

novembre 2016 anno 15  
numero 42

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



# IL CESALPINO

## APPROPRIATEZZA IN MEDICINA

- Scegliere saggiamente in medicina

## AMBIENTE E SALUTE

- Inquinamento ambientale e salute riproduttiva
- Scienza ed epidemiologia: strumenti per le comunità in lotta

## RIFLESSIONI

- Lavoro pubblico, patrimonio comune. Don Antonio Mazzi

## Editoriale

- 2 ■ Lorenzo Droandi

## Appropriatezza in medicina

- 3 ■ Scegliere saggiamente in medicina  
A. Rossi
- 7 ■ Le cinque pratiche a rischio di inapproprietezza di Isde-Italia e Slow Medicine. La semplicità nella tutela dell'ambiente ed al servizio della Prevenzione Primaria.  
G. Porcile

## Medicina e salute pubblica

- 10 ■ La necessità di educazione terapeutica strutturata nelle donne affette da diabete gestazionale di tutte le etnie.  
A. Ranchelli, I. Ragusa, A. Scatena, E. Bartolini, S. Fanelli, R. Golini, C. Martinez, M. Mattesini, M. Mealli, N. Testi, S. Vannacci, L. Ricci

## Medicina di genere

- 12 ■ Nuove terapie e differenze di genere: le gliflozine  
A. Ranchelli, I. Ragusa, A. Scatena, L. Ricci

## Epidemiologia

- 14 ■ Studi di epidemiologia ambientale applicati alle piccole aree  
M. Ottone, S. Giannini, A. Ranzi, P. Lauriola

## Ambiente e salute

- 18 ■ Inquinamento ambientale e salute riproduttiva  
P. Gentilini
- 25 ■ La ricerca sui contaminanti ambientali e la salute dei bambini  
F. Belpoggi, F. Manservigi, S. Panzacchi
- 29 ■ I risultati del monitoraggio WHO/UNEP sulla contaminazione del latte materno da PCB e DDT  
C. Panizza
- 33 ■ Intolleranza agli xenobiotici ambientali: evidenze cliniche  
P. Faa, M. V. Faa
- 37 ■ Il caso Xylella: un caso fitosanitario anomalo  
V. Bellucci, P. M. Bianco, C. Jacomini
- 42 ■ Scienza ed epidemiologia: strumenti per le comunità in lotta  
A. Di Ciaula

## Riflessioni

- 46 ■ Lavoro pubblico, patrimonio comune. Don Antonio Mazzi

## IL CESALPINO

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

Novembre 2016  
anno 15 - numero 42

**Comitato editoriale e redazione**  
Consiglio provinciale dei Medici Chirurghi  
e degli Odontoiatri  
**Presidente:** Lorenzo Droandi

**Direttore responsabile**  
Roberto Romizi

**In redazione**  
Alice Rossi, Giovanni Casi, Massimo Felici  
Giovanni Falsini, Giovanni Linoli,  
Giulio Ozzola, Gino Parca, Piero Pieri,  
Mauro Sasdelli, Domenico Sallesse

**Coordinamento redazionale**  
Amedeo Bianchi

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

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

*In copertina:*  
**ANDREA CESALPINO**  
(Arezzo 1519 - Roma 1603)  
Medico, botanico, filosofo aristotelico,  
medico di Papa Clemente VII;  
importantissime furono le sue  
osservazioni sulla circolazione del sangue.

*Retro copertina:*  
**Piazza Grande di Arezzo**  
Fotografia di Marco Cerofolini©

# Privacy o segreto professionale?

**LORENZODROANDI**

Presidente Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Mi sembra che più passa il tempo e più si continui a parlare delle solite cose e dei soliti problemi, che modernamente vengono definiti criticità. Va bene, affrontiamo qualche criticità.

La questione della privacy. Nuova, vero? Non è ovviamente in discussione il diritto di ciascuno di noi di vedere tutelato il proprio privato, con particolare riferimento ai cosiddetti dati sensibili (i dati sanitari, gli orientamenti sessuali, la fede religiosa, ecc.).

Indiscutibilmente giusto e importante è che esistano delle norme di legge a tutela di questi inalienabili diritti.

Aggiungo anzi che per certi versi vorrei che esse fossero maggiormente stringenti, che la loro applicazione fosse davvero più attenta (mi vengono in mente tutte le telefonate che riceviamo ogni giorno ed a tutte le ore dai mille call center esistenti) e più controllata da parte di chi di dovere, ed infine che la loro violazione, come pure gli usi distorti o gli abusi, fossero realmente sanzionati (con la certezza della pena: norme snelle, iter rapidi ecc., ma si entra in problemi diversi sui quali non posso e non voglio entrare).

Nonostante la premessa di cui sopra, tuttavia, la questione mi lascia interdetto ogni santo giorno, tutte le volte in cui redigo una richiesta di esami, vuoi ematologici o di imaging, nella quale devo riportare una ipotesi diagnostica o comunque esplicitare dettagliatamente il motivo per cui faccio quella richiesta.

Naturalmente, e non lo discuto, ciò serve essenzialmente per raggiungere due obiettivi, che sono: consentire a chi eseguirà l'esame di formulare una adeguata risposta al quesito clinico (utile al richiedente per fare diagnosi ovvero per verificare l'ipotesi diagnostica avanzata), e più recentemente la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva del medico.

Ma, e qui sta la mia perplessità, queste richieste vanno in mano a degli amministrativi (gli impiegati del CUP) oppure di

farmacisti (o di loro dipendenti non sempre farmacisti) i quali vengono così a sapere che Tizio ha fatto la TAC al cervello per il sospetto di un fatto vascolare, o la visita proctologica perché ha le emorroidi, mentre Caio deve andare dall'andrologo, la Signora Gelsomina farà gli esami per l'HIV, Pinco Pallino (anche lui! Non lo sapevo!) deve andare all'oncologico, e via dicendo.

Con il massimo rispetto per gli amministrativi del CUP, per i farmacisti e per tutti gli altri soggetti coinvolti; e con la consapevolezza che si tratta sempre di trasmissione di segreto professionale da parte del medico; che gli amministrativi hanno il segreto d'ufficio ed i farmacisti il segreto d'ufficio e quello professionale; e dunque che non vi è mai formale violazione della privacy; con tutto questo, perché i colleghi ospedalieri, i quali sono legati al segreto professionale ed a quello d'ufficio, si lamentano di avere grandissime limitazioni nell'accesso ai dati dei pazienti che stanno curando?

Siamo sicuri che questa limitazione rappresenti veramente una (giusta e doverosa) tutela della privacy del paziente, e non piuttosto un pericolo per la salute dei cittadini? Siamo davvero certi che il risk management è pienamente e correttamente condotto se l'operatore sanitario non conosce tutti i dati del paziente? E chi, e quando, decide che determinati dati sono da tenere riservati e non servono al percorso di cura in itinere, se non il medico che pone in essere detto percorso di cura?

È ovvio che a questo ragionamento si possono fare migliaia di obiezioni e si può non essere d'accordo, e si possono dare spiegazioni assolutamente esaustive e con altrettanto esaustivi riferimenti legislativi.

Ma vi lascio con due domande: Quali sono i confini tra privacy e segreto professionale? E, due, quali limiti pone un assetto di rispetto della privacy ad una completa presa in cura del paziente?

# Scegliere saggiamente in medicina

## ■ Riassunto

Vi sono molto esami e trattamenti, a volte anche non supportati da prove di efficacia, che continuano ad essere prescritti ed effettuati per molteplici ragioni. Slow Medicine, rete di professionisti e di cittadini che si riconosce in una "Medicina sobria, rispettosa e giusta", è partita da queste premesse per lanciare in Italia, in analogia all'iniziativa Choosing Wisely già in atto negli Stati Uniti, il progetto "Fare di più non significa fare meglio". Molte società scientifiche (finora 145 in totale) e alcuni ospedali italiani hanno aderito all'iniziativa. Anche l'Azienda USL8 di Arezzo ha ritenuto opportuno promuovere il progetto con la finalità di migliorare la qualità e la sicurezza dei servizi erogati, attraverso l'individuazione e riduzione di pratiche (esami diagnostici e trattamenti) inappropriati. Il gruppo di lavoro per la Medicina Generale ha individuato 5 pratiche a rischio di in appropriatezza. Attraverso il progetto, si cerca di ridurre gli alti costi del servizio sanitario non con tagli lineari, ma intervenendo sul miglioramento della qualità di cura.

**Parole chiave:** slow medicine, choosing wisely, appropriatezza.

## ■ I bisogni in fatto di salute stanno evolvendo rapidamente

La speranza di vita alla nascita è aumentata di oltre cinque anni (79,4 anni nei maschi e 84,5 nelle femmine) e nei prossimi vent'anni il numero dei grandi vecchi (oltre 80 anni) è destinato a triplicare. L'Italia deve confrontarsi con un crescente invecchiamento della popolazione ed un aumentato carico delle patologie croniche. Parallelamente la medicina ha registrato straordinari successi: i trapianti, la protesica, le nuove tecniche anestesiológicas e chirurgiche, la

diagnostica per immagini e la biologia molecolare hanno fatto progressi eccezionali. Il settore sanitario rappresenta un mercato immenso e in rapidissima crescita ed è pervaso da ingenti interessi commerciali che mirano ad espandere i consumi generando falsi bisogni di salute (consumismo sanitario).

Negli USA si valuta che almeno il 30% della spesa sanitaria sia utilizzata per prestazioni inefficaci<sup>1</sup>. In Italia il rapporto tra i risultati clinici e la spesa pro-capite per la salute è uno dei migliori a livello internazionale e nettamente più favorevole rispetto a quello USA: la spesa pro-capite per l'assistenza sanitaria è inferiore alla media dei paesi OCSE e i risultati di salute mediamente superiori. Sono però presenti, accanto ad aree di sottoutilizzo di risorse (es. la spesa per le cure agli anziani), aree in cui si rileva un eccesso di esami e trattamenti: basti pensare all'altissimo numero di TAC e RMN per numero di abitanti, alla percentuale di parti con cesareo, al sovrautilizzo di antibiotici<sup>2</sup>. Un ampio lavoro di revisione apparso nel 2008 fa sul *New England Journal of Medicine*<sup>3</sup> calcolava che negli Stati Uniti sono state eseguite 62 milioni di Tac nel 2006 (contro i tre milioni del 1980), un terzo delle quali non giustificate da necessità cliniche. Tirando le somme, circa venti milioni di persone (oltre un milione i bambini) sono state irradiate senza motivi adeguati. Il rischio individuale resta bassissimo come precisano gli autori, ma è rilevabile un rischio statistico sui grandi numeri e, dunque, il boom di procedure, per anni, in una popolazione molto ampia, merita l'attenzione: una quota pari circa al due per cento di tutti i tumori negli Usa può essere ricondotta all'eccesso di Tac (era lo 0,4 per cento all'inizio degli anni Novanta). Uno studio effettuato<sup>4</sup> in Italia su prestazioni radiologiche ambulatoriali ha dimostrato l'appropriatezza solamente del 56% di

## ALICEROSI

Medico in Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale presso Regione Toscana

Per corrispondenza:  
alicerossi.ar@gmail.com

queste.

Vi sono molto esami e trattamenti, a volte anche non supportati da prove di efficacia (almeno il 20% dei farmaci sono prescritti con indicazioni non validate dalla ricerca<sup>5</sup>), che continuano ad essere prescritti ed effettuati per molteplici ragioni: per abitudine, per soddisfare pressanti richieste dei pazienti, per timore di sequele medico legali, perché spiegare al paziente che non sono necessari richiede più tempo, per interessi economici, perché nelle organizzazioni sanitarie viene premiata la quantità delle prestazioni più della loro qualità e appropriatezza, per dimostrare al paziente di avere una vasta cultura scientifica o per applicare in modo acritico il concetto del "fare tutto il possibile".

Nel 2002 la «Carta della Professionalità Medica»<sup>6</sup> chiamava in causa i medici perché si assumessero la responsabilità dell'allocazione appropriata delle risorse e dell'evitare scrupolosamente test e procedure superflue, dato che "fornire servizi non necessari non solo espone i pazienti a rischi e costi evitabili ma anche riduce le risorse disponibili per gli altri". Nel 2010 Brody<sup>7</sup> lanciava la proposta "The Top Five List", affinché le Società Scientifiche individuassero ciascuna una lista di cinque esami o trattamenti tra i più costosi, che esponevano i pazienti a rischi e che, secondo prove scientifiche di efficacia, non apportavano benefici significativi alle principali categorie di pazienti ai quali vengono comunemente prescritti. Sempre nel 2010 Grady e Redberg<sup>8</sup>, presentavano la serie di articoli "Less is more" pubblicati negli Archives of Internal Medicine. Da queste presupposti nasceva così negli Stati Uniti il movimento Choosing Wisely, letteralmente "scegliere saggiamente".

A partire dalla fine del 2012 anche in Italia è nata un'iniziativa analoga a Choosing Wisely, col nome di Slow Medicine. Non si tratta di una medicina "lenta", ma bensì riflessiva. Slow Medicine è una rete di professionisti e di cittadini, che si riconosce in una "Medicina sobria, rispettosa e giusta" e promuove il progetto "Fare di più non significa fare meglio". Aderiscono al progetto anche Fnomceo, Ipasvi, Siquas-Vrq, l'Istituto Change di Torino, PartecipaSalute, Inversa Onlus, Altroconsumo e Slow Food Italia.

Secondo i principi di Slow Medicine l'appropriatezza della prescrizione di una pratica (diagnostica o terapeutica):

1. va riferita a uno specifico obiettivo e quindi non è un valore assoluto, ma relativo rispetto alle condizioni, in genere sempre complesse, in cui quella pratica viene consigliata dal medico al paziente;
2. deve rispondere ai criteri di sobrietà, rispetto e giustizia. Un intervento che non rispetti il malato, in quanto persona nel suo complesso, con i suoi valori e le sue preferenze, non è appropriato sebbene possa apparire scientificamente corretto. L'utilizzo di pratiche inappropriate oltre a poter risultare dannoso per il paziente, spreca risorse e sottrae, nel quadro di un sistema universalistico pubblico, l'opportunità a qualcun altro di ricevere le cure;
3. non comprende solo il sovra-utilizzo, cioè le pratiche erogate in eccesso, senza un favorevole rapporto tra be-

nefici e rischi, ma anche il sotto-utilizzo, cioè le pratiche che secondo le prove scientifiche apportano benefici, ma che non vengono erogate a sufficienza, come ad esempio in Italia le cure ad anziani e disabili;

4. deve essere valutata dal medico con indipendenza ed autonomia rispetto alle pressioni del mercato tendenti a farlo prescrivere al solo scopo di profitto e alle spinte istituzionali tendenti solo a un risparmio economico;

5. è in continua evoluzione in relazione allo sviluppo delle conoscenze e delle tecnologie.

Varie società scientifiche italiane, sulla scia dell'esperienza statunitense, sono state invitate ad individuare ognuna una lista di 5 test diagnostici e trattamenti molto diffusi (top five), che non hanno dimostrato con sufficiente evidenza scientifica di essere utili per la salute di molti pazienti e che a volte possono procurare più danno che beneficio.

L'adesione delle società scientifiche è stata molto alta, portando a 145 finora in totale (febbraio 2016) i test e trattamenti sui quali medici e pazienti dovrebbero interrogarsi<sup>9</sup>.

Anche molti ospedali si stanno interrogando su esami e trattamenti a rischio di inappropriata nella loro pratica corrente, a cominciare da quello di Cuneo e quello di Locarno in Svizzera, cui si sono aggiunti Reggio Emilia, Bergamo, Torino, che hanno già elaborato liste di pratiche relative alle loro specifiche realtà.

L'Azienda USL8 di Arezzo ha ritenuto opportuno promuovere il progetto "Fare di più non significa fare meglio" con la finalità di migliorare la qualità e la sicurezza dei servizi erogati, attraverso l'individuazione e riduzione di pratiche (esami diagnostici e trattamenti) inappropriati. A tal proposito è stato costituito un gruppo di lavoro, i cui membri sono stati individuati dai responsabili di dipartimento tra i propri collaboratori, per l'applicazione, la verifica, il monitoraggio e lo sviluppo del progetto aziendale. Con il parere favorevole del Direttore Sanitario e del Direttore Amministrativo, per quanto di competenza è stata approvata la delibera n.242 del 13 maggio 2015. All'interno di tale atto ciascun Dipartimento ha individuato 5 pratiche, inerenti la propria specialità, che sono effettuate comunemente e/o non apportano benefici significativi di efficacia, ma possono al contrario esporre i pazienti a rischi.

## ■ Per la Medicina Generale, il gruppo di lavoro ha individuato cinque pratiche a rischio di in appropriatezza:

- Limitare la terapia con statine in prevenzione primaria ed il dosaggio della colesterolemia negli over 80 I trials della letteratura sugli effetti delle Statine in prevenzione (primaria e secondaria) sono effettuati su coorti di pazienti massimo di 75 anni (vedi meta analisi di Ray 2010<sup>10</sup>). Lo studio Prosper 2002<sup>11</sup> ha effettuato un confronto statine versus placebo nella popolazione anziana (età media 75 anni, 70/82 anni) ed ha dimostrato un vantaggio in prevenzione secondaria ma non primaria. La meta-analisi di Afilalo 2008<sup>12</sup> ha dimostrato l'efficacia delle statine nel ridurre la mortalità generale, la mortalità coronarica, l'incidenza di IMA, l'incidenza di

rivascolarizzazione e di Stroke nei pazienti anziani in prevenzione secondaria. Questa meta-analisi esaminava pazienti fino ad 80 anni. Le linee guida ACC-AHA 2013 mettono in dubbio l'opportunità di iniziare o proseguire la terapia ipolipemizzante con statine in pazienti >75 anni che non abbiano malattie cardiovascolari aterosclerotiche. Tutte le carte di rischio utilizzate per la determinazione del RCV prevedono un limite di utilizzo a 70 o 75 anni. Al momento mancano in letteratura dati solidi a sostegno della prescrizione di statine nel paziente anziano senza segni di danno cardiovascolare. In questi individui, con rischio elevato o medio, la scelta dovrà essere guidata da buon senso clinico e dalla valutazione dei potenziali rischi e benefici<sup>13</sup>.

- Limitare l'uso routinario di antibiotici per il trattamento di pazienti affetti da infezioni acute delle vie aeree superiori o da infezioni non complicate delle vie urinarie.

Le infezioni delle vie aeree superiori, hanno per lo più origine virale (circa l'80%) e guariscono spontaneamente in pochi giorni. L'uso di routine degli antibiotici espone al rischio di sviluppare resistenze ed effetti collaterali. L'utilizzo di cefalosporine o fluorochinoloni in presenza di una diagnosi di faringite e tonsillite acuta è da considerarsi inappropriato. Anche l'impiego dei macrolidi, seppure indicati nel trattamento di faringiti di natura batterica, è potenzialmente inappropriato come prima linea di trattamento della faringite e tonsillite a causa dell'elevato rischio di sviluppo di resistenze. Inoltre, è da considerarsi generalmente inappropriato il ricorso a cefalosporine iniettive e fluorochinoloni, nei pazienti con bronchite acuta, in assenza di BPCO, vista l'eziologia prevalentemente virale di tali forme infettive. Se la bronchite acuta, però, interessa soggetti anziani e/o con alto grado di severità di BPCO, l'impiego di betalattamici orali e/o macrolidi può essere indicato al fine di prevenire sovra-infezioni batteriche che potrebbero portare all'insorgenza di polmoniti<sup>14,15</sup>.

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) si distinguono in "infezioni acute non complicate" e "infezioni complicate". Le prime sono rappresentate da episodi acuti di cistite in donne in età pre-menopausale in assenza di anomalie del tratto urinario; queste nel 75-95% dei casi sono causate da *Escherichia coli*. Le infezioni complicate, invece, interessano gli uomini e le donne con anomalie strutturali, metaboliche o funzionali del tratto genitourinario. Tale distinzione è fondamentale per la scelta e la durata della terapia antibiotica più appropriata. Infatti, mentre le IVU complicate necessitano di un trattamento per lungo periodo con antibiotici ad ampio spettro, le IVU acute non complicate richiedono come trattamento di prima linea un breve ciclo terapeutico con nitrofurantoina, o fosfomicina o co-trimossazolo. Pertanto, nella cistite semplice è da considerarsi inappropriato l'uso in prima linea di qualsiasi antibiotico appartenente alla classe dei fluorochinoloni<sup>16,17</sup>.

- Limitare la richiesta di dosaggio della Vitamina D per lo screening della carenza nei soggetti senza fattori di rischio ed per il monitoraggio dell'efficacia

della terapia con Vitamina D3

La determinazione dei livelli di 25(OH)vitamina D è appropriata solo in pazienti con condizioni associate a rischio di carenza. NON risulta indicata come esame di routine o per screening in individui che non appartengono a categorie a rischio. NON ci sono indicazioni per una sua determinazione nella valutazione clinica delle varie attività extra-scheletriche identificate negli studi più recenti.

In soggetti di età inferiore a 60 anni, non malnutriti e con normale esposizione solare annuale, NON vi sono indicazioni al di fuori delle condizioni patologiche sopracitate al dosaggio ed alla supplementazione della vitamina D.

In soggetti di età superiore a 70 anni la prevalenza della carenza di vitamina D è prossima al 100%. In assenza di specifiche condizioni patologiche o controindicazioni è pienamente giustificato un trattamento empirico "in cieco" con vitamina D (300.000 Unità in bolo parenterale seguito da assunzione cronica per os di 1000 Unità/die) senza effettuarne preliminarmente il dosaggio.

In età compresa fra 60 e 70 anni è indicato il dosaggio di vitamina D per screening dell'ipovitaminosi prima di intraprendere lo specifico trattamento.

Un controllo dei livelli di 25(OH)D è raccomandato ogni due anni in caso di supplementazione per trattamenti con dosi quotidiane superiori a 1.000 UI. La dose massima giornaliera oltre cui si ritiene elevato il rischio di intossicazione è stata identificata in 4.000 UI. I supplementi di vitamina D devono essere usati con cautela e monitorando con un periodismo più stretto i livelli di 25(OH)D solo nei pazienti con malattie granulomatose o iperparatiroidismo primitivo<sup>18</sup>.

- Per lo screening della malattia celiaca è sufficiente richiedere gli anticorpi anti-transglutaminasi del tipo IgA assieme al dosaggio delle IgA totali. Non eseguire la tipizzazione HLA.

In presenza di segni e sintomi suggestivi per malattia celiaca si raccomanda il dosaggio ematico degli anticorpi anti-transglutaminasi tipo 2 (Ab antiTG2) del tipo IgA assieme al dosaggio delle IgA totali, in corso di dieta con glutine. In caso di basso titolo degli Ab anti-TG2 eseguire anche il dosaggio degli anticorpi antiendomio (EMA), che risultano molto specifici.

Gli anticorpi tipici della celiachia vanno testati quando il soggetto è a dieta libera, contenente glutine, e la prima volta vanno associati a una determinazione delle Ig totali, per escludere un deficit di IgA, condizione morbosa che può causare falsi negativi e che tra l'altro è in associazione con la celiachia.

Si raccomanda:

- di NON eseguire la dieta senza glutine «per prova», a fronte di un sospetto clinico l'ipotesi diagnostica di celiachia va approfondita attraverso le indagini sierologiche (antitTG2, EMA) e biotiche prima che il paziente inizi la dieta senza glutine.
- di NON utilizzare il dosaggio degli anticorpi antigliadina nativa (AGA) per la diagnosi di celiachia: gli AGA IgA e IgG sono presenti a titolo elevato in una per-

centuale variabile di celiaci in dieta libera. In circa un terzo dei casi, il dosaggio di questi anticorpi risulta peraltro negativo e nel contempo titoli significativi di anticorpi antigliadina nativa possono essere riscontrati nel soggetto sano e in molte patologie diverse dalla celiachia.

- di NON ripetere troppo presto dopo la diagnosi e troppo frequentemente durante il follow-up il dosaggio degli anti-tTG2, poiché in molti pazienti, che pur eseguono correttamente la dieta, la loro negativizzazione richiede molti mesi o anche più di un anno.

- eseguire la tipizzazione HLA classe II DQA e DQB solo negli individui appartenenti a gruppi a rischio di sviluppo di malattia, come ad esempio parenti di primo grado di pazienti celiaci. La negatività del HLA in questi individui, in considerazione dell'altro valore predittivo negativo, rendendo improbabile lo sviluppo di malattia celiaca, rende inutile lo screening successivo con metodiche sierologiche<sup>19,20</sup>.

- Limitare la prescrizione reiterata degli esami per la coagulazione in donne che assumono la pillola.

Secondo raccomandazioni e linee guida nazionali e internazionali non è necessario richiedere di routine esami ematochimici generici, test generici di coagulazione o test specifici di trombofilia (compresi test genetici) prima di prescrivere un contraccettivo estro-progestinico o durante il suo uso. Per la scelta del contraccettivo e l'eventuale esecuzione di esami si raccomanda un'accurata anamnesi personale e familiare, l'offerta di diversi contraccettivi, un counselling di buona qualità. In caso di prescrizione di estro-progestinici si raccomanda la preferenza per un contraccettivo a minor rischio trombotico<sup>21,22,23</sup>.

Non è inoltre raccomandato eseguire test di screening dei polimorfismi del fattore V (Leiden) e del fattore II in tutti i pazienti con episodi di trombosi venosa, in soggetti sani o in donne in gravidanza senza indicazioni anamnestiche specifiche o prima dell'inizio di un trattamento con contraccettivi orali. Il test dovrebbe essere eseguito in condizioni cliniche specifiche, come ad esempio in caso di episodi di trombosi venosa in età precoce o presenza di forte storia familiare, con 2 o più parenti affetti nello stesso ramo della famiglia. Il valore predittivo di questi test è limitato, pertanto la comunicazione di un possibile aumento di rischio ai soggetti eterozigoti può ingenerare stato d'ansia non motivato e determina il rischio di essere sottoposti a terapie preventive inappropriate<sup>24,25</sup>.

Si pone l'interrogativo sull'effettiva adesione da parte dei cittadini-pazienti ad una tale iniziativa. Occorre lanciare il messaggio che in sanità a volte è meglio fare meno nello stesso interesse del paziente e che non sempre il medico che prescrive più esami e prestazioni è il medico più competente. Ad esempio, il cittadino non è a conoscenza che il 61% delle Risonanze Magnetiche per un mal di schiena che non dura oltre sei settimane è inappropriato. Se si confrontano le aspettative dei pazienti e dei medici sui benefici di alcune pratiche si vede

che c'è uno scollamento impressionante, la quasi totalità della popolazione (tra il 70 e l'80%) è dell'opinione che la medicina sia una scienza esatta o quasi, mentre se si fa la stessa domanda a medici svizzeri si vede che la percentuale si riduce tra il 7 e il 20%<sup>26</sup>.

Affinchè il cittadino-paziente condivida i principi che muovono il sentire slow e non lo percepisca come mero strumento per ridurre la spesa sanitaria, è fondamentale effettuare un'importante e duraturo intervento di "empowerment", teso ad informare ed educare la persona, enfatizzando anche gli aspetti di prevenzione delle patologie, troppo spesso dimenticati, ma essenziali nella "cura" al pari dell'atto diagnostico e terapeutico. L'eccessiva fiducia riposta nelle tecnologie ha offuscato il valore del dialogo e dell'interazione con il paziente, pertanto occorre ridare valore al tempo impiegato per il colloquio e per la visita del paziente, supportando il tutto con un'adeguata comunicazione. Il medico slow confeziona una proposta personalizzata "sartoriale" sulla base di cure scientificamente provate, ma avvalendosi anche della sua abilità nell'avviare una relazione di cura con il paziente, fatta di visita, ascolto, suggerimenti, consigli e, solo alla fine, di prescrizioni.

Concludendo il progetto "FARE DI PIÙ NON SIGNIFICA FARE MEGLIO" rappresenta la scommessa, che attraverso il coinvolgimento dei professionisti e dei cittadini sia possibile anche in Italia migliorare la qualità e la sicurezza dei servizi sanitari attraverso la riduzione di pratiche (esami diagnostici e trattamenti) che, secondo le conoscenze scientifiche disponibili, non apportano benefici significativi ai pazienti, ma possono, al contrario, esporli a rischi.

#### Si ringrazia il gruppo di lavoro Choosing Wisely:

M. Grifagni, G. Parca, R. Migliacci, G. Falsini, C. Sestini, U. Occhini, M. Martini, R. Romizi, S. Lenti, F. Marrocolo, G. La Placa, F. Delia, Lia. Patrussi

#### Bibliografia

1. Brody H. From an Ethics of Rationing to an Ethics of Waste Avoidance. *N Engl J Med* 2012;366:1949-51
2. [http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2011\\_health\\_glance-2011-en](http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2011_health_glance-2011-en).
3. David J. Brenner, Ph.D., D.Sc., and Eric J. Hall, D.Phil., D.Sc. Computed Tomography – An Increasing Source of Radiation Exposure. *N Engl J Med* 2007.
4. M. Cristofaro et al Appropriateness: analysis of outpatient radiology requests. *Radiol med* (2011) 116:000–000 DOI 10.1007/s11547-011-0725-2.
5. CAVICCHI, I., I mondi possibili della programmazione sanitaria. Le logiche del cambiamento, The McGraw-Hill Companies, 2012
6. American Board of Internal Medicine Foundation; ACP-ASIM Foundation; European Federation of Internal Medicine. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Ann Intern Med*. 2002;136(3):243-246
7. Brody H. Medicine's ethical responsibility for health care reform: the Top Five list. *N Engl J Med*. 2010;362(4):283-285
8. Grady D, Redberg RF. Less is more: how less health care can result in better health. *Arch Intern Med*. 2010;170(9):749-750
9. <http://www.choosingwiselyitaly.org/> Pratiche a rischio di inappro-

- priatezza di cui medici, altri professionisti, pazienti e cittadini dovrebbero parlare. Le raccomandazioni di Società Scientifiche e Associazioni professionali (aggiornamento febbraio 2016).
10. Ray 2010 Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, Sattar N. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med.* 2010 Jun 28;170(12):1024-31.
  11. PROSPER 2002 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623-1630.
  12. Afilalo 2008 Afilalo J et al. Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. *Am Coll Cardiol.* 2008 Jan 1;51(1):37-45.
  13. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults.
  14. Meeker D, Linder JA, Fox CR, et al. Effect of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic Prescribing Among Primary Care Practices: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Feb 9;315(6):562-70.
  15. NICE Clinical Guidelines 69. Respiratory Tract Infections-antibiotic prescribing: prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. July 2008.
  16. Gupta K, Hooton TN, Nab KG et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Practice Guidelines. CID* 2011;52.
  17. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE et al. Guidelines on Urological infections. In European Association of Urology Guidelines 2015 editions.
  18. Linee Guida SIOMMMS 2013 sulla prevenzione e il trattamento dell'ipovitaminosi D.
  19. Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease- European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition 2012.
  20. Protocollo per la diagnosi ed il follow-up della celiachia. Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome. Supplemento ordinario della Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 191 del 19 agosto 2015).
  21. Medical eligibility criteria wheel for contraceptive use. WHO 2015.
  22. Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estrogeno-progestinici in età riproduttiva. ISS Conferenza Nazionale di Consenso, Roma 18-19 settembre 2008.
  23. Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks – CHMP endorses PRAC recommendation. EMA 2013.
  24. Cohn DM, Vansenne F, de Borgie CA, Middeldorp S:Thrombophilia Testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec ;12:CD007069.
  25. Coppens et al.: Testing for inherited thrombophilia does not reduce recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008; 6:1474-1477.
  26. Domenighetti G, Grilli R, Liberati A. Promoting consumer's demand for evidence-based medicine *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1998; 14: 97-105.

## Le cinque pratiche a rischio di inappropriata di Isde-Italia e Slow Medicine.

### La semplicità nella tutela dell'ambiente ed al servizio della Prevenzione Primaria.

#### ■ Introduzione

Nel mese di maggio u.s. si è tenuto a Roma il terzo Meeting internazionale dei referenti di "Choosing Wisely" provenienti da ogni parte del Pianeta. Come è noto si tratta di una campagna che interessa tutte le nazioni del mondo per una sanità che si attenga sempre più alla caratteristica della appropriatezza: si sa che questa è importante non soltanto per evitare gli sprechi economici, ma anche, e soprattutto, per evitare al paziente, o meglio alla persona assistita, prestazioni diagnostiche e terapeutiche che sono di norma, quando non ap-

propriate, causa di ansia per l'attesa del risultato e per il risultato stesso, motivo di allungamento delle liste di attesa, fonte di falsi positivi (nel caso degli esami) e di effetti collaterali inutili (nel caso delle terapie). Spesso si tratta di prestazioni diagnostiche e/o terapeutiche borderline, in cui la letteratura non è univoca: in questi casi è indispensabile che il medico ne parli, in maniera documentata ma comprensibile, con il proprio assistito. Ricordiamo ancora una volta che la relazione medico-paziente è l'atto centrale dell'atto medico, in cui si incontrano, quasi su un piano parita-

#### GIANFRANCO PORCILE

Referente regione Liguria "ISDE Italia" (Associazione Internazionale Medici per l'Ambiente), membro della Associazione "Slow Medicine"

Per corrispondenza:  
gianfranco.porcile@fastwebnet.it

rio, due esperti: il medico, esperto della malattia, ed il paziente, esperto della sua vita, del suo vissuto, delle sue aspettative e dei suoi problemi.

