



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

Marzo 2019 numero 47

IL CESALPINO

- **Neuroscienze**
- **Appropriatezza in medicina**
- **Ambiente e Salute**
- **Esperienze dal territorio**
- **Opinioni scientifiche a confronto**

Editoriale

- 2 ■ Lorenzo Droandi

Neuroscienze

- 3 ■ **La materia dell'anima: decifrare la mappa delle connessioni cerebrali per capire chi siamo**
A. Rossi
- 7 ■ **Il Bello tra Natura e Cultura. La lezione della Neuroestetica**
E. Grassi
- 12 ■ **Rilievi Epidemiologici dei Tumori del Sistema Nervoso Centrale nella Provincia di Arezzo (anni 2014-2017)**
E. Mileo, B. Batani, S. Bracarda, B. Carangelo, G. Cuneo, G. Di Pietro, M. Guadagni, G. Linoli, G. Oliveri, P. Pernici, E. Venturini, A. Bianchi

Appropriatezza in medicina

- 16 ■ **Vera e falsa prevenzione: gli screening e i pericoli della sovradiagnosi**
A. Bonaldi
- 20 ■ **Medicina Narrativa e Prevenzione Quaternaria**
D. Sghedoni, A. Donzelli

Ambiente e salute

- 24 ■ **Esposizione cronica a pesticidi, genotossicità e rischi per la salute: ruolo chiave dei sistemi di riparazione del DNA**
R. Alleva, M. Tomasetti
- 29 ■ **Effetti del glifosato sui mammiferi e gli esseri umani**
P.M. Bianco, S. D. Aspriello, V. Bellucci, C. Jacomini, C. Rubini, R. Tamburro
- 36 ■ **Lo stato di salute delle popolazioni residenti nella Provincia di Chieti: analisi di base dei pazienti ricoverati nel periodo 2005-2014 per approfondimenti ecologici**
F. Vitullo, P. Zambon, K. Di Biagio

Esperienze dal territorio

- 40 ■ **Analisi della gestione delle malattie psichiatriche negli studi della Medicina Generale.**
M. Grifagni, E. Savianu, A. Bussotti

Opinioni scientifiche a confronto

- 43 ■ **Sperimentazione animale e tecniche innovative: è necessario spostare l'attenzione dal topo all'uomo**
M.C. Digiacomo

Tesi di neolaureati e neospecializzati

IL CESALPINO

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

Marzo 2019

anno 19 - numero 47

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

Presidente Ordine dei Medici Arezzo: Lorenzo Droandi

Direttore responsabile: Roberto Romizi

Coordinatore Redazionale: Amedeo Bianchi

Comitato Redazionale:

Borghesi Simona, Cinelli Alberto, Falsini Giovanni, Felici Massimo, Linoli Giovanni, Nicoletta Martini, Nassi Rossella, Parca Gino, Pavani Raffaella, Raspini Giovacchino, Sasdelli Mauro.

Comitato Scientifico e Revisori

Ambiente e salute: Bianchi Fabrizio, Di Ciaula Agostino, Maurello Maria Teresa, Sallese Domenico.

Appropriatezza in medicina: Bonaldi Antonio, Donzelli Alberto, Falsini Giovanni, Parca Gino, Vernerio Sandra.

Altri lavori scientifici: Borghesi Simona, Cinelli Alberto, Cucchiini Alberto, Felici Massimo, Linoli Giovanni, Martini Nicoletta, Nassi Rossella, Pavani Raffaella, Raspini Giovacchino, Sasdelli Mauro.

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.

Editoriale

LORENZO DROANDI

Presidente Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Cari Amici,

è con grande piacere che scrivo questo editoriale. Si tratta infatti dell'apertura del primo numero di questo anno 2019, e del primo numero del Cesalpino che può essere consultato nella banca dati EBSCO.

Per il nostro Ordine, per il Consiglio Direttivo e per i Comitati di Redazione e Scientifico la fruibilità della rivista tramite una delle banche dati più diffuse al mondo rappresenta motivo di grande orgoglio, e dimostra la bontà del lavoro svolto in questi anni per far crescere l'iniziativa editoriale dell'Ente.

Desidero dunque rivolgere un ringraziamento, forse dovuto ma sicuramente sincero e sentito, al Past President Dr. Raffaele Festa che fortissimamente volle e si spese per riacquisire la testata dall'allora USL 8 di Arezzo e riportarla nel naturale alveo della comunità medica aretina.

Analogo, sincero e sentito ringraziamento va a tutti i Colleghi ed ai Collaboratori che negli anni hanno lavorato intensamente e talmente bene da raggiungere questo importante risultato. Mi astengo dal farne un elenco perché certamente dimenticherei qualcuno e non potrei perdonarmelo. Si tratta infatti di un lavoro che va avanti da almeno tre lustri, ed ha visto alternarsi numerose persone le quali, siano ancora in attività o si godano la meritata pensione, hanno messo in quello che facevano tanta passione e, vorrei dire, tanto amore che non sarebbe giusto non citarli.

Grazie a tutti, da parte di tutta la comunità medica aretina.

Piuttosto, speriamo che si tratti solo di un inizio: per ora il Cesalpino è rivista fruibile in EBSCO; dobbiamo lavorare affinché esso diventi pubblicazione di grande rilievo internazionale, in grado di dare lustro alla banca dati che la ospita.

La materia dell'anima: decifrare la mappa delle connessioni cerebrali per capire chi siamo

The matter of the soul: deciphering the map of brain connections to understand who we are

Riassunto

Comprendere il cervello umano in condizioni di salute e di malattia rappresenta una grande sfida scientifica per il XXI secolo e oltre. Dopo una breve panoramica storica, questo articolo si concentra sul progetto Human Connectome. Esso si prefigge di fornire una raccolta ineguagliabile di dati neurali, un'interfaccia per navigare graficamente questi dati e l'opportunità di raggiungere conclusioni mai realizzate prima sul cervello umano vivente. Gli ultimi anni hanno visto entusiasmanti progressi verso questo affascinante obiettivo, benché raggiungere una completa comprensione di come funziona esattamente il cervello umano e cosa avviene nei vari disturbi neurologici implica uno sforzo enormemente impegnativo. Tuttavia, già oggi possibile navigare nel cervello e volare attraverso i principali percorsi cerebrali, inclusi quelli che coinvolgono i nostri processi cognitivi.

Parole chiave: neuroni, connettività cerebrale, funzioni cognitive

Abstract

Understanding the human brain in health and disease represents a grand scientific challenge for the 21st century and beyond. After a brief historical overview, this article focuses on the Human Connectome Project. It aims to provide an unparalleled compilation of neural data, an interface to graphically navigate this data and the opportunity to achieve never before realized conclusions about the living human brain. Recent years have seen exciting progress in addressing this fascinating objective, but achieving a deeper understanding of exactly how the human brain functions and what goes awry in various disorders remains a profoundly demanding endeavor. Nevertheless, it is now possible to navigate the brain and fly

through major brain pathways even those involving our cognitive processes.

Key words: *neurones, brain connectivity, mental functions*

■ Ogni viaggio inizia con il primo passo

Il primo passo fu vedere i neuroni. Oggi diamo per scontato che il sistema nervoso sia composto da neuroni. Ma fu solo nella seconda metà dell'ottocento che grazie all'evoluzione del microscopio di Leeuwenhoek, inventato circa un secolo prima, e al metodo speciale di colorazione del cervello inventato da Camillo Golgi che furono dimostrati i neuroni. Trent'anni dopo fu scoperto che i neuroni trasferiscono i messaggi discernendo molecole; erano state scoperte le sinapsi. Ma in cosa consistevano i messaggi che i neuroni generavano e trasmettevano? Già alla fine dell'ottocento era stato ipotizzato che è il propagarsi della corrente elettrica

ALESSANDRO ROSSI

Professore ordinario di Neurologia
Direttore del Dipartimento di Scienze Neurologiche e Neurosensoriali Università di Siena

Per corrispondenza:
alessandro.rossi@unisi.it

**NEUROLOGIA E PSICHIATRIA
UN LINK PER IL FUTURO**

PROGRAMMA

Sette
Enrico Desideri, Direttore Generale
Simona Dei, Direttore Sanitario
Valterio Giovannini, Direttore generale AUSL
Massimo Galli, Direttore Presidio San Donato
Antonella Valleri, Direttore Z/D Arezzo

moderato: Leonardo Bolognese - Giuseppe Cantatore

10.45 La Materia dell'anima: il Connettome
Alessandro Rossi

11.30 Verso una neurobiologia della libertà
Pietro Pietros

12.15 Il cervello incantato: arte, bellezza e neuroscienze
Enrico Grassi

Brindisi di salute
per Annibale Bianchi e Gianpiero Cesari

23 aprile 2018
AUDITORIUM
OSPEDALE SAN DONATO
AREZZO, VIA PIETRO RENZI, 2

NEUROLOGIA E PSICHIATRIA
UN LINK PER IL FUTURO

associata al potenziale d'azione che permette all'informazione di scorrere lungo le fibre nervose. Ma fu solo con l'avvento degli strumenti elettronici, quali amplificatori e l'oscillografo a raggi catodici, che divennero disponibili dopo la prima guerra mondiale, che fu definito con precisione il potenziale di azione, rivoluzionando la struttura concettuale dell'elettrofisiologia. La comprensione delle proprietà elettrofisiche della membrana dei neuroni fu perfezionata negli anni '50. Da allora le neuroscienze hanno svelato le straordinarie caratteristiche strutturali, morfologiche e funzionali di queste cellule. Sappiamo che i neuroni generano complesse sequenze di segnali elettrochimici e che questa complessità è in funzione della complessità dei contatti sinaptici che ricevono da altri neuroni. Abbiamo acquisito informazioni dettagliate sulla plasticità sinaptica e abbiamo recentemente appreso che i neuroni hanno una loro plasticità intrinseca, sono cioè capaci di auto-adattarsi funzionalmente. I neuroni sono quindi formidabili strumenti d'integrazione e trasmissione delle informazioni, strutturati per interagire con altri neuroni ed auto-adattarsi. Ma la conoscenza delle proprietà di questi singoli elementi non ci aiuta a comprendere l'intero sistema, cioè il cervello. Ogni neurone ci potrà parlare solo di se' stesso. Non potrà parlarci dei principi che governano il funzionamento del cervello.

