per generare Sistemi Sanitari Regionali con approcci persino idealmente diversi fra loro, al punto da accentuare la diversificazione nell'accesso a servizi e prestazioni al punto da generare iniquità e arrivando a tradire lo spirito universalistico ed egualitario del SSN.

Una componente che ha favorito questa deriva regionalistica differenziata anche nel settore specifico della Medicina Generale è stato il non avere definito istituzionalmente in maniera precisa e univoca la job description del MMG: quali competenze, per i diversi aspetti del sapere, saper fare e saper essere da cui non si possa prescindere, con quali dotazioni strumentali e di organizzazione professionale, per quali **obiettivi di salute individuale e di comunità**

Oggi, a fronte di un diritto costituzionale che garantisce "universalità ed equità di accesso a tutte le persone"³ e alla L. 833/78 che conferma la "globalità di copertura in base alle necessità assistenziali dei cittadini", i dati smentiscono continuamente i principi fondamentali su cui si basa il SSN, che in molti casi è diventato, non solo non accogliente nei confronti delle necessità sanitarie dei cittadini, ma addirittura respingente o, se si vuole usare un termine meno crudele e più "aziendale", disincentivante.

■ Transizione epidemiologica, tecnologica e Cure Primarie

Mezzo secolo anni è decisamente poco per poter parlare di transizione epidemiologica in uno spazio piuttosto ristretto qual è quello italiano. Eppure il SSN nato nel 1978 nel prevedere la figura del Medico di Medicina Generale non si poneva minimamente il problema di quanto fosse adeguata la funzione e il ruolo di questa figura perché perfettamente aderente alle condizioni allora richieste e sovrapponibili sostanzialmente a quelle ereditate dalla Medicina Mutualistica: ruolo e funzione che si esaurivano con una generica assistenza sanitaria non ospedaliera di problemi acuti non gravi in generale, con aggiunta di un'assistenza "eroica" a quelli gravi e sempre acuti che allora insorgono. La formazione dei Medici, tutti, avveniva come se tutti dovessero un giorno lavorare in Ospedale pur sapendo che molti di essi sarebbero finiti sul Territorio.

II. Legge Costituzionale n°3 del 18/10/2001

III. Costituzione Italiana - Articolo 32: La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.

I. Legge 23 dicembre 1978, n. 833 "Istituzione del servizio sanitario nazionale" GU n. 360 del 28-12-1978 - Suppl. Ordinario

Invece stava già avvenendo e andava configurandosi sempre più quella transizione epidemiologica sottesa da quella demografica^{IV} e sociale propria dei paesi più ricchi e sviluppati dell'Occidente con il viraggio progressivo verso patologie croniche e degenerative che hanno riguardato e riguardano fasce sempre più estese della popolazione.

In tale processo si è andata configurando una nuova Disciplina della Medicina Generale che si è presentata all'appuntamento senza una adeguata formazione universitaria e post-universitaria. L'originalità della Medicina Generale italiana sta proprio nel fatto che da sé stessa ha provveduto a costruire una sapienza e una pratica dedicata alla cronicità, alle fragilità e ne ha scritto le biblioteche, i limiti, le necessità, ridefinendo e adeguando funzioni e ruolo anche e soprattutto grazie allo stimolo e all'impegno della Società Italiana di Medicina Generale e per le Cure Primarie (SIMG) che ha visto il tema per tempo e vi si è impegnata cercando di indicare la via per trasformare la Professione in una Disciplina autonoma, finalmente non più semplice erede della medicina mutualistica. A tale lungimiranza nella individuazione e costruzione degli strumenti per la Disciplina di Medicina Generale non è seguito il necessario e *fondamentale* passo successivo e cioè il recepimento istituzionale di questo mutamento con l'inquadramento in ambito universitario e specialistico da un lato e con il riconoscimento di autonomia e autodeterminazione all'interno delle ASL.

Al momento dell'istituzione del SSN nel 1978 la transizione epidemiologica era già in corso, ma non fu considerata adeguatamente dal punto di vista delle ricadute sulla Medicina Generale, forse proprio per tentare di privilegiare una certa continuità con la preesistente Medicina delle Mutue e con la Condotta Medica. Cosa accadeva esattamente? In che modo si manifestava la transizione epidemiologica, demografica, sociale?

- Fra gli anni '70 e '80 la vita media in Italia sorpassa in durata quella prevalente in altri Paesi leader come Spagna, Francia, Regno Unito e Stati Uniti¹.
- La mortalità per malattie infettive era già scesa vertiginosamente mentre cresceva in modo impressionante quella relativa ai tumori e alle malattie cardiovascolari.
- Queste ultime rappresentano il paradigma nella gestione delle cure croniche poiché sono coinvolti molteplici aspetti e molti di essi attengono proprio alla gestione territoriale della patologia, come scrive Palmieri: *"Dal 1980 i tassi di mortalità coronarica aggiustati per età sono diminuiti da 267,1 a 141,3 per 100.000 abitanti negli uomini e da 161,3 a 78,8 nelle*

IV. Per transizione epidemiologica si intende il cambiamento di caratteristiche delle malattie che ha accompagnato il miglioramento complessivo delle condizioni di salute dalla fine del XIX alla prima parte del XX secolo, mentre la transizione demografica è relativa alla nati-mortalità nel medesimo periodo, per cui si è passati da una forte natalità con altrettanto forte mortalità nelle prime decadi della vita a un rovesciamento di queste condizioni con lo spostamento della mortalità nelle decadi più avanzate e una riduzione importante della natalità.

donne di età 25-84 anni, producendo nel 2000 42.930 morti coronariche in meno (24.955 negli uomini, 17.975 nelle donne). Circa il 40% di questa diminuzione è dovuto ai trattamenti specifici, principalmente trattamenti per lo scompenso cardiaco (14%) e terapie in prevenzione secondaria dopo un infarto del miocardio o una rivascolarizzazione (6%). Circa il 55% è invece dovuto ai cambiamenti nei maggiori fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione italiana, principalmente la riduzione della pressione arteriosa (25%) e della colesterolemia totale (23%).

- L'aspettativa di vita alla nascita è cresciuta dal 1978 al 2018, in soli 40 anni, di oltre 10 anni passando da 70,2 a 80,8 e rappresenta il più grande indicatore di miglioramento delle condizioni sociali e sanitarie del Paese. Questo cambiamento, si badi, si produce quando il boom economico, l'inurbamento, il miglioramento generalizzato delle condizioni sociali e lavorative, il grado di istruzione, avevano già prodotto i loro effetti! Ho preso volutamente il dato dall'istituzione del SSN. La previsione per il futuro è che possa crescere altrettanto nel mezzo secolo successivo con un incremento della popolazione anziana ancora più consistente, al punto da dover conformare la società intera alla presenza di questa componente demografica certamente maggioritaria.
- Da ultimo, e non certo perché sia un fattore meno importante, cambia la modalità del lavoro delle persone e le famiglie, per tale ragione, sono in qualche modo smembrate con i propri componenti che lavorano e vivono in luoghi differenti, con medici ancora nominalmente "di famiglia" ma, di fatto con più medici nella medesima famiglia.

L'aumento dell'aspettativa di vita alla nascita è lo specchio del rovesciamento della piramide demografica e questo solo fatto ha comportato un mutamento mai registrato prima nella storia delle patologie passando da quelle monofattoriali alle quali i medici erano formati a quelle multifattoriali derivanti da fattori di rischio che, con vario peso e variamente combinati, producono **malattie degenerative che diventano compagnie non temporanee dell'uomo, ma croniche al punto da diventare elemento costitutivo della vita e non elemento accessorio e disturbante di un periodo dalla durata trascurabile** se messo in relazione alla durata della vita stessa.

Le competenze, la tecnologia, il tipo di assistenza a queste patologie sono complesse, costose, di lungo o lunghissimo periodo ed esigono in genere una bassa intensità di cura costante, non dunque di tipo ospedaliero che invece hanno un punto certo di inizio degenza e un punto altrettanto certo di fine degenza.

Il terreno ideale di trattamento di tali patologie è la **prossimità** ai luoghi di vita e di lavoro del cittadino: le Cure Primarie rappresentano il luogo e il momento elettivo per l'erogazione di diagnostica, di monitoraggio nel tempo,

di cura, nonché di prevenzione di tali patologie fatte di anamnesi incrementale, di profonda conoscenza della comunità di vita e di lavoro dell'individuo che sono mutate quanto le patologie.

La mutazione quali-quantitativa delle necessità assistenziali per la cronicità e la non autosufficienza è avvenuta parallelamente alla riduzione del numero di posti letto ospedalieri, lasciando invariata e non organizzata la risposta territoriale.

Per essere più precisi il Territorio è diventato il luogo dove pazienti ad alta complessità assistenziale, pur con bassa intensità di cure necessarie, si sono trovati ad essere "scaricati" (non c'è un termine meno crudele!) e gestiti con risposte non di sistema, frammentarie, incomplete e troppo spesso poco efficaci, con aumento qualitativo e quantitativo del carico di lavoro per la Medicina Generale che solo occasionalmente e per cause del tutto contingenti ha potuto e può dare una risposta all'altezza del compito cui veniva chiamata. Una visione burocratica, incompetente, spesso indifferente alle esigenze reali delle Persone e degli Operatori ha preferito raccontarsi una realtà inesistente e su quella fondare misure rimaste inapplicate perché inapplicabili.