In Italia la campagna "Choosing Wisely" è stata fatta propria da "Slow Medicine" con il progetto "Fare di più non significa fare meglio", di cui è responsabile Sandra Venero.

Congiuntamente al congresso internazionale si è tenuto un incontro tra alcuni dei massimi esponenti mondiali di Choosing Wisely e rappresentanti delle Società Scientifiche che in Italia hanno partecipato e stanno tuttora partecipando al progetto. Attualmente le Società Scientifiche sono 29: la presentatrice delle "Pratiche a rischio di inappropriatazza" italiane, la dott.ssa Venero, ha brevemente descritto tutte le Pratiche, ma si è soffermata in modo particolare su quella di ISDE-Italia Medici per l'Ambiente (per ISDE erano presenti all'incontro la dott.ssa Stefania Borgo ed il sottoscritto).

Questo è dovuto a:

- a) livello internazionale ad oggi non esistono ancora altre Pratiche che siano specificatamente e totalmente dedicate alla Prevenzione Primaria (eliminazione o diminuzione delle noxe ambientali di malattia)
- b) Slow Medicine, che si batte per una Medicina Sobria, Rispettosa e Giusta, condivide la filosofia di ISDE per un impegno a favore dell'ambiente, che si risolve, alla fine, in un impegno a favore della salute dell'uomo e degli altri esseri viventi
- c) Le Pratiche in oggetto risultano essere semplici dal punto di vista della comprensibilità, non troppo complicate dal punto di vista della fattibilità e molto efficaci dal punto di vista del risultato in termini di prevenzione e sostenibilità ambientale.

## ■ Le cinque Pratiche di ISDE

Le cinque Pratiche sono reperibili sui siti di Medici per l'Ambiente ISDE-Italia e di Slow Medicine<sup>1,2</sup> Ne esiste anche una versione in inglese che è appunto quella presentata al Congresso Internazionale di cui sopra.

Per brevità, riportiamo qui soltanto gli statements principali:

1. Aria: non consumare energie di derivazione "fossile" (carbone, petrolio, gas). Quando possibile ricorrere a energie rinnovabili (solare, fotovoltaico, eolico, geotermico, edifici a risparmio energetico) e ridurre l'uso di autoveicoli privati in città favorendo l'impiego di: biciclette, mezzi pubblici, mezzi privati condivisi, mobilità pedonale.
2. Acqua: non bere acqua in bottiglia ma, ove possibile, scegliere quella del rubinetto che spesso ha caratteristiche organolettiche migliori ed è sottoposta a rigorosi controlli di qualità.
3. Biodiversità: non usare antibiotici se non quando indispensabili e comunque sempre e soltanto previa prescrizione del medico.
4. Radiazioni ionizzanti: non eseguire radiografie senza una specifica indicazione clinica.
5. Alimentazione: non usare alimenti di produzione

industriale o di lontana provenienza geografica, ma privilegiare alimenti freschi (frutta, verdure, cereali integrali, latte) di origine locale ("a chilometro zero").

Ad ogni Pratica si associa inoltre una spiegazione delle motivazioni scientifiche alla base della affermazione principale, con relativa bibliografia principale. Per chi fosse interessato ad approfondire, si rimanda al sito [www.isde.it](http://www.isde.it).

Può essere interessante notare che di questi argomenti, una volta appannaggio dei soli ambienti ecologisti, adesso si interessano anche le riviste mediche internazionali. A titolo esemplificativo ricordiamo l'articolo di Douglas Kamerow, comparso nientemeno che sull'edizione on line del BMJ. L'autore ricorda a tutti i medici che spesso l'acqua in bottiglia è filtrata, vitaminizzata, trasportata anche a grandi distanze e che soltanto il 20-30% delle bottiglie viene riciclato: questo comporta un dispendio energetico ed un inquinamento da plastica del nostro pianeta. D'altra parte l'acqua del rubinetto è buona di gusto e presenta caratteristiche organolettiche certamente non inferiori all'acqua confezionata in bottiglia. Per questi motivi Kamerow invita i medici, tutti i medici, non solo quelli che si interessano di sanità pubblica, a dire ai propri assistiti che l'acqua dell'acquedotto pubblico è sana e gradevole e non comporta inutili sprechi di energia e danno ambientale.

Ma forse la Pratica che rientra maggiormente nella attività assistenziale quotidiana del medico pratico, sia ospedaliero che territoriale, è la quarta: *Radiazioni ionizzanti: non eseguire radiografie senza una specifica indicazione clinica.*

Premesso che:

- a) non dobbiamo dimenticare le radiazioni nucleari prodotte dalle centrali del nucleare civile non soltanto in caso di incidente, ma anche nel corso del funzionamento "fisiologico" quotidiano di tali impianti<sup>4</sup>.
- b) e non dobbiamo dimenticare il radon, un gas naturale radioattivo, incarcerato nel sottosuolo che si libera maggiormente in caso di terremoti, perforazioni (tunnel, ecc.) e trivellazioni (in mare e terraferma)<sup>5</sup>.

E premesso che, per quanto riguarda le radiazioni elettromagnetiche, la percezione del rischio nella collettività in generale è molto alta nei riguardi degli impianti di telefonia mobile e dei tralicci ad alta tensione, mentre è sottovalutato il rischio nei riguardi delle radiazioni emesse dall'uso del telefono cellulare: la abbondante bibliografia di tono tranquillizzante è stata, dati alla mano, sbugiardata dagli studi del prof. Angelo Gino Levis, che ha dimostrato nella maggior parte delle pubblicazioni "negative" la presenza di bias e conflitti di interesse<sup>6,7</sup>. Ma la Pratica in oggetto riguarda in maniera particolare l'impiego delle radiazioni ionizzanti a scopo diagnostico. Come sappiamo oggi viviamo nella cosiddetta "società dell'immagine" e nella cosiddetta "società dei consumi". Ebbene queste due facce della medaglia le troviamo pari pari in Medicina ("Consumismo sanitario") ed in

particolare nella diagnostica per immagini, dove i due aspetti trovano l'esemplificazione più evidente. Questo è stato dimostrato chiaramente dagli studi di Mariano Dimonte<sup>8</sup>.

Un aspetto ancora più inquietante è l'impiego delle radiazioni ionizzanti a scopo diagnostico in pediatria. Nel novembre scorso la rivista on line "Quotidiano Sanità" ha reso noti dati dell'ISTAT molto preoccupanti:

Secondo i dati Istat la popolazione pediatrica italiana (tra 0 e 14 anni) è di circa 8,5 milioni, corrispondente al 14% dell'intera popolazione, mentre gli esami radiologici pediatrici eseguiti annualmente sono circa 4 milioni. In pratica una radiografia ogni due bambini (sic!).

Il 41% dei medici pediatri nell'ultimo anno non ha informato il paziente (evidentemente i genitori) circa i rischi connessi ad una determinata procedura radiologica, segno forse proprio di una scarsa conoscenza delle questioni relative alle dosi di radiazioni ionizzanti somministrate durante l'esecuzione di esami radiologici<sup>9</sup>.

Ricordiamo ancora una volta che le radiazioni ionizzanti, di cui nessuno vuole negare la grandissima utilità a scopo diagnostico, sono considerate dalla IARC (Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro) di Lione cancerogene, leucemogene e teratogene sia in test di laboratorio, sia in studi su sperimentazioni animali, sia in studi epidemiologici sull'uomo<sup>10-12</sup>.

## ■ Il valore ed il significato delle "Pratiche"

Il ruolo del medico sta cambiando: ieri un mero approccio terapeutico, oggi, ed ancor più domani, al ruolo terapeutico si aggiunge un impegno costante e forte in senso preventivo e quindi di informazione ed educazione sanitaria. Il medico deve mantenere in salute e cercare di far vivere il più a lungo possibile i suoi assistiti, con un approccio proattivo, piuttosto che cercare di mettere delle pezze laddove possibile quando il vestito-salute del suo paziente si è rotto. C'è chi di questo concetto ha fatto la sua *mission*: è il caso della Fondazione "Allineare sanità e salute"<sup>13</sup>.

Per questo ci vogliono delle informazioni e delle direttive precise, concrete e sintetiche, che siano di facile comprensione per tutti. Le "Pratiche di ISDE" hanno cercato di ottemperare a questi requisiti. Non diciamo che esse siano di facile realizzazione – conosciamo la resistenza al cambiamento come una caratteristica dell'essere umano -, ma nessuno potrà negare che abbiano il pregio della assoluta fattibilità, nell'ottica di quella resilienza che contraddistingue tutti gli esseri viventi di fronte alle modificazioni dell'ambiente esterno.

Il medico potrà parlarne con il suo assistito, magari consegnandone anche una copia cartacea a scopo mnemonico, mettendo in evidenza come i 5 punti in oggetto siano corrispondenti a stili di vita quotidiani che dalla sfera del privato-individuo sfociano in valenze di tipo sociale e, talvolta, anche politico. Non ci stupiremmo di vedere affisso un manifesto con le 5 Pratiche in qualche studio medico privato oppure in qualche sala d'attesa di un ospedale pubblico.

La crisi del welfare, ed in particolare del nostro SSN, può essere affrontata con una inversione di tendenza per quanto riguarda i finanziamenti statali, che hanno subito tagli indiscriminati ed insostenibili; ma deve passare, a nostro avviso, obbligatoriamente per un rilancio in senso preventivo della sanità e della società<sup>14</sup>. Molto spesso le cause ambientali delle malattie necessitano di professionalità diverse da quella del medico: politici, imprenditori, chimici, fisici, geologi, biologi sono indispensabili per riuscire a coniugare una volta per tutte economia e lavoro da una parte con ambiente e salute dall'altra. Ma il medico è a sua volta la figura professionale più importante per indicare la strada di corretti stili di vita che, rispettando l'ambiente, conducano ad un miglioramento delle condizioni di salute del singolo individuo come della società tutta<sup>15</sup>.

## Bibliografia

1. [www.isde.it](http://www.isde.it)
2. [www.slowmedicine.it](http://www.slowmedicine.it)
3. Kamerow D., "Bottled water for all, all the time? Doctors should follow some US cities in discouraging bottled water consumption", *BMJ* 2016;352:i1214 doi: 10.1136/bmj.i1214 (Published 29 February 2016)
4. Ceva Grimaldi V., "Nucleare, più tumori e leucemie nei bambini", *Terra*, mercoledì 24 febbraio 2010, pag. 12, [www.terranews.it](http://www.terranews.it), 2010
5. Orione L., *Epidemiologia e Prevenzione delle neoplasie in Orione L.*, *Epidemiologia e Prevenzione delle neoplasie*, edizioni AGA-Esperienze Cuneo, pag.: 11-142, 2006
6. Levis A.G., *Radiazioni non ionizzanti (CEM) e Principio di Precauzione (PdP)* Atti delle 11e Giornate Italiane Mediche dell'Ambiente, Arezzo 30 novembre-1 dicembre 2007, *Il Cesalpino*, anno 7, N.monotematico 1, pag.: 39-44, aprile 2008
7. Ridolfi R., *Un mare di onde elettromagnetiche: possibili rischi sulla salute a breve e lungo termine*, *Il Cesalpino*, n.41, anno 15, pag. 17-20, aprile 2016
8. Dimonte M., *L'abuso di esami radiologici: metafora della società post-moderna, dei nuovi media e dei consumi*, *Recenti progressi in medicina* vol.99, n3, marzo 2008, pag 1-4, 2008
9. *Quotidiano sanità*, "Bambini e raggi x. L'allarme degli esperti: Più del 40% dei pediatri non informa i genitori dei rischi. Ogni anno 4 milioni di esami pediatrici", [www.quotidianosanita.it](http://www.quotidianosanita.it), 6 novembre 2015
10. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol75/index.php>
11. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol80/index.php>
12. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/index.php>
13. <http://fondazioneallinearesanitaesalute.org/>
14. Porcile G., *Emergenze ambientali e crisi del welfare: una sfida per una medicina nuova*, *Mondo Sanitario* Anno XXII, n.7, pag 17-21, luglio 2015
15. Porcile G., *How to improve the italian National Health Service?*, *Epidemiol&Prev* 38(2), pag: 89-90, 2014.

# La necessità di educazione terapeutica strutturata nelle donne affette da diabete gestazionale di tutte le etnie.

ANNA RANCHELLI\*,  
IVANA RAGUSA\*,  
ALESSIA SCATENA\*,  
EMANUELE BARTOLINI°,  
STEFANIA FANELLI°,  
ROMINA GOLINI°,  
CARMELA MARTINEZ°,  
MARY MATTESINI°,  
MARIO MEALLI°, NADIA TESTI°,  
SERENA VANNACCI°  
LUCIARICCI (Direttore S.C. Diabetologia)\*

\*Struttura Complessa Diabetologia,  
Ospedale San Donato, Arezzo

°Infermiera S.C. Diabetologia

Per corrispondenza:  
anna.ranchelli@uslsudest.toscana.it

## Abstract

L'empowerment della paziente come parte integrante della terapia risulta utile anche nelle gestanti affette da diabete gestazionale (GDM)<sup>1</sup>. I miglioramenti si traducono in una miglior adesione al programma terapeutico durante la gravidanza e ad una minor incidenza di sviluppo di diabete mellito tipo 2 dopo il parto (DMT2). L'utilizzo di una brochure semplice e con illustrazioni potrebbe agevolare il compito di chi si occupa dell'educazione terapeutica strutturata, in genere l'infermiere. Inoltre l'utilizzo di brochure multilingua può facilitare molto l'empowerment in donne di etnia ad alto rischi di sviluppo GDM e DMT2, la cui gestione in genere è resa difficoltosa dalle barriere linguistiche<sup>2,3</sup>.

**Parole chiave:** educazione terapeutica strutturata, diabete gestazionale, multietnico, infermiera, etnie, medicina di genere.

## Background

L'educazione terapeutica del paziente con diabete mellito è nata intorno agli anni '70 del XX secolo; attualmente è riconosciuto il suo ruolo nel migliorare la gestione della persona con diabete<sup>4</sup>. Alcuni studi hanno dimostrato come l'educazione terapeutica abbia risultati positivi anche nelle donne affette da diabete mellito gestazionale (GDM)<sup>5</sup>. Anche L'American College of Obstetrics and Gynecologist<sup>6</sup> e la American Diabetes Association<sup>7</sup> raccomandano che le donne con GDM debbano essere consigliate su dieta, esercizio fisico e riduzione del peso<sup>8,9</sup>, sia per il controllo delle complicanze materno-fetali che per ridurre il rischio di sviluppo di diabete mellito (DMT2). Circa un terzo delle donne con diagnosi di DMT2 ha avuto GDM. Gli interventi educativi

tradizionali migliorano le conoscenze del paziente ma non sono in grado di determinare modifiche comportamentali. Gli interventi educativi più efficaci sono quelli mirati sulla specificità biopsico-sociale del paziente e quelli che lo coinvolgono attivamente nella gestione della malattia, anche in gestanti affette da GDM<sup>2,10</sup>. In molti ambulatori i consigli vengono forniti dall'infermiera in seduta individuale, richiedendo una elevata necessità di risorse. L'utilizzo di un supporto cartaceo disponibile anche per la consultazione domiciliare facilita il lavoro del personale sanitario e migliora l'adesione ai consigli da parte delle gestanti.

## Scopo del lavoro

Creare una brochure che faciliti la comprensione da parte della gestante dei punti chiave della gestione del GDM, consentendo di aderire in maniera più completa ai consigli dietetici e sullo stile di vita oltre che per la gestione della terapia insulinica. L'obiettivo primario è stato creare una brochure in italiano con immagini. Con l'aiuto delle mediatrici culturali la brochure è stata tradotta in alcune lingue delle principali etnie afferenti al nostro ambulatorio: inglese, arabo, hindi, bengalese.

## Metodologia operativa

Il Gruppo Multidisciplinare e Multiprofessionale dell'Ambulatorio Gravidanza e Diabete ha elaborato una brochure che illustra in maniera chiara e semplice alcuni argomenti chiave del GDM, sulla base delle attuali conoscenze e delle principali linee guida internazionali<sup>6,7</sup>. Per prima cosa sono stati affrontati argomenti di fisiopatologia: cosa è il diabete gestazionale, perché si presenta il diabete gestazionale, quali donne hanno maggiori possibilità di svilupparlo, quali possono essere i maggiori rischi per il nascituro e la madre se non trat-

tato. Viene poi trattato l'argomento dell'autocontrollo e l'importanza del monitoraggio dei valori glicemici: cosa bisogna fare, valori glicemici ottimali per la gravidanza, l'importanza dell'autocontrollo. Continuando con: cosa comporta il GDM per la salute futura della mamma. Vengono poi affrontati gli argomenti dell'alimentazione con l'importanza del riconoscere i carboidrati nel pasto; questi consigli, assieme alle liste di scambio, vengono allegati allo schema alimentare che prescrive il diabetologo. Ultimo, ma non meno importante, la proposta dell'incremento dell'attività fisica, compatibilmente con la condizione ginecologica: come, quanta e quando. Durante le visite le gestanti delle varie etnie possono avvalersi della presenza di mediatrici culturali. In questa maniera viene ridotta la barriera linguistica, ma soprattutto le gestanti vedono ascoltati i propri punti di vista. Grazie alle mediatrici culturali ed al loro lavoro la brochure è stata tradotta in lingua inglese, hindi, araba, bengalese. Questo ha avuto un impatto positivo sulle gestanti, che si sentono ascoltate e protagoniste della gestione della gravidanza.

**Discussione e conclusioni**

L'educazione terapeutica strutturata nella donna affetta da GDM è necessaria per stimolare l'empowerment della gestante e migliorare gli outcomes materno-fetali, ridurre il rischio di futuro sviluppo per DMT2. Il GDM è particolarmente presente in donne di etnie considerate ad alto rischio, in questi casi le barriere linguistiche o una bassa alfabetizzazione hanno un impatto significativo sulla comprensione delle informazioni. Con l'aiuto delle mediatrici culturali è stata tradotta nelle lingue delle principali etnie afferenti al nostro ambulatorio: inglese,

se, hindi, arabo, bengalese. Si vorrà in seguito effettuare una revisione culturale che vada oltre la traduzione letterale, in modo da tener conto delle abitudini e della cultura di tali etnie.

**Bibliografia**

1. Carolan-Olah MC 'Educational and intervention programmes for gestational diabetes mellitus (GDM) management: An integrative review' Collegian. 2016
2. Yee LM 'Factors promoting diabetes self-care among low-income, minority pregnant women' J Perinatol. 2016 Jan
3. Ricci-Cabello I 'Characteristics and effectiveness of diabetes self-management educational programs targeted to racial/ethnic minority groups: a systematic review, meta-analysis and meta-regression' BMC Endocr Disord. 2014 Jul
4. Norris et Al 'Effectiveness of Self-Management Training in Diabetes mellitus: a systematic review of randomized controlled trials' Diabetes Care, 2001
5. Da Silva - Sousa 'Evaluation of information retention and adherence to treatment in patients with gestational diabetes mellitus after multidisciplinary group' Rev Assoc Med Bras 2016
6. American College of Obstetricians and Gynecologist Committee on Practice Guidelines-Obstetrics: ACOG Practice Bulletin Number 30: gestational diabetes. Obstet Gynecol 2001
7. ADA Standards of medical care for the Diagnosis and Treatment of Diabetes Mellitus' Diabetes Care 2016 Jan
8. Polley BA, Wing RR, Sims CJ: Randomized controlled trial to prevent excessive weight gain in pregnant women. Int J Obes Relat Metab Disord 2002
9. Barry D. 'Rationale, design, and methodology for the optimizing outcomes in women with gestational diabetes mellitus and their infants study', BMD Pregn Childbirth 2013
10. Ricci-Cabello et al. 'Characteristics and effectiveness of diabetes self-management educational programs targeted to racial/ethnic minority groups: a systematic review, meta-analysis and meta-regression' BMC Endocrine Disorders 2014

**UNA DOLCE ATTESA...**

...EXPECTING A BABY

الحمل...

मीठा सा इन्तज़ार ...

গর্ভকালীন সময়.....



**S.C. DIABETOLOGIA  
ASL 8AREZZO  
Diret ore Dr.s a Lucia Ricci  
Tel. 0575255408-255347**

**Che cosa è il diabete gestazionale?**  
 Il diabete gestazionale (GDM) è una forma temporanea di diabete relativamente frequente (un caso ogni 10-12 gravidanze) che compare durante la gravidanza e scompare subito dopo il parto.  
 Lo screening viene effettuato mediante la curva da carico di glucosio, normalmente fra la 16ª e la 18ª

**WHAT IS THE GESTATIONAL DIABETES?**  
 Gestational diabetes (GDM) is a temporary form of diabetes relatively frequent

**ما هو سكري الحمل؟**  
 هو شكل مؤقت من مرض السكري شائع نسبياً (حالة واحدة كل 10-12 حالة حمل) التي تظهر أثناء فترة الحمل ويختفي بعد الولادة.

**प्रियावेने जेसतप्रियोनाले क्या होता है ?**  
 यह गर्भावस्था का एक अस्थायी रूप है जो अक्सर हो जाता है (एक केस हर 10-12 गर्भनिर्माण में) जो कि गर्भवस्था के दौरान प्रकट होता है और हिलीवरी के बाद अपने आप गायब हो जाता है। स्क्रीनिंग सामान्य रूप से 16 वें और 18 वें सप्ताह के बीच या 24 वें और 28 वें सप्ताह के बीच, ग्लूकोज लोड कर के द्वारा किया जाता है। पहले खाली पेट करना

**গর্ভকালীন সময়ের ডায়াবেটিস কি ?**  
 গর্ভকালীন সময় হওয়া ডায়াবেটিস হল পানছাড়া ডায়াবেটিস যা বর্তমানে খুবই সন্মার দেখা যাচ্ছে (প্রতি ১০ থেকে ১২ জন গর্ভবতী মহিলাদের মধ্য হতে ১ জন গর্ভবতী মহিলা গর্ভকালীন সময়ের ডায়াবেটিসে আক্রান্ত হচ্ছে)। এই ডায়াবেটিস টি গর্ভকালীন সময়ে দেখা দেয়

# Nuove terapie e differenze di genere: le gliflozine

**ANNA RANCHELLI\***,  
**IVANA RAGUSA\***,  
**ALESSIA SCATENA\***,  
**LUCIARICCI** (Direttore S.C. Diabetologia)\*

\*Struttura Complessa Diabetologia,  
Ospedale San Donato, Arezzo

Per corrispondenza:  
anna.ranchelli@usisudest.toscana.it

## Abstract

Dati relativi al 2012 per l'utilizzo di farmaci a livello nazionale mostravano alcune differenze nel consumo di medicinali fra uomini e donne<sup>1</sup>. Tali differenze non sembrano presenti nell'utilizzo di farmaci attivi sul sistema cardiovascolare e metabolico<sup>2</sup>. Dati della USL 8 di Arezzo relativi al 2014 non confermavano tali differenze. Nel 2015 è stata messa in commercio una nuova classe di farmaci attivi sul sistema glico-metabolico, utilizzate per la terapia del diabete mellito tipo 2: le gliflozine. Andando a valutare la prescrizione di tali farmaci e le caratteristiche al momento dell'inizio della terapia, si rileva una percentuale maggiore di donne rispetto agli uomini cui viene prescritto tale farmaco, benché in maniera non statisticamente significativa. Risulta invece sovrapponibile il valore dell'emoglobina glicata media al momento della prescrizione. Le differenze rilevate per genere riflettono i dati della letteratura: un maggior numero di donne presenta controllo glicometabolico non adeguato rispetto agli uomini.

**Parole chiave:** gliflozine, medicina di genere, terapia orale, eliminazione renale, nuove terapie, diabete mellito

## Background

I dati del Rapporto Nazionale sull'Uso dei Farmaci in Italia riferiti all'anno 2012 e dati della Regione Toscana mettono in evidenza alcune differenze nel consumo dei medicinali fra uomini e donne. Queste differenze non sembrano così marcate nell'utilizzo dei farmaci per patologie del metabolismo e cardiovascolari. Nei primi mesi del 2015 è stata commercializzata in Italia una nuova classe di farmaci attivi sul metabolismo glucidico, utilizzati per la tera-

pia ipoglicemizzante orale del diabete mellito tipo 2 (DMT2): le gliflozine. La molecola da cui originano, la florizina, è un glucide presente nella radice e nella corteccia dell'albero del melo; è stata scoperta nel 1885 da alcuni chimici francesi. La molecola fu ripresa a scopo di ricerca intorno agli anni '70 del secolo XX e ciò consentì la scoperta dei co-trasportatori renali di sodio-glucosio, che permettono il riassorbimento delle due sostanze dal filtrato renale evitandone l'eliminazione con le urine. In particolare, per il trattamento del DMT2 gioca un ruolo importante il co-trasportatore Sodio-Glucosio tipo 2 (SGLT2) del tubulo contorto prossimale. Nei soggetti normoglicemici e per livelli di glicemia nei limiti fisiologici di normalità, il glucosio viene eliminato con l'ultrafiltrato renale a livello del glomerulo e riassorbito a livello del tubulo contorto prossimale proprio grazie al SGLT2<sup>3</sup>. In caso di iperglicemia, ovvero di livelli di glucosio nel sangue superiori ai livelli normali, il glucosio in eccesso non viene riassorbito ma eliminato con le urine<sup>4</sup>. Nei soggetti affetti da DMT2 tale meccanismo è alterato perché i co-trasportatori SGLT2 sono più espressi e ciò si traduce in minor eliminazione renale di glucosio<sup>5</sup>. L'inibizione del co-trasportatore SGLT2 blocca gran parte del riassorbimento del glucosio e ne consente l'eliminazione renale con conseguente normalizzazione dei livelli di glicemia<sup>6,7,8</sup>. Le gliflozine si comportano da inibitori degli SGLT2, portando a riduzione dei livelli glicemici mediante glicosuria forzata (70-90 g di glucosio al dì). Con la perdita del glucosio tramite le urine si ha anche perdita di calorie, circa 140-200 kcal/di<sup>9,10,11</sup>.

## Scopo dello studio

Valutare la prescrizione di gliflozine in pazienti affetti da DMT2 afferenti al Servizio di Diabetologia di Arezzo e ve-

rificare eventuali differenze legate al genere.

### Pazienti e metodi

Sono stati analizzati i dati relativi alle prescrizioni nel periodo di tempo 15/05/2015 al 15/11/2015. Il farmaco è stato prescritto a 69 pazienti affetti da DMT2 afferenti al nostro ambulatorio di Diabetologia. I dati ottenuti sono stati poi analizzati per genere (M: maschi, F: femmine), età (anni), grado di controllo glicometabolico (dosaggio emoglobina glicata, HbA1C in %) e composizione corporea (indice di massa corporea, BMI: kg/m<sup>2</sup>).

### Risultati

Le caratteristiche antropometriche, i livelli di HbA1C ed il BMI medi al momento della prescrizione sono riportati rispettivamente nelle figure 1, 2 e 3. Si rilevava una maggioranza di prescrizione delle gliflozine tra la popolazione femminile rispetto alla maschile, benchè non statisticamente significativa (rispettivamente 55% vs 45%, p: ns). Si rilevava un'età di poco superiore tra le donne rispetto agli uomini, anche se la differenza non risulta significativa (età media F: 61 anni ± 12, età media M: 57 anni ± 9; p: ns). Non c'erano differenze nel grado di compenso al momento della prescrizione (HbA1C 8.6 % sia in M che in F), mentre il BMI medio della popolazione femminile risultava leggermente maggiore rispetto a quella maschile, benchè la differenza non raggiunga significatività statistica (F: 33.8 ± 7,2 kg/m<sup>2</sup>, M: 31.8 ± 5,6 kg/m<sup>2</sup>; p: ns). (figure 1, 2 e 3)

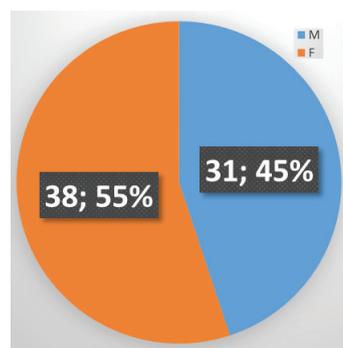
### Discussione e conclusioni

Il campione in esame non ha elevata numerosità e le differenze non raggiungono la significatività statistica; valutando quello che è il trend i dati osservati riflettono le differenze di genere del DMT2 a livello nazionale. Il BMI e l'età della popolazione femminile è maggiore rispetto a quella maschile. La differenza relativa alla prevalenza di prescrizione tra le donne rispetto agli uomini sembra in controtendenza. Il dato che è risultato inaspettato e sicuramente non voluto è stato il grado di compenso glicemico al momento della prescrizione, o meglio di scompenso glicemico visto il valore medio elevato. Probabilmente la prescrizione ad un maggior

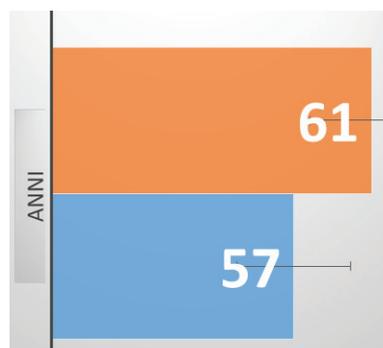
numero di donne rispetto agli uomini è da ricercare nel maggior grado di scompenso nella popolazione femminile rispetto alla popolazione maschile affetta da DMT2. L'uguaglianza sul grado di compenso al momento della prescrizione riflette un'uguaglianza nel ricevere il trattamento da parte di entrambi i generi. Si attendono sia i risultati su un campione più ampio per valutare le eventuali differenze, sia i dati completi a distanza per valutare le differenze di genere sull'effetto dei parametri valutati (livelli di HbA1C, BMI) e le eventuali reazioni avverse.

### Bibliografia

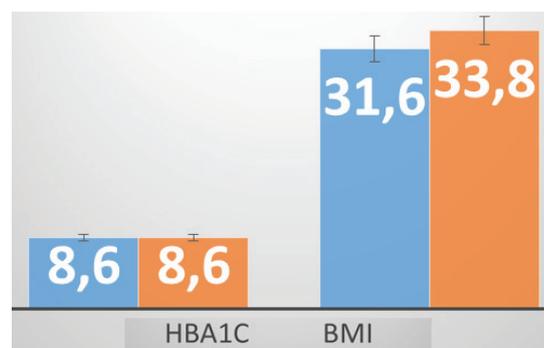
1. Gruppo di Lavoro AIFA 'Medicinali e Genere', Ottobre 2013
2. Gruppo AMD 'Annali AMD 2014 VII Edizione: Valutazione longitudinale 2004-2011 degli indicatori di qualità dell'assistenza al diabete di tipo 2 nelle regioni italiane' Torino, 2015
3. Wright EM1, Hirayama BA, Loo DF 'Active sugar transport in health and disease' J Intern Med 2007
4. Gerich JE 'Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications' Diabet Med. 2010 Feb
5. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J 'Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes' Diabetes. 2005 Dec
6. Nair S, Wilding JP 'Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus' J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jan
7. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA 'Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus' Endocr Pract. 2008 Sep
8. Chao EC, Henry RR 'SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment' Nat Rev Drug Discov. 2010 Jul
9. Thomas L, et al. 'Long-term treatment with empagliflozin, a novel, potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control and features of metabolic syndrome in diabetic rats. Diabetes Obes Metab. 2012
10. Komoroski B, et al. 'Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus.' Clin Pharmacol Ther. 2009
11. Sha S, et al. 'Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose cotransporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects.' Diabetes Obes Metab. 2011



**Figura 1:** Distribuzione per genere della prescrizione di Gliflozine; M: 31 (45%), F: 38 (55%) (p: ns).



**Figura 2:** Età media dei pazienti in trattamento con gliflozine, differenze per genere; età media M: 57 anni ± 9, età media F: 61 anni ± 12 (p: ns).