■ Dai neuroni alle rete delle loro connessioni: The Human Connectome Project

Il nostro cervello possiede circa 100 miliardi di neuroni che comunicano tra loro tramite una rete di 100.000 miliardi di connessioni nervose. Per capire il cervello, il più complesso dei sistemi dell'universo conosciuto, è necessaria la conoscenza non solo dei componenti elementari (i neuroni) ma anche dei modi nei quali questi componenti interagiscono e delle proprietà che emergono dalle loro interazioni. Senza capire come e dove i neuroni interagiscono e le proprietà che emergono dalle loro interazioni, continueremo ad accumulare dettagli senza la possibilità di dare un significato a tutte le conoscenze che in poco più di un secolo le neuroscienze hanno acquisito: occorre identificare il legame che manca tra l'attività dei singoli neuroni e il funzionamento dell'intero cervello. Questo legame probabilmente risiede nell'organizzazione della rete di connessioni neuronali attraverso le quali viaggiano le informazioni tra i neuroni. E' su questo presupposto che nel 2010 nasce "The Human Connectome Project" il più ambizioso progetto che l'uomo abbia mai intrapreso e sul quale stanno lavorando consorzi di Università statunitensi ed europee: The Human Connectome Project aims to provide an unparalleled compilation of neural data, an interface to graphically navigate this data and the opportunity to achieve never before realized conclusions about the living human brain¹ Per avere un'immagine mentale del nostro "connettoma" (cioè della mappa del cervello costituito da una rete di neuroni) possiamo pensare alle mappe di volo illustrate delle riviste delle compagnie aeree e sostituire ogni

città con un neurone e ogni volo con una connessione tra i neuroni. Poi è necessario ridimensionare la mappa, includendo 100 miliardi di città e 10.000 voli per città.

■ L'ipotesi è che noi siamo le nostre connessioni

Le nostre connessioni sono uniche e contengono un'enorme quantità di informazioni che comprendono la nostra memoria, la personalità ed ogni aspetto della nostra identità². Il primo fondamentale risultato a sostegno di questa ipotesi era stato ottenuto nel 1986 dal team di Sidney Brenner (Premio Nobel nel 2002) che dopo 12 anni di lavoro pubblicò la mappa completa delle connessioni del *Caenorhabditis elegans*. La ricostruzione della struttura nervosa di questo Nematode (solo 302 neuroni con 7000 connessioni) cioè del suo "diagramma di cablaggio", ha consentito di capire il suo comportamento. Un progetto chiamato "OpenWorm project" ha replicato la rete di connessioni neuronali del *C. elegans* in un software che gestisce un robot. Senza alcuna istruzione programmata e usando solamente la rete di connessioni che replica il sistema nervoso del nematode, il robot si muove simulando il *C. elegans*. E' questo solo un esempio suggestivo a conferma che il cablaggio dei neuroni è un fattore cruciale per le proprietà complessive del sistema nervoso. Numerosi risultati scientifici ottenuti sia in modelli animali che nell'uomo (in quest'ultimo principalmente con tecniche di neuroimmagini avanzate) hanno confermato le aspettative teoriche: l'organizzazione delle connessioni cerebrali è fondamentale nel condizionare le prestazioni funzionali del cervello^{3,4}.

■ Le connessioni dei nostri processi cognitivi: la materia della mente

Le nostre funzioni cognitive comprendono tutti i processi, della sfera decisionale ed emotiva, che ci permettono di avere consapevolezza e conoscenza del mondo esterno. Tra questi processi accenneremo qui all'intelligenza: una generale funzione mentale che comporta la capacità di ragionare, pianificare, risolvere problemi, pensare in maniera astratta, comprendere idee complesse, apprendere rapidamente e apprendere dall'esperienza. Essa quindi riflette la capacità di capire ciò che ci circonda e attribuirgli un significato.

L'intelligenza non è più problema filosofico o semantico ma è un problema scientifico. Le acquisizioni sulla neurobiologia dell'intelligenza e sui domini cognitivi che ne sono alla base, sono una conquista ma anche una sfida sia per la medicina (per una vasta gamma di malattie neurologiche degenerative) che, più in generale, per la società. Basti considerare che i miglioramenti in sanità, lo sviluppo medico ed economico assicurano una crescente aspettativa di vita, realizzando una nuova fase dell'esistenza chiamata "the golden age". Il National Institute of Aging ha stimato che l'età dell'oro, dagli attuali 500 milioni di ultra 65enni, includerà 1 miliardo di persone nel 2030⁵. Proteggere l'autosuffi-

cienza e il benessere di questa parte crescente di popolazione significa anche investire per capire e prevenire il deterioramento cognitivo. Sappiamo che i neuroni e loro interconnessioni non hanno una sopravvivenza programmata e che quindi il deterioramento cognitivo non è una conseguenza ineluttabile dell'invecchiamento. E' stato, infatti, dimostrato sperimentalmente che il cervello dei mammiferi può mantenersi efficiente per almeno per il doppio degli anni corrispondenti alla vita media della specie. Come già accennato sopra, l'intelligenza non è solo apprendimento, ma piuttosto riflette la capacità più ampia e profonda di comprendere ciò che ci circonda, dare un valore alle cose che accadono, capire cosa fare di fronte ad una circostanza imprevista. Per fare questo occorrono strumenti (cioè funzioni o domini cognitivi) quali l'attenzione e la memoria, percezione e abilità visuomotorie capacità di ragionare, pianificare, risolvere problemi, pensare in maniera astratta, comprendere idee complesse, imparare velocemente e imparare dall'esperienza. Le attuali neuro-tecnologie hanno consentito di affacciarsi sulle connessioni cerebrali responsabili dei processi alla base dell'intelligenza umana.

Recenti studi sulla connettività cerebrale in adulti sani hanno dimostrato che il cervello umano risponde alle regole generali che governano i sistemi complessi organizzati in rete. Questi studi, condotti alla ricerca delle caratteristiche organizzative che possano giustificare le differenze dei livelli d'intelligenza in una popolazione di soggetti adulti, hanno correlato la connettività funzionale in una popolazione di adulti sani con le misure di intelligenza ottenute mediante applicazione di tests psicometrici. E' stato dimostrato che i livelli d'intelligenza sono fortemente correlati con la capacità di trasferire informazioni tra aree cerebrali distanti tra loro (lobi prefrontali,ippocampo, polo temporale e giro postcentrale) utilizzando connessioni deboli⁶. Il termine debole non significa che queste strutture cerebrali comunichino debolmente ma piuttosto che comunicano in maniera "flessibile". Le connessioni forti permettono di "tenere insieme" i sotto-sistemi dell'organizzazione ma sono le connessioni deboli a conferire flessibilità alle loro interazioni. Questo ha smentito l'ipotesi classica che "stronger is better" e che ha condizionato l'attenzione delle neuroscienze quasi esclusivamente verso le connessioni forti e stabili. In realtà, una rete di connessioni, comunque sia considerata, è fondamentalmente un insieme di legami ed è evidente che in ogni analisi di rete assumono rilevanza la forza dei legami tra gli elementi. Per chiarire quest'aspetto possiamo utilizzare l'esempio di una rete sociale. I legami forti tendono a portare a una progressiva chiusura e frammentazione della rete. Infatti, se il gruppo (una frazione di rete) è costituito dai soli legami forti, cioè da persone altamente interconnesse, l'informazione tende a diventare "ridondante", ovvero le informazioni circolanti rischiano di essere sempre le stesse. Con l'inserimento di legami deboli (il gruppo instaura relazioni con individui esterni a esso) le informazioni cambiano, sono sempre nuove e consentono al gruppo di avere il vantaggio di maggiori

notizie sul cambiamento ambientale, maggiore tasso di innovazione e maggiore possibilità di instaurare legami con soggetti sempre nuovi. Paradossalmente sono le connessioni deboli, con le loro dinamiche proprietà, a garantire stabilità e resilienza al gruppo. Il gruppo avrà infatti una maggiore capacità di resistere a perturbazioni provenienti dall'ambiente esterno o interno. L'organizzazione dei sottosistemi cerebrali responsabili dell'intelligenza rispondono a questo principio. Ciò è vero anche per quella proprietà definita resilienza cerebrale. Uno studio condotto su 102 soggetti sani (studio di simulazione con specifici modelli matematici in grado di stimare il livello di alterazione funzionale prodotta da una lesione in funzione della specifica organizzazione funzionale rilevata con studi di risonanza magnetica avanzata in quel soggetto) ha dimostrato che gli effetti di una stessa lesione cerebrale sono significativamente inferiori nei soggetti con maggiore intelligenza e quindi con maggiori connessioni deboli, rispetto a quelli con media o bassa intelligenza^{6,7}. Questa relazione è presente a tutte le età, con una maggiore resilienza dei soggetti in età avanzata con un quoziente d'intelligenza più elevato. Evolutivamente è plausibile che l'intelligenza possa essere un tratto premiante connesso anche alla longevità.

