



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

Dicembre 2023 numero 60

IL CESALPINO

- **Approfondimenti specialistici**
- **Metodologie scientifiche**
- **Prevenzione**
- **Consumismo sanitario**

Editoriale

- 2 ■ Lorenzo Droandi

Approfondimenti specialistici

- 3 ■ **I tumori del polmone: “vox clamantis in deserto”**
P. Ruffolo, O. Acquaviva, R. Di Giacomo, M. Panunzio, A. Paraggio

Metodologie scientifiche

- 8 ■ **La revisione della letteratura scientifica sulle tematiche ambientali: un approccio metodologico**
G. Toffol, L. Reali

Nuovi approcci metodologici e tossicologia

- 14 ■ **Il contributo delle biotecnologie innovative human based per ottenere maggiore sicurezza nel campo dell'ecotossicologia per il paziente pediatrico: lo studio ecd mix risk.**
G. Errico
- 18 ■ **Possibilità concrete per applicare i metodi senza animali per la valutazione tossicologica delle sostanze**
C. Rovida

Prevenzione

- 21 ■ **Il piombo nelle munizioni da caccia: danno fisiologico e possibili soluzioni**
U. Corrieri, A. Mazzatenta
- 25 ■ **Gli effetti della crisi del clima sulla nostra vita. Che fare?**
M.G. Petronio
- 30 ■ **Camminare: una “medicina” efficace e senza effetti collaterali**
G. Porcile

Consumismo sanitario

- 34 ■ **Consumismo sanitario in un'epoca di sindemia, crisi climatico-ambientale e PNRR**

Opinioni scientifiche a confronto

- 42 ■ **Incidenza tumorale in continua crescita: la causa principale è l'inquinamento ambientale, ma gli “esperti” combattono cause secondarie, l'Eropa tenna e il “Pil” non aiuta.**
R. Ridolfi

Medicina e salute pubblica: pillole green

- 44 ■ **L'emergenza climatica e il ruolo dei medici**
A. Bonaldi

Libri dei medici

IL CESALPINO

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

Dicembre 2023

anno 23 - numero 60

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, Dino Vanni.

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 Piero, Andrea Rinnovati, Sasdelli Mauro, Sereni Paolo.

Segreteria redazionale e progetto grafico

Simona Ghezzi
redazione@cesalpino@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@omceor.it
odontoiatri@omceor.it
www.omceor.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.

LORENZO DROANDI

Presidente Ordine dei Medici Chirurghi e
degli Odontoiatri di Arezzo

Cari Colleghi,
qualche giorno fa, ho ricevuto una e-mail inviata dal Collega Decio Viscidi. Ho iniziato a leggerla normalmente, come faccio con tutte le mail che, al mattino, trovo sulla scrivania.

Vi ho letto i profondi valori dell'essere medico. La pubblichiamo di seguito, con questo stesso spirito e con il consenso del Dr. Viscidi.

"Gentile Presidente,

Faccio parte del contingente medico partito per la Missione della Marina Militare a Gaza, sono un T.V. del corpo Sanitario della Marina Militare, lavoro come Anestesista presso l'ospedale di Arezzo e ringrazio i colleghi e la Direzione tutta per avermi favorito nel partecipare a questa importante attività.

La mia missione a bordo si è svolta nel periodo 1-28 Dicembre 2023, abbiamo portato avanti il nostro lavoro curando i civili feriti dal conflitto, prevalentemente bambini e donne. Abbiamo anche avuto l'onore di assistere alla nascita di una bimba, arrivata in maniera inattesa ed insperata.

Il Natale a bordo è stato impegnativo, non tanto per la lontananza da casa, quanto per l'attività incessante, tra dimissioni di pazienti e ricovero di nuovi degenti protratto per l'intera giornata, a conclusione della quale abbiamo potuto assistere alla Santa Messa di Natale celebrata dal Cappellano della nave francese Dixmude salito a bordo per l'occasione.

L'esperienza è stata molto forte, dal punto di vista medico ed umano.

Quando siamo partiti non sapevamo cosa avremmo trovato, ma siamo partiti con orgoglio per rappresentare il nostro Paese in questo frangente.

Ho lasciato su Nave Vulcano tanti amici, che stanno proseguendo il lavoro con dedizione e professionalità. A loro tutti giunga la mia stima ed il mio affetto per l'impegno incessantemente profuso e per lo spirito di squadra che ha animato ogni gesto ed ogni momento. Per 30 giorni sono stati la mia famiglia 24h al giorno.

Cordiali auguri di buon Anno a tutti i colleghi, che ogni giorno lottano per alleviare le sofferenze altrui, senza distinzione di Credo e di Bandiera.

Decio Viscidi"

Cari auguri a tutti voi ed alle vostre famiglie.

I tumori del polmone: “vox clamantis in deserto”

*Lung tumors: “vox clamantis in deserto”***Riassunto**

Sebbene non sia il tumore più diagnosticato globalmente, il cancro al polmone è ancora la principale causa di morte per tumore delle diagnosi tardive. Il principale fattore di rischio del cancro del polmone è il fumo di sigarette, che è causa di circa l'80-90% dei casi. Altri fattori sono gli inquinamenti ambientali e alimentari. La diagnosi precoce del cancro al polmone rimane una sfida, poiché la malattia spesso è asintomatica nelle fasi iniziali. I sintomi, quando compaiono, possono variare ampiamente. La tomografia computerizzata spirale può aiutare ad individuare piccole neoplasie polmonari in pazienti asintomatici ad alto rischio. Tuttavia, questo tipo di screening deve essere utilizzato con cautela, poiché può comportare sovra-diagnosi. La diagnosi precoce è supportata anche dall'analisi dei gas respiratori e dei microRNA. I test genetici e genomici sono essenziali per determinare le mutazioni genetiche che influiscono sulla crescita tumorale e sulla risposta alle terapie. Altro aspetto importante è l'analisi di sostanze tossiche come l'arsenico, il cromo, il nickel e il cadmio nelle diverse matrici biologiche, poiché queste sostanze possono influire sull'insorgenza e sulla progressione del tumore al polmone, nonché sulla risposta alle terapie programmate. In conclusione, la prevenzione e la diagnosi precoce del cancro al polmone richiedono un approccio multidisciplinare che comprenda non solo la diagnostica clinica, ma anche l'analisi dei fattori genetici e ambientali. Identificare i soggetti a rischio sviluppando metodiche di screening precise e di facile attuazione potrebbe ridurre le problematiche di questa grave malattia.

Parole chiave: Polmone, Tumore, Prevenzione, Inquinamento, Metalli pesanti

Abstract

While it is no longer the most diagnosed cancer globally, lung cancer is still the leading cause of cancer-related deaths, largely due to late-stage diagnoses. The primary risk factor associated with lung cancer is cigarette smoking, which contributes to approximately 80-90% of cases. Environmental and dietary pollution should not be underestimated as well. Early diagnosis of lung cancer remains a challenge, as the disease often remains asymptomatic in its initial stages. Symptoms, when they do appear, can vary widely. Screening tests, particularly low dose computed tomography (LDCT), can help detect small lung nodules in asymptomatic high-risk individuals. However, this type of screening must be used cautiously, as it can carry risks and may lead to overdiagnosis. Research is focused on more effective diagnostic tools for early detection, such as breath analysis and microRNA testing.

Genetic and genomic tests are essential for determining genetic mutations that influence tumor growth and response to therapies.

Another significant aspect involves analyzing the presence of toxic substances like arsenic, chromium, nickel, and cadmium in the body, as these substances can impact lung cancer's onset and progression, as well as the response to therapies. In conclusion, the prevention and early diagnosis of lung cancer require a multidisciplinary approach that encompasses not only clinical diagnostics but also the analysis of genetic and environmental factors. Identifying at-risk individuals and developing more accurate screening methods could help alleviate the burden of this serious disease.

Key words: Lung, Tumor, Prevention, Pollution, Heavy Metals

PASQUALE RUFFOLO*
OSVALDO ACQUAVIVA**
RAIMONDO DI GIACOMO°
MANUELA PANUNZIO°°
ALESSANDRA PARAGGIO^

*già oncologo presso INT-Napoli;
**farmacologo esperto in nutraceutica,
°Chirurgo oncologo presso INT-Napoli;
°°Psicologa, esperta in psicologia da danno ambientale a Napoli
^tecnico della prevenzione nell'ambiente e nei luoghi di lavoro presso ATS Monza-Brianza.

Per corrispondenza:
nino.ruffolo100@gmail.com

■ Introduzione

Nella galassia dei tumori maligni dell'uomo il cancro del polmone mantiene purtroppo un ruolo da protagonista. Rappresenta, infatti, la prima causa di morte per tumore nel mondo e viene definito, per questo, un Big Killer. È molto frequente tra i 50 e gli 80 anni. Se è pur vero che, a livello globale, è stato superato dal carcinoma mammario femminile nella classifica dei tumori più frequentemente diagnosticati (mammella 11,7% di nuove diagnosi, polmone 11,4%, colon-retto 10%, prostata 7,3%, stomaco 5,6%), rimane ancora la maggiore causa di morte per tumore (18% di tutti i decessi per cancro contro il 9,4% del colon-retto, 8,3% del fegato e 6,9% della mammella), principalmente per la sua diagnosi frequentemente tardiva. Uno dei principali fattori di rischio è il fumo di sigarette, l'esposizione protratta nel tempo al fumo di sigarette svolge un'azione infiammatoria sulle cellule epiteliali delle vie respiratorie che nel tempo può attivare un processo di cancerogenesi. Da non sottovalutare è l'esposizione professionale a diverse sostanze, in particolar modo al radon, un gas inodore, insapore, radioattivo ed all'asbesto, messo spesso in correlazione con questo tumore. Anche in Italia, come in tutti i Paesi industrializzati, il carcinoma del polmone è una delle prime cause di morte ed in particolare è la prima causa di morte per tumore negli uomini e la seconda nelle donne, con circa 34.000 morti ogni anno. In Italia le stime AIRTUM (Associazione italiana registri tumori) riportano 40.800 nuove diagnosi di tumore del polmone nel 2020 (27.500 negli uomini e 13.300 nelle donne), che rappresentano il 14,1% di tutte le diagnosi di tumore negli uomini e il 7,3% nelle donne. Questi dati esprimono in maniera evidente che il problema "cancro del polmone" è ancora di enorme portata¹.

■ Difficoltà nella diagnosi

Il motivo per cui resta così alto il numero di decessi per cancro del polmone rimane sempre la difficoltà di una sua diagnosi precoce. Raramente il tumore del polmone viene diagnosticato in fase precoce ed il più delle volte solo in occasione di esami effettuati per altro motivo. In molti casi resta asintomatico nelle fasi iniziali, la comparsa della sintomatologia è già segno il più delle volte di una malattia avanzata.

Ogni paziente mostra una diversa combinazione dei possibili sintomi legati a questa condizione, che possono variare da:

- sintomi specifici legati ai polmoni (tosse continua che peggiora nel tempo, cambiamento del timbro di voce che diventa rauca, presenza di sangue nell'espettorato, dispnea, dolore toracico che aumenta con la tosse o col respiro profondo, infezioni respiratorie ricorrenti)
- sintomi dovuti alla diffusione del tumore nell'organismo (cefalea e disturbi neurologici, ittero, dolori muscolo-scheletrici, ecc...)
- sintomi aspecifici (anoressia e calo ponderale, astenia, ecc...).

Ad oggi quindi per prevenire il cancro al polmone il pri-

mo e più importante passo è senza dubbio evitare di fumare².

È ben noto che il maggiore fattore di rischio per il tumore del polmone è il fumo di sigaretta. Esiste un evidente rapporto tra questa abitudine e la malattia, rapporto che vale anche per l'esposizione al fumo passivo. Più fumo, attivo o passivo che sia, aumenta la probabilità di ammalarsi. Importante è la quantità di tempo in cui si è fumato, sia il numero di sigarette fumate, nonché il tipo di tabacco fumato, anche se la durata è il fattore più importante. D'altro canto, i rilievi anamnestici ci dicono che smettere di fumare determina un evidente abbassamento del rischio.

Il fumo di sigaretta è responsabile di 8-9 tumori del polmone su 10 ed il rischio relativo dei fumatori di ammalarsi di tumore al polmone è circa 14 volte superiore rispetto ai non fumatori ed addirittura 20 volte per più di 20 sigarette al giorno.

L'effetto del fumo è dovuto all'azione combinata di una serie di sostanze ad azione cancerogena diretta (idrocarburi aromatici policiclici, nitrosamine e radicali liberi) o promuovente (fenoli, aldeidi)³.

Tra i fattori che possono incidere sull'aumento del rischio di ammalarsi oltre al fumo di sigaretta ci sono anche i casi di tumore del polmone in famiglia, precedenti malattie polmonari croniche o trattamenti di radioterapia che hanno colpito i polmoni (ad esempio per un pregresso linfoma), l'inquinamento ambientale e/o abitativo, l'esposizione professionale a sostanze cancerogene (quali ad esempio l'asbesto ed il radon e le radiazioni⁴).

Stando così le cose, risulta fondamentale puntare sulla diagnosi precoce di questa malattia affidandoci a test di screening tra la popolazione apparentemente sana⁵. Cosa oggettivamente non facile perché gli esami diagnostici di semplice esecuzione, come la radiografia del torace o l'esame citologico dell'espettorato, pochissime volte permettono di individuare un eventuale tumore, tanto meno precocemente. Per cui, sulla scorta di studi condotti con persone ad alto rischio (forti fumatori da molti anni), risulta che la tomografia computerizzata spirale (TC) dei polmoni è utile ad individuare anche piccole neoplasie polmonari in pazienti asintomatici. Questa procedura, però, non è scevra da rischi:

1. L'uso periodico e frequente di questo esame su un organo sensibile come il polmone potrebbe di per sé provocare danni ai tessuti.
2. L'esame potrebbe individuare alterazioni polmonari non necessariamente tumorali ma che per chiarire il dubbio potrebbero richiedere una biopsia con i possibili rischi che a sua volta può comportare.
3. Uno screening polmonare di popolazione può anche causare problemi di sovra-diagnosi, ovvero di individuazione di lesioni polmonari che potrebbero non diventare mai pericolose per tutta la vita della persona, ma in tali casi i pazienti sarebbero sottoposti a trattamenti non necessari per tali lesioni del polmone, con i relativi effetti collaterali. Questo comporterebbe, inoltre, un sovraccarico delle strutture ospedaliere deputate al trattamento di questi pazienti.

Per mitigare questi problemi e identificare i pazienti che avrebbero maggiore probabilità di ottenere benefici da uno screening con TC spirale, si stanno svolgendo ricerche su altri possibili strumenti diagnostici da unire eventualmente a tale esame, come l'analisi dei gas respiratori e di marcatori presenti nei campioni biologici. In particolare, sono stati identificati alcuni microRNA – piccoli frammenti di materiale genetico – che potrebbero essere utili a determinare il rischio di sviluppare il tumore del polmone, prima ancora che ci siano noduli rilevabili.

Tuttavia, gli studi richiederanno ancora del tempo prima che uno screening di routine per la diagnosi precoce del tumore al polmone (ad esempio TC spirale e citologia dell'espettorato su persone ultracinquantenni ad alto rischio perché fumatori o esposti a cancerogeni di vario tipo) possa essere proposto e approvato per un ampio uso.

In tanti anni di attività svolti presso la Divisione di Chirurgia Toracica di un Istituto Nazionale a carattere scientifico per la prevenzione, la diagnosi e la cura dei tumori è stato dedicato molto impegno alla prevenzione dei tumori del polmone. Nel 1998 fu avviato un programma di prevenzione dei tumori del polmone dal nome "Non solo fumo", che prevedeva oltre alla visita toraco-polmonare anche la radiografia del torace (P-A e L-L) nei soggetti ritenuti a rischio o perché fumatori o per l'attività lavorativa. Questo programma venne finanziato anche dalla LILT-Napoli (Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori). Purtroppo, presentava limiti nella possibilità di evidenziare nodularità polmonari in fase precoce. Quindi, nel dicembre del 2001 si diede inizio, sempre in Istituto, ad un nuovo programma di diagnosi precoce dei tumori del polmone chiamato Di.P.Ca.P.-Study (Diagnosi Precoce del Carcinoma Polmonare) che prevedeva l'impiego della TAC toraco-polmonare senza contrasto per la diagnosi dei tumori del polmone in fase iniziale. Questo programma mul-

ticentrico di diagnosi precoce si svolgeva anche in altri Istituti dei Tumori italiani e venne presentato in un convegno tenutosi presso l'Istituto dei tumori di Napoli a cui presero parte anche i responsabili del programma degli altri Istituti.

Questa metodica, pur essendo molto valida e praticata da tutte le strutture per la diagnosi del tumore del polmone in fase iniziale, presenta limiti ed eventuali complicanze già menzionate in precedenza. Questo rappresenta il motivo principale per cui questo tipo di esame non può essere applicato come metodo di screening di massa su una vasta popolazione asintomatica. Lo scopo della ricerca deve essere quello di trovare nuove prospettive per una diagnosi precoce valida.

■ Discussione

Per andare avanti nella prevenzione dell'insorgenza della malattia e del suo andamento bisogna partire da questo studio per migliorarlo e rendere più efficiente e sicura possibile l'attività di screening. L'obiettivo di questo studio è capire perché alcuni fumatori si ammalano e altri no e perché alcune forme si diffondono più rapidamente di altre e con meccanismi diversi? Perché alcune forme di tumore rispondono a terapie e altre per nulla o ancora perché se hanno risposto a terapie nella fase iniziale, successivamente non rispondono più? Sono le nostre difese immunitarie che giocano un ruolo determinante? Per prima cosa negli screening del polmone devono essere prese in considerazione diversi dati anamnestici oltre alla familiarità, all'età di inizio al vizio del fumo, anche dati sull'inquinamento ambientale in cui vive e lavora la persona. Questi dati possono aiutarci a capire l'insorgenza della patologia in alcuni individui piuttosto che in altri e la diversa gravità e la sintomatologia con cui essa si manifesterà. Nella Fase di prevenzione dobbiamo effettuare anche un'analisi che mostrino l'eventuale accumulo nell'individuo di sostanze cancerogene, che hanno dimostrato eviden-



ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO
E LA CURA DEI TUMORI - NAPOLI
Fondazione Giovanni Pascale



SEMINARIO

**Il carcinoma polmonare
e la diagnosi precoce**

Con il Patrocinio di:



Forza Operativa Nazionale Italiana
del Carcinoma Polmonare



Venerdì 14 dicembre 2001
Aula Romolo Cerra - I.N.T. - Napoli



Con il Patrocinio di **FORNICAP**
Forza Operativa Nazionale Italiana
per la cura del Carcinoma Polmonare

Seconda Sessione

Moderatori: G. Ferrante - P. Ruffolo

11.30 Stato attuale delle terapie del Carcinoma Polmonare.
G. Ferrante

12.00 Prospettive per la diagnosi precoce del Carcinoma Polmonare: esperienza dello studio pilota dello IEO. U. Pastorino

12.30 Presentazione del progetto: La Diagnosi Precoce del Carcinoma Polmonare (DiP CaP study). M. D'Aiuto

13.00 La chirurgia conservativa anatomica nel trattamento del Carcinoma Polmonare (con Video-proiezione). P. Zannini

13.20 La chemioterapia neoadiuvante nel trattamento del Carcinoma Polmonare in fase iniziale. G. Comella

Discussione

Chiusura Lavori

ti correlazioni con l'insorgenza di tumori nel polmone come l'Alluminio, l'Arsenico, il Cromo ed il Nickel. Uno dei migliori strumenti di screening primario per dosare la presenza di metalli pesanti, diossine, etc. in un organismo è l'analisi del sangue, delle urine, del capello e di altre matrici biologiche. Il capello ha la capacità di conservare una buona "memoria" delle sostanze metabolizzate dal nostro organismo per un lungo periodo di tempo. Un'altra analisi fondamentale che va fatta sul nostro paziente è la sua salute intestinale ed in particolare lo stato del suo microbiota. Ci sono diversi studi che hanno chiarito il ruolo immunomodulatore della nostra flora batterica intestinale e quindi la capacità di incidere nella risposta a terapie oncologiche soprattutto di tipo immunologico⁶. Per questo bisogna prestare molta attenzione anche all'utilizzo di antibiotici in pazienti oncologici, valutando che tali terapie potrebbero danneggiare il microbiota e di conseguenza la risposta alle terapie in corso. Ruolo fondamentale hanno i test genetici effettuati per portare alla luce eventuali mutazioni che controllano i meccanismi di crescita e divisione cellulare nonché il processo di morte cellulare. Le mutazioni intervengono sui meccanismi di crescita, di proliferazione e di apoptosi o morte cellulare. Tra i meccanismi che influiscono sullo sviluppo del tumore del polmone sempre più ricerche riportano le alterazioni molecolari del coinvolgimento di geni oncosoppressori del tipo p53 e p16, l'oncogene favorente K-RAS per il tumore non a piccole cellule e p53 e RB1 per il tumore a piccole cellule. Questi parametri analizzati in persone a rischio per età o perché fumatori potrebbe indirizzarci verso screening più approfonditi e periodici per rendere la diagnosi molto precoce. Anche dopo un'eventuale diagnosi di carcinoma polmonare i protocolli terapeutici classici basati su radioterapia, chemioterapia e immunoterapia devono essere associati ad indagini ulteriori che ci permettono di adeguare le terapie, riuscendo a prevenire eventuali fallimenti o peggioramenti del quadro clinico del paziente. Per questo motivo riteniamo utile effettuare test di tipo genetico e genomico non solo nelle diverse matrici cellulari ma anche nel tumore stesso. Per definizione i test genetici si utilizzano per scoprire un'eventuale predisposizione del soggetto ad una o più patologie tumorali, mentre i test genomici si effettuano quando la malattia è in corso per valutare l'aggressività del tumore e per capire quale terapia può dare i risultati migliori.

In primis, sono fondamentali per la diagnostica i biomarcatori tumorali che esprimono delle alterazioni genetiche: ALK, BRAF, EGFR, HER2/neu, KRAS, MET, NTRK, PIK3CA, RET, ROS1. Il ALK può essere messo in correlazione con l'adenocarcinoma, così anche il BRAF, EGFR, l'HER2, il KRAS, il MET, il RET, il ROS1, ancora il MET può essere messo in correlazione con il carcinoma spinocellulare⁷. I marcatori tumorali o biomarcatori tumorali sono molecole tumorali rilevabili in diverse matrici biologiche e possono evidenziare la presenza di un tumore, ma anche il tipo di tumore presente e può indirizzare anche la terapia farmacologica da praticare,

usando farmaci specifici che intervengono sui geni modificati ripristinando una normale biofunzionalità.

È stato dimostrato inoltre nelle cellule tumorali polmonari metastatiche resistenti alla chemioterapia che sono presenti microRNA in eccesso che rendono la cellula resistente alla chemioterapia. Questi microRNA sintetizzano per una proteina la PD-L1 che inibisce la risposta immunoterapica. Soprattutto nei carcinomi non a piccole cellule, infatti, vengono utilizzati anticorpi monoclonali specifici, che hanno come bersaglio questa proteina in questi pazienti⁸. La sua neutralizzazione contribuisce a ripristinare la funzione del sistema immunitario e di conseguenza a migliorare la risposta terapeutica del paziente.

Oltre l'analisi dal punto di vista delle mutazioni è importante il passaggio sugli inquinanti che, come visto in precedenza, incidono sull'insorgenza dei tumori, ma che svolgono un ruolo altrettanto negativo nella progressione della malattia e in una eventuale mancata risposta terapeutica. Per questo motivo, proponiamo un'attenta valutazione della presenza di metalli pesanti, diossine e PCBs (PoliCloroBifenili) attraverso dosaggi specifici da effettuare nelle diverse matrici biologiche (sangue, capelli, unghie, ecc.) ma soprattutto nel tumore⁹. È ampiamente dimostrato che queste sostanze incidano in maniera negativa sulle funzioni del nostro sistema immunitario e che quindi possano comportare una mancata risposta terapeutica. Tali analisi quindi ci permetterebbero di prevenire un fallimento delle terapie ed eventuali complicanze con individuo-specificità e organo-specificità. Tra i metalli pesanti che possono essere messi in correlazione con i tumori del polmone, i seguenti sono quelli che presentano una correlazione maggiore e con cui veniamo più facilmente a contatto:

L'Arsenico può essere introdotto nell'organismo per inalazione e ingestione. Nel nostro organismo si accumula nei capelli e nella pelle per la sua affinità alla cheratina ricca di residui solfidrici, nonché nel polmone e nel tessuto nervoso. Per questo motivo può essere causa di patologie cutanee e polmonari, oltre che vascolari e neurologiche. Passa facilmente la barriera placentare e può essere causa di danni fetali neurologici ed epato-renal.

Il Cromo è un minerale presente come cromite, negli acciai inossidabili, nei coloranti, negli inchiostri, nelle pitture, nei detergenti, negli sbiancanti e nella concia delle pelli. Anche se è considerato un elemento essenziale per l'uomo, può essere altamente tossico e causare irritazioni cutanee ed intestinali, fino a risultare cancerogeno per il polmone. Ha anche un'azione genotossica nell'uomo perché entra nella cellula, la sua forma ossidata acquista la capacità di legarsi al DNA apportando modifiche genetiche alla cellula e risultando anche teratogena per il feto.

Il Nickel è liberato dagli inceneritori e dalle industrie che scaricano nelle acque e nel terreno. Lo ingeriamo

facilmente con frutta, verdura e cioccolato. È messo in correlazione con i tumori delle cavità nasali e dei polmoni.

Il Cadmio può essere presente nei pesci, nei frutti di mare, nel cioccolato e nei fertilizzanti, ma principalmente è presente nel fumo delle sigarette ed è messo in correlazione con il cancro al polmone e con danni al sistema immunitario e con possibili turbe psicologiche^{10,11}.

■ Conclusioni

Oltre alla diagnostica clinico-strumentale tradizionale, è utile effettuare la diagnostica genetica sia nelle matrici biologiche che nel tumore e quantificare la presenza di sostanze tossiche negli individui sia malati che clinicamente sani ritenuti a rischio, ciò potrebbe aiutare a scoprire oltre eventuali malattie in atto, anche correlazioni tra tali malattie e gli inquinanti presenti in tali territori. Infatti, importante potrebbe essere la diagnostica genetica per la determinazione del danno cromosomico ed il dosaggio di sostanze tossiche nel sangue, nei capelli e nel latte materno etc. degli abitanti di aree inquinate o dei lavoratori in ambienti inquinati.

Il nostro studio vuole evidenziare l'importanza di associare ad una diagnosi con TC o altri esami di diagnostica per immagini, che nei casi migliori avviene in modo precoce, ma che evidenzia sempre una malattia già in atto, un programma di prevenzione che ci permetta di andare ad individuare i soggetti sani in cui, nel tempo, potrebbe insorgere un tumore polmonare.

Tutti noi corriamo il rischio di ammalarci di tumore al polmone, ma solo alcuni sono geneticamente predisposti, perché hanno ereditato mutazioni che possono innescare il tumore polmonare. Questo dimostra che anche se si parla di tumori in molti casi a manifestazione familiare, in realtà si ereditano condizioni genetiche che concorrono a far sviluppare il tumore, ovvero a creare un maggior rischio di tumore polmonare in queste persone. Oltre a questo aspetto, concorrono all'insorgenza della malattia diversi fattori ambientali come l'inquinamento dell'aria sia in zone industriali che residenziali (es. inquinamento della Pianura Padana), l'inquinamento del cibo e degli ambienti lavorativi o abitativi, oppure pratiche sbagliate come il fumo di sigaretta.

Bibliografia

1. [www.airc.it: https://www.airc.it/news/i-numeri-del-cancro-fotografia-dal-mondo](https://www.airc.it/news/i-numeri-del-cancro-fotografia-dal-mondo).
2. <https://www.humanitas.it/malattie/tumore-del-polmone/#:~:text=Fattori%20di%20rischio,-Un'efficace%20prevenzione&text=Il%20fumo%20di%20sigaretta%20attivo,il%20principale%20fattore%20di%20rischio>.
3. <https://www.humanitas.it/news/tumore-del-polmone-il-fumo-e-il-primo-fattore-di-rischio/>.
4. Ruffolo, P. Relazione Convegno OMCEO. Inquinamento Ambientale e Prevenzione dei Tumori. Napoli.
5. Douglas E. Wood, Ella A. Kazerooni, Scott L. Baum et al. Lung Cancer Screening. J Natl Compr Canc Netw 2018;16(4):412-441.

6. Lukas F. Mager, Regula Burkhard, Nicola Pett et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy. Science 2020 Sep 18;369(6510):1481-1489.
7. <https://www.my-personaltrainer.it/bpco/tumore-polmone.html>.
8. Edouard Dantoing, Nicolas Piton, Mathieu Salaün et al. Anti-PD1/PD-L1 Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Actionable Oncogenic Driver Mutations. Int J Mol Sci 2021; 22(12):6288.
9. Pasquale Ruffolo, Osvaldo Acquaviva, Pierpaolo Capece et al. From the Histological model to the Mutational Model: The Study of Heavy Metals and Other Substances in New Antineoplastic Therapies. Glob J Med Res 2023; 23; 7-9.
10. Qihong Zhao, Ying Wang, Ye Cao et al. Potential health risks of heavy metals in cultivated topsoil and grain, including correlations with human primary liver, lung and gastric cancer, in Anhui province, Eastern China. Sci Total Environ 2014 1:470-471:340-7.
11. Thomas Behrens, Calvin Ge, Roel Vermeulen et al. Occupational exposure to nickel and hexavalent chromium and the risk of lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. Int J Cancer 2023; 152(4):645-660.