**Figura 3:** HbA1C e BMI dei pazienti in terapia con gliflozine, differenze per genere; HbA1C: F e M 8.6%; BMI F: 33.8 ± 7,2 kg/m<sup>2</sup>, M: 31.8 ± 5,6 kg/m<sup>2</sup> (p: ns)

# Studi di epidemiologia ambientale applicati alle piccole aree

MARTA OTTONE\*,  
SIMONE GIANNINI\*,  
ANDREA RANZI\*\*,  
PAOLO LAURIOLA\*\*\*

\*Statistico, Centro tematico ambiente e salute, Direzione tecnica, Agenzia Regionale Prevenzione Ambiente Energia Emilia-Romagna, Modena

\*\*Collaboratore tecnico professionale, Centro tematico ambiente e salute, Direzione tecnica, Agenzia Regionale Prevenzione Ambiente Energia Emilia-Romagna, Modena

\*\*\*Dirigente Medico, Centro tematico ambiente e salute, Direzione tecnica, Agenzia Regionale Prevenzione Ambiente Energia Emilia-Romagna, Modena

Per corrispondenza:  
martaottone@gmail.com

## Riassunto

L'epidemiologia ambientale si focalizza su fattori di rischio ambientali come determinanti di stati o eventi correlati alla salute.

Questi determinanti si classificano a seconda delle loro caratteristiche o fonti (biologici, chimici, fisici, psicologici, accidentali) e sono peculiari di ciascuna località. Per questo motivo, specifici progetti di studio devono essere elaborati ed adattati alle condizioni locali, a seconda della particolare combinazione di fattori di rischio presenti. Le analisi sulle piccole aree possono contribuire alla comprensione e al controllo dei costi, qualità e accessibilità delle cure e assumere un importante rilievo nella gestione della salute pubblica. Quando si effettua un'indagine epidemiologica è importante prendere in considerazione e tener presente ad ogni fase dello studio, le diverse informazioni che concorrono a determinare le caratteristiche di popolazione.

L'articolo elenca i principali elementi chiave degli studi epidemiologici delle piccole aree, le opportunità e i limiti insiti nel loro utilizzo.

**Parole chiave:** piccole aree, dati di mortalità, epidemiologia ambientale

## ■ Scegliere la popolazione fonte di studio

La definizione della popolazione in studio parte dalla delimitazione della zona specifica, in funzione dell'area stimata o misurata di ricaduta dell'inquinamento da impianto industriale. All'interno

di questo contesto, si evidenzia l'importanza dei fattori sociali, economici e culturali come possibili confondenti nel riconoscimento della natura causale del rapporto tra esposizioni ambientali e effetti sulla salute della popolazione. L'utilizzo di informazioni geografiche è utile per definire spazialmente la residenza della popolazione e permette una prima distinzione tra popolazione a rischio e non. Soprattutto nei contesti di piccole aree, è importante non uniformare le informazioni relative alla popolazione, ma integrarle e diversificarle a partire da dati individuali, di caratteristiche della micro-area di residenza, di diversificazione intra-area del contributo dell'inquinamento ambientale. Idealmente, la popolazione di riferimento per un sito inquinato è una popolazione del tutto uguale in termini di confondenti, ma si tratta di condizioni non sempre perseguibili. Invece, risulta importante tenere in prima considerazione la dimensione della popolazione di riferimento e l'omogeneità rispetto alla popolazione target, quando si compara l'area a rischio con aree di riferimento esterne.

## ■ Utilizzo dei dati correnti

La disponibilità di statistiche correnti sulla mortalità e morbosità in una popolazione consente la rapida conduzione di studi che valutino e confrontino lo stato di salute tra la popolazione dell'area inquinata e una popolazione a confronto.

Il vantaggio delle statistiche di mortalità sta nella loro disponibilità per l'intera popolazione nazionale da molti decenni; inoltre essi sono disaggregabili per comune di residenza (con la possibilità

di determinare ulteriori disaggregazioni fino a livello di sezione di censimento, di poche centinaia di persone). Infine le statistiche di mortalità consentono di stimare i rischi oltre che per luogo di residenza anche per luogo di nascita. I limiti degli studi che si basano su questi dati dipendono molto dalla variabilità temporale e spaziale della qualità della certificazione di morte in relazione ai diversi certificatori e ai diversi codificatori. I codici della Classificazione Internazionale delle Malattie (*International Classification Diseases, ICD*) sono concordati solo a livello di tassonomia e codifica, ma non per i criteri diagnostici che dipendono dal medico legale, che stabilisce la causa del decesso. Un altro vincolo di questa classificazione è legato all'univocità della causa di morte riportata, che limita l'identificazione dei disturbi congiunti che possono causare la morte in un soggetto. In aggiunta, soprattutto se l'indagine si riferisce ad una piccola area, l'indicatore potrebbe essere numericamente non rilevabile e potrebbe risultare problematico evidenziare associazioni con l'inquinamento ambientale rilevato in queste aree.

Un'ulteriore problematica di confrontabilità emerge dal legame dell'indicatore con il differente livello di disponibilità ed efficacia dei trattamenti sanitari tra le varie zone, a cui la popolazione residente nella piccola area esaminata può ricorrere.

L'uso dell'archivio dei ricoveri ospedalieri negli studi di epidemiologia ambientale su piccole aree ha manifestato uno sviluppo crescente negli ultimi vent'anni. Le principali problematiche delle indagini che fanno uso di questi dati riguardano due aspetti: la selezione dei casi, che può dipendere da vari fattori, soprattutto di tipo socio-economico, e i ricoveri multipli, per cui i dati

ospedalieri solitamente non si riferiscono alle persone ammalate, ma alle ospedalizzazioni di casi (i tassi risultano legati ai ricoveri multipli di uno stesso paziente se non si lavora sul primo ricovero per causa di uno stesso soggetto).

Se lo scopo dell'indagine è valutare la frequenza di ricoveri rispetto ad esposizioni di agenti ambientali, è necessario conoscere il livello di accuratezza con cui il sistema rileva i dati e l'adeguatezza del sistema informativo nel raccogliere le informazioni necessarie alla corretta identificazione del caso. Per valutare questi aspetti viene esaminata la documentazione clinica e, considerando quest'ultima come *gold standard*, successivamente si valuta l'accuratezza dei dati delle schede di dimissione ospedaliera.

### ■ Valutazione degli effetti sanitari

La scelta dell'approccio statistico da intraprendere in uno studio epidemiologico su piccole aree caratterizzate da importati fattori di pressione ambientale, parte principalmente dalla scelta degli effetti sanitari da investigare: le indagini riguardanti gli effetti a breve termine e quelle sugli effetti a lungo termine.

Considerando gli eventi a breve termine, la tossicità acuta è la dose di fattore di rischio associata ad un effetto dannoso che si manifesta nel periodo immediatamente successivo. Per alcuni fattori di rischio, gli effetti dannosi sulla salute sono ritardati e il ritardo prima del verificarsi della malattia è detto periodo di latenza. Per ciascuno dei due esiti sono adottati opzioni di studio differenti, che sono espone in tabella 1.

| Elemento chiave                        | Studio a breve termine  | Studio a lungo termine   |
|--|---|--|
| Disegno dello studio                   | Analisi di serie temporali o di <i>case-crossover</i> , studi di pannello per valutare il peggioramento delle patologie | Studi di mortalità, coorti retrospettive e prospettive, profili trasversali di studi caso-controllo per le patologie selezionate   |
| Misurazione di esposizione e surrogati | Effetti acuti: misurazione giornaliera dei traser ambientali  | Effetti cronici: c'è un gradiente qualitativo di surrogati di esposizione che va dalla mera residenza in un'area fino alla stima di una esposizione areale/individuale per modellizzazione ambientale e geografica applicata alle aree |
| Dimensione temporale                   | La finestra temporale è definibile a priori   | L'analisi a lungo termine pone problemi legati alla durata dell'esposizione, alla latenza della prima esposizione e alla scelta della relativa finestra temporale  |
| Fattori di confondimento               | Fattori legati alle variazioni temporali  | Altri fattori di pressione ambientale: emissioni da traffico, altre emissioni industriali<br><br>Fattori individuali: stile di vita; condizioni individuali di suscettibilità (età, sesso, origine etnica); stato socio-economico      |

Tabella 1: Opzioni del disegno dello studio

## Morti di colera per 10.000 case e per fonte di approvvigionamento idrico, Londra 1854.

| approvvigionamento idrico     | numero di case | morti per colera | morti per 10,000 case |
|-------------------------------|----------------|------------------|-----------------------|
| Southwark<br>Vauxhall Company | 40.046         | 1.263            | 315                   |
| Lambeth Company               | 26.107         | 98               | 37                    |
| resto di Londra               | 256.423        | 1.422            | 59                    |

Tabella 2: Risultati dello studio di John Snow, 1854

### ■ Tipologie del disegno dello studio e metodi

Tra i tipi di studio epidemiologico più comunemente usati distinguiamo gli studi ecologici, descrittivi e analitici.

Gli studi ecologici utilizzano come unità di studio le popolazioni, invece dei singoli individui. Il numero di persone che hanno sperimentato combinazioni specifiche di esposizione ed effetto non è noto. Lo studio ecologico confronta misure aggregate di esposizione, come l'esposizione media, con misure aggregate di tassi di effetto per la stessa popolazione. Lo studio di John Snow sull'incidenza del colera a Londra è la rappresentazione della classica indagine epidemiologica. John Snow mostrò che il rischio di colera nella città era correlato al consumo di acqua fornita da una particolare compagnia (tabella 2). La valutazione dell'esposizione fu facilitata dal fatto che molte persone si approvvigionavano da poche pompe. In generale, gli studi ecologici sono utili quando danno la possibilità di misurare l'impatto di interventi in sanità pubblica, che riguardano l'intera comunità, in cui approssimativamente l'intero campione presenta un livello simile di esposizione al fattore indagato. Inoltre, la disponibilità di misure a livello collettivo può risultare soddisfacente se l'esposizione è omogenea all'interno della popolazione e riflette la media di gruppo, in altre parole, laddove vi sia una bassa variabilità entro la popolazione in studio e alta variabilità tra i gruppi confrontati. Questi studi appaiono oggi di crescente interesse nell'ambito dell'epidemiologia ambientale, specie quando la popolazione esposta è relativamente ben definita.

Tuttavia, gli studi ecologici presentano diversi problemi, sia in fase di realizzazione che di interpretazione a causa della limitatezza delle informazioni sui fattori che possono condurre a *bias* nei risultati. Si può presentare *bias* ecologico laddove le associazioni a livello di gruppo sotto studio non riflettono con accuratezza le associazioni esistenti a livello individuale. In particolare in questi studi, va considerato che i confondenti a livello

di gruppo (*ecologic confounders*) sono fattori di rischio, cioè associati all'esito, con una diversa distribuzione nelle popolazioni confrontate, le quali si caratterizzano, a loro volta, da livelli di esposizione diversi. Negli studi di tipo ecologico, l'aggiustamento per un fattore che è confondente a livello individuale ma non è associato alla variabile di esposizione a livello di popolazione, non è utile, perchè non corregge per il possibile *bias* ecologico; la correzione per tale *bias* si ottiene solo tenendo conto, a livello di popolazione, della distribuzione del confondente ecologico, ovvero è necessario disporre della distribuzione congiunta delle variabili in ciascun gruppo<sup>1</sup>. Un aggiustamento non corretto per il confondimento produce stime distorte e il *bias* può andare in qualsiasi direzione, sia nel senso di ridurre che di amplificare l'effetto.

Gli studi descrittivi esaminano la distribuzione della malattia e dei possibili determinanti ambientali all'interno di una popolazione, senza considerazione di alcuna ipotesi, causale o meno.

I dati descrittivi sono comunemente usati per esaminare gli andamenti degli effetti sulla salute secondo il luogo, il tempo e le persone. La localizzazione geografica dei casi in studio (la residenza o il luogo di lavoro) può essere considerata come indicatore indiretto per la valutazione dell'esposizione d'interesse in studi descrittivi volti a fornire una preliminare istruttoria di analisi di una determinata popolazione. Questi tipi di studi sono un utile strumento per l'integrazione delle conoscenze biologiche e cliniche sui fattori di rischio ipotizzati; essi possono evidenziare possibili difformità nello stato di salute di popolazioni site in aree con differenti livelli di esposizione e generare ipotesi da verificare in eventuali studi analitici. Il contributo degli studi geografici è importante in termini di sanità pubblica, ma difficilmente possono portare a conoscenze estendibili a livello universale.

Gli studi analitici sono invece disegnati per saggiare un'ipotesi e misurare il rischio a livello individuale in un'area di studio, con le analisi di coorte, caso-controllo

o trasversale, che – se opportunamente pianificati e condotti – consentono di tenere in conto l'effetto di possibili confondenti e fornire un risultato “robusto” riguardo la relazione causa-effetto indagata.

Nel caso specifico di studi su piccole aree interessate dall'inquinamento derivante da una sorgente emissiva di impianto industriale, uno studio epidemiologico può essere condotto per valutare lo stato di salute della popolazione residente in prossimità degli impianti industriali ed esaminare la relazione tra livelli di esposizione ad inquinanti derivanti dagli stessi impianti e specifici effetti sanitari.

L'utilizzo di informazioni geografiche per la valutazione dell'esposizione e nella conduzione di studi epidemiologici è molto frequente. L'uso dei dati raccolti dai monitoraggi e dei modelli ambientali utilizzati come indicatori indiretti per la valutazione dell'esposizione rappresentano un miglioramento della stima rispetto a considerazioni di carattere meramente geografico (come la distanza da una fonte). Il contesto geografico è idoneo per integrare informazioni di tipo ambientale con dati socio-demografici per l'attribuzione di valori di esposizione alla popolazione in esame. Per raccogliere, gestire e analizzare i dati localizzati spazialmente si usano specifici strumenti informatici: i GIS (geographic information system).

In epidemiologia ambientale questi strumenti vengono usati negli studi di tipo geografico, per la creazione di mappe di distribuzione spaziale degli effetti sanitari dei soggetti in studio e per confrontare tali mappe con la distribuzione geografica di indicatori di esposizione. Altre applicazioni più recenti sfruttano l'integrazione di dati provenienti da più fonti e sono volte a migliorare la caratterizzazione delle fonti di rischio e della stima dell'esposizione<sup>2</sup>.

Specificatamente per gli studi sulle piccole aree caratterizzate dalla presenza di impianti industriali, con i GIS si possono effettuare diverse elaborazioni<sup>2</sup>:

- associando i dati e le mappe del territorio, è possibile sviluppare un quadro dell'area in esame che rappresenti lo scenario su cui verrà studiata la distribuzione spaziale dei fenomeni ambientali e sanitari;
- i dati sulle fonti di rischio (industrie, inceneritori, ecc.) e quelli chimico-fisici sulle matrici ambientali (suolo, aria, acqua), rappresentati da indicatori sintetici di esposizione e di rischio, si usano per realizzare mappe della diffusione spaziale e per definire le aree di esposizione;
- analizzando la distribuzione degli esiti sanitari sul territorio è possibile individuare *cluster* per alcune patologie e di stimare il rischio in funzione della distanza dalla fonte;

- il confronto tra le diverse mappe tematiche fornisce elementi per lo sviluppo di studi ecologici, poiché mette in relazione gli indicatori di effetto sanitario con quelli di esposizione e permette di individuare ulteriori elementi esplicativi degli effetti studiati presenti nelle aree dello studio.

L'introduzione di applicazioni GIS negli studi di correlazione ambiente-salute ha favorito lo sviluppo di un nuovo metodo di lavoro che richiede competenze di tipo multidisciplinare. La validità di tali indagini è fondata sul rigore scientifico applicato alla scelta di un appropriato disegno dello studio, alla corretta analisi dei dati e all'attenta verifica della validità dei dati di input nel sistema, poiché grandi approssimazioni o errori di georeferenziazione dei dati possono comportare un ulteriore fattore di misclassificazione.

## ■ Conclusioni

Le indagini epidemiologiche che focalizzano l'attenzione sulle piccole aree, dove sono presenti sorgenti emissive puntiformi, come gli impianti industriali o i termovalorizzatori, sono quelle che trovano più frequentemente riscontro nella realtà. Conseguenza naturale per i ricercatori è tradurre concetti teorici per trarre l'informazione necessaria alla definizione di indicatori ambientali, demografici e sanitari da inserire in un sistema informativo integrato, come base di un sistema di sorveglianza ambientale e sanitaria in aree colpite da rischi ambientali quali quelle interessate dalla presenza di fonti inquinanti<sup>3</sup>.

## Bibliografia

1. Morgenstern H. Ecological studies. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (eds). *Modern Epidemiology 3rd Edition*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2012.
2. Trinca S. Condivisione dell'informazione geografica come strumento per la gestione e l'analisi di fenomeni ambientali e sanitari. In: Cori L, Cocchi M, Comba P (Ed.). *Indagini epidemiologiche nei siti di interesse nazionale per le bonifiche delle regioni italiane previste dai Fondi strutturali dell'Unione Europea*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/1). p. 141-7.
3. Erspamer L, Ranzi A, Lauriola P, Trinca T, Comba P (Ed.). *Sorveglianza ambientale e sanitaria in aree prossime ad inceneritori: indicazioni emerse dal Progetto europeo ENHance Health*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. (Rapporti ISTISAN 07/41). Disponibile all'indirizzo: [http://www.arpa.puglia.it/c/document\\_library/get\\_file?uuid=215ade83-1887-4e80-9726-80546e89de2d&groupId=13879](http://www.arpa.puglia.it/c/document_library/get_file?uuid=215ade83-1887-4e80-9726-80546e89de2d&groupId=13879).

# Inquinamento ambientale e salute riproduttiva

**PATRIZIA GENTILINI**

Comitato Scientifico ISDE Italia

Per corrispondenza:  
patrizia.gentilini@villapacinotti.it

## Riassunto

Le evidenze scientifiche riguardanti le ricadute che l'inquinamento ambientale comporta per la salute umana – in particolare per l'infanzia e gli organismi in accrescimento – sono sempre più consistenti e sono fonte di crescente preoccupazione per cittadini, medici ed istituzioni. Particolarmente suscettibili sono embrioni, feti, neonati ed anche le funzioni della sfera riproduttiva, fra le più fragili e delicate della persona umana, sono purtroppo pesantemente compromesse dal degrado ambientale. Infertilità, incremento di abortività spontanea, prematurità, nati sotto peso, esiti infausti della gravidanza, malformazioni sono problemi sempre più segnalati specie nelle aree maggiormente inquinate, ma non solo. Scopo di questo articolo è fare il punto fra inquinamento e salute riproduttiva focalizzando l'attenzione – per quanto possibile – sulla situazione del nostro paese.

**Parole chiave:** fertilità, inquinamento, salute riproduttiva.

## ■ Introduzione

Nel corso degli ultimi anni si è registrato un incremento considerevole delle patologie acute e croniche della sfera riproduttiva, in particolare nel mondo occidentale: l'infertilità affligge ormai nel nostro paese oltre il 15% delle coppie che cercano di avere un figlio, tra le donne sono frequenti malattie infiammatorie pelviche, fibromi uterini, endometriosi, alterazioni ormonali e ovulatorie. Tra gli uomini aumentano invece le condizioni che alterano la produzione ormonale, riducono il testosterone e modificano la struttura e la funzione del testicolo, alterando la qualità del seme. Ma anche l'esito della gravidanza può essere alterato per aumento dell'abortività spontanea, basso peso alla nascita

in relazione all'epoca gestazionale, prematurità, malformazioni congenite, distacco di placenta, morte fetale ed altre ancora.

Certamente stili di vita e fattori comportamentali quali dieta, abuso di alcool, fumo e droghe rivestono un ruolo importante, ma scopo di questo articolo è indagare il ruolo dei fattori ambientali nella genesi di queste patologie. Le ripercussioni che i disordini della sfera riproduttiva comportano anche sugli aspetti più intimi della persona quali quelli della vita relazionale, della vita affettiva e della sessualità rendono queste problematiche di particolare interesse ed importanza.

## ■ Fattori ambientali e salute riproduttiva

Già da una revisione del 2013 su studi epidemiologici era emerso un aumento del rischio di: abortività spontanea, nati morti, ritardo nella crescita fetale, prematurità, infertilità, cattiva qualità del seme, anomalie congenite in relazione a inquinamento atmosferico (Particolato, O<sub>3</sub>, NOx), pesticidi, solventi, metalli, radiazioni, contaminanti quali sottoprodotti di disinfezione, arsenico e nitrati, inquinanti organici persistenti (POP's), bisfenolo A, ftalati e composti perfluorurati (PFOS, PFOA)<sup>1</sup>.

Una ulteriore recente revisione che ha preso in esame gli effetti dell'inquinamento atmosferico da studi sia su animali che epidemiologici ha dimostrato un impatto significativo sul tasso di gravidanza, abortività spontanea e fertilità. In particolare gli studi nei mammiferi dimostrano un chiaro effetto negativo sulla fertilità in relazione agli inquinanti atmosferici<sup>2</sup>.

Un articolo del 2015<sup>3</sup> della Federazione Internazionale dei Ginecologi e degli Ostetrici (FIGO) ha affrontato il problema e la sintesi degli effetti avversi sulla

salute riproduttiva per specifiche esposizioni ambientali è riportata in Tabella 1.

|  |
|--|
| Diminuita qualità del seme per PCB (policlorobifenili)                                   |
| Abortività spontanea e morte fetale per solventi   |
| Alterata crescita fetale per pesticidi   |
| Morte fetale, basso peso alla nascita, e parto pretermine per inquinamento atmosferico   |
| Diminuita crescita fetale, basso peso alla nascita e malformazioni congenite per toluene |
| Accorciamento del periodo gestazionale per ftalati                                       |
| Basso peso alla nascita per PCB  |
| Riduzione del peso alla nascita e della crescita fetale per composti perfluoroalchilici  |

**Tabella 1:** Effetti avversi su fertilità e gravidanza per esposizione preconcezionale/prenatale a tossici ambientali<sup>3</sup> (modificato).

L'argomento è pertanto vastissimo e verranno presi in esame solo alcuni fra i più importanti fra questi fattori: inquinamento atmosferico, Composti Organici Persistenti (POP's), interferenti endocrini, diossine, pesticidi.

## ■ Inquinamento atmosferico

Nell'aria che respiriamo è ormai presente un "cocktail" di sostanze, provenienti per la massima parte dalle attività antropiche, quali: Particolato (PM10 e PM2.5) Monossido di Carbonio, Ossidi di Azoto e Zolfo, Ozono, Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA), Metalli Pesanti, Diossine. Queste sostanze sono in grado di esercitare effetti negativi sulla salute umana specie per problemi ischemici cardiaci, cerebrali, respiratori: l'ultimo Rapporto sulla qualità dell'aria ci pone al primo posto in Europa per morti premature con ben 84.400 decessi a causa dei livelli di PM2.5, ossidi di azoto, ozono<sup>4</sup>. L'inquinamento atmosferico è stato classificato cancerogeno per l'uomo per tumori al polmone e alla vescica e si sta dimostrando sempre più di dannoso anche per il cervello in via di sviluppo con aumento del rischio di autismo e patologie similari<sup>5</sup>. Anche la vita riproduttiva ne risulta influenzata in senso negativo e di seguito si passeranno in rassegna i più recenti studi al riguardo.

### • Basso peso alla nascita e prematurità

Nel 2012 una meta-analisi ha quantificato l'associazione tra esposizione materna al particolato (PM2.5 e PM10) durante la gravidanza ed il rischio di nascite pre termine<sup>I</sup> (PTB) e basso peso alla nascita<sup>II</sup> (LBW)<sup>6</sup>. Tra 20 articoli peer-reviewed che rispondevano ai criteri di selezione predefiniti è emerso che per ogni incremento di 10 µg/m<sup>3</sup> di PM2.5 vi era un aumento del 15% del rischio di PTB e un aumento del 9% del rischio di LBW. L'entità del rischio associato all'esposizione a PM10 è

I. prima della 37 settimana completa di gestazione

II. peso <2.500 g alla nascita

risultata inferiore e simile sia per LBW che PBT (2% per ogni 10 µg/m<sup>3</sup> di aumento). Dallo studio MONITER (studio avviato dalla Regione Emilia Romagna per indagare lo stato di salute della popolazione residente entro 4 km dagli 8 inceneritori di rifiuti) è emersa una associazione coerente e statisticamente significativa tra livelli di esposizione ad emissioni di inceneritore e nascite pretermine, fino al + 75% per i più alti livelli come risulta dalla Tabella 2<sup>7</sup>.

| Esposizione ad emissioni da inceneritore | PTB<br>n = 9.516 |         |                   |
|--|------------------|---------|-------------------|
|  | OR               | P       | IC (95%)          |
| 1  | 1 (rif)          |         |                   |
| 2  | 1.19             | 0.216   | (0.903<br>1.571)  |
| 3  | 1.32             | < 0.05  | (1.020<br>1.719)  |
| 4  | 1.35             | 0.081   | (0.964<br>1.875)  |
| 5  | 1.75             | < 0.001 | (1.250<br>2.458)  |
| trend*                                   | 1.13             | < 0.001 | (1.049<br>1.2179) |

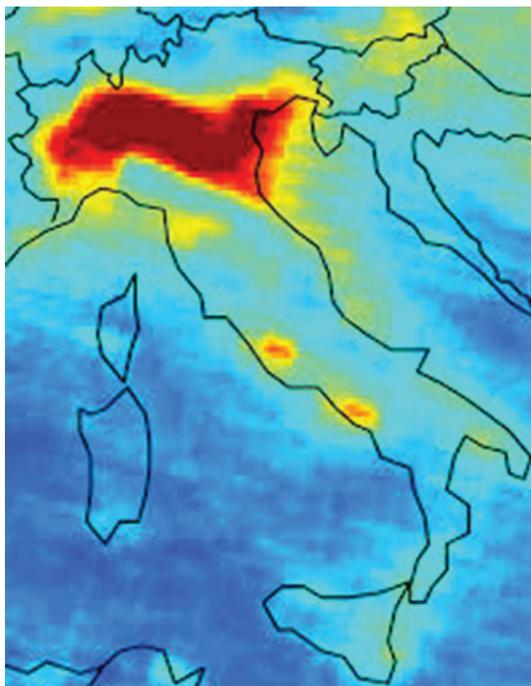
**Tabella 2:** Rischio di nascite pre-termine (ptb) per crescenti livelli di esposizione alle emissioni degli inceneritori in Emilia Romagna. Studio monitor: da 1 (livello di riferimento) a 5 (livello massimo).

Anche l'esposizione a biossido di azoto (NO<sub>2</sub>) e benzene durante la gravidanza espone a rischio di nascite pretermine: uno studio condotto in Spagna su 785 gravide ha rivelato un aumento significativo del rischio per livelli di NO<sub>2</sub> > 46,2 µg/m<sup>3</sup> durante il secondo e terzo trimestre e per livelli di benzene > 2,7 mg / m<sup>3</sup><sup>8</sup>. A questo proposito va ricordato che la Pianura Padana, una delle aree più densamente popolate d'Italia, risulta dalle immagini satellitari una delle 5 aree più inquinate del pianeta per livelli di ossidi di azoto (Fig.1).

Anche la rottura prematura delle membrane è un fattore importante che predispone al parto prematuro, ma scarsi sono gli studi che suggeriscono una associazione tra inquinamento atmosferico e questo evento: di recente un ampio studio nell'ambito dell'Air Quality and Reproductive Health Study ha dimostrato un aumento del rischio di questo evento per incremento di monossido di carbonio, biossido di zolfo e ozono<sup>9</sup>.

Le ricadute, anche economiche, della prematurità non sono trascurabili: uno studio condotto in Italia ha valutato la durata dell'ospedalizzazione ed il relativo costo a carico del SSN di 150 neonati di peso molto basso, senza morbidità aggiuntive e di 145 neonati a termine. Nel primo caso la durata media del ricovero fu di 59,7 giorni con un costo medio di 20.502€, nel secondo ricovero fu di tre giorni con un costo medio di 90,7€<sup>10</sup>.

Negli Stati Uniti le nascite pre termine sono state l'11,4% nel 2013 e sono una causa importante di morbidità; si stima che circa il 3,32% di esse a livello nazionale (corrispondente a 15.808 nascite pretermine) possano essere attribuite all'esposizione a PM2.5. Recentemente



**Figura 1:** Ossidi di azoto (NOx) nella pianura padana: immagine da satellite.

uno studio ha stimato che i costi economici conseguenti siano pari a 4.33 miliardi di dollari, di cui 760.000.000 dollari sono stati spesi per le cure mediche.

Gli Autori concludono che il PM2.5 può contribuire in modo sostanziale agli oneri per prematurità negli Stati Uniti e notevoli benefici - sia per la salute che economici - potrebbero derivare attraverso interventi normativi ambientali che riducessero l'esposizione PM2.5 in gravidanza<sup>11</sup>.

## • Abortività spontanea

Gli effetti dell'inquinamento ambientale sulla abortività spontanea (SAB) sono ancora poco chiari, tuttavia stanno emergendo alcuni interessanti dati. Uno studio condotto nel Sud Italia ha raccolto i casi di SAB da cinque città (514.996 abitanti) correlandoli con PM10, NO<sub>2</sub> e livelli di ozono: il tasso di incremento medio mensile di abortività spontanea è risultato correlato ai livelli di PM10 ed Ozono, anche se gli inquinanti rientravano nei limiti di legge. Si è registrato un incremento di abortività spontanea del 19,7% per ogni incremento di 10 µg/m<sup>3</sup> di PM10 e del 33,6% per ogni incremento di concentrazione di ozono. Gli Autori concludono che la SAB è influenzata da PM10 (in particolare se sono presenti aree industriali) e da concentrazioni di ozono, anche a livelli inferiori ai limiti di legge e che con adeguati miglioramenti della qualità dell'aria questa condizione sarebbe almeno in parte prevenibile<sup>12</sup>.

Sempre nell'ambito dello studio MONITER è stato analizzato il verificarsi di aborti spontanei nelle donne di età compresa tra 15-49 anni e residenti nei pressi di sette inceneritori della Regione Emilia-Romagna nel periodo 2002-2006. Sono state prese in considerazione tutte le gravidanze insorte nelle donne residenti durante il primo trimestre di gravidanza entro un raggio di 4 chilo-

metri ogni inceneritore. Gli indirizzi sono stati geocodificati e l'esposizione è stata valutata secondo un modello di dispersione per il PM10 emesso dagli inceneritori e per altre fonti di inquinamento sulla base di misurazioni a terra di NOx. Lo studio ha analizzato 11.875 gravidanze con 1375 aborti. Dopo aggiustamento per fattori confondenti, è risultato aumento del rischio di aborto spontaneo del 29% per le donne più esposte a PM10 emesso da inceneritori. L'effetto era presente solo per le donne senza aborti precedenti: nel quartile più alto di esposte il rischio statisticamente significativo è risultato del + 44%<sup>13</sup>.

## • Malformazioni congenite

Diverse metanalisi sono state condotte per indagare la relazione fra inquinamento dell'aria e malformazioni congenite: gli studi condotti da Vrijheid et al. hanno dimostrato che per ogni incremento di 10 ppb di NO<sub>2</sub> si ha un aumento del rischio di coartazione aortica del 20%, e di tetralogia di Fallot del 25%. Anche l'esposizione PM10 risulta collegata ad un aumento del rischio di difetti del setto atriale: per ogni incremento di 10 µg/m<sup>3</sup> di PM10 l'incremento del rischio è pari al 14%<sup>14</sup>.

## ■ Composti organici persistenti, interferenti endocrini, diossine

### • Composti organici persistenti (POPs, Persistent Organic Pollutants)

Con questo termine si indica un gruppo di sostanze particolarmente tossiche e pericolose per la salute umana proprio in relazione agli esiti riproduttivi; si tratta di sostanze persistenti, bioaccumulabili, che contaminano ormai interi ecosistemi, venendo trasportate su lunghe distanze. I POP's possono essere sostanze intenzionalmente prodotte, quali pesticidi, PCB, o sottoprodotti non desiderati di processi produttivi quali diossine, furani e alcuni IPA.

Al fine di proteggere la salute umana e l'ambiente dai loro nefasti effetti è stata sottoscritta nel 2001 la "Convenzione di Stoccolma" che prevede la messa al bando dei POP's intenzionalmente prodotti e la drastica riduzione di quelli prodotti non intenzionalmente. L'Italia è purtroppo l'unico paese in Europa che - pur avendo sottoscritto questa Convenzione - non l'ha a tutt'oggi ratificata!

Le sostanze attualmente riconosciute come POP's sono: aldrin, clordano, clordecone, diclorodifeniltricloroetano (DDT), dieldrin, endrin, eptacloro, esabromodifenile, esabromociclododecano, composti del PFOS, ottabromodifenil etere, esaclorobenzene (HCB), alfa-esaclorocicloesano, beta-esaclorocicloesano, lindano, mirex, acido perfluorotano sulfonato e suoi sali, fluoruro di perfluorotano e sulfonile, policlorodibenzo-p-diossine (PCDD), policlorodibenzofurani (PCDF), bifenili policlorurati (PCB), endosulfano e relativi isomeri, tetrabromodifenil etere e pentabromodifenil etereetoxafene.