Individuata la rete e i nodi (cioè le strutture e le loro interconnessioni) il passo successivo è stato quello di decodificare il "linguaggio" con il quale le strutture sopracitate comunicano. E' stato dimostrato che la rete di connessioni cerebrali coinvolta nei processi cognitivi utilizza fisiologicamente un codice di frequenza di oscillazione compreso tra 30 ai 42 Hz. Questo ha aperto la possibilità di condizionare la comunicazione neuronale (cioè di trascinare: entrainment) mediante una stimolazione elettrica a 35 Hz di bassissimo voltaggio applicata attraverso lo scalpo in corrispondenza del giro frontale medio sinistro della corteccia cerebrale^{8,9}. Questi esperimenti hanno dimostrato un significativo incremento delle capacità logico- astrattive dei soggetti. Questo potenziamento avveniva perché lo stimolo elettrico condizionante favoriva la velocità di analisi delle informazioni fornite al soggetto. In realtà, in un contesto nel quale il rapporto tra informazioni a disposizione e numero di ipotesi da rifiutare in una stessa unità di tempo è cruciale, la velocità di analisi diventa l'elemento vincente. Il soggetto può cioè analizzare più ipotesi nella stessa unità di tempo e aumentare quindi la sua probabilità di individuare la soluzione corretta. E' importante sottolineare che questo potenziamento riguardava la componente che viene definita "intelligenza fluida", misurata utilizzando le matrici di Raven che sono lo strumento internazionalmente accettato e condiviso per la specifica analisi di questo tipo di intelligenza. Essa, diversamente dall'intelligenza cristallizzata (legata all'esperienza e all'apprendimento), è considerata una capacità innata, legata sostanzialmente da caratteristiche ereditate geneticamente e non modificabile nell'adulto. Questi risultati non negano che essa sia una proprietà innata ma negano che essa sia immutabile. Esiste, infatti, la possibilità di utilizzare me-

glio, in maniera più efficiente ed efficace, le strutture cerebrali alla base delle nostre innate capacità logico- astrattive. Possediamo quindi una “riserva cognitiva” da sfruttare per risolvere quei problemi che richiedono la capacità di andare oltre l’esperienza, utilizzando in maniera nuova ed efficiente le informazioni. Forse è anche in questo che si è giocata la partita della nostra storia evolutiva degli ultimi 4 milioni di anni e che si giocherà la partita del futuro.

L’intelligenza è una delle funzioni superiori classicamente considerata un attributo della mente. Questo termine, che sfugge a ogni definizione, è tanto usato quanto vago nel suo significato. La mente è spesso identificata con tutto ciò che è spirito, spostando così il problema da una definizione vaga a una altrettanto vaga. Come ho cercato di illustrare, la ricerca attuale studia questi “attributi della mente” facendone emergere le basi funzionali e anatomiche, in maniera del tutto analoga a quanto accade per i meccanismi di programmazione e controllo dei nostri movimenti. L’utilizzo di astrazioni concettuali per categorizzare funzioni che emergono dal funzionamento del cervello rischia una loro collocazione ad di fuori di esso. La mia convinzione è che tutto ciò che ci riguarda è contenuto all’interno del cervello, all’interno della nostra specifica architettura delle nostre connessioni cerebrali.

Bibliografia

1. Van Essen DC, Glasser MF The Human Connectome Project: Progress and Prospects. . Cerebrum: the Dana Forum on Brain Science. 2016; 2016:cer-10-16.)
2. Connectome: How the Brain’s Wiring Makes Us Who We Are. Sebastian Seung. Publisher: Houghton Mifflin Harcourt (7 Feb. 2012)
3. Gang Yan, Petra E. Vértes, Emma K. Towlson, Yee Lian Chew, Denise S. Walker, William R. Schafer and Albert-László Barabási. Network control principles predict neuron function in the *Caenorhabditis elegans* connectome.. Nature. 2017; 550: 519–523.
4. Michael W. Reimann, James G. King, Eilif B. Muller, Srikanth Ramaswamy, and Henry Markram. An algorithm to predict the connectome of neural microcircuits.. Comput Neurosci. 2015; 9: 120.
5. Tatti E, Rossi S, Innocenti I, Rossi A, Santarnecchi E. Non-invasive brain stimulation of the aging brain: State of the art and future perspectives.. Ageing Res Rev. 2016;29:66-89. Review.
6. Santarnecchi E, Rossi S, Rossi A. The smarter, the stronger: intelligence level correlates with brain resilience to systematic insults. Cortex. 2015;64:293-309.
7. Santarnecchi E, Tatti E, Rossi S, Serino V, Rossi A. Intelligence-related differences in the asymmetry of spontaneous cerebral activity. Hum Brain Mapp. 2015 Sep;36(9):3586-602.
8. E.Santarnecchi, N.R. Polizzotto, M. Godone, F. Giovannelli, M. Feurra, L. Matzen, A. Rossi, S. Rossi. Frequency-Dependent Enhancement of Fluid Intelligence Induced by Transcranial Oscillatory Potentials. Current Biology V. 23, 2013, Pages 1449-1453
9. E.Santarnecchi,T.Muller,S. Rossi, Rossia.A, Sarkarc N.R., Polizzotto DA.Rossia, R.C.Kadoshc. Individual differences and specificity of prefrontal gamma frequency-tACS on fluid intelligence capabilities. Cortex. V. 75, 2016, Pages 33-43.

Il Bello tra Natura e Cultura. La lezione della Neuroestetica

The science of beauty

Riassunto

In questo lavoro si tenterà di rispondere alla domanda: dove è la bellezza? E' nel mondo o nell'occhio (e soprattutto nel cervello) di chi guarda? Un complesso sistema neurale costituito dai circuiti per la ricompensa, per la codifica delle emozioni insieme al default mode network è alla base della nostra esperienza estetica. I dati del neuroimaging oggi indicano che il cervello ha delle strutture che riconoscono la bellezza in quanto tale, al di là delle sue varie estrinsecazioni artistiche, suggerendo così l'esistenza di una bellezza oggettiva che può essere studiata con metodi scientifici.

Parole chiave: bellezza, cervello, neuroestetica, neuroimaging, matematica.

Abstract

Aesthetic expressions may give us insight not just into aesthetics but also into the dynamic interrelations of neural process. Neural systems for emotion, reward and default mode network work together to enact our aesthetic experience. Through this neural architecture we can extract pleasure from the extraordinary and variable aspects of our aesthetic life. But why should we feel beauty across the different forms of art? But the first question about the relationship between beauty and the brain is: where is beauty? Is it in the world or in our heads?

Key words: beauty, neuroaesthetics, brain, art, maths, neuroimaging

■ Il piacere del bello tra filosofia e (neuro)-scienza

Il piacere del bello è sempre qualcosa di più di una semplice affermazione dei sensi. Esso si configura come una per-

cezione sensibile con modulazioni cognitive, coinvolgimenti affettivi e conseguenze comportamentali pratiche. In molte lingue il concetto di bellezza non rappresenta solamente la caratteristica centrale di una valutazione estetica, ma contiene già in sé una qualità sensibile positiva. Indipendentemente da cosa possa stabilirla in modo oggettivo, la percezione della bellezza dispone di una dimensione affettiva che viene avvertita soggettivamente come piacere estetico. Per questo la bellezza possiede una forza che conduce all'azione: la bellezza risveglia il desiderio e quindi un comportamento volto all'avvicinamento.

Questa qualità sensibile positiva contenuta nel bello non proviene esclusivamente dalle caratteristiche dell'oggetto in analisi ma in buona parte proviene proprio dal soggetto impegnato nel giudizio estetico; per questo Immanuel Kant nella "Critique of Judgment" introduce la distinzione tra giudizio determinante e giudizio riflettente.

Quando dico che qualcosa è bello, "bello" non determina l'oggetto ma si limita a riflettere un sentimento di piacere (oggi, in neuroscienze diremmo una manifestazione del circuito del reward) che è provato da chi formula il giudizio. Nel proseguo di questo capitolo vedremo come queste affermazioni teoriche trovino un preciso riscontro nelle ricerche sulle basi neurobiologiche di quella che può essere definita come "mente estetica" che rappresenta altresì uno dei principali e più affascinanti oggetti di studio della Neuroestetica.

Qualsiasi nostra esperienza, conoscitiva, sociale, amorosa, religiosa, politica, artistica passa attraverso un'attivazione di specifiche aree cerebrali.

Oggi grazie alle tecnologie del neuroimaging è possibile visualizzare quali zone del cervello si attivano o si disattivano quando un soggetto è esposto

ENRICO GRASSI

Coordinatore nazionale gruppo di ricerca di Neuroestetica della SNO (Società dei Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologi degli Ospedali Italiani).
U.O. Neurologia - Ospedale di Prato.

Per corrispondenza:
grassienrico1968@gmail.com

ad una qualche attività di quelle sopra esposte. Anche l'esperienza estetica è soggetta alle leggi che regolano le attività cerebrali e le strutture nervose coinvolte e quindi l'arte può essere considerata come un'estensione della funzione del cervello.