La revisione della letteratura scientifica sulle tematiche ambientali: un approccio metodologico

The review of scientific literature on environmental issues: a methodological approach

GIACOMO TOFFOL*
LAURA REALI**

*Pediatria di famiglia, Pederobba (TV),
**Pediatria di famiglia, Roma
ISDE, Associazione Culturale Pediatri

Per corrispondenza: gitoffol@gmail.com

Riassunto

L'aumento della consapevolezza riguardo agli effetti dell'inquinamento ambientale e dei cambiamenti climatici sulla salute ha portato ad un significativo aumento del numero di riviste scientifiche e di articoli che trattano di questi argomenti, rendendo difficile per i professionisti del settore mantenersi costantemente aggiornati. Allo stesso tempo, c'è una crescente necessità di approfondire tali tematiche per permettere una corretta comunicazione con i pazienti, il pubblico e le istituzioni. Chiunque sia coinvolto nel campo ambientale deve avere una conoscenza aggiornata sulle correlazioni tra ambiente e salute. Le differenze significative tra gli studi ambientali e gli argomenti più classici relativi alla salute umana richiedono un approccio metodologico parzialmente diverso per analizzare le evidenze in questo campo. L'epidemiologia ambientale si basa principalmente su studi osservazionali, che possono variare da studi semplici come i casi di studio, gli studi ecologici e gli studi delle serie temporali, a studi più complessi e costosi come gli studi caso-controllo e gli studi di coorte, fondamentali per comprendere in modo più esaustivo l'importanza dei fattori nocivi. Questo articolo offre una sintesi dei principali criteri da seguire per valutare l'importanza degli articoli scientifici e suggerisce un modo strutturato per svolgere questo lavoro, il journal club strutturato.

Parole chiave: inquinamento ambientale; cambiamento climatico; epidemiologia ambientale; formazione; journal club.

Abstract

The increasing awareness of the impact of environmental pollution and climate change on health has resulted in a sig-

nificant rise in the number of scientific journals and articles focusing on these issues. This abundance of information poses a challenge for healthcare professionals who strive to stay updated. Additionally, there is a growing need for a deeper understanding of these topics in order to effectively communicate with patients, the public, and institutions. Anyone involved in environmental matters must possess up-to-date knowledge on the links between the environment and health. The considerable differences between environmental studies and more traditional health-related subjects necessitate a distinct methodological approach in analyzing evidence in this field. Environmental epidemiology has traditionally relied on observational studies, ranging from simple case studies, ecological studies, and time series studies to more complex and costly studies such as case-control studies and cohort studies. These more comprehensive studies are essential for gaining a thorough understanding of the consequences of harmful factors. This article offers a concise evaluation of the key criteria used to assess the importance of scientific articles. Additionally, it proposes a method for carrying out this evaluation: a structured journal club.

Keywords: environmental pollution; climate change; environmental epidemiology; training; journal club

■ Introduzione

Le conoscenze sui danni causati dall'inquinamento ambientale sono in costante aggiornamento. Negli ultimi anni, l'aumentata consapevolezza sugli effetti dell'inquinamento ambientale e dei cambiamenti climatici sulla salute ha portato ad un significativo aumento di riviste scientifiche e articoli su questi temi, rendendo difficile rimanere

aggiornati sulle ultime evidenze pubblicate in letteratura. La semplice consultazione di Pubmed con le parole chiave "inquinamento ambientale e salute" restituisce più di 16.000 articoli pubblicati nel 2022, rispetto ai 7.800 pubblicati nel 2012 e ai 4.000 pubblicati vent'anni fa nel 2002. Cercando gli articoli indicizzati con il termine "cambiamenti climatici", si passa da 300 citazioni nel 2002 a 2.700 articoli pubblicati nel 2012 fino ai 13.200 articoli del 2022¹. Anche le riviste scientifiche specializzate in salute ambientale sono aumentate: nel 2013 è stata pubblicata per la prima volta una rivista del gruppo Lancet dal significativo titolo di "The Lancet Global Health" e nel 2017 è stata pubblicata "The Lancet Planetary Health". Allo stesso tempo, c'è stato un aumento nella necessità, da parte di tutti coloro che si occupano di salute, di approfondire queste tematiche al fine di comunicare correttamente con pazienti, pubblico e istituzioni. Infatti, chiunque si occupa di temi ambientali ha bisogno di un'aggiornata conoscenza delle correlazioni tra ambiente e salute. L'epidemiologia ambientale, la scienza che studia i rapporti tra inquinanti ambientali e salute umana, si basa su osservazioni piuttosto che su studi sperimentali; le conclusioni scientifiche sono derivate da modelli di frequenza e ricorrenza. Il suo obiettivo principale è identificare i fattori di rischio che possono essere evitati o ridotti per prevenire o ridurre il rischio di malattie future e promuovere la salute pubblica. Ovviamente, studi sperimentali classici che valutano i rapporti causa-effetto non sarebbero eticamente accettabili. Pertanto, l'approccio metodologico utilizzato per analizzare le evidenze scientifiche ambientali deve considerare questa caratteristica epidemiologica. Questo articolo cercherà di descrivere tali differenze e rivedere alcuni concetti utili per analizzare accuratamente le possibili correlazioni tra sostanze inquinanti e salute, con particolare attenzione alla salute infantile.

■ I problemi della ricerca ambientale.

Tranne in rarissimi casi, non esistono patologie specifiche causate da singoli inquinanti ambientali, ma l'esposizione a contaminanti ambientali può sicuramente contribuire a modificare il rischio di insorgenza di molte malattie, che spesso hanno una causa multifattoriale. Di conseguenza, gli articoli scientifici che trattano questi argomenti devono tener conto di molte difficoltà che si presentano durante la loro lettura. Ecco le principali considerazioni da tenere a mente. I livelli ambientali di inquinanti che devono essere studiati sono generalmente bassi, con una grande variabilità nello spazio e nel tempo, e hanno molteplici fonti e modalità di esposizione. Questo rende molto difficile identificare il ruolo specifico di un singolo inquinante nella manifestazione di una patologia. Spesso risulta difficile distinguere correttamente tra la popolazione esposta e quella non esposta a un determinato agente nocivo, durante la pianificazione ed esecuzione degli studi. Questo, unito ai numerosi fattori di confondimento possibi-

li, rende spesso difficile stimare le differenze di rischio o i rischi relativi. Pertanto, è fondamentale che gli studi definiscano chiaramente le modalità di selezione della popolazione e i modelli di stima dell'esposizione. L'unica eccezione a questo è rappresentata dagli studi di biomonitoraggio umano, in cui si misurano direttamente i livelli di un contaminante (o dei suoi metaboliti) nell'organismo umano, ignorando molte variabili come le diverse vie di esposizione contemporanea (il contaminante può essere presente sia nell'aria che nel suolo) e le suscettibilità individuali. Purtroppo, questi studi sono molto costosi e quindi piuttosto rari. Un altro problema degli studi ambientali è la quantificazione del rischio di esposizione delle popolazioni esaminate. Ci possono essere due situazioni diverse: l'esposizione di un numero limitato di persone, nel caso di contaminazioni puntuali come quella di un camino o l'utilizzo di pesticidi in aree agricole; e l'esposizione di molte persone, come nel caso dell'inquinamento da traffico automobilistico in una città. Nel primo caso, l'attenzione si concentra principalmente sugli esiti più gravi, che, sebbene rari, richiedono una particolare attenzione. In questi casi, non dovrebbe sorprendere il fatto che, a causa della rarità degli esiti e delle dimensioni limitate della popolazione coinvolta, i risultati spesso presentano una variazione molto ampia e quindi difficilmente siano statisticamente significativi. Nel secondo caso, invece, grazie all'ampia popolazione esposta, sarà più facile ottenere risultati statisticamente significativi e anche piccole variazioni del rischio di malattie saranno interessanti.

■ Il peso delle evidenze in ambito ambientale.

Proprio perché non è possibile condurre studi sperimentali, l'epidemiologia ambientale si basa da sempre su studi osservazionali. Anche in questo campo, la gerarchia delle evidenze segue l'andamento tradizionale, partendo dagli studi più semplici, come gli studi di casi, gli studi ecologici e gli studi di serie temporali, fino ad arrivare ai più complessi e costosi da realizzare come gli studi caso-controllo e gli studi di coorte. (Tabella 1, Figura 1) Gli studi ecologici e gli studi di serie temporali mettono in relazione una patologia con un'esposizione nella popolazione generale, eventualmente in tempi diversi. Studi di questo tipo sono alla base di correlazioni molto importanti, come quella tra il fumo di tabacco e il tumore del polmone o tra l'esposizione ai raggi solari e il melanoma^{2,3}. Uno studio simile si è anche occupato di indagare le cause di uno degli eventi che hanno segnato la storia dell'epidemiologia ambientale, ovvero l'eccesso di mortalità causato dal cosiddetto "fumo" di Londra nel 1952⁴. Poi troviamo gli studi trasversali in cui viene preso in esame, in un tempo ben definito, un campione di popolazione per valutare la prevalenza di una caratteristica specifica. Questi studi hanno trovato un'ampia applicazione in epidemiologia ambientale per la loro relativa semplicità di attuazione, i brevi tem-

Ricerca primaria. Le analisi si suddividono in due grandi categorie:	
Studi descrittivi	Hanno come obiettivo quello di fornire un quadro di cosa accade in una popolazione. Lo scopo di questi studi è rispondere a domande sul cosa, quando, dove e come, e non sul perché accade un certo fenomeno. Questa tipologia di ricerca include studi qualitativi basati su focus group ed interviste (a cui fa riferimento la check-list COREQ) ¹ ed i case reports (a cui si riferiscono le linee guida CARE) ² .
Studi analitici	In questa categoria rientrano gli studi osservazioni e gli studi sperimentali. Questi ultimi non sono utilizzabili in epidemiologia ambientale
Studi osservazionali basati su popolazione	Gli studi di correlazione (o ecologici) vengono applicati a gruppi di soggetti (popolazioni) con l'obiettivo di mettere in relazione la distribuzione di uno o più fattori di rischio e una determinata patologia. Ad esempio, si utilizza questa tipologia di studi per valutare la correlazione tra inquinanti ambientali ed una specifica malattia in determinate popolazioni.
Studi osservazionali basati su campione	Si basano sull'osservazione di singoli individui e si suddividono a loro volta in: • Studi trasversali, detti anche studi di prevalenza • Studi di coorte, detti anche studi di follow-up o studi longitudinali • Studi caso-controllo
Ricerca secondaria. Analizza i risultati di analisi condotte come ricerche primarie, con l'obiettivo di accorpare e integrare i risultati dei singoli studi primari sull'argomento in studio, attraverso la loro ricerca, valutazione critica, selezione e sintesi. Questa tipologia di ricerca include tecniche come le revisioni sistematiche e le meta-analisi. Ci sono quindi, revisioni sistematiche e meta-analisi basate su studi sperimentali ed altre su studi osservazionali e ci sono linee guida apposite per i due diversi approcci.	

Tabella 1. Ricerca primaria e secondaria e tipologia degli studi ambientali

¹ COREQ (CONsolidated criteria for REporting Qualitative research) Checklist
https://cdn.elsevier.com/promis_misc/ISSM_COREQ_Checklist.pdf

² CARE (Case Report guidelines) <https://www.care-statement.org/>

Fonte : EQUATOR Network, modificato. <https://www.equator-network.org/>

pi di indagine, la dimensione campionaria contenuta e la possibilità di valutare insieme l'esposizione a fattori di rischio e eventuali associazioni con patologie. Molte sezioni dello studio "SENTIERI", ancora in corso, sulla mortalità delle popolazioni residenti nei SIN (Siti di interesse nazionale per le bonifiche) si basano su questo tipo di studi⁵. Studi simili sono stati alla base delle prime osservazioni sulla nocività di numerose sostanze

chimiche come i policlorobifenili⁶. Al di sopra di questi, nella gerarchia delle evidenze, troviamo gli studi di coorte che coinvolgono soggetti esposti e non esposti, sani, e seguono nel tempo sia l'esposizione sia l'incidenza delle malattie in esame. Con questi studi è quindi possibile misurare l'incidenza di una malattia. Un famoso esempio di questo tipo di studi è lo studio di coorte Chamacos. Lo studio del Centro per la valutazione della

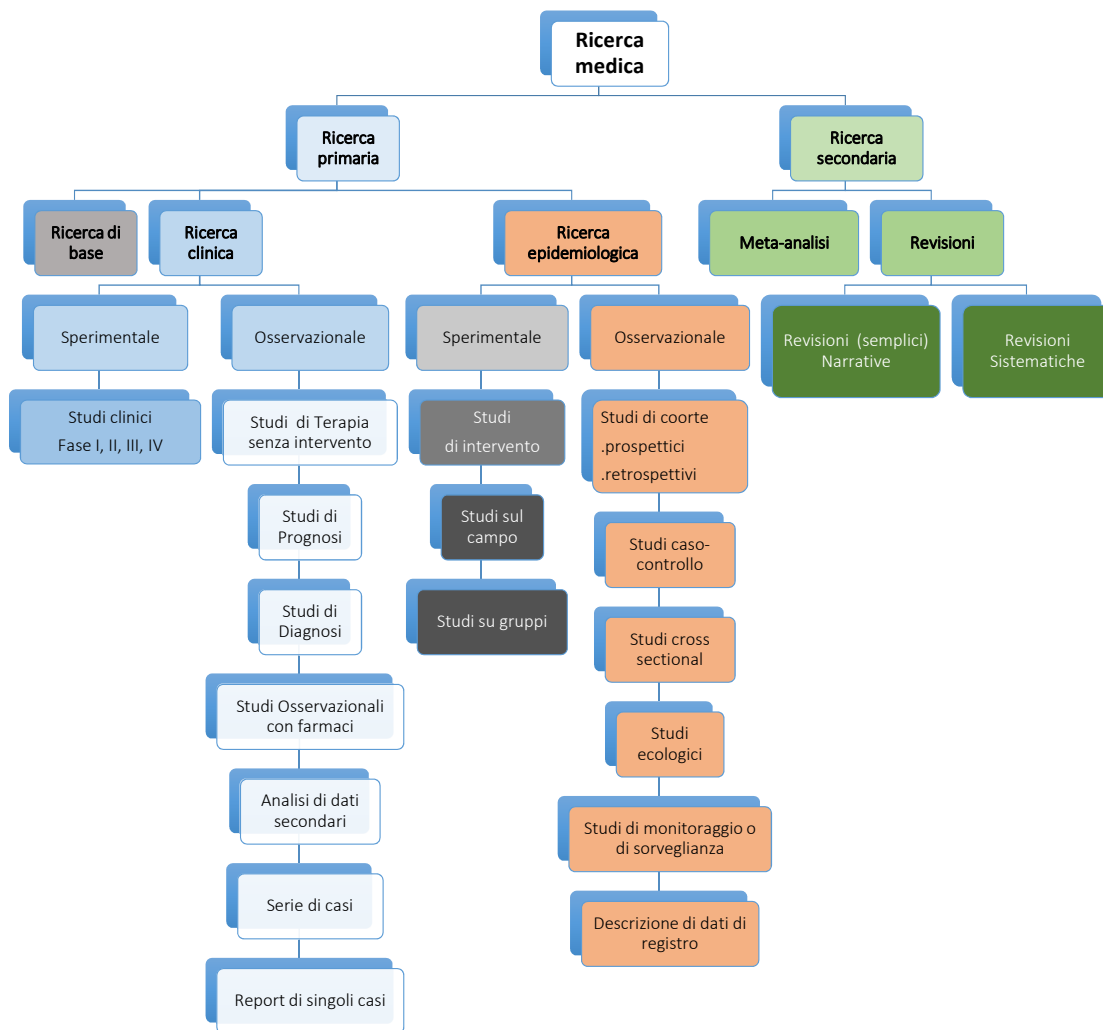


Figura 1 Tipologia della ricerca medica. I riquadri in arancione riguardano la ricerca in epidemiologia ambientale primaria, quelli in verde, la secondaria

salute delle madri e dei bambini di Salinas (CHAMACOS) è il più lungo studio longitudinale di coorte di nascita sugli effetti dei pesticidi e altre esposizioni ambientali sui bambini in una comunità di lavoratori agricoli. È iniziato nel 1999 con l'arruolamento di donne incinte che vivevano nella Salinas Valley della California, una regione agricola importante. Le donne e i loro figli sono stati seguiti per 19 anni, misurando l'esposizione a pesticidi e altre sostanze chimiche e valutando la crescita, la salute e lo sviluppo dei bambini ogni 1-2 anni. Questo studio ha prodotto quasi 150 pubblicazioni, fornendo importanti informazioni sulle esposizioni ambientali che possono influenzare la salute⁷. Infine, troviamo gli studi più importanti, gli studi caso-controllo. Questi studi seguono un campione di popolazione dopo un'esposizione, monitorando sia i soggetti malati "casi" sia i soggetti sani "controlli". Questi studi consentono di calcolare l'odds ratio, che rappresenta il rapporto tra la frequenza con cui un evento si verifica in un gruppo di pazienti e la frequenza con cui lo stesso evento si verifica in un gruppo di controllo. Questo rapporto è fondamentale per comprendere l'importanza dei fattori nocivi. In breve: gli studi di coorte seguono le

persone nel tempo, dall'esposizione all'esito. Gli studi caso-controllo seguono il percorso inverso, risalendo dall'esito all'esposizione. Gli studi trasversali forniscono uno "snap-shot", misurando sia l'esposizione sia l'esito in un determinato momento. Negli ultimi anni, questi disegni di studio stanno aumentando sempre di più, come dimostrato dal numero di pubblicazioni che ne descrivono i risultati⁸. Nell'impossibilità etica di condurre studi sperimentali, ogni tipo di studio, purché ben progettato e condotto, può fornire evidenze significative⁹. La forza delle evidenze diventa ancora maggiore quando una correlazione non emerge da un singolo studio, ma quando ci sono numerosi studi i cui risultati vanno tutti nella stessa direzione, soprattutto se questi risultati sono poi confermati da revisioni sistematiche ben condotte. Le revisioni sistematiche sono studi secondari che sintetizzano e valutano criticamente in un unico documento gli esiti di tutti gli studi sperimentali o osservazionali condotti su un determinato quesito clinico o intervento sanitario ben definito, spesso condotti su campioni ridotti e con risultati non coerenti, al fine di ottenere un campione di popolazione il più ampio possibile. Per ridurre al minimo i rischi di distorsione,

i revisori si avvalgono di una metodologia scientifica standardizzata e riproducibile in ogni fase del processo di elaborazione. Quando possibile, viene condotta un'analisi quantitativa dei risultati di tutti i singoli studi (metanalisi). L'obiettivo è fornire una misura riassuntiva delle conoscenze scientifiche sull'argomento specifico preso in esame¹⁰.

■ Come leggere gli articoli scientifici

Dopo questa breve descrizione dei principali studi utilizzati in epidemiologia ambientale, presenteremo alcuni suggerimenti pratici per valutare la qualità delle pubblicazioni scientifiche, utili per coloro che intendono approfondire questi argomenti. In ogni lavoro scientifico è fondamentale che l'obiettivo principale (primario) dello studio sia chiaramente esplicitato e specificato. È importante definire accuratamente i soggetti arruolati nello studio, i criteri di inclusione e di esclusione. È inoltre necessario definire chiaramente le modalità con cui viene stimata o misurata l'esposizione e quali fattori di confondimento vengono presi in considerazione. Affinché l'associazione tra un possibile fattore di rischio e un certo esito sia confermata, devono essere rispettati i criteri di causalità di Bradford Hill, definiti nel 1965: forza dell'associazione, consistenza, specificità, temporalità, dose-risposta, plausibilità, coerenza, sperimentazione, analogia¹¹. Tali criteri, considerati dallo stesso Hill non come "regole rigide e veloci di evidenza che devono essere rispettate prima di accettare causa ed effetto", ma come "caratteristiche da tenere a mente mentre si considera se un'associazione osservata è dovuta a qualcosa di diverso dalla causalità", vengono utilizzati ad esempio dai gruppi di lavoro interdisciplinari di scienziati esperti e imparziali che esaminano gli studi pubblicati e valutano il peso delle prove per redigere le famose monografie dell'IARC sull'identificazione dei cancerogeni per l'uomo. Per approfondire le correlazioni tra inquinanti e patologie, sarebbe opportuno iniziare dall'analisi delle revisioni sistematiche e possibilmente delle metanalisi su specifici argomenti. Solitamente la formulazione di una metanalisi segue le linee guida ben definite (PRISMA statement), composte da 27 elementi che devono essere obbligatoriamente inclusi nella relazione e che dovrebbero garantire che gli autori abbiano fatto tutto il possibile per produrre un lavoro corretto¹². PRISMA è una lista di controllo basata sulle evidenze, che deve essere presente nelle revisioni sistematiche e (quando effettuate) nelle metanalisi per garantirne la qualità. PRISMA è nata principalmente per le revisioni che valutano gli effetti degli interventi, ma può essere utilizzata anche come base per riportare revisioni sistematiche con obiettivi differenti (ad esempio valutare l'eziologia, la prevalenza, la diagnosi o la prognosi). Essa contiene informazioni sulle fonti da cui sono stati ricercati gli articoli, sui criteri di inclusione ed esclusione, sui criteri di ricerca e selezione degli studi, sulle modalità di valutazione dei rischi di distorsione, sui processi di raccolta dei dati e sulle modalità di sintesi

degli stessi, sulle analisi supplementari condotte, sulle fonti di finanziamento, ecc. Le fonti di finanziamento degli studi, e di conseguenza i possibili conflitti di interesse, devono essere considerati un ulteriore parametro importante da tenere in considerazione quando si leggono studi scientifici. La dichiarazione di assenza di conflitto di interessi garantisce l'imparzialità dei ricercatori nei confronti delle aziende che potrebbero trarre vantaggio dalla pubblicazione di determinati risultati. La presenza, invece, di conflitti di interesse, cioè di una collaborazione economica tra qualsiasi azienda coinvolta nei materiali oggetto di ricerca e i ricercatori stessi, deve essere valutata attentamente, in quanto potrebbe influenzare i risultati, anche se ovviamente non è una situazione automatica. Infine, sarebbe opportuno valutare anche la rivista scientifica in cui lo studio viene pubblicato, al fine di ridurre il rischio legato alle riviste predatorie, cioè a riviste che, nonostante si definiscano scientifiche, pubblicano qualsiasi articolo senza alcun processo di revisione tra pari. La presenza di tali riviste danneggia la credibilità della scienza, dei ricercatori e delle istituzioni che finanziano la pubblicazione delle ricerche. Tali riviste sono ufficialmente definite come "entità che privilegiano l'interesse personale invece della conoscenza scientifica, caratterizzate da informazioni false o fuorvianti, mancanza di rispetto delle migliori pratiche editoriali e di pubblicazione, mancanza di trasparenza e/o utilizzo di pratiche di adescamento aggressive e indiscriminate"¹³. Al momento non esistono metodi affidabili e ampiamente condivisi per riconoscere tali riviste, e attualmente l'unico suggerimento utile è verificare l'editore della rivista e il rispetto delle regole di reportistica (checklist).

■ Un esempio di approccio metodologico

Dal 2004, all'interno dell'Associazione Culturale Pediatri, sono attivi gruppi di medici che si dedicano alla lettura critica della letteratura scientifica con un approccio metodologico ben strutturato, occupandosi anche di temi ambientali. Il metodo utilizzato da questi gruppi è quello dei Journal club, ovvero l'attività in cui colleghi si riuniscono periodicamente per valutare criticamente articoli recenti nella letteratura scientifica medica. I coordinatori di questi gruppi sono stati formati attraverso corsi tenuti da esperti clinici ed epidemiologi. I risultati del loro lavoro vengono regolarmente pubblicati sulle pagine elettroniche di Quaderni ACP, che sono disponibili gratuitamente a chiunque^{14,15}. La rubrica "Ambiente e Salute News" di Quaderni ACP è stata lanciata solo 3 anni fa e ha raggiunto ora il ventesimo numero. In questi 3 anni e mezzo, ha recensito e pubblicato la sintesi critica di oltre 570 articoli scientifici sul rapporto tra la salute dei bambini e l'ambiente, tratti dalle principali riviste internazionali (Fig. 2, 3). Durante i periodi di restrizioni agli spostamenti e alle riunioni dovuti all'emergenza pandemica, l'attività di questi gruppi si è ridotta parzialmente, ma molti di loro hanno continuato a riunirsi online, dimostrando come questa

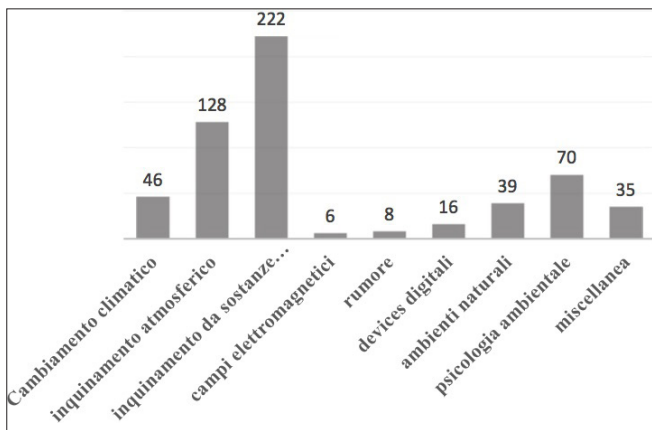


Figura 2: Quaderni ACP pagine elettroniche, Rubrica Ambiente e Salute news, numero totale di recensioni per tipologia di inquinamento.

metodologia possa essere utilizzata anche per svolgere lo studio in modalità virtuale. Potrebbe essere un esempio da seguire.

■ Conclusione

È fondamentale che i medici e gli operatori della sanità pubblica abbiano una competenza di base in epidemiologia per poter selezionare gli articoli da leggere in modo adeguato. Questo permetterà loro di saper:

- identificare studi clinici rigorosi e ben progettati, fondamentali per ottenere informazioni affidabili sulla sicurezza e l'efficacia dei trattamenti o delle strategie preventive
- valutare e comprendere la qualità degli studi clinici, distinguendo i risultati causali da quelli casuali
- interpretare correttamente i risultati degli studi clinici, comprendendo le implicazioni cliniche e la rilevanza dei risultati per la pratica medica
- valutare la chiarezza delle domande di ricerca negli articoli scientifici e verificare il grado di certezza delle informazioni presenti
- essere costantemente aggiornati sulle nuove evidenze e sulla comprensione attuale delle malattie e dei trattamenti fornendo una base solida per prendere decisioni cliniche informate e consapevoli, offrire consigli ai pazienti basati su prove scientifiche robuste e recenti, comprendere e comunicare correttamente i limiti delle ricerche esaminate, evitando conclusioni premature o decisioni errate basate su evidenze deboli. Un valido suggerimento è organizzare questa attività in piccoli gruppi omogenei, utilizzando le metodologie del journal club.

Conflitto d'interessi: gli autori di questo articolo dichiarano di non avere alcun conflitto d'interessi.

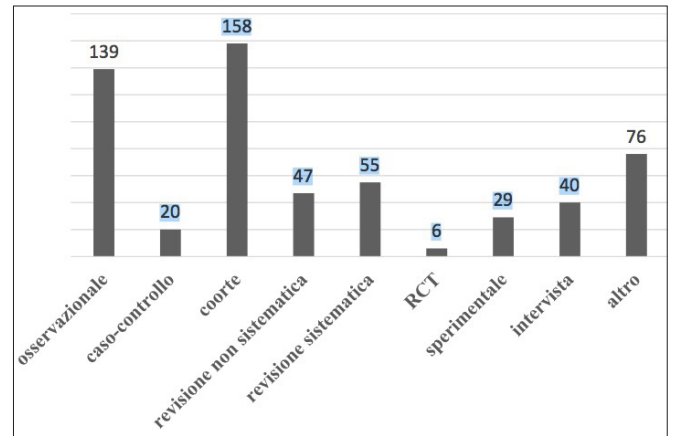


Figura 3: Quaderni ACP pagine elettroniche, Rubrica Ambiente e Salute news, numero totale di recensioni per tipo di studio.

Bibliografia

1. National Library of medicine, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> consultato il 17/08/2023
2. Doll R, Hill AB, Gray PG, Parr EA. (1959). Lung cancer mortality and the length of cigarette ends. *Bmj* 1959;1(5118):322.
3. Lancaster HO. Some geographical aspects of the mortality from melanoma in Europeans. *Medical Journal of Australia* 1956;1.26: 1082-1087.
4. Logan WPD. Mortality in the London Fog Incident. *Lancet* 1953;264: 336.
5. Pirastu R, Ancona C, Iavarone I, Mitis F, Zona A, Comba P. SEN-TIERI Project. Mortality study of residents in Italian polluted sites: evaluation of the epidemiological evidence. *Epidemiol Prev* 2010;34(5-6):1-96.
6. Donato F, Zani C, Magoni M et al. Polychlorinated biphenyls and thyroid hormone serum concentrations among people living in a highly polluted area: a cross-sectional population-based study. *Environ Res.* 2008;108(3):380-6.
7. Chamacos studies, UC Berkeley School of Public Health. <https://cerch.berkeley.edu/research-programs/chamacos-studies>
8. De Sario M, Pasetto R, Vecchi S. et al. A scoping review of the epidemiological methods used to investigate the health effects of industrially contaminated sites. *Epidemiologia e prevenzione* 2018;42(5-6S1):59-68.
9. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Bmj* 1996;312(7023):71-72
10. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions <https://training.cochrane.org/handbook>
11. Hill A. The environment and disease: association or causation? *Journal of the Royal Society of Medicine* 2015;108.1:32-37.
12. PRISMA statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) <http://www.prisma-statement.org/>
13. Grudniewicz A, Moher D, Cobey KD, et al. Predatory journals: no definition, no defence. *Nature* 2019;576(7786):210-12.
14. Associazione Culturale pediatri. La newsletter pediatrica. <https://acp.it/it/category/editoria/quaderni-pagine/newsletter-pediatria>
15. Associazione Culturale pediatri. Ambiente e salute news. <https://acp.it/it/category/editoria/quaderni-pagine/ambiente-salute>.

Il contributo delle biotecnologie innovative human based per ottenere maggiore sicurezza nel campo dell'ecotossicologia per il paziente pediatrico: lo studio ecd mix risk.

The contribution of innovative human based biotechnologies to gain greater safety in the field of ecotoxicology for the pediatric patient: the ecd mix risk study.