Comunque moltissime altre sostanze prodotte su larga scala e presenti ormai a centinaia non solo nei nostri

ambienti di vita, ma all'interno dei nostri stessi corpi e del sangue del cordone ombelicale - quali pesticidi, solventi, ftalati, ritardanti di fiamma, parabeni, bisfenolo A, perfluorocarburi (PFOA, PFAS), metalli (in particolare cadmio) - sono in grado di alterare le funzioni riproduttive potendo agire come "interferenti endocrini". A proposito di perfluorocarburi (PFOA, PFAS) - sostanze ampiamente utilizzate come impermeabilizzanti e antiaderenti - si ricorda la gravissima situazione da inquinamento industriale presente in Veneto fra le Province di Verona, Vicenza e Padova e che riguarda circa 100.000 residenti. Queste sostanze riversate nei corpi idrici si sono poi accumulate nella catena alimentare e sono ormai presenti nel sangue non solo dei lavoratori ma anche dei residenti. E' stata per questo avviata una indagine di biomonitoraggio sulle persone potenzialmente esposte sotto la supervisione dell'Istituto Superiore di Sanità ritenuta però non del tutto adeguata da ISDE Veneto<sup>15</sup>.

#### • Interferenti endocrini

Con questo termine si intendono tutte quelle molecole pur di natura chimica molto diversa (circa un migliaio!) che sono in grado di influire con sintesi, secrezione, trasporto, azione, metabolismo, eliminazione degli ormoni e possono quindi influenzare le più complesse e delicate funzioni dell'organismo, a cominciare da quelle riproduttive. Gli interferenti endocrini sono in grado di agire anche sulle cellule germinali, determinando **alterazioni che si trasmettono alle generazioni successive attraverso modificazioni di tipo epigenetico**: è ovvio che ciò apre ovviamente scenari ancor più preoccupanti in quanto siamo di fronte alla possibilità di una amplificazione del danno per la sua trasmissione alle generazioni future. E' comprensibile quindi la crescente preoccupazione della comunità Scientifica circa gli effetti di queste molecole specie sulle frange più sensibili della popolazione: feti, neonati, bambini, donne<sup>16</sup>.

I principali esiti sulla salute riproduttiva da esposizione ad interferenti endocrini sono:

- sviluppo puberale precoce nelle femmine
- alterazione dei livelli di testosterone nei maschi, riduzione della spermatogenesi
- diminuzione della fertilità, endometriosi
- aumento dell'abortività spontanea, parto pre termine, basso peso alla nascita, gravidanza extrauterina
- malformazioni
- aumentato rischio di criptorchidismo, infertilità e ipospadia
- diabete gravidico/ alcune forme di obesità
- disfunzioni ormonali (specie alla tiroide)

Del tutto recentemente i costi economici annui nell'Unione Europea per disordini della sfera riproduttiva femminile conseguenti ad esposizione ad interferenti endocrini sono stati stimati in 1,5 miliardi di euro<sup>17</sup>.

Verrà in particolare affrontato il problema degli effetti di diossine e policlorobifenili (PCB) sulla sfera riproduttiva.

#### • Diossine e PCB

Con il termine generico di "diossine" si indica un gruppo di 210 composti chimici aromatici policlorurati, formati da carbonio, idrogeno, ossigeno e cloro che differiscono fra loro per numero e posizione degli atomi di cloro e dotati di diverso grado di tossicità. Sono per la massima parte di origine antropica in quanto sottoprodotti non desiderati durante la produzione di pesticidi o durante processi di combustione (specie rifiuti, materie plastiche etc.) in particolari condizioni di T° e in presenza di cloro. Sono sostanze semivolatili, termostabili, insolubili in acqua, altamente liposolubili, estremamente resistenti alla degradazione chimica e biologica: i tempi di dimezzamento variano dai 7 ai 10 anni nel corpo umano e fino a 100 anni nel sottosuolo. L'assunzione delle diossine avviene per oltre il 95% attraverso la catena alimentare, soprattutto attraverso alimenti quali latte, latticini, uova, pesce, carne. Capostipite è la TCDD ("diossina di Seveso"), già definita come la sostanza più tossica mai conosciuta, tanto che la tossicità per l'uomo si misura in picogrammi (miliardesimi di milligrammi).

I PCB rappresentano invece un complesso di 209 molecole sintetizzate volontariamente dall'uomo ed ampiamente utilizzate per le loro caratteristiche di estrema stabilità fino agli anni '80, quando furono messe fuori legge perché se ne era compresa la pericolosità per la salute umana, ma proprio per le loro caratteristiche si ritrovano ancora ampiamente nelle matrici ambientali. La TCDD, un furano e tutti i 209 PCB sono stati classificati dalla IARC come cancerogeni per l'uomo (livello I), tuttavia, anche se l'effetto cancerogeno, in particolare per diossina e composti diossino-simili, è stato quello affrontato per primo e quindi più studiato, ciò che oggi emerge con sempre maggiore evidenza per l'insieme di queste molecole è la complessa azione di squilibrio endocrino-immuno-metabolico, per cui l'effetto oncogeno appare essere più una conseguenza che non una diretta azione ed è particolarmente importante l'effetto negativo sulla vita riproduttiva, conseguenza della loro attività come "interferenti endocrini".

#### • Esiti sulla salute riproduttiva

Numerosi studi sono stati condotti sulla popolazione esposta alla diossina dopo l'incidente di Seveso e, fra i rischi evidenziati per numerose patologie, è emerso che nei maschi l'esposizione a TCDD - specie nell'infanzia - riduceva la concentrazione e la motilità degli spermatozoi. Se l'esposizione era avvenuta in utero l'effetto più rilevante si riscontrava se i neonati erano stati successivamente allattati al seno. Studi condotti per esposizione a PCB in età adulta hanno dimostrato non solo riduzione del numero e della motilità degli spermatozoi, ma anche alterazioni della integrità cromatinica<sup>18,19</sup>.

Per quanto riguarda la salute riproduttiva femminile, uno studio condotto dopo 20 anni sulle donne esposte da bambine all'incidente di Seveso ha dimostrato che all'aumentare dei livelli di diossina nel sangue aumentava anche l'infertilità<sup>20</sup>. Nelle gravidanze comunque avvenute si è riscontrata una associazione - sia pure non

statisticamente significativa - fra i livelli di diossina ed basso peso alla nascita<sup>21</sup>. Da una ampia metanalisi condotta in Europa su quasi 8.000 donne in cui erano stati dosati nel sangue cordonale o nel latte materno PCB e metaboliti del DDT (DDE) è emersa una diminuzione di peso alla nascita di 150 g per ogni incremento 1 mg / L del PCB153. Nessuna associazione statisticamente significativa è stata trovata per il DDE<sup>22</sup>. Alcuni lavori scientifici hanno segnalato già da tempo come l'esposizione a diossine emesse da inceneritori aumenti il rischio anche per patologie della sfera riproduttiva. Uno studio del 2004 condotto in Giappone<sup>23</sup> ha preso in esame gli esiti riproduttivi entro 10 km da 63 inceneritori di rifiuti solidi urbani. Sono stati presi in esame 225.215 nati vivi, 3387 morti fetali, 835 morti infantili ed è emerso un picco di rischio fra 1-2 km dagli impianti, coincidente con l'area dove si era riscontrato il massimo livello di diossina nel suolo. Allontanandosi da questo picco si registrava una diminuzione statisticamente significativa per morti infantili e morti infantili associate a malformazioni. Anche altri studi hanno segnalato incrementi di rischio di malformazioni complessivamente considerate e soprattutto di palatoschisi<sup>24,25</sup>. Più recentemente studi condotti in Francia hanno dimostrato un'aumentata frequenza di malformazioni dell'apparato urinario in nati da donne gravide esposte alle emissioni di diossine da inceneritori, con un rischio statisticamente significativo di quasi il 300%<sup>26</sup>. Si segnala che questo ultimo studio è stato condotto sulla popolazione residente entro 10 km da ogni impianto, mentre lo studio MONITER - condotto sugli 8 impianti dell'Emilia Romagna - è stato condotto sulla popolazione residente entro soli 4 km, ma, nonostante questo bias, si è ugualmente registrato un aumento complessivo delle malformazioni globalmente considerate, crescente con l'esposizione ambientale. Eccessi di anomalie congenite (in particolare difetti del tubo neurale e dell'apparato circolatorio, gastroschisi, e palatoschisi) si sono anche registrati in nati da madri residenti in prossimità di discariche, in particolare se di rifiuti tossici nocivi. È stato inoltre suggerito come il tasso di malformazioni congenite decresca all'aumentare della distanza dalla discarica<sup>27,28,29</sup>. Una recente revisione della letteratura ha segnalato un incremento di rischio pari al 2% per l'insorgenza di anomalie congenite e del 6% per basso peso alla nascita nella popolazione residente entro due chilometri di distanza da discariche di rifiuti<sup>30</sup>.

### ■ Pesticidi

I pesticidi sono fra le sostanze che maggiormente interferiscono con le funzioni riproduttive, potendo agire sia danneggiando direttamente il prodotto del concepimento e il decorso della gravidanza, che la stessa fertilità, in particolare maschile, attraverso complesse interferenze con l'equilibrio ormonale. Molte di queste sostanze - in particolare insetticidi clorurati (lindano, dieldrin), fungicidi (vinclozolin, linuron), triazolici (ciproconazolo), imidazoli (imazali), triazine (atrazina, simazina), ditiocarbammati (mancozeb), coformulanti (alchilfenoli) - agi-

scono infatti come "interferenti endocrini". L'Italia è il più grande consumatore di pesticidi in Europa per ettaro di suolo agricolo (circa 135.000 tonn/anno) ed in Pianura Padana e Trentino se ne registra il maggior consumo. Questo comporta anche una crescente e preoccupante contaminazione delle falde acquifere, ben documentata dai Rapporti ISPRA. Il più recente<sup>31</sup> registra un peggioramento del 20% della qualità delle acque con ben 224 sostanze rilevate e 48 diverse in un unico campione! Le sostanze più rilevate sono l'erbicida glifosate ed il suo metabolita AMPA, ricercate purtroppo sistematicamente solo in Lombardia e recentemente in Toscana. Ricordiamo che l'utilizzo del glifosate è oggetto di ampio dibattito anche in ambito comunitario; di recente il suo utilizzo è stato riapprovato per altri 18 mesi, nonostante sia stato classificato dalla IARC come cancerogeno probabile (2A), agisca anche come "interferente endocrino" e possieda una azione genotossica anche sulle cellule placentari<sup>32</sup>.

Di seguito alcuni riferimenti per i principali esiti riproduttivi correlabili ai pesticidi.

#### • Malformazioni congenite

I primi più importanti studi sulla correlazione fra pesticidi e malformazioni risalgono alle osservazioni condotte sulla popolazione esposta all'Agente Arancio durante la guerra del Vietnam in cui si è registrato un rischio di malformazioni congenite superiore del 95% rispetto ai non esposti. Da studi sperimentali e da studi epidemiologici di sorveglianza sui veterani americani del Vietnam esposti all'agente arancio e ad erbicidi in generale, si sono dimostrate malformazioni (spina bifida ed anencefalia), morte intrauterina, ritardi di crescita, alterazioni nell'impianto. In particolare l'incremento ha riguardato la spina bifida il cui rischio è risultato oltre il doppio dell'atteso sia fra la popolazione vietnamita che su quella dei Veterani esposti<sup>33,34</sup>. Da una più recente metanalisi è emerso anche un più alto rischio di ipospadia per esposizione prenatale a tali agenti sia materna che paterna<sup>35</sup>.

#### • Salute riproduttiva maschile

In particolare i pesticidi organofosforici hanno dimostrato di poter alterare pesantemente la funzione gonadica maschile. Si osserva infatti negli esposti un peggioramento della qualità del seme per riduzione della densità, motilità, numero degli spermatozoi, aumento delle anomalie al DNA e alterazioni della loro morfologia, ma anche inibizione della spermatogenesi con riduzione del volume e peso di testicoli, epididimo, vescicole seminali e prostata. Vi possono essere inoltre alterazioni dei livelli di testosterone per inibizione della attività testicolare, variazioni degli ormoni ipofisari e dell'attività degli enzimi antiossidanti a livello degli organi riproduttivi<sup>36</sup>. In individui maschi affetti da infertilità i livelli di metaboliti di organofosforici nelle urine sono risultati inversamente proporzionali ai parametri considerati<sup>37</sup>. Anche per esposizione a DDT, aldrin, chlordane, dieldrin, endosulfan, atrazina, vinclozolin si è documentato incremento dell'abortività spontanea, alterato rapporto ma-

schì/femmine, effetti antiandrogeni con demascolinizzazione e cambiamenti nello sviluppo puberale.

- **Salute riproduttiva femminile**

È ormai assodato che l'esposizione a pesticidi organofosforici in epoca pre natale possa comportare pesanti danni al neurosviluppo ed altri gravi rischi per il nascituro. Anche la salute riproduttiva femminile può essere tuttavia compromessa ed un recente lavoro ha segnalato che - specie per esposizione a malation e diazinon - aumenta il rischio di ipertensione in gravidanza<sup>38</sup>. Un altro studio ha indagato la associazione fra questi agenti e basso peso alla nascita, ipotizzando che l'azione tossica sia mediata da cambiamenti indotti nella attività materna della acetilcolinesterasi e di paraoxonasi 1 (PON1)<sup>39</sup>.

- **Endometriosi**

Anche l'endometriosi - patologia complessa che affligge le giovani donne, caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina e soggetto a sanguinamento ciclico analogamente a quanto accade fisiologicamente in utero - comporta gravi conseguenze sulla fertilità femminile. Aderenze, esiti cicatriziali, stenosi tubarica ed anche le terapie farmacologiche che devono essere adottate per contenere la malattia, riducono infatti notevolmente la possibilità del concepimento. Anche l'endometriosi è in aumento ed i fattori ambientali - tra cui i pesticidi - rappresentano un fattore di rischio non trascurabile. Su un centinaio di donne sottoposte a laparoscopia per endometriosi sono stati dosati nel sangue alcuni pesticidi: i più alti livelli di clordano, fungicidi aromatici, esaclorobenzene sono risultati associati ad un rischio 5 volte superiore di endometriosi<sup>40</sup>. Questi risultati sono stati confermati recentemente in un ampio studio caso-controllo condotto su 248 casi di endometriosi chirurgicamente confermata e 538 controlli sani, tutti sottoposti a dosaggio ematico di  $\beta$ -esaclorocicloesano (HCH) e mirex. Per i livelli più elevati di HCH si è evidenziato un aumento del rischio per endometriosi del 70% e per il mirex del 50%. Limitando l'osservazione all'endometriosi ovarica il rischio è risultato oltre il doppio dell'atteso<sup>41</sup>.

## ■ Considerazioni conclusive

Le funzioni della sfera riproduttiva sono fra le più complesse e delicate della salute umana e fra quelle che maggiormente risentono dell'inquinamento ambientale: è innegabile che metalli pesanti, pesticidi, farmaci, Policlorobifenili (PCB), idrocarburi policiclici aromatici (IPA), diossine, ritardanti di fiamma, ftalati, sostanze antiaderenti, Particolato, farmaci, Bisfenolo A, tipo di nutrizione, etc. possano condizionare anche la capacità riproduttiva umana con costi umani, sociali e sanitari per nulla trascurabili.

Le nuove emergenti teorie sulle modalità con cui il nostro genoma si relaziona con l'ambiente ci stanno facendo ben capire come la nostra visione dei problemi sia stata estremamente riduzionista e di come sia necessario ed urgente un profondo e radicale cambiamento di

rotta. Se - come l'Epigenetica ci insegna - è l'ambiente, nel senso più ampio del termine, ad influenzare il nostro genoma, allora è ovvio che risanare l'ambiente deve diventare l'obiettivo prioritario verso cui indirizzare il massimo impegno. Dobbiamo ribadire con forza il fondamentale principio che solo agendo sulle cause delle malattie - a cominciare da una drastica riduzione dell'inquinamento in ogni luogo di vita e di lavoro - è possibile tutelare la salute pubblica, compresa quella riproduttiva. Questa nuova visione della relazione fra ambiente e salute non fa che confermare l'insegnamento che già dal secolo scorso ci è giunto da Lorenzo Tomatis, grande figura di ricercatore e scienziato che ha profuso tutto il suo impegno per evitare o ridurre il più possibile l'esposizione delle popolazioni agli agenti inquinanti e cancerogeni, ovvero per la Prevenzione Primaria. Questi concetti non possono più rimanere parole al vento, ma vanno tradotte in coraggiose, concrete azioni: dalle bonifiche ad un ambiente urbano sostenibile, da un ciclo virtuoso dei rifiuti, alla implementazione di pratiche agricole rispettose degli equilibri naturali, come l'Associazione dei Medici per l'Ambiente ISDE Italia cerca di promuovere con propri documenti specifici<sup>42,43,44</sup>.

La consapevolezza che equilibri così delicati ed importanti quali quelli che regolano la vita riproduttiva sono ormai pesantemente compromessi dalle nefaste conseguenze delle attività umane, non può che farci condividere la Campagna lanciata alcuni anni fa dalla Società Svedese per la Conservazione della Natura che, dopo aver condotto per decenni campagne per salvare specie in via di estinzione - dal falco pellegrino all'aquila dalla coda bianca - ed aver realizzato che è ormai la stessa specie umana ad essere in pericolo, ha lanciato la Campagna "Salviamo l'Uomo"<sup>45</sup>!



## Bibliografia

- Nieuwenhuijsen MJ, Dadvand P, Grellier J, Martinez D, Vrijheid M. Environmental risk factors of pregnancy outcomes: a summary of recent meta-analyses of epidemiological studies. *Environ Health*; 12: 6. 2013
- Frutos V, González-Comadrán M, Solà I, Jacquemin B, Carreras R, Checa Vizcaíno MA. Impact of air pollution on fertility: a systematic review. *Gynecol Endocrinol*. Jan;31(1):7-13 2015.
- Di Renzo GC, Conry JA, Blake J, De Francesco MS, De Nicola N, Martin JN, McCue KA, Richmond D, Shah A, Sutton P, Woodruff TJ, Van der Poel SZ, Giudice LC. International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals; *Int J Gynaecol Obstet*. Dec;131(3): 219-25 Oct 1 2015
- <http://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2015>
- Costa LG, Cole TB, Coburn J, Chang YC, Dao K, Roque P. Neurotoxins are in the air: convergence of human, animal, and in vitro studies on the effects of air pollution on the brain; *Biomed Res Int*. 736385, 2014
- Sapkota A, Chelikowsky AP, Nachman KE, Cohen AJ. Exposure to particulate matter and adverse birth outcomes: a comprehensive review and meta-analysis. *Air Quality, Atmosphere & Health* December 2012, Volume 5, Issue 4, pp 369-381 2012
- [http://www.arpae.it/cms3/documenti/monitor/risultati/LP1\\_RELAZIONE\\_CONCLUSIVA.pdf](http://www.arpae.it/cms3/documenti/monitor/risultati/LP1_RELAZIONE_CONCLUSIVA.pdf)
- Llop S, Ballester F, Estarlich M, Esplugues A, Rebagliato M, Iñiguez C. Preterm birth and exposure to air pollutants during pregnancy *Environ Res*. Nov;110(8):778-85 2010
- Wallace ME, Grantz KL, Liu D, Zhu Y, Kim SS, Mendola P. Exposure to Ambient Air Pollution and Premature Rupture of Membranes. *Am J Epidemiol*. Jun 15;183(12):1114-21. 2016
- Cavallo MC, Gugiatti A, Fattore G, Gerzeli S, Barbieri D, Zanini R. Cost of care and social consequences of very low birth weight infants without premature-related morbidities in Italy. *Ital J Pediatr*. Aug 19;41:59. 2015
- Trasande L, Malecha P, Attina TM. Particulate Matter Exposure and Preterm Birth: Estimates of U.S. Attributable Burden and Economic Costs *Environ Health Perspect*. Mar 29. 2016 [Epub ahead of print]
- Di Ciaula A, Bilancia M. Relationships between mild PM10 and ozone urban air levels and spontaneous abortion: clues for primary prevention. *Int J Environ Health Res*. ;25(6):640-55 2015.
- Candela S, Bonvicini L, Ranzi A, Baldacchini F, Broccoli S, Cordioli M, Carretta E, Luberto F, Angelini P, Evangelista A, Marzaroli P, Giorgi Rossi P, Forastiere F. Exposure to emissions from municipal solid waste incinerators and miscarriages: a multisite study of the MONITER Project. *Environ Int*. May;78:51-60. 2015
- Vrijheid M, Martinez D, Manzanares S, Dadvand P, Schembari A, Rankin J, Nieuwenhuijsen M. Ambient Air Pollution and Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review and Meta-analysis. *Environ Health Perspect*. May; 119(5): 598–606. 2011
- <http://www.isde.it/isde-veneto-contro-linquinamento-da-pfas/>
- Midwifery J, Zlatnik MG. Endocrine-Disrupting Chemicals and Reproductive Health *Womens Health*. Jul;61(4):442-455. 2016
- Hunt PA, Sathyanarayana S, Fowler PA, Trasande L. Female Reproductive Disorders, Diseases, and Costs of Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals in the European Union. *L J Clin Endocrinol Metab*. Apr;101(4):1562-70 2016.
- Mocarelli P1, Gerthoux PM, Needham LL, Patterson DG Jr, Limonta G, Falbo R, Signorini S, Bertona M, Crespi C, Sarto C, Scott PK, Turner WE, Brambilla P. Perinatal exposure to low doses of dioxin can permanently impair human semen quality. *Environ Health Perspect*. May;119(5):713-8 2011.
- Vested A, Giwercman A, Bonde JP, Toft G. Persistent organic pollutants and male reproductive health. *Asian J Androl*. Jan-Feb; 16(1): 71–80 2014
- Eskenazi B, Warner M, Marks AR, Samuels S, Needham L, Brambilla P, Mocarelli P. Serum dioxin concentrations and time to pregnancy. *Epidemiology*. Mar;21(2):224-31 2010.
- Wesselink A, Warne M, Samuels S, Parigi A, Brambilla P, Mocarelli P, Eskenazi B. Maternal Dioxin Exposure and Pregnancy Outcomes Over 30 Years of Follow-Up in Seveso. *Environ Int*. Feb; 63: 143–148 2014
- Govarts E, Nieuwenhuijsen M, Schoeters G, Ballester F, Bloemen K, de Boer M, Chevrier C, Eggesbø M, Guxens M, Krämer U, Legler J, Martínez D, Palkovicova L, Patelarou E, Ranft U, Rautio A, Petersen MS, Slama R, Stigum H, Toft G, Trnovec T, Vandentorren S, Weihe P, Kuperus NW, Wilhelm M, Wittsiepe J, Bonde JP. Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. *Environ Health Perspect*. Feb;120(2):162-70. 2012
- Tango T, Fujita T, Tanihata T, Minowa M, Doi Y, Kato N, Kunikane S, Uchiyama I, Tanaka M, Uehata T. Risk of adverse reproductive outcomes associated with proximity to municipal solid waste incinerators with high dioxin emissions levels. *J Epidemiol*. May;14(3):83-93 2004
- Dolk H, Vrijheid M, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F, Garne E, Nelen V, Robert E, Scott JE, Stone D, Tenconi R. Risk of congenital anomalies near hazardous waste landfill sites in Europe EUROHAZCON study *Lancet*. 1998 Aug 8;352(9126):423-7 1998
- Tusscher GW, Stam GA, Koppe JG. Open chemical combustions resulting in a local increased incidence of orofacial clefts. *Chemosphere* 40: 1263-70. 2000
- Cordier S, Lehébel A, Amar E, Anzivino-Viricel L, Hours M, Monfort C, Chevrier C, Chiron M, Robert-Gnansia E. Maternal residence near municipal waste incinerators and the risk of urinary tract birth defects. *Occup Environ Med*. Jul;67(7):493-9. 2010
- Berry M, Bove F. Birth weight reduction associated with residence near a hazardous waste landfill. *Environmental health perspectives*;105:856-61.1997
- Croen LA, Shaw GM, Sanbonmatsu L, Selvin S and Buffler PA. Maternal residential proximity to hazardous waste sites and risk for selected congenital malformations. *Epidemiology* 1997;8:347-54.
- Fielder HM, Poon-King CM, Palmer SR, Moss N and Coleman G. Assessment of impact on health of residents living near the Nant-y-Gwyddon landfill site: retrospective analysis. *BMJ*;320:19-22. 2000
- Porta D, Milani S, Lazzarino AI, Perucci CA and Forastiere F. Systematic review of epidemiological studies on health effects associated with management of solid waste. *Environ Health*. Dec 23;8:60. 2009
- [http://www.isprambiente.gov.it/files/pubblicazioni/rapporti/rapporto-244/Rapporto\\_244\\_2016.pdf](http://www.isprambiente.gov.it/files/pubblicazioni/rapporti/rapporto-244/Rapporto_244_2016.pdf)
- Richard S, Moslemi S, Sipahutar H, Benachour N, Seralini GE. Differential effects of glyphosate and roundup on human placental cells and aromatase. *Environ Health Perspect*. Jun;113(6):716-20. 2005
- Ngo AD, Taylor R, Roberts CL, Nguyen TV. Association between Agent Orange and birth defects: systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. ; 35:1220–1230.2006
- Ngo AD, Taylor R, Roberts CL. Paternal exposure to Agent Orange and spina bifida: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 25:37–44. 2010
- Rocheleau CM, Romitti PA. Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. *J Pediatr Urol*. Feb;5(1):17-24. 2009
- Mehrpour O, Karrari P, Zamani N, Tsatsakis AM, Abdollahi M. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: A review *Toxicol Lett*. Oct 15;230(2):146-56. 2014
- Melgarejo M, Mendiola J, Koch HM, Moñino-García M4, Noguera-Velasco JA5, Torres-Cantero AM. Associations between urinary organophosphate pesticide metabolite levels and reproductive parameters in men from an infertility clinic. *Environ Res*. Feb;137:292-8. 2015
- Ledda C, Fiore M, Santarelli L, Bracci M, Mascali G, D'Agati MG, Busà A, Ferrante M, Rapisarda V. Gestational Hypertension and Organophosphorus Pesticide Exposure: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int*. Aug 3. 280891. 2015
- Naksen W, Prapamontol T, Mangklabruks A, Chantara S, Thavornyutikarn P, Srinuan N, Panuwet P, Ryan PB, Riederer AM, Barr DB. Associations of maternal organophosphate pesticide exposure and PON1 activity with birth outcomes in SAWASDEE birth cohort, Thailand. *Environ Res*. Oct;142:288-96. 2015
- Cooney MA, Buck Louis GM, Hediger ML, Vexler A, Kostyniak PJ. Organochlorine pesticides and endometriosis. *Reprod Toxicol* Nov;30(3):365-9 2010
- Upson K, De Roos AJ, Thompson ML, Sathyanarayana S, Scholes D, Barr DB, Holt VL. Organochlorine pesticides and risk of endometriosis: findings from a population-based case-control study *Environ Health Perspect*. Nov-Dec;121(11-12):1319-24. 2013.
- <http://www.isde.it/wp-content/uploads/2015/06/POSITION-PAPER-Salute-Urbanistica-TOTALE-2013.pdf>
- [www.isde.it/wp-content/uploads/2014/02/2015-08-12-Position-Paper-RIFIUTI-finale.pdf](http://www.isde.it/wp-content/uploads/2014/02/2015-08-12-Position-Paper-RIFIUTI-finale.pdf)
- <http://www.isde.it/wp-content/uploads/2015/03/2015-03-Position-Paper-PESTICIDI-finale.pdf>
- [http://www.naturskyddsforeningen.se/sites/default/files/dokument-media/Save%20the%20men\\_SSNc.pdf](http://www.naturskyddsforeningen.se/sites/default/files/dokument-media/Save%20the%20men_SSNc.pdf)

# La ricerca sui contaminanti ambientali e la salute dei bambini

## Riassunto

La protezione dei bambini dalle sostanze chimiche tossiche presenti nell'ambiente è una delle maggiori sfide per la medicina ambientale dei nostri tempi. La maggior parte dei bambini in Italia e negli altri Paesi industrializzati si alimenta e vive in condizioni molto migliori rispetto al passato, e la loro aspettativa di vita oggi è di circa 20 anni superiore a quella dei nati all'inizio del ventesimo secolo. Sappiamo però che i bambini dei nostri tempi affrontano rischi ambientali che non erano né conosciuti né immaginabili solo qualche decina di anni fa. Sono esposti a migliaia di nuove sostanze chimiche di sintesi, quasi tutte entrate sul mercato negli ultimi 50 anni; sostanze di cui si conosce ben poco per quanto riguarda gli effetti sulla salute. Basti solo pensare che secondo l'autorevole fonte della Environmental Protection Agency americana (EPA), nel documento "Chemical Hazard Data Availability Study", cioè "Studio dei Dati Disponibili sui Rischi Chimici" del 1998, negli USA sono in commercio più di 80.000 composti chimici di sintesi e di questi 15.000 vengono considerati come composti ad alto volume di produzione (HVP) cioè prodotti o importati in quantità superiori a 300.000 tonnellate l'anno. Per il 43% delle sostanze chimiche HVP non esistono informazioni di base sulla loro tossicità. Per il 50% esistono informazioni parziali e inadeguate. Solo per il 7% dei composti HVP sono disponibili informazioni sulla loro tossicità e sull'impatto sulla salute dell'uomo; è da sottolineare inoltre che la maggior parte di questi prodotti HVP ha un utilizzo domestico ed una diffusione enorme nell'ambiente di vita dei nostri bambini. L'incremento di patologie cronico-degenerative e neoplastiche sembra essere correlato all'attuale modello di sviluppo e rappresenta una sfida del mondo scientifico orientata

allo studio dei nuovi paradigmi delle patologie correlate all'esposizione ambientale (tra cui il cancro) che propendono per l'esistenza di finestre di maggiore rischio espositivo come l'infanzia, le cui conseguenze si rivelerebbero anche dopo molti anni.