Nel 2006, in prefazione al rapporto dell'OMS sulle malattie croniche in edizione italiana⁴ l'allora Ministra della Salute scriveva *"in Italia abbiamo un sistema di cure che funziona come un radar a cui il paziente appare per essere curato e scompare alla vista una volta guarito. Perfetto per le malattie acute, ma non per le patologie croniche, per le quali serve invece un modello di assistenza diverso: occorre evitare non solo che le persone si ammalino, ma anche che chi è già malato vada incontro a ricadute, aggravamenti e disabilità. Un sistema, insomma, adatto a malattie che non guariscono e che devono essere seguite nel territorio, adeguatamente attrezzato"*^V. Ottime parole ma, a distanza di 16 anni non è che la situazione sia cambiata di molto! Erano trascorsi 38 anni dall'istituzione del SSN!

Nel corso degli stessi anni aumentava enormemente la domanda di salute e la capacità di dare risposte a questa domanda attraverso l'uso (e l'abuso!) di tecnologia medica concentrata esclusivamente sul polo ospedaliero. Il flusso di pazienti dal domicilio verso l'ospedale continua oggi ancora solo per questo motivo: esaudire una domanda di salute che si esprime nel raggiungimento di risposte ad accertamenti strumentali situati in ospedale.

L'Accordo Collettivo Nazionale è inadeguato?

Al mutamento sociale e delle patologie si è accompagnata la comparsa sulla scena di Diritti del cittadino non sufficientemente tutelati in passato perché non considerati. Si prenda quale esempio paradigmatico l'avvento dell'AIDS che ha costretto tutti a fare i conti con il concetto di *privacy* e dunque con il trattamento dei dati sensibili. La tutela di un Diritto che costringe tutte le Strutture Sanitarie e anche il MMG a rivedere le proprie modalità

operative. Da qui al rilascio del Consenso Informato il passo è stato brevissimo e anche il tradizionale rapporto paternalistico Medico-Paziente viene interessato da una profonda revisione: la stessa alleanza per la cura non è stata più fra un Direttore e un Diretto ma un vero e proprio rapporto fra pari.

L'organizzazione dello studio di Medicina Generale passa in pochi anni da una scrivania, lettino e sedia a una modellistica complessa che contempla la gestione dei rifiuti speciali, la raccolta meticolosa dei moduli per la privacy, la gestione imprenditoriale del personale di studio e dell'eventuale tecnologia presente, ma solo in pochi, selezionati casi quell'organizzazione orientata ad assolvere funzioni di burocrazia informatica e telematica diventa occasione per il miglioramento dell'*output* professionale inteso come miglioramento degli obiettivi di salute perseguibili.

La necessità di adeguare la Medicina Generale a tutti i mutamenti più sopra ricordati e molti altri, inizia a esigere che **il MMG non si occupi solo dei propri assistiti come al tempo delle Mutue, ma dilati la propria azione nei confronti di un territorio e di una comunità insieme ad altri professionisti** al fine di poter ottenere risultati in termini di salute di popolazione in generale e per gruppi di patologie e di complessità assistenziale. Nascono così Cooperative per acquisto e gestione di mezzi di lavoro e di personale, ma anche UTAP (Unità Territoriali di Assistenza Primaria), associazioni fisiche e virtuali di MMG (NCP di gruppo e in rete) che possano consentire una risposta a bisogni diluiti nel tempo (h12/24) e nello spazio (più studi afferenti a un'unica unità funzionale) perché la società civile e le patologie croniche richiedono continuità nelle cure.

Il Decreto Balduzzi nel 2012 rimetteva ordine nella materia e riduceva a due sole le forme organizzative e associative sul territorio:

1. le AFT (Aggregazioni Funzionali Territoriali) mono-professionali e senza una sede fisica condivisa dai MMG afferenti
2. le UCCP (Unità Complesse^{VI} di Cure Primarie), a partecipazione di più figure professionali (Medici specialisti, Infermieri, Fisioterapisti, ecc.) con diversa tipologia di rapporto di lavoro (dipendenti, convenzionati, a compenso orario o meno, ecc.) con una Sede fisicamente individuabile e riconoscibile dalla popolazione.

Si prendeva finalmente atto, e al più alto livello, della complessità richiesta dalle Cure sul Territorio ma la risposta data si poneva al di sotto della necessità restando più un desiderio di qualcosa che dovesse cambiare che un cambiamento vero: tali forme associative, infatti, sono riuscite a decollare in pochi casi, in forme disomogenee, scollegate fra loro e, laddove realizzate, grazie a un tessuto sanitario pubblico già forte di suo e al "casuale" incontro di Professionisti tutti animati da grande buona volontà, riescono incidere realmente sul modello assi-

V. La sottolineatura è personale

VI. Sottolineatura personale

stenziale territoriale migliorandolo e facendone avvertire il senso alla popolazione afferente. In tutti gli altri casi, cioè nella stragrande maggioranza del territorio italiano, poco o nulla è cambiato nell'assistenza territoriale e nella percezione dei cittadini.

Alla necessaria complessità assistenziale richiesta dalla tipologia di Pazienti sul territorio, alla loro domanda di sentirsi tutelati e garantiti secondo *standard* di eccellenza, veniva ancora una volta data una risposta di piatta modifica dell'ennesimo contenitore.

Alla altrettanto necessaria complessità organizzativa che integrasse Medici di Cure Primarie, Cure Domiciliari, Team per le Cure Palliative e per l'Alimentazione Parenterale, Ospedali di Comunità ove presenti, e producesse **aumento di salute individuali e di popolazione per unità di costo** si cambiava sigla e ci si rassegnava a continuare a essere appendice fuori sistema. Troppo spesso le forme associative si sono rivelate solo moltiplicative dell'individualismo storico della Medicina Generale: addendi che non generano mai una somma.

L'inserimento di una figura come il MMG, libero professionista, in strutture complesse come le UCCP, o anche nelle AFT monoprofessionali, si manifesta subito come uno degli innesti prevedibilmente peggio riusciti nella storia della Professione e si va profilando analogo insuccesso con le Case della Comunità previste dal PNRR.

Il semplice (si fa per dire!) tema della Responsabilità del singolo MMG in una Organizzazione Complessa nei confronti di un paziente che non lo ha scelto e senza una gerarchia interna che preveda compiti precisi e responsabilità diverse non è questione che possa essere lasciata da parte in attesa di sviluppi: deve essere affrontata e risolta prima di avviare l'ennesimo contenitore ed è parte integrante della Sicurezza delle Cure.

Il tema non è mai stato affrontato nello specifico e ha del paradossale poiché non essendo prevista una struttura piramidale gerarchica, il MMG si trova ad agire *inter pares* gravato di responsabilità proprie e di altri Operatori della struttura: moltitudine di monadi con denominatore comune un contratto lavorativo di parasubordinazione che non prevede tutele da parte della ASL come per i componenti dipendenti della ASL. All'interno delle Organizzazioni Complesse avremmo dunque due diversi profili di Medici e Operatori con funzioni simili ma diversamente tutelati!

Allo stesso modo è difficile ricostruire la catena di responsabilità degli atti in un paziente in Cure Domiciliari o in Ospedale di Comunità, di cui il MMG è primo Responsabile ma con accessi al Paziente da parte di diversi operatori in tempi diversi di cui il MMG non ha alcun controllo.

Si manifesta dunque inadeguato lo stato giuridico di parasubordinazione per il MMG responsabile di un *team* formato da personale con diverse contrattualità, gran parte o nella totalità di dipendenza, e dove il maggior carico gli

può derivare dalla mancata o scarsa vigilanza sul singolo o sull'intero gruppo.

Ma la differenza di tutela si manifesta anche su altri settori diversi da quello della Responsabilità: ferie, malattia, gravidanza e allattamento, infortunio sul lavoro (vedi caso Covid-19!!). In tutti questi casi, pur se nominalmente tali tutele sono garantite da forme assicurative collegate, presentano limiti e formalità deterrenti che riducono di molto l'accessibilità e la parità di trattamento rispetto ad altre categorie di lavoro (ad esempio la franchigia sui primi cinque giorni di malattia). Su tali temi la categoria per decenni ha segnalato il proprio disagio mai elevato a livello di rappresentanza istituzionale e dunque mai preso in considerazione. Ora che c'è un ricambio generazionale generalizzato e impetuoso questo disagio inizia a diventare il tema centrale del rapporto di lavoro al punto da divenire per la prima volta motivo di sciopero sia pure di una parte minoritariamente rappresentata della categoria.^{VII}

Nell'ipotesi migliore, tuttavia, cioè quando quell'innesto fra figure a diverso stato giuridico operanti nella medesima struttura complessa è riuscito, non c'è stato un reale e generalizzato cambiamento:

- né nelle modalità di lavoro,
- né nella percezione dei Pazienti
- né si sono visti significativi effetti su appropriatezza di prescrizioni di esami diagnostici e di cure
- né su aspetti meramente ragionieristici quali spese,
- né su riduzione di accessi impropri presso sedi di Pronto Soccorso o altre strutture ospedaliere

Invece di far obbedire queste strutture a logiche di miglioramento delle cure e dei servizi verso l'individuo e la comunità lì si è irragionevolmente premiati laddove riuscivano a tamponare falle burocratiche del sistema.

Nella quasi totalità dei casi, dunque, non si è potuto dimostrare un miglioramento delle Cure e dei Servizi al Cittadino che invece doveva e deve essere l'*outcome* principale della rimodulazione organizzativa di tipo associativo per cure *Patient centered*.