GABRIELLA ERRICO

Centro Medico Sant'Anna, Lizzanello, Lecce, Italia

Per corrispondenza: gabriella.errico@libero.it

Riassunto

L'esposizione dei bambini ad inquinanti organici, pesticidi, metalli ed altre sostanze, la cui innocuità deve ancora essere dimostrata, è in aumento. Questo articolo esplora il contributo del progetto EDC Mix Risk all'aumento delle conoscenze biomediche per i pazienti pediatrici nel campo dell'eco-tossicologia.

I risultati di questo studio italiano pubblicati nel febbraio 2022 sulla prestigiosa e autorevole rivista scientifica internazionale *Science* concordano ampiamente con i dati epidemiologici che vedono i bambini particolarmente vulnerabili ai danni che colpiscono il sistema nervoso centrale in via di sviluppo a causa dell'esposizione ai pesticidi. Questo studio si basa principalmente sugli Organoidi cerebrali umani, che sono una biotecnologia innovativa ed incruenta basata sulla specifica biologia umana.

I risultati sottolineano la necessità di prendere in considerazione le miscele di inquinanti durante i test di autorizzazione delle sostanze chimiche e la valutazione del loro rischio specifico; inoltre forniscono un quadro integrativo per guidare strategie reali di valutazione del rischio. Infatti, oggi, la regolamentazione chimica è interamente basata sulla valutazione del rischio dei singoli composti, lasciando l'impatto nella vita reale delle miscele chimiche non esaminato e non regolamentato. Ciò è rilevante nella misura in cui l'esposizione cumulativa a più composti può essere associata a esiti avversi per la salute anche quando le concentrazioni delle singole sostanze chimiche scendono al di sotto della dose consentita. Inoltre, il contributo informativo alle conoscenze scientifiche in campo ecotossicologico fornito dagli organoidi cerebrali si è rivelato significativo e più efficiente nel tute-

lare la salute umana rispetto ai metodi storico-convenzionali basati sul modello animale.

Parole chiave: Biotecnologie innovative human based, ecotossicologia, danno cerebrale, prevenzione

Abstract

Children's exposure to toxicants such as organic pollutants, pesticides, metals, and other substances is increasing. Frequently children come into contact with a mix of different substances whose harmlessness has yet to be tested. This article explores the contribution made by the project EDC Mix Risk to increasing biomedical knowledge for pediatric patients in the field of Eco-Toxicology.

The results of this Italian study published in the prestigious and authoritative international scientific journal: Science in February 2022 broadly agree with the epidemiological data that see children particularly vulnerable to damage affecting the developing central nervous system due to exposure to pesticides. This study is mainly based on human brain Organoids (Minibrains), which are an innovative biotechnique based on specific human biology.

The results emphasize the need to take mixtures of pollutants into account during chemical testing and risk assessment and provide an integrative framework to guide real risk assessment strategies. In fact, nowadays, chemical regulation is entirely based on the risk assessment of individual compounds, leaving the real-life impact of chemical mixtures unexamined and unregulated. This is relevant insofar as cumulative exposure to multiple compounds may be associated with adverse health outcomes even when the concentrations of individual chemicals fall below the regulatory dose. Moreover, the informative contribution to scientific knowledge in the ecotoxicologic

field provided by cerebral organoids has proved to be significant and more efficient. aiming at protect the human health much better than historical-conventional methods, which relies on animal testing.

Keywords: *New Approach Methodologies, Ecotoxicology, Neural damage, Prevention*

■ Introduzione

L'esposizione in età pediatrica a sostanze tossiche come inquinanti organici, pesticidi, metalli ed altre sostanze è in costante aumento. Secondo il Report 2022 del World Wildlife Fund (WWF) a livello globale, circa un terzo dei prodotti agricoli è prodotto tramite l'uso sempre più diffuso di pesticidi che contaminano l'ambiente, le filiere alimentari, le falde acquifere ed anche noi stessi. L'Italia è al sesto posto nel mondo per l'utilizzo nella sua filiera agroalimentare di 114.000 tonnellate all'anno di circa 400 diverse sostanze la cui innocuità è tutta da dimostrare.

L'esposizione ai suddetti contaminanti ambientali non porta solo al rischio di sviluppare avvelenamenti acuti, qualora si superino le soglie consentite dalla normativa vigente, ma anche apre la strada a effetti avversi subdoli sulla salute a lungo termine come disfunzioni endocrinologiche o neurologiche¹.

È noto che soprattutto dal secondo dopoguerra ad oggi il lavoro umano è stato responsabile di un pervasivo inquinamento dell'aria, dell'acqua e del suolo. Nell'ambiente sono state rilasciate oltre 100.000 sostanze chimiche registrate, ma ancora oggi la reattività biologica di molti di questi contaminanti ambientali risulta sconosciuta. Ciò è dovuto ai limiti intrinseci delle analisi tossicologiche convenzionali. Sono state studiate le caratteristiche biologiche riferibili solo a un migliaio di contaminanti ambientali conosciuti e tra questi i più pericolosi sono stati denominati "Endocrine disrupting chemical" (EDC). Le Autorità Europee sono da tempo cosce di tali problematiche ed hanno emanato il Regolamento REACH il 1° giugno 2017 (REACH è l'acronimo inglese di Registrazione, Valutazione, Autorizzazione e Restrizione delle Sostanze chimiche)

Oggi la medicina clinica ha una diffusa esigenza di raggiungere un approccio metodologico più efficace nella prevenzione delle patologie neurodegenerative, in particolare i disturbi dello spettro autistico arrivano a colpire 1 bimbo ogni 80 nati (dati riferibili al 2018). Per raggiungere questo risultato occorre fare tesoro di tutte le conoscenze che si sono via via accumulate negli ultimi decenni nel campo della genetica, dell'epigenetica, della teoria dei sistemi complessi e delle "scienze...omiche". Questo retroterra scientifico interdisciplinare mette in evidenza il fatto che ogni specie vivente è caratterizzata da una propria ed unica traiettoria evolutiva per cui le somiglianze biologiche interspecie si perdono a livello dei meccanismi patogenetici fini. Quindi ogni specie vivente presenta una reattività biologica unica e specie-specifica rispetto agli stimoli esterni ed alle noxae patologiche. Ne consegue, quindi,

la necessità di aggiornare i metodi di ricerca preclinica storico-convenzionale, in gran parte basati sull'utilizzo del "modello animale", specie in campo tossicologico. Tali metodi di ricerca storico-convenzionali sono gravati da limiti molto importanti rappresentati dalla scarsa predittività e trasferibilità interspecifica dei risultati raggiunti^{2,3,4,5}. Per superare queste criticità, negli ultimi dieci anni sono state sviluppate nuove metodologie di ricerca biomedica preclinica: organ-on-chip e organoidi basati sulla specifica biologia umana. I seguenti metodi di ricerca innovativi sono stati denominati NAM, o New Approaches Methodologies e hanno riscontrato grande interesse nella comunità scientifica, raggiungendo più di 6000 pubblicazioni nel periodo 2015-2022.

Organ-on-chip (OOC) è un chip che ospita colture cellulari tridimensionali collegate da un microfluido che simula il sistema circolatorio. Questo chip emula le attività, la meccanica e la risposta fisiologica di interi organi o sistemi di organi, rappresentando così un modello in vitro di un organo artificiale⁶. Inoltre, gli OOCs potrebbero rivelarsi un utile strumento preclinico per lo screening della tossicità e dell'efficacia dei farmaci e potrebbero potenzialmente sostituire i modelli animali e supportare i risultati degli studi clinici di fase I e di fase II per lo sviluppo di farmaci^{7,8}. Al giorno d'oggi gli approcci OOC possono aiutare i ricercatori a prevedere meglio la tossicità dei farmaci immunoterapici contro il cancro e per contrastare altre patologie^{9,10,11,12,13,14,15,16} nonché possono essere utili per la modellazione della barriera ematoencefalica e le sue applicazioni in campo neurologico^{17,18} (figura 1).

Gli Organoidi sono una versione semplificata e miniaturizzata di un organo riprodotto in vitro in tre dimensioni che presenta caratteristiche microanatomiche realistiche. Sono creati da poche cellule tissutali, come cellule staminali embrionali o cellule staminali adulte pluripotenti che possono auto-organizzarsi in una coltura tridimensionale. Gli organoidi sono il risultato degli studi dei ricercatori H. Clevers e T. Sato e del Nobel per la Medicina 2012 giapponese Dr. S. Yamanaka. Partendo da cellule staminali adulte pluripotenti indotte (iPS) e utilizzando sistemi di stampa 3D, grazie al lavoro di questi ricercatori, è diventato possibile riprodurre in laboratorio diversi tessuti cellulari di origine umana in grado di produrre versioni in miniatura (circa 10.000

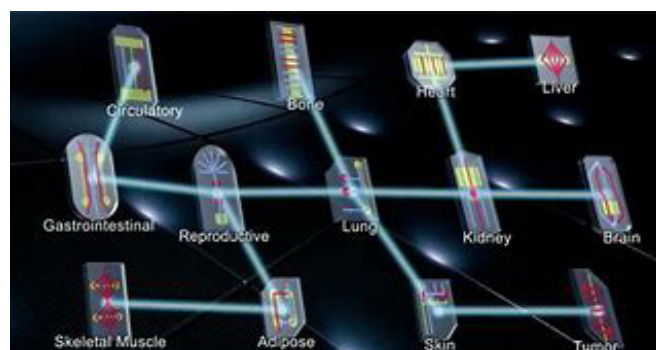


Figura 1: Organ on chip

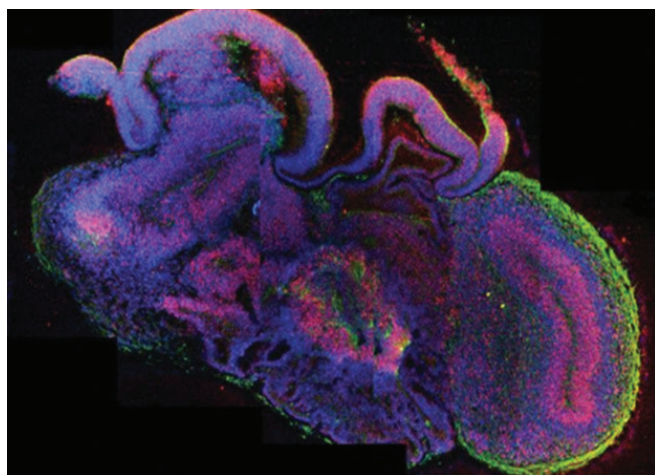


Figura 2: Organoide cerebrale

volte più piccole di tessuto originale) di tessuti specifici epatici, polmonari, intestinali, cerebrali, pancreatici, renali, cardiaci, nonché altri tessuti specifici correlati all'orecchio interno, alla lingua, ai denti, al seno, all'ipofisi, alla tiroide e alla prostata¹⁹, (Figura 2).

Obiettivo della revisione

Gli EDC sono composti che interferiscono con la regolazione ormonale fisiologica. Gli esseri umani sono pervasivamente esposti a molti EDC diversi e un numero crescente di prove indica che l'esposizione precoce a tali miscele può indurre anomalie nell'organismo umano che sono alla base di una maggiore suscettibilità alle malattie per tutta la durata della vita, compresi i disturbi dello sviluppo neurologico. La regolamentazione normativa delle sostanze chimiche è, tuttavia, interamente basata sulla valutazione del rischio dei singoli composti, permettendo così che l'impatto delle miscele chimiche non sia esaminato né realmente regolamentato. Ciò è rilevante nella misura in cui l'esposizione cumulativa a più composti può essere associata a esiti avversi per la salute anche quando le concentrazioni delle singole sostanze chimiche scendono al di sotto della dose soglia raccomandata dalla normativa vigente. A tal proposito non bisogna trascurare il fatto che le metodiche di analisi tossicologica convenzionale, basate principalmente sul modello murino, presentano gravi limitazioni nell'analisi della nocività di singole sostanze chimiche traslando in modo non preciso né ottimale i risultati nella nostra specie. Tuttavia, i valori soglia consentiti dalle normative in relazione all'impiego di sostanze chimiche si basano sui dati ricavati da queste metodiche, pertanto, la preoccupante ed estesa diffusione dei contaminanti ambientali e la sua documentata correlazione con i disturbi pediatrici del neurosviluppo richiede un aggiornamento ed una modernizzazione delle metodiche di analisi del rischio tossicologico ambientale, in quanto le metodiche convenzionali non sono soddisfacenti né in ambito diagnostico né in ambito preventivo.

Il progetto EDCMixRisk, i cui risultati sono stati pubblicati di recente su Science, ha dato una risposta precisa

all'esigenza di analizzare il potenziale tossico di mix di sostanze chimiche²⁰.

■ Dati salienti emersi dallo studio considerato

Gli organoidi cerebrali umani hanno offerto, per la prima volta, l'opportunità di sondare direttamente gli effetti molecolari di una miscela chimica sul tessuto cerebrale umano, in fasi corrispondenti a quelle osservate durante la gravidanza. I risultati ottenuti supportano il fatto che, anche a basse concentrazioni, la miscela interferisce direttamente sia con alcuni geni coinvolti nello sviluppo del cervello sia con altri legati all'autismo. I Ricercatori coinvolti nel progetto hanno esaminato i dati sull'esposizione chimica in un'ampia coorte di coppie umane madre-bambino e hanno identificato una serie di sostanze chimiche comuni che alterano il sistema endocrino. Gli autori hanno quindi dimostrato che una miscela di queste sostanze associata a ritardo del linguaggio negli esseri umani causa anomalie neurologiche in due modelli in vivo ed è in grado di provocare anomalie genetiche in organoidi cerebrali umani. Questo studio ha integrato le prove epidemiologiche relative al mix di interferenti endocrini con la comprensione dei suoi meccanismi d'azione, facendo luce su come il mix agisce sul cervello umano e su come può danneggiarne lo sviluppo. Gli organoidi cerebrali umani sono stati esposti a diverse concentrazioni del mix e l'impatto è stato misurato sia a livello di regolazione genica con esperimenti di trascrittomica, sia a livello cellulare con tecniche di microscopia, scoprendo che lo sviluppo dei neuroni veniva alterato e che la regolazione dell'ormone tiroideo è uno dei principali bersagli coinvolti. Nel dettaglio gli autori hanno identificato e testato una miscela EDC denominata MIX N associata ad esiti avversi del neurosviluppo nella coorte maternoinfantile dello studio ecotossicologico svedese denominato SELMA (Swedish Environmental Longitudinal, Mother and Child, Asthma, and Allergy) ed hanno integrato i dati epidemiologici con la tossicologia sperimentale e l'esposizione reale. La miscela comprende diversi ftalati, bisfenolo A (BPA) e composti perfluorurati (PFAS). Lo studio è stato condotto in tre fasi. Nella prima sono state seguite circa 2.000 donne, dall'inizio della gravidanza fino all'età scolare dei bambini, individuando un mix di sostanze chimiche nel sangue e nelle urine delle gestanti che si associa ad un conclamato ritardo nello sviluppo del linguaggio nei bambini all'età di 30 mesi. Successivamente, studi sperimentali su modelli animali ed organoidi cerebrali umani hanno permesso di identificare i bersagli molecolari attraverso i quali il mix di sostanze chimiche (anche a basse concentrazioni) altera la regolazione dei circuiti endocrini e dei geni coinvolti nell'autismo e nella disabilità intellettiva. Questi risultati sono stati quindi utilizzati per sviluppare metodi specifici di valutazione del rischio relativo alla miscela di sostanze.

I ricercatori hanno utilizzato la regressione della somma quantilica ponderata (WQS) per identificare le sostanze

chimiche associate al ritardo del linguaggio nei bambini e le hanno incluse in MIX N. MIX N è stato sintetizzato seguendo le proporzioni relative e le concentrazioni totali trovate nella coorte SELMA. Il mix riprodotto è stato quindi testato sia in modelli in vitro che in vivo. Negli organoidi cerebrali corticali tridimensionali differenziati dalle cellule staminali pluripotenti umane, l'analisi trascrittomiche ha mostrato che MIX N interferisce con i percorsi ormonali e disregola l'espressione genica ed i percorsi biologici che sono causalmente collegati ai disturbi dello spettro autistico. I dati degli esperimenti su *Xenopus laevis* e *Danio rerio*, modelli in vivo convalidati dall'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE), hanno confermato che l'alterazione della funzione tiroidea è uno dei punti chiave ed unificanti di vulnerabilità al MIX. Le relazioni dose-risposta risultanti sono state quindi utilizzate per stimare come valore soglia reale un punto di partenza (POD), che è la misura tossicologica per stimare la concentrazione ambientale del MIX senza effetti tossici rilevanti.

■ Opinione personale ed interpretazione dello studio considerato

Il progetto è stato in grado di rendere oggetto di analisi sperimentale l'associazione epidemiologica tra l'esposizione alle miscele e gli esiti sulla salute, definendo percorsi molecolari e risposte alla dose che potrebbero essere ricondotte alle effettive esposizioni umane e quindi tale studio è stato in grado di perfezionare le attuali pratiche di valutazione del rischio. A differenza degli studi precedenti incentrati su singoli composti, è stata identificata e testata una miscela EDC associata a esiti avversi sul neurosviluppo. Integrando prove sperimentali ed epidemiologiche, gli autori hanno correlato i disturbi dello sviluppo neurologico ad una miscela EDC in precedenza a torto ritenuta innocua, secondo le metodologie di ricerca tossicologica preclinica tradizionale. Grazie a queste nuove soglie di rischio definite sperimentalmente con biotecnologie innovative, basate sulla specifica biologia umana, è emerso che fino al 54% delle donne in gravidanza aveva subito un aumentato rischio di ritardo del linguaggio nel nascituro.

■ Conclusioni e prospettive per il futuro

I risultati di questo studio italiano sottolineano la necessità di prendere in considerazione le miscele durante i test di analisi di valutazione del rischio e forniscono un quadro integrativo per guidare le strategie per valutare il rischio reale e complessivo di esposizione a contaminanti ambientali. Inoltre, il contributo alle conoscenze scientifiche in campo ecotossicologico fornito dai NAM human based si è rivelato significativo e più efficiente nella tutela della salute umana rispetto ai precedenti metodi diagnostici storico-convenzionali in ambito tossicologico. Tali biotecnologie innovative, infatti, hanno messo in luce per la prima volta che il danno cerebrale nel paziente pediatrico può essere provocato da miscele di interferenti endocrini e che le miscele posseggono un potenziale tossicologico aggiunti-

vo rispetto alla tossicità propria della sostanza analizzata singolarmente. Occorrerebbe tener ben presente tale evidenza in ambito preventivo adeguando le soglie di sicurezza e proponendo aggiornamenti normativi in tema di salute pubblica.

Bibliografia

1. Helldén D, Andersson C, Nilsson M, et al. Climate change and child health: a scoping review and an expanded conceptual framework. *Lancet Planet Health* 2021; 5: e164-175.
2. Archibald K, Tsaioun K, Gerry Kenna J, et al. Better science for safer medicines: the human imperative. *J R Soc Med*. 2018 Dec; 111(12): 433-438. doi: 10.1177/0141076818812783
3. Baker M. 1500 scientists lift the lid on reproducibility. *Nature* 2016; 26: 533 (7604) 452-454
4. Pound P, Bracken MB. Is animal research sufficiently evidence based to be a cornerstone of biomedical research? *BMJ* 2014 DOI: 10.1136/bmj.g3387
5. Tsukamoto, T. (2016) Animal disease models for drug screening: the elephant in the room? *Drug Discov. Today* 21, 529-530
6. Baker M. Tissue models a living system on a chip. *Nature* 2011; 471: 661-665
7. Kasendra M, Luc R, Yin J, et al. Duodenum Intestine-Chip for pre-clinical drug assessment in a human relevant model *eLife* 2020; 9: e50135. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.50135>
8. Bavli D, Prill S, Ezra E, et al. Real time monitoring of metabolic function in liver-on-chip microdevices tracks the dynamics of mitochondrial dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: E2231-E2240
9. M. Ochoa de Olza. A promising platform for predicting toxicity. *eLife* 2021; 10: e73191 doi: 10.7554/eLife.73191
10. Barriale R, van der Meer AD, Park H, et al. Organ on chip recapitulates thrombosis induced by an anti CD154 monoclonal antibody: translational potential of advanced microengineered systems. *Clin Pharmacol Ther* 2018 ; 104 (6): 1240-1248
11. Prill S, Bavli D, Levy G, et al. Real time monitoring of oxygen uptake in hepatic bioreactor shows CYP450 independent mitochondrial toxicity of acetaminophen and amiodarone. *Arch Toxicol* 2016; 90 (5):1181-119 26.
12. Forsythe SD, Devarasetty M, Shupe T, et al. Environmental Toxin Screening Using Human-Derived 3D Bioengineered Liver and Cardiac Organoids. *Front Public Health*. 2018 Apr 16;6:103. doi: 10.3389/fpubh.2018.00103. eCollection 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5932352/>
13. Kasendra M, Luc R, Yin J, et al. Duodenum Intestine-Chip for preclinical drug assessment in a human relevant model *eLife* 2020;9:e50135. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.50135>
14. Herrmann K, Pistollato F, Stephens ML. Beyond the 3rs: Expanding the use of human-relevant replacement methods in biomedical research. *ALTEX Altern. Anim. Exp.* 2019; 36:343-352. doi: 10.14573/altex.1907031
15. Zietek T, Boomgaarden WAD, Rath E. Drug Screening, Oral Bioavailability and Regulatory Aspects: A Need for Human Organoids. *Pharmaceutics*. 2021 Aug; 13(8): 1280. Published online 2021 Aug 17. doi: 10.3390/pharmaceutics13081280
16. Cohen A, Ioannidis K, Ehrlich A, et al. Mechanism and reversal of drug-induced nephrotoxicity on a chip. *Sci Transl Med*. 2021 Feb 24; 13(582) eabd6299. Doi: 10.1126/scitranslmed. abd6299
17. Baofang C, Seung-Woo C. Blood-Brain-Barrier on chip for brain disease modeling and drug testing. *BMB Rep*. 2022 May 31; 55 (5): 213-2019. Doi: 10.5483/BMBRep2022.55.5.043.
18. Arlotta P, Adhya D, Belmonte M. Gene-edited brain organoids are unlocking the secrets of Autism. *Science* Feb 21,2022
19. Organogenesis in a Dish: Modeling Development and Disease using organoid technologies. M.A. Lancaster e J.A. Knoblich. *Science* 18 July 2014 vol 345 p 283
20. Caporale N, Leemans M, Birgerson L, Germain PL, Testa G. From cohorts to molecules: adverse impacts of endocrine disrupting mixtures. *Science* 18/02/22 Vol 375 issue 6582. doi: 10.1126/science. abe8244

Possibilità concrete per applicare i metodi senza animali per la valutazione tossicologica delle sostanze

Opportunities to use animal free methods for toxicological tests on chemical

COSTANZA ROVIDA

CAAT-EU (European Centre for Alternatives to Animal Tests)

Per corrispondenza: costanza.rovida@chimici.it

Riassunto

I metodi "alternativi" sono sostituiti dai Nuovi Approcci Metodologici (NAMs). Infatti, mentre in passato si cercavano metodi *in vitro* che fossero in grado di darci le stesse informazioni ottenute con animali, oggi si vuole cambiare completamente l'approccio concentrandosi sui reali meccanismi con cui le sostanze chimiche esercitano una eventuale azione tossica sull'organismo umano attraverso sistemi integrati complessi basati su organoidi umani e tessuti umani ricostituiti.

Nonostante ci sia consenso unanime nel riconoscere nei NAMs il futuro della tossicologia, la loro applicazione in ambito regolatorio risulta ancora abbastanza complessa. Il regolamento REACH è stato il primo a inserire ufficialmente la possibilità di usare metodi non convenzionali per la caratterizzazione tossicologica delle sostanze. L'allegato XI, descrive come adattare studi diversi per rispondere alle varie richieste descritte negli altri allegati che richiedono test tradizionali *in vivo*. Inoltre, il REACH ha stabilito che per le valutazioni di irritazioni occhi o pelle, e della sensibilizzazione cutanea i metodi *in vitro* validati debbano essere obbligatoriamente utilizzati prima di effettuare qualunque test *in vivo*.

A parte questo contributo importante, il REACH resta un regolamento che richiede numerosi test su animali. Sono stati contati 4.2 milioni di animali utilizzati unicamente per le valutazioni di tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione e dello sviluppo, e questo nonostante i numerosi limiti dei test *in vivo* che spesso non sono in grado di evidenziare particolari problemi alla salute umana. Quindi è di fondamentale importanza cambiare ed aprirsi a nuove tecnologie anche per ottenere una maggiore salvaguardia dell'uomo e dell'ambiente.

Parole chiave: REACH, NAMs, test *in vitro*, Tossicologia regolatoria

Abstract

The term "alternative methods" is now replaced by the New Approach Methodologies (NAMs). That's because in the past we usually looked for in vitro methods that could provide the same information that was gained through in vivo methods. Today, we aim to completely change the approach with a focus on the real biological mechanisms triggered by exogenous chemical substances through complex integrated systems based on human organoids and reconstructed human tissues. Even though there is consensus in considering NAMs as the future of toxicology, their use in the regulatory context is still difficult. REACH Regulation was the first legislative act to officially include the possibility of using non-conventional approach for risk assessment of chemicals. Annex XI describes how to adapt non-standard information to comply with the requests of the other REACH annexes that need traditional in vivo tests. In addition, within REACH the definition of skin/eye irritation and skin sensitisation should be performed with in vitro methods first. Beyond this important contribution, REACH remains a regulation demanding many new tests on vertebrate animals. A recent publication demonstrates that until now REACH has requested the use of 4.2 million animals only for the definition of the repeated dose toxicity, reproductive and developmental toxicity, in spite of the acknowledgement of the limits of the in vivo tests that are often not useful to define specific problems caused to human health by chemicals. Therefore, change of the approach in toxicology is of the utmost importance to protect the human health and the environment.

Keywords: REACH, New Approach Methodologies, *in vitro* testing, regulatory toxicology

■ Introduzione

Prima di analizzare le possibilità concrete per arrivare ad una valutazione tossicologica delle sostanze senza utilizzare animali vivi durante gli studi, è bene definire cosa si intende per metodi che storicamente sono chiamati “alternativi”. Questa terminologia è ormai superata, anche se ancora utilizzata soprattutto a livello regolatorio. Infatti non è corretto affermare che la ricerca è oggi rivolta a cercare metodi che diano le stesse informazioni che si ottengono usando animali, con metodologie che non ne usano. Oggi è più opportuno indicare queste tecniche come Nuovi Approcci Metodologici (NAMs), raggruppando in questo acronimo qualunque tecnologia, metodo approccio o loro combinazione e che può essere utilizzata per fornire informazioni circa le proprietà tossicologiche delle sostanze chimiche e per effettuare valutazioni di rischio, focalizzandosi sul reale meccanismo che queste sostanze possono esercitare sull'organismo umano. Questa nuova metodologia richiede approcci integrati IATA (Integrated Approaches to Testing and Assessment) in quanto la valutazione finale è data dalla somma di dati che riproducono i vari passaggi che si verificano nell'organismo umano per la presenza di una sostanza chimica. I NAMs possono comprendere metodi *in vitro* classici o modelli molto avanzati di culture cellulari in 3D o organoidi umani. I risultati sono combinati tenendo conto di come le sostanze sono assorbite e distribuite nell'organismo, del metabolismo che possono subire e della velocità di escrezione. A questo si aggiunge il contributo dell'intelligenza artificiale e dei sistemi computerizzati con un ruolo fondamentale per la corretta organizzazione delle informazioni e la costruzione di modelli *in silico* a supporto delle valutazioni tossicologiche delle sostanze.

■ Ruolo dei NAMs nella tossicologia regolatoria

Nonostante ci sia consenso unanime nel riconoscere nei NAMs il futuro della tossicologia, rimane aperta la discussione sulla definizione di NAMs. Mentre EFSA (European Food Safety Authority) afferma in modo esplicito che i NAMs non devono comprendere test su animali, ECHA (European Chemical Agency) considera come NAMs anche i test che utilizzano tecniche di genomica proteomica o altre tecnologie omics applicate a test convenzionali su animali. EPA (Environmental Protection Agency) fornisce una definizione generica includendo qualunque metodo che contribuisce a ridurre l'uso di animali per test tossicologici.

■ Richieste del REACH per la valutazione tossicologica delle sostanze

La necessità di sostituire i metodi tradizionali basati sulla somministrazione di sostanze su animali vivi è più che mai urgente. Nel 2006 nell'Unione Europea, il regolamento REACH (Registration Evaluation Authorisation and Restriction of Chemicals, Regolamento EC

1907/2006), stabilisce che la promozione dei metodi alternativi debba essere un principio fondante della Tossicologia. Lo stesso regolamento richiede però per la registrazione delle sostanze un numero molto alto di test su animali, con richieste che sono in aumento con gli ultimi aggiornamenti¹. Da quando il REACH è stato approvato, solo per valutazioni di tossicità a dosi ripetute, tossicità sullo sviluppo e sulla riproduzione, sono stati utilizzati 4,2 milioni di animali con un processo che di fatto è ancora in corso². Gli unici metodi che il REACH ufficialmente richiede *in vitro* prima che *in vivo*, riguardano l'irritazione oculare e sulla pelle e la sensibilizzazione cutanea.

Per l'irritazione si ricorre all'uso di modelli basati su tessuto umano ricostituito, con protocolli precisi per permettere la distinzione tra sostanze corrosive e irritanti. Per quanto riguarda l'irritazione oculare, è possibile testare le sostanze anche su cornea bovina o bulbi oculari di pollo, entrambi prelevati dopo l'uccisione dell'animale a scopo alimentare. Per la sensibilizzazione cutanea, la valutazione è più complessa perché necessita di più metodi in grado di mimare le varie fasi del processo di sensibilizzazione per poter affermare se una sostanza può indurre sensibilizzazione cutanea in caso di contatto ripetuto.