Tradizionalmente, l'arte è stata associata alla bellezza ma da quando Marcel Duchamp presentò a una mostra d'arte il suo orinatoio, che eufemisticamente chiamò "La Fontana" si riconosce che perché qualcosa sia considerata un'opera d'arte non è necessario che sia percepita come bella.

E' stata l'avanguardia novecentesca a togliere il terreno sotto i piedi ad ogni teoria della bellezza perché l'avanguardia ha fatto del rifiuto del bello, della ricerca dello shock, dello schiaffo al gusto pubblico la propria bandiera. Nel 2003 Arthur Coleman Danto, uno dei filosofi contemporanei più influenti su questi temi, ha parlato di "The abuse of beauty", rivendicando la fine di quella concezione-prevalente dal XVIII secolo agli inizi del XX secondo la quale il carattere specifico dell'arte consisterebbe proprio nel possesso di qualcosa come la bellezza.

Negli ultimi quindici anni però parallelamente al progredire delle nostre conoscenze sulla neurobiologia della produzione e fruizione dell'opera d'arte è tornato e prepotentemente ad affacciarsi nel dibattito filosofico il problema del bello.

■ Esiste una bellezza oggettiva?

Una delle questioni più dibattute in estetica è se la bellezza possa essere definita da parametri oggettivi o se dipenda interamente da fattori soggettivi. Nonostante che i criteri soggettivi giochino un ruolo importante nelle esperienze estetiche di ciascuno, oggi sappiamo che esistono dei principi specifici con una base biologica che possono facilitare la percezione del bello.

Di fatto una venerabile tradizione del pensiero occidentale concorda nell'attribuire alla bellezza i caratteri dell'equilibrio, della proporzione della misura. Aristotele nella Poetica connetteva il bello agli ideali di grandezza e disposizione regolare tra le parti, mentre nella *Metafisica* poteva affermare: "Le supreme forme del bello sono: disposizione (tàxix), simmetria (symmetria) e il definito (tò horismènon), e le matematiche le fanno conoscere più di tutte le altre scienze".

Questa idea di ordine si irradierà in tutte le direzioni nei secoli venturi, acquistando un peso determinante in campo teorico e artistico nel Medioevo e nel Rinascimento. Dopo la fase barocca di relativo rifiuto di tale ordine, le scoperte dell'astronomia e della fisica provocano però una nuova saldatura, all'interno del modello cosmico tra verità, bontà e bellezza. Le scoperte della Neuroestetica radicano nei principi dell'organizzazione del sistema nervoso centrale le basi di tale visione.

In uno studio del gruppo di Parma¹, guidato da Giacomo Rizzolatti e Vittorio Gallese la presenza di un parametro specifico, ovvero la proporzione aurea, negli stimoli presentati ha determinato delle attivazioni cerebrali

diverse da quelle evocate dagli stimoli in cui questo parametro era stato violato (Fig.1).

■ La chiave del cambiamento tra la percezione di una scultura da "brutta" a "bella"

– il senso del bello nell'arte – sembra quindi derivare dall'attivazione congiunta di popolazioni neuronali corticali che rispondono a caratteristiche specifiche presenti nelle opere d'arte e di neuroni situati in centri di controllo emozionale.

Nel 2011 il prof. Semir Zeki², uno dei padri fondatori della Neuroestetica in una ricerca condotta presso il Wellcome Laboratory of Neurobiology dell'University College di Londra ha dimostrato che il nostro cervello dedica alla bellezza una specifica area che si attiva quando sperimentiamo il piacere di un'opera d'arte o un brano musicale (Fig. 2).

In questo studio 21 soggetti di culture ed etnie diverse hanno valutato una serie di dipinti e di brani musicali classificandoli come belli, brutti o indifferenti mentre l'attività cerebrale veniva controllata con una risonanza magnetica funzionale (fMRI). Zeki ha così scoperto che quando ascoltavano un brano o visualizzavano un quadro classificati come belli si attivava maggiormente un'area nota come field A1 della corteccia orbito-frontale mediale (mOFC). L'attività di questa parte di corteccia è direttamente correlata alla bellezza, quindi quanto più forte è l'esperienza estetica della bellezza, tanto più si attiverà quest'area. In questo modo la bellezza è quantificabile.

Questo esperimento ci dice due cose: la prima, che la bellezza è qualcosa di astratto, che esiste al di là delle sue varie manifestazioni artistiche e naturali attraverso le varie porte dei sensi (come già i filosofi ci avevano detto); la seconda, che la bellezza è quantificabile.

Lo stesso Zeki in una ricerca successiva pubblicata su *Frontiers in Human Neuroscience*³ ha voluto registrare la reazione del cervello dei matematici quando questi vedono una formula bella scoprendo che le formule belle attivano la stessa area cerebrale, la corteccia orbito-frontale, coinvolta nella fruizione di esperienze estetiche emotivamente coinvolgenti, come la visione di un'opera d'arte. Durante lo studio, è stato chiesto a sedici matematici di valutare 60 equazioni secondo una scala di giudizi, da "orribile" a "bella", trovando che tanto più l'equazione veniva giudicata bella, maggiore era l'attività del cervello nella corteccia orbito-frontale. La differenza tra la bellezza matematica e quella musicale o artistica è che la seconda può essere colta da tutti, anche dalle persone che non sono in grado di comprenderle pienamente, mentre per cogliere la bellezza matematica bisogna conoscerne il linguaggio.

■ La bellezza di un volto

I volti sono di gran lunga la più importante categoria di riconoscimento di oggetti, perché sono la via principale attraverso cui riconosciamo gli altri individui e persi-

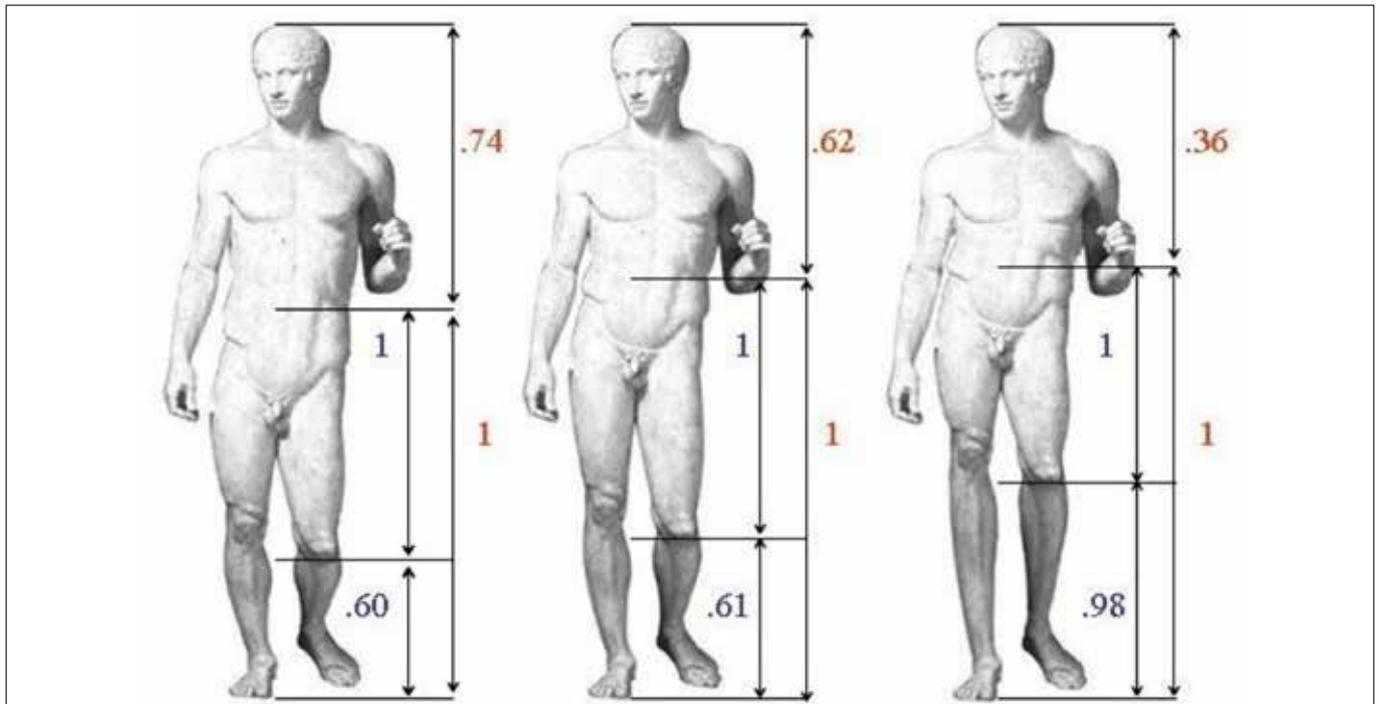


Figura 1: Il Discoforo di Policleto, databile al 460 a.C.