La prima condizione logica per dare una risposta a qualsiasi problema è porre la domanda giusta.

Cosa impedisce a quelle poche, anzi, rare esperienze positive di poter diventare qualità generalizzata?

Perché le Cure Territoriali, strutturate sulla carta con AFT e UCCP non hanno funzionato e non funzionano ancora in modo sistematico e generalizzato?

Perché la Qualità delle Cure Territoriali non si traduce in Sistema?

Bisognerà che qualcuno si ponga queste domande prima di arrampicarsi in soluzioni di ingegneria organizzativa ancor più improbabili di quelle trovate in precedenza.

VII Sciopero del 1-2 marzo 2022 indetto da SMI

Occorre una rivoluzione copernicana che metta la Cure Primarie nelle migliori condizioni per poter assolvere a funzioni e compiti propri di questo tempo secondo organizzazione all'altezza che possa tradursi in obiettivi misurabili nel tempo.

A mio personale modo di vedere, la forbice fra il Sistema e le Cure Primarie si richiude e dunque si avvicina a soluzione solo se le due lame della forbice diventano compatibili fra esse e sono ben articolate.

Fuor di metafora e nei termini più semplici in cui la questione può essere posta, al limite del semplicismo schematico: **o cambia il Sistema o cambia l'Organizzazione Strutturale delle Cure Primarie.**

Sul secondo termine possiamo avere, e infatti abbiamo, le opinioni più diverse poiché è materia che si presta a discussione avendo molte possibili soluzioni e nessuna di esse convincente fino in fondo. Sul primo dei termini del problema, invece, pur potendo avere in teoria molte diverse opinioni dobbiamo rassegnarci ad accettare il Sistema come assioma perché non c'è a oggi alcuna possibilità di rivedere l'organizzazione aziendale della sanità pubblica in Italia.

■ La Medicina Generale fuori Sistema.

La figura di MMG è un ircocervo, nel senso che è gravata in sé da numerose contraddizioni ontologiche.

1. Essere Medico di Medicina Generale non è un titolo e neppure un ruolo, ma una funzione. MMG si diventa solo nel momento in cui si accede alla Convenzione presso un certo Comune di un certo territorio.

Questo è un caso unico nel panorama della Sanità Italiana.

2. La Specializzazione Accademica conferisce ai Medici un Titolo indipendentemente dal fatto che poi quella specializzazione sia praticata o meno: un ginecologo, un ortopedico è tale dal giorno in cui consegue la laurea specialistica, non gli è necessario avere un contratto di lavoro per essere ciò che è; non si diventa Psichiatri nel giorno in cui si prende servizio presso una Struttura Sanitaria, pubblica o privata che sia. Si ha titolo e ruolo con la Specializzazione. Si acquisisce una funzione e un ruolo specifico con una posizione di lavoro nel pubblico e/o nel privato
3. Il Corso di Formazione triennale (CFSMG), equivalente del Corso di Laurea Specialistica, non conferisce titolo, ma requisito per la funzione, a differenza di ogni specializzazione accademica. Non c'è infatti la possibilità per chi abbia titolo di completamento del CFSMG di esercitare senza avere l'assegnazione di un posto in una zona carente.

Questo vizio iniziale si trascina poi negli anni in varia modalità: persino la formazione successiva al corso triennale specifico, quella interna alle ASL, avviene secondo canali autonomi e separati rispetto a medici che operano in tutti gli altri settori aziendali, con buona pace di ogni possibile e auspicabile integrazione ospedale-territorio di cui pure ci si riempie la bocca e sono state riempite intere biblioteche di convegni e documenti cartacei.

Non solo la nascita avviene all'interno del SSN ma anche la vita professionale del MMG si può svolgere solo all'in-

terno di esso. Un ortopedico, un cardiologo o altro specialista può svolgere un'attività per un Ente privato o per il Sistema Pubblico, il MMG necessariamente no, a meno che non voglia e possa essere altro dalla propria funzione e ruolo (es: ha una specializzazione in Ginecologia e fa per un certo numero di ore questa professione).

Il MMG è portatore di un conflitto di interessi mai abbastanza studiato. Pur essendo il più libero nel Sistema è anche l'unico che deve rendere conto a due "padroni" come l'Arlecchino goldoniano spesso con interessi in conflitto: da un lato il Cittadino con le sue richieste ed esigenze di salute, più o meno appropriate, dall'altro l'Azienda che limita e disincentiva quelle stesse richieste.

Last but not least ...l'originalità della figura professionale del MMG è diventata stridente per un ultimo aspetto, molto importante: lo status giuridico-professionale di libero professionista para-subordinato e retribuito a quota capitaria in un Sistema Aziendale dove tutti sono dipendenti e/o retribuiti a quota oraria.

Un Sistema dove tutti hanno carriera e dove le responsabilità sono condivise e ripartite secondo compiti, funzioni, competenze e gerarchie.

Un Sistema Aziendale che comprende i MMG, che tutela chi vi lavora ma non fino al punto da tutelare anche i MMG contribuendo a realizzare una situazione paradossale in cui la Medicina Generale è parte del Sistema per gli aspetti non direttamente governabili centralmente attraverso gli Ospedali, ma ne è estranea quando deve averne riconosciuti i diritti che il sistema stesso comporta.

L'attrito che questa posizione riesce oggi a evocare è sempre più accentuato e, benché abbia molti motivi anche validi alle spalle, è riducibile a uno solo: il MMG è l'unico Libero Professionista che lavora in un contesto di tipo Aziendale strutturato per Comparti.

Le limitazioni, gli obblighi cui sottostare sono sempre più quelli di un qualsiasi dipendente aziendale che per giunta non può cambiare azienda, mentre i costi di gestione, gli adempimenti normativi, la complessità organizzativa richiesta, sono interamente a carico del libero professionista, le cui tutele e garanzie devono essere anch'esse imputate a carico del singolo professionista come drammaticamente dimostrato dalla recente pandemia Covid-19 con numerosi MMG contagiati e deceduti per assenza di alcune di esse, quelle relative alla protezione individuale. L'assenza di tutele e garanzie si estende però a campi che vanno molto oltre la situazione pandemica e sono relativi a assenza di periodi per malattia e per ferie e non è prevista una tutela della maternità delle mediche professioniste rendendo questa professione priva di contenuti minimi di civiltà del lavoro. Non è inoltre previsto un Trattamento di Fine Rapporto al momento della pensione come non è previsto alcun riconoscimento per malattia professionale o morte in circostanza di lavoro, anche questo drammaticamente evidenziato dai recenti casi dovuti al Covid-19.

Il MMG inoltre non ha alcuna possibilità di carriera pur essendo inserito in un sistema Aziendale che premia le carriere. Chiunque MMG svolga o abbia ricoperto incarichi all'interno dell'azienda lo ha dovuto fare non essendo

più MMG, diventando Direttore di Distretto o altra figura dirigenziale.

Si realizza insomma per tutte le cause elencate, dalla formazione specialistica, alla forma-lavoro esclusiva nel SSN, fino alle tutele, una **disparità di trattamento nel lavoro che non è più accettabile**, non nei termini attuali.

■ Organizzazione aziendale del SSN

Ho già scritto più volte dell'Organizzazione Aziendale che dal 1992^{VIII} il SSN ha deciso di darsi.

Aziendalizzare ha rappresentato la modificazione profonda dell'organizzazione e della natura giuridica delle Unità sanitarie locali e di alcuni ospedali ispirata a criteri di carattere privatistico.

Il processo di Aziendalizzazione della Sanità è stato accettato dalle parti politiche e sindacali, di categoria e non, come si accetta la pioggia o il sole, come se fosse naturalmente inevitabile.

Non era così.

Non doveva essere così.

Ma è così!

Oggi è difficile immaginare un orizzonte diverso da quello aziendale quando parliamo di Sanità Pubblica. Perciò, al di là del giudizio di merito che ciascuno di noi avrà dato del processo di aziendalizzazione, dobbiamo tenere questo come punto fermo.

Il criterio ispirativo basato sulla sostenibilità del SSN è stato quello razionalizzare e rendere più efficiente la spesa pubblica per il Settore Sanitario, ma la conseguenza ha comportato il passaggio da un modello di servizio nazionale verticalmente integrato (caratterizzato dalla presenza di un Ente, lo Stato, che interviene in più fasi del processo produttivo di beni e servizi sanitari), ad un modello misto dove i beni e servizi sanitari sono opera sia del pubblico che del privato.

Si è instaurato il principio secondo cui il costo del sistema non deve essere più finanziato sulla base del costo storico, con operazioni di ripianamento a piè di lista, ma deve essere basato sul valore delle prestazioni erogate, classificate secondo i DRG^{IX}

Le innovazioni hanno riguardato soprattutto due punti:

1. Una diversa architettura istituzionale del sistema:
 - a. minore politicizzazione con esclusione di rappresentanti di Enti Locali dalla gestione
 - b. decentramento della responsabilità finanziaria
 - c. maggiore autonomia gestionale delle singole strutture
2. Introduzione di nuovi meccanismi gestionali derivati in gran parte dalla configurazione di aziende private.

- a. Una logica gestionale di tipo economico, sia pure sen-

VIII. Il decreto "De Lorenzo" n.502 del 1992, seguito poi dal d.lgs.517/93

IX. DRG (Diagnosis Related Groups) è un sistema di finanziamento basato sulle prestazioni, il quale remunera il prodotto fornito e non più i fattori che necessitano per ottenerlo.

za profitto.