Per altri endpoint, non esistono ancora metodi senza animali accettati, come se i metodi tradizionali fossero davvero di aiuto nelle valutazioni. I metodi tradizionali si basano sulla somministrazione delle sostanze da testare agli animali, per lo più ratti, attraverso l'acqua che bevono o il cibo che mangiano. Un altro metodo molto comune per somministrare le sostanze è il gavage, in cui la sostanza da somministrare viene sciolta in una soluzione e inserita direttamente con una cannula attraverso l'esofago nello stomaco dell'animale. Gli studi per via inalatoria usano altri mezzi, ma altrettanto o maggiormente impattanti sul benessere dell'animale. Le dosi sono molto alte e se una sostanza non presenta tossicità di rilievo si arriva alla dose limite di 1g/kg somministrata giornalmente per un periodo variabile da 28 giorni a due anni, a seconda del tipo di studio. Per dare l'idea dell'invasività della procedura, in un metodo che è spesso richiesto per la tossicità sulla riproduzione, la linea guida ufficiale OECD 443, extended One Generation Reproductive Toxicity Study (EOGRTS)³, la sostanza viene somministrata tutti i giorni per 10 settimane a ratti maschi e femmine. Dopo l'accoppiamento, la somministrazione continua per le femmine per tutta la gravidanza e dopo il parto per tutta la durata dell'allattamento. Terminato lo svezzamento, si comincia a trattare i piccoli fino alla pubertà. Proviamo a pensare lo stesso trattamento applicato agli esseri umani anche con una sostanza semplice come può essere lo zucchero! Viste le dosi in gioco, si vedono praticamente sempre effetti sugli animali (come se ne vedrebbero sugli esseri umani), ma il rischio è che qualcosa che davvero è pericoloso possa non venire evidenziato, per non parlare del fatto che un metodo come quello appena descritto, utilizza dai 2000 ai 3000 ratti a sostanza testata per essere completato².

Il regolamento REACH prevede la possibilità di evitare nuovi test sugli animali come descritto nell'allegato XI. In particolare, si possono utilizzare dati provenienti da varie fonti combinandoli tra loro come Weight of Evidence oppure utilizzare predizioni fatte da sistemi computerizzati, i cosiddetti metodi in silico o QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship). In questo ambito, anche i metodi *in vitro* non completamente validati possono essere applicati. Oltre a queste, nell'allegato XI del REACH sono definiti il Read Across e il grouping che consistono nell'utilizzare un dato esistente su una sostanza per registrarne un'altra. Questa metodologia può essere sfruttata tra sostanze le cui proprietà chimico-fisiche, tossicologiche ed ecotossicologiche sono simili (read across) o seguono una variazione regolare e prevedibile (grouping) come conseguenza di una similarità della struttura chimica. Read across o grouping permettono di prevedere l'attività di una sostanza (target) partendo dai dati disponibili sulle altre sostanze simili (source). Nel caso del grouping, è importante identificare quale sostanza è più rappresentativa per eventualmente effettuare nuovi test. La procedura non è banale, perché è necessario caratterizzare molto bene sia la sostanza source che la sostanza target e verificare che davvero abbiano lo stesso comportamento nell'organismo, con la medesima cinetica. Le autorità chiedono anche di dare una stima dell'incertezza all'interno della relazione dettagliata che deve obbligatoriamente accompagnare queste valutazioni.

■ Limiti dei test in vivo

L'approccio tradizionale che viene ancora applicato praticamente nella quasi totalità dei casi, presenta parecchie problematiche che sarebbe urgente risolvere. Una valutazione completa per una sostanza impiega un minimo di 3 anni con costi di qualche milione di euro, con evidenti difficoltà visto l'elevato numero di sostanze chimiche in circolazione e la relativamente bassa capacità dei laboratori a far fronte alle richieste. Come se ciò non bastasse, bisogna anche riconoscere la bassa predittività dei test sugli animali, come dimostrato dal fatto che il 95% dei farmaci che risultano essere efficaci e sicuri quando testati sugli animali, vengono poi rifiutati perché si verifica un comportamento diverso sull'uomo. Tutto questo si verifica per la valutazione di normali sostanze chimiche, ma le difficoltà aumentano quando si richiede di caratterizzare materiali non convenzionali, come polimeri, nanoparticelle, o biomolecole, per cui i test sugli animali sono di ancora più difficile applicabilità. I test sugli animali sono stati forse utili in passato per spiegare alcuni meccanismi di base comuni a tutti i mammiferi o addirittura a tutti gli animali, ma difficilmente possono riprodurre malattie più complesse e che sono tipiche dell'essere umano.

■ Futuro della tossicologia regolatoria

Per superare i limiti dell'approccio tradizionale basato su test in vivo, è necessario affrontare il problema con soluzioni innovative. Siamo nel XXI secolo e oggi è pos-

sibile ricreare tutti gli organi umani partendo da una cellula adulta opportunamente riprogrammata. Questo ha generato diversi filoni di ricerca che coprono tutti i campi della biologia. Per quanto riguarda le valutazioni tossicologiche, è possibile testare le sostanze direttamente sull'organo interessato e capire quale possa essere l'effetto reale e le conseguenze che possono generare. Chiaramente la cosa non è così semplice e c'è ancora tanto da fare per poter arrivare a metodi completi, ma la strada è tracciata e i progressi evidenti.

Il principio che si cerca di seguire è quello degli Adverse Outcome Pathway (AOP): se una sostanza entra nell'organismo interagisce in un punto preciso, per esempio con un recettore o con un'altra proteina. Questo provoca conseguenze nella cellula in cui è avvenuto il contatto, con ripercussioni sul tessuto a cui quella cellula appartiene, all'organo e poi all'organismo intero. L'idea è quella di poter riprodurre in laboratorio tutti questi passaggi e identificare il tipo di perturbazione che una sostanza può fare e perdere l'eventuale effetto tossico (o benefico, in caso si stia studiando un farmaco). Per esempio, ci sono progressi importanti relativi allo sviluppo del nostro sistema nervoso e l'OECD, l'organizzazione per la Cooperazione e lo sviluppo economico responsabile della stesura di linee guida internazionalmente riconosciute, ha già pubblicato una linea guida per lo studio della tossicità sullo sviluppo neuronale attraverso i mini-brain, sistemi 3D che riproducono *in vitro* la funzionalità del cervello umano⁴.

■ Conclusioni

Da un punto di vista regolatorio ci sono due pulsioni: da una parte c'è la richiesta di spostare la tossicologia verso l'applicazione di metodi *in vitro* avanzati, ma all'opposto c'è una forte resistenza a lasciare i metodi tradizionali per fidarsi di tecnologie nuove e che richiedono un cambio radicale nell'approccio metodologico. Rimane però un dato di fatto, che è necessario cambiare ed aprirsi a nuove tecnologie anche per ottenere una maggiore salvaguardia dell'uomo e dell'ambiente. Questo però non deve portare a scelte affrettate e il rigore scientifico nelle valutazioni deve essere sempre il motore principale nelle scelte dei modelli da adottare. Con i nuovi sistemi, non si può eseguire un test e prendere il risultato, ma l'approccio deve essere globale e le conclusioni basate su una analisi integrata combinando vari dati ottenuti con metodi diversi.

Bibliografia

1. Rovida, C., Busquet, F., Leist, M. and Hartung T. (2023). REACH outnumbered! The future of REACH and animal numbers. ALTEX 40, 367-388. doi:10.14573/altex.2307121
2. Knight, J., Hartung, T. and Rovida, C. (2023). 4.2 million and counting... The animal toll for REACH systemic toxicity studies. ALTEX 40, 389-407. doi:10.14573/altex.2303201
3. OECD (2018), Test No. 443: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264185371-en>.
4. OECD (2023). Initial Recommendations on Evaluation of Data from the Developmental Neurotoxicity (DNT) In-Vitro Testing Battery Series on Testing and Assessment No. 377. ENV/CBC/MONO(2023)13. [https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO\(2023\)13/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO(2023)13/en/pdf)

Il piombo nelle munizioni da caccia: danno fisiologico e possibili soluzioni

Lead in hunting ammunition: physiological damage and possible solutions

Riassunto

Il recente divieto dell'uso nelle munizioni da caccia del piombo nelle zone umide, entrato in vigore in Unione Europea il 15.02.2023, ha riportato l'attenzione sulla tossicità di questo metallo, nota sin dall'antichità per produrre il Saturnismo, intossicazione da bioaccumulo per ingestione di piombo, il nome deriva dallo "zucchero di saturno" o diacetato di piombo usato per addolcire il vino già in epoca romana. Nonostante fosse noto l'effetto esiziale di questo metallo sulla salute, solo recentemente sono stati dimostrati anche gli effetti di un'esposizione prolungata nel tempo a dosi modeste. L'esposizione al piombo produce danni sistemici in tessuti, organi e sistemi, in particolare durante l'ontogenesi dei feti e lo sviluppo di bambini e adolescenti. Parimenti, ricerche recenti mostrano come sia tutt'altro che trascurabile l'effetto dell'assunzione di piombo da parte delle persone che si nutrono di selvaggina, poiché le carni delle prede uccise con munizioni da caccia al piombo risultano spesso contaminate da questo metallo fino a valori misurati di 18.3 mg/kg, che persiste a lungo nella catena alimentare e nell'ambiente. Le munizioni al piombo rappresentano inoltre un pericolo sia per gli uccelli acquatici, che assumono il piombo da paludi e acquitrini, sia per i predatori, che si cibano di prede contaminate dal piombo delle munizioni. Le evidenze scientifiche suggeriscono l'abolizione totale del piombo nelle munizioni. Tuttavia, ciò provoca polemiche in nome della tradizione di una pratica ricreativa, la caccia, che può divenire una incoercibile dipendenza.

Parole chiave: munizioni al piombo, caccia, dipendenza

Abstract

The recent ban on the use of lead in wet-land hunting ammunition, which came into force in the European Union on 2023, February 15th, has brought attention to the toxicity of this metal, known since ancient times to produce Saturnism, intoxication from bioaccumulation due to ingestion of lead, the name derives from "Saturn sugar" or lead diacetate used to sweeten wine already in Roman times. Although the fatal effect of this metal on health was known, only recently have the effects of prolonged exposure to modest doses been demonstrated. Lead exposure produces systemic damage in various organs and systems, particularly during the ontogeny of fetuses and the development of children and adolescents. Likewise, recent research shows that the effect of lead intake by people who eat game is anything but negligible, since the meat of prey produced with lead hunting enhancement is often contaminated by this metal up to measured values of 18.3 mg/kg, which persist for a long time in the food chain and in the environment. Lead ammunition also represents a danger both for aquatic birds, which take lead from swamps and marshes, and for predators, which feed on prey contaminated by the lead in the ammunition. Scientific evidence suggests the total abolition of lead in ammunition. However, this causes controversy in the name of the tradition of a recreational practice, hunting, which can become an irrepressible addiction.

Keywords: lead ammunition, hunting, addiction.

■ Introduzione

Dopo un lungo iter lo scorso 15.02.2023 è entrato in vigore il Regolamento (UE) 2021/57 della Commissione Europea del 25.01.2021 che armonizza le normative dei vari Paesi dell'Unione e vie-

UGO CORRIERI*

ANDREA MAZZATENTA**

*medico psichiatra - ISDE Italia | Associazione Medici per l'Ambiente

**Fisiologo – Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche Università "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara

Per corrispondenza:
ugocorrieri@gmail.com
andrea.mazzatenta@unich.it

ta di utilizzare munizioni al piombo per chi caccia all'interno o in prossimità di zone umide. La norma si è resa necessaria per arginare la diffusione della mortalità degli uccelli selvatici per Saturnismo. Il piombo, inoltre, immesso in natura con l'esplosione delle munizioni, si accumula nel terreno, entra nel ciclo dell'acqua e nella catena alimentare risultando esiziale per gli ecosistemi, la biodiversità e la salute umana.

■ Il danno ambientale e alla salute da piombo

L'ambiente, che comprende gli ecosistemi e la biodiversità, è essenziale per la salvaguardia della salute, bene prioritario e diritto fondamentale dell'individuo, nonché interesse dell'intera collettività. Ogni preesistenza naturale all'interno del territorio, dalla flora alla fauna, concorre a costituire l'ambiente in cui vive e agisce l'uomo ed è bene prezioso da tutelare. L'ambiente è un bene immateriale unitario, sebbene costituito da diverse componenti tangibili, di conseguenza ogni singola componente può costituire separatamente o isolatamente l'ambiente, dal momento che ogni singola componente è riconducibile ad un'unica unità omeostaticamente connessa e interdipendente. Secondo il concetto biologico di ecosistema, tutte le componenti biotiche e abiotiche sono interconnesse per il mantenimento dell'omeostasi fisiologica dello stesso. L'ambiente necessita che tutte le componenti permangano in forma di equilibrio dinamico, omeostasi, ovvero che le oscillazioni siano mantenute all'interno di intervalli di tolleranza. Esso, pur essendo disponibile in varie forme e diversi modi, biodiversità, non perde la sua natura e la sua sostanza di bene unitario, fisiologicamente inscindibile dalle sue singole componenti: di conseguenza ogni singola componente è bene ambiente ed ha un ruolo ecologico e omeostatico all'interno dell'ambiente¹. Ciò premesso, per danno ambientale è da intendere qualsiasi modificazione della componente abiotica e biotica indotta da uno o più eventi in nesso diretto o indiretto, concatenati o meno, singoli o ripetuti (sommazione) nel tempo e nello spazio. Il danno ambientale può essere puro, ossia non collegabile alla lesione di una risorsa, oppure può essere rivolto ad una delle sue componenti ecosistemiche e/o di biodiversità, inclusa quella agraria, la flora e la fauna. In questo secondo caso può altresì suddividersi in diretto o indiretto. La forma di danno ambientale più semplice da comprendere è quello diretto, quale uno sversamento di una sostanza inquinante o tossica; ad esempio, il piombo nella matrice ambientale ha effetto diretto contaminandola, inquinandola e/o rendendola tossica; nonché agisce direttamente sulla biodiversità, cioè sugli organismi che vivono a contatto della matrice inquinata, mediante contaminazione, intossicazione o avvelenamento. Il danno ambientale indiretto è più complesso, sono note diverse forme, ad esempio la contaminazione con bioaccumulo². Nel caso del piombo il danno ambientale indiretto è subdolo, celato nella biodiversità della matrice ambientale, cagiona il Saturnismo alle specie ai vertici della catena alimentare. Il

piombo disperso nel suolo penetra nella catena trofica. I colpi allo sparo sfregano contro la canna del fucile formando una polvere sottile di piombo che viene rapidamente alterata e trasformata in composti reattivi quando ricade sul terreno. Il piombo si concentra nei tessuti e organi bersaglio e contamina le carni animali. Le munizioni, oltre al piombo, contengono in varie proporzioni altri metalli tossici come antimonio, stagno, arsenico, rame, bismuto, nichel, zinco e zolfo. Studi condotti in diverse realtà ambientali mostrano come i colpi (pallini o proiettili) si concentrano nei primi centimetri di profondità del terreno³. Una volta nel terreno il piombo a contatto con l'aria, l'acqua e le diverse componenti del suolo, tende ad alterarsi ossidandosi e i composti prodotti si disciolgono, liberando cationi bivalenti Pb^{2+} solubili. Il piombo in questa forma ionica entra in soluzione associandosi alla materia organica, è assorbito dalle radici delle piante e dalla microfauna, entra così nella catena alimentare e qui si concentra magnificando il suo assorbimento, producendo bioaccumulo. Le conseguenze sulla salute sono note, riconducibili ad intossicazione acuta oppure ad intossicazione cronica. Nell'intossicazione acuta si manifestano rapidamente sintomi evidenti che in genere comportano un peggioramento del quadro clinico fino a causare coma e morte. Nell'intossicazione cronica gli effetti sono legati ad una bassa esposizione protratta per lunghi periodi, da mesi ad anni, determina danni rilevanti all'organismo visibili solo dopo molto tempo.

■ La tossicità del piombo

Il principale motivo per cui questo metallo risulta tossico per gli organismi animali e vegetali è dovuto alle modalità con cui interagisce con i processi vitali. Il piombo normalmente non è presente all'interno di cellule e tessuti, ma può superare le barriere difensive che ostacolano la penetrazione delle sostanze estranee utilizzando le stesse vie seguite dal calcio, chimicamente affine che, al contrario, è un elemento fondamentale per tutti gli esseri viventi⁴. Una volta penetrato nelle cellule, il piombo causa disordini metabolici che provocano effetti su diversi apparati: nervoso, respiratorio, escretore, digerente, circolatorio, endocrino; sembra collegato anche all'insorgenza di forme neoplastiche^{5,6}. Negli uomini adulti generalmente viene assorbito dal 3 al 15% del quantitativo ingerito, mentre nei bambini l'assorbimento può raggiungere il 50%. Queste percentuali possono aumentare in fase di digiuno, in carenza di calcio, oppure in condizioni di stress, come nel caso di malattie, ferite o gravidanza^{7,8}. Nei mammiferi il tasso di assorbimento può variare fino ad oltre il 20% nel caso di ingestione⁹. Stime sulla dispersione del piombo da attività venatoria sul territorio nazionale sono di 25.000 tonnellate anno¹⁰ e in particolare nel bresciano per la sola stagione venatoria 2005/2006 è stato calcolato essere tra le 40 e le 60t di piombo¹¹. Rapportato ad oggi il calcolo è una sottostima, sia per l'aumento esponenziale della caccia tradizionale al cinghiale che delle varie forme di selezione e controllo dove si impiega

munizionamento pesante. Conseguentemente il danno all'ambiente sotto forma di inquinamento da piombo è importante.

■ Il piombo negli animali e nell'uomo

Gli animali possono assumere il piombo delle munizioni da caccia per ingestione diretta dei pallini dispersi nell'ambiente e per ingestione di carni che hanno concentrazioni di piombo nei loro tessuti. Ad esempio, studi tossicologici sui rapaci, che sono predatori quali l'aquila, o scavenger come l'avvoltoio, risulta che la maggior parte ha nei tessuti concentrazioni di piombo indicative di avvelenamento acuto o comunque superiori al normale (Fig.1.)^{12,13,14}. L'ingestione di carne contaminata costituisce un serio rischio sanitario anche per l'uomo; è possibile realizzare la quantificazione all'interno delle carni degli animali destinati al consumo umano. È importante considerare che i proiettili a seguito dell'impatto con il corpo dell'animale generalmente si frammentano. Le schegge di piombo contaminano le carni anche ad una notevole distanza dal foro di ingresso seguendo un andamento di dispersione a forma di cono. Inoltre, la distribuzione dei frammenti metallici nel corpo dell'animale non è omogenea, ma dipende da vari fattori quali la distanza di tiro, il punto di penetrazione nei tessuti, l'eventuale impatto del proiettile contro le ossa, ecc. La concentrazione del piombo è particolarmente elevata attorno al punto di ingresso e lungo tutto il cono di di-

spersione del colpo. Spesso questi tessuti non vengono scartati, ma utilizzati per la preparazione di insaccati, stufati o sughi¹⁵. Studi condotti su carne confezionata di ungulati, con metodi chimico-merceologici e tecniche di imaging, hanno permesso di rinvenire frammenti di munizioni dal 59%¹⁶ all'80%¹⁷ delle confezioni. Questi dati dimostrano come le carni di ungulati sono contaminate da elevati quantitativi di piombo che sono misurabili e il loro consumo determina rischio concreto di assumere piombo.

L'evidenza scientifica¹⁸ ha portato l'agenzia americana Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ad abbassare più volte la soglia dei livelli di sicurezza del piombo nel sangue nei bambini ad esempio nel 2013 la CDC ha ridotto i livelli di sicurezza da 10 microgrammi per decilitro ($\mu\text{g}/\text{dL}$) a 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$; successivamente il 28 ottobre 2021, ha ulteriormente abbassato la soglia a 3,5 $\mu\text{g}/\text{dL}$, soglia che si basa sul 97,5° percentile dei livelli di piombo nella popolazione di riferimento, costituita dai bambini americani tra 1 e 5 anni. L'agenzia europea European Chemicals Agency (ECHA) è ancora più conservativa sancendo che non è possibile fissare alcuna soglia minima, per cui qualsiasi esposizione costituisce un rischio.

■ Conclusioni

Il rischio concreto per la salute umana, ampiamente dimostrato dai lavori scientifici, rende anacronistica ogni giustificazione all'utilizzo del piombo nei munizionamenti. Tuttavia, nel nostro paese sussiste una resistenza, in nome della "tradizione" della caccia, all'applicazione della norma europea (per cui la Commissione europea ha recentemente chiesto chiarimenti all'Italia per infrazione multipla delle Direttive Habitat e Uccelli). Riguardo alla "tradizione", possiamo infine chiederci che cosa abbia in comune la caccia storica dei nostri antenati, armati di lance e mirata a procurarsi il cibo, con quella "high tech" praticata oggi a scopo ricreativo. Verosimilmente, entrambe dipendono da motivazioni pro-

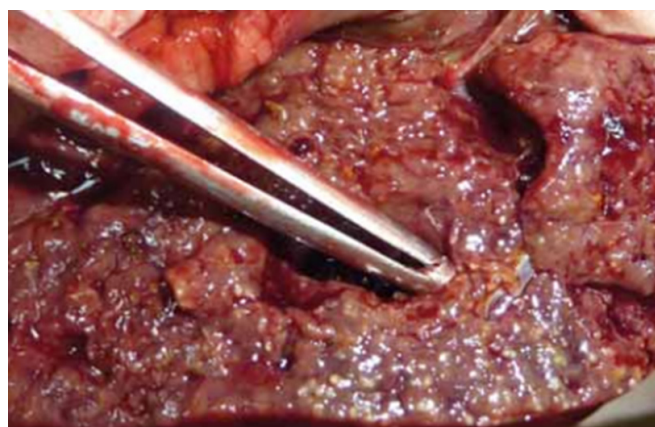
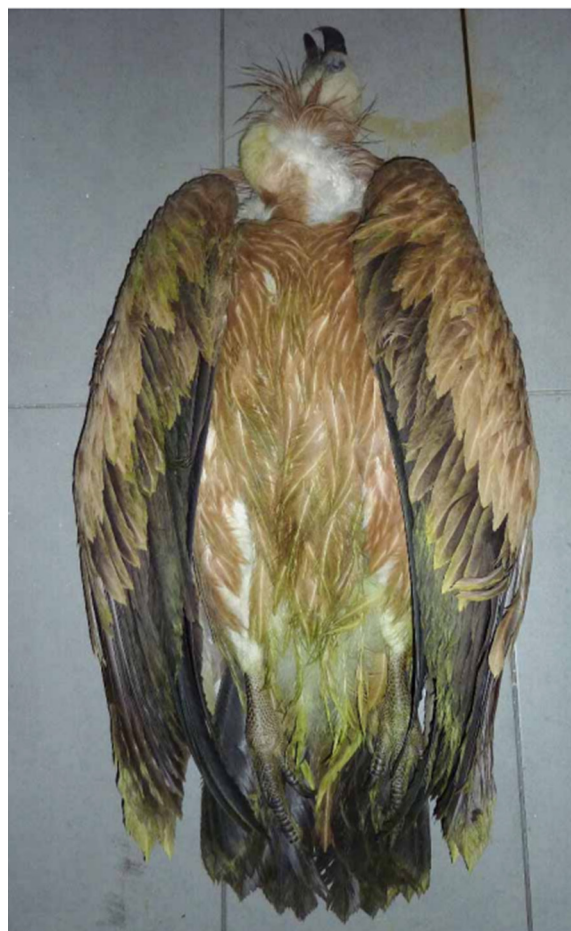


Fig. 1. A sinistra, carcassa di Griffone affetto da saturnismo, il colore verdastro del piumaggio è causato dalla biliverdinuria secondaria al danno epatico. A destra, il fegato con lesioni piogranulomatose diffuse in tutto il parenchima di probabile eziologia batterica (foto S. Pesaro, modificato da ISPRA - 2012).

fonde, che le neuroscienze mostrano legate a circuiti emotivi cerebrali sottocorticali, alla base della vita, che da migliaia di anni condizionano i nostri comportamenti¹⁹. In questi circuiti emotivi di base l'attività neurale produce neurotrasmettitori e neuromodulatori che forniscono una fortissima spinta vitale, costringendoci a ripetere per tutta la vita quei comportamenti che sono fondamentali per la nostra esistenza, quali procurarci il cibo e mangiare, dormire, esplicare attività riproduttiva, difendere sé e la propria famiglia: le cosiddette "dipendenze fisiologiche".

Queste strutture nervose arcaiche possono tuttavia implementare anche altri comportamenti, privi di utilità biologica, quali ad esempio il gioco d'azzardo problematico o un uso compulsivo del telefonino: attività inizialmente neutre che però, "agganciandosi" ai circuiti emotivi di base del nostro cervello, in particolare al circuito detto della "ricerca" o del "piacere", portano all'attribuzione artificiale di nuovi valori a quel comportamento, la cui ripetizione viene a essere anch'essa "fondamentale" per la nostra vita, instaurandosi in tal modo una dipendenza comportamentale patologica. Allo stesso modo la caccia moderna ricreativa o "sportiva", che non ha più le finalità e le modalità dei nostri antenati, almeno in una parte dei cacciatori produce un comportamento compulsivo di dipendenza caratterizzato dal "craving": cioè dal desiderio irresistibile, incontrollabile e irrefrenabile di ripetere l'attuazione del comportamento, in questo caso continuare a cacciare. Qualora il desiderio non venga soddisfatto si ha una intensa sofferenza, per cui il "craving" origina contemporaneamente dalla necessità di interrompere il forte malessere, dal desiderio di provare piacere ed ha lo scopo di ricompattare l'unità psicofisica della persona. Effetti potentissimi per cui il soggetto, essendosi creato un meccanismo di dipendenza comportamentale patologica, non può fare a meno di ripetere il comportamento della caccia, divenuto importante come il cibo o la riproduzione. Occorrerebbe valutare come implementare comportamenti e soluzioni alternativi, considerate anche le evidenze scientifiche della somiglianza delle emozioni tra noi e gli esseri che cacciamo: a partire dalle osservazioni di Darwin²⁰ fino alle attuali neuroscienze^{21,22} che mostrano come umani e mammiferi possiedano lo stesso cervello emotivo, definito "Paleomammaliano" (Diencefalo e Sistema Limbico) e alle recenti scoperte negli uccelli di circuiti cerebrali che hanno sorprendenti corrispondenze²³ col cervello dei mammiferi, oltre che un numero maggiore di neuroni a più alta efficienza^{24,25}.

Bibliografia

- Mazzatenta A (2021a). "Emergenza cinghiali": danno ambientale, agrario ed economico. Relazione per Commissione Agricoltura del Senato della Repubblica Italiana. 20.04.2021.
- Mazzatenta A (2021b). "Emergenza cinghiali": danno ambientale, agrario ed economico. Relazione per Commissione Agricoltura della Camera dei deputati della Repubblica Italiana. 20.10.2021.
- Bianchi N et al. (2011). Ecotoxicological study on lead shot from hunting in the Padule di Fucecchio marsh (Tuscany, Italy). *Chemistry and Ecology*, 27 (Supplement 2): 153-166.
- Kumar A, Kumar ACP, Chaturvedi AK, Shabnam AA, Subrahmanyam G, Mondal R, Gupta DK, Malyan SK, Kumar S, Khan S, Yadav KK. Lead Toxicity: Health Hazards, Influence on Food Chain, and Sustainable Remediation Approaches. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 25;17(7):2179.
- Rocha A, Trujillo KA. Neurotoxicity of low-level lead exposure: History, mechanisms of action, and behavioral effects in humans and preclinical models. *Neurotoxicology*. 2019 Jul;73:58-80.
- He L, Chen Z, Dai B, Li G, Zhu G. Low-level lead exposure and cardiovascular disease: the roles of telomere shortening and lipid disturbance. *J Toxicol Sci*. 2018;43(11):623-630. doi: 10.2131/jts.43.623.
- Pokras M & Kneeland MR (2009). Understanding Lead Uptake and Effects across Species Lines: A Conservation Medicine Based Approach. In: Watson R. T., M. Fuller, M. Pokras, W. G. H. (eds.), *Ingestion of Lead from Spent Ammunition: Implications for Wildlife and Humans*. The Peregrine Fund, Boise, Idaho, USA: 7-22.
- Verbrugge et al. (2009). Human Exposure to Lead from Ammunition in the Circumpolar North. In: Watson R. T., M. Fuller, M. Pokras, W. G. H. (eds.), *Ingestion of Lead from Spent Ammunition: Implications for Wildlife and Humans*. The Peregrine Fund, Boise, Idaho, USA: 126-135.
- Ma W. (1996). Lead in Mammals. In: Beyer, W. N., G. H. Heinz, A. W. Redmon (eds.), *Environmental Contaminants in Wildlife: Interpreting Tissue Concentrations*. SETAC, Special Publication Series, CRC Lewis Publishers, Boca Raton, pp. 281-296.
- Consiglio C (1990). Una critica scientifica della caccia. Diana e Minerva. Edizioni Borla, Roma.
- ISPRA (2012). Il piombo nelle munizioni da caccia: problematiche e possibile soluzione. Rapporto ISPRA 158.
- Bassi E., Facchetti R., Ferloni M., Pastorino A., Bianchi A., Fedrizzi G., Bertolotti I., Andreotti A. Lead contamination in tissues of large avian scavengers in south-central Europe. In: *Science of The Total Environment*, Vol. 778, 15 July 2021, 146130.
- Andreotti A., Borghesi F., Aradis A. Lead ammunition residues in the meat of hunted woodcock: A potential health risk to consumers. *Ital. J. Anim. Sci*. 2016;15:22-29.
- Burger J. A risk assessment for lead in birds. *J Toxicol Environ Health*. 1995 Aug;45(4):369-96.
- Lenti A, Menozzi A, Fedrizzi G, Menotta S, Lemmi T, Galletti G, Serventi P, Bertini S. Lead Levels in Wild Boar Meat Sauce (Ragu) Sold on the Italian Market. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 10;18(8):3989.
- Cornatzer WE, Fogarty EF, Cornatzer EW (2009). Qualitative and Quantitative Detection of Lead Bullet Fragments in Random Venison Packages Donated to the Community Action Food Centers of North Dakota, 2007. In Watson R. T., M. Fuller, M. Pokras, W. G. Hunt (eds.), *Ingestion of Lead from Spent Ammunition: Implications for Wildlife and Humans*. The Peregrine Fund, Boise, Idaho, USA: 154-156.
- Hunt WG, Watson RT, Oaks JL, Parish CN, Burnham KK, et al. (2009) Lead Bullet Fragments in Venison from Rifle-Killed Deer: Potential for Human Dietary Exposure. 4(4).
- Wigg NR. Low-level lead exposure and children. *J Paediatr Child Health*. 2001 Oct;37(5):423-5
- Corrieri U., La caccia oggi è una dipendenza patologica? In: *Mission* n. 55, XV, pagg. 36-39. Franco Angeli Editore, Milano, 2021.
- Darwin C (1872) L'espressione delle emozioni nell'uomo e negli animali. Bollati-Boringhieri riproduzione 2012
- Mac Lean P., *Evoluzione del cervello e comportamento umano*. Studi sul cervello trino. Einaudi, Torino, 1984
- Mac Lean P. *The Triune Brain in Evolution: Role in Paleocerebral Functions*. Book News, Inc. Portland, Or. (USA), 1990.
- Stacho M., Herold C., Rook N., Wagner H., Axer M., Amunts K., Gunturkun O. A cortex-like canonical circuit in the avian forebrain. *Sci*, 2020. Vol. 369, 6511, doi:10.1126/science.abc5534
- Olkowicz S., Kocourek M., Lučan R.K., Porteš M., Fitch W.T., Herculano-Houzel S., Němec P., Lučan R.K., Porteš M., Fitch W.T. et al. Birds have primate-like numbers of neurons in the forebrain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016; 113: 7255-7260 USA.
- Von Eugen K., Endepols H., Drzezga A., Gunturkun O., Backes H., Strockens F. Avian neurons consume three times less glucose than mammalian neurons. *Current Biology*, 2022; Vol. 32, 19: 4306-4313

Gli effetti della crisi del clima sulla nostra vita. Che fare?