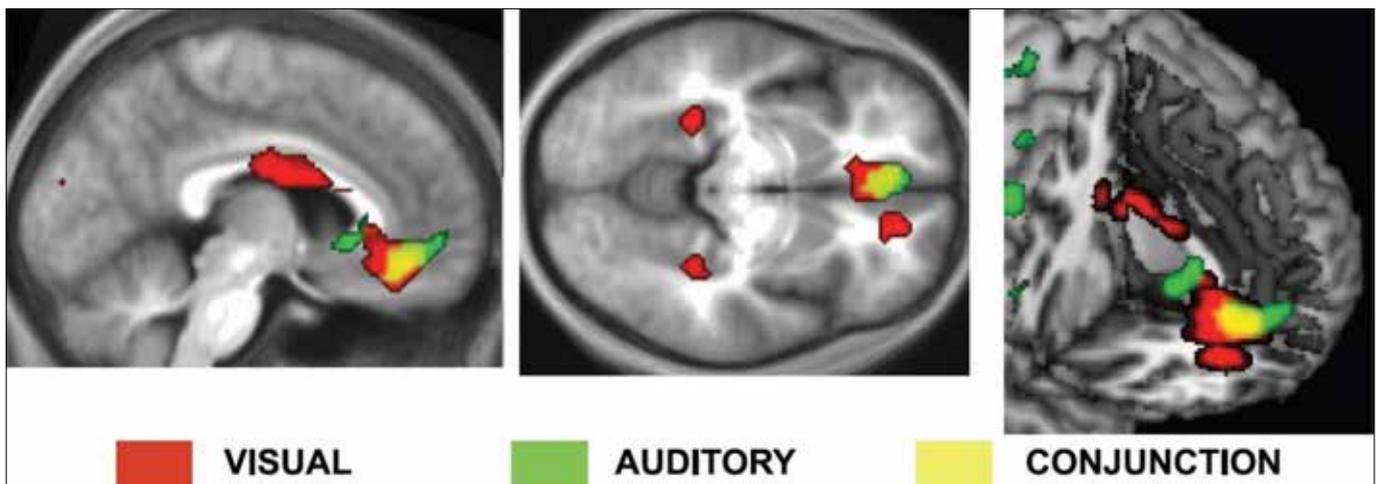


Figura 2: field A1 della corteccia orbitofrontale mediale (mOFC) in risonanza magnetica funzionale (fMRI).

no l'immagine di noi stessi. Per questo il cervello ha un raffinatissimo meccanismo per il riconoscimento dei volti, meccanismo che resiste infatti alla deformazione che avviene nelle caricature o nelle immagini a bassa risoluzione.

La morfologia facciale varia moltissimo nella popolazione umana e ciò è usato per il riconoscimento individuale. Perfino in popolazioni geneticamente molto omogenee come sono i Finnici (Fig.3) c'è una grande variabilità di caratteri (come è dimostrato dalla foto di questi 6 soldati). Al contrario si pensa che i pinguini reali non si riconoscono per tratti somatici specifici ma per distinte vocalizzazioni⁴.

L'esistenza di un sistema neurale specifico per le facce è stata suggerita da tre evidenze sperimentali:

1. una doppia dissociazione tra il riconoscimento dei volti e il riconoscimento degli oggetti;
2. l'esistenza di neuroni selettivi per le facce organizzati in aree specifiche;
3. la presenza di potenziali evento-correlati (ERP) specifici.

Un secolo fa, l'antropologo, esploratore, nonché cugino di Charles Darwin, Sir Francis Galton (a cui si deve l'invenzione dell'eugenetica, prima delle sue tragiche derive razziste) mise a punto un sistema fotografico per creare volti grazie alla fusione di più facce reali. Quando Galton produsse i primi visi ibridi fu sorpreso dal fatto che questi fossero ritenuti più belli. Questa osservazione è stata ripetuta e perfezionata utilizzando le moderne tecniche di computer grafica.

Quanto maggiore era il numero dei visi utilizzati per



Figura 3: Soldati Finnici, pinguini reali.

costruire il viso composito, tanto più questo veniva percepito come attraente; contemporaneamente nessuno dei visi reali utilizzati per creare il composito veniva giudicato più attraente del viso composito.

Molti ricercatori hanno suggerito che le caratteristiche dei volti rientranti nella media riflettono stabilità nello sviluppo e sono ottimali in termini funzionali soprattutto per la resistenza alle malattie. La normalità è quindi espressione delle qualità positive del partner⁵. Un'altra fonte di attrazione in un volto è rappresentata dalla simmetria facciale come segnale di qualità del partner (Fig.4).

L'ultimo elemento importante è il dimorfismo sessuale che aumenta con la pubertà, dove i tratti sessualmente dimorfici segnalano maturità del potenziale riproduttivo e differenti qualità del partner.

La femminilità nei volti delle donne (Fig.5) è ovviamente attraente in quanto espressione di fertilità. I volti che risultano essere più femminili rispetto alla media sono anche quelli considerati più attraenti con le seguenti caratteristiche principali: mento piccolo, zigomi alti, area del viso ridotta, labbra carnose.

Rispetto alla femminilità i tratti più maschili hanno un effetto minore sull'attrazione dei volti maschili. La mascolinità torna ad essere importante nelle donne durante la fase fertile del ciclo mestruale dove preferiscono più nettamente volti più maschili, ad esempio con carnagione più scura.

A questo riguardo è significativa la diffusa preferenza per i volti di soggetti nati da genitori di razze diverse che dimostrano un aspetto più sano rispetto agli altri volti, questo è possibile perché i geni si adattano ai diversi ambienti con una maggiore resistenza alle malattie rispetto a coloro che hanno genitori provenienti dalla medesima razza.

Quando guardiamo un volto che troviamo bello si attiva il circuito dopaminergico del Reward (i cui principali centri si trovano nell'area tegmentale ventrale mesencefalica, nello striato ventrale, e nella corteccia orbito-frontale). E' un circuito che si attiva per tutti gli stimoli edonicamente rilevanti generando sensazioni piacevoli. Vedere un volto attraente ci fa sentire come se avessimo appena vinto dei soldi, vederne uno poco attraente



Figura 4: Faccia composita simmetrica e versione asimmetrica (Little, 2011)



Figura 5: A) Immagini composti di volti maschili e femminili resi più maschili e B) resi più femminili (Little, 2011).(Little, 2011)

come se li avessimo appena persi. Il cervello dunque risponde rapidamente e automaticamente alla bellezza. Per Platone e per tutta la società greca, la bellezza è un valore che si approssima assai più al bene che all'arte, riguarda i comportamenti e le azioni assai più che i prodotti artistici; dall'altro esso è un'idea che vive al di là di ogni sua incarnazione terrena, e alla quale si può ascendere mediante un esercizio di progressive spiritualizzazione

Questo spiega perché l'attrazione estetica sia anche

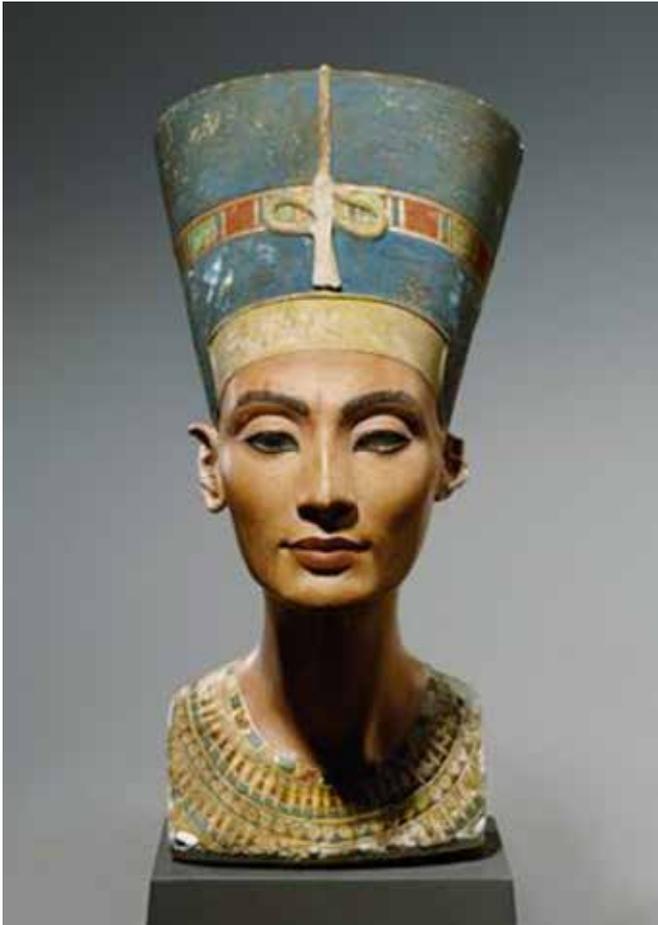


Figura 6: Busto di Nefertiti. Neues Museum di Berlino.

alla base anche di un bias cognitivo come quello di giudicare intelligente a prima vista, un individuo di bell'aspetto. Quindi alla bellezza si associa un'idea morale di bontà complessiva, con tutti i risvolti pratici (e inconsci) che questo comporta (persino sulle decisioni giudiziarie).

Quindi la bellezza oggettiva esiste, fornisce informazioni giudicate affidabili su età, fertilità, salute e il nostro cervello è ben allenato a riconoscerla. Su un recente editoriale su *Nature*⁶ Karl Grammer, antropologo di Vienna, fra i pionieri degli studi sull'attrazione, dice: «gli esseri umani sono ossessionati dalla bellezza. E quando si trova un'ossessione come questa, ci deve essere qualcosa di più profondo che non una semplice norma culturale».

Il giudizio estetico è allora una miscela complessa di fattori genetici, culturali e oggettivi, che hanno avuto bisogno milioni di anni per evolversi.