- b. Un sistema del rimborso a prestazione tabellate per tutte le strutture sanitarie per cui il pagamento da parte del Servizio Sanitario Nazionale a ogni ospedale avviene sulla base della tipologia e del numero delle prestazioni erogate e non sulla base dei costi sostenuti. La durata delle degenze è standardizzata.
- c. La Direzione delle ASL (non più USL) viene affidata a Manager.

Da quegli anni la Medicina Generale ha ruolo e funzioni all'interno di un Sistema Aziendale Pubblico restando sé stessa in un contesto operativo profondamente mutato.

■ Cosa ha significato, infatti, adottare un Sistema Aziendale per la Medicina Generale?

Quale esempio paradigmatico di ricaduta delle logiche di Azienda sulla Medicina Generale si prendano questi primi spunti derivanti dal controllo sulla potestà prescrittiva a causa della sostenibilità economica della spesa farmaceutica:

- a. Introduzione di Note AIFA limitative della rimborsabilità dei farmaci
- b. Piani Terapeutici per alcune categorie di farmaci particolarmente costosi e spesso innovativi a gestione esclusivamente specialistica ospedaliera
- c. Le ricette a lettura ottica e poi le dematerializzate per cui le uniche prescrizioni tracciabili diventano quelle della Medicina Generale. Questa tracciabilità, peraltro, non verrà mai presa in considerazione per l'appropriatezza clinica, per gli obiettivi di salute prodotta per unità di costo, ma sempre e solo considerando il calcolo della spesa generica prodotta

Ora, se potessimo ridurre a un solo fattore l'attrito fra la configurazione della Medicina Generale e l'Azienda, esso può essere individuato nell'esercizio di una libera professione all'interno di un'Azienda.

Già vedo obiezioni e critiche a questa affermazione: per esempio, l'esercizio della libera professione è espressamente previsto e praticato da dipendenti ospedalieri con l'intra- e l'extra-moenia. Come pure si potrebbe dire che ci si serve di esternalizzazioni e convenzioni per diversi servizi e persone. Anzi, questo sistema risulta essere, se ben gestito, più utile ed efficiente del servizio diretto.

Per il primo punto vorrei dire che l'esempio è la dimostrazione di un altro attrito e che esiste un meccanismo del genere solo per la Sanità Pubblica: nessuna Azienda privata accetterebbe di avere concorrenza interna.

La seconda obiezione merita più attenzione. Non è che un'Azienda non possa rivolgersi a privati, per espletare determinate funzioni, anzi! La storia degli ultimi decenni ci insegna che moltissime aziende manifatturiere e anche le ASL hanno fatto ampio ricorso a esternalizzazioni in cui si appaltano certe funzioni, certi lavori, a Erogatori esterni. Nel caso specifico della Medicina Generale non è forse

questo il senso della riforma regionale lombarda in cui i MMG sono diventati, di fatto, esterni all'Azienda e svolgono una funzione per conto di un Gestore?

Senza entrare nei dettagli c'è però una contraddizione stridente rispetto ad altre situazioni in cui un'Azienda, sanitaria o meno, si rivolge a un Privato: la struttura resta saldamente nelle mani dell'Azienda. Il Medico Specialista che esercita in intramoenia usa le strutture, il personale, gli strumenti dell'Azienda.

Un consulente a contratto libero-professionale con un'Azienda ne usa le strutture e spesso anche gli strumenti. Le Cure Primarie finora no! Non in modo uniforme e generalizzato.

L'Architettura del Sistema Aziendale è basata sull'articolazione per Dipartimenti cui afferiscono Reparti e Servizi affini e con una specie di Consiglio di Amministrazione costituito dalle tre Direzioni, Generale, Sanitaria e Amministrativa e con la consultazione dei Capi Dipartimento anche attraverso il Collegio di Direzione Aziendale.

La Medicina Generale è solitamente esclusa perché troppo spesso non c'è il Dipartimento relativo e, quando presente, è più un Dipartimento nominale che fattuale perché non compatibile con la logica aziendale restando troppe le differenze fra il Rappresentante dei MMG, dove presente il Dipartimento, e i Capi Dipartimento Aziendali per altri settori dell'Azienda.

La Medicina Generale è dunque una delle Attività del Distretto e non una Attività diretta dell'Azienda, almeno secondo la riforma dei LEA del 2017.

Dovendo, infatti, tracciare una linea di demarcazione netta nel Sistema Aziendale Sanitario, dovremmo dire che esso poggia su due pilastri (la realtà è un po' diversa, ma si passi la semplificazione grossolana): da un lato quello ospedaliero (gli Ospedali dell'Azienda), dall'altro quello Distrettuale che, con un equivoco verbale, è diventato il Territorio *tout court*.

Il Distretto è la struttura cui fanno riferimento una serie di attività, una decina, e una di esse è la Medicina Generale, anzi l'Assistenza di base, come graziosamente è definita l'Assistenza Primaria.^x

La prima conseguenza visibile è l'assenza di Rappresen-

tanza Aziendale della Medicina Generale il cui corollario è l'**assenza di autonomia**: ogni Dipartimento, infatti, ha un suo budget con obiettivi condivisi con la Direzione. No Dipartimento, no budget, no autonomia.

E' ciò che intendo per **Medicina Generale fuori dal Sistema**.

Forse è il momento in Italia per una **rivoluzione copernicana nel finanziamento stesso delle Cure Primarie**.

Finanziamento delle Cure Primarie

Il finanziamento della Sanità Pubblica deriva da un'apposita voce del Bilancio dello Stato che stabilisce il fabbisogno e ogni anno ne rappresenta una quota percentuale considerevole. Tuttavia, in genere si preferisce esprimerne l'entità in termini di percentuale di PIL (Prodotto Interno Lordo) anche per rendere più semplice il paragone con altre realtà europee e mondiali.

L'entità della quota di fabbisogno sanitario cui lo Stato concorre con la Legge di Bilancio è dunque considerevole e dal 2007 supera i 100 miliardi di euro, rappresentando attualmente il 7,2 % del PIL (Legge di Bilancio 2021- Francia e Germania si attestano intorno all'11% del loro PIL). Questi i dati attuali al netto delle spese aggiuntive in corso di pandemia.

Il fondo viene assegnato alle Regioni per riparti in base a una serie di parametri nei quali non ci addentreremo poiché non è necessario ai fini della presente esposizione.

Ciò che è necessario sottolineare è che non c'è mai in alcun punto di nessun anno, dall'istituzione del SSN in poi, neppure con la trasformazione delle USL in Aziende, una voce che riguardi le Cure Primarie in modo diretto e finalizzato a perseguire obiettivi di Politica Sanitaria.

Il finanziamento delle Cure Primarie è infatti esclusivamente derivante dagli ACN e AIR.

In realtà c'è una sola eccezione a questo trend polidecentrale ed è costituito dall'iniziativa del Ministro della Salute on. Speranza che nella Legge di Bilancio 2020 ha inserito una voce di spesa di 236 milioni di euro, (su 114,5 miliardi di finanziamento del SSN), per finanziare l'acquisto di attrezzature diagnostiche di primo livello da parte dei MMG (ecografi, elettrocardiografi, spirometri, ecc.) finalizzati a ridurre gli accessi impropri in Pronto Soccorso (sic!).

Non discuterò qui la bontà dell'iniziativa e neppure quanto il fine ultimo possa essere raggiunto con la semplice acquisizione e disponibilità di attrezzature di questo genere in Medicina Generale.

Mi interessa rilevare invece alcuni altri aspetti più generali e strettamente correlati fra loro.

1. Per la prima volta viene individuata un'alternativa aggiuntiva e finalizzata a uno scopo al finanziamento delle Cure Primarie rispetto agli ACN.

X. D.P.C.M 12 gennaio 2017 Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, Art. 3: Aree di attività dell'assistenza distrettuale. - Il livello dell'assistenza distrettuale si articola nelle seguenti aree di attività:

- a) assistenza sanitaria di base;
- b) emergenza sanitaria territoriale;
- c) assistenza farmaceutica;
- d) assistenza integrativa;
- e) assistenza specialistica ambulatoriale;
- f) assistenza protesica;
- g) assistenza termale;
- h) assistenza sociosanitaria domiciliare e territoriale;
- i) assistenza sociosanitaria residenziale e semiresidenziale.

2. Quello stanziamento non arriva direttamente alle Cure Primarie, ma va alle Aziende che provvedono poi a ripartire i fondi fra i MMG variamente organizzati. Le ASL quali criteri di assegnazione seguiranno? Forse gruppi di MMG più numerosi, oppure quelli in situazioni più critiche relativamente all'obiettivo che si è dichiarato di voler raggiungere o ancora i MMG più motivati, ... ecc. Sarà difficile. Sono trascorsi due anni, intanto, e non ho notizia di una diffusa assegnazione di strumentistica ai MMG d'Italia. C'è dunque un problema! Ancora una volta non si riesce a staccare un proposito dalla carta e a tradurlo in pratica diffusa.
3. L'entità della cifra stanziata e ai tempi necessari al suo reperimento: 236 milioni, pari allo 0,2% dell'intera spesa sanitaria, che si sono trovati, a saldo invariato, nelle pieghe di una Legge di Bilancio allora in discussione, dalla sera alla mattina. Si consideri, per avere un'idea comparativa fra grandezze, che il fabbisogno individuato per il rinnovo contrattuale dei MMG, il nuovo ACN, è di circa 60 milioni di euro. Cioè 1/4 di una cifra trovata in poche ore nelle pieghe di una Legge Finanziaria!. Con quei 60 milioni invece i MMG dovrebbero provvedere a sostenere i costi di esercizio della loro professione, migliorare le proprie condizioni di vita (e della propria famiglia) e provvedere all'assetto organizzativo complesso che viene richiesto dalle normative vigenti e dalla società tutta. Il tutto proiettato per i prossimi anni fino alla scadenza del nuovo ACN. Non ci siamo!