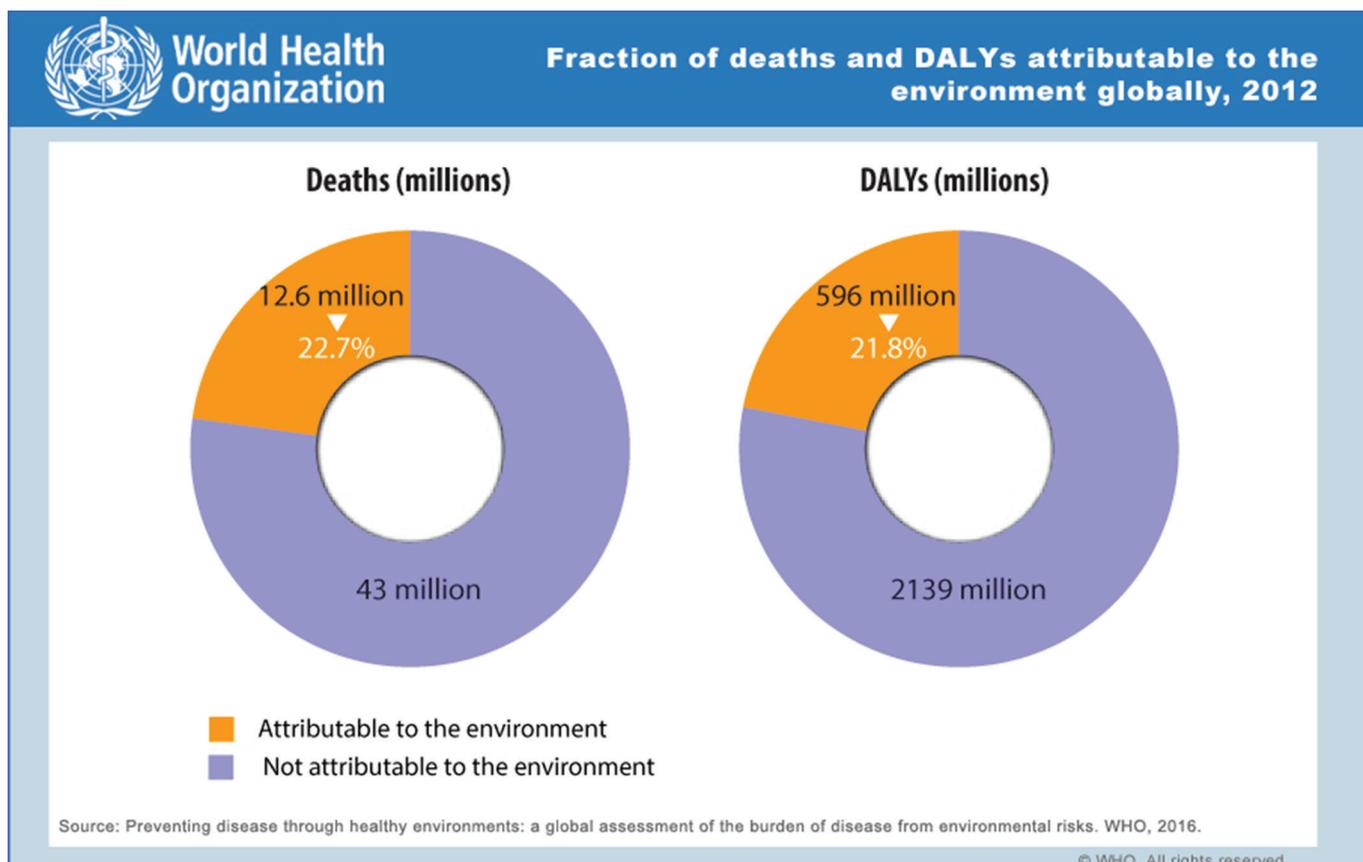
## ■ Ambiente e sviluppo sostenibile

Dagli anni del dopoguerra ad oggi il tema del rapporto tra uomo e ambiente è divenuto un nodo fondamentale con cui confrontarsi. L'espressione "sviluppo sostenibile" è diventata molto popolare sul finire degli anni '80. Nel 1987 infatti è stato pubblicato il Rapporto Brundtland, elaborato nell'ambito delle Nazioni Unite, nel cui volume viene data la prima e fondamentale definizione di sviluppo sostenibile: "Lo sviluppo è sostenibile se soddisfa i bisogni delle generazioni presenti senza compromettere le possibilità per le generazioni future di soddisfare i propri bisogni"<sup>1</sup>. In tale ottica, la sostenibilità è, dunque, da intendersi non come uno stato o una visione immutabile, ma piuttosto come un processo continuo, che richiama la necessità di coniugare le tre dimensioni fondamentali e inscindibili dello sviluppo: Ambientale, Economica e Sociale. Lo sfruttamento incondizionato delle risorse ambientali, l'immissione di sostanze xenobiotiche in natura e l'inquinamento conseguente allo sviluppo delle attività umane, hanno determinato pesanti ripercussioni sull'ambiente compromettendo il delicato equilibrio tra ambiente e salute. L'inquinamento ambientale è oggi una delle principali cause di malattia, morte e disabilità nei paesi di tutto il mondo. Secondo il nuovo rapporto globale sull'impatto dell'inquinamento ambientale sulla salute pubblicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), 12,6 milioni di morti all'anno nel

**IORELLA BELPOGGI\***,  
**FABIANA MANSERVISI\*\***,  
**SIMONA PANZACCHI\*\***

\*Direttore Area Ricerca Istituto Ramazzini  
\*\* Ricercatore, Centro di Ricerca sul Cancro "Cesare Maltoni", Istituto Ramazzini

Per corrispondenza:  
belpoggi@ramazzini.it



**Figura 1:** Percentuale di decessi e Disability-Adjusted Life Year (DALY) attribuibili ad esposizioni ambientali nel mondo (WHO, 2012)

mondo sono attribuibili all'inquinamento ambientale (Fig.1). Il rapporto OMS conferma che fattori di rischio ambientale come l'inquinamento dell'aria, dell'acqua e del suolo, le esposizioni chimiche, i cambiamenti climatici e le radiazioni ultraviolette, contribuiscono all'insorgenza di più di 100 malattie e danni alla salute. Nel rapporto emerge che i più esposti ai fattori di rischio ambientale sono i bambini al di sotto dei cinque anni e gli adulti di età compresa fra i 50 e i 75 anni. I bambini sono maggiormente colpiti da infezioni delle basse vie respiratorie e dalle malattie diarroiche, ogni anno 1,7 milioni di bambini al di sotto dei cinque anni perdono la vita per cause che potrebbero essere evitate grazie ad una migliore gestione dell'ambiente<sup>2</sup>.

### ■ I bambini hanno una maggiore vulnerabilità biologica

Durante il ciclo vitale, ogni organismo incontra diverse fasi di suscettibilità che possono dipendere da fattori legati all'età e allo sviluppo, da particolari condizioni fisiologiche e metaboliche (come gravidanza o malattie croniche, il diabete e la celiachia), oppure legate al sesso e/o a fattori genetici e a specifici stili di vita. Una recente ricerca in pediatria e in tossicologia dello sviluppo ha elaborato il concetto di "windows of susceptibility", ovvero "finestre di vulnerabilità"<sup>3</sup>. I neonati e i bambini si trovano in una delle più delicate finestre di suscetti-

bilità e non possono essere considerati come dei "mini-adulti". Infatti, durante lo sviluppo, il bambino risulta particolarmente suscettibile e vulnerabile all'azione di sostanze xenobiotiche come gli interferenti endocrini presenti negli alimenti e nell'ambiente a causa di una serie di fattori sia intrinseci sia estrinseci al bambino o l'esposizione a metalli pesanti e pesticidi che possono predisporre ad malattie neurodegenerative (Morbo di Parkinson, Alzheimer) in età adulta. Il fattore intrinseco più importante è riconducibile all'immaturità dei sistemi quali il sistema nervoso, immunitario, endocrino, riproduttivo. Ciò determina delle funzionalità differenti. Ad esempio, nel bambino, la funzionalità renale è ancora immatura determinando una minore capacità di escrezione e di eliminazione dei metaboliti. Anche il sistema immunitario, sebbene totalmente sviluppato alla nascita, durante l'infanzia è ancora suscettibile a modifiche (la produzione di linfociti T e B attivati continua dopo la nascita a seguito del contatto con antigeni specifici). Tra i fattori estrinseci, prendendo il peso corporeo come riferimento, i bambini mangiano, bevono, respirano più di noi, cioè più di noi "scambiano con l'ambiente". Assumono infatti più cibo e più acqua rispetto all'adulto, il volume di aria inalata è maggiore e il derma risulta più permeabile. Dunque l'esposizione attraverso le principali sorgenti, orale, inalatoria e dermica, risulta quantitativamente maggiore. Inoltre, i bambini seguono regimi dietetici molto specifici che variano qualitativamente e

quantitativamente soprattutto durante il primo anno di vita, per stabilizzarsi verso una dieta più simile a quella dell'adulto intorno ai due anni di età. Ciò determina un consumo di alcuni tipi di alimenti (ad esempio latte e latticini) maggiore rispetto all'adulto con un conseguente maggiore e differenziato apporto di contaminanti. Un'altra finestra di suscettibilità è naturalmente la fase embrionale, un periodo nel quale la moltiplicazione cellulare e la crescita dei tessuti sono generalizzate e davvero molto elevate. Un'interferenza esterna durante la vita intrauterina può aumentare di molto il rischio di alterazione. Infine bisogna considerare la finestra della pubertà, durante la quale, sotto la spinta degli ormoni, ad essere in fase di sviluppo rapido è il sistema riproduttivo. In questo periodo molecole in grado di imitare l'attività degli ormoni sono potenzialmente in grado di produrre il massimo danno<sup>4</sup>.

### ■ Le nuove malattie dei bambini

La combinazione avvenuta nel dopoguerra di due situazioni, quali l'esposizione dei bambini a sostanze tossiche nuove ed il contemporaneo trionfo delle strategie per combattere le malattie infettive attraverso vaccini ed antibiotici, ha completamente cambiato lo scenario delle malattie pediatriche in tutti i Paesi industrializzati, facendo quasi sparire il rischio correlato alle malattie infettive. Nel contempo, negli ultimi 20-30 anni, una serie di malattie legate alla tossicità ambientale si sono manifestate con un'incidenza in continuo aumento. Di seguito sono descritte le più frequenti.

#### **Asma e inquinamento ambientale.**

L'asma è una malattia multifattoriale che ha una base genetica, esacerbata da una serie di fattori che comprendono le infezioni, gli allergeni, il fumo di tabacco, e molte sostanze tossiche ambientali. Negli USA l'asma nei bambini è raddoppiata fra gli anni '80 e la metà degli anni '90, con un trend di circa un 5% all'anno. Una stima effettuata nel 2014 ha evidenziato che ben l'8,6% dei bambini americani (circa 6,2 milioni) soffrono di asma<sup>5</sup>. L'aumento dell'incidenza dell'asma è molto evidente nei centri urbani, dove questa malattia è la prima causa di ricovero ospedaliero nei bambini. L'inquinamento dell'ambiente abitativo è spesso la causa scatenante dell'attacco d'asma in un bimbo. Recenti studi epidemiologici indicano che l'ozono, gli ossidi di azoto (NOX) e il particolato (PM) fine e ultrafine, prodotto soprattutto dal traffico automobilistico, sono la causa principale di asma nei bambini nelle aree urbane, e sono anche alla base della sindrome neonatale di morte improvvisa (SIDS). Per quanto riguarda gli ambienti di vita negli interni, gli attacchi di asma sono per la maggior parte causati dal fumo passivo, da polveri di muffe e da allergeni correlati a piccoli insetti, come gli acari.

**Disfunzioni neuropsichiatriche.** I bambini sono esposti ad un'enorme quantità di sostanze neurotossiche presenti nell'ambiente, come il piombo, i solventi, il mercurio, molti pesticidi e i bifenili-policlorurati (PCBs). Esempi gravi di questo tipo di tossicità si sono avuti in Giappone, dove il metilmercurio ha portato ad una de-

vastante malattia neurologica nei bambini, la malattia di Minamata; altrettanto in California, dove un pesticida appartenente ai carbamati ha contaminato enormi quantità di angurie in tutto lo stato, provocando disturbi neurologici nei bambini che se ne sono cibati. Nell'ultimo decennio è sorta una forte preoccupazione a riguardo dell'inquinamento, anche a bassissime dosi di sostanze neurotossiche, come i PCBs, il piombo e alcuni pesticidi, che causano subdole (cioè senza sintomi clinici evidenti) intossicazioni croniche le quali portano a danni permanenti ed irreversibili, con disturbi del comportamento e difficoltà di apprendimento.

**Disturbi endocrini e della sfera sessuale.** Esistono evidenze scientifiche relativamente al fatto che contaminanti ambientali, particolarmente gli idrocarburi clorurati, possano esercitare effetti avversi sulla salute attraverso la loro capacità di alterare o distruggere le funzioni endocrine attraverso un meccanismo competitivo con il sistema endocrino degli esseri viventi animali. L'interesse per gli inquinanti ambientali in grado di interferire con il sistema endocrino è iniziato negli anni '90 ed è cresciuto negli anni seguenti sino a divenire oggi una delle principali aree di ricerca a livello internazionale, nonché una priorità per gli organismi predisposti al controllo della salute e della sicurezza pubblica. Molti di questi cosiddetti "endocrine disruptors chemicals" (EDCs) sono stati e vengono tuttora usati come pesticidi; altri fanno parte della composizione di alcune plastiche. Il pesticida DDT, per esempio, interagisce con il metabolismo dell'estrogeno, l'ormone sessuale femminile, alcuni PCBs agiscono sui recettori ormonali della tiroide, altri pesticidi, come il DDE, bloccano i recettori degli ormoni androgeni. L'embrione, il feto e il bambino nei primi mesi di vita sono molto suscettibili a queste alterazioni che comportano disfunzioni nello sviluppo sessuale; altrettanto lo sviluppo neurologico appare estremamente vulnerabile a queste sostanze chimiche. Questi EDCs sono responsabili dell'aumento dell'incidenza di disordini dello sviluppo e riproduttivi, come aumento dell'ipospadia (scarso sviluppo del pene), sviluppo sessuale precoce delle bambine delle ultime generazioni, femminilizzazione dei caratteri maschili. E' inoltre da sottolineare il ruolo degli EDCs nell'insorgenza di alcune neoplasie correlate all'equilibrio ormonale, tra cui cancro al seno, tiroide, prostata, ovaie e testicolo.

**Il cancro infantile.** Ogni anno negli USA vengono diagnosticati più di 8.000 casi di cancro nei bambini. I linfomi, le leucemie e i tumori del cervello sono i più frequenti tumori dell'infanzia, e costituiscono, dopo i traumi accidentali, la seconda causa di morte infantile nel primo anno di vita. Negli anni recenti la mortalità infantile per cancro è diminuita per gli effetti di terapie sempre più mirate, ma l'incidenza è invece aumentata. Per esempio, negli USA, dal 1973 al 1994 l'incidenza dei tumori cerebrali nei bambini è aumentata di quasi il 40%, quella dei tumori renali (tumore di Wilms) del 45%, e quella dei tumori dei testicoli nei giovani uomini di quasi il 70%.

**Il fumo di sigaretta.** Dedichiamo un paragrafo a parte a questo argomento poiché non si tratta solo di inquinamento ambientale, ma di scorretto stile di vita. Il fumo

delle madri durante la gravidanza comporta un peso più basso del neonato alla nascita, e le madri che fumano sono a maggior rischio di aborto. Le stesse madri fumatrici hanno maggiori difficoltà a rimanere gravide ed i loro figli soffrono di ipertensione polmonare 6 volte di più degli altri bambini.

## ■ Il progetto dell'istituto Ramazzini sul tema degli Interferenti Endocrini

Lo studio degli Interferenti Endocrini da parte dell'Istituto Ramazzini è iniziato nel 2012 grazie all'autorevole collaborazione con il Mount Sinai School of Medicine (MSSM, USA). Il progetto nasce da un precedente studio epidemiologico condotto dal MSSM a New York (Long Island Breast Cancer Study-LIBCSP) relativo a più di 1.500 donne con diagnosi di cancro mammario, monitorate per una decina di anni con analisi biologiche e questionari informativi relativamente al loro stile di vita. Tale studio, ha rilevato un aumento di cancro mammario nelle donne in relazione all'esposizione ad alcune sostanze classificate tra gli EDCs. In particolare, tre

composti appartenenti alla categoria degli ftalati e dei fenoli, sono risultati presenti nelle urine delle donne con diagnosi di carcinoma mammario in concentrazioni elevate rispetto alla popolazione sana. I composti testati nello studio sono: Metilparabene (MPB), Triclosan (TRC) e Dietilftalato (DEP)<sup>6</sup>. La sperimentazione animale, condotta e conclusa nel Centro di Ricerca Cesare Maltoni (CRCCM) dell'Istituto Ramazzini, è iniziata con una prima fase di indagine sul miglior approccio da utilizzare in vivo per ricercare la dose orale di DEP, MPB e TRC che, in ratti femmina Sprague-Dawley (SD), determina concentrazioni urinarie di metaboliti paragonabili alle concentrazioni rilevate nei campioni di urine della popolazione americana, con la finalità di riprodurre l'esposizione umana<sup>7</sup>. Una volta identificate le dosi uomo-equivalenti, si è valutato in particolare a quali stadi dell'età evolutiva (fetale, neonatale, pre-puberale, puberale, età adulta) i tre composti selezionati agiscono maggiormente nel determinare modificazioni a livello della struttura della ghiandola mammaria, ovvero quali siano per le diverse esposizioni le finestre di suscettibilità maggiormente a rischio per il cancro mammario (Fig.2). Sono state riscontrate alterazioni istologiche nelle ghiandole mammarie delle ratte trattate in maniera continuativa dalla nascita fino all'età adulta. Raggiunta l'età adulta sono state accoppiate e trattate anche in gravidanza e allattamento. Durante l'allattamento è stata osservata una elevata mortalità nelle nidiate dei neonati, statisticamente significativa nei trattati rispetto ai controlli. Mediante analisi istopatologica dei preparati di ghiandola mammaria appartenenti a tali ratte primipare in fase di allattamento si è riscontrato un minor sviluppo degli alveoli e dei dotti secernenti negli animali trattati rispetto al controllo<sup>8</sup>, ciò potrebbe aver causato una minore produzione di latte con conseguente elevata mortalità nelle nidiate. Studi di espressione genica condotti dal gruppo di ricerca del MSSM hanno confermato un ritardo dello sviluppo della ghiandola mammaria a seguito dell'esposizione ad EDCs, il numero di geni espressi è infatti differenzialmente espresso tra animali trattati e controlli (pubblicazione in corso).

## Translational Research

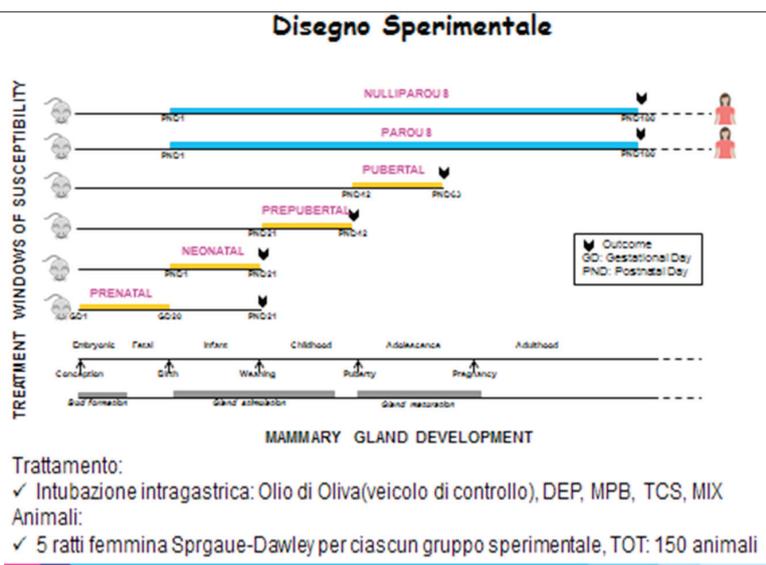
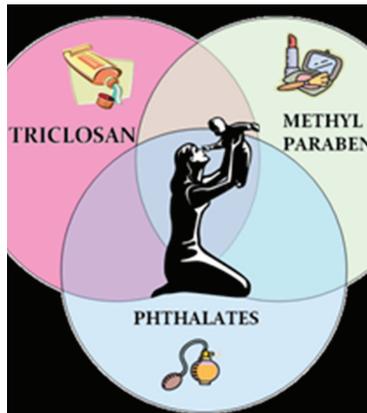


Figura 2. Studio sperimentale dell'Istituto Ramazzini sugli Interferenti Endocrini.

## ■ Il contributo dell'Istituto Ramazzini nello studio e nel controllo delle malattie ambientali nei bambini.

Le malattie e le disfunzioni di origine ambientale che colpiscono i bambini si possono prevenire. Un esempio è dato dal fatto che la concentrazione di piombo nel sangue dei bambini è diminuita in relazione alla sostituzione del piombo nelle benzine. La prevenzione richiede però basi scientifiche, che possono essere ottenute solo tramite la ricerca. È necessaria la ricerca per identificare le diverse patologie ed i meccanismi biologici delle malattie ambientali; è necessaria la ricerca per stabilire quali siano i limiti espositivi per i bambini, quantificare il rischio e stabilire strategie di prevenzione. L'Istituto Ramazzini gestisce direttamente l'attività di ricerca svolta presso il Centro di Ricerca sul Cancro di Bentivoglio, intitolato al suo fondatore, Professor Cesare Malto-

ni. Il contributo che le ricerche del Centro hanno dato alla maggiore conoscenza degli effetti correlati all'età (prenatale, neonatale, giovanile e adulta) e alla durata dell'esposizione, per diverse sostanze tossiche ambientali, è stato estremamente rilevante e riconosciuto a livello internazionale. Attualmente sono in corso collaborazioni con centri internazionali di eccellenza per identificare, comprendere i meccanismi, e quindi adottare le necessarie misure di controllo, per molti composti con i quali noi, i nostri figli e nipotini siamo a contatto quotidianamente. L'Istituto Ramazzini, con l'aiuto dei propri Soci e delle Istituzioni, intende contribuire al raggiungimento dell'importante obiettivo di salvaguardare la salute delle nuove generazioni.

### Bibliografia

1. Brundtland GH. Our Common Future. Report of the World Commission on Environment and Development. 1987.
2. World Health Organization. "Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks". 2016.
3. Barker DJ. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2004;93(446): 26-33.
4. Landrigan PJ, Goldman LR. Strengthen health and environmental policy children's vulnerability to toxic chemicals: a challenge and environmental policy. and environmental policy. *Health Aff* 2011; 30:842-50.
5. CDC Summary Health Statistics: National Health Interview Survey, 2014. Table C-1b, "Still have asthma." Available at: [ftp.cdc.gov/pub/Health\\_Statistics/NCHS/NHIS/SHS/2014\\_SHS\\_Table\\_C-1.pdf](ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/NCHS/NHIS/SHS/2014_SHS_Table_C-1.pdf)
6. Gammon MD, Neugut AI, Santella RM et al. The Long Island Breast Cancer Study Project: description of a multi-institutional collaboration to identify environmental risk factors for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* (2002) Jun; 74 (3): 235-54. Raquel Moral, Richard Wang, Irma H Russo et al. Effect of prenatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland morphology and gene expression signature. *Journal of Endocrinology* (2008) 196, 101-112.
7. Susan L Teitelbaum, Qian Li, Luca Lambertini, Fiorella Belpoggi, Fabiana Manservigi, Laura Falcioni, Luciano Bua, Manori J Silva, Xiaoyun Ye, Antonia M Calafat, Jia Chen. Paired Serum and Urine Concentrations of Biomarkers of Diethyl Phthalate, Methyl Paraben, and Triclosan in Rats. *Environ Health Perspect.* 2016 Jan;124(1):39-45.
8. Manservigi F, Gopalakrishnan K; Tibaldi E, Hysi A; Iezzi M; Lambertini L; Teitelbaum S; Chen J; Belpoggi F. Effect of maternal exposure to endocrine disrupting chemicals on reproduction and mammary gland development in female sprague-dawley rats. *Reprod Toxicol.* 2014 Dec 29.

## I risultati del monitoraggio WHO/UNEP sulla contaminazione del latte materno da PCB e DDT

**CELESTINO PANIZZA**

Medico del Lavoro - ISDE Brescia

Per corrispondenza:  
cele.panizza@gmail.com

L'allattamento al seno è una pratica raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS - WHO) per gli indubbi benefici che comporta sia per il bambino che per la madre<sup>1</sup> (Tabella 1). Il latte materno è tuttavia veicolo di contaminanti chimici tossici. Di particolare importanza sono i composti organici persistenti (POPs) come le diossine (PCDDs - PCDFs) i policlorobifenili (PCBs) e i DDT, (DDTs). Questi composti permangono in ambiente per anni, sono lipofili, bio-accumulabili nella catena alimentare al cui vertice vi è l'uomo. Il trasferimento al feto per via placentare e l'assunzione con il latte sono aspetti importanti sotto il profilo tossicologico<sup>2</sup>. Studi sperimentali ed epidemiologici indicano che i primi anni di vita sono più sensibili agli effetti PCB diossina-simili<sup>3-4</sup>.

Peraltro, l'assunzione da parte del neonato di svariati agenti chimici e miscele che avviene con l'allattamento al seno, si aggiunge all'esposizione del feto durante la gravidanza.

Alcuni studi indicano che l'allattamento per 6 mesi contribuisce per il 12% nei maschi e per il 14% nelle femmine alla tossicità equivalente totale cumulativa (PCDD/F/PCB Teq) a 25 anni<sup>5</sup>.

La dieta rappresenta in assoluto la principale via di esposizione nell'adulto e l'apporto di PCDD-PCDF-PCB pari al 90% del totale, principalmente attraverso i pesci (44%), latte e latticini (27%), carne (7%), grassi e oli (7%), frutta e vegetali (9%), cereali (5%) e uova (1%)<sup>7</sup>. L'alimentazione della puerpera durante l'allattamento può avere quindi un ruolo rilevante nell'influenzare i livelli di POPs nel latte materno<sup>6</sup>.

| Benefici dell'allattamento al seno per il bambino e la madre   |  |
|--|--|
| Benefici per il bambino  | Benefici per la madre  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutrizione ottimale;</li> <li>• Forte legame con la madre;</li> <li>• Latte sicuro;</li> <li>• Migliore risposta immunitaria,</li> <li>• Riduzione del rischio di otite media acuta, gastroenterite, infezioni respiratorie e l'asma;</li> <li>• Protezione contro le allergie e intolleranze;</li> <li>• Sviluppo corretto della mandibola e dei denti;</li> <li>• Associazione con un QI più elevato e migliore rendimento scolastico;</li> <li>• Riduzione del rischio di malattie croniche, ad esempio, l'obesità, il diabete, le malattie cardiache, ipertensione, ipercolesterolemia, leucemia infantile;</li> <li>• Riduzione del rischio di sindrome della morte improvvisa del lattante;</li> <li>• Riduzione del rischio di morbilità e mortalità;</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Forte legame con bambino;</li> <li>• Aumento della spesa energetica, più rapido ritorno al peso pre-gravidanza;</li> <li>• Veloce restringimento dell'utero;</li> <li>• Ridotto sanguinamento post-partum e ciclo mestruale ritardato;</li> <li>• Diminuzione del rischio di malattie croniche, ad esempio, al seno e il cancro ovarico, diabete;</li> <li>• Miglioramento della densità ossea, riduzione rischio di frattura dell'anca;</li> <li>• Riduzione rischio di depressione post-partum;</li> <li>• Migliore l'autostima nel ruolo materno;</li> <li>• Tempo e il denaro risparmiato per la preparazione dei formulati;</li> </ul> |

Tabella 1

Di conseguenza è importante la valutazione del rapporto rischio-beneficio dell'allattamento al seno, perché i vantaggi per la salute concorrono con possibili effetti negativi<sup>8-9-10</sup>.

PCB, diossine e DDT sono composti organici persistenti regolamentati dalla Convenzione di Stoccolma<sup>11</sup> con lo scopo di ridurre o eliminarne il rilascio nell'ambiente. La Convenzione comprende nel complesso 21 agenti chimici (prodotti industriali, pesticidi o sostanze prodotte non intenzionalmente) e altri 4 sono proposti per essere inclusi nella convenzione.

In base ad essa, il latte umano è stato consigliato come una matrice di base per eseguire il bio-monitoraggio allo scopo di valutare l'evoluzione della contaminazione. L'Organizzazione Mondiale della Sanità dal 1987 ha svolto indagini per valutare la presenza di diossine e PCB nel latte umano.

Recentemente è stata pubblicata una revisione delle ultime tre più significative indagini condotte dal 2000 al 2010, che includono anche la contaminazione da DDT oltre ai PCB. Il monitoraggio condotto individua per 52 paesi differenze quantitative e i trend temporali della presenza dei composti nel latte umano<sup>12</sup>.

A margine si riportano da questo studio i grafici dei risultati del survey WHO/UNEP di PCB dioxin-like (DL-PCB) espressi in TEQ pg/g di lipidi, PCB totali espressi in ng/g di lipidi, DDT-like espressi in µg/kg di lipidi rilevati in pool di campioni di latte umano.

La tabella seguente riprende da questo studio il rapporto stimato fra il valore di intake di PCDD/PCDF/PCB (TEQ) e DDT consigliati da varie agenzie e il corrispondente valore nel latte materno. Nei grafici la linea rossa tratteggiata rappresenta il calcolo livello ritenuto sicuro

per il neonato allattato al seno.

Gli autori avvertono tuttavia che gli end-point considerati per stabilire i *safety-standards* derivano da studi di laboratorio pre e post natali e includono l'effetto di soppressione immunitaria, la conta degli spermatozoi, le malformazioni in roditori ma non gli effetti neurocomportamentali in primati non-umani che sono l'*end-point* più sensibile.

Gli standard di sicurezza per l'OMS per PCB-DL per il neonato allattato al seno durante un periodo che va da alcuni mesi a più di un anno, sono superati nella maggior parte dei paesi e spesso addirittura di uno o due ordini di grandezza. Per quanto riguarda i DDT i *safety-standards* proposti sono rispettati e la contaminazione del latte materno è di gran lunga maggiore nei paesi dove la malaria rappresenta un serio problema di sanità pubblica e dove il DDT è ampiamente impiegato nella lotta alla zanzara.

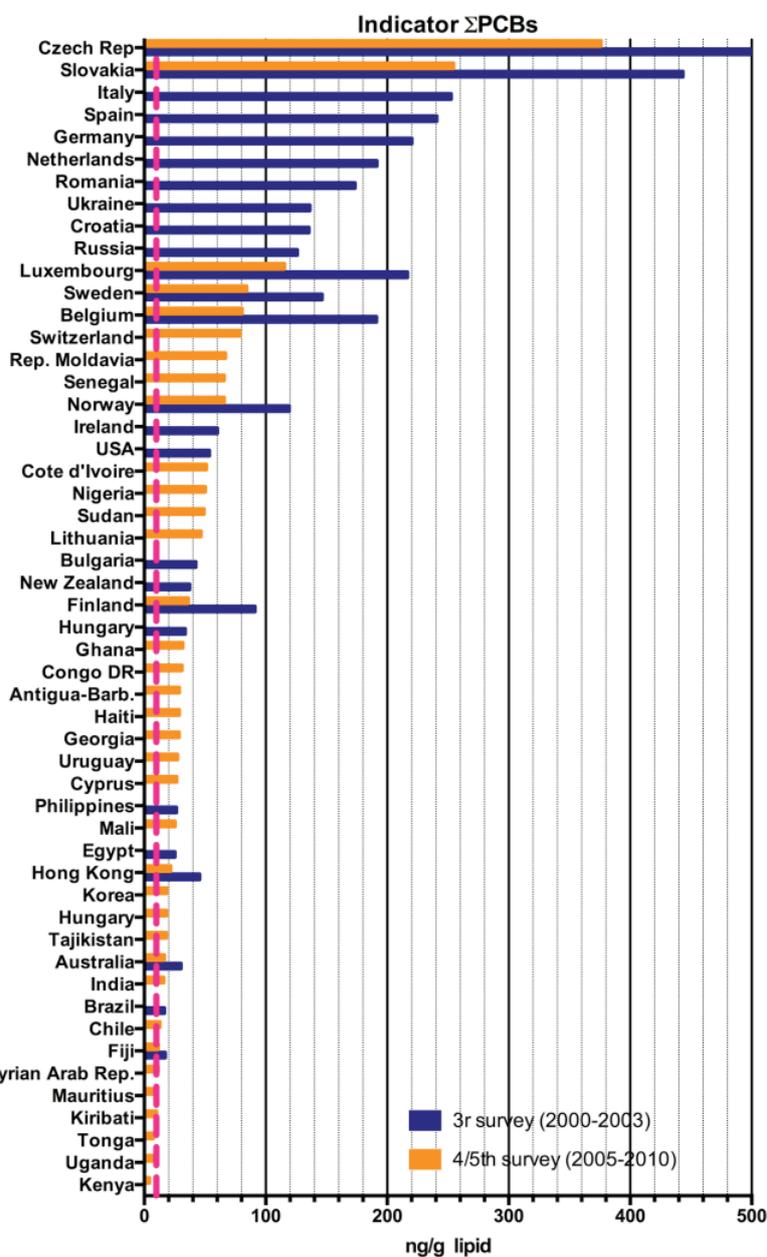
Nelle conclusioni, gli autori sostengono che numerosi studi forniscono elementi per considerare l'esposizione prenatale più importante del contributo dovuto all'allattamento al seno al trasferimento degli inquinanti al bambino e suggeriscono che le future valutazioni di rischio-beneficio dovrebbero concentrarsi maggiormente sulla esposizione in utero, piuttosto che sull'epoca di allattamento al seno.

Come si nota il dato che riguarda le donne italiane è decisamente molto preoccupante, secondo solo a quello delle donne ucraine. Questa situazione giustifica un monitoraggio della situazione stringente.