La lunga durata e affidabilità di questi criteri estetici è dimostrata dalla rappresentazione della regina Nefertiti (Fig. 6): in questo busto custodito al Neues Museum di Berlino e prodotto 3.300 anni fa, lei appare bellissima e seducente in virtù di caratteristiche ancora oggi attualissime: labbra carnose, zigomi alti, occhi allungati. Come ha scoperto Darwin, il senso degli esseri umani per la bellezza si radica nel contesto biologico della riproduzione, perciò si può dire che Darwin sia anche

il fondatore di una “storia evuzionistica del bello”, avendo mostrato come le preferenze estetiche abbiano co-determinato in modo decisivo l'intero sviluppo delle forme fisiche nell'insieme del regno degli esseri viventi sessuati.

In questa dimensione estetica, l'arte, una delle più elevate espressioni della complessità umana e delle più raffinate modalità di rappresentare sensazioni ed emozioni, fornisce uno dei più preziosi documenti sul funzionamento del nostro cervello, perché come scrisse Paul Klee “l'arte non riproduce il visibile, rende le cose visibili”.

Da quanto abbiamo finora osservato possiamo dire che nell'esperienza del bello non è in gioco un valore astratto, un piacere raffinato ma superfluo – qualcosa come un lusso di cui si può fare a meno – bensì almeno una traccia di ciò che si sottrae per essenza ad ogni riduzione: il proprium della dignità dell'essere umano.

Bibliografia

1. Di Dio C, Macaluso E, Rizzolatti G. The golden beauty: brain response to classical and renaissance sculptures. *PLoS One*. 2007 Nov 21;2(11)
2. Ishizu T, Zeki S. Toward a brain-based theory of beauty. *PLoS One*. 2011;6(7):e21852.
3. Zeki S, Romaya JP, Benincasa DM, Atiyah MF. The experience of mathematical beauty and its neural correlates. *Front Hum Neurosci*. 2014 Feb 13;8:68.
4. Sheehan MJ, Nachman MW Morphological and population genomic evidence that human faces have evolved to signal individual identity. *Nat Commun*. 2014 Sep 16;5:4800.
5. Little AC, Jones BC, DeBruine LM. Facial attractiveness: evolutionary based research. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011 Jun.
6. Grammer K, Sainani KL. Q&A: Karl Grammer. In: *Innate attractions*. *Nature*. 2015 Oct 8;526(7572)

Rilievi Epidemiologici dei Tumori del Sistema Nervoso Centrale nella Provincia di Arezzo (anni 2014-2017)

Epidemiological Survey of Tumors of the Central Nervous System in the Province of Arezzo (years 2014-2017)

EMILIO MILEO*, BARBARA BATANI*,
SERGIO BRACARDA^,
BIAGIO CARANGELO*,
GIANLUCA CUNEO°,°°,
GIOVANNI DI PIETRO*,
MARTINA GUADAGNI^^,
GIOVANNI LINOLI^^,
GIUSEPPE OLIVERI*,
PAOLA PERNICI°,°,
ELISABETTA VENTURINI^^,
AMEDEO BIANCHI^^

* UO Neurochirurgia Ospedale Siena
^ UO Radioterapia Ospedale Arezzo
°° UO Radiologia Ospedale Arezzo
^ UO Oncologia Ospedale Arezzo
^^ UO Neurologia Ospedale Arezzo

Per corrispondenza:
emiliomileo@gmail.com

Riassunto

Con il nostro lavoro abbiamo condotto, nell'arco temporale 1 gennaio 2014 -31 dicembre 2017, uno studio di rilievo epidemiologico, utilizzando in prevalenza gli archivi informatici istituzionali, delle neoplasie del Sistema Nervoso Centrale (SNC) nella Provincia di Arezzo. La raccolta dei casi è stata effettuata presso la Neurochirurgia (NCH) di Siena, la Neurologia di Arezzo e Valdarno, la Radioterapia di Arezzo, la Oncologia di Arezzo e presso l'Ambulatorio del Centro Epilessia della Neurologia di Arezzo. Le neoplasie del SNC sono state suddivise secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Il numero totale dei casi rilevati è stato di 466: 247 maschi (53%) e 219 femmine (47%). Il 90% dei pazienti aveva una età compresa tra 33 e 81 anni, con media di anni 64. In linea con i dati della letteratura, emerge che, tra le neoplasie primitive il Glioblastoma è il tumore più frequente, mentre oltre il 50% delle neoplasie intracraniche sono rappresentate da Metastasi, in prevalenza di origine polmonare. Il Glioblastoma ha una prognosi estremamente infausta e la sopravvivenza media è meno di un anno.

Questa rilevazione ha inoltre lo scopo di rappresentare un primo passo finalizzato a costituire un data-base dei tumori del SNC neurologici primitivi e secondari che, utilizzando gli archivi informatici istituzionali, possa permettere una rilevazione continua nel tempo di questo dato patologico, così importante per la popolazione aretina.

Parole chiave: Epidemiologia, Glioblastomi, Metastasi cerebrali

Abstract

With our work we have conducted, during the period 1 January 2014 -31 December 2017, a study of epidemiological survey, mainly using the institutional computer files, of the neoplasms of the Central Nervous System (SNC) in the Province of Arezzo. The collection of cases was carried out at the Neurosurgery (NCH) of Siena, the Neurology of Arezzo and Valdarno, the Radiotherapy of Arezzo, the Oncology of Arezzo and at the Center of the Epilepsy Center of Neurology of Arezzo. The neoplasms of the CNS were subdivided according to the classification of the World Health Organization. The total number of cases detected was 466: 247 males (53%) and 219 females (47%). Ninety percent of patients were aged between 33 and 81 years, with a mean of 64 years. In line with literature data, it emerges that, among the primary neoplasms, Glioblastoma is the most frequent cancer, while over 50% of Intracranial neoplasms are represented by Metastases, predominantly of pulmonary origin. Glioblastoma has an extremely poor prognosis and the average survival is less than a year. The purpose of this survey is to represent a first step aimed at setting up a database of primary and secondary neurological CNS tumors that, by using the institutional computer files, can allow a continuous detection of this pathological data, which is so important for the Arezzo population.

Key words: Epidemiology, Glioblastoma, Cerebral Metastasis

■ Introduzione

I tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC) si distinguono da un punto di vista istologico in tre grandi gruppi: Neu-

roepiteliali (Astrocitari- Oligodendrogliali- Ependimali), Meningei e Metastasi e rappresentano circa il 2% del totale delle morti per cancro¹.

Si osserva un tendenziale aumento dei casi nel mondo. Negli USA, nel periodo 2004-2010 si è registrata una prevalenza di 221 casi /100.000 abitanti nel 2010 a fronte dei 209 casi nel 2004. L'incidenza nel mondo è di 7-10 casi per centomila abitanti; negli USA è di 18,1 casi/100000 al 2010; in Italia è di 10,5 nuovi casi negli uomini e 8,2 nuovi casi nelle donne (rilevazione 2006). I dati di rilevazione/osservazione statistica indicano un trend in aumento dell'incidenza dei tumori del SNC. Gli studi compiuti finora su radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, supposte come cause prime responsabili delle neoplasie in studio, non hanno portato a risultati omogenei e concordanti²⁻⁸.

Con il presente lavoro riportiamo i risultati relativi alla rilevazione epidemiologica delle neoplasie del SNC nella provincia di Arezzo, effettuata nell'arco temporale 1 gennaio 2014 -31 dicembre 2017.

■ Obiettivi

Ci siamo proposti di costruire una nostra casistica realizzando un data -base da poter utilizzare per almeno due precise finalità proiettate negli anni futuri.

La prima: la conoscenza della percentuale dei casi rilevati direttamente dalle estrazioni informatiche aziendali (SDO) rispetto all'universo della popolazione affetta, con conseguente possibilità di monitorare e valutare direttamente l'andamento della Prevalenza, Incidenza e Tasso di sopravvivenza attuale e futura, individuando in modo precoce un eventuale trend positivo in aumento e permettendo di realizzare un monitoraggio affidabile nel tempo.

La seconda: la realizzazione di uno studio prospettico di coorte dei nuovi casi incidenti, con utilizzo di apposita "Scheda" con dati analitici clinici, radiologici e biologici della persona affetta consenziente, può consentire un utilizzo della nostra casistica per sperimentazioni farmacologiche nell'impostazione di future ricerche sui possibili fattori di rischio nello sviluppo dei tumori del SNC.

■ Materiali e metodi

Abbiamo raccolto tutti i pazienti residenti nella Provincia di Arezzo affetti da neoplasia del SNC, ricoverati presso la Neurochirurgia (NCH) di Siena e la Neurologia di Arezzo e Valdarno, e seguiti presso la Radioterapia di Arezzo, la Oncologia di Arezzo e l'Ambulatorio del Centro Epilessia della Neurofisiopatologia di Arezzo, suddivisi secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità dei tumori del SNC¹. I nominativi sono stati estratti dagli archivi informatizzati utilizzando le SDO di dimissione con i codici ICD 9 relativi alle neoplasie cerebrali e dai registri cartacei per l'ambulatorio Epilessia.

Il periodo della rilevazione è stato dal 1 gennaio 2014

al 31 dicembre 2017.

Presso la Neurochirurgia di Siena (Policlinico "Le Scotte") si sono estratti dall'archivio informatico i nominativi dei pazienti. Per poter ricavare tutti i dati analitici (in particolare tipologia di intervento, istologia della neoplasia ed eventuali complicanze) sono state prelevate dall'archivio del dipartimento tutte le cartelle cartacee per poterle visionare singolarmente.

Presso la UO Neurologia e la UO Radioterapia di Arezzo (Ospedale S. Donato) sono stati estratti dal programma informatizzato le SDO di dimissione e analizzata ogni singola cartella elettronica.