Occorre **separare le fonti di finanziamento per l'aspetto organizzativo-strutturale delle Cure Primarie da quelle relative al rinnovo contrattuale** come è per ogni categoria di lavoratori. Il contratto, l'ACN, esprime il valore della professione, non deve far riferimento agli aspetti organizzativi nella parte economica.

Bisogna che quella quota prevista per acquisto di strumenti di diagnostica di primo livello, di molto incrementata, diventi **strutturale e programmatica**.

Strutturale perché deve essere espressa in termini percentuali relativi di ogni Legge di Bilancio.

Programmatica perché deve costituire la base finanziaria per l'indirizzo che si vuole dare alla Sanità Territoriale in generale e alle Cure Primarie in particolare.

Elevare a Sistema le Cure Primarie- La proposta in tre punti

1. L'elemento primo che può farci credere a una vera innovazione nelle Cure Primarie sta nell'immediata istituzione di una **Specializzazione Accademica per la Medicina Generale. Se, come diciamo più o meno tutti si tratta di disciplina autonoma e originale, bisogna che i nuovi medici siano adeguatamente formati ad essa fin dall'Università. Inoltre bisogna che tutte le figure mediche in Italia siano riconosciute tali con pari dignità. Non ci sono vie subordinate.**
2. Altrettanto immediatamente va risolto il problema del **finanziamento organizzativo-strutturale delle**

Cure Primarie, aggiuntivo all'ACN. Quest'ultimo ha il compito di valorizzare la qualità professionale del MMG ma non può e non deve caricare sui MMG costi organizzativi.

3. Occorre invece che sia riconosciuta alle Cure Primarie un'autonomia all'interno del SSN, non con parole vuote, ma configurandone la struttura all'interno delle Aziende Sanitarie e nel Sistema sanitario Regionale e Nazionale. Si tratta di un **Comparto del Sistema** che abbia autonomia direzionale, che sia destinatario di risorse, che sia capace di perseguire obiettivi di salute rendicontabili.

E' dunque fondamentale che l'articolazione istituzionale all'interno delle singole aziende sia per **Dipartimenti di Cure Primarie (DCP) con propri budget e obiettivi da discutere e condividere con le Direzioni Aziendali** mentre i Distretti dovranno svolgere una funzione di Committenza dei bisogni territoriali.

L'erogazione di Servizi Diagnostici e di Cure sul Territorio dovranno essere di pertinenza esclusiva dei Dipartimenti delle Cure Primarie.

I principi su cui deve essere basato il DCP sono relativi all'autonomia organizzativa e all'autodeterminazione nel perseguimento e nel raggiungimento di obiettivi di salute in base ai budget assegnati, discussi e condivisi con le Direzioni Aziendali.

- a. **L'autonomia** si rende necessaria poiché non si tratta della ripetizione del modello ospedaliero su scala territoriale come puntualmente si tenta in troppi casi di fare oggi e come altrettanto puntualmente si vede naufragare ognuno di questi tentativi. Le Cure e l'assistenza territoriale hanno una propria originalità che va rispettata ed esaltata e devono avere standard di eccellenza misurabili, verificabili e modificabili per essere migliorati, affinché non rappresentino una scelta di ripiego perché "non si può fare in ospedale", come in troppi casi accade oggi.
- b. **L'autodeterminazione** è invece elemento necessario affinché le Cure Primarie possano governare sé stesse, con propri finanziamenti, propri budget, obiettivi concordati, condivisi e applicabili che guardino tanto alla salute dei cittadini quanto alla qualità dei mezzi impiegati per conservarla e farla migliorare.

Il principio della valorizzazione del tempo di cura deve rappresentare il Nord magnetico nella bussola che orienta le scelte del decisore politico-amministrativo quanto del singolo MMG. A questo principio si affiancano quelli già noti della prossimità al luogo di vita e di lavoro del cittadino e della continuità dell'assistenza e delle cure per tutti i giorni della settimana in tutte le ore del giorno.

■ Conclusioni

Non sarà una modellistica più di un'altra conferire eccellenza a una disciplina antica e onorevole come la Medicina Generale, ma è altrettanto vero che una modellistica più di un'altra può far esprimere il meglio a quella stessa Disciplina.

Le misure che via via si vanno assumendo in questi mesi, in questi giorni, sono gattopardesche e, ove applicate, lasceranno tutto com'era, al di là di operazioni di facciata con inevitabile profluvio di nuovi acronimi che dureranno lo spazio di un paio di stagioni. Le Case di Comunità saranno il nuovissimo contenitore del Nulla? E' verosimile.

Il recente rifinanziamento delle USCA (61 milioni) con prospettiva di Home Care Team, l'istituzione dell'Infermiere di Famiglia e di Quartiere (332 milioni), il finanziamento delle Cure Domiciliari (Distretto) con 734 milioni un totale di 1250 milioni destinati al Territorio la dice lunga sulla considerazione di estraneità al Sistema in cui viene tenuta la Medicina Generale che si vede riconoscere nel medesimo decreto ben 10 milioni per assunzione di personale infermieristico (per 70000 MMG fanno 140 euro lordi a medico per anno, per solo un anno!!).^{XI}

In tutto questo contesto si vede come sia **riduttivo porre soltanto la domanda a risposta binaria "Dipendenza sì o no per i MMG?"**

Ma una risposta a tutte le domande che il contesto Aziendale e complesso propone diventa ineludibile e non ulteriormente derogabile nel tempo.

Ascoltare il disagio dei cittadini, quello dei Medici e degli altri Operatori sul territorio e darne rappresentanza è il primo passo. I passi successivi sono le risposte nel merito: tutele, diritti, doveri per Cittadini responsabili e Medici dedicati.

La disponibilità di una quota oraria per la Comunità va aggiunta alla quota fiduciaria con il paziente e nessuna delle due voci può essere prevalente.

L'obiettivo è quello di una Sanità Territoriale di Eccellenza che possa farsi carico delle patologie croniche e della fragilità tanto quanto delle patologie acute e differibili ma tuttavia trattabili e gestibili dove non sia necessario un passaggio ospedaliero.

Occorrono certamente riflessioni più argomentate e precise su ogni singolo tema affrontato in questo breve saggio, ma esse devono servire per agire trovando soluzioni e non per perdere ulteriore tempo.

Dire che non si può agire perché c'è questo o quell'ostacolo normativo vuol dire non agire. Eventualmente va cambiata quella norma che è di ostacolo, non va semplicemente accettato ciò che c'è.

Un dato certo è che l'Italia ha scelto un Sistema Aziendale e l'altro dato certo è che le Cure Primarie sono oggi fuori da questo Sistema.

Bibliografia

1. Atella V. – Francisci S. – Vecchi G. (2011) La salute degli italiani, 1861-2011, "Politiche sanitarie", 12, 4.
2. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S. Explaining the Decrease in Coronary Heart Disease Mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2009; 99: 1-9
3. ISTAT.it, tavole di mortalità. Speranza di vita alla nascita
4. WHO 2005, Preventing chronic diseases: a vital investment. Prefazione della Ministra della Salute on. Livia Turco (ed. italiana 2006)
5. DECRETO-LEGGE 13 settembre 2012, n. 158 Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute. (GU Serie Generale n.214 del 13-09-2012).

XI. Decreto Legge 34/2020 già citato nella nota 10

La salute nella terra dei PFAS. Nuove pratiche di cittadinanza attiva.

Health in the land of pfas. New practices of active citizenship.

DONATA ALBIERO*
Coadiutori: Medici ISDE di
Vicenza
Francesco Bertola,
Vincenzo Cordiano,
Giovanni Fazio, Claudio Lupo.

*laurea in Pedagogia, già dirigente scolastica.
Cofondatrice e Portavoce associazione ecologista
Ci.L.L.S.A (Cittadini per il Lavoro, la Legalità, la
Salute e l'Ambiente).

Per corrispondenza: donataalbiero5@gmail.com

Riassunto

Il Gruppo educativo Zero PFAS (Per-Fluorinated Alkylated Substances), coordinato dalla scrittrice, entra nelle scuole, a titolo gratuito, da cinque anni, su mandato del Movimento No PFAS Veneto, con un percorso pedagogico e culturale di ampio respiro, relativamente al più grande inquinamento da PFAS d'Europa, presente nella nostra regione.

Dodici sono i gruppi, comitati, associazioni, tra cui l'ISDE (Medici per l'Ambiente), che si riconoscono nel Progetto educativo. La nostra azione informativa/formativa, che adotta la metodologia dell'apprendimento attivo, del confronto, che dura diversi mesi in ogni scuola, rompe il muro di silenzio creato dalle istituzioni sul disastro ambientale attuale, evidenzia l'ipoteca posta sulla salute dei cittadini, principalmente delle nuove generazioni, la fascia più colpita dagli effetti dannosi delle sostanze Pfas.

Si parla con i ragazzi per svegliare loro le coscienze. Il rapporto aperto con essi

è una lezione di vita e una nuova speranza. Si costruiscono nuovi percorsi esistenziali in cui la linfa della ribellione emerge dal sopravvenire della conoscenza e della consapevolezza".