The effects of the climate crisis on our lives. What can be done?

Riassunto

L'inquinamento atmosferico ed il cambiamento climatico sono due facce della stessa medaglia e sono causa di un numero elevato di casi di mortalità, malattia e disabilità evitabili. Essi richiedono, pertanto, un approccio comune sia perché gran parte delle emissioni che causano entrambi i problemi provengono dalle stesse fonti (soprattutto combustione di combustibili fossili) sia perché i due fenomeni si potenziano a vicenda, con effetti addizionali sulla salute. Infatti sia l'aumento delle temperature conseguente al cambiamento climatico sia l'inquinamento atmosferico hanno effetti sistemici che non risparmiano nessun organo e apparato.

I dati disponibili, le stime e le proiezioni corroborano la previsione di un incremento esponenziale degli eventi estremi causati dal cambiamento climatico e di conseguenza una crescita della mortalità e dei danni alla salute e al benessere degli esseri umani.

Nessun sistema di adattamento sarà in grado di arginare rischi sistemici che potrebbero innescarsi a cascata trasformandosi in vere e proprie catastrofi, se non si intraprendono quelle misure che gli organismi sanitari suggeriscono ormai da decine di anni.

È necessario che le misure, per essere efficaci, agiscano al contempo sull'inquinamento, sul cambiamento climatico e sulla perdita di biodiversità, in quanto questi fenomeni sono strettamente collegati tra loro.

Il controllo dell'inquinamento è altamente conveniente perché ha un alto potenziale di mitigazione anche per gli effetti di altre minacce, producendo così un doppio o addirittura triplo vantaggio.

Dunque la dimensione sanitaria deve essere il fattore chiave nella scelta delle azioni e deve entrare in tutti i piani e programmi, tra questi in primis la

transizione dalle fonti fossili a quelle rinnovabili.

Parole chiave: clima, salute, inquinamento, co-benefici

Abstract

Air pollution and climate change are two sides of the same coin, causing large numbers of avoidable deaths, illnesses, and disabilities. They therefore require a common approach, both because many of the emissions that cause both problems come from the same sources (mainly the burning of fossil fuels), and because the two phenomena reinforce each other with additional health effects. Both rising temperatures due to climate change and air pollution have systemic effects that spare no organ or apparatus.

Available data, estimates, and projections support the prediction of an exponential increase in extreme events caused by climate change, and consequently an increase in mortality and damage to human health and well-being.

No adaptation system will be able to contain systemic risks that could cascade into full-blown catastrophes unless we take the measures that health organizations have been proposing for dozens of years. To be effective, action must be taken simultaneously because pollution, climate change, and biodiversity loss are closely linked.

Pollution control is highly cost-effective because it has a high potential to mitigate the effects of other threats as well, thus providing a double or even triple benefit.

Therefore, the health dimension must be the key factor in the choice of actions and must be integrated into all plans and programs, including the transition from fossil to renewable energy sources.

Keywords: climate, health, pollution, co-benefits

MARIA GRAZIA PETRONIO

Vicepresidente International Society of Doctors for Environment ISDE-Italia
Medico specialista in Igiene e Medicina preventiva, Epidemiologia e Sanità pubblica e Nefrologia.
Già Direttore ff UOC Igiene e Sanità Pubblica
Az.USL Toscana Centro e Commissario CT VIA-VAS
Ministero Ambiente

Per corrispondenza: mariag.petronio@gmail.com

■ Introduzione

Il riscaldamento del pianeta è il problema dominante che la specie umana deve affrontare immediatamente se non vuole estinguersi. Già allo stato attuale costituisce la principale minaccia per la salute e l'incolumità delle persone e tutti gli esperti concordano sul fatto che gli eventi estremi, conseguenti al riscaldamento, saranno sempre più frequenti e di maggiore intensità. Per quello che ne sappiamo potremmo essere l'unica forma vivente nell'universo e non siamo stati in grado di conservare quelle condizioni che si sono create per una serie di combinazioni casuali durate milioni di anni -che potrebbero non ripetersi mai più- e che hanno generato gli esseri viventi: i vegetali, gli animali e l'uomo. Le profonde modificazioni di quelle condizioni ambientali di supporto alla vita, avvenute negli ultimi 100 anni, sono il risultato di una forma di "sviluppo" del tutto irrazionale, in quanto non ha tenuto conto che per vivere abbiamo bisogno dell'acqua, dell'aria e del suolo con determinate caratteristiche, mentre non sarà più possibile vivere, anche se possederemo miliardi di oggetti, se l'acqua, l'aria e il suolo non saranno più buoni rispettivamente da bere, da respirare e per produrre alimenti sani.

Tutte le matrici ambientali sono oggi inquinate e questo porta malattia e morte. Gli stessi fattori che inquinano le nostre matrici vitali (traffico, agricoltura intensiva, fabbriche, smaltimento dei rifiuti, uso di combustibili fossili) determinano anche la crisi del clima per cui è quasi impossibile scindere gli effetti sulla salute dell'inquinamento da quelli del cambiamento climatico.

■ Effetti del cambiamento climatico sulla salute

Studi sempre più accurati svelano drammaticamente gli effetti diretti del riscaldamento globale sulla salute. Nel 2019 è stato registrato un record di 345.000 decessi nelle persone over 65 (80% in più rispetto alla media del periodo 2000-05) e la regione europea OMS è stata quella maggiormente colpita, con quasi 108.000 decessi attribuibili all'esposizione al calore nel 2019¹.

Si stima che il caldo record dell'estate 2022 abbia causato in Europa più di 61.000 morti tra il 30 maggio e il 4 settembre, l'Italia è il Paese con più morti (18.010) seguito da Spagna (11.324) e Germania (8.173)².

Gli effetti del cambiamento climatico sono diretti in quanto aumenta l'esposizione delle persone al calore. Le popolazioni vulnerabili hanno subito un aumento dell'esposizione alle ondate di caldo, nel periodo 2012-2021 rispetto alla media del periodo 1986-2005, pari a 600 milioni di giorni-persona in più per i bambini di età inferiore a 1 anno e a 3,1 miliardi di giorni-persona in più per gli adulti di età superiore a 65 anni.

Le morti legate al caldo sono aumentate del 68% tra il 2000-2004 e il 2017-2021, un bilancio esacerbato dalla confluenza della pandemia di COVID-19³.

Gli incrementi di mortalità rilevati durante le ondate di calore sono attribuibili a cause respiratorie, cerebrovascolari, circolatorie, malattie ischemiche, e si verificano

con una latenza breve (0-3 giorni) rispetto all'ondata di calore. All'interno delle aree urbane, inoltre, si verifica il fenomeno della cosiddetta "isola di calore" con temperature ancora più alte rispetto alle circostanti aree rurali e con effetti che vanno dal discomfort, al colpo di calore, all'aumento di mortalità. L'aumento di temperatura (T) in aree urbane comporta anche una riduzione documentata di attività fisica che a sua volta peggiora lo stato di salute.

Altri effetti dell'esposizione a temperature elevate riguardano⁴:

- i ricoveri/accessi al PS per malattie respiratorie;
- tosse, dispnea in pazienti con BPCO, broncocostrizione in asmatici;

- gli esiti della gravidanza. Uno studio⁵ pubblicato nel 2013 sulle madri residenti a Roma, ha evidenziato un incremento di rischio di nascite pretermine nei giorni di ondata di calore superiore al 19%;

- l'incidenza di diabete. In uno studio condotto negli USA⁶ e in altri territori tra il 1996 e il 2009 ogni aumento di T di un 1°C era correlato ad un incremento nell'incidenza di diabete dello 0,3 per mille, dato che, considerato l'elevato tasso di incidenza di questa patologia, potrebbe portare ad un considerevole incremento di casi nel mondo; gli autori dello stesso studio hanno ipotizzato che l'aumento della temperatura possa indurre una diminuzione dell'attività del BAT (tessuto adiposo bruno) alterando il metabolismo del glucosio e aumentando l'incidenza del diabete;

- gli infortuni sul lavoro soprattutto per le categorie dei trasporti e delle costruzioni e per alcune professioni come bitumatori, asfaltatori, meccanici, manovratori, fabbri, cantonieri e altri.

Tra i rischi legati alle ondate di calore per le categorie di lavoratori sopraelencate, ma anche per altre come gli agricoltori, gli addetti alla guida di mezzi, i lavoratori in cave e miniere a cielo aperto, sono descritti colpi di calore, squilibri idrominerali, crampi, stress termico.

Un altro effetto delle elevate temperature, emerso di recente, è quello sulla fertilità maschile. Il distacco scrotale del testicolo dal corpo garantisce una T tissutale media di circa 2°-4°C inferiore alla T corporea interna e tradisce la dipendenza funzionale del testicolo dalla T. È noto, infatti che prestazioni spermatogenetiche ottimali sono associate ad una T ambiente di 13°C e che per T mensili superiori a 15°C-20°C si osservano variazioni stagionali della fertilità. In diversi studi l'elevata temperatura ambientale è stata associata ad una riduzione significativa dei parametri spermatici, come il volume del seme durante ogni eiaculazione, la concentrazione, il numero totale, la mobilità e la normale morfologia degli spermatozoi. Anche a seguito di uno stress termico acuto è stato osservato un effetto negativo sul processo spermatogenetico e steroidogenetico, sia nei modelli animali che umani⁷.

Negli ultimi anni ha destato preoccupazione anche l'osservazione di un'accelerazione del declino cognitivo da elevata esposizione al caldo nonché un incremento dei sintomi depressivi nelle persone con depressione e un aumento dei sintomi di ansia in quelle con disturbo

d'ansia generalizzato.

È stato anche descritto un aumento dei suicidi (+2,2%) e degli episodi maniacali in persone con disturbo bipolare per ogni aumento di 1°C di temperatura media mensile⁸. In questi pazienti ulteriori rischi sono correlati all'assunzione di farmaci che possono funzionare in modo diverso a seconda della T corporea e del livello di idratazione o indurre essi stessi depressione della sete con possibile disidratazione.

Oltre alle malattie cronico degenerative il cambiamento climatico influenza la diffusione delle malattie infettive creando le condizioni idonee alla diffusione di vettori (come per es. *Aedes Albopictus*, la zanzara tigre, che per millenni è rimasta confinata nelle foreste tropicali dell'Asia), cambiando le rotte di migrazione degli uccelli, dei roditori (per es. la siccità può portare roditori infetti da hantavirus nelle comunità mentre cercano cibo) e anche degli insetti che si spostano in nuovi territori ed esplorano nuovi habitat⁹.

Molti fattori che sono causa della crisi del clima favoriscono anche la diffusione delle malattie infettive come ad es. la deforestazione senza precedenti che porta ad un maggior contatto tra la fauna selvatica e gli esseri umani (costruzione di strade con un ritmo accelerato, sfruttamento massivo dei terreni per uso agricolo...); i viaggi ed il commercio globali; gli allevamenti intensivi che, oltre ad essere una delle principali fonti di emissione dei gas serra, costituiscono un problema di sanità pubblica sia in termini di dieta e qualità dei cibi sia in termini di aumento del rischio di nuove epidemie, favorendo una forte pressione selettiva su virus e batteri che mutano velocemente verso ceppi e tipi più aggressivi anche verso la specie umana (come è avvenuto per l'influenza aviaria e suina)¹⁰.

Nel 2018 in Europa rispetto agli anni '50 è aumentata la capacità vettoriale del 25,8% per *Aedes aegypti* e del 40,7% per *Aedes albopictus* con un aumento del potenziale epidemico di dengue, zika e chikungunya soprattutto in Paesi con alto indice di sviluppo economico.

Sono anche aumentati i mesi adatti alla trasmissione della malaria in aree montuose (>1500m) e le aree costiere adatte alla trasmissione batterica di *Vibrio non cholerae* e *cholerae* in tutti i Paesi.

L'inquinamento atmosferico e il caldo, infine, tramite l'infiammazione cronica delle vie aeree rendono le persone più vulnerabili a virus e batteri.

■ Inquinamento atmosferico e cambiamento climatico: due facce della stessa medaglia

Gli effetti sulla salute legati all'aumento delle temperature sono in gran parte sovrapponibili a quelli dell'inquinamento atmosferico e, non bisogna dimenticare, che le emissioni che causano entrambi i problemi provengono in gran parte dalle stesse fonti: combustibili fossili o biocarburanti.

La combustione di questi combustibili produce particelle fini e ultrafini (ad es. $PM_{2,5}$), gas serra di lunga durata e inquinanti climatici di breve durata (SLCP), come

ad es. metano, black carbon (cioè fuliggine) e idrofluorocarburi. Gli SLCP sono contemporaneamente inquinanti atmosferici e riscaldatori climatici. Le emissioni di metano, fino al 2019 compreso, hanno rappresentato il 45% dell'effetto di riscaldamento netto di tutte le attività antropogeniche. Il metano è, inoltre, un precursore dell'ozono troposferico, che è una delle principali cause di morte prematura. Il black carbon è un componente del $PM_{2,5}$ ed è anche un SLCP con un potenziale di riscaldamento globale 460-1500 volte superiore a quello dell'anidride carbonica. Le emissioni di carbonio nero -emesse fino al 2019 incluso- rappresentano circa l'8% dell'effetto di riscaldamento netto di tutte le attività antropogeniche. Queste emissioni provengono per il 58% dall'utilizzo di combustibili solidi per scopi domestici.

Possiamo quindi considerare l'inquinamento atmosferico ed il cambiamento climatico come due facce della stessa medaglia, due fenomeni causati in gran parte dalle stesse fonti e che si alimentano a vicenda: l'inquinamento atmosferico contribuisce al cambiamento climatico ed il cambiamento climatico crea le condizioni per un aumento della concentrazione degli inquinanti al suolo (tra le cause la riduzione della piovosità, la riduzione dell'altezza di rimescolamento, l'alta pressione, l'aumento della radiazione solare al suolo, gli incendi). Molti studi documentano l'interazione tra inquinamento atmosferico e ondate di calore in relazione agli effetti sulla salute.

In un recente ampio studio condotto in 24 Paesi, 482 città, nei 6 mesi più caldi, oltre ad essere stata confermata l'associazione tra il calore e l'aumento della mortalità per cause cardiovascolari (+6,4%) e cause respiratorie (+8,4%), con incrementi che in alcuni Paesi come la Grecia sono stati del 37%, per aumenti della temperatura media di 2 giorni dal 75° al 99° percentile, sono stati altresì rilevati gli effetti sinergici dell'inquinamento atmosferico sulla stessa mortalità. Gli effetti del calore sulla mortalità sono stati, infatti, significativamente modificati da livelli elevati di PM_{10} , $PM_{2,5}$, O_3 e NO_2 nella maggior parte delle città, ad es. l'aumento percentuale della mortalità respiratoria è stato del 14,3% (IC 95% 14,1-14,5) in presenza di alte concentrazioni di $PM_{2,5}$ e dell'8,7% (IC 95% 8,7-8,8) per livelli alti di O_3 ¹¹.

Altre conseguenze indirette del riscaldamento globale influiscono sulla salute, tra queste la riduzione dell'attività fisica all'aria aperta. Si stima, infatti, che nell'anno 2020 l'aumento della temperatura al di sopra di 28°C sia stato associato ad una perdita media del numero di ore disponibili per un'attività fisica sicura al giorno in tutti i Paesi studiati pari a 3,7 ore/persona/die¹².

E un recente studio condotto in Cina, che ha coinvolto 512.725 adulti 30-79 anni in aree urbane e rurali, ha mostrato come il pendolarismo attivo, tra i non agricoltori, con esposizione a basse concentrazioni medie annue di $PM_{2,5}$ (<54 $\mu g/m^3$) fosse associato a rischi ridotti di cardiopatia ischemica e malattia cerebrovascolare. Al contrario, non è stato osservato alcun effetto protettivo dall'elevato pendolarismo attivo, tra i non

agricoltori, con esposizione a concentrazioni medie annue elevate di $PM_{2,5}$ ($\geq 54 \mu g/m^3$). Dunque, in presenza di un inquinamento atmosferico relativamente elevato, l'effetto cardioprotettivo dell'attività fisica è attenuato o addirittura assente.

■ Gli eventi estremi e i rischi per la salute

Ci sono poi gli effetti diretti degli eventi estremi, come la morte, i traumi e gli avvelenamenti, i danni e la perdita delle abitazioni, delle strutture sanitarie e delle infrastrutture. Gli eventi estremi possono, altresì, aggravare l'inquinamento esistente. Per es. durante gli incendi viene emesso un particolato fine e ultrafine che ha maggiore tossicità rispetto a quello prodotto da altre fonti e che, in sinergia con le ondate di calore, causa, a breve termine, aumenti di mortalità per tutte le cause e di ricoveri per cause cardiovascolari, respiratorie e infezioni respiratorie; a lungo termine mortalità per cause polmonari e tumori ed esiti avversi della gravidanza¹³. Le alluvioni oltre agli effetti diretti possono rimettere in circolo inquinanti confinati nel terreno o in sedimenti di fiumi, contaminando la catena alimentare. La sicurezza della catena alimentare è a rischio non solo per la possibile contaminazione chimica del terreno agricolo e dei pascoli ma anche per la contaminazione microbiologica, compresa quella da micotossine cancerogene il cui sviluppo è favorito dall'aumento delle temperature. E tutto questo senza considerare gli effetti della siccità, come l'aumento della malnutrizione e della fame cronica -che prima della pandemia di covid-19 già colpiva nel mondo 690 milioni di persone- o le migrazioni forzate di milioni di persone con tutti i problemi che ne conseguono¹⁴. La siccità, riducendo le aree fertili, induce, inoltre, un maggior utilizzo di fitofarmaci per incrementare la produzione di cibo con ulteriore inquinamento del suolo e delle acque e danni alla salute.

■ Che fare?

Guterres, segretario generale della NU, ha affermato che il rapporto dell'IPCC è "l'accusa infamante del fallimento della gestione climatica", è il catalogo delle vuote promesse che ci stanno conducendo dritti dritti verso un mondo invivibile" e che "governi e imprese finanziarie stanno mentendo e il risultato sarà catastrofico". Eppure il consenso scientifico sulle soluzioni da adottare è unanime! A questo proposito il Lancet Countdown 2022¹⁵ chiaramente afferma che se si volesse tener conto della salute e quindi del benessere delle persone sicuramente ci si dovrebbe allontanare prontamente dai combustibili fossili e accelerare la giusta transizione verso fonti di energia pulita. Questo offrirebbe benefici immediati per la salute, ridurrebbe la dipendenza dai fragili mercati internazionali del petrolio e del gas, favorirebbe la ripresa economica e ridurrebbe la probabilità degli impatti più catastrofici del cambiamento climatico.

"Una transizione energetica incentrata sulla salute incrementerebbe una mobilità a basse emissioni di carbonio e aumenterebbe gli spazi verdi urbani, promuovendo

l'attività fisica e migliorando la salute fisica e mentale"¹⁶.

I governi sono però in forte ritardo su queste scelte. Per questo ciascuno deve fare la sua parte, anche i cittadini, per es. "nel settore alimentare, una transizione accelerata verso diete equilibrate e maggiormente a base vegetale non solo contribuirebbe a ridurre del 55% le emissioni del settore agricolo derivanti dalla produzione di carne rossa e latte ma preverrebbe fino a 11,5 milioni di decessi all'anno legati all'alimentazione e ridurrebbe significativamente il rischio di malattie zoonotiche. Questi cambiamenti incentrati sulla salute ridurrebbero l'onere delle malattie trasmissibili e non trasmissibili, riducendo la pressione sugli operatori sanitari sopraffatti"¹⁷.

Stime più precise sui potenziali co-benefici per la salute da azioni che mitigano il cambiamento climatico sono stati forniti dalla commissione Lancet sull'inquinamento e la salute¹⁸, in particolare la mortalità globale associata all'inquinamento dell'aria ambiente si potrebbe ridurre a breve termine (fino al 2030) di 166 623 decessi evitati/anno in tutto il mondo attuando le politiche climatiche esistenti e di ulteriori 361 744 per azioni messe in atto dai singoli paesi¹⁹.

Al contrario politiche che non tengono in considerazione la salute corrono il rischio di causare compromessi e di conseguire risultati "vantaggiosi-perdenti", come l'uso massiccio dei biocarburanti (dannosi per l'ambiente e la salute), il ricorso ad alcune soluzioni tecnologiche che vedono solo una piccola parte del problema (come la cattura del carbonio) o l'idea di riflettere la luce solare immettendo non si sa quali particelle in atmosfera e rischiando di creare situazioni di estremo pericolo.

Sono invece da tutti gli organismi scientifici indipendenti già individuate e ben tracciate ormai da decenni soluzioni praticabili che riguardano la mobilità, la trasformazione dell'agricoltura e degli allevamenti intensivi, l'assetto urbano, le fonti energetiche realmente rinnovabili e, soprattutto, la riduzione dei consumi attraverso azioni quali: bloccare l'obsolescenza programmata, tagliare la pubblicità (la maggior parte della quale ci convince ad acquistare cose di cui non abbiamo bisogno), passare dalla proprietà all'utilizzazione, porre fine allo spreco e a tutti gli sprechi²⁰.

■ Conclusioni

L'inquinamento ambientale ed il cambiamento climatico stanno già causando malattie, morte e sofferenze che ogni anno interessano aree sempre più vaste del pianeta e fasce di popolazione sempre più numerose. I dati disponibili, le stime e le proiezioni corroborano la previsione di un incremento esponenziale degli eventi estremi e di conseguenza una crescita della mortalità e dei danni alla salute e al benessere degli esseri umani. E' ormai chiaro a tutti che "continuare a crescere" in base ai parametri attuali non è più compatibile con la presenza della nostra vita su questo pianeta e dunque è urgente cambiare rotta prima che si verifichi un collasso irreversibile. Abbiamo tutte le conoscenze e le

competenze per invertire la rotta, come medici e come cittadini dobbiamo tutelare la specie umana favorendo un cambiamento radicale del modello di sviluppo.

Bibliografia

1. The 2021 report of the Lancet Countdown on health and climate change: code red for a healthy future.
2. <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02419-z>
3. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)01540-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)01540-9/fulltext)
4. WHO health and health in the WHO European Region, 2021
5. Schifano P, Lallo A, Asta F, De Sario M, Davoli M, Michelozzi P. Effect of ambient temperature and air pollutants on the risk of preterm birth, Rome 2001-2010. *Environ Int.* 2013 Nov;61:77-87. doi: 10.1016/j.envint.2013.09.005. Epub 2013 Oct 5. PMID: 24103349.
6. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2017;5:e000317
7. Ai-Phuong Hoang-Thi et al The Impact of High Ambient Temperature on Human Sperm Parameters: A Meta-Analysis. *Iran J Public Health*, Vol. 51, No.4, Apr 2022, pp.710-723
8. Tiihonen J, Halonen P, Tiihonen L, Kautiainen H, Storvik M, Calaway J. The Association of Ambient Temperature and Violent Crime. *Sci Rep.* 2017 Jul 28;7(1):6543. doi: 10.1038/s41598-017-06720-z. PMID: 28754972; PMCID: PMC5533778.
9. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)01540-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)01540-9/fulltext)
10. Cambiamento climatico e pandemie: cambiare prima che sia troppo tardi! <https://www.scienzainrete.it/articolo/proposte-pnrr-di-gruppo-di-docenti-ricercatori-ed-esperti-ambiente-e-salute/mind-one-health>
11. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412023000983>
12. *Lancet* 2021; 398: 1619-62 Published Online October 20, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01787-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01787-6)
13. Reid et al. *EHP* 2016 doi:10.1289/ehp.1409277
14. Indice globale della fame, Cesvi 2020 <https://www.cesvi.org/notizie/cesvi-presenta-lindice-globale-della-fame-2020/>
15. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)01540-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)01540-9/fulltext)
16. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)01540-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)01540-9/fulltext)
17. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)01540-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)01540-9/fulltext)
18. [https://www.thelancet.com/journals/lanplh/article/PIIS2542-5196\(22\)00090-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanplh/article/PIIS2542-5196(22)00090-0/fulltext)
19. [https://www.thelancet.com/journals/lanplh/article/PIIS2542-5196\(23\)00126-2/fulltext?dgcid=raven_jbs_etoc_email](https://www.thelancet.com/journals/lanplh/article/PIIS2542-5196(23)00126-2/fulltext?dgcid=raven_jbs_etoc_email)
20. *BMJ* 2023;382:p1545

Camminare: una “medicina” efficace e senza effetti collaterali

È la modalità più ecologica ed economica di mobilità

GIANFRANCO PORCILE

Oncologo medico

Per corrispondenza:
gianfranco.porcile@gmail.com

Riassunto

Nell'ambito della Prevenzione Primaria, accanto ai determinanti ambientali di salute, non dobbiamo sottovalutare l'importanza di corretti stili di vita. Tra questi ultimi è giusto citare una attività fisica moderata e regolare, ed il camminare è la modalità più semplice di svolgere attività fisica. Le conseguenze per la salute sono ormai ben conosciute e dimostrate da abbondante letteratura e riguardano sia la prevenzione sia il miglioramento del quadro clinico: neoplasie maligne, malattie dell'apparato cardiocircolatorio, obesità, diabete sono le prime patologie che si possono menzionare. Se l'Epigenetica oggi fornisce nuove conoscenze di fisiopatologia circa i meccanismi con cui si verificano questi benefici a livello clinico, altri aspetti devono essere ancora chiariti dalla ricerca scientifica: ad esempio non vi è ancora chiarezza relativamente al quesito se camminare in un ambiente inquinato sia di giovamento oppure no. Numerose invece sono le dimostrazioni di benefici clinici ottenuti dal camminare in un ambiente verde, sia dal punto di vista organico sia dal punto di vista psicologico. Camminare rientra a pieno titolo nell'ambito delle “Prescrizioni Verdi” che comprendono attività di vario tipo che vengono eseguite all'aperto a contatto con la natura. Infine non va dimenticato il ruolo ed il significato anche simbolico che il camminare riveste in campi diversi dalla salute: dalla filosofia alla letteratura alla politica alla sfera della spiritualità.

Parole chiave: attività fisica, camminare, prescrizioni verdi, prevenzione primaria, stili di vita

Abstract

In the context of Primary Prevention, alongside the environmental determi-

nants of health, we must not underestimate the importance of correct lifestyles. Among the latter it is right to mention moderate and regular physical activity, and walking is the simplest way of carrying out physical activity. The consequences for health are now well known and demonstrated by abundant literature and concern both prevention and improvement of the clinical picture: malignant neoplasms, cardiovascular diseases, obesity, diabetes are the first pathologies that can be mentioned. If Epigenetics today provides new knowledge of pathophysiology regarding the mechanisms by which these benefits occur at a clinical level, other aspects still need to be clarified by scientific research: for example, there is still no clarity regarding the question of whether walking in a polluted environment is beneficial or not. However, there are many demonstrations of clinical benefits obtained from walking in a green environment, both from an organic and psychological point of view. Walking fully falls within the issue of the "Green Prescriptions" which include various types of activities that are carried out outdoors in contact with nature. Finally, the role and symbolic meaning that walking has in fields other than health should not be forgotten: from philosophy to literature to politics to the sphere of spirituality.

Keywords: physical activity, walking, green prescriptions, primary prevention, lifestyles

■ Introduzione

E' risaputo che molti determinanti di salute/malattia sono riconducibili a stili di vita non corretti: tra questi, oltre ad eccesso di fumo ed alcool ed ad alimentazione non corretta, è dimostrato il ruolo della insufficiente attività fisica. Anzi, man mano che le ricerche epi-

demologiche progrediscono, questo fattore di rischio risulta, negli ultimi anni, sempre più importante.