Presso la Sezione di Neurologia dell'Ospedale Santa Maria alla Gruccia-Valdarno si è estratto con programma informatizzato dalla fonte "dmsdo dwh al TIX", previo inserimento codici della ICD-9-CM, l'elenco di tutti i pazienti oggetto di studio.

Presso la UO Oncologia di Arezzo (Ospedale S. Donato) si sono estratti, dal registro informatizzato delle cartelle ambulatoriali e del day hospital, i nominativi di tutti i pazienti di nostro interesse e si è poi proceduto allo studio delle singole cartelle.

Presso l'ambulatorio Epilessia della Neurologia di Arezzo si sono estrapolati dal registro cartaceo, grazie ad apposito codice di identificazione numerica, tutti i pazienti affetti da epilessia sintomatica e sono state estratte dall'archivio tutte le cartelle cartacee.

I dati sono stati registrati su foglio di lavoro elettronico Excel che è stato ideato ed architettato fin dall'inizio dello studio. Lo stesso costituisce il data/base da cui ricavare, per ogni singolo paziente: data di nascita, sesso, residenza, sede di patologia, intervento chirurgico, chemioterapia, radioterapia e scopo e frazionamento dose, stato neurologico, follow-up ed eventuale decesso.

■ Analisi statistica

E' legata alla modalità di elaborazione analitica del data base che abbiamo costruito e che potrà e dovrà essere in futuro continuamente aggiornato da personale dedicato. Lo strumentario offerto dalla scienza statistica è molto ampio, spaziando dalla analisi descrittiva a quella inferenziale, con proiezione verso modelli più complessi, quali, ad esempio, lo studio della funzione di sopravvivenza o la regressione logistica, fino a modelli multidimensionali di classificazione.

Si precisa che, come sopra ricordato, poste le finalità di riordino dei dati esistenti e istitutive di un data base, in questo studio ci si riferirà solamente alle evidenze descrittive, rimandando a futuri studi gli approfondimenti in ordine, per esempio, al tasso di sopravvivenza post intervento e post terapia o alle analisi inferenziali su gruppi appositamente costituiti per sperimentazioni farmacologiche.

■ Risultati

Il numero totale dei casi rilevati è di 466: 247 maschi (52%) e 219 femmine (47%). Il 90% dei pazienti ha una

età compresa tra 33 e 81 anni, con media di anni 64. Relativamente all'età è stata osservata una maggiore variabilità dell'età nelle femmine rispetto ai maschi. Entrambe le distribuzioni sono asimmetriche negative, quindi con una prevalenza di soggetti con età inferiore alla media, ma vi è una maggiore asimmetria negativa nelle donne rispetto agli uomini, il che significa che ci sono più pazienti "giovani" tra le donne rispetto agli uomini (Fig. 1).

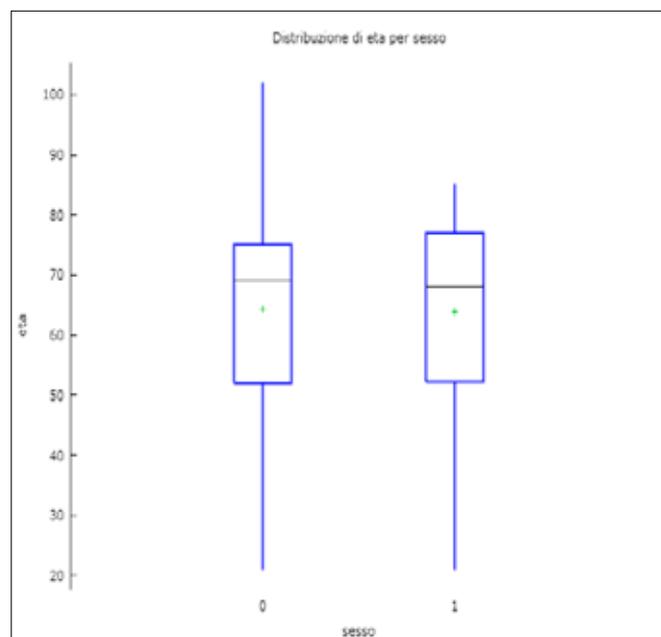


Figura 1: Distribuzione di età per sesso (0 Femmine 1 Maschi)

Risultati in dettaglio nelle diverse sedi di rilevazione: Presso la Neurochirurgia di Siena nel periodo in esame sono stati operati 185 pazienti aretini, 94 maschi e 91 femmine, con un range di età che va da 21 a 86 anni. Le neoplasie prevalenti sottoposte ad intervento sono state Metastasi (n. 48), Glioblastomi grado IV (n. 44) e Meningiomi di grado I (n. 30). Nella figura 2 l'istogramma delle tipologie istologiche delle neoplasie operate.

Presso la Neurologia di Arezzo nello stesso periodo sono stati ricoverati per patologia neoplastica del SNC 106 pazienti, con range di età da 32 a 95 anni, di cui 37 trasferiti dalla NCH di Siena. L'istologia dei nuovi casi è stata di 38 Metastasi, 3 Glioblastomi e 1 Meningioma di grado II.

Nella Radioterapia di Arezzo sono stati trattati 194 pazienti aretini, con range di età da 41 a 87 anni, e di questi 68 provenivano dalla NCH di Siena e dalla Neurologia di Arezzo. L'istologia dei nuovi casi, non rilevati dalle casistiche precedenti, è stata di 101 Metastasi e 7 Glioblastomi.

Presso la Sezione di Neurologia dell'Ospedale Santa Maria alla Gruccia-Valdarno sono stati ricoverati per patologia neoplastica del SNC 26 pazienti, con range di età da 44 a 88 anni, di cui 10 provenienti dalla NCH di Siena. L'istologia dei nuovi casi è stata di 12 Metastasi, 1 Glioblastoma, 1 Meningioma di grado II e 1 Linfoma

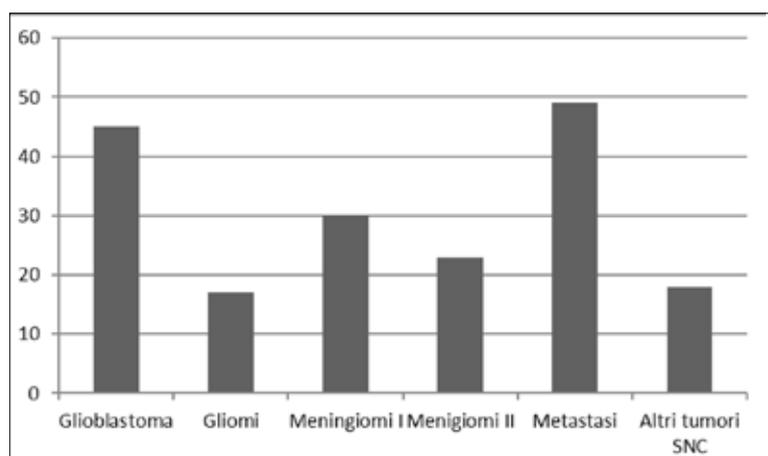


Figura 2: Iistogramma interventi chirurgici per tipologia di tumore presso la NCH di Siena

non Hodkin.

Presso la Oncologia di Arezzo, sono stati presi in cura in regime ambulatoriale e di day hospital, 15 pazienti aretini, con un range di età da 28 a 79 anni, di cui 7 dalla NCH di Siena e dalla Radioterapia di Arezzo. Tra i nuovi casi, non rilevati precedentemente, si segnalano 5 Metastasi, 1 Astrocitoma di III grado, 1 Oligodendroglioma di III grado e 1 Glioblastoma.

Presso il Centro Epilessia Arezzo sono stati individuati 47 nuovi casi, con un range di età di 21-86 aa, e per la tipologia istologica 6 Glioblastomi, 10 altri Gliomi, 11 Meningiomi di grado I, 2 Meningiomi di grado II e 4 Metastasi.

Dall'indagine di raccolta dati emerge che al 1° gennaio 2018 il numero totale dei pazienti deceduti è pari a 195 (41.8 %), di cui 100 maschi e 95 femmine.

■ Discussione e Conclusioni

In linea con i dati della letteratura emerge che tra le neoplasie primitive del SNC il Glioblastoma multiforme è il tumore più frequente, mentre oltre il 50% delle neoplasie intracraniche sono rappresentate da Metastasi, in prevalenza di origine polmonare. Il Glioblastoma ha una prognosi estremamente infausta e la sopravvivenza media è meno di un anno.

L'interpretazione analitica dei dati mostra, per le patologie primitive cerebrali, un flusso diretto e continuo dei pazienti aretini tra la NCH di Siena e le strutture degli Ospedali di Arezzo e del Valdarno. In particolare il 73 % dei pazienti con patologia primitiva va ad operarsi a Siena e l' 84 % effettua radioterapia postoperatoria ad Arezzo

L'indagine, oltre alle finalità conoscitive già evidenziate, si propone un obiettivo più ampio, teso a dare carattere di continuità temporale alla rilevazione statistica effettuata negli anni di questa nostra indagine. Essa vuole rappresentare il primo e fondamentale passo per la istituzione di un data-base dei tumori del SNC primitivi e secondari che, utilizzando gli archivi informatici istituzionali, possa permettere una rilevazione continua nel tempo di questo dato patologico, così importante

per la popolazione aretina, anche per le evidenti sue implicazioni terapeutiche e per le possibili azioni di intervento nella prevenzione primaria.