Il percorso non si limita agli aspetti tecnici del problema "contaminazione, danno, rimedio" ma propone una discussione sul modello sociale responsabile del degrado ambientale, aprendo le giovani menti verso un cambio di paradigma in cui la salute e il rapporto con gli altri esseri viventi diventano prioritari rispetto agli interessi meramente economici. La speranza è che i giovani siano liberi, autentici, coscienza critica della società.

Parole chiave: Pfas/salute / scuole

Abstract

The Zero PFAS Educational Group, coordinated by the writer, has been entering schools, free of charge, for five years, on behalf of the No PFAS Veneto Movement, with a wide-ranging pedagogical and cultural path, in relation to the largest PFAS pollution in Europe, present in our region. Twelve are the groups, committees, associations, including the ISDE (International Society of Doctors for the Environment), which recognize themselves in the Educational Project. Our information/training action, which adopts the methodology of active learning, of comparison, which lasts several months in each school, breaks the wall of silence created by the institutions on the current environmental disaster, highlights the mortgage placed on the health of citizens, mainly of the new generations, the band most affected by the harmful effects of Pfas substances. Twenty-five are the Venetian schools (secondary and second degree) that have welcomed us, nine for more school years, five provinces crossed, almost six thousand students met and seven hundred



and fifty parents.

We talk to the boys to awaken their consciences. The open relationship with them is a lesson in life and a new hope. Together, new existential paths are built in which the sap of rebellion emerges from the advent of knowledge and awareness". The path is not limited to the technical aspects of the problem "contamination, damage, remedy" but proposes a discussion on the social model responsible for environmental degradation, opening young minds towards a paradigm shift in which health and the relationship with other living beings become priority over purely economic interests. The hope is that young people will be free, authentic, critical conscience of society.

Keywords: Pfas - health - schools

■ Resoconto

Era il 21 febbraio del 2018 quando l'assemblea generale del Movimento no PFAS Veneto, riunitosi a Bonavigo (VR), mi assegnò il compito di creare un Gruppo educativo che portasse la sua voce nelle scuole della Regione. Era infatti necessario dare informazioni precise ai giovani, principali bersagli delle molecole perfluorate e vittime di una campagna di disinformazione della Regione Veneto e della stampa locale. Eravamo contaminati da Pfas almeno in 350.000 abitanti di tre province dovevamo reagire.

L'obiettivo formativo era quello di creare consapevolezza, "coscienza critica" nelle giovani menti e stimolare da parte loro risposte adeguate. Fu così che, avvalendomi della esperienza trentennale di dirigente scolastica, organizzai una piccola task force costituita da medici ISDE* (International Society of Doctors for the Environment), ovvero, medici per l'ambiente, da geologi, esperti territoriali, tra cui un docente universitario e un ex operatore ARPAV* (Agenzia Regionale per la Prevenzione e Protezione Ambientale del Veneto), avvalendomi anche della partecipazione di alcuni membri attivi del Movimento, rappresentanti di associazioni e comitati.

Il Gruppo educativo (predominante, parlando di salute, l'azione dei medici ISDE (VI), opera nel concetto di "ONE HEALTH" e nella visione olistica e sistemica della vita; non si è mai limitato e non si limita oggi a interventi di denuncia, ma li accompagna sempre con la ricerca di soluzioni, per la difesa dei diritti dei cittadini e della loro salute. Per quanto mi riguarda parto dalle esigenze delle scuole, dei docenti referenti e, per gli studenti, da un questionario di entrata per saggiare conoscenze, aspettative, bisogni degli studenti che trasmetto al gruppo prima degli interventi nelle classi e conclude con un test di gradimento sul nostro operato rilevando criticità e punti forti.

Abbiamo portato la nostra esperienza in venticinque scuole, venti secondarie di secondo grado e cinque secondarie di primo grado, attraversato cinque province venete, incontrato quasi seimila studenti. Si aggiunga-

no gli incontri informativi con circa settecentocinquanta genitori.

Si tratta di un percorso formativo di straordinaria forza civile per riflettere collettivamente sul futuro alle nuove generazioni. "Coltivate il senso di responsabilità: è l'unico che rende un cittadino attivo" è il nostro appello agli studenti.

Purtroppo la cittadinanza continua a non essere informata sulla gravità e sull'estensione a tutti gli ambiti della vita del crimine ambientale perpetrato in Veneto, scoperto nel 2013.

I danni alla salute colpiscono le nuove generazioni e le donne in gravidanza.

Quotidianamente la ricerca internazionale ha aggiunto nuovi tasselli alla conoscenza dei modi in cui le molecole perfluorate aggrediscono le cellule umane e si diffondono su tutti gli organismi viventi del pianeta senza soluzioni valide per distruggerle.

Agli allarmi degli scienziati ha sempre fatto triste riscontro il silenziatore della politica.

La nostra azione porta nelle scuole gli strumenti culturali e morali per far fronte alle grandi problematiche del territorio inquinato in cui viviamo.

Entrando nel merito del progetto, esso racconta la storia del disastro ambientale provocato dalla contaminazione degli acquiferi superficiali e profondi del territorio veneto ad opera di una azienda multinazionale (MITENI) che ha operato incontrastata per più di cinquant'anni. Essa non è comunque l'unica fonte dell'inquinamento da Pfas.

Un importante contributo al disastro ambientale è anche quello arrecato dal distretto conciaro della Valle del Chiampo con gravi conseguenze per il fiume Fratta Gorzone e per gran parte della bassa pianura veneta occidentale.

Il nostro intervento didattico evidenzia la minaccia per la salute dei cittadini e, principalmente, per le nuove generazioni rappresentata dai perfluorati. Mette a fuoco le responsabilità collettive e individuali. Diffonde le legittime richieste del popolo inquinato e le proposte per le soluzioni di alcune delle problematiche di cui il progetto prevede siano parte attiva gli studenti.

Con i nostri relatori e animatori offriamo ai ragazzi, attraverso la metodologia dell'apprendimento attivo, un input atto a stimolare la curiosità, il senso critico e, di conseguenza, la partecipazione nella ricerca di soluzioni ai problemi derivati dall'inquinamento. Non si tratta, pertanto, di semplici incontri di sensibilizzazione (non li rifiutiamo, in altra sede) ma di un progetto didattico vero e proprio, condotto per mesi nella scuola con vari step, e che si conclude con una o più pratiche di cittadinanza attiva messe in atto dagli studenti.

Ci rivolgiamo a ragazzi delle scuole secondarie di primo e secondo grado.

Sono dodici le sigle del variegato 'arcipelago', quale può essere descritto il movimento No Pfas, che aderiscono al nostro Progetto: ISDE, Medicina Democratica, Libera, Legambiente, Mamme No PFAS, CiLLSA (Cittadini per il Lavoro, la Legalità, la Salute e l'Ambiente),

Climate defence units, Coordinamento Acqua Bene Comune di Vicenza e Verona, Rete Gas Vicentina, Zero Pfas Padova, Zero Pfas agno Chiampo, Pfas.land (sito di informazione on line)

Ciò che ci interessa, sempre e comunque, è promuovere nei giovani una maggiore consapevolezza degli eventi che coinvolgono la comunità in cui vivono (Pfas, cambiamenti climatici, pandemia, consumo suolo perché tutto è interconnesso), facendo loro esplicitare potenzialità e capacità nell'essere protagonisti, di fronte alle sfide attuali

Agiamo nell'ambito di un cambio di paradigma culturale che metta al primo posto nella scala dei valori la salute e il benessere, della persona.

In qualità di coordinatrice del gruppo educativo Zero Pfas mi sono rapportata, in un incontro a Montagnana nell'inverno scorso, con Marcos Orellana, Special Rapporteur delle azioni Unite sulla violazione dei diritti umani in relazione alle sostanze tossiche, chiamato nel Veneto, dal Movimento No Pfas.

“Di fronte a un disastro ambientale di così vaste proporzioni, con pesanti ricadute sulla salute, abbiamo sentito il dovere di entrare nelle scuole per sopperire al diritto che ci è stato negato e ci è negato tuttora: quello di conoscere le cause, le modalità, le responsabilità del disastro, gli effetti sulla salute e la possibilità di soluzioni. I bambini, i ragazzi, i giovani sono i primi ad essere colpiti e a subire le conseguenze più gravi se i pfas entrano nel loro corpo, per le caratteristiche di tali sostanze (interferenti endocrini, persistenti e bioaccumulabili. Malgrado ciò, sono i bambini, i ragazzi, e i giovani quelli maggiormente esclusi dalle informazioni. Non sanno nulla... Ebbene, entriamo nelle scuole per affermare il diritto all'informazione, per sopperire al vuoto delle Istituzioni, alla loro narrativa edulcorata e falsata su quanto accaduto, su quanto accade.

Operiamo, aprendo la mente dei ragazzi ad una coscienza critica, innescando un processo di consapevolezza, necessario alla crescita della loro autonomia intellettuale.”

Tesi di neolaureati e neospecializzati

Il problema del Delirium in ambiente ospedaliero: studio preliminare in una coorte di pazienti ricoverati in un setting internistico.

The clinical problem of Delirium in a hospital setting: a preliminary study in a cohort of patients hospitalized in an internal medicine ward.