■ Alcuni risultati a livello clinico

Camminare rappresenta la modalità più semplice di svolgere attività fisica. Una regolare attività fisica è uno stile di vita che aiuta a prevenire malattie di diverso tipo. E' intuitivo che raccogliere dati scientifici in questo campo non è facile: non si possono eseguire studi controllati randomizzati con selezione dei pazienti e valutazioni di significatività statistica e intervallo di confidenza. Possiamo soltanto avere delle stime che derivano da studi di coorte su grandi numeri di soggetti osservati, tenendo comunque conto della presenza di molti fattori confondenti e concorrenti (altri stili di vita, ambiente di vita, di lavoro, fattori socioeconomici, ecc.). Cionondimeno al giorno d'oggi possiamo dire di avere delle solide acquisizioni riportate in letteratura:

a) Ci sono solide evidenze scientifiche sul ruolo della scarsa attività fisica nel favorire lo sviluppo delle neoplasie che colpiscono il colon (intestino), il seno, sia prima che dopo la menopausa, e il corpo dell'utero¹. Già nel 2011 erano stati pubblicati risultati scientifici che dimostravano che la prevenzione del tumore all'intestino, sia in termini di incidenza che di mortalità, era possibile associando ad una corretta dieta (povera di carne rossa e processata, ecc.) anche una attività fisica significativa².

Successivamente lo studio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer), condotto su oltre mezzo milione di persone, dieci Paesi europei, tra cui l'Italia, e più di due decenni di ricerche ha portato già ad oggi a risultati importanti e ancora ne arriveranno nei prossimi anni: è uno studio prospettico che si pone l'obiettivo ambizioso di svelare il legame tra alimentazione e tumori³. Esso ha dimostrato che la dieta mediterranea è in grado di proteggere dal tumore all'intestino, sia nei maschi che nelle femmine; e lo stesso beneficio è stato dimostrato con la regolare attività fisica, specialmente se nella modalità del camminare. I risultati di uno studio italiano pubblicato nel 2017 da Giovanna Masala dimostrano, per esempio, che con peso nella norma, attività fisica e ridotto consumo di alcol si potrebbero evitare circa un terzo dei casi di tumore al seno nelle donne in menopausa⁴. Sempre nell'ambito di EPIC, degli studi settoriali dimostrarono l'importanza della dieta mediterranea associata alla attività fisica nel prevenire obesità, sindrome metabolica, malattie infiammatorie del colon come la colite ulcerosa, e nel diminuire la mortalità per cancro e per malattie cardiovascolari.

b) Camminare con regolarità è utile in termini di prevenzione primaria anche per le malattie dell'apparato cardiocircolatorio (come ictus cerebrale, infarto del miocardio, arteriopatie periferiche degli arti inferiori), e per sintomi predisponenti come la ipertensione. Dopo un evento cardiovascolare (come ad esempio un infarto miocardico) è fondamentale riprendere l'esercizio fisico in modo lento e graduale. L'ideale è ricominciare a camminare a una velocità non eccessiva per almeno 10-15

minuti al giorno, aumentando di uno o due minuti la camminata fino ad arrivare ai 45 minuti al giorno a passo sostenuto per almeno 3-4 giorni a settimana⁵.

c) Inoltre camminare :

a) fa dimagrire e combatte l'obesità, che è un fattore predisponente per molte malattie e certamente un elemento che pregiudica la qualità della vita delle persone, specie se di una certa età.

b) aiuta a prevenire e controllare il diabete (quello di tipo 2, che insorge in età adulta)

c) fa bene alla memoria ed alla creatività, rallentando l'invecchiamento delle cellule cerebrali

d) aumenta le difese immunitarie dell'organismo

e) riduce i problemi legati all'invecchiamento, sia in senso preventivo sia aiutando a mantenere una buona mobilità durante la terza età⁶.

La scienza medica oggi ha stimato che un essere umano debba svolgere almeno 150 minuti di attività fisica di intensità moderata o 75 minuti di attività fisica di intensità vigorosa a settimana. Sotto questi tempi la persona viene considerata fisicamente inattiva e a rischio di tutte le conseguenze negative legate alla sedentarietà. Ma anche camminare un numero di passi inferiore a 5000 al giorno si è dimostrato abbastanza per abbassare la mortalità⁷.

L'OMS ha stimato che 3,2 milioni di decessi globali all'anno sono dovuti all'inattività fisica. E' importante che questi concetti non siano patrimonio soltanto dei medici, ma devono essere anche oggetto di articoli che compaiono su giornali dedicati ai cittadini e alle cittadine nell'ottica di una maggior consapevolezza nella società civile⁸.

Anche l'Istituto Superiore di Sanità, raccogliendo dati statistici sulla obesità dei bambini (Progetto "Okkio alla salute"), nel 2019 ha pubblicato un rapporto sulla utilità degli stili di vita ed in particolare della attività fisica⁹.

I dati relativi alla età adulta ("progetto Passi") ed anziana (progetto "Passi d'Argento") confermano l'importanza di tutti i corretti stili di vita, incluso l'attività fisica regolare¹⁰.

Un problema del tutto recente, ma di grande importanza è quello della attività fisica svolta in situazione di inquinamento dell'aria¹¹. Come premessa riportiamo un dato di grande importanza in termini di impatto sulla salute pubblica: l'OMS afferma che quasi l'intera popolazione mondiale (99%) respira aria che supera i limiti di qualità dell'aria dell'OMS introdotti nel 2021. Nel 2016, secondo l'OMS, 12,6 milioni di morti nel mondo ogni anno erano dovuti ad inquinamento di ogni tipo¹². Ma uno studio del 2019 ha suggerito che il solo inquinamento atmosferico (principalmente particolato fine [PM2.5]) è responsabile di 8,79 milioni di decessi a livello mondiale, di cui 790.000 decessi in eccesso all'anno in Europa¹³. In sintesi, alcuni studi dimostrano che l'attività fisica svolta all'aperto con aria inquinata comporta un diminuito effetto protettivo nei confronti degli eventi cardiovascolari rispetto alla stessa attività

fisica svolta in ambiente con aria pura. Ma la domanda è se gli effetti negativi dell'aria inquinata respirata durante l'attività fisica non siano addirittura superiori agli effetti positivi della stessa attività fisica. Sono necessari ulteriori studi per rispondere a questo quesito, ma il problema resta di grande importanza sociale e di ancor più grande interesse scientifico.

Ovviamente questo discorso dell'utilità di camminare vale anche per le giovani generazioni. E oltre l'inquinamento atmosferico qui entra in gioco anche la sicurezza: il problema riguarda tutti, ma specialmente i bambini ed i ragazzi quando vivono in città. Dice S. Fabbri: "Nelle città a 50 Km all'ora, chi manda il figlio a scuola da solo, in bicicletta o a piedi? Pochissimi, soltanto nei piccoli paesi. Eppure una mobilità attiva dall'età scolare nei tragitti casa-scuola ha effetti importanti sulla salute dei ragazzi (che oggi sono per un quinto in sovrappeso e per un decimo sono obesi). Bruxelles è una città "30" dal gennaio del 2021 ed ecco i dati: "Riduzione del 50% dei morti e dei feriti gravi. Con la riduzione della velocità, la città diventa più sicura per muoversi a piedi o in bicicletta. E quindi è necessario che le nostre città diventino città 30 Km/h per fermare la strage sulle strade. Si potrebbe dire con uno slogan: più lenti, più contenti"¹⁴.

■ Attività fisica ed epigenetica

L'epigenetica studia i meccanismi con cui si esprimono i geni indipendentemente dalla sequenza del DNA, che è patrimonio della genetica. Questo meccanismo della epigenetica è dimostrato essere molto importante per molti aspetti patologici: dalla infiammazione alla cancerogenesi all'insorgere di molte malattie croniche. L'esercizio fisico, di cui il camminare è l'espressione più importante e frequente, è tra gli stili di vita quello più studiato in relazione alla malattia oncologica. Un'attività fisica regolare è in grado di ridurre l'infiammazione sia in soggetti sani sia in soggetti affetti da malattie croniche, in primis i tumori. I meccanismi sono diversi: dalla influenza sulle cellule Natural Killer (NK) alla metilazione del DNA. Molti studi scientifici dimostrano che l'attività fisica regolare ha effetti benefici sulla sopravvivenza di pazienti affetti da tumore. Ma essa influisce anche positivamente su sintomi come la "fatigue" (stanchezza associata ad anemia e depressione) e la debolezza muscolare, migliorando in ultima analisi la qualità di vita (QOL) dei malati di cancro¹⁵.

■ Gli effetti benefici del "Verde"

Il contatto con la natura ricca di piante e di biodiversità, specialmente se associato ad un esercizio fisico anche moderato, ha effetti neuroprotettivi: infatti protegge nei confronti di malattie neurodegenerative e ritarda il declino cognitivo (Jess Nithianantharajah e Anthony Hannan, 2006).

E' stata svolta una approfondita ricerca in Giappone dimostrando una correlazione tra la maggiore copertura forestale e minore mortalità da cancro ad utero, mammella, polmone nelle femmine, e a prostata, fegato ed

intestino negli uomini (Quing Li 2008). Lo stesso autore Qing Li nel 2018 ha pubblicato una raccolta imponente di tanti lavori scientifici pubblicati nel mondo: "Shinrin-Yoku, immergersi nei boschi, il metodo giapponese per coltivare la felicità e vivere più a lungo".

Una ricerca dell'Università del Michigan (USA) ha evidenziato che passeggiare tra gli alberi migliora la memoria e l'attenzione rispetto ad una passeggiata in città. Uno studio giapponese sugli anziani ha evidenziato che coloro che, partendo dalla loro abitazione, sono in grado di raggiungere a piedi un parco oppure uno spazio verde vivono più a lungo (Takano e coll. 2002).

Nel 2015 "Nature" ha pubblicato una ricerca secondo cui ogni anno nel mondo si perdono 13 milioni di ettari di bosco, un'area di grandezza simile alla Inghilterra. Dobbiamo cessare al più presto questa perdita, anche perché, a quanto pare, la nostra salute è direttamente collegata alla salute dei boschi¹⁶.

Un aspetto particolare che merita di essere segnalato a questo proposito è costituito dal Progetto "Montagna Slow", che ha come mission il camminare in montagna con attenzione alla natura e con un approccio lento che permetta di entrare in contatto con l'ambiente circostante e di godere al massimo delle bellezze del panorama¹⁷. E' un Progetto dell'Associazione "Slow Medicine" per un approccio alla Montagna sobrio, rispettoso e giusto, che favorisca la salute ed il benessere per tutti e tuteli l'ambiente e la biodiversità.

Gli effetti benefici che abbiamo appena descritto si sono dimostrati utili in persone sane, ma, come abbiamo visto, possono essere di grande utilità anche nel trattamento di alcune malattie. Un esempio può essere quello della Malattia di Parkinson: la camminata aerobica (almeno 30 minuti tre volte la settimana) o il Nord walking (camminare con i bastoncini) sono utili se svolti sistematicamente. Ovviamente possono e debbono essere associati a programmi di neuro-riabilitazione da seguire su consiglio del fisiatra e del fisioterapista, oltre che del neurologo. Può essere interessante riportare una esperienza di trekking in montagna riservata a persone affette dalla sindrome di Parkinson: una sulle Dolomiti è stata già compiuta lo scorso anno e una si è appena conclusa sul Monte Bianco..

■ Prescrizioni Verdi

Abbiamo visto alcuni aspetti terapeutici del camminare in mezzo alla natura: si tratta spesso di consigli medici personalizzati che possono portare benefici al paziente affetto da una patologia di tipo diverso, da quella neoplastica alle malattie croniche alle malattie neurologiche ai disturbi psicologici. E' il grande capitolo delle cosiddette "Prescrizioni Verdi" nell'ambito delle quali rientrano la Ortoterapia, la Agricoltura Sociale con interventi assistiti con Animali (IAA), le Terapie Forestali e le Immersioni in foreste terapeutiche (dove prevale il beneficio legato all'ambiente circostante anche in situazioni di staticità del paziente), e le "Passeggiate ed esercizio Fisico in Natura", che è esattamente più vicino al concetto che andiamo in questa sede via via

approfondendo. Cioè camminare fa bene, l'attività fisica all'aperto fa bene, ma entrambe queste attività di movimento fanno meglio, oserei dire molto meglio, se e quando eseguite all'interno della natura, di un bosco, o ancor meglio di una foresta (che si distingue dal bosco per dimensioni superiori, territorio selvaggio e non antropizzato, con maggiore diversità di specie vegetali presenti)¹⁸.

Per completezza ci sembra opportuno accennare qui al concetto di "Terapie forestali", che, in un'ottica sistemica che tiene conto della teoria della complessità, si sono dimostrate efficaci nella prevenzione e cura di alcune malattie croniche; terapie che, lo ribadiamo per chiarezza, non prevedono il camminare se non per raggiungere il posto, la nicchia più adatta al paziente. Qui il paziente si ferma e si immerge con tutti i sensi nell'ambiente del bosco in uno scambio reciproco di stimolazioni uditive, visive, olfattorie, lasciando che il suo corpo assorba tutte le molecole che lo circondano e che provengono da quel mondo esterno e circostante di prossimità che viene denominato "esposoma"¹⁹. I benefici dello stare in un ambiente boschivo sono innegabili e dimostrati da numerose pubblicazioni scientifiche: anche se va detto che il ruolo terapeutico della immersione nelle foreste deve essere ancora compreso e studiato sotto diversi aspetti²⁰.

■ Conclusioni

Il camminare, la forma di mobilità più lenta e fisiologica, favorisce il pensiero, la riflessione, la meditazione. "Tutti i più grandi pensieri sono concepiti mentre si cammina" diceva Friedrich Nietzsche.

Il camminare nella natura oppure in una città a misura di pedone rappresenta un Bene Comune che deve essere riconosciuto come un diritto e in quanto tale deve essere offerto gratuitamente e le amministrazioni pubbliche devono facilitare il godimento di questo diritto. Il concetto di Bene Comune e di "gratuito" ricorda un passo di Alex Langer:

"Abbiamo bisogno di occasioni ed opportunità gratuite nella nostra vita, nella vita delle città e delle campagne. Può bastare anche poco: spazi per sedersi senza dover consumare, accesso alla natura, al mare, al verde, senza dover pagare un biglietto, una fontana pubblica con l'acqua buona alla portata di tutti, biciclette del Comune che si possono prendere in prestito e restituire, un mercatino di scambio dell'usato...In una società dove tutto è diventato merce, e dove chi ha soldi può comperare e stare meglio, occorre la riabilitazione del "gratuito", di ciò che si può usare ma non comperare: (continua)" (in "A Proposito di Giona", 5 aprile 1991, Alex Langer). Tra l'altro mi piace sottolineare come questo pezzo sia tratto da un libro uscito postumo dopo il suicidio di Langer, che è intitolato proprio "Il viaggiatore leggero" (scritti 1961-1995), titolo che si riallaccia esattamente al camminare ed al concetto di viaggio lento e sostenibile.

Forse noi occidentali abbiamo perso l'abitudine di camminare. Chi di noi è stato in Africa per un viaggio, inve-

ce, non può non aver notato quanto gli indigeni siano abituati a camminare ogni giorno per lunghi percorsi, di decine di chilometri ogni giorno, per raggiungere il posto di lavoro. Mi piace, per concludere, ricordare qui un passo tratto da "La mia Africa" di Karen Blixen (1937): "Noi, coi nostri stivali e la nostra eterna fretta, siamo spesso una stonatura nel paesaggio (dell'Africa ndr.). I negri invece appaiono in perenne armonia con esso: quando sono in viaggio, alti, snelli, scuri e con gli occhi scuri, sempre in fila indiana, tanto che perfino le grandi vie di traffico indigene non sono altro che viottoli stretti, o quando lavorano la terra o pascolano le bestie o fanno le loro grandi danze, o raccontano una fiaba, è l'Africa che è in viaggio, che danza, che racconta."

Bibliografia

- 1) www.airc.it/cancro/prevenzione-tumore/attivita-fisica/sedentarieta-e-cancro
- 2) Gingras D, Béliveau R. Colorectal cancer prevention through dietary and lifestyle modifications. *Cancer Microenviron*. 2011 Aug;4(2):133-9. Epub 2011 Jan 1
- 3) <http://epic.iarc.fr>
- 4) Masala G., Bendinelli B., Assedi M., et al. Up to one-third of breast cancer cases in post-menopausal Mediterranean women might be avoided by modifying lifestyle habits: The EPIC Italy Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jan;161(2):311-320. doi: 10.1007/s10549-016-4047-x. Epub 2016 Nov 10.
- 5) <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/World-s-largest-study-shows-the-more-you-walk-the-lower-your-risk-of-death-even-if-you-walk-fewer-than-5-000-steps>
- 6) <https://www.trekking.it/salute-e-benessere/camminare-fa-bene/>
- 7) <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/World-s-largest-study-shows-the-more-you-walk-the-lower-your-risk-of-death-even-if-you-walk-fewer-than-5-000-steps>
- 8) <https://www.grazia.it/stile-di-vita/tendenze-lifestyle/camminata-veloce-fa-vivere-piu-a-lungo#:~:text=I%20risultati%20della%20ricerca%2C%20pubblicata,coloro%20inclin%20al>
- 9) <https://www.iss.it/-/rapporto-istisan-22/27-obesita-C3%A0-e-stili-di-vita-dei-bambini-okkio-alla-salute-2019-a-cura-di-paola-nardone-angela-spinelli-silvia-ciardullo-michele-antonio>
- 10) <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/>
- 11) Hahad O., Daiber A., Münzel T. Physical activity in polluted air: an urgent call to study the health risks. *The Lancet Planetary Health* Vol. 7, n. 4, E266-E267, APRILE 2023. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(23\)00055-4](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(23)00055-4)
- 12) Prüss-Ustün A., Wolf J., Corvalán C., et al. Preventing disease through healthy environment: A global assessment of the burden of disease from environmental risks. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data VI. World Health Organization. ISBN 978 92 4 156519 6 (NLM classification: WA 30.5)
- 13) [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
- 14) Fabbri S., Più lenti più contenti, *Gaia* n. 86 primavera 2023, pag. 24-25
- 15) Mazzocco K. e Milani A. Epigenetica e cancro, *Rivista della Società Italiana di Psiconeuroendocrinologia SIPNEI* n.1, 2023, pag. 68-87.
- 16) Corrieri U. Il verde urbano ed extraurbano per promuovere la salute, in *Inquinamento ambientale e salute a cura di Di Ciaula A., Murgia V., Petronio M.G.*, Ed. Aboca, 2019 ISBN 978-88-55230-03-2)
- 17) <https://www.slowmedicine.it/montagna-slow/>
- 18) Piras P.F., Barbiero G., Pinna S. et al. Prescrizioni Verdi. *Il Cesalpino* 57,2023, pag.19-24.
- 19) Piras P.F. e Barbiero G., Malattie croniche e terapie forestali: la sfida della "complessità", *Il Cesalpino* 54, 2021, pag 11-16.
- 20) Piras P.F. Return to forests: Therapeutic potential for woodland environments, *Vision for sustainability*, 2021, <https://doi.org/10.13135/2384-8677/5987>

Consumismo sanitario in un'epoca di sindemia, crisi climatico-ambientale e PNRR

Consumismo sanitario in un'epoca di sindemia, crisi climatico-ambientale e PNRR 4° workshop nazionale - 5-6 maggio 2023 - Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Promosso dalla Azienda USL Toscana Sud Est Arezzo e Ordine dei Medici Chirurghi ed Odontoiatri di Arezzo

In collaborazione con ISDE Italia

Con il patrocinio di FNOMCEO (richiesto)

Accreditato presso il Sistema formativo regionale ECM

In forma di aggiornamento facoltativo per tutti i medici iscritti all'Ordine dei Medici Chirurghi ed Odontoiatri di Arezzo

CORSO di aggiornamento obbligatorio per la Medicina Generale

Provider ECM Azienda USL Toscana Sud Est - sede operativa di Arezzo - 8 crediti ECM

Venerdì 5 maggio

Ore 15.00 **Saluti autorità**

L. Droandi, Presidente Ordine dei Medici Chirurghi ed Odontoiatri di Arezzo
E. Giglio, Direttore Zona Distretto Arezzo - USL Toscana Sud Est

Introduzione

R. Romizi, Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

1ª sessione - Impatto del SSN sull'ambiente

Ore 15.15 **Introduce e modera**

G. Giustetto, Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Torino

Interventi preordinati

- **Rapporto tra scelte prescrittive e salute dell'ambiente**, V. Murgia, ISDE Italia
- **Come ridurre l'impronta ecologia dei servizi sanitari e migliorare la qualità delle cure**, A. Bonaldi, ISDE Italia
- **Governance della salute e della gestione urbano-territoriale nella fase attuale della "twin transition"**, S. Ganassi Agger, SIAISS - HCWH (Health Care Without Harm)

Discussione e conclusioni

2ª sessione - pnrr/PNC: contribuirà a ridurre il consumismo sanitario?

Ore 17.00 **Tavola rotonda**

Introduce e modera

F. Laghi, ISDE Italia

Relatori:

C. Ancona, Ministero della Salute
A. Biggeri, Università di Padova
C. Cricelli, SIMG

A. Dabbene, FIMMG

P. Lauriola, ISDE Italia

L. Lucentini, ISS

Ore 19.00 Fine lavori

Sabato 6 maggio

3ª Sessione - Consumismo sanitario e crisi climatico ambientale: che fare

Ore 09.00 **Introduce e modera**

M.T. Maurello, Comm. Ambiente Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Interventi preordinati

- **Progettare sistemi per la salute dell'uomo e dell'ambiente**, S. Vernerio, Slow Medicine
- **Prescrizioni verdi**, P. Piras, Teffit
- **Rinnovabili ed investimenti ENPAM: l'interlocazione con i medici**, M. Calgaro, ISDE Italia

Discussione e conclusioni

4ª Sessione - Deprescription e sindemia

Ore 10.45 **Introduce e modera**

M. Grifagni, USL Toscana Sud Est

Interventi preordinati

- **Cosa ci ha insegnato la sindemia COVID**, A. Di Ciaula, ISDE Italia
- **Formare alla prevenzione quaternaria**, A. Mereu, USL Toscana Centro
- **Riflessioni sul fenomeno della polifarmacoterapia: l'importanza della deprescrizione**, G. Parca, USL Toscana Sud Est
- **Sindemia covid: esperienza U.O. Rianimazione Ospedale San Donato Arezzo**, L. Patrussi, USL Toscana Sud Est

Discussione e conclusioni

Ore 13.00 Fine lavori

■ Introduzione

Lorenzo Droandi, Roberto Romizi

Il SSN è un sistema che risponde ai criteri di universalità, solidarietà ed equità; è probabilmente il più importante settore economico di largo consumo di beni e servizi caratterizzato dalla complessità, dall'incertezza, dall'asimmetria informativa, dalla qualità poco o non misurabile, dai conflitti di interesse nonché dalla variabilità delle decisioni cliniche.

Le statistiche dimostrano che dove c'è un SSN pubblico la salute è maggiore. «La salute non può essere considerata merce e il Servizio Sanitario non può essere finalizzato al profitto: è un servizio etico il cui valore è la salute. Il mercato è diverso: c'è conflitto tra chi ha per obiettivo prevalente il profitto e chi ha per obiettivo prevalente la salute. La sanità deve essere governata dalla struttura pubblica, se non altro per motivi etici senza sprechi, tenuto anche conto che le risorse sono limitate, e con obiettivi di appropriatezza di intervento. La solidarietà non può comprendere tutto: il necessario e il superfluo.

La dichiarazione di Alma Ata (1978) ha avuto il merito di comprendere, con grande lungimiranza, che la tutela della salute non può prescindere dal coinvolgimento di «tutti gli altri settori e aspetti dello sviluppo nazionale e della comunità che sono collegati, in particolare l'agricoltura, la zootecnia, la produzione alimentare, l'industria, l'istruzione, l'edilizia, i lavori pubblici, le comunicazioni».

Tale coinvolgimento ha come importante riferimento anche il rispetto dell'ambiente come determinante fondamentale di salute.

Questo concetto, che è anche alla base del principio OMS di «salute in tutte le politiche», dovrebbe servire per riorientare piani di sviluppo e di risanamento e dovrebbe portare a riconsiderare qualunque azione voglia porsi come obiettivo il raggiungimento di un Servizio Sanitario Nazionale efficace, efficiente e sostenibile.

In questo scenario, grande rilievo assume il tema del consumismo sanitario, che non può più essere inteso solo come utilizzo improprio di risorse sanitarie ma anche come principale effetto derivante da iniquità e disuguaglianze sociali ed economiche e dal forte sbilanciamento del Sistema Sanitario sul fronte dell'assistenza e riabilitazione a danno delle reali priorità in tema di prevenzione primaria.

Si tratta di potenziare la «vera» prevenzione primaria, la riduzione, cioè, dell'esposizione collettiva ai sempre più ubiquitari inquinanti ambientali, attraverso una valutazione preventiva, pagata dall'industria, del rischio per la salute connesso alle sostanze immesse nell'ambiente e attraverso l'applicazione del Principio di Precauzione.

■ Impatto del SSN sull'ambiente

Guido Giustetto

L'impronta carbonica del nostro sistema sanitario, non solo del SSN, è rilevante: nel nostro Paese è stimato intorno al 5% delle emissioni totali di CO₂. Il sistema sanitario utilizza infatti molte risorse, materie prime, manufatti, prodotti specialistici, farmaci, device, strumentazione e induce spostamenti di operatori e pazienti, produce rifiuti con smaltimento oneroso.

Questo impatto, insieme con le altre fonti di gas serra e di inquinanti, contribuisce all'aumento dell'incidenza di molte malattie e di questo aspetto negativo dovremmo tenere conto quando valutiamo i benefici che ci derivano dal nostro Servizio Sanitario Nazionale: possiamo considerarlo una specie di effetto collaterale avverso e un mancato rispetto del principio bioetico di non maleficenza.

I dati pubblicati nel novembre 2022 sul «Report of the Lancet Countdown on health and climate change»^I dimostrano per altro che un'alta qualità dei servizi sanitari si può avere anche con basse emissioni: l'Italia in effetti ha un buon rapporto tra volumi e qualità dell'assistenza (aspettativa di vita sana alla nascita) ed emissione di gas serra, ma nel tempo non mostra una velocità di riduzione delle emissioni sufficiente.

La riduzione dell'impatto carbonico del SSN può essere il risultato della strategia dei «cobenefici»: per esempio ridurre il consumo di carne e il trasporto automobilistico privato ha una doppia ricaduta positiva sia su clima e inquinamento atmosferico sia sulle patologie legate a queste abitudini di vita. Riducendo le malattie si evitano ricoveri e accertamenti nel SSN a loro volta fortemente climaalteranti. Un altro esempio di cobeneficio è l'attenzione degli operatori sanitari ad evitare di prescrivere esami inutili, terapie o interventi inappropriati: da una parte si riduce la produzione di CO₂ e dall'altra si migliora la qualità delle cure, l'appropriatezza e la partecipazione della persona alla gestione della propria salute.

Rapporto tra scelte prescrittive e salute dell'ambiente

Vitalia Murgia

Negli ultimi decenni, l'insieme di «prodotti farmaceutici» e di «prodotti per la cura della persona» (PPCP) sono stati riconosciuti come contaminanti di «preoccupazione emergente» a causa della loro persistente presenza negli ambienti acquatici, nei terreni e nel biota. L'uso dei farmaci a volte esagerato e scorretto e la incapacità di limitarne la dispersione in fase produttiva, di consumo e di smaltimento ne ha provocato l'immissione nell'ambiente in quantità rilevanti^{III}. Molti PPCP biodegradano rapidamente nell'ambiente, ma il loro

I. <https://www.thelancet.com/action/showPdf>

II. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3283_allegato.pdf

III. Wilkinson JL, et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022 Feb 22;119(8):e2113947119. doi: 10.1073/pnas.2113947119.

uso estensivo e universale ne determina una pseudo-persistenza negli ambienti acquatici con gravi impatti ecologici^{IV}, ponendo così anche un rischio di pressione selettiva che può contribuire a ridurre la biodiversità. I farmaci e altri PPCP hanno caratteristiche peculiari. Sono progettati per agire a bassissime dosi, per “durare” a lungo^V, sono dotati di notevole stabilità che ne limita la biodegradabilità e per questo persistono per tempi piuttosto prolungati nell’ambiente. Ci sono evidenze che l’incorporazione di sostanze farmacologiche negli organismi e negli ecosistemi mette a rischio la diversità genetica, la biodiversità delle specie e la biodiversità delle comunità, anche di quelle microbiche^{VI}. I PPCP possono diventare dannosi per la salute umana e animale perché i loro residui tendono ad accumularsi negli organismi ed eventualmente nella catena alimentare e gli effetti dell’esposizione umana a lungo termine sono sconosciuti. La preoccupazione riguarda le singole molecole ma ancor di più le miscele di sostanze che si determinano nell’ambiente perché possono avere un effetto negativo sul metabolismo cellulare, nonché sullo sviluppo e sulla fisiologia di diversi organismi unicellulari o multicellulari^{VII}. La presenza dei PPCP è stata riscontrata in microrganismi, piante, invertebrati e vertebrati in diversi habitat e regioni del mondo. Tra i farmaci e i PPCP a più elevato rischio ambientale si ritrovano: ormoni, antibiotici, analgesici, antidepressivi e antitumorali per uso umano, nonché antiparassitari, antibiotici e ormoni per uso in medicina veterinaria, oltre che dolcificanti artificiali e conservanti. La preoccupazione maggiore è per gli interferenti endocrini e gli antibiotici che possono creare fenomeni di resistenza batterica pericolosi per la salute umana e animale^{VIII}. Gli interventi prioritari per limitare il fenomeno sono: la produzione di farmaci “benign by design” e cioè farmaci che già in fase di progetto sono “disegnati” per avere un minimo impatto ambientale; la filtrazione più efficace di acque reflue da stabilimenti di produzione, da ospedali, allevamenti intensivi, acque reflue municipali in

IV. Burns EE, Carter LJ, Snape J, Thomas-Oates J, Boxall ABA. Application of prioritization approaches to optimize environmental monitoring and testing of pharmaceuticals. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2018;21(3):115-141. doi: 10.1080/10937404.2018.1465873.