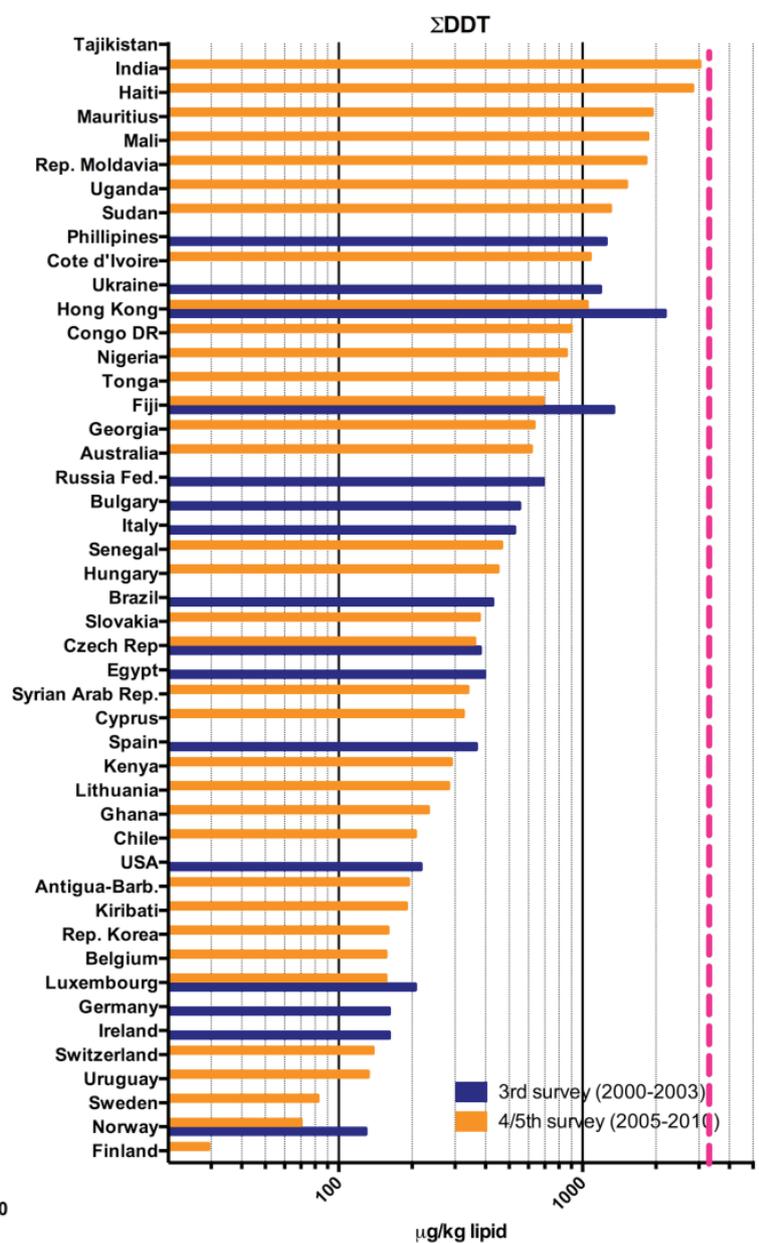
Ritengo tuttavia, in accordo con quanto sostenuto da ricercatori del ISS<sup>13</sup>, che le considerazioni avanzate dagli autori possano valere per la popolazione generale ma

| Organizzazione | Safety standard |                     | Livello equivalente nel latte |                 | Endpoint                                  |
|----------------|-----------------|---------------------|-------------------------------|-----------------|---|
|                |                 | PCDD/PCDF/PCB (TEQ) | PCDD/PCDF/PCB (TEQ)           |                 |   |
| WHO (2000)     | TDI             | 1-4 pg/kg bw day    | 0,2-0,9 pg/g lipid            |                 | effetti perinatali (roditori, scimmie)    |
| US-EPA (2010)  | RfD (proposta)  | 0,7 pg/kg bw day    | 0,2 pg/g lipid                |                 | esposizione umana post nascita e infanzia |
| ATSDR (1998)   | MRL subchronic  | 1-4 pg/kg bw day    | 0,2 pg/g lipid                |                 | effetti post nascita (scimmie)            |
|                |                 | PCB Totali          |                               | PCB Totali      |   |
| ATSDR (2004)   | MRL subchronic  | 0,03 µg/kg bw day   |                               | 7 ng/g lipid    | effetti post nascita (scimmie)            |
|                |                 | DDT                 |                               | DDT             |   |
| WHO (2001)     | TDI             | 10 µg/kg bw day     |                               | 2300 ng/g lipid | Tossicità nello sviluppo (ratti)          |

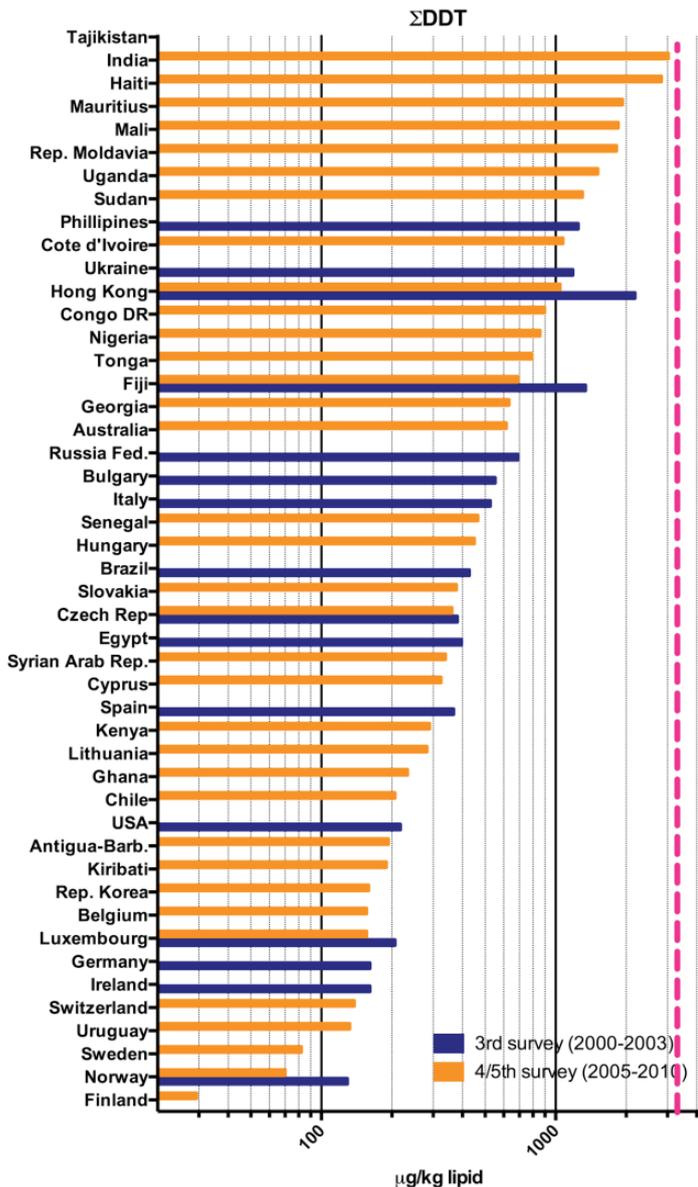
Tabella 2: Safety standards di composti dioxin-like (TEQ) e DDT e concentrazione equivalente calcolata nel latte umano secondo diverse Agenzie



Risultati del WHO / UNEP survey DL-PCB in TEQ (pg / g di lipidi), in pool di campioni di latte umano. La linea rossa tratteggiata rappresenta il calcolo livello ritenuto sicuro per il neonato allattato al seno.



Risultati del WHO / UNEP survey PCB (ng / g di lipidi), in pool di campioni di latte umano. La linea rossa tratteggiata rappresenta il calcolo livello ritenuto sicuro per il neonato allattato al seno.



Risultati del WHO / UNEP survey di composti DDT-like (µg/kg di lipidi), in pool di campioni di latte umano. La linea rossa tratteggiata rappresenta il calcolo livello ritenuto sicuro per il neonato allattato al seno.

che debbano comunque essere contestualizzate caso per caso soprattutto se si tratta di popolazioni che vivono in siti inquinati.

Nel caso del sito inquinato di rilevanza nazionale (SIN) Brescia-Caffaro ad esempio, una puerpera che per tutta la vita aveva assunto alimenti prodotti dalla azienda agricola di famiglia ubicata in area fortemente contaminata, presentava una contaminazione del proprio latte superiore di oltre un ordine di grandezza al valore medio riscontrato in Italia. In questo caso sarebbe stato doveroso sconsigliare l'allattamento del bambino.

### Conclusioni

I risultati del monitoraggio indicano che, normalmente, la presenza di PCB e DDT nel latte materno non inficia i benefici dell'allattamento al seno. Tuttavia in alcuni contesti dovrebbe essere svolta una "diagnosi" del rischio e le donne che allattano dovrebbero ricevere una informazione completa e corretta.

### Bibliografia

1. James DC, Lessen R, American Dietetic A (2009) Position of the American Dietetic Association: promoting and supporting breastfeeding. J Am Diet Assoc 109(11):1926-1942
2. Gentilini P, Moschetti A., Burgio E, Bolognini M, Raccanelli S, Cattaneo A. - Latte materno, diossine e PCB. Medico e Bambino 8/2011
3. Birnbaum LS, Tuomisto J - Non-carcinogenic effects of TCDD in animals. Food Addit Contam 17(4):275-288; 2000.
4. Peterson RE, Theobald HM, Kimmel GL - Developmental and reproductive toxicity of dioxins and related compounds: cross-species comparisons. Crit Rev Toxicol 23(3):283-335.; 1993
5. Patandin, Effect of Environmental Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Dioxins on Growth and Development in Young Children - 1999
6. Fattore E. et al - Current dietary exposure to polychlorodibenzo-pdioxins, polychlorodibenzofurans, and dioxin-like polychlorobiphenyls in Italy - Mol. Nutr. Food Res. 2006
7. Miyata et al. Investigation of the main source of halogenated environmental pollutants in human breast milk - (the Third Report) - Influence by fasting Organohalogen compounds; 2006.
8. Aliyu MH, Alio AP, Salihu HM - To breastfeed or not to breastfeed: a review of the impact of lactational exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) on infants. J Environ Health 73(3):8-14; quiz 32; 2010.
9. Landrigan PJ, Sonawane B, Mattison D, McCally M, Garg A - Chemical contaminants in breast milk and their impacts on children's health: an overview. Environ Health Perspect 110(6):A313-A315; 2002.
10. Mead MN - Contaminants in human milk: weighing the risks against the benefits of breastfeeding. Environ Health Perspect 116(10):A427-A434 - 2008.
11. (<http://chm.pops.int/default.aspx>)
12. Van den Berg - WHO/UNEP global surveys of PCDDs, PCDFs, PCBs and DDTs in human milk and benefit-risk evaluation of breastfeeding - Arch Toxicol. 2016 .
13. Fazzo C. et al. - Implicazioni del rischio-beneficio degli alimenti e della dieta sull'allattamento al seno in aree a rischio - Rapporto ITISAN 12/50

# Intolleranza agli xenobiotici ambientali: evidenze cliniche

## Premessa

La presenza diffusa di xenobiotici ambientali, utilizzati persino nei prodotti di uso comune, è causa di numerose patologie. In particolare, è causa di intolleranza acquisita in soggetti con predisposizioni genetiche e in soggetti che abbiano riportato danni epigenetici in seguito a esposizioni costanti o massive.

Con il termine xenobiotico si definisce una sostanza chimica - di sintesi o naturale - estranea all'organismo. Sono xenobiotici ambientali i metalli pesanti, gli inquinanti (sottoprodotti della combustione, gas e particolato atmosferico), le tossine prodotte da funghi e muffe, i pesticidi, i derivati del petrolio (plastica, idrocarburi aromatici, aromi e fragranze), i battericidi, gli additivi alimentari.

Le principali vie di esposizione sono l'ingestione, l'inalazione e il contatto. Gli effetti delle esposizioni sono determinate dalle proprietà intrinseche di ciascun xenobiotico e dalla risposta dell'organismo in relazione ai processi che controllano l'assorbimento, la biotrasformazione e l'eliminazione dall'organismo.

E' ormai acclarato che gli xenobiotici siano sostanze tossiche che interferiscono sul normale metabolismo degli esseri viventi e possono causare mutazioni ex novo in grado di alterare l'attività enzimatica di geni perfettamente funzionanti alla nascita. Tuttavia la comunità scientifica è divisa: se da una parte si studiano le evidenze cliniche e scientifiche di una patologia in crescente aumento, dall'altra si vorrebbe imporre l'origine psichiatrica della stessa.<sup>6,7,8,12</sup>

## ■ Predisposizioni genetiche

I polimorfismi genetici che influen-

zano l'insorgenza dell'intolleranza agli xenobiotici ambientali sono principalmente i seguenti: PON1, CYP2D6, NAT2, GST (M1,T1,P1), UGT1A1, SOD e CAT.

I geni **PON1** (Paraoxonasi PON 1 C-108T e PON 1 A575 G) producono enzimi essenziali per la scissione, il metabolismo e infine l'eliminazione dall'organismo di numerose sostanze tossiche fra cui pesticidi, insetticidi, fertilizzanti, detersivi, solventi, materie plastiche e gas nervini.

La paraoxonasi è infatti in grado di eliminare dall'organismo gli organofosfati, molecole tossiche presenti in pesticidi e insetticidi ma anche in solventi e materie plastiche. Inoltre, previene l'ossidazione dei lipidi e del colesterolo, proteggendo le membrane cellulari dall'ossidazione. Un deficit dell'enzima prodotto dai geni PON1 induce nell'organismo un accumulo delle sostanze citate (con conseguente intossicazione) e un alto rischio di contrarre le tante malattie associate ai due polimorfismi.<sup>4,10,11,17,18,19</sup>

Il gene **CYP2D6** (Gene del citocromo P450 - farmacogenetica) è coinvolto nel metabolismo di numerosissimi farmaci, fra i quali gli antidepressivi triciclici e gli antipsicotici (causa di aggravamento in molti pazienti intolleranti agli xenobiotici ambientali e considerati erroneamente malati psichiatrici), alcuni anestetici e analgesici, antiretrovirali, farmaci beta-bloccanti, alcuni principi attivi di farmaci per le aritmie cardiache, l'insufficienza cardiaca, l'ipertensione arteriosa e narcotici (morfina e codeina nel trattamento di forme tumorali avanzate). L'enzima prodotto dal CYP2D6 è fondamentale anche nella sintesi di sostanze che si ossidano, fra le quali colesterolo, lipidi e sostanze chimiche ambientali.<sup>1,2,4,5,11,16,17,18,19</sup>

Il gene **NAT2** (N-acetiltransferasi 2)

**PIERO FAA\***  
**M. VALERIA FAA\*\***

\* Medico Chirurgo - Professore f. B di Patologia Speciale Odontostomatologica in quiescenza

\*\* Ingegnere, paziente con Sensibilità Chimica Multipla

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

ha un ruolo importante nella detossificazione e nell'attivazione metabolica di diversi farmaci e sostanze tossiche. I polimorfismi di questo gene sono associati a una maggiore incidenza di tumori, a tossicità da farmaci e a intolleranza agli xenobiotici ambientali (MCS - Multiple Chemical Sensitivity).<sup>4,5,11,16,17,18,19</sup>

La famiglia dei geni della glutazione transferasi (GSTM1, GSTT1, GSTP1) è legata alla capacità di scindere, rendere meno reattivi e più facilmente eliminabili dall'organismo vari xenobiotici, compresi tossine chimiche e chemioterapici. Il glutatione (enzima prodotto dai geni GST) è fondamentale per la detossificazione dell'organismo da alcune sostanze derivate dallo stress ossidativo e da carcinogeni come i solventi, i pesticidi, gli idrocarburi policiclici, gli steroidi e i metalli pesanti.

In particolare, il polimorfismo del **GSTT1** ha un ruolo determinante nella predisposizione a forme tumorali e malattie causate da esposizioni a prodotti industriali come alometani sintetici, bromuro metilico, ossido di etilene e cloruro di metilene.<sup>4,5,16,17,18,19</sup>

Il gene **GSTP1** svolge invece l'importante funzione di barriera ematomeningeale e influenza la tolleranza alle neurotossine. La carenza o la totale mancanza degli enzimi del GSTP1 è spesso causa di broncopneumopatia cronica, asma indotta da xenobiotici e allergie atopiche.<sup>5,16,17,18,19</sup>

Il gene **GSTM1** catalizza il metabolismo di un gran numero di composti potenzialmente genotossici. In particolare, riveste importanza nella disintossicazione di composti elettrofili (tra cui sostanze cancerogene, farmaci, tossine ambientali e prodotti dello stress ossidativo). Mutazioni del gene sono associate all'insorgenza di alcune forme tumorali, compresa l'asbestosi.<sup>4,5,16,17,18,19</sup>

L'enzima prodotto dal gene UGT1A1 (Glucuronosiltransferasi) è implicato nella trasformazione di moltissime molecole come testosterone, estrogeni, serotonina, bilirubina, ormoni e farmaci (ad esempio il paracetamolo e la morfina) affinché possano essere scisse e rimosse dall'organismo. L'enzima converte la forma tossica della bilirubina (b. non coniugata) nella forma non tossica (b. coniugata). La modifica del gene, soprattutto in omozigosi, è associata a livelli sierici di bilirubina alterati, con alto rischio di malattie cardiovascolari aggravate dall'incapacità a metabolizzare alcuni farmaci.<sup>4,5,16,17,18,19</sup>

Il gene **SOD** (Mn superossido dismutasi) è anch'esso importante per i processi di detossificazione, in quanto capace di distruggere i radicali dell'ossigeno che si formano a livello cellulare. Il SOD 3 è il principale enzima antiossidante dei vasi sanguigni. Ha bisogno di altri due enzimi per un funzionamento corretto ed efficace: la catalasi e la glutationeperossidasi. Mutazioni di questo gene sono associate a SLA, aterosclerosi, cataratta, asma, varie forme tumorali e sindromi degenerative quali l'Alzheimer e il Parkinson.<sup>5,16,17,18,19</sup>

La catalasi, enzima prodotto dal gene **CAT C262T**, è una difesa contro lo stress ossidativo. Converte l'ossigeno reattivo del perossido di idrogeno in acqua e ossigeno, mitigandone gli effetti tossici. La catalasi svolge le stesse funzioni della glutatione perossidasi. La ridotta funzionalità della catalasi determina una stimolazione

aggiuntiva dell'attività della glucosio 6 fosfato deidrogenasi per assicurare una buona disponibilità di GSH (glutazione in forma ridotta). L'enzima NADPH della glutazione riduttasi interviene infatti nella trasformazione del glutatione ossidato in glutatione ridotto, la sola forma in grado di assicurare una difesa antiossidante delle cellule. Le modifiche del gene causano un aumento dello stress ossidativo e, conseguentemente, il rischio di insorgenza di molte malattie croniche (asma, diabete, artrite reumatoide, tumori ecc.).<sup>5,17,18,19</sup>

I pazienti con Intolleranza agli xenobiotici ambientali presentano spesso ulteriori polimorfismi genetici di una particolare classe di geni studiati e indagati in una importante branca della ricerca scientifica: la farmacogenetica. All'intolleranza specifica agli xenobiotici si aggiunge anche l'incapacità o la ridotta capacità di metabolizzare persino farmaci, compresi quelli salvavita. Pertanto, ogni qualvolta vi è la necessità di prescrivere terapie, occorre verificare preliminarmente il normale funzionamento dei geni preposti alla detossificazione.<sup>1</sup>

Nel caso di soggetti PM (Poor Metabolizer o metabolizzatori lenti) bisogna ricorrere a principi attivi alternativi o a dosaggi personalizzati, al fine di evitare elevate concentrazioni plasmatiche di farmaco con conseguenti effetti collaterali concentrazione-dipendenti.

Al contrario, nel caso di soggetti EM (Extensive Metabolizer o metabolizzatori rapidi) o UR (Ultra Metabolizer o metabolizzatori ultra rapidi) è necessaria la somministrazione di farmaci alternativi che il paziente sia in grado di metabolizzare correttamente. Dosaggi normali non beneficiano degli effetti terapeutici e dosaggi superiori alla norma potrebbero facilmente indurre intossicazione acuta in soggetti con intolleranza agli xenobiotici ambientali.<sup>1,2</sup>

Occorre inoltre indagare gli effetti di sostanze o farmaci *induttori* e di sostanze o farmaci *inibitori* (che rispettivamente aumentano e diminuiscono la normale funzionalità del gene).<sup>1,2</sup>

Non è casuale che le predisposizioni genetiche nei pazienti con intolleranza agli xenobiotici ambientali siano estese alla farmacogenetica: i geni che consentono di metabolizzare farmaci sono spesso implicati anche nella sintesi di xenobiotici ambientali.

La farmacogenetica studia infatti la tossicità dei farmaci in relazione ai polimorfismi genetici (modifiche in omozigosi o in eterozigosi, geni deleti o nulli) che considera dei veri e propri markers nelle terapie antitumorali. In base alle modifiche genetiche specifiche è possibile individuare i pazienti che, oltre a non trarre beneficio dalla terapia, avrebbero pesanti effetti collaterali sino ad arrivare al decesso nei casi di grave intolleranza ai principi attivi dei farmaci. Oltre ai principi attivi, anche gli eccipienti hanno spesso carattere di tossicità elevata.<sup>1,13</sup>

In Italia è stato possibile eseguire gli esami indicativi delle predisposizioni genetiche all'intolleranza agli Xenobiotici Ambientali presso l'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma - Diagnostica molecolare avanzata - (prestazioni sospese dal 14 ottobre 2015). Attualmente gli esami genetici vengono effettuati presso i laboratori

Genoma e PhytItalia Lazio.

È evidente che avere predisposizioni genetiche non significa aver sviluppato la malattia: è l'esposizione alle sostanze tossiche (anche a basse dosi ma sistematica, come nel caso degli inquinanti indoor) che induce l'intolleranza.<sup>6,7,8,9,11</sup>

Il meccanismo è in tutto simile a quello del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), in cui l'intolleranza a sostanze naturali e ad alcuni farmaci si manifesta solo quando si supera il limite di tollerabilità in funzione delle sostanze depositate nell'organismo dei metabolizzatori lenti. Chi ha una marcata carenza enzimatica percepisce persino le molecole volatili, che da sole sono sufficienti a determinare conseguenze anche gravi. Le cause e il meccanismo sono gli stessi dell'Intolleranza agli Xenobiotici Ambientali. Nel favismo infatti le *cause ambientali* sono sostanze naturali e nell'intolleranza agli xenobiotici sono sostanze tossiche. In entrambe le patologie ci sono intolleranze a diversi farmaci. Il meccanismo comune è la *carezza o la totale assenza di enzimi*: enzima prodotto dal gene G6PD nel favismo, enzimi di diversi geni nel caso di intolleranza agli xenobiotici.<sup>16,17,18,19</sup>

Con l'aggravante che l'Intolleranza agli Xenobiotici Ambientali può di fatto colpire anche soggetti senza predisposizioni genetiche, poiché le sostanze tossiche sono capaci di indurre modifiche epigenetiche nel DNA.

## ■ Danni epigenetici

I pazienti con Intolleranza agli Xenobiotici vengono sottoposti a numerosi esami volti a rilevare la presenza di sostanze tossiche nell'organismo.

Le modifiche epigenetiche sono evidenziate dagli addotti del DNA, sostanze tossiche presenti nel DNA e associate a una porzione di DNA o, in alcuni casi, a specifici geni. L'esame evidenzia anche la presenza di sostanze prodotte dall'ossidazione della membrana lipidica (ad esempio la malondialdeide, causa di sofferenza cellulare e iperventilazione), della membrana del nucleo o del nucleo stesso (ad esempio 2-deossiguanosina, che evidenzia il danno ossidativo estremo, indicativo di aggressività tumorale).<sup>14,15</sup>

I danni epigenetici, se individuati in tempo, hanno carattere di reversibilità; occorre però indirizzare il paziente alla totale esclusione degli addotti e a terapie mirate che diminuiscano l'ossidazione della membrana cellulare, della membrana del nucleo e degli acidi nucleici. In caso di iperventilazione, causata da uno scarso apporto di ossigeno alle cellule, sarà indispensabile l'ossigenoterapia. Esposizioni aggiuntive, oltre a peggiorare i livelli di intossicazione e l'eventuale stress ossidativo, avrebbero come conseguenza l'innescarsi di patologie legate alla mancata funzionalità del gene danneggiato dall'addotto.<sup>6,7,8,12,15</sup>

A titolo di esempio si cita il caso di diversi pazienti che hanno riportato danni epigenetici al gene P53 (dal nome della proteina e della sua massa molecolare), chiamato anche "guardiano del genoma". Se l'espressione del P53 si abbassa o è impedita dal danno di una

porzione di DNA in prossimità del gene o si verifica un legame chimico sul gene (addotto del DNA), si manifesta un rischio piuttosto alto di insorgenza di tumore. La proteina P53 infatti è essenziale per l'integrità genomica e per il normale ciclo cellulare. Promuove l'apoptosi (morte cellulare programmata), caratteristica che lo rende uno dei più significativi anti-tumorali dell'intero genoma.<sup>15,16,17,18,19</sup>

## ■ Ulteriori evidenze cliniche

Nei pazienti con Intolleranza agli Xenobiotici Ambientali si indagano ulteriori presenze di sostanze tossiche nell'organismo.

I metalli pesanti (nicel, mercurio, antimonio, alluminio, cromo, piombo, arsenico, stagno, titanio solo per citarne alcuni) sono rilevati nelle metallotioneine. La presenza dei metalli pesanti tossici causa una diminuzione di zinco e, in genere, un aumento di rame (con conseguenti effetti tossici che nella normalità il rame non ha). La carenza di zinco è sintomatica di gravi disturbi, compresa l'anidraasi carbonica necessaria per l'ossigenazione dei tessuti. La presenza di metalli pesanti è individuata anche nel Mineralogramma del capello (che mette in evidenza la carenza di oligoelementi essenziali, tipica dei soggetti affetti da intolleranza agli xenobiotici ambientali) e dall'esame delle urine prima e dopo trattamenti detossificanti.

In alcuni casi si procede ad analizzare biopsie, soprattutto del tessuto adiposo in cui si depositano molte sostanze tossiche liposolubili.

Metalli pesanti, sostanze chimiche, funghi e muffe, silicini, pesticidi, sostanze tossiche presenti in detersivi, plastiche e battericidi, sono inoltre causa di sofferenza dei linfociti, evidenziata nel test di sensibilità linfocitaria.

Presso il C.N.R. (Centro Nazionale delle Ricerche) di Bologna è possibile indagare lo squilibrio della membrana cellulare col test del Fat Profile.

Lo scarso apporto di ossigeno a livello cellulare e la conseguente iperventilazione è oggetto di un esame specifico sull'Anidraasi carbonica (CA Carbonic Anhydrase) che misura l'attività della CA e il dosaggio della proteina CA nei globuli rossi. Una carenza della proteina (ad esempio causata da addotti del DNA) o la presenza di prodotti di ossidazione della membrana lipidica (come ad esempio la malondialdeide) sono causa di iperventilazione e scompensi metabolici che non consentono alle cellule di avere un sufficiente apporto di energia.

Anche nel test della Permeabilità Mitocondriale si evidenzia un ulteriore stato infiammatorio cellulare.<sup>5,6,7,12,15</sup>

La sofferenza cellulare induce anche un aumento notevole delle citochine infiammatorie.<sup>5,8</sup>

## ■ Sensibilizzazione neurale e infiammazione neurogenica - stato infiammatorio cronico

Nell'Intolleranza agli Xenobiotici Ambientali (MCS) i meccanismi di sensibilizzazione neurale e di infiamma-

zione neurogenica sono noti. L'esposizione a sostanze tossiche provoca nell'organismo un aumento di ossido nitrico (NO Nitric Oxide), che a sua volta attraverso un processo ossidativo produce perossinitrito (Peroxynitrite ONOO-) e avvia il ciclo biochimico denominato NO/ONOO-, ben descritto dal Dr. Martin Pall. Il ciclo NO/ONOO- è causa della cronicità della patologia e dello stato infiammatorio tipico dello stadio irreversibile dell'Intolleranza agli Xenobiotici Ambientali.

In sintesi, l'ossido nitrico per ossidazione produce perossinitrito, che a sua volta crea sofferenza cellulare con conseguente produzione di superossido che agisce sul recettore TRPV1 e sul recettore NMDA, responsabili rispettivamente dell'infiammazione neurogenica e della sensibilizzazione neurale. Entrambi i recettori stimolati portano a un aumento dell'ossido nitrico riavviando in una successione ripetitiva il ciclo NO/ONOO-. La sofferenza cellulare (stress ossidativo) stimola anche il fattore NF- $\kappa$ B, le citochine infiammatorie e diversi enzimi che sintetizzano l'ossido nitrico.

L'infiammazione neurogenica, causata dal rilascio di mediatori che innescano l'infiammazione attraverso le cellule nervose, si distingue da quella che trova origine nel sistema immunitario. Tuttavia, le due diverse forme infiammatorie spesso si influenzano e sono correlate fra loro. Un aspetto rilevante è la capacità di diverse sostanze chimiche tossiche di scatenare l'infiammazione neurogenica. In particolare il recettore TRPV1 (ma anche il TRPA1 e altri recettori TPR) sono attivati da solventi organici che, a loro volta, stimolano l'attività del recettore NMDA (N-metil-D-aspartato). L'attivazione della cellula nervosa NMDA causa sensibilizzazione neurale e progressiva amplificazione della risposta ad esposizioni ripetute ad uno stimolo.

Questi meccanismi innescano la cronicità dell'Intolleranza agli Xenobiotici Ambientali. Risultano dunque inutili e dannose le terapie a base di ansiolitici e antipsicotici.<sup>3,4,6,7</sup>

## ■ Conclusioni

L'intolleranza agli xenobiotici ambientali, più nota col termine di Sensibilità Chimica multipla e con l'acronimo inglese MCS, è una sindrome complessa e invalidante con evidenze cliniche che ne individuano la causa organica.

Il quadro sintomatologico di ogni singolo paziente è determinato dai polimorfismi genetici, dalle mutazioni epigenetiche, dalla capacità di riparazione del DNA e dalle sostanze tossiche depositate nell'organismo.

La patologia è in continuo aumento. Seguire a negare le evidenze cliniche e scientifiche richiederà – in un futuro prossimo – una presa di coscienza da parte della Comunità Scientifica. Nel frattempo, le conseguenze saranno gravi non solo per i pazienti acclarati ma anche per le nuove generazioni, che non potranno beneficiare di tempestiva prevenzione.

## Bibliografia

- Gabriella Facciola, Maria Gabriella Scordo. Citocromo P450 e interazioni tra farmaci. Istituto di Farmacologia - Università degli Studi di Messina. <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/facciola/all.htm>
- Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007). "/clinpharm/ddis/clinical-table/" <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>.
- Dr. Martin Pall. Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONOO- cycle <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448611?dopt=abstract>
- Dr. Martin Pall Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological and Sensitivity Mechanisms. [http://mcs-danmark.dk/home/sites/default/files/documents/pdf/277\\_N-MCSbrief.pdf](http://mcs-danmark.dk/home/sites/default/files/documents/pdf/277_N-MCSbrief.pdf)
- Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes. Chiara De Luca, Maria G. Scordo, Eleonora Cesareo, Saveria Pastore, Serena Mariani, Gianluca Maiani, Andrea Stancato, Beatrice Loreti, Giuseppe Valacchi, Carla Lubrano, Desanka Raskovic, Luigia De Padova, Giuseppe Genovesi, Liudmila G. Korkina. Pubblicato su Toxicology and Applied Pharmacology
- Le Basi Molecolari della Multiple Chemical Sensitivity, Myalgic Encephalomyelitis/CFS, Deficit mitocondriale secondary, neuro immune cross talk nelle sindrome ambientali da interferenti endocrini, metalli pesanti. Dott. Giacomo Rao, Bari, 29 ottobre 2011. <http://www.scribd.com/mobile/doc/70887897>
- Le basi biochimiche e genetica molecolare delle SBS (Sick Building Syndrome) MCS (Multiple Chemical Sensitivity) CFS (Chronic Fatigue Syndrome) Cortese, L Iannicelli, G Rao - VI Convegno Nazionale di medicina legale previdenziale - Santa Margherita di Pula (Cagliari) 18- 20 ottobre 2006
- Dott. Giacomo Rao, Meccanismi biomolecolari epigenetici (aggiornamenti in tema di Sensibilità Chimica Multipla). <http://www.scribd.com/mobile/doc/196103390>
- Evaluation of Genetic Polymorphisms in Patient with Multiple Chemical Sensitivity. Xiaoyi Cui, Xi Lu, Mizue Hiura, Masako Oda, Wataru Miyazaki, Takahiko Katoh Published in August 13, 2013 Editor: Aditya Bhushan Pant, Indian Institute of Toxicology Research; India.
- Evaluation of the paraoxonases as candidate genes for stroke: Glu192Arg polymorphism in the paraoxonase 1 gene is associated with increased risk of stroke. Ranade K1, Kirchgessner TG, Iakoubova OA, Devlin JJ, DelMonte T, Vishnupad P, Hui L, Tsuchihashi Z, Sacks FM, Sabatine MS, Braunwald E, White TJ, Shaw PM, Dracopoli NC.
- Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1 and MTHFR. Gail McKeown-Eyssen, Cornelia Baines, David EC Cole, Nicole Riley, Rachel F Tyndale, Lynn Marshall and Vartouhi Jazmaji. Int. J. Epidemiol. Advance Access published July 15, 2004
- Multiple chemical sensitivity: Recognition and management. A document on the health effects of everyday chemical exposures and their implications. Eaton KK, Anthony HM (moderators) with Birtwistle S, Downing D., McLaren-Howard J, et al. J. Nutr. & Env. Med. 2000; 10: 39-84. British Society of Allergy, Environmental and Nutritional Medicine
- Importanza dei marker farmacogenetici nella terapia antitumorale. ARCO – Associazione Ricerca in Campo Oncologico. [http://www.arconlus.com/pdf/marker\\_farmacogenetici.pdf](http://www.arconlus.com/pdf/marker_farmacogenetici.pdf)
- DNA adducts Dr. Charles Forsyth MBBs FFHom. [http://www.dr-forsyth.com/Dr\\_Charles\\_Forsyth/Downloads\\_files/DNA%20ADDUCTS.pdf](http://www.dr-forsyth.com/Dr_Charles_Forsyth/Downloads_files/DNA%20ADDUCTS.pdf)
- Dr. John McLaren Howard, Note del laboratorio Acumen (allegati alle analisi tossicologiche di pazienti).
- Laboratorio Genoma: Farmacogenetica. La variabilità inter-individuale nella risposta ai farmaci. [http://www.laboratorigenoma.eu/prestazioni\\_categoria.asp?IdCat=31](http://www.laboratorigenoma.eu/prestazioni_categoria.asp?IdCat=31)
- Genecards: Espressione del gene, modifiche, disturbi associati, pubblicazioni scientifiche. [www.genecards.org](http://www.genecards.org)
- Malacards (humans diseases database): Elenco complete delle malattie associate alle mutazioni genetiche. <http://www.malacards.org>
- NCBI (National Center for Biotechnology Information): Informazioni biomediche e genetiche. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>

# Il caso *Xylella*: un caso fitosanitario anomalo

## Riassunto

Si riepilogano le conoscenze sul Complesso del Disseccamento Rapido dell'Olivo e si discutono le scelte possibili e quelle realmente effettuate per contrastare l'epidemia, suggerendo un approccio ecosistemico alla soluzione del problema.