Dott.ssa Caterina Gialli caterina.gialli@gmail.com

Data di discussione della tesi: 20 ottobre 2021 Università degli Studi di Firenze

Relatore: Prof. Alberto Moggi Pignone

Controrelatore: Prof. Luca Massacesi

Correlatrice: Dr.ssa Giulia Bandini

Parole chiave: Delirio, scala CAM-ICU, disordine neuro-comportamentale

Keywords: *Delirium, CAM-ICU scale, neurobehavioral disorder*

Il Delirium è un disturbo neuro-comportamentale ad esordio acuto e decorso fluttuante comune nei pazienti anziani ospedalizzati, frequentemente misconosciuto e sotto-diagnosticato.

Gli obiettivi dello studio preliminare sono stati: definirne e quantificarne l'impatto in un reparto di medicina interna, testare uno strumento per la diagnosi precoce e valutare il peso dei diversi fattori di rischio associati.

E' stato condotto uno studio prospettico osservazionale arruolando i pazienti di età pari o superiore a 70 anni ammessi nel reparto di Medicina Interna 4 dell'AOUC di Firenze fra Dicembre 2020 e Giugno 2021. Ad ognuno è stata somministrata quotidianamente la scala CAM-ICU per la diagnosi del disturbo; quindi raccolti i dati relativi ai principali fattori di rischio. Degli 82 pazienti complessivi, 15 sono risultati positivi al CAM-ICU. Il Delirium si è verificato dopo una mediana di 1,5 giorni. La variante ipercinetica era presente in 8 pazienti, mentre quella ipocinetica e mista in 3 e 4, rispettivamente. L'analisi univariata ha rilevato una correlazione significativa tra Delirium e decadimento cognitivo preesistente, disidratazione, ipossia, ritenzione fecale, privazione di sonno, contenzione fisica e alterazioni elettrolitiche. All'analisi multivariata contenzione fisica e alterazioni elettrolitiche erano gli unici fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di Delirium.

Dai dati emersi il Delirium appare un problema di rilevante impatto clinico, spesso ascrivibile all'ambiente intraospedaliero stesso e prevenibile con appropriate strategie di prevenzione, diagnosi precoce e trattamento.

Delirium is a neurobehavioral disorder with acute onset and fluctuating course, very common in hospitalized elderly patients but frequently misunderstood and underdiagnosed.

The primary objectives of this preliminary study were to define and quantify the real impact of the phenomenon in an internal medicine ward, to test a tool for early diagnosis of the disorder and to assess the weight of the various risk factors commonly associated with Delirium. A prospective observational study was conducted by enrolling all patients aged 70 or elderly admitted to the Internal Medicine 4 department of the AOUC in Florence between December 2020 and June 2021. Each enrolled patient was daily administered the CAM-ICU scale for the diagnosis and data relating to the main parameters commonly considered risk factors were collected. 82 patients were included in the study, of which 15 tested positive for CAM-ICU. Delirium occurred after a median of 1.5 days. The hyperkinetic psychomotor variant was present in 8 patients, while the hypokinetic and mixed variant in 3 and 4, respectively. Univariate analysis found a significant correlation between Delirium and pre-existing cognitive impairment, dehydration, hypoxia, fecal retention, sleep deprivation, physical restraint and electrolyte disorders. In multivariate analysis the only independent risk factors for the development of delirium were physical restraint and electrolyte disorders. From data obtained delirium appears a problem of significant clinical impact even in ordinary internal medicine wards, which appeared, moreover, often attributable to the in-hospital environment itself and preventable through the adoption of appropriate prevention strategies, early diagnosis and treatment.

Tesi di neolaureati e neospecializzati

Ruolo del Pirfenidone nel trattamento della Fibrosi Polmonare Idiopatica: esperienza del centro di riferimento regionale dell'AOUS

Role of Pirfenidone in the treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: experience of the regional reference center of the AOUS

Dott.ssa Ilaria Del Gobbo ilaria.delgobbo@gmail.com

Data di discussione della tesi: 28 Aprile 2022 Università di Siena

Relatrice: *Prof.ssa Elena Bargagli*

Controrelatore: *Prof. Stefano Gonnelli*

Parole chiave: fibrosi polmonare idiopatica, mortalità; nintedanib; Pirfenidone; real-life.

Keywords: *disease progression; idiopathic pulmonary fibrosis; mortality; nintedanib; pirfenidone; real-life.*

L'obiettivo della tesi è stato descrivere l'andamento dei pazienti affetti da Fibrosi Polmonare Idiopatica in trattamento con Pirfenidone presso il centro di riferimento regionale per le malattie rare del polmone dell'AOUS. Sono stati arruolati retrospettivamente tutti i pazienti con IPF trattati con Pirfenidone al Centro Regionale di Riferimento di Siena dal 2011 al 2019. Sono stati inclusi esami seriali, eseguiti ogni 12 mesi, di tutti i parametri clinici e funzionali e, se disponibili, i parametri dei test di funzionalità polmonare 1 anno prima dell'inizio della terapia antifibrotica. È stata eseguita una revisione sistematica circa la sopravvivenza, le cause di mortalità e gli effetti collaterali correlati al trattamento dei pazienti con IPF. Si è considerata come perdita funzionale una diminuzione maggiore o uguale al 10% della FVC. Un totale di 139 pazienti è stato incluso nello studio. In media, la funzionalità polmonare in baseline mostrava un deficit restrittivo dei volumi polmonari con riduzione moderata della DLCO, quest'ultima disponibile per 105 pazienti che erano in grado di eseguire il test e non trattati con ossigenoterapia. 13 pazienti presentavano uno stadio della patologia avanzato (FVC <50% e/o DLCO < 35%). Lo studio retrospettivo in un setting reale dimostra che il farmaco riduce la progressione e migliora l'aspettativa di vita con una tollerabilità accettabile anche in soggetti con grave deficit funzionale.

The objective of the thesis was to describe the trend of patients suffering from Idiopathic Pulmonary Fibrosis being treated with Pirfenidone at the regional reference center for rare lung diseases of the AOUS. All patients with IPF treated with Pirfenidone were retrospectively enrolled at the Siena Regional Reference Center from 2011 to 2019. Serial examinations, performed every 12 months, of all clinical and functional parameters and, if available, the parameters of the pulmonary function test 1 year before the start of antifibrotic therapy. A systematic review was performed on survival, causes of mortality, and treatment-related side effects of patients with IPF. A decrease greater than or equal to 10% of the FVC was considered as functional loss. A total of 139 patients were included in the study. On average, lung function at baseline showed a restrictive deficit in lung volumes with a moderate reduction in DLco, the latter available for 105 patients who were able to perform the test and not treated with oxygen therapy. 13 patients had advanced disease stage (FVC <50% and / or DLCO <35%). The retrospective study in a real setting shows that the drug reduces progression and improves life expectancy with acceptable tolerability even in subjects with severe functional impairment.

Tesi di neolaureati e neospecializzati

Trattamento radioterapico in pazienti con metastasi ossee: l'esperienza dell'unità operativa di radioterapia del policlinico S. Orsola

Radiotherapy Treatment In Patients With Bone Metastasis: The Experience Of The Polyclinic Radiotherapy Operating Unit S. Orsola

Dott. Emiliano Bezzi emiliano.bezzi@studio.unibo.it

Data di discussione della tesi: 28 Marzo 2022 Alma mater studiorum-università di bologna

Relatrice: *Silvia Cammelli*

Parole chiave: metastasi, ossa, radioterapia

Keywords: *metastasis, bone, radiotherapy*

Circa la metà di tutti i pazienti oncologici presenta una malattia metastatica. Nel 50% di questi le metastasi si trovano a livello dello scheletro, il quale è la terza sede di metastasi per frequenza, in particolare causate da tumori di mammella, prostata e polmoni.

La diagnosi di metastasi ossee rappresenta spesso una prognosi infausta e il paziente può andare incontro a diverse complicanze come dolore osseo, fratture patologiche, compressione nervosa e ipercalcemia, che compromettono fortemente la qualità della vita. In questi casi la radioterapia palliativa può essere un'opzione valida per alleviare la sintomatologia, da sola o in associazione a chemioterapia o chirurgia. Non c'è unanimità in letteratura in merito ai dosaggi e frazionamenti migliori dal punto di vista del rapporto rischio-beneficio, fra i più utilizzati abbiamo 8 Gy in una frazione, 20 Gy in 5 o 4 frazioni, 30 Gy in 10 frazioni oppure RT stereotassica.

Questa tesi valuta tramite uno studio retrospettivo i trattamenti palliativi a cui sono stati sottoposti 900 pazienti nell'arco di 7 anni (2014-2021) presso l'unità operativa di Radioterapia del Policlinico S. Orsola di Bologna.

Nel periodo di riferimento sono stati eseguiti 1283 trattamenti, la sede anatomica più frequentemente sottoposta a RT è stata la colonna vertebrale (49.3%). L'analisi ha mostrato un significativo e progressivo incremento dei trattamenti RT delle metastasi ossee, per tutte le sedi e sia per metastasi complicate che non.

About half of all cancer patients have metastatic disease. In 50% of these metastases are found in the skeleton, which is the third most frequent site of metastases, in particular caused by breast, prostate and lung cancers.

The diagnosis of bone metastases often represents a poor prognosis and the patient can experience various complications such as bone pain, pathological fractures, nerve compression and hypercalcemia, which strongly compromise the quality of life. In these cases, palliative radiotherapy can be a valid option for relieving symptoms, alone or in combination with chemotherapy or surgery. There is no unanimity in the literature regarding the best dosages and fractionations from the point of view of the risk-benefit ratio, among the most used we have 8 Gy in a fraction, 20 Gy in 5 or 4 fractions, 30 Gy in 10 fractions or RT stereotaxic.