V. Ebele AJ, Abdallah MAE, Harrad S. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment, *Emerging Contaminants*, Volume 3, Issue 1, 2017, Pages 1-16, ISSN 2405-6650. <http://dx.doi.org/10.1016/j.emcon.2016.12.004>

VI. WHO 2021. Nature, biodiversity and health: an overview of inter-connections. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341376/9789289055581-eng.pdf> 5

VII. Thrupp TJ, Runnalls TJ, Scholze M, Kugathas S, Kortenkamp A, Sumpter JP. The consequences of exposure to mixtures of chemicals: Something from 'nothing' and 'a lot from a little' when fish are exposed to steroid hormones. *Sci Total Environ*. 2018 Apr 1;619-620:1482-1492. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.11.081.

VIII. Cycoń M, Mrozik A, Piotrowska-Seget Z. Antibiotics in the Soil Environment-Degradation and Their Impact on Microbial Activity and Diversity. *Front Microbiol*. 2019 Mar 8;10:338. doi: 10.3389/fmicb.2019.00338. Cycoń M, Mrozik A, Piotrowska-Seget Z. Antibiotics in the Soil Environment-Degradation and Their Impact on Microbial Activity and Diversity. *Front Microbiol*. 2019 Mar 8;10:338. doi: 10.3389/fmicb.2019.00338.

genere; la riduzione del livello di consumo e di spreco, la prescrizione di farmaci con minore ecotossicità ed infine il miglioramento dei processi di smaltimento.

Come ridurre l'impronta ecologica dei servizi sanitari e migliorare la qualità delle cure

Antonio Bonaldi

A causa delle attività umane e del massiccio impiego di combustibili fossili, il nostro pianeta sta diventando sempre più caldo e ciò innesca una serie di cambiamenti che stanno compromettendo in modo diffuso e difficilmente reversibile il delicato equilibrio degli ecosistemi terrestri. A causa di tali cambiamenti eventi meteorologici estremi, quali alluvioni, uragani, siccità, ondate di calore e incendi boschivi sono destinati a diventare sempre più intensi e più frequenti, tanto che il “Lancet” ha dichiarato l'emergenza climatica la più grave minaccia per la salute dell'uomo e per la sopravvivenza della specie del 21° secolo^{IX}.

Tuttavia, nonostante il precipitare della situazione, la maggior parte delle persone non sembra avvedersi della minaccia che incombe sul destino dell'umanità. Quello che bisogna fare è noto da tempo ma quello che stiamo facendo è del tutto insufficiente per evitare la catastrofe^X.

Tutti sono chiamati a fare la propria parte, ma trattandosi di problemi di salute i medici dovrebbero essere particolarmente sensibili ai richiami della scienza, anche perché il settore sanitario contribuisce in modo significativo (4-5%) al complesso delle emissioni in atmosfera di CO₂. Un valore che colloca la sanità al primo posto tra i diversi settori afferenti ai servizi.

Contrariamente a quanto si pensa le azioni da intraprendere in questo settore non si devono limitare all'efficientamento energetico degli edifici (riscaldamento, raffrescamento e illuminazione), il cui contributo è valutato in circa il 10% del totale delle emissioni del settore sanitario. Le iniziative devono riguardare tutti i professionisti della salute e l'intero processo di gestione dei servizi sanitari, anche perché la riduzione della loro impronta ecologica migliora, nel contempo, la qualità e la sicurezza delle cure. Ecco qualche esempio: limitare gli spostamenti dei pazienti con iniziative di telemedicina; ridurre i volumi dei rifiuti sanitari, limitando l'impiego di materiale monouso quando non strettamente necessario; promuovere un'alimentazione sana e sostenibile; contenere l'inquinamento ambientale da farmaci e gas anestetici; ridurre le prestazioni sanitarie inappropriate o inutili che consumano da sole almeno il 20% delle risorse dedicate alla sanità. Si pensi per esempio, che mille test del sangue (formula, emoglobina, ematocrito) producono l'equivalente in CO₂ di 700 km percorsi in automobile o che una singola risonanza magnetica produce l'equivalente in CO₂ di un'auto che

IX. Romanello M et al: The 2022 report of the Lancet Countdown on health and climate change: health at the mercy of fossil fuels. *Lancet* 2022 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01540-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01540-9).

X. AR6 Synthesis Report: Climate Change 2023. IPCC, 23 march 2023.

percorre 145 km.

Insomma, le cose da fare sono tante e molte possono essere realizzate subito e con relativa facilità. Occorre, però, essere consapevoli del problema, informarsi, imparare a valutare le conseguenze delle proprie decisioni anche dal punto di vista dell'ambiente, cercando ogni volta di adottare le alternative più opportune.

Governance della salute e della gestione urbano-territoriale a livello ospedaliero nella fase attuale della “twin transition”

Simona Ganassi

L'Unione Europea sta mandando un messaggio inequivocabile al sistema Cura della Salute :

il Settore Sanitario è responsabile del 4-5% delle emissioni totali di carbonio a livello globale e genera una notevole richiesta di energia e materiali, pericolosi flussi di rifiuti che possono causare inquinamento dell'aria, del suolo e dell'acqua....Con il Green Deal , l'Unione Europea (UE) mira alla riduzione di GHGs (Greenhouse Gas – gas a effetto serra) di almeno il 55% entro il 2030 e a raggiungere il net-zero nel 2050, e i sistemi sanitari e assistenziali non sono esenti dal dover contribuire^{xi}.

Non si può che concordare che il settore sanitario debba e possa notevolmente ridurre il suo cosiddetto “footprint”, dall'altro è bene avere consapevolezza che l'attenzione dell'UE per il sistema sanitario dovrebbe essere maggiore. Anche dopo la pandemia l'intera “politica per la salute” della UE rimane legata/condizionata da:

- vision interno-centrica della salute
- concezione che la responsabilità della salute sia dei singoli Stati.

Nel “twin deal”, né la transizione verde, né quella digitale assegnano un ruolo rilevante alla sanità^{xii}. La stessa “vision” caratterizza anche la “Missione Salute” del nostro PNRR. Alcuni commenti critici lo evidenziano. Scrive Filippo Palumbo: “Oltre all'evidentissimo sottofinanziamento complessivo, la parzialità degli interventi, nessuna visione di una strategia per ottenere un cambiamento reale del complesso dei servizi territoriali.^{xiii}”

Saracci, Forastieri e Vineis sottolineano: «L'enfasi dominante (nella Missione Salute) data alle infrastrutture delle tecnologie della comunicazione e informazione (ICT).... Il punto critico è che la compensazione e l'aggiornamento (tecnologico) non correggono l'orientamento e non reimpostano in Direzione della prevenzione un SSN che ... si concentra sempre più sulla diagnosi e la cura per affrontare malattie e salute.” Necessita una Nuova Governance che significa capire:

- la complessità, la correlazione tra la non-salute e

fattori non considerati di competenza della medicina e darsi concetti, metodi e strumenti adeguati a questa complessità

- uscire da una impostazione monodimensionale, non solo dai «silos» infrastrutturali, come spesso sono definiti gli ospedali
- capire che operare per fare salute vuol dire non solo curare chi è ammalato, ma indagare cause al di fuori del recinto della medicina
- acquisire operativamente il fatto che la salute delle persone e dell'ambiente sono aspetti indissolubili.

La politica dei co-benefici è l'esempio più significativo: politiche indirizzate alla riduzione di gas a effetto serra contribuiscono al miglioramento dell'ambiente urbano e contemporaneamente a prevenire le patologie da questo indotte.

Da qui il collegamento della Governance innovativa della sanità e Governance urbano-territoriale. L'OMS fin dal 2014 nel documento «Cities for Health» individuava l'urbanizzazione come una delle sfide chiave per la salute pubblica nel XXI secolo. All'atto operativo però, ha individuato i criteri per le città da definire Healthy Cities senza chiedere il contributo a rappresentanti della Sanità.

Non è più tempo di queste barriere. I numerosi esempi di co-benefici che collegano interventi sull'ambito urbano e territoriale a benefici alla salute porta ad una conclusione: la collaborazione tra le due Governance è fattore fondante per una Sanità basata sulla prevenzione e una città basata sul dare e mantenere salute.

La sanità territoriale darà risultati innovativi soprattutto dove le due Guidance collaboreranno.

■ PNRR/PNC: contribuirà a ridurre il consumismo sanitario?

Ferdinando Laghi

L'utilizzo delle grandi risorse economiche riservate alla sanità non possono non risentire del riflesso di una società consumistica, con conseguente utilizzo eccessivo e spesso improprio dell'offerta sanitaria. Tra gli aspetti di maggiore evidenza di consumismo sanitario, vi sono un eccesso di prestazioni di diagnostica per immagini, un utilizzo di antibiotici sovrabbondante e non appropriato, non soltanto in ambito umano. La zootecnia, infatti, assorbe un'alta percentuale del consumo di antibiotici, con l'Italia tra i maggiori consumatori dell'Unione Europea (UE). Assai diffusa è pure la pratica di ingiustificati check-up “fai da te”, così come quella di integratori e vitamine il cui utilizzo, che già ora costituisce una delle componenti maggiori del consumismo sanitario, è in continuo aumento.

Il V Rapporto del Gruppo Italiano per la Medicina basata su Evidenze (GIMBE) evidenzia dati non confortanti riguardo la situazione sanitaria nel nostro Paese:

la spesa sanitaria risulta in progressivo decremento (-1,13% nel triennio 2023-2025);

la spesa sanitaria pro-capite in Italia è inferiore alla media dei Paesi aderenti all'Organizzazione per la Co-

XI. Horizon 2023-23 –Cluster Health – Call HLTH-Care-04-03

XII. Il Digital Europe Programme (DIGITAL) indirizza i finanziamenti a cinque “capacity areas”: al supercomputing, intelligenza artificiale, cybersecurity, avanzate capacità digitali e all'avanzamento dell'uso di tecnologie digitali

XIII. F. Palumbo, per molti anni dirigente del Ministero della Salute, http://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php?articolo_id=95350

perazione e lo Sviluppo Economico (OCSE); l'Italia è ultima, tra i Paesi del G7, per spesa sanitaria pro-capite; i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) sono presidiati in maniera disomogenea e non risultano esigibili su tutto il territorio nazionale; non è mai stato varato un Piano nazionale per ridurre sprechi e inefficienze.

La Missione 6 del PNRR prevede due obiettivi chiave: potenziare la capacità di prevenzione e cura del sistema sanitario nazionale a beneficio di tutti i cittadini, garantendo un accesso equo e capillare alle cure, e promuovere l'utilizzo di tecnologie innovative nella medicina. Bisogna dunque puntare a ridurre/eliminare le disuguaglianze regionali rispetto all'offerta sanitaria e, concomitantemente, ottenere per i cittadini un ritorno di salute più alto possibile rispetto alle risorse investite. Appare evidente come questa situazione complessiva non possa che trarre giovamento da una riduzione del consumismo sanitario che otterrebbe il duplice effetto di rendere disponibili maggiori risorse economiche per il sistema sanitario, attraverso il taglio degli sprechi, ma anche quello di limitare gli effetti collaterali negativi collegati all'uso eccessivo di servizi sanitari. L'esigenza di combattere gli sprechi in sanità è avvertita anche a livello internazionale, tanto da aver dato luogo alla nascita di un movimento noto come Choosing Wisely (promosso in Italia da Slow Medicine ETS con il suo progetto "Fare di più non significa fare meglio") che ha lo scopo di combattere l'inappropriatezza, favorendo la relazione tra i professionisti della salute - non solo i medici - e sul coinvolgimento dei cittadini per operare scelte di sanità consapevoli e condivise.

Tra gli obiettivi principali da conseguire e rafforzare per antagonizzare il consumismo sanitario, vi è certamente una riduzione delle aspettative dei pazienti, così come una maggiore e migliore interlocuzione medico-paziente, e, come strategia di fondo, una efficace Prevenzione Primaria Ambientale.

Alessandro Dabbene

Il Consumismo Sanitario, inteso come *utilizzo di prestazioni sanitarie anche quando non c'è bisogno* (Isde, 2017), rappresenta una sfida per il Medico di Medicina Generale (MMG) il quale ha il compito di prescrivere esami, visite e terapie appropriate in un contesto sociale in cui la pressione da parte degli assistiti, condizionati da persone, dal web o da altri operatori sanitari, è molto elevata. Il PNC può aiutare a contrastare il consumismo sanitario nella gestione delle cronicità attraverso percorsi validati e appropriati, mentre il PNRR può contribuire a sviluppare tali percorsi in strutture individuate e di prossimità. La combinazione di percorsi e prossimità aumenta l'appropriatezza e riduce il consumismo. Un esempio di percorsi già presenti in Italia è la gestione del diabete, che individuando nel MMG la figura di riferimento del percorso, e nell'ambulatorio specialistico individuato dalla rete diabetologica, la struttura di

prossimità per la consulenza, ha dimostrato efficacia ed efficienza, riduzione dei costi, della mortalità e della morbidità, appropriatezza prescrittiva e un ricorso al privato del tutto residuale. Per estendere questo modello a tutte le fattispecie previste dal PNC, comprese le attività di prevenzione primaria, è opportuno mantenere la centralità degli studi dei MMG organizzati in Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT), luogo di presa in carico del paziente cronico e di esecuzione di valutazioni ed esami di primo livello, e prevedere che le Case di Comunità - Hub e Spoke - di riferimento siano sede di consulenza o di effettuazione di esami complessi, nell'ambito di percorsi definiti a cui tutti gli attori del processo, in primo luogo il paziente, partecipino collegati tra loro attraverso sistemi digitali di rete.

Paolo Lauriola

Il COVID-19 ha dimostrato che le "cure primarie" possono svolgere un ruolo fondamentale nell'assistenza clinica dei pazienti, ma anche nella promozione di una migliore consapevolezza del rischio e della condivisione degli interventi preventivi da parte della comunità. Soprattutto se integrate con l'assistenza ospedaliera e i dipartimenti di prevenzione. È infatti chiaro che a fronte di eventi estremi come epidemie e catastrofi ambientali occorre mettere al primo posto dell'agenda delle politiche sanitarie, anche e soprattutto a livello locale, la costruzione di un senso di comunità, la coesione sociale e la resilienza. E le cure primarie possono essere essenziali.

I medici delle cure primarie - Medici di Medicina Generale/ Pediatri di Libera Scelta (MMG/PLS) - si trovano in una posizione eccellente per:

- educare i pazienti sulla pertinenza e l'efficacia delle misure preventive ambientali e sanitarie;
- rilevare e segnalare epidemie e di malattie trasmissibili e non, o altri aspetti connessi (applicabilità concreta delle linee-guida, criticità assistenziali, ecc.).

I medici delle cure primarie si integrano sia nei percorsi assistenziali orientati "verticalmente", cioè quelli che riguardano la gestione di malattie che richiedono un collegamento stretto tra i vari livelli assistenziali, sia, e soprattutto, in quelli orientati "orizzontalmente", in cui assumono valore l'integrazione dell'assistenza a livello territoriale, per rispondere ai bisogni degli individui e la progettazione di sistemi di cura incentrati sulle esigenze generali della popolazione.

A questo proposito, diverse pubblicazioni hanno sottolineato le grandi potenzialità offerte dal coinvolgimento dei *Primary Care Providers*. Ad esempio un recente articolo del "*Canadian Medical Association Journal*" prevede una rete tra tutti gli operatori delle cure primarie e le strutture ospedaliere in modo da poter condividere dati e rendere sempre più puntuali ed efficaci gli interventi terapeutici.

In conclusione: questa "integrazione" non solo è possibile ma è necessaria, e sarà di sicuro beneficio per i

cittadini. Occorre che tutti gli operatori della Sanità ne siano convinti.

■ Consumismo sanitario e crisi climatico ambientale: che fare?

M. Teresa Maurello, S. Venero, P. Piras, M. Calgaro

L'Organizzazione Mondiale della Sanità^{xv} sottolinea che:

- Il cambiamento climatico influisce sui determinanti sociali e ambientali della salute: aria pulita, acqua potabile sicura, cibo sufficiente e alloggi sicuri.
- Tra il 2030 e il 2050, si prevede che i cambiamenti climatici causeranno circa 250.000 morti in più all'anno, a causa di malnutrizione, malaria, diarrea e stress da caldo.
- I costi dei danni diretti alla salute (ovvero esclusi i costi in settori determinanti per la salute come l'agricoltura, l'acqua e i servizi igienico-sanitari) sono stimati tra 2 e 4 miliardi di dollari all'anno entro il 2030.
- Le aree con infrastrutture sanitarie deboli, soprattutto nei paesi in via di sviluppo, saranno le meno in grado di far fronte senza assistenza per prepararsi e rispondere.
- La riduzione delle emissioni di gas a effetto serra attraverso scelte migliori in materia di trasporti, cibo ed energia può portare a un miglioramento della salute, in particolare attraverso una riduzione dell'inquinamento atmosferico.

I sistemi sanitari di tutto il mondo sono affetti da un paradosso: sono preposti alla tutela della salute umana, ma loro stessi, in qualche modo, vi attentano concorrendo in modo sostanziale all'inquinamento (e quindi a tutte le patologie connesse) e alla crisi climatica, che provocherà sempre più calamità naturali (alluvioni e incendi, siccità e carestie), aggravando ulteriormente il peso sulle strutture sanitarie.

E' urgente adottare soluzioni per la riduzione della crisi climatica.

Il 2022 è stato a livello europeo il secondo anno più caldo dal 1950, dopo il record registrato nel 2020^{xv}.

In Italia, Spagna, Portogallo, Francia, è stato l'anno più caldo dall'inizio della rilevazione dei dati.

A livello nazionale l'incremento della temperatura media è stato di +1.15° e ancora più consistente quello registrato in Toscana, ovvero +1.3° rispetto al periodo 1991-2020 e +2.2° rispetto al 1961-1990.

Nel mese di luglio 2022 l'eccesso di mortalità a livello nazionale è stato pari al +29%, ed ha interessato tutte le classi con età superiore a 65 anni.

L'effetto maggiore è stato riscontrato nella classe di età più anziana (85+), nella quale si è registrato un eccesso di mortalità del +41% nelle città del Nord e del +35% nelle città del Centro-Sud.

XIV. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/climate-change-and-health>

XV. <https://www.ars.toscana.it/2-articoli/4869-il-2022-un-anno-estremo-per-il-clima-in-toscana>

Particolarmente elevato è stato l'impatto sulla mortalità dell'ondata di calore della seconda metà del mese di luglio, con eccesso del +36% e che ha interessato tutte le aree del paese, in particolare alcune città del Nord.

Se è ampiamente riconosciuto il ruolo ricoperto dall'assistenza sanitaria nella gestione degli effetti del cambiamento climatico sulla nostra salute, non altrettanto noto è il fatto che lo stesso sistema sanitario abbia un impatto, con le sue attività, sugli ecosistemi: In tutto il mondo, l'impronta climatica del settore sanitario è pari al 4,4% delle emissioni nette globali, il doppio dell'intero trasporto aereo^{xvi}.

Se fosse un paese, sarebbe il quinto più grande emettitore al mondo.

L'Unione Europea è il terzo maggior contributore alle emissioni sanitarie globali (dietro Stati Uniti e Cina), rappresentando il 12% delle emissioni sanitarie globali^{xvii}.

Questo impatto non è solo dovuto a fattori legati all'edilizia o ai trasporti, ma deriva anche dalle stesse cure sanitarie, dagli esami e trattamenti effettuati.

Tra le soluzioni attuabili per ridurre l'impronta climatica del settore sanitario, si propone uno schema per progettare sistemi di salute sostenibili^{xviii} che individua tre direttive fondamentali:

1. Ridurre la domanda di servizi per la salute attraverso corrette abitudini di vita, l'agire sui determinanti sociali della salute, su politiche ambientali, scuola e lavoro, reti di sicurezza sociale, cure primarie ... Molti interventi producono effetti positivi sia sulla nostra salute sia sul clima (logica dei co-benefici^{xix})
2. Cure appropriate, evitare esami e trattamenti non necessari: cure centrate sulla persona che dia priorità a salute e benessere.

Il progetto Choosing Wisely Italy^{xx}, che mira a ridurre esami e trattamenti non necessari, oltre ad evitare uno spreco di risorse e possibili danni ai pazienti riduce anche l'impatto dei servizi sanitari sull'ambiente.

3. Ridurre le emissioni derivanti dalla fornitura di servizi sanitari: interventi sugli edifici, sui trasporti, sui rifiuti, insieme a misure specifiche come la riduzione dei gas anestetici, in particolare del desflurano, e degli inalatori spray per l'asma, o la limitazione del materiale monouso.

È indispensabile che i professionisti della salute prendano coscienza del loro importante ruolo nelle tematiche ambientali.

XVI. <https://noharm-europe.org/articles/news/europe/portugal-develops-roadmap-achieve-zero-emissions-healthcare>

XVII. The 2022 report of the Lancet Countdown on health and climate change: health at the mercy of fossil fuels. Lancet 2022; 400: 1619-54

XVIII. McNeill AG et al. Planetary health care: a framework for sustainable health systems. The Lancet Planet Health 2021;5:E66-E68

XIX https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3283_allegato.pdf

XX <https://choosingwiselyitaly.org/>

Per la riduzione dell'impatto dei sistemi sanitari sull'ambiente e sul clima, vengono proposte anche soluzioni terapeutiche alternative o integrative, che prescindono dall'utilizzo di farmaci, le "Green Prescription". E' un termine che è stato coniato alla fine degli anni '90, con l'obiettivo di migliorare la salute e il benessere dei pazienti e ridurre le malattie non trasmissibili attraverso la prescrizione di precise indicazioni per l'attività fisica e l'alimentazione. Come successivamente in altri Stati, Italia compresa, tali indicazioni si riferivano ad un generico trascorrere più tempo attivo all'aria aperta e al consumo regolare di frutta e verdura, senza particolare attenzione alla qualità degli ambienti e al ciclo di vita degli alimenti.

Attualmente, il deterioramento della salute del pianeta minaccia però le fondamenta della Medicina dello stile di vita, sulla quale si fa affidamento per prevenire e gestire le malattie croniche, limitando la possibilità di prescrivere attività fisica all'aperto sicura, un'alimentazione sana, sonno ristoratore, strategie di gestione dello stress, connessione sociale e l'evitamento di sostanze tossiche. La prescrizione medica di interventi basati sulla Natura, quando attenta a considerare la qualità degli ambienti dove sono attuati, può corrispondere a bisogni definiti di singoli pazienti, integrando eventuali terapie convenzionali. Il concetto di Prescrizione Verde potrebbe anche aggiungere un contributo prezioso alla necessità di migliorare la biodiversità e il microbioma con i quali la popolazione è in frequente contatto, realizzando nelle città infrastrutture verdi ispirate ad essi, favorendo la rinaturalizzazione dei boschi periurbani, ampliando le aree forestali tutelate, e fornendo l'interfaccia facilitante per la loro salutare frequentazione. Ulteriori benefici collaterali possono essere rappresentati dal coinvolgimento diretto delle persone in attività volte a migliorare la biodiversità, trasferendo conoscenze ecologiche, diffondendo comportamenti pro-ambiente, e influenzando l'allocazione delle risorse per mantenere sani e salutarie le infrastrutture verdi e gli ecosistemi boschivi. Come strategia integrativa, le Prescrizioni Verdi hanno dunque un'ampia gamma di co-benefici ambientali, economici e sociali, contribuendo a soluzioni di salute pubblica reattive (assistenza sanitaria) e proattive (promozione della salute), migliorando al contempo l'ambiente naturale.

Analizzando altre possibili scelte per contrastare la crisi climatico ambientale, si sottolinea che la transizione energetica comporta un nuovo e diverso allocamento delle risorse economiche. Anche i medici, e gli Enti che li rappresentano, possono giocare un ruolo non secondario in queste scelte.

Già dal 2016 diverse istituzioni internazionali raccomandano il disinvestimento dalle società legate ai combustibili fossili.

ENPAM ha un patrimonio attuale di 25 miliardi dei quali 18,4 investiti in 16 fondi. Nel 2017 istituisce il "Portafoglio strategico Italia" dove 400 milioni di € sono investiti in ENI con la prospettiva di incrementarli a 1 miliardo. ISDE – Associazione Medici per l'Ambiente, in-

sieme ad altri esperti, giudica il piano industriale di ENI non in linea con gli accordi di Parigi COP21.

La interlocuzione messa in campo da ISDE con ENPAM, nella persona del suo presidente Alberto Olivetti e dei responsabili area investimenti, riesce negli anni a ridurre tale investimento in modo significativo portando ad un aumento degli investimenti nelle società legate allo sviluppo delle fonti rinnovabili.

Sarebbe auspicabile che molti altri colleghi, attraverso gli ordini che li rappresentano all'interno di ENPAM, chiedessero costantemente conto degli investimenti che vengono effettuati, orientando gli investimenti economici verso scelte per lo sviluppo sostenibile.

■ Deprescription e sindemia

**Marcello Grifagni, Gino Parca, Agostino Di Ciaula
Alessandro Mereu**

Stiamo assistendo, oramai da decenni, ad un aumento crescente di "richieste di salute" da parte dei cittadini con un sempre maggior ricorso a prestazioni sanitarie. Prestazioni non sempre utili e finalizzate alla conservazione e alla promozione della salute dell'individuo, ma frequentemente indotte dall'insieme di portatori di interessi economici e che nulla hanno a che vedere con la salute in senso stretto. In altre parole si assiste alla trasposizione in campo sanitario delle logiche tipiche del mercato che configurano un fenomeno di "consumismo sanitario". Questo fenomeno, associato alla evoluzione demografica e ai cambiamenti epidemiologici che hanno visto l'esplosione di una vera e propria "epidemia" di malattie croniche, ha ricadute negative sulla salute dei cittadini, sulla sostenibilità dei sistemi sanitari nazionali e sulla sostenibilità ambientale. Il recente fenomeno sindemico della pandemia COVID associata alla epidemia di malattie croniche ha fatto capire, se ce ne fosse stato il bisogno, che l'approccio lineare e "antropocentrico" alle epidemie è del tutto insufficiente, e che diventa necessario allargare lo sguardo a tutti i determinanti di salute, e il considerare, ad integrazione della tutela della salute umana, la salubrità ambientale e la salute animale ("one health"). Necessita quindi che i sistemi sanitari sviluppino e incrementino gli interventi di prevenzione primaria per contrastare lo sviluppo di future pandemie.

Ma allo stato attuale delle cose il mantenimento della salute dei cittadini necessita anche di attuare azioni che possano ridurre al minimo quegli interventi non necessari o inutili e che possono essere loro stessi causa di peggioramento dello stato di salute dell'individuo, oltre che minare alla base la sostenibilità economica del sistema. La Prevenzione Quaternaria viene definita come "azioni intraprese per identificare il paziente a rischio di sovra medicalizzazione, per proteggerlo da nuove invasioni mediche e per suggerirgli interventi eticamente accettabili." Il concetto di prevenzione quaternaria si basa sui principi etici della medicina di tradizione ippocratica, primum non nocere, e che quindi non rappresenta una novità nella storia del pensiero medico, una concezione che sfida il paradigma biologico predominante nella

salute attraverso la realizzazione di un movimento che include cittadini, pazienti, fornitori di assistenza e politiche di salute pubblica. Il bioriduzionismo, ovvero la riduzione a fattori esclusivamente biologici dei determinanti di salute, produce un medico quale correttore di parametri biologici temporaneamente o persistentemente fuori da range di definita normalità statistica e produce una persona che si rivolge al servizio sanitario quale malato-consumatore di prestazioni sanitarie. La prevenzione quaternaria diviene particolarmente cogente per tutti gli operatori coinvolti nelle cure primarie poiché li pone di fronte a una persona che tendenzialmente non ha una malattia ma un malessere (su una o più dimensioni dell'assetto eco-bio-psico-sociale). Essa fornisce un approccio complesso, ma necessario, orientato a fornire assistenza focalizzata sulla persona; promuovere l'equità nell'assistenza sanitaria; prevenire diagnosi eccessive, interventi non necessari ed evitare danni: e quindi, in poche parole, umanizzare la medicina. Tutti gli sforzi all'interno di questo movimento globale combinano la sostenibilità etica con il pensiero critico, per opporsi alla visione della salute come merce. In ultimo non dobbiamo sottovalutare il tema della Polifarmacoterapia, cioè l'uso di molti farmaci insieme, il grande e crescente utilizzo di tante medicine contemporaneamente nello stesso paziente. La polifarmacoterapia viene vista come una parte naturale, una conseguenza inevitabile dell'invecchiamento, e della "epidemia" di malattie croniche che richiedono per lungo tempo terapie adeguate. L'idea che ci sia *"una pillola per ogni malattia"* (o forse per ogni problema), la CULTURA DELLA PRESCRIZIONE, risponde ad un modello culturale ben preciso, quello del CONSUMISMO SANITARIO, e spinge verso un progressivo aumento delle terapie farmacologiche. Ora, se è innegabile che le medicine siano importantissime, è però ben noto come, sia i professionisti che i pazienti tendano a sovrastimare i benefici del trattamento (fenomeno della cd *"illusione del controllo"*) e a sottostimarne i rischi. Manca inoltre una piena consapevolezza di come questo esteso uso di farmaci metta milioni di persone (soprattutto gli anziani polipatologici) a rischio di eventi avversi, anche gravi e fatali. Il problema è di così grandi dimensioni, che la stessa OMS nel 2017 ha lanciato una campagna, *"Medication Without Harm"*, ripresa poi nel settembre 2022. Per tendere ad una cultura dell'appropriatezza in terapia farmacologica, oggi non si può più prescindere da strumenti fondamentali, quali la RICOGNIZIONE-RICONCILIAZIONE FARMACOLOGICA e la DEPRESCRIZIONE. La continua valutazione sulla possibilità di discontinuare, di interrompere le terapie in atto (poiché non più utili o comunque con rapporto rischio/beneficio divenuto sfavorevole), *"DEPRESCRIBING"*, diviene il perno fondamentale attorno a cui deve ruotare una corretta prescrizione di farmaci, basata sui principi aurei di CENTRALITÀ DEL PAZIENTE, RICERCA DELL'APPROPRIATEZZA, RISPETTO DEL PRINCIPIO *"PRIMUM NON NOCERE"*. E sempre più dobbiamo essere convinti che oggi il buon medico deve saper prescrivere, ma anche NON PRESCRIVERE, e casomai DEPRESCRIVERE.