## Parole chiave

*Xylella fastidiosa*, CoDiRO, *Olea europea*, Puglia, Italia.

L'aumento dei viaggi intercontinentali e del trasporto delle merci ha accresciuto l'eventualità di emergenze sanitarie di importazione rilevanti per la salute umana. Trovano meno spazio nei mass-media, tranne che con la recente "emergenza *Xylella*", le informazioni sulla diffusione di fitopatologie alloctone, importate tramite scambi di merci e prodotti vegetali.

La vicenda della *Xylella* è esemplificativa e può essere confrontata ai comportamenti assunti per problemi simili dal mondo medico.

Giova ricordare che le emergenze fitopatologiche dovrebbero seguire la stessa prassi che viene adottata per le emergenze mediche, cioè l'identificazione dei portatori e dei sintomatici, il loro isolamento e cura, il controllo di eventuali vettori e l'analisi delle condizioni ambientali ed epigenetiche che favoriscono la proliferazione della malattia.

## ■ Il batterio

*Xylella fastidiosa* vive nel sistema conduttore della linfa grezza (xilema) delle piante; è stato descritto per la prima volta nel 1987 negli Stati Uniti come

causa della "malattia di Pierce"<sup>I</sup> della vite<sup>1</sup>. Il suo quadro sintomatico era già stato osservato nel 1890 negli USA sul pesco<sup>II-2,3</sup>. In seguito, è stato identificato in Brasile<sup>III</sup> sugli agrumi nel 1987 e sul caffè nel 1995<sup>IV</sup>.

La specie, endemica nel Centro e Sud America, è simbiotica con molte specie di piante locali. L'immissione di piante alloctone (vite, caffè, pesco, agrumi) in aree climaticamente favorevoli, ne ha scatenato la virulenza, determinando gravi danni alle attività agricole. Quando si moltiplica in modo eccessivo nello xilema della pianta ospite, ne può provocare l'ostruzione, causando la cosiddetta bruscatura fogliare (Leaf Scorching), disseccamenti della lamina fogliare a carico della chioma e imbrunimenti interni del legno.

Nel 2013, *X. fastidiosa* subsp. *pauca*, ceppo ST53, è stata identificata su piante di olivo in Puglia, dove è stata considerata essere coinvolta nel loro rapido disseccamento, detto CoDiRO (Complesso del Disseccamento Rapido dell'Olivo)<sup>4</sup>. Tale ceppo risulterebbe sbarcato in Puglia con piante ornamentali di caffè provenienti dal Costa Rica<sup>5</sup>.

## ■ Il vettore e le concause

*Xylella fastidiosa* si trasmette da una pianta all'altra attraverso vettori xilemomizi, insetti che si nutrono della linfa xilematica e sono caratterizzati da apparato boccale in grado di raggiungere lo xilema, acquisendo le cellule batteriche dalle piante infette e trasmettendole a quelle sane<sup>6,7,8,9</sup>.

Lo studio dei candidati vettori nel ter-

I. *Pierce's Disease* (PD)

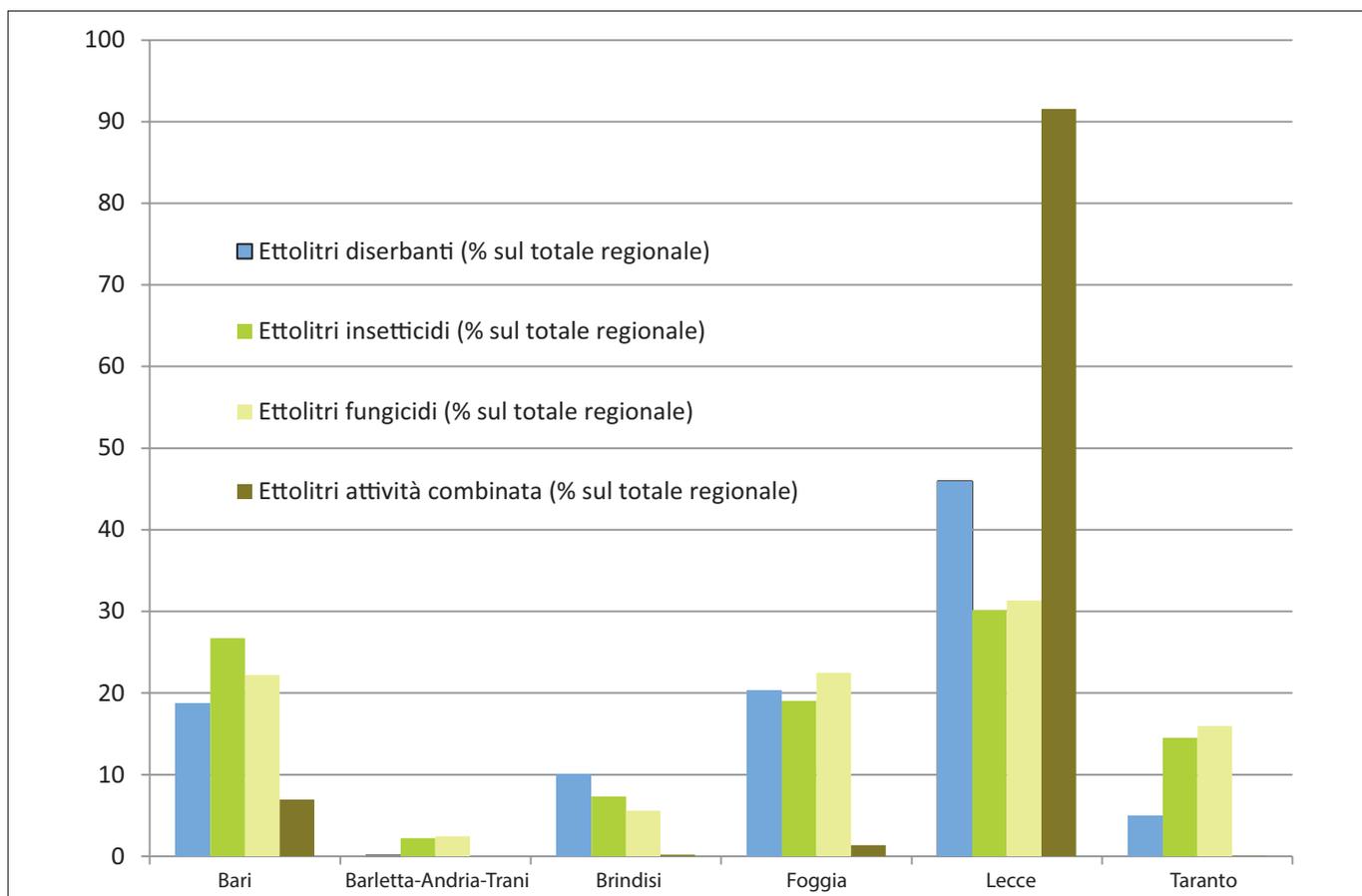
II. *Phony Peach Disease* (PPD)

III. Clorosi Variegata degli agrumi (*Citrus Variegated Chlorosis*, CVC)

IV. Brusatura delle foglie del caffè (*Coffee Leaf Scorch*, CLC)

**VALTER BELLUCCI,  
PIETRO MASSIMILIANO BIANCO,  
CARLO JACOMINI**  
(ISPRA, Roma)

Per corrispondenza:  
pietro.bianco@isprambiente.it



**Figura 1:** Consumi di prodotti fitosanitari nelle diverse Province della Puglia (Dati SIAN, 2012 <http://www.sian.it>).

itorio salentino ha evidenziato che popolazioni di *Phlaenus spumarius* (un insetto emittente della famiglia Aphrophoridae, volgarmente chiamato “sputacchina”) sono contaminate in elevata percentuale da *Xylella* e in grado di trasmettere il patogeno, oltre che all’olivo, anche ad altre piante. Questo insetto, frequente negli ecosistemi agrari e naturali, non è generalmente considerato dannoso<sup>10</sup>.

Nelle piante di olivo del Salento affette da CoDiRO, inoltre, è stata rilevata la notevole abbondanza del lepidottero *Zeuzera pyrina*, un fitoparassita noto come rodilegno giallo, nonché la presenza nel legno di alcuni funghi parassiti, quali *Phaeoacremonium parasiticum*, *Pm. rubrigenum*, *Pm. minimum*, *Pm. alvesii*, *Phaeomoniella* spp. oltre ad altre specie micoparassite appartenenti alla famiglia delle Botryosphaeriaceae. In particolare, le larve del lepidottero possono favorire l’attacco dei patogeni fungini, i quali sono risultati in grado, analogamente alla *Xylella* e in sinergia con essa, di occludere i vasi xilematici e di determinare neoplasie su ampie aree del tessuto legnoso delle piante infette.

## ■ La specie infettata e il suo sistema immunitario

L’olivo, *Olea europaea* L., è la specie agricola che annovera il germoplasma più ricco tra le specie arboree coltiva-

te, con 395 cultivar italiane censite (Decreto Ministeriale n. 573 del 04/11/1993)<sup>5</sup>.

Le varietà di olivo presentano, come gli agrumi, differenze significative nella risposta ai patogeni e andrebbero analizzate con attenzione. Sono risultate asintomatiche, o quasi, sei varietà di ulivi<sup>V</sup>, mentre altre otto varietà di ulivi risultano interessate dalla comparsa del disseccamento<sup>VI-11,12</sup>.

Le tecniche utilizzate hanno determinato proprio la scomparsa delle piante che, seppur infettate, risultavano asintomatiche e colpevoli solo di vivere vicino a piante maggiormente sensibili.

La maggior parte degli alberi gravemente malati (quasi tutti divelti) stavano rigettando alla base o dal tronco: un metodo di difesa comune nel mondo vegetale, dove la pianta isola le parti malate, producendo sostanze in grado di controllare il patogeno nelle parti sane o prodotte ex-novo.

Gli oliveti coltivati con metodi biologici non mostrano, seppure infettati, la mortalità delle aziende gestite in maniera convenzionale, lasciando il dubbio, che muove

V. Leccino, Frantoio, Coratina, Pendolino, Bella di Cerignola e Cipressino.

VI. Ogliarola, Cellina, Carolea, Nocellara del Belice, Cima di Melfi, Nociera, Bianco Lilla e Ascolana

anche alcune inchieste e sentenze in merito<sup>VII</sup>, che siano le tecniche di gestione, piuttosto che la virulenza del patogeno, a causare la sindrome. Su queste basi, il 4 giugno 2015 il Consiglio di Stato ha confermato la sospensiva del “Piano Silletti” per le 26 aziende del Bio, già decretata dal TAR del Lazio respingendo l’appello in modo definitivo.

Tra i fattori ambientali che hanno causato il CoDiRO, infatti, è stato posto sotto accusa l’abuso che per decenni, nel Salento, si è fatto di prodotti fitosanitari (Fig. 1).

Nella Provincia di Lecce (area focolaio del CoDiRO), il consumo di diserbanti per ettaro è stato, e continua a essere, almeno quattro volte quello delle altre province della Puglia (dati SIAN, 2012). Queste sostanze disturbano la microfauna del suolo, bloccano nel terreno numerosi microelementi e sono fitotossiche per le piante, compresi gli alberi, causandone il crollo del sistema immunitario.

È necessario guardare all’oliveto nel suo insieme e migliorarne il sistema immunitario, adottando pratiche agronomiche sostenibili, che aumentino le capacità delle piante a contrastare gli stress biotici e abiotici. Così facendo, è possibile convivere con i patogeni<sup>13</sup>.

*Xylella* può costituire l’agente principale dei disseccamenti, ma negli ambienti deteriorati e degradati, tutti i patogeni risultano aggredire le piante-ospiti con maggiore virulenza<sup>14</sup>.

Le cause determinanti del “Complesso del Disseccamento Rapido dell’Olivo” (CoDiRO) sembrerebbero quindi risiedere non solo nella presenza del batterio, ma anche nella scorretta gestione del suolo e nella mancata applicazione delle buone pratiche agricole.

## ■ Le azioni intraprese

Nel caso *Xylella* si è evidenziata una serie di problematiche sia nell’affrontare il problema, sia nel rapporto tra ecologia ed economia, tra scienza e interessi privati. Si è scelto di gestire la criticità con la politica del “taglia e brucia”, comprensiva della distruzione del patrimonio storico-paesaggistico rappresentato dagli olivi secolari e dell’uso di grandi quantità di pesticidi, ignorando le buone pratiche ecosostenibili sostenute dalle stesse normative europee e nazionali.

Come interpretare, trasponendo all’ambito umano, una legge che autorizzerebbe l’omicidio dei malati non sintomatici e addirittura di chi abita nelle loro vicinanze? Come valutare nella definizione di tale legge la scelta di ignorare l’esistenza di cure per la patologia, lo studio dei portatori di resistenza e il contesto ambientale ed epigenetico? Eppure è ciò che è successo.

Il batterio *Xylella fastidiosa* (distinto in varie sottospecie che infettano ospiti diversi) è stato incluso nella lista degli organismi nocivi di quarantena dell’Unione Europea (allegato I AI della Direttiva del Consiglio 2000/29/CE), perché in grado di infettare piante ospiti d’interes-

se agricolo (agrumi, olivo, vite, mandorlo, pesco, quercia, platano e oleandro), per la presenza di insetti “vettori” in tutta l’UE e, in alcune regioni, di condizioni ambientali favorevoli al suo insediamento. Nella Direttiva si fa riferimento alla distruzione di piante infette importate e non all’infezione di piante indigene e caratteristiche, come l’olivo.

La Decisione di esecuzione n. 2015/789/UE, adottata dalla Commissione Europea il 18 maggio 2015, ha orientato l’azione italiana, sancendo l’obbligo di rimuovere, entro un raggio di 100 m attorno a quelle infette, tutte le piante ospiti indipendentemente dal loro stato di salute. Una grave minaccia per la salute pubblica e gli equilibri degli ecosistemi locali è rappresentata dall’obbligo di ricorrere massicciamente all’irrorazione di insetticidi ed erbicidi contrastare l’insetto vettore, unitamente alla distruzione delle piante infette.

La Decisione di esecuzione e il conseguente Piano Silletti<sup>15</sup> non ricorrono al principio di precauzione sancito dall’art. 191 del Trattato sul funzionamento dell’UE, ignorando una preventiva valutazione completa del rischio ambientale anche delle azioni poste in essere. Inoltre, sono in contrasto con il principio di proporzionalità dell’art.5 del Trattato UE, che impone all’amministrazione che emana una misura finale nei confronti del privato, un giudizio fondato sui criteri di idoneità, adeguatezza e necessità del provvedimento<sup>16</sup>.

Tali scelte hanno determinato un notevole indebolimento dell’economia agricola pugliese, con ripercussioni sull’intero sistema economico italiano. La Puglia, infatti, rappresenta il 30% della produzione olivicola nazionale<sup>VIII</sup>, e vi si contano 270.000 imprese olivicole, pari al 22% delle aziende nel Paese<sup>15</sup>.

L’8 aprile 2016, dopo le indagini della Procura di Lecce e gli appelli di ricercatori e olivicoltori, la Regione Puglia ha approvato nuove misure fitosanitarie, limitando gli abbattimenti degli olivi infetti a quelli individuati dal MIPAAF. Le piante nel raggio dei cento metri da quelle infette, invece, saranno soggette a potatura. Il provvedimento si concentra sulle misure fitosanitarie e agronomiche rivolte contro l’insetto vettore, la cicalina sputacchina, e le piante potenzialmente colpite, mediante la potatura dei rami esposti al contagio, allo scopo di ridurre la superficie esposta. Gli interventi fitosanitari sono limitati solo al periodo primaverile-estivo e autunnale. Si tratta di un compromesso che, prevedendo comunque l’utilizzo di fitosanitari e l’aratura del terreno, impone ancora un pesante dazio alla biodiversità locale.

## ■ Disparità di trattamento rispetto ad altre emergenze fitosanitarie

Nelle decisioni Europee sulla *Xylella* si identifica una disparità di trattamento, rispetto a casi analoghi. Il 9 giugno 2015, l’Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) ha adottato la Decisione di esecuzione n. 2015/893, per impedire l’introduzione e la diffusione in

VII. *Xylella*, Consiglio Stato conferma sentenza TAR stop a Piano interventi. La Gazzetta del Mezzogiorno, 5 giugno 2015 <http://www.lagazzettadelmezzogiorno.it/news/home/657518/xylella-consiglio-stato-conferma-sentenza-tar-stop-a-piano-interventi.html>

VIII. Il comparto olivicolo pugliese produce 522 milioni di Euro l’anno.

Europa dell'*Anoplophora glabripennis*, 'tarlo asiatico del fusto', coleottero capace di infestare venti tipi di piante a foglia larga. Comparso, per la prima volta nel Vecchio Continente nel 2000, in provincia di Milano, si è poi diffuso nel Veneto e in altri Stati europei. Come per la *Xylella*, anche l'*Anoplophora*, tra i parassiti più pericolosi per gli ecosistemi urbani e forestali, è stato considerato un organismo da quarantena ai sensi della Direttiva 2000/29/CE, indicato come una delle maggiori emergenze fitosanitarie che abbia mai vissuto la Lombardia<sup>17</sup>. La Decisione di esecuzione n.2015/893, al comma 3 dell'art. 7, stabilisce che nell'area infestata e in quella cuscinetto gli Stati membri adottino le misure stabilite nell'allegato III, che i Paesi sono tenuti ad adottare nelle zone delimitate: si contempla l'immediato abbattimento delle piante infestate e di quelle con sintomi causati dall'insetto, e la rimozione completa delle radici. Si chiede, specularmente all'art. 6 della Decisione di esecuzione n. 2015/789/UE sulla *Xylella*, l'abbattimento di tutte le piante nel raggio di 100 m intorno a quelle infestate. Nei casi in cui un organismo ufficiale stabilisca che, per motivi connessi al valore sociale, culturale o ambientale delle piante, non sia opportuno compiere gli abbattimenti, si sancisce anche che si proceda all'esame individuale, per verificare se presentino o meno segni di contaminazione.

Una simile decisione è mancata nel caso degli olivi pugliesi, i cui esemplari monumentali sono sottoposti a vincolo paesaggistico dalla Legge Regionale n. 14 del 4 giugno 2007, in quanto assimilati a beni diffusi del paesaggio (art. 6 comma 1), mentre il Codice dei Beni Culturali e del Paesaggio li ha compresi tra i beni paesaggistici di notevole interesse pubblico.

### ■ Impossibilità dell'eradicazione

Il concetto stesso di eradicazione di un patogeno da quarantena è fortemente contestato a livello scientifico. L'esperienza maturata in America, dimostra che, una volta penetrato in un territorio con condizioni climatiche favorevoli, il batterio si insedi stabilmente e, grazie alla vasta gamma di ospiti e vettori di cui gode, diventi ineradicabile<sup>18</sup>.

Come dimostrano le campagne contro le zanzare condotte a livello globale, le lotte per l'eradicazione degli organismi diffusi nell'ambiente sono costose, dannose dal punto di vista ecologico<sup>19</sup>, qualora sostenute con mezzi chimici, e spesso destinate a fallire<sup>20</sup>.

Non si possono eliminare degli organismi viventi, ma solo controllarli. Una volta trovato un fitopatogeno in un nuovo territorio, va affrontato con una gestione razionale agro-ecologica, affinché si collochi al di sotto delle soglie di danno economico.

Sia in campo agricolo che sanitario, i migliori risultati nella lotta a nuovi patogeni si sono ottenuti con l'efficienza dei servizi sanitari e di prevenzione e col miglioramento delle condizioni ambientali.

Le misure di eradicazione di un patogeno tramite la distruzione delle coltivazioni e i trattamenti con pesticidi,

hanno dimostrato di essere efficaci solo quando rivolte a ristretti focolai primari d'ingresso in un territorio<sup>21</sup>.

### ■ Le cure ignorate

La difesa, contro ogni evidenza scientifica, della fallimentare strategia di gestione del rischio fitosanitario collegato alla presenza della *Xylella* nel territorio del Salento, appare inspiegabile se si tiene conto dei risultati positivi di prove sperimentali di cure in campo condotte da vari gruppi di ricerca e singoli olivicoltori, con la netta ripresa vegeto-produttiva di ulivi malati o perfino dati per morti.

L'Unità di frutticoltura del CREA di Caserta su alberi di olivo infetti nella zona rossa in provincia di Lecce (comuni di Veglie, Galatina e Galatone) ha utilizzato un prodotto, contenente zinco, rame e acido citrico, utilizzabile in agricoltura biologica. I dati hanno evidenziato una riduzione della comparsa dei sintomi in tutti gli olivi sottoposti a trattamento, senza riscontrare alcuna fitotossicità. Negli alberi potati e sottoposti ai trattamenti non si sono rilevati nuovi disseccamenti<sup>14</sup>.

Un altro gruppo di ricerca, guidato dall'Università di Foggia, ha iniziato nel maggio 2015 una serie di interventi su olivi malati basati sull'uso di concimi, biostimolanti e prodotti di copertura ammessi in agricoltura biologica. Dopo pochi mesi, la maggior parte degli olivi ha mostrato evidenti segni di recupero<sup>22</sup>.

### ■ Conclusioni

In sintesi, abbiamo di fronte un vettore e un batterio che non possono essere eradicati. E un batterio con cui le piante di olivo possono convivere, se ben gestite. Il rimedio migliore dovrebbe essere il controllo ecocompatibile degli organismi e il mantenimento di buone condizioni ambientali. Gli interventi protratti grazie alla solita "politica dell'emergenza", sconfessati come in altri casi, hanno finito per indebolire ulteriormente la qualità dei suoli, far scomparire i predatori naturali del vettore e degradare un'area già eccessivamente antropizzata. Senza contare che le campagne contro organismi bersaglio determinano generalmente l'insorgenza di resistenza ai prodotti utilizzati per selezioni accelerate che, nel caso dell'entomofauna, è assai frequente.

Un Piano multidisciplinare d'intervento deve avere come obiettivo non quello di ridurre o controllare le cause (il batterio) della patologia con metodi distruttivi, ma deve considerare tutti i fattori dell'ecosistema, compresi quelli causati dalle stesse azioni repressive.

Nel caso del Salento, qualsiasi intervento dovrebbe avere l'obiettivo primario di valutare e contrastare il fenomeno della desertificazione (degrado del suolo) in atto in questi territori. L'abbattimento degli alberi d'olivo, l'aratura integrale e l'utilizzo di pesticidi, previsti invece dal piano della Regione Puglia, alimentano ulteriormente i fenomeni di degrado ambientale. Tuttavia, l'emergenza e la sua gestione generano un'economia basata su ingenti finanziamenti, destinati ad "aiutare" centri di

ricerca che appoggiano le misure distruttive e a garantire enormi introiti per le multinazionali dei pesticidi, sempre più osteggiate da un'opinione pubblica sensibile ai temi ecologici.

La Commissione Europea dovrebbe, quindi, modificare l'approccio delle misure fitosanitarie relative alla *Xylella* indicate nella Decisione del 18 maggio 2015 (analoga a quanto già fatto in passato per altri patogeni da quarantena), limitandosi a consigliare agli Stati Membri la gestione del problema tramite opportune cure agro-ecologiche degli ulivi e del suolo; nonché provvedere all'aumento delle risorse per il finanziamento della Ricerca scientifica e delle sperimentazioni eco-sostenibili sul campo, già avviate nel Salento con risultati nettamente positivi.

## Bibliografia

1. Davis MJ, Purcell AH, Thomson SV, Pierce's disease of grapevines isolation of the casual bacterium. *Science* 1978; 199:75-77.
2. Janse JD, Obradovic A, *Xylella fastidiosa*: its biology, diagnosis, control and risks. *Journal of Plant Pathology* 2010; 92:35-48.
3. Schaad NW, Postnikova E, Lacy G, Fatmi M, Chang CJ, *Xylella fastidiosa* subspecies: *X. fastidiosa* subsp. *piercei* subsp. nov., *X. fastidiosa* subsp. *multiplex* subsp. nov., *X. fastidiosa* subsp. *pauca* subsp. nov. *Syst. Applied and Environmental Microbiology* 2004; 27(6):763.
4. Carlucci A, Lops F, Marchi G, Mugnai L, Surico G, Has *Xylella fastidiosa* "chosen" olive trees to establish in the Mediterranean basin? *Phytopathologia Mediterranea* 2013; 52(3):541-544. Disponibile al 25/04/2016 su: <http://www.fupress.net/index.php/pm/article/view/13623>
5. Loconsole, G, Saponari, M, Boscia D, D'Attoma G, Morelli M, Martelli G P, Almeida R P P, Intercepted isolates of *Xylella fastidiosa* in Europe reveal novel genetic diversity. *Eur J Plant Pathol* 2016; 146:85. doi:10.1007/s10658-016-0894-x
6. Purcell AH, Hopkins DL, 1996. Fastidious xylem-limited bacterial plant pathogens. *Annual Review of Phytopathology*, 34: 131-151. doi:10.1146/annurev.phyto.34.1.13
7. Cariddi C, Saponari M, Boscia D, De Stradis A, Loconsole G, Nigro F, Porcelli F, Potere O, Martelli G, Isolation of a *Xylella fastidiosa* strain infecting olive and oleander in Apulia, Italy. *Journal of Plant Pathology* 2014; 96(3):1-5.
8. Saponari M, Loconsole G, Cornara D, Yokomi RK, de Stradis A, Boscia D, Bosco D, Martelli GP, Krugner R, Porcelli F, Infectivity and transmission of *Xylella fastidiosa* by *Philaenus spumarius* L. (Hemiptera: Aphrophoridae) in Apulia, Italy. *Journal of Economic Entomology* 2014; 107(4):1316-1319.
9. Bosco D, *Xylella fastidiosa*: vettori accertati e potenziali in America e in Europa. *Atti Accademia Nazionale Italiana di Entomologia* 2014; Anno LXII:187-191.
10. Saponari M, Boscia D, Cornara D, Loconsole G, Potere O, Palmisano F, La Notte P, Porcelli F, Savino V, Martelli GP, Il punto sull'epidemia di *Xylella fastidiosa* nel Salento. *Acta Italus Hortus* 2014; 14:37.
11. CN LAB, Il Leccino resiste alla *Xylella*: una speranza per gli ulivi del Salento. Disponibile al 16/09/2016 sul sito: [http://notizie.tiscali.it/regioni/puglia/feeds/15/05/30/t\\_74\\_20150530\\_1420\\_news\\_il-Leccino-resiste-alla-Xylella-una-speranza-per-gli-ulivi-del-Salento.html?puglia](http://notizie.tiscali.it/regioni/puglia/feeds/15/05/30/t_74_20150530_1420_news_il-Leccino-resiste-alla-Xylella-una-speranza-per-gli-ulivi-del-Salento.html?puglia).
12. EFSA (European Food Safety Authority), Categorisation of plants for planting, excluding seeds, according to the risk of introduction of *Xylella fastidiosa*. *EFSA Journal* 2015; 13(3):4061, 31 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4061
13. Xiloyannis C, Palese AM, Lardo E, Sofo A, Limitare la diffusione di *Xylella fastidiosa* e recuperare le piante infette con le buone pratiche agricole. *Forest@* 2015; 12:43-44.
14. Scortichini M, Nuove possibilità di contenimento di *Xylella fastidiosa* evitando gli abbattimenti. *Teatro Naturale* 2015; Disponibile al 25/04/2016 su: <http://www.teatronaturale.it/strettamente-tecnico/l-arca-olearia/21903-nuove-possibilita-di-contenimento-di-Xylella-fastidiosa-evitando-gli-abbattimenti.htm>
15. Regione Puglia, 2015. Relazione su *Xylella fastidiosa*. Situazione a Marzo 2015. Regione Puglia, Area Politiche per lo Sviluppo Rurale, Servizio Agricoltura, Ufficio Osservatorio Fitosanitario. Disponibile al 31/08/2016 su: [https://www.senato.it/application/xmanager/projects/leg17/attachments/documento\\_evento\\_procedura\\_commissione/files/000/002/518/25\\_marzo\\_RELAZIONE\\_XYLELLA\\_REGIONE\\_PUGLIA.pdf](https://www.senato.it/application/xmanager/projects/leg17/attachments/documento_evento_procedura_commissione/files/000/002/518/25_marzo_RELAZIONE_XYLELLA_REGIONE_PUGLIA.pdf)
16. Cerciello Renna L, "Il caso 'Xylella' e l'arretramento giuridico dell'Europa nella tutela del paesaggio". *Agricolae.EU*; 2015, disponibile al 16/09/2016 sul sito <http://www.agricolae.eu/wp-content/uploads/2016/05/IL-CASO-%E2%80%98XYLELLA%E2%80%99-E-L-%E2%80%99A-R-R-E-T-R-A-M-E-N-T-O-GIURIDICO-DELL%E2%80%99EUROPA-NELLA-TUTELA-DEL-PAESAGGIO.pdf>
17. Sabbatini Peverieri G, Faccoli M, Jucker C, Colombo M, Roversi P F, I programmi di eradicazione di *Anoplophora chinensis* e *A. glabripennis* in Italia. *Atti Accademia Nazionale Italiana di Entomologia* 2015; Anno LXIII:183-187.
18. EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Plant Health (PLH), Scientific Opinion on the risks to plant health posed by *Xylella fastidiosa* in the EU territory, with the identification and evaluation of risk reduction options. *EFSA Journal*, 2015; 13(1):3989.
19. Ronchetti R, Bianco PM, Forti MG, 2015. La lotta alle zanzare è inutile, controproducente, inquinante e costosa. *Nuove Direzioni* 2015; 30: disponibile al 16/09/2016 sul sito: [http://www.academia.edu/download/40027402/La\\_lotta\\_alle\\_zanzare\\_inutile\\_contropro20151115-6982-1neekz7.pdf](http://www.academia.edu/download/40027402/La_lotta_alle_zanzare_inutile_contropro20151115-6982-1neekz7.pdf).
20. Wilson JRU, Ivey P, Manyama P, Nänni I, A new national unit for invasive species detection, assessment and eradication planning. *South African Journal of Science* 2013; 109(5/6), Art. #0111, 13 pag. <http://dx.doi.org/10.1590/sajs.2013/20120111>. Disponibile al 16/09/2016 sul sito: [http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0038-23532013000300011](http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0038-23532013000300011)
21. Pluess T, Jarošík V, Pyšek P, Cannon R, Pergl J, Breukers A, Bacher S, Which Factors Affect the Success or Failure of Eradication Campaigns against Alien Species? *PLoS ONE* 2012; 7(10):e48157. doi:10.1371/journal.pone.0048157.
22. Carlucci A, Ingrosso F, Faggiano S, Raimondo ML, Lops F, Strategie per contenere il disseccamento degli ulivi. *L'Informatore Agrario* 2016; 8:58-63.