This thesis evaluates through a retrospective study the palliative treatments to which 900 patients have been subjected over 7 years (2014-2021) at the radiotherapy unit of the S. Orsola Polyclinic in Bologna.

During the reference period 1283 treatments were performed, the anatomical site most frequently subjected to RT was the spine (49.3%). The analysis showed a significant and progressive increase in RT treatments of bone metastases, for all sites and for both complicated and uncomplicated metastases.

Tesi di neolaureati e neospecializzati

Valutazione delle lesioni scheletriche da Mieloma Multiplo con TC Dual Energy” *Evaluation of skeletal lesions from multiple myeloma with dual energy ct*

Dott. Giovanni Mocchi giovannimocchi@gmail.com

Data di discussione della tesi: 22 Settembre 2022 Università di Roma “La Sapienza”- Polo Pontino

Relatore: *Dott. Marco Rengo*

Correlatore: *Dott. Alessandro Onori*

Parole chiave: Mieloma Multiplo, TC Dual Energy, lesioni ossee

Keywords: *Multiple Myeloma, Dual Energy CT, skeletal lesions*

Il mieloma multiplo è un'emopatia maligna caratterizzata dalla proliferazione clonale incontrollata di plasmacellule. Dal punto di vista diagnostico, la TC tradizionale è attualmente l'indagine radiologica di scelta per l'iniziale valutazione delle lesioni ossee. L'obiettivo del nostro studio è stato valutare se l'utilizzo delle mappe colorimetriche Virtual Non Calcium (VNCa) derivanti dall'uso della TC a Doppia Energia sia in grado di aumentare la sensibilità e la specificità nell'identificare l'infiltrazione patologica del midollo osseo in pazienti affetti da Mieloma Multiplo (MM), rispetto alle immagini convenzionali della TC a singola energia (tradizionale). In un periodo di 24 mesi, sono state retrospettivamente analizzate le TC di 35 pazienti affetti da MM. Le immagini sono state acquisite tramite TC Dual Energy di terza generazione. Per ciascun paziente sono stati ottenuti due datasets di immagini: VNCa e ricostruzioni 120KVp-like. Due radiologi esperti hanno analizzato le TC in cieco per valutare il numero di lesioni scheletriche di malattia e le dimensioni maggiori delle stesse in ogni distretto preso in esame. Sono state identificate 502 lesioni patologiche nelle immagini TC tradizionali e 748 nelle mappe VNCa, inoltre sono state identificate le stesse lesioni maggiori delle immagini TC tradizionali. L'analisi delle mappe VNCa ha dimostrato superiorità all'analisi delle immagini TC tradizionali nelle lesioni scheletriche da MM.

Multiple myeloma is a malignant hemopathy characterized by the uncontrolled clonal proliferation of plasma cells. About the diagnosis, traditional CT is currently the radiological investigation of choice for the initial evaluation of bone lesions. The primary objective of this study was to evaluate whether the use of Virtual Non Calcium (VNCa) colorimetric maps, deriving from the use of Dual Energy CT, is able to increase the sensitivity and specificity in identifying pathological infiltration of the marrow bone in patients with Multiple Myeloma (MM), compared to conventional single-energy (traditional) CT images. Over a 24-month period, CT scans of 35 MM patients were retrospectively analyzed. The images were acquired with third generation Dual Energy TC. Two image datasets were obtained for each patient: VNCa and 120KVp-like reconstructions. Two experienced radiologists analyzed blinded CT scans to assess the number of skeletal disease lesions and their largest size in each region examined. 502 pathological lesions were identified in traditional CT images and 748 in VNCa maps, and the same major lesions were identified in traditional CT images. The analysis of VNCa maps showed superiority to the analysis of traditional CT images in skeletal MM lesions.

Norme editoriali

Il Cespino è la Rivista medico-scientifica promossa dall'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Arezzo. Pubblica lavori originali, di carattere medico scientifico con periodicità quadrimestrale. La rivista accoglie varie tematiche e rubriche scientifiche in particolare quelle attinenti a Appropriata in Medicina e Ambiente e Salute.

Struttura degli articoli

• I lavori devono essere indirizzati a:

redazionecesalpino@gmail.com

Le relazioni dovranno essere scritte in programma Word con massimo di 4/5 pagine comprese tabelle, grafici e fotografie. Il lavoro deve iniziare con il seguente ordine:

- **Titolo** in italiano e in inglese.
- **Autore** nome cognome, qualifica di tutti gli Autori (professione e sede di lavoro).
- **Indirizzo** e-mail per la corrispondenza.
- **Riassunto/Abstract** in italiano e inglese (250 parole circa).
- **Parole chiave** in italiano e inglese (da 3 a 5 parole).
- **Negli articoli di Ricerca Scientifica** il lavoro va strutturato in: Introduzione, materiali e metodi, risultati, discussione e conclusioni (usare font times new roman e comunque caratteri convenzionali in corpo 12). Si precisa che tutte le sigle e acronimi, scritti nel testo, devono riportare la definizione per esteso alla loro prima chiamata.
- **Negli articoli di Revisione della Letteratura o Altra Segnalazione Scientifica** il lavoro va strutturato in: Introduzione, Capitoli del Testo, Conclusioni (usare font times new roman e comunque caratteri convenzionali in corpo 12). Si precisa che tutte le sigle e acronimi, scritti nel testo, devono riportare la definizione per esteso alla loro prima chiamata.
- **Figure e Tabelle** se opportune. Per le figure è necessaria la didascalia. Per le tabelle il titolo. Per entrambe il riferimento nel testo e, se opportuno, la fonte. Tutte le figure vanno inviate separate dal testo in formato digitale ad alta risoluzione. Immagini di qualità non idonea possono venir omesse, previa comunicazione all'Autore. Nel caso in cui fosse necessario pubblicare immagini riconoscibili del paziente, l'Autore deve richiedere il consenso informato alla pubblicazione al paziente o alla famiglia compilando l'apposito modulo.
- **Bibliografia** le citazioni bibliografiche vanno riportate nel testo in apice secondo la numerazione araba (1,2,...) oppure tra parentesi (1) con corrispettivo riferimento alla bibliografia scritta in fondo all'articolo, per un massimo di 15-20 citazioni. Gli Autori vanno citati tutti quando non superano il numero di 6. In caso contrario citare i primi 3, seguiti dall'abbreviazione et al. A segui-

re, nell'ordine, il titolo dell'articolo o del libro, il nome della rivista secondo le abbreviazioni internazionali, l'anno, il volume, la prima e l'ultima pagina del testo. Lo schema è il seguente: 1. Cognome N, Titolo articolo. Titolo rivista (secondo le abbreviazioni internazionali) anno;volume:pagine. Es: 1. Fraser GE, Phillips RL, Harris R. Physical fitness and blood pressure in school children. N Engl J Med 1983;67:405-10.

Per gli articoli su Internet dovrà essere indicato il link del sito.

La segreteria redazionale (Segretaria redazionale, Coordinatore redazionale e Direttore responsabile) valuta la conformità degli articoli alle norme editoriali e provvede ad inoltrarli per la loro revisione ad alcuni membri del Comitato Scientifico.

• La segreteria si fa carico di richiedere agli Autori le modifiche al testo secondo le osservazioni dei revisori. Gli Autori sono tenuti a fornire le correzioni entro 15 giorni e prima della pubblicazione online sarà a loro inviata l'ultima stesura definitiva. Le correzioni devono essere inviate a: redazionecesalpino@gmail.com

• La segreteria invia i lavori corretti al Comitato di Redazione che ha il compito di approvare il numero della rivista e suddividere gli articoli pervenuti secondo le diverse rubriche.

La proprietà dei lavori pubblicati è riservata ed è vietata la riproduzione anche parziale degli articoli e delle illustrazioni non autorizzate dall'Editore. I lavori accettati sono pubblicati gratuitamente.

Editore: Consiglio provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Presidente Ordine dei Medici Arezzo: Lorenzo Droandi

Direttore responsabile: Roberto Romizi

Coordinatore Redazionale: Amedeo Bianchi

Comitato Redazionale:

Borghesi Simona, Grifagni Marcello, Linoli Giovanni, Magi Ezio, Nanni Sara, Nassi Rossella, Parca Gino, Pieri Piero, Rinnovati Andrea, Sereni Paolo.

Comitato Scientifico e Revisori

Ambiente e salute: Bianchi Fabrizio, Borghesi Simona, Di Ciaula Agostino, Gentilini Patrizia, Lauriola Paolo, Maurello Maria Teresa, Romagnoli Carlo, Sallese Domenico, Tamino Gianni.

Appropriatezza in medicina: Bonaldi Antonio, Donzelli Alberto, Murgia Vitalia, Parca Gino, Vernero Sandra.

Altri lavori scientifici: Grifagni Marcello, Linoli Giovanni, Magi Ezio, Martini Marco, Nanni Sara, Nassi Rossella, Pieri Piero, Andrea Rinnovati, Sasdelli Mauro, Sereni Paolo.



ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΚΣΘΟΥ ΙΑΤΡΟΥ ΠΑΛΑΙΟΤΑ=

Εν, πύργω ἀλλοτρίῳ κρυφαίῳ, βίη
ἐνὶ ἐκείνῳ.



PRO

BEN



Il Cesalpino - Periodico quadrimestrale

Direttore Responsabile Roberto Romizi - Aut. Trib. n°7 - 2001/del registro stampa n°522/2001