In sintesi si può affermare che ad oggi una prevenzione primaria, che agisca su tutti i determinanti di salute modificabili, associata a comportamenti dei sanitari improntati ad un utilizzo razionale e cosciente dei mezzi diagnostici e delle terapie che rifiuti una impostazione consumistica della medicina, consentirebbe un miglioramento della salute delle popolazioni e contribuirebbe alla sostenibilità dei sistemi sanitari.

Bibliografia essenziale

- Medication Without Harm: WHO's Third Global Patient Safety Challenge
- Liam J Donaldson, Edward T Kelley, Neelam Dhingra-Kumar, Marie-Paule Kiény, Aziz Sheikh
- Lancet. 2017 Apr 29;389(10080):1680-1681
- Singer M. et al, Syndemics and the social conception of health, Lancet 2017; 389:941-950
- Giovannini S, van der Roest HG, Carfi A, et al. Polypharmacy in Home Care in Europe: CrossSectional Data from the IBenC Study. Drugs and Aging. 2018;35(2):145-152. doi:10.1007/s40266-018-0521-y
- Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK. An overview of prevalence, determinants and health pag. 6 outcomes of polypharmacy. Ther Adv Drug Saf. 2020;11. doi:10.1177/2042098620933741
- Hone, F. (2007). Nuove strategie per organizzazioni progressiste. Le forze di mercato e il nuovo focus sull'assistenza sanitaria guidata dalla domanda.
- Quotidianosanità.it 20 GENNAIO 2023; Fine della dominanza medica e potere del dottor Google; Roberto Polillo
- Prevenzione quaternaria, un compito del medico di famiglia; Thomas Kuehle MD, Medico di Medicina Generale, Germania; Donatella Sghedoni, Medico Specialista in Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Italia; Giorgio Visentin, Medico di Medicina Generale, Italia; Juan Gervas, Medico di Medicina Generale, Spagna; Marc Jamoulle, Medico di Medicina Generale, Belgio
- (<https://slowmedicine.it/pdf/9.%20Prevenzione%20quaternaria%20Primary%20care%202010.pdf>)

Incidenza tumorale in continua crescita: la causa principale è l'inquinamento ambientale, ma gli "esperti" combattono cause secondarie, l'Europa tentenna e il "Pil" non aiuta.

RUGGERO RIDOLFI

Oncologo Endocrinologo

Per corrispondenza:
ruggero.ridolfi@gmail.com

Dall'inizio degli anni "20" cambiamenti climatici, epidemia, guerra, alluvioni, terremoti, afflusso di migranti, inflazione ed incertezza economica hanno cambiato fortemente le nostre modalità di affrontare i problemi ed, anche, il nostro atteggiamento verso il futuro. Fino a 3-4 anni fa i medici, e gli oncologi in particolare, con l'aiuto delle aziende farmaceutiche, annunciavano frequentemente successi con nuovi farmaci ed anticorpi monoclonali nelle terapie dei tumori, il nostro Sistema Sanitario, pur essendo l'Italia, fin dal 2008, all'ultimo posto nel G7 per la spesa sanitaria pro-capite¹, sembrava poter reggere bene, assicurando a tutti assistenza e cure. Pur con difficoltà, anche per la mancanza di interesse dei possibili sponsor, ISDE Italia ha da sempre cercato di incentivare il concetto di Prevenzione Primaria dei tumori cioè la presa di coscienza delle loro cause e delle misure da attuare per poterne ridurre il continuo aumento di incidenza.

Con i cambiamenti epocali iniziati dagli anni "20", quella tensione a scoprire le cause dei tumori per poterle poi rimuovere è pressoché scomparsa sia nei maggiori interessi della Sanità Pubblica, che in quelli dei Media e della popolazione in generale.

Non essendo stato adeguatamente finanziato e protetto, il nostro Sistema Sanitario è stato fortemente provato in particolare dalla pandemia, infatti, l'Italia è tuttora all'ultima posizione per la spesa sanitaria pro-capite, che è, tuttora meno della metà di quella della Germania¹.

Il Parlamento Europeo ha recentemente approvato una Direttiva indicata dalla Commissione Ambiente per definire i valori limite dei principali inquinanti di aria (ed ambiente in generale) secondo le raccomandazioni dell'OMS (Organiz-

zazione Mondiale della Sanità)². Tuttavia, il processo legislativo dovrà essere sottomesso al Consiglio Europeo, per il pronunciamento di tutti i Governi dei 27 Paesi della UE e, comunque, con obiettivi alquanto lontani nel tempo: per gli inquinanti più significativi, i valori limite "intermedi" sono previsti per il 2030 e quelli "definitivi" per il 2035.

In Italia l'incidenza della maggioranza dei tumori continua a crescere: +1,4% nei maschi e +0,7% nelle femmine (2022 vs 2020)³ e l'esposizione agli inquinanti atmosferici (PM₁₀, PM_{2,5}, NO₂ e O₃) causa ogni anno un grande numero di morti premature (oltre 63.000) e di anni di vita persi⁴. Uno studio che si è avvalso dell'intelligenza artificiale pubblicato nel gennaio 2023 ha appurato che in Italia la più elevata mortalità per cancro si registra dove è maggiore l'inquinamento (atmosferico ed ambientale), anche se in quella stessa area gli "stili di vita" sono quelli più salubri⁵. È una conferma di una vasta letteratura, già esistente da anni, che indica l'inquinamento dell'aria, dell'acqua e del cibo come causa principale della maggioranza dei tumori. Gli oncologi, però, non ne sembrano convinti e continuano ad indicare come prioritarie per la prevenzione del cancro l'attività fisica e i corretti stili di vita⁶. Inoltre, esperti Genetisti, riuniti in una Tavola Rotonda nell'ambito della recente Mostra internazionale del Cinema di Venezia, hanno lanciato un appello per sensibilizzare cittadini, medici ed autorità affinché siano resi accessibili (mutuabili) i test genetici dei geni BRCA1-2 a tutta la popolazione. Chiedono di identificare le persone sane, che hanno questa mutazione, per poter permettere "la pianificazione di programmi di riduzione del rischio: sorveglianza intensiva e, in alcuni casi, interventi chirurgici profilattici come la mastectomia bilaterale, che

riducono significativamente il rischio di sviluppare tumori mammari” ... o anche “l’asportazione chirurgica delle tube e delle ovaie nelle donne con mutazione BRCA1 intorno ai 40 anni e BRCA2 intorno ai 45 anni, per prevenire i tumori ovarici e ridurre il rischio di carcinoma mammario”. Nel nostro Paese sono circa 150.000 le persone con queste mutazioni genetiche, ma, nei casi familiari, vengono ereditate solo nel 50%, e, comunque la loro presenza non porta sicuramente al cancro, ma solo al rischio di poterlo sviluppare. Di fatto la mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 è responsabile del 15% dei tumori ovarici del 10% di quelli prostatici e del 7% dei tumori mammari, in tutto circa 9.000 casi/anno (corrispondente a circa il 2% delle nuove diagnosi di tumori in Italia che è di oltre 390.000/anno). Far eseguire il test indiscriminatamente appare un buon business... , ma anche una pesante spesa sanitaria.

Con un Sistema Sanitario in affanno queste indicazioni di oncologi e genetisti, così come gli sforzi della Comunità Europea per limiti da rispettare nel 2035, lasciano molto perplessi.

In conclusione, si possono riassumere i seguenti punti:

- in Italia l’incidenza della maggioranza dei tumori continua a crescere
- gli oncologi continuano ad indicare l’attività fisica e i corretti stili di vita come prioritari per la prevenzione del cancro senza che l’incidenza sia andata migliorando negli ultimi 20 anni.
- i genetisti chiedono di rendere più accessibili i test genetici (prodotti dalle companies) per identificare le persone sane con mutazione dei geni BRCA1-2, al fine di valutare la sorveglianza intensiva ed anche eventuali interventi chirurgici profilattici (su persone sane), con la prospettiva di prevenire, forse, qualche centinaio di neoplasie rispetto alle 390.000 diagnosticate ogni anno.
- una vasta letteratura scientifica ed un recente studio condotto con Intelligenza Artificiale dimostrano che la causa principale dei tumori in Italia è l’inquinamento ambientale (in particolare dell’aria e a causa dei pesticidi)
- il Parlamento Europeo ha approvato la Direttiva indicata dalla Commissione Ambiente per definire i valori limite dei principali inquinanti di aria ed ambiente su raccomandazione dell’OMS ... ma tutti i Governi dei 27 Paesi della UE la dovranno approvare ... e, comunque, i valori limite entreranno in vigore solo nel 2030 (gli intermedi) e nel 2035 (i definitivi).
- il Sistema Sanitario italiano, già ultimo per la spesa sanitaria pro-capite in Europa, è in sofferenza, con una deriva che va verso il privato e, pare, con pochi fondi a disposizione... poiché il Prodotto Interno Lordo (PIL) valuta solo i riscontri economici non il benessere o la salute dei cittadini.
- ... e l’incidenza dei tumori continua a crescere!

Bibliografia

1. Pirani G. - Spesa sanitaria, l’Italia è sotto la media Ue. Divario ormai incolmabile. Wall Street Italia 11 Set 2023 <https://www.wallstreetitalia.com>
2. Ambiente e non solo... - La nuova Direttiva sulla qualità dell’aria approvata dal Parlamento europeo, ora passa al Consiglio Settembre 15, 2023 <https://ambientenonsolo.com/la-nuova-direttiva-sulla-qualita-dellaria-approvata-dal-parlamento-europeo-ora-passa-al-consiglio>
3. Di Maio M, Serraino D “I Numeri del Cancro in Italia 2022” - Key points: Incidenza pag 1 AIOM AIRTUM ONS Intermedia Ed. 2022
4. Ambiente e non solo... La valutazione del rischio sanitario per la qualità dell’aria dell’Agenzia Europea per l’Ambiente Giugno 30, 2023 <https://ambientenonsolo.com/category/ambiente/aria/qualita-dellaria/>
5. Diego Serraino Fattori di rischio - “I Numeri del Cancro in Italia 2022” pag 7-12 AIOM AIRTUM ONS Intermedia Ed. 2022
6. Cazzolla Gatti R, Di Paola A, Monaco A, Velichevskaya A, Amoroso N, Bellotti R. - The spatial association between environmental pollution and long-term cancer mortality in Italy -- Sci Total Environ. 2023 Jan 10;855:158439. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.158439
7. Pelliccia M. - Tumori, 150mila persone in Italia con mutazione dei geni BRCA: “Test anche ai familiari” 15 settembre 2023 <https://www.fanpage.it/attualita/tumori-150mila-persone-in-italia-con-mutazione-dei-geni-brca-test-anche-ai-familiari/>

L'emergenza climatica e il ruolo dei medici

ANTONIO BONALDI

Past president Associazione Slow Medicine ETS

Per corrispondenza:
abonaldi@libero.it

Segnaliamo, sotto la regia del dottor Antonio Bonaldi, uno spazio di confronto e di suggerimenti di "micro" interventi in tema di ambiente e crisi climatica. Riteniamo infatti che il medico possa ricoprire un ruolo importante nel sensibilizzare la popolazione su questi temi, ma anche nel mettere in campo una serie di azioni individuali, all'interno del nostro sistema sanitario, che possono contribuire a ridurre l'impatto ambientale, senza compromettere la qualità delle cure. A questo fine l'Ordine dei medici di Bergamo ha inteso dare il proprio contributo utilizzando una specifica newsletter per diffondere periodicamente alcune indicazioni pratiche su ciò che ciascun medico può fare nella propria pratica professionale. Una serie di "pillole green" di facile realizzazione, ben sapendo che anche piccoli cambiamenti, se generalizzati, possono conseguire nel tempo risultati molto significativi.

La redazione

Che il clima stia cambiando ne siamo tutti consapevoli, basta guardarsi intorno. Gli inverni sono più miti e le estati più calde, sulle nostre montagne i ghiacciai sono quasi scomparsi e i laghi sono semi-vuoti; le nevicate sono diminuite, semine e fioriture sono anticipate e gli agricoltori sono in costante allarme per la siccità. Quelli che osserviamo, sono però solo gli aspetti locali di un fenomeno ben più consistente. In effetti, a partire dal XIX secolo, a causa delle attività umane e del massiccio impiego di combustibili fossili, la temperatura media terrestre è aumentata più velocemente che in qualsiasi altro periodo degli ultimi 800.000 anni. Il nostro pianeta sta diventando sempre più caldo e ciò innesca una serie di cambiamenti nell'aria, nella terra, negli oceani e nei ghiacci, che sta compromettendo in modo diffuso e difficilmente reversibile il delicato equilibrio degli ecosistemi terrestri. A causa di tali cambiamenti eventi meteorologici estremi, quali alluvioni, uragani, siccità, ondate di calore e incendi boschivi, con il tragico carico di morte, di dolore e di distruzione che li accompagna, sono destinati a diventare sempre più

intensi, più diffusi e più frequenti. Lo scorso anno, la prestigiosa rivista medica inglese "Lancet", sulla base dei dati raccolti dall'International Panel on Climate Change (IPCC), il gruppo di lavoro delle Nazioni Unite sui cambiamenti climatici, ha dichiarato l'emergenza climatica la più grave minaccia per la salute dell'uomo e per la sopravvivenza della specie. Mentre Antonio Guterres, l'attuale segretario delle Nazioni Unite, esorta i capi di stato e di governo ad intervenire con sollecitudine perché l'umanità si trova oggi di fronte ad un drammatico bivio: un'azione collettiva o un suicidio collettivo. La decisione è nelle nostre mani. Tuttavia, nonostante il precipitare della situazione e i continui, accorati richiami della scienza, il mondo rimane sostanzialmente indifferente. Pochi sembrano avvedersi della grave minaccia che incombe sul destino dell'umanità e le risposte adottate sono flebili e scoordinate. Ci comportiamo più o meno come i passeggeri del Titanic prima dell'impatto con l'iceberg: spensierati e allegri corriamo verso il baratro. D'altra parte quello che bisogna fare per contenere entro il 2050 il riscaldamento medio globale nei limiti

di 1,5° C rispetto ai valori pre-industriali, come indicato negli accordi di Parigi del 2015, è noto da tempo. Sull'argomento ci sono molti autorevoli documenti internazionali che descrivono in modo minuzioso le azioni che dovremmo intraprendere per mitigare l'impatto delle attività umane sul clima. La catastrofe può essere ancora scongiurata ma il tempo che rimane è molto poco e non ammette ulteriori ritardi. Occorre avviare con urgenza una serie di azioni concrete che devono coinvolgere tutti: dai potenti della terra fino all'ultimo dei comuni cittadini. Ciascuno è chiamato a fare la propria parte, ma bisogna essere consapevoli che le scelte dipendono da noi e che trattandosi della salute i medici hanno una doppia responsabilità. In effetti, considerate le ricadute sulla salute, i medici dovrebbero essere particolarmente sensibili ai richiami della scienza. Ricordiamo in proposito che il settore sanitario contribuisce con il 4-5% al complesso delle emissioni in atmosfera di CO₂. Un valore non trascurabile, pari al doppio delle emissioni attribuite al trasporto aereo mondiale. Un valore che colloca la sanità al primo posto tra i diversi settori afferenti ai servizi. Le azioni che si possono intraprendere per ridurre l'impronta ecologica connessa con l'erogazione dei servizi sanitari senza compromettere la quantità e la qualità delle cure sono molte e riguardano tutti i professionisti che operano nel campo della salute. Ecco qualche esempio. Migliorare l'efficienza energetica delle strutture dedicate all'erogazione dei servizi sanitari; limitare i trasferimenti dei pazienti attraverso iniziative di telemedicina e sistemi di comunicazione digitale; ridurre i volumi dei rifiuti sanitari, limitando per esempio l'impiego di dispositivi monouso quando non strettamente necessari per la sicurezza dei pazienti e degli operatori; promuovere un'alimentazione sana e sostenibile; contenere l'inquinamento ambientale da farmaci e gas anestetici, scegliendo farmaci e modalità di somministrazione con minor impatto sull'ambiente; migliorare l'appropriatezza delle cure riducendo le prestazioni sanitarie inappropriate che, oltre ad avere un impatto negativo sull'ambiente, consumano da sole il 20% delle risorse dedicate alla sanità. Si pensi a questo riguardo che 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. Insomma, le cose da fare sono tante e la maggior parte possono essere realizzate fin da subito e con relativa facilità. Occorre, però, essere consapevoli del problema, informarsi, imparare a valutare le conseguenze delle nostre decisioni anche dal punto di vista dell'ambiente, cercando ogni volta di adottare le alternative più opportune. Se ci abituiamo a prestare attenzione a questo problema ci rendiamo conto che le occasioni per intervenire sono innumerevoli e soprattutto che ridurre le emissioni si può e che farlo contribuisce anche a migliorare la qualità delle cure.

■ Gas anestetici: la comunità scientifica raccomanda di abbandonare il desflurano

Il Servizio sanitario Inglese è il primo al mondo ad annunciare la messa al bando del desflurano, un gas anestetico con un impatto sul riscaldamento terrestre pari a 2.500 volte quello della CO₂. Con questa iniziativa l'Inghilterra conta di ridurre le emissioni in atmosfera di gas-serra per un valore complessivo equivalente al consumo annuo di energia di 11.000 case.

Il desflurano è tra i gas anestetici quello più dannoso per l'ambiente e rappresenta una delle principali fonti di gas-serra associate alle procedure chirurgiche. La dose necessaria per mantenere addormentato un paziente per un'ora equivale ad un'auto che percorre 320 km. Meno del 5% del gas somministrato durante l'anestesia viene inalato dal paziente, il resto si diffonde nell'ambiente dove può rimanere per un decennio. La buona notizia è che, a parte poche eccezioni, il desflurano può essere utilmente sostituito con gas anestetici altrettanto efficaci, sicuri e meno dannosi per l'ambiente oppure con tecniche anestesilogiche alternative (intravenose, neuroassiali), come raccomandato dalla Federazione Mondiale delle Società degli anestesisti¹.

Intanto, la Commissione Europea, nell'ambito delle iniziative previste dall'*European Green Deal* per conseguire l'obiettivo della neutralità climatica entro il 2050, ha stabilito che a partire dal gennaio 2026 non si potrà più utilizzare il desflurano come gas anestetico, al di fuori di casi eccezionali, strettamente motivati da esigenze cliniche.

■ I medici dovrebbero guidare la transizione verso diete più vegetariane

Secondo l'*Eat-Lancet Commission* il sistema alimentare è responsabile di un terzo della produzione globale di gas serra e del 70% del consumo idrico. La situazione è ormai diventata insostenibile per l'ambiente e dannosa per la salute tanto da richiedere un urgente cambiamento di rotta a partire da quello che mangiamo².

In particolare, la produzione di carne è triplicata negli ultimi 50 anni, con gravi conseguenze per la nostra salute, per il clima e per il pianeta. La zootecnia consuma, infatti la maggior parte della soia e del mais coltivati nel mondo e gli allevamenti intensivi generano il 50% del metano e il 60% dell'ossido nitroso immessi in atmosfera³.

Per avvicinarci ad una dieta sana e sostenibile gli attuali consumi medi di carni rosse dovrebbero ridursi di almeno il 50%, mentre il consumo di verdura, vegetali, legumi e frutta secca oleosa dovrebbe aumentare di oltre il 100%. Una dieta prevalentemente vegetariana è associata, infatti, ad una significativa riduzione dell'incidenza di molte patologie croniche, tra cui le malattie cardiovascolari e renali, il diabete, il cancro e l'obesità. I medici, nell'ambito della loro attività professionale, possono contribuire in modo rilevante a raggiungere

questi obiettivi. Essi, infatti, possono utilizzare le numerose occasioni di contatto con i pazienti e i loro familiari per incoraggiarli a modificare le proprie abitudini alimentari in senso più vegetariano, allineandole alle raccomandazioni che giungono sempre più numerose dalla scienza.

Analogamente, gli ospedali hanno molte opportunità per promuovere regimi alimentari più salutari e sostenibili per l'ambiente: dalla gestione degli appalti di ristorazione, alla selezione dei menù per il personale e per i degenti, alla preparazione e distribuzione dei pasti, fino al recupero degli scarti alimentari. A questo riguardo i medici dovrebbero svolgere un ruolo attivo di promozione e di vigilanza, affinché le proposte alimentari diffuse in ambito ospedaliero non siano dissonanti rispetto a ciò che si ritiene utile per la salute. L'esempio vale più delle parole!

Per ciascuna fase del percorso alimentare si possono individuare le iniziative capaci di promuovere la transizione verso diete più vegetariane, come per esempio: diffondere informazioni sui vantaggi per la salute e per l'ambiente delle diete tendenzialmente vegetariane, adottare menù che prevedano tutti i giorni almeno un'opzione di cibi vegetariani, dare maggior risalto ai piatti di frutta e verdura di stagione (meglio se di produzione locale), ridurre le porzioni dei cibi di origine animale.

Le idee possono essere tante, innovative e fattibili, il primo passo è essere consapevoli del problema e pensarci.

■ Come rendere le sale operatorie più sostenibili

Le sale operatorie producono un'enorme quantità di rifiuti e rappresentano una delle principali fonti di emissione di gas clima-alteranti dell'ospedale. Fortunatamente ci sono molti modi per mitigare l'impronta ecologica delle sale operatorie, ma è necessario essere consapevoli del problema e conseguentemente modificare gli abituali comportamenti in senso più ecologico. Ciò anche perché la riduzione delle emissioni contribuisce nel contempo a migliorare la qualità delle prestazioni e a diminuire i costi. Vediamo qualche esempio.

Materiali di consumo

Materiale usa e getta e dispositivi monouso si sono ampiamente diffusi in sala operatoria, ma essi possono essere sostituiti da camici, teli chirurgici riusabili e dispositivi medici riprocessabili che si sono dimostrati altrettanto sicuri, più sostenibili e meno costosi.

Se raccolto in modo differenziato, oltre l'80% dei rifiuti delle sale operatorie (carta, plastica, vetro e alluminio) può essere riciclato e riciclare è 50 volte meno impattante che incenerire.

Vassoi chirurgici

Numerosi studi hanno dimostrato che più del 50% degli strumenti presenti nei vassoi preconfezionati per le procedure chirurgiche standard è raramente utilizzato.

Una loro più accurata selezione può ridurre gli sprechi, senza compromettere efficacia e sicurezza delle cure⁴.

Lavaggio e disinfezione delle mani

L'elevato consumo di acqua impiegata per il tradizionale lavaggio delle mani con clorexidina o iodopovidone può essere ridotto dotando i lavandini di fotocellule o attivazione a pedale. La disinfezione delle mani con soluzioni idroalcoliche è ugualmente efficace e più sostenibile⁵.

Gas anestetici

L'impatto ambientale dei gas anestetici, come abbiamo ricordato nella "pillola green" n.3, può essere ridotto sostituendo l'ossido nitroso e il desflurano con gas anestetici altrettanto efficaci e sicuri ma meno dannosi per l'ambiente, ottimizzandone l'impiego mediante bassi flussi e circuiti chiusi e, quando possibile, utilizzando tecniche anestesilogiche alternative.

Esami preoperatori

La prescrizione di esami preoperatori dovrebbe attenersi alle linee guida internazionali, secondo le quali nella maggior parte dei casi non serve eseguire alcun test di routine: test di laboratorio, ECG, radiografia del torace, ecc.⁶

Appropriatezza

Il modo migliore per ridurre l'impatto ambientale è quello di evitare gli interventi chirurgici inappropriati o non necessari come per esempio: vertebroplastica per le fratture da osteoporosi, artroscopia del ginocchio per lesioni osteoartritiche, isterectomia per patologie benigne, ernia inguinale asintomatica, rimozione delle adenoidi e delle tonsille, varicectomia⁷.

Bibliografia

1. White SM et al: Principles of environmentally-sustainable anaesthesia: a global consensus statement from the World Federation of Societies of Anaesthesiologists. *Anaesthesia* 2021. doi:10.1111/anae.15598
2. Willett W et al. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet* 2019; 393: 447–92.
3. Harwatt H et al: Substituting beans for beef as a contribution toward US climate change targets. *Climatic Change*. 2017;143(1-2):261-270.
4. Fu T.S. et al: Surgical Tray Optimization: a Quality Improvement Initiative that Reduces Operating Room Costs. *J of Medical Systems*; 45:78, 2021.
5. Gupta C. et al: Comparison of two alcohol based surgical scrub solutions with an iodine-based scrub brush for presurgical antiseptic effectiveness in a community hospital. *Journal of Hospital Infection* 2007.
6. NICE Guideline: Routine preoperative tests for elective surgery, 2016.
7. Expert Advisory Committee to the Evidence-Based Intervention programme: Evidence-Based Interventions. Academy of Medical Royal Colleges 2020.

Stefano Beccastrini

LA MEDICINA È BEN POCA COSA?

*Riflettere sull'arte della cura
con l'aiuto del cinema*



aSKa

La medicina è ben poca cosa?

Riflettere sull'arte della cura con l'aiuto del cinema

- Un libro di Stefano Beccastrini

La medicina attuale soffre di due limiti che certamente non son tali da ridurla a “ben poca cosa” - come afferma il dottor Barbarossa nel bel film di Akira Kurosawa di cui egli è protagonista - ma che, tuttavia, ne tarpano il trionfalismo. Il primo riguarda la sua disattenzione per i cosiddetti determinanti extrasanitari della salute: la carente protezione del lavoro, la scarsa tutela dell'ambiente, il frustrato anelito alla giustizia sociale, la mancata sollecitudine nel salvaguardare quegli aspetti della vita economica e politica che danneggiano la salute. E' chiaro che lo si può fare, noi medici, soltanto imparando a cooperare, e non necessariamente in maniera egemonica, con i molteplici portatori di altri saperi e di altre competenze.

Il secondo riguarda la scarsa capacità della, legata spesso al disinteresse per la, comunicazione con il paziente (e anche, ma è cosa diversa, con quell'insieme di pazienti reali o potenziali che è la comunità locale, la società, l'opinione pubblica). La comunicazione nasce quando due esseri umani sono entrambi interessati a ciò che l'altro cerca di esprimere.

Il resto è chiacchiera ossia saper vendere e vendersi sul mercato. Il cinema può rappresentare per la medicina, in tal senso, un utile strumento di riflessione.

Stefano Beccastrini è nato a Cavriglia, si è laureato, a Firenze, in Medicina con una tesi sulla storia del morbo di Hodgkin, quello del film Caro Diario di Nanni Moretti. Si è specializzato, a Pisa, in Medicina del Lavoro. Si è nuovamente laureato in Pedagogia a Firenze con una tesi sull'educazione nel cinema di Francois Truffaut. Quest'anno in occasione del cinquantenario dalla sua laurea in medicina, ha ricevuto la medaglia d'Oro dall'Ordine dei Medici di Arezzo.

Un bosco per amico

Di come i boschi si prendono cura di chi li ama

- Un libro di Pierangela Fiammetta Piras

Presentazione Prof. Giuseppe Barbiero; Postfazione Prof Bartolomeo Schirone



L'autrice di questo racconto è un medico e una ricercatrice, che spesso si ritrova anche nello scomodo ruolo di paziente, per una malattia rara che la affligge. Quando decide di acquistare un bosco per farne una palestra riabilitativa a cielo aperto, deve affrontare non solo le lacune della scienza ma anche le contraddizioni della gestione forestale, frammentata e soggetta a questioni che esulano l'interesse dei boschi, così come purtroppo accade spesso anche per le decisioni organizzative sulla "gestione" dei malati, che i medici stessi devono subire.

Anche concetti scontati, come quello di sostenibilità, sono affrontati in modo molto diverso e persino conflittuale da forestali ed ecologi, da chi gestisce la fauna selvatica e da chi si occupa di economia e paesaggi. Sostenuta da colleghi e da amici ricercatori, l'autrice deve via via superare frustrazioni e ostacoli, ottenendo però alla fine risultati che neanche aveva sperato, e soprattutto diventa sempre più consapevole che quello in cui vive e lavora non è un semplice luogo che fa da sfondo alla sua professione, ma un habitat saturo di vita con la quale è possibile interagire e che risponde prontamente a qualunque azione umana. Decide dunque che l'assurdità di tante normative, e le drammatiche conseguenze di chi continua ad operare per preconcezioni, debbano essere denunciate e messe a conoscenza di tutti, perché si diffonda la consapevolezza che esseri umani e non umani non possono mai essere approcciati come semplici oggetti, che le dinamiche delle loro relazioni vanno oltre le certezze che molti pretendono di avere e che il non noto deve rendere tutti, scienziati e decisori sociali, più umili e prudenti. Un messaggio che poteva essere trasmesso in forma di saggio o manuale, ma che l'autrice ha preferito invece raccontare come una storia, inframmezzata da sentimenti e tinta spesso di ironia e umorismo. Perché, in fondo, questa è l'humanitas della Medicina, che nessun altro interesse dovrebbe mai cancellare e che ogni medico conserva nel proprio cuore.

La relazione tra salute umana e ambienti naturali è un tema vasto e complesso sul quale c'è ancora quasi tutto da sapere: ammetterlo con umiltà significa aprirsi nuovi orizzonti e sentirsi spronati ad agire con sempre maggior impegno e passione. Questo libro è una denuncia ma anche una speranza: il Bosco descritto nel racconto continua a donare stupore e benessere a chi lo frequenta ma ciascuno, medici compresi, sono invitati a scoprire personalmente come una profonda relazione con la Natura possa arricchire la propria vita e consentire una nuova comprensione della cura e della salute.

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, Parca Gino, Pieri Piero, Rinnovati Andrea, Sereni Paolo, Dino Vanni.

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, Vernerio Sandra.

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



ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΚΣΘΟΥ ΙΑΤΡΟΥ ΠΑΛΑΙΟΤΑ=

Εν, πύργῳ ἁλῶν κρυφαῖα, βίη
Εἰς ἄνθρωπον.



PRO

BEN



Il Cesalpino - Periodico quadrimestrale

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