# Scienza ed epidemiologia: strumenti per le comunità in lotta

## AGOSTINO DI CIAULA

U.O. Medicina Interna P.O. Bisceglie –  
ASL BAT; Comitato Scientifico ISDE Italia

Per corrispondenza:  
agostinodiciaula@tiscali.it

### Riassunto

I numerosi conflitti ambientali presenti nel nostro Paese si giocano sul terreno dell'advocacy, intesa come uso delle informazioni scientifiche per tutelare comunità o per giustificare proposte imprenditoriali spesso non sostenibili. Questo espone le evidenze scientifiche a pericolosi fenomeni di distorsione, con modalità ben note. L'advocacy finalizzata alla tutela delle comunità subisce anche pesanti limitazioni per assenza di finanziamenti, difficoltà nell'accesso alle informazioni, inadeguata pianificazione degli obiettivi e dell'uso dell'epidemiologia. Le informazioni utili alla tutela delle comunità, inoltre, non vengono quasi mai considerate con il giusto peso nei processi decisionali, con conseguenze ambientali e sanitarie rilevanti. È necessario correggere tali inadeguatezze ma anche passare dalla semplice misurazione di danni già avvenuti alla valutazione dei rischi, utilizzando specifici strumenti epidemiologici orientati alla prevenzione primaria.

### Parole chiave

conflitti ambientali, advocacy, inquinamento, epidemiologia, prevenzione primaria, rischio sanitario

### ■ Introduzione

L'atlante italiano dei conflitti ambientali (<http://atlanteitaliano.cdca.it>) riporta a marzo 2016 un elenco di 104 criticità mentre, secondo l'ultimo rapporto del Nimby forum, le infrastrutture e gli impianti oggetto di contestazioni sarebbero 355. Tali dati sembrano persino sottostimati se si valutano rapporti di singole regioni come, ad esempio, quello di ARPA Toscana, che elenca 83 criticità regionali solo nel 2014 (<http://www.arpat.toscana.it/>

[notizie/arpatnews/2015/075-15/075-15-conflitti-ambientali-nel-2014-in-toscana-83-realta-censite](http://www.arpatnews/2015/075-15/075-15-conflitti-ambientali-nel-2014-in-toscana-83-realta-censite)).

I conflitti più frequenti derivano da inadeguata gestione dei rifiuti, trattamento di biomasse di varia origine, impianti per la produzione di energia e vedono contrapposti, nella maggior parte dei casi, forme di imprenditoria non sostenibile e comunità locali.

Il terreno principale di scontro è quello dell'advocacy, intesa non soltanto come supporto di tipo normativo ma anche (e soprattutto) come trasferimento di evidenze scientifiche nei percorsi decisionali, autorizzativi e legali (in sedi amministrative e/o penali).

### ■ Il ruolo dell'advocacy

Il termine inglese "advocacy" potrebbe essere inteso come "sostegno decisionale" offerto a chi ne abbia bisogno e lo richieda, attingendo alle evidenze scientifiche e guardando alla buona politica e alle buone pratiche. I percorsi propri dell'advocacy, tuttavia, sono utilizzati non soltanto dalle comunità (come strumenti di difesa e autotutela) ma anche dagli imprenditori, per giustificare e sostenere i propri progetti e investimenti. Da questo punto di vista si incontrano frequentemente, a sostegno dei più vari impianti inquinanti, affermazioni-tipo ricorrenti declinate in varie forme, come ad esempio le seguenti: "l'aria che entra nell'impianto è più inquinante di quella che ne esce"; "le emissioni dell'impianto non possono avere alcuna conseguenza sanitaria perché sono abbondantemente al di sotto dei limiti di legge"; "i dati epidemiologici presentati sono dovuti ad esposizioni ambientali remote nel tempo, non più presenti"; "è impossibile attribuire all'impianto in esame la responsabilità degli inquinanti in eccesso presenti nell'ambiente"; "le criticità epidemiologiche presenti sono dovute

principalmente ad abitudini voluttuari della popolazione". Quest'ultima affermazione, in particolare, è spesso utilizzata per sminuire gli effetti sanitari di inquinanti ambientali emessi da attività industriali. Lorenzo Tomatis, illustre oncologo, epidemiologo e ricercatore italiano (ha diretto per circa un decennio L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul cancro, IARC) già nel 2005 sottolineava: "è chiaro che l'enfasi posta sulle abitudini di vita a scapito dell'informazione sul ruolo degli inquinanti chimici può garantire che venga continuata, indisturbata, la produzione di prodotti dei quali viene nascosto, ignorato o sottostimato l'impatto negativo sulla salute"<sup>1</sup>. In un articolo precedente, lo stesso Tomatis scriveva: "le ricerche impegnate nella prevenzione e nella lotta per l'equità sanitaria e sociale venivano un tempo bloccate chiudendo i canali di finanziamento e privandoli di mezzi. Al blocco per carenza si è sostituito in tempi recenti un blocco per abbondanza, attraverso l'attrazione che possono esercitare finanziamenti cospicui e sicuri a temi di ricerca scelti del potere economico"<sup>2</sup>.

L'esercizio dell'advocacy a favore di forme non sostenibili di imprenditoria è sempre più frequentemente sostenuto da cospicui incentivi economici indirizzati a centri di ricerca più o meno prestigiosi al fine di "controbilanciare" evidenze scientifiche "sfavorevoli" ai proponenti e precedentemente prodotte, al fine di sostenere e giustificare progetti potenzialmente a rischio di conseguenze ambientali e sanitarie. I risultati sono spesso voluminosi "report" basati su dati forniti dagli stessi proponenti o prodotti attraverso apposite analisi ambientali e/o di chimica industriale (raramente sanitarie) condotte senza garanzie di terzietà o utilizzando metodologie non adeguate. Persino nel caso delle indagini epidemiologiche sono stati ben descritti una serie di "accorgimenti" metodologici utilizzabili al fine di sottostimare o oscurare volontariamente incrementi di rischio sanitario da cause ambientali<sup>3</sup>. Le evidenze così prodotte, nella maggior parte dei casi non vengono mai pubblicate su riviste scientifiche internazionali. Quando lo sono, raggiungono quasi sempre conclusioni a favore dei proponenti. Un recente studio ha preso in esame tutti gli articoli scientifici pubblicati nel corso del 2012 in 17 riviste internazionali di epidemiologia ambientale. I risultati hanno dimostrato che gli autori del 17,2% di queste pubblicazioni avevano conflitti di interesse e riportavano conclusioni favorevoli ai loro committenti industriali<sup>4</sup>.

Qualunque attività di advocacy rivolta, al contrario, a tutelare i diritti ambientali e sanitari delle comunità esposte deve invece, nella maggior parte dei casi, confrontarsi con l'assenza di finanziamenti e con evidenti ostacoli nell'accesso alle informazioni ambientali e sanitarie (soprattutto aggiornate) necessarie a condurre le valutazioni.

Indipendentemente da queste difficoltà oggettive, qualunque indagine finalizzata ad attività di advocacy dovrebbe partire da un'efficace definizione di cosa cercare, degli strumenti utili a farlo e di un'adeguata finestra temporale, evitando ogni possibile distorsione metodologica. Troppo spesso, infatti, risultati negativi derivano

dalla ricerca di informazioni sanitarie solo parzialmente utili, magari ricercate con strumenti inadeguati e/o in intervalli temporali inappropriati.

## ■ Non solo cancro

Ad ottobre del 2013 la IARC ha inserito l'inquinamento atmosferico tra le cause certe di cancro e numerose evidenze dimostrano eccessi di morbilità e/o di mortalità per tumori maligni in comunità esposte a varie forme di inquinamento (non solo atmosferico). Tuttavia, un errore frequente è quello di utilizzare esclusivamente un approccio "cancrocentrico" nell'analisi delle conseguenze sanitarie dell'inquinamento ambientale. Pur essendo un problema rilevante da considerare, è necessario tenere presente che, ad eccezione di alcune neoplasie del sangue o dell'età pediatrica, il cancro da inquinanti ambientali ha in genere un lungo periodo di latenza tra l'inizio dell'esposizione ed il momento della diagnosi. Non sempre il valutarlo dal punto di vista epidemiologico come patologia-indice isolata è utile ad evidenziare gli effetti sanitari delle varie forme di inquinamento. Il cancro è solo la punta di un iceberg e ci sono numerosissime altre patologie acute (soprattutto respiratorie, cardiovascolari e della gravidanza) e croniche (non mortali e fonte di disabilità) generate dall'introduzione di sostanze inquinanti con l'aria, con il cibo o per contatto cutaneo.

All'inizio del novecento veniva attribuita all'ambiente una responsabilità estremamente limitata (solo alcune malattie infettive) nella determinazione dell'insorgenza delle patologie umane. Negli anni '30 e '40 la ricerca iniziò ad evidenziare i danni sanitari da esposizione ad asbesto e la maggior frequenza di alcune patologie in particolari settori occupazionali. Negli anni '50 comparivano le prime pubblicazioni che mettevano in relazione a fattori ambientali il tumore maligno del polmone e negli anni '60 si iniziò ad esplorare il ruolo dell'inquinamento atmosferico nell'insorgenza di malattie respiratorie di tipo non neoplastico. Bisognerà aspettare la metà degli anni '60 per la conferma di relazioni tra inquinamento ambientale e malattie cardiovascolari e soltanto all'inizio degli anni '70 furono pubblicate evidenze sui rapporti tra inquinanti e tumori maligni di organi diversi dal polmone.

Oggi l'enorme evoluzione della letteratura scientifica in questo settore conferma, dal piano molecolare a quello epidemiologico, specifici ruoli di diversi inquinanti, da soli o in combinazione, nell'insorgenza di patologie acute e croniche a carico di qualunque distretto dell'organismo e la maggiore suscettibilità alle patologie ambientali in particolari condizioni (ad es. esposizione professionale, bambini, gravidanza, anziani, patologie croniche). È ormai ben noto il rapporto di causalità tra inquinamento ambientale (non solo atmosferico) e malattie metaboliche, endocrine e neuro-degenerative croniche che mai, sino ad alcuni anni fa, sarebbero state messe in relazione all'introduzione nell'organismo di sostanze tossiche provenienti dall'ambiente di vita o di lavoro. Esiste dunque la possibilità che aumentati livelli di ma-

lattie non “classicamente” correlate all'inquinamento atmosferico non vengano rilevati in aree contaminate a causa di inadeguati metodi di osservazione e/o di errati obiettivi di ricerca. Ad esempio, ci sono studi che dimostrano come l'esposizione dei genitori ad inquinanti determini l'insorgenza di malattie non tumorali come l'obesità in età pediatrica alcuni anni dopo la nascita<sup>5</sup> o l'insorgenza di patologie tumorali nei figli<sup>6</sup>. Il particolato induce insulino-resistenza e può aggravare il diabete tipo 2 o l'ipertensione arteriosa<sup>7</sup>. Alcuni inquinanti atmosferici aumentano il rischio di insorgenza di diabete tipo 1 in età pediatrica<sup>8</sup> e sono state dimostrate relazioni tra le emissioni di metalli pesanti e l'insorgenza di autismo<sup>9</sup>. Sono anche note relazioni tra inquinamento e malattie neurodegenerative dell'adulto come il morbo di Parkinson, l'Alzheimer, la demenza<sup>10</sup>. L'inquinamento atmosferico è in grado di aumentare il rischio di malformazioni congenite<sup>11</sup> e di aborti spontanei<sup>12</sup>. A questo proposito è rilevante sottolineare come malattie della gravidanza e del periodo perinatale possono essere considerate indicatori precoci di danno sanitario da fattori ambientali che intervengono in un preciso e limitato periodo temporale (i nove mesi della gravidanza o addirittura, in maniera più ristretta, l'ultimo trimestre).

### ■ Il ruolo dell'epidemiologia

Nonostante le evidenze scientifiche, tutte le patologie elencate vengono in genere escluse dalle analisi epidemiologiche finalizzate a valutare le conseguenze sanitarie dell'inquinamento ambientale in specifiche aree a rischio. È inoltre opportuno sottolineare come il periodo temporale di riferimento debba essere necessariamente esteso al futuro, a causa della trasmissione di sostanze inquinanti (e del rischio) da madre a feto attraverso la barriera placentare o da madre a neonato attraverso il latte materno.

Gli studi “Sentieri”, condotti dall'Istituto Superiore di Sanità, hanno dimostrato la presenza di aumenti di mortalità, incidenza e prevalenza di malattie neoplastiche e non neoplastiche nei siti inquinati di interesse nazionale, identificati nel 1998 ai fini di una successiva bonifica (ancora incompiuta). Insegnamento indiretto di questa esperienza che, è opportuno ricordare, interessa circa 6 milioni di italiani che ancora vivono in presenza di elevato rischio ambientale, è che realizzare e controllare impianti industriali inquinanti secondo le normative vigenti (tutti gli impianti nei siti di “sentieri” lo erano) non riesce ad impedire gravi conseguenze ambientali e sanitarie<sup>13</sup>. Inoltre, avere avuto dagli studi “sentieri” certezza e consapevolezza del danno che si è procurato non ha modificato gli approcci decisionali sull'installazione di ulteriori impianti inquinanti nelle stesse aree oggetto di studio, che avrebbero invece dovuto essere bonificate e nelle quali, invece, si sono a volte incrementati i livelli di compromissione ambientale e di rischio sanitario. L'esperienza di gestione dei Siti di Interesse Nazionale dimostra che stiamo sperimentando un costoso modello di salute pubblica che si basa sulla semplice quantificazione di danni già avvenuti, cercando di gestirli alla

meglio in comunità lasciate vivere da decenni in aree a rischio e, di fatto, non tutelate in alcun modo<sup>13</sup>.

Continua ad esserci enorme distanza tra le evidenze scientifiche disponibili in termini di rapporti tra ambiente e salute e il livello di salute pubblica che sarebbe possibile raggiungere se solo quelle evidenze fossero tradotte in misure di prevenzione. Proprio nel caso dei Siti di Interesse Nazionale, il mancato recepimento delle evidenze scientifiche disponibili ha sino ad ora causato decenni di morti evitabili, calcolati in circa 1200 per anno solo in quelle aree geografiche<sup>13</sup>.

Dal punto di vista dell'epidemiologia, è necessario compiere un salto di qualità e di valori passando dalla semplice misurazione dei danni già presenti in una determinata area (ciò che di solito si fa) alla valutazione preventiva dei rischi sanitari (ciò che di solito viene negato) utilizzando strumenti già disponibili e validati (ad esempio la VIS, Valutazione di Impatto Sanitario o la VIIAS, Valutazione Integrata di Impatto Ambientale e Sanitario<sup>14</sup>) prima della realizzazione di un qualunque impianto inquinante o di una qualunque variazione progettuale potenzialmente in grado di originare impatti ambientali e sanitari nell'area di riferimento.

I risultati delle analisi di rischio sanitario sono in grado di prevedere con accuratezza ciò che si verificherebbe in seguito alla realizzazione dei progetti e rappresentano, per questo, un prezioso strumento finalizzato alla tutela delle comunità potenzialmente esposte.

La realtà, nel nostro Paese, è notevolmente diversa. Da un'analisi svolta su un centinaio di criticità ambientali presenti in Italia nel corso dell'anno 2013 e direttamente seguite da referenti ISDE, è emerso che dati epidemiologici erano presenti solo in circa un terzo dei casi (confermando sempre eccessi di mortalità e/o di morbidità), mentre in quasi il 70% dei territori esaminati i dati epidemiologici non erano stati ricercati o non erano disponibili per condurre analisi adeguate.

La difficoltà nel reperimento di informazioni sul profilo sanitario di comunità a rischio ambientale è estremamente frequente ed è a volte superata solo in seguito ad interventi di magistrati che dispongono perizie epidemiologiche in seguito all'avvio di procedimenti giudiziari.

### ■ Conclusioni

La redazione di un profilo sanitario delle Comunità (comprensivo eventualmente di una analisi di rischio) dovrebbe essere di interesse prioritario per le amministrazioni comunali, che dovrebbero di fatto essere la prima linea di difesa e di tutela dell'ambiente e della salute dei propri concittadini. Nel perseguimento di questo fine l'epidemiologia, nelle sue varie forme (osservazionale, previsionale, come strumento di partecipazione) ha certamente un ruolo privilegiato, essendo indispensabile per attività di advocacy, per orientare decisioni nel contesto di processi autorizzativi e, in ultimo grado, per sostenere giudizi da parte della magistratura.

Vivere in territori inquinati ed essere esposti a rischi sanitari derivanti da sostanze tossiche presenti nell'aria,

nell'acqua, nel suolo e nel cibo è di fatto una intollerabile ed ingiusta forma di discriminazione ambientale e sanitaria che colpisce le comunità interessate.

Adeguati livelli di equità potrebbero essere raggiunti semplicemente imparando le lezioni impartite dalla storia, utilizzando evidenze ed esperienze precedenti, considerando le evidenze scientifiche disponibili e trasformandole in efficaci misure di prevenzione primaria, con idee chiare sugli strumenti da utilizzare per raggiungere questo fine (anche attraverso adeguate forme di collaborazione e di partecipazione attiva) e, soprattutto, lavorando sul presente con lo sguardo aperto verso forme di programmazione sostenibile.

### Bibliografia

1. Tomatis L. [How primary prevention should change]. *Epidemiol Prev* 2005;29(5-6 Suppl):8-12.
2. Tomatis L. [Commitment and ambiguous complexity in scientific research]. *Epidemiol Prev* 1999;23(4):402-7.
3. Gennaro V, Tomatis L. Business bias: how epidemiologic studies may underestimate or fail to detect increased risks of cancer and other diseases. *Int J Occup Environ Health* 2005;11(4):356-9.
4. Friedman L, Friedman M. Financial Conflicts of Interest and Study Results in Environmental and Occupational Health Research. *J Occup Environ Med* 2016;58(3):238-47.
5. Rundle A, Hoepner L, Hassoun A, Oberfield S, Freyer G, Holmes D, Reyes M, Quinn J, Camann D, Perera F, Whyatt R. Association of childhood obesity with maternal exposure to ambient air polycyclic aromatic hydrocarbons during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2012;175(11):1163-72.
6. Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C, Glass DC, Miligi L, Dockerty JD, Lightfoot T, Clavel J, Roman E, Spector LG, Kaatsch P, Metayer C, Maghani C, Milne E, Polychronopoulou S, Simpson J, Rudant J, Sidi V, Rondelli R, Orsi L, Kang AY, Petridou E, Schuz J. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer* 2014;135(9):2157-72.
7. Brook RD, Sun Z, Brook JR, Zhao X, Ruan Y, Yan J, Mukherjee B, Rao X, Duan F, Sun L, Liang R, Lian H, Zhang S, Fang Q, Gu D, Sun Q, Fan Z, Rajagopalan S. Extreme Air Pollution Conditions Adversely Affect Blood Pressure and Insulin Resistance: The Air Pollution and Cardiometabolic Disease Study. *Hypertension* 2016;67(1):77-85.
8. Di Ciaula A. Type I diabetes in paediatric age in Apulia (Italy): Incidence and associations with outdoor air pollutants. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;111:36-43.
9. Dickerson AS, Rahbar MH, Han I, Bakian AV, Bilder DA, Harrington RA, Pettygrove S, Durkin M, Kirby RS, Wingate MS, Tian LH, Zahorodny WM, Pearson DA, Moye LA, 3rd, Baio J. Autism spectrum disorder prevalence and proximity to industrial facilities releasing arsenic, lead or mercury. *Sci Total Environ* 2015;536:245-51.
10. Kioumourtzoglou MA, Schwartz JD, Weisskopf MG, Melly SJ, Wang Y, Dominici F, Zanobetti A. Long-term PM2.5 Exposure and Neurological Hospital Admissions in the Northeastern United States. *Environ Health Perspect* 2016;124(1):23-9.
11. Gianicolo EA, Mangia C, Cervino M, Bruni A, Andreassi MG, Latini G. Congenital anomalies among live births in a high environmental risk area--a case-control study in Brindisi (southern Italy). *Environ Res* 2014;128:9-14.
12. Di Ciaula A, Bilancia M. Relationships between mild PM10 and ozone urban air levels and spontaneous abortion: clues for primary prevention. *Int J Environ Health Res* 2015:1-16.
13. Di Ciaula A, Romagnoli C, Ridolfi R. [SENTIERI studies: scientific evidence and lack of use for prevention]. *Epidemiol Prev* 2015;39(2):134-6.
14. ISPRA. Linee guida per la valutazione integrata di impatto ambientale e sanitario (VIAS) nelle procedure di autorizzazione ambientale (VAS, VIA, AIA). In: dell'Ambiente I-SNPLP, ed. Roma: ISPRA, 2015.

# Lavoro pubblico, patrimonio comune

Don Antonio Mazzi

*Trascrizione dell'intervento che si è tenuto a Chianciano il 21 giugno 2016*

Relazione di Don Antonio Mazzi agli operatori dell'Azienda Toscana sud est - Chianciano 2016



Per farvi capire, essendo tanti e di estrazioni diverse, tento di sintetizzare la mia riflessione trasformandola sotto forma di decalogo.

1. Primo comandamento: non rinunciate ai piaceri della vita e fate il possibile perché anche i doveri diventino piaceri, per riuscire a creare quell'atmosfera, quella serenità per cui, chi ci guarda in faccia, pur vedendoci fare un lavoro monotono, colga in ognuno rispetto, serenità e attenzione.
2. E' meglio anche per noi. Perché non è possibile che noi subiamo la vita mentre lavoriamo per ritornare a vivere la sera, nei week end. Trasformiamo quello che facciamo in qualcosa che amiamo per non buttare via tre quarti della nostra esistenza. Io da trent'anni vivo ventiquattro ore al giorno con i miei ragazzi e credo che non ci sia stata una notte in cui non è capitato qualcosa. Accetto i casi più difficili, eppure sono solo sereno ma felice. Sono loro che mi fanno vivere.
3. Secondo comandamento: è meglio provare rimorso per le cose fatte che rimpianto per le cose non fatte. Dobbiamo avere il coraggio di far sì che ogni parola sia seguita o anticipata da testimonianze. Non esiste l'impossibile. Esiste il difficile, ma non esiste l'impossibile.
4. Terzo comandamento: fatevi degli amici veri. Questa società soprattutto per i giovani ha cancellato

le amicizie. Senza amicizie non si vive. I vostri figli non spaventatevi se qualche volta incontrano amici sbagliati. Piuttosto che non averli è meglio avere amici sbagliati. Capisco che per una mamma, quello che dico sembri un'eresia. Infatti io sto facendo una grande guerra a questo proposito per evitare i carceri minorili. E' possibile che il paese della pedagogia, il paese di don Bosco, appena un ragazzo fa un errore venga spedito in galera, dove ci sono compagni peggiori di lui. Come è possibile rieducare in questo modo? I carceri minorili vanno sostituiti con strutture come ce ne sono, che accolgono 2 o 3 persone, strutture rieducative, non carcerarie dove questi ragazzi si trovino insieme ad altri ragazzi con esperienze diverse, più serene, più positive. Non è possibile mettere insieme i peggiori perché diventino migliori. Chi vogliamo prendere in giro? Il guaio è che queste scelte le fa lo Stato non uno qualunque. Possibile che non ci accorgiamo che questa è un'assurdità non solo pedagogica ma antropologica e democratica.

5. Quarto comandamento: scalate una montagna e aspettate almeno una volta ogni tanto l'arrivo dell'alba. Godetevi l'infinita poesia che la natura ci offre. Io purtroppo vedo i milanesi. E' possibile che tutti i week end per divertirsi vadano a Gardaland? E' possibile che con tuo figlio tu non possa fare una camminata e goderti l'alba, una mostra, un'opera

- lirica?
6. Questo lo dico soprattutto ai giovani, bacciatevi sotto la pioggia piangendo e senza ombrello. Una sera ho visto due ragazzini in mezzo alla strada, pioveva, che Dio la mandava, e loro abbracciati.... Che meraviglia... l'amore... l'amore... cieco amore...
  7. Scrivete il vostro diario! Abituatevi una volta la settimana a chiudervi in camera per scrivere quello che vi è capitato. Vi accorgete quante cose belle vi capitano durante la settimana. Perché quelle brutte le cogliete subito ma se ci fermiamo un minuto, ci renderemo conto che non esiste settimana in cui non succeda qualcosa di straordinario. Scrivetelo. Chiudetevi la porta alle spalle e proibite a tutti di entrare. Prendetevi un quarto d'ora di libertà. Spegnete tutte le luci, buttatevi a dormire nel sacco a pelo sotto il letto, non sopra il letto, sotto il letto. Queste piccole avventure creano poesia anche in casa. Vostro figlio vi dirà: mamma sei diventata matta? E risponderete: sì son diventata matta! Sarà poi lui a porre la domanda: ma perché mia madre si chiude per mezz'ora, si mette a scrivere? Non cena e si butta sotto il letto?. Poi la mattina si alza in pigiama e non si lava neppure la faccia? Sarà più educativa questa chiacchierata che una seduta di psicoterapia.
  8. Scarabocchia qualche fumetto e raccontati una favola.
  9. Noi siamo fatti di acqua. Impariamo a tuffarci e a lasciarci accarezzare dall'acqua. Quando faccio i battesimi mi godo immergere tutto il bambino, nudo, e segnarlo con il segno della "croce bagnata"
  10. Non mollate e createvi dei nemici. Dobbiamo creare le minoranze ricordatevi!!!! Non solo politiche, ma minoranze culturali. E non c'è mica bisogno neanche di urlare, ma crearsi dei nemici dal punto di vista culturale è fare cultura, è cambiamento del mondo. Cristo è stato il più grande rivoluzionario con 12 apostoli. Dico 12!
  11. Canta sotto la doccia la tua canzone preferita. Fate come i vostri figli, come i miei disperati. Quando sono sotto la doccia fanno di tutto. Dopo le partite.... Quando perdono perché hanno perso, quando vincono perché hanno vinto...
  12. Poi adorare, e ve lo dice un prete, il vostro corpo, adoratelo nel modo giusto perché così saprete avvicinarvi bene al corpo degli altri, sani o malati che siano. Noi abbiamo 86 miliardi di neuroni solo nel cervello. Il rapporto con il corpo, soprattutto voi che dovete lavorare con il corpo degli altri, è un rapporto necessario, ed è anche un rimettere a posto una dottrina sbagliata a causa nostra, perché abbiamo diviso il corpo dall'anima. E' assurdo. Noi siamo un insieme, meraviglioso e miracoloso, siamo una cosa sola. Scusate se cito il Padreterno. Quando andiamo a messa non mangiamo mica l'anima di Cristo. Il prete dice: il corpo di Cristo. Si è fatto corpo! Padre e madre, uomo o donna, quando si mettono insieme creano unità, quella unità che ha permesso a noi di essere qui vivi.
  13. La bellezza e la verità sono la stessa cosa, noi invece abbiamo distinto la bellezza dalla verità. Non esiste una bellezza giusta o sbagliata, esiste una visione nostra.
  14. Fermatevi a guardare un fiore. Un proverbio dice che una stella in cielo vale quanto una viola in terra. Amate i fiori. Dicono che i fiori emanano musica, i fiori rendono colorati anche noi che li ammiriamo.
  15. La tristezza, la malinconia e la solitudine accettala non farne un dramma. Se una mattina ti alzi e sei triste, non farne un dramma. Fa parte della vita... accetta.. io qualche sera chiudo la porta se penso che ho 87 anni mi rattristo. Quando invece me ne frego sono lieto e pacifico. Perché è quello lassù che decide.
  16. La solitudine secondo Card. Martini è una virtù. Viviamola come momento di meditazione, di revisione di noi stessi, di contemplazione. La solitudine va insegnata anche ai giovani che non sanno più stare da soli. Noi abbiamo all'Isola d'Elba una comunità sperimentale. Poiché abbiamo casi particolari dobbiamo trovare modalità per rendere regolare l'irregolare. Alcuni nell'irregolarità si salvano, nella regolarità li perderemo. Alcuni di questi ragazzi si spaventano del silenzio del mare. Usiamo spesso una barca. In mezzo al mare di notte ascoltiamo il silenzio. I nostri ragazzi non sanno stare nel silenzio, si spaventano. Forse neanche noi sappiamo accogliere il silenzio. Il silenzio profondo è una cosa che non conosciamo più. In casa nostra non c'è più silenzio. In questa società è sparito il silenzio.
  17. Non fate i bacchettoni. Quella volta che andate in chiesa, se pregate fatelo sul serio. Anche se è una volta ogni vent'anni non me ne frega niente. Basta una volta per incontrare il Padreterno. A chi lo incontra ogni domenica ci credo poco.
  18. Chi vive per gli altri non ha tempo di pensare al tempo e sarà sempre giovane perché gli altri sono il nostro tempo. Io che ho l'età che ho vivo sereno perché il mio tempo è quello dei miei ragazzi. Ne ho più di mille in tutte le strutture e loro sono il mio tempo!
  19. Anche davanti a chi ha le ore contate i minuti contati, date tutto voi stessi, dimenticatevi del tempo. Ù
  20. Il Padreterno non ci ha fatti per il tempo, perché il corpo muore ma l'anima non muore mai come l'amore.
  21. Non sentitevi superiori a nessuno: create gruppo!
- *Si ringrazia la rivista Arezzo Salute (anno 3- numero 2 luglio 2016) per la concessione dell'articolo.*

# Norme editoriali

Il Cesalpino pubblica i lavori inediti ed originali, di carattere medico scientifico. La rivista ha una periodicità quadrimestrale.

- I lavori devono essere indirizzati a: Redazione "Il Cesalpino" c/o Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo  
Viale Giotto 134 - 52100 Arezzo  
Tel 0575 22724 Fax 0575 300758  
Oppure via mail a:  
**redazionecesalpino@gmail.com**

- Le relazioni dovranno essere scritte in programma Word con massimo di 4/5 pagine comprese tabelle, grafici e fotografie. Inoltre la stesura del testo deve essere conforme a quella abituale dei lavori scientifici: introduzione materiali o casistica, metodologia, risultati e conclusioni.

Il lavoro deve iniziare con il seguente ordine:

- titolo
- autore (nome cognome, titolo accademico e sede di lavoro) indicando, per chi lo ritenesse opportuno, l'indirizzo, mail a cui inviare la corrispondenza
- riassunto (breve testo introduttivo circa 10 righe)
- parole chiave (non superare le sei parole)
- testo (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.
- bibliografia (le citazioni bibliografiche vanno riportate nel testo in apice<sup>1</sup> o tra parentesi<sup>(1)</sup> con corrispettivo riferimento alla bibliografia scritta in fondo all'articolo, per un massimo di 15 chiamate).

Per gli articoli di Riviste devono essere riportati il cognome e l'iniziale del nome degli Autori, il titolo del lavoro, la Rivista, il numero, le pagine e l'anno di pubblicazione: es: De Bac C, Stroffolini T, Gaeta GB, Taliani G, Giusti G. Pathogenetic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma. A multicenter italian study. *Hepatol* 1994; 20:1225-1230. Nel caso di libri devono essere citati gli Autori, il titolo, l'edizione,

l'editore, la città, l'anno. Per gli articoli su Internet dovrà essere indicato il sito. I lavori non ancora pubblicati possono essere segnalati con la dizione "in stampa" tra parentesi.

- tabelle, grafici, fotografie devono comprendere le relative didascalie e indicazione di inserimento nell'ambito del lavoro. Ove è possibile, inviare le fotografie ad alta definizione.
- Gli Autori sono tenuti a restituire le bozze corrette nel più breve tempo possibile. Le bozze saranno inviate all'autore (INDICARE mail). Ogni Autore è comunque tenuto a indicare il proprio recapito postale ove poter spedire una copia della rivista pubblicata.
- I lavori accettati sono pubblicati gratuitamente. Sono, invece a carico degli Autori, la spesa per la spedizione. La richiesta di estratti va fatta direttamente a:

**redazionecesalpino@gmail.com**

- Il Comitato di Redazione, sentito eventualmente il parere degli esperti, accetta i lavori a suo insindacabile giudizio e si riserva di chiedere agli Autori eventuali modifiche al testo e del materiale iconografico. I lavori verranno distribuiti, in rapporto alle intrinseche peculiarità, nelle diverse rubriche in cui si articola la Rivista (ricerche cliniche, casistica clinica, aggiornamento, ecc.).
- La redazione si riserva direttamente la correzione delle bozze quando particolari esigenze editoriali lo rendano necessario.
- I lavori non accettati e gli originali delle illustrazioni pubblicate non vengono restituiti. La proprietà dei lavori pubblicati è riservata e vietata la riproduzione anche parziale degli articoli e delle illustrazioni non autorizzate dall'Editore.
- È prevista, inoltre, una sezione "news": pertanto coloro che vorranno comunicare l'organizzazione di Congressi o altre informazioni di interesse per i colleghi, potranno inviarle alla redazione che, compatibilmente con i tempi di pubblicazione, provvederà ad inserirle.