Bibliografia

1. DN Louis, A Perry, G Reifenberger, A von Deimling, D Figarella-Branger, WK Cavenee, H Ohgaki, OD Wiestler, P Kleihues, DW Ellison. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803-820
2. PA McKinney. Brain tumors: incidence, survival and aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2004)75: 12-17
3. JL Fisher, JA Schwartzbaum, M. Wrensh, JL Wiemels. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin* (2007) 867-890
4. H Ohgani. Epidemiology of brain tumors. In: M Verna (ed) *Methods of Molecular Biology. Cancer Epidemiology*, vol 472, 2009, pp 323-342
5. KR Porter, BJ McCarthy, S Freels, Y Kim, FG Davis. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behavior and histology. *Neuro-Oncology* (2010)12: 520-527
6. M de Groot, JC Reijneveld, E Aronica, JJ Heimans. Epilepsy in patients with a brain tumour: focal epilepsy requires focused treatment. *Brain* (2012) 135: 1002-1016
7. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia- Rapporto 2006 Incidenza, mortalità e stime – Tumore del Cervello. *Epidemiologia & Prevenzione* (2006) 30 Suppl 2: 78-79
8. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia- Rapporto 2016 La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia – Tumore dell'encefalo e del SNC. *Epidemiologia & Prevenzione* (2017) 41 Suppl 1: 152-155

Si ringrazia la Fondazione Cesalpino, in collaborazione con il CALCIT di Arezzo, per lo specifico contributo fornito alla ricerca.

Vera e falsa prevenzione: gli screening e i pericoli della sovradiagnosi

True and false prevention: screenings and risk of overdiagnosis

ANTONIO BONALDI

Medico, Presidente di Slow Medicine

Per corrispondenza: abonaldi@libero.it

Riassunto

Gli importanti successi raggiunti dalla medicina inducono le persone a credere che per salvaguardare la salute sia bene sottoporsi a visite ed esami periodici, perché è opinione comune che individuare e curare precocemente una malattia sia sempre utile.

Tuttavia, la letteratura scientifica non conferma questa opinione. Le prove di efficacia dei check-up e di molti degli screening sono scarse o inconsistenti, mentre sono del tutto trascurati i possibili effetti dannosi, associati soprattutto alla sovradiagnosi, cioè alla individuazione e al trattamento di patologie che sarebbero rimasti silenti per tutta la vita. Negli ultimi anni, questo fenomeno è stato molto studiato e sono state messe in evidenza le gravi conseguenze fisiche, psicologiche, sociali che provoca alle persone sane.

Ciononostante check-up, screening e percorsi personalizzati di prevenzione, costituiti da visite specialistiche e da esami strumentali e di laboratorio di vario genere, continuano ad essere proposti ad un pubblico in costante ascesa, ignaro dei pericoli a cui si espone.

In questo contesto i medici hanno la responsabilità di informare gli amministratori e il pubblico sulle opportunità e i pericoli associati alla diagnosi precoce e il compito di assistere i pazienti nelle scelte che riguardano la loro salute, fornendo loro le migliori informazioni disponibili, aiutandoli a soppesare i benefici e i rischi associati agli screening e a resistere alle lusinghe del mercato.

Parole chiave: Screening, Appropriatezza, Sovradiagnosi

Abstract

The great successes achieved by the medicine, induce people to believe that in order to maintain the health it's good to undergo periodic health examinations and

diagnostic tests, because it's generally accepted that identify and treat a disease at an early stage is always useful.

However, scientific literature doesn't confirm this opinion. The effectiveness of check-ups and many of the screenings are scarce or inconsistent, while are totally neglected the potential harmful effects associated especially with overdiagnosis (the detection and treatment of diseases that would have remained silent). In recent years, this phenomenon has been much studied and has been put in evidence the serious physical, psychological and social consequences it causes to healthy people.

Nonetheless, check-ups, screening and personalized prevention programs, consisting of health examinations and instrumental and laboratory tests, continue to be proposed to the people, unaware of the dangers to which they are exposed.

In this context, physicians have the responsibility to inform decision makers and people about the opportunities and risk associated with early diagnosis and the task to assist patients in their health choices, providing them with the best available information, helping them to weigh the benefits and risks associated with screening and resist the illusions of the market.

Key words: Screening, Appropriateness, Overdiagnosis

■ **Da cosa dipende la salute?**

Ognuno di noi desidera vivere bene e a lungo e a questo obiettivo, di cui la salute è uno dei principali requisiti, dedichiamo buona parte della vita. Senza salute, infatti, non si può vivere né bene, né a lungo e quando siamo malati le cose terrene (il denaro, il potere, la fama) perdono di valore. Non sorprende quindi che per preservare la salute e sconfinare la sofferenza si dedichino

così tante energie. Ma siamo sicuri che siano ben spese e che le scelte vadano sempre nella giusta direzione? In genere, la gente, è portata a pensare che di salute e malattia se ne devono occupare i medici o più in generale i professionisti della salute. Sono loro, infatti, che conoscono il funzionamento del corpo, sanno leggere i test diagnostici, capire quando tutto procede bene e cosa bisogna fare quando siamo malati. Alla medicina e ai suoi professionisti abbiamo conferito l'autorità di stabilire il confine tra salute e malattia e abbiamo dato loro la delega per curare il nostro corpo e la nostra mente, come se tutti i disturbi e tutte le malattie avessero una causa biologica e fossero trattabili per mezzo di farmaci e di procedure mediche e chirurgiche. Certamente la medicina ha conseguito straordinari successi e le cure ci aiutano a mantenerci in buona salute tanto che l'accesso a servizi sanitari di buona qualità è unanimemente riconosciuto come uno tra i più importanti diritti della persona. I servizi sanitari, tuttavia, spiegano meno della metà delle variazioni dello stato di salute delle persone. Il restante 60% è associato a fattori genetici, stili di vita e soprattutto a circostanze di tipo ambientale e sociale¹. Per migliorare la salute, quindi, bisogna affrontare i grandi cambiamenti climatici, rispettare l'ambiente e la biodiversità, rivedere il modo di costruire le case e le città, i modelli di produzione agricola e il modo di alimentarci. Occorre ripensare i modelli attraverso i quali sono disegnate e gestite le organizzazioni e i servizi sanitari, limitare il consumismo sanitario, contenere gli sprechi e favorire la fiducia in sé stessi. È davvero singolare che coloro ai quali è stato affidato il compito di tutelare la nostra salute prestino così poca attenzione a questi fattori.

■ Perché sottoporsi ad uno screening?

L'eccessiva fiducia riposta nella medicina ha trasmesso nell'opinione pubblica l'idea che per salvaguardare la salute sia sufficiente eseguire qualche esame con finalità preventive. Si dice, infatti, che prevenire è meglio che curare e che per tutelare la nostra salute è bene sottoporsi a visite ed esami periodici in modo da individuare precocemente eventuali malattie di cui non abbiamo sentore, per curarle prima che sia troppo tardi. È esperienza comune, infatti, osservare che quando le malattie sono curate in fase iniziale richiedono trattamenti meno invasivi e guariscono più facilmente. Del resto basta guardarsi intorno per convincersi. Chi non ha un parente o un amico persuaso di essere stato miracolosamente salvato da un cancro che l'avrebbe portato dritto, dritto al cimitero se il tumore, grazie allo screening, non fosse stato scoperto per tempo? E chi mai potrebbe dargli torto considerato che egli stesso è la prova vivente di ciò che afferma? Nessuno potrà mai dimostrare il contrario ma le opinioni, per quanto rispettabili, devono essere validate dalle prove. Se ci limitassimo a interpretare i fatti in base all'osservazione diretta, continueremmo a sostenere che la terra è piatta e che il sole le gira intorno, perché questo è quello che

osserviamo al risveglio ogni mattina ed è quello che milioni di persone hanno pensato per millenni. Che cosa si potrebbe celare dunque dietro agli screening? Quali benefici e quali rischi si associano a questa pratica tanto semplice e unanimemente apprezzata?

■ Trappole cognitive

L'unico modo attendibile per dimostrare l'efficacia di uno screening, cioè la sua capacità di migliorare la prognosi di una malattia e di prolungare la sopravvivenza, è quello di realizzare adeguati studi di tipo sperimentale o osservazionale, come, del resto facciamo (o si dovrebbe fare) per ogni altro intervento sanitario. In pratica, detto in poche parole, bisogna seguire per un certo periodo di tempo due gruppi di persone che hanno le medesime caratteristiche, per verificare se, a parità di altre condizioni, i soggetti che si sottopongono allo screening stanno meglio e vivono più a lungo degli altri.

Le nostre osservazioni ci portano invece a sopravvalutare l'efficacia dello screening per almeno due ragioni. Innanzitutto perché lo screening tende ad individuare più facilmente i casi di malattia che durano più a lungo e che in genere hanno una prognosi migliore di quelli più aggressivi e a crescita veloce, che proprio per questo motivo tendono a sfuggire allo screening e a manifestarsi spontaneamente. (Figura 1).

In secondo luogo perché la sopravvivenza misurata dalla data della diagnosi, indipendentemente dall'efficacia dello screening, è comunque più lunga rispetto ai casi che vengono diagnosticati quando si manifestano i primi sintomi. (Figura 2).

Oltre a queste due trappole cognitive, l'istintiva inclinazione verso gli screening è motivata dall'idea che tutte le malattie (specie quelle più temibili), senza interventi terapeutici siano destinate ad evolvere da una fase iniziale, caratterizzata da minime alterazioni biologiche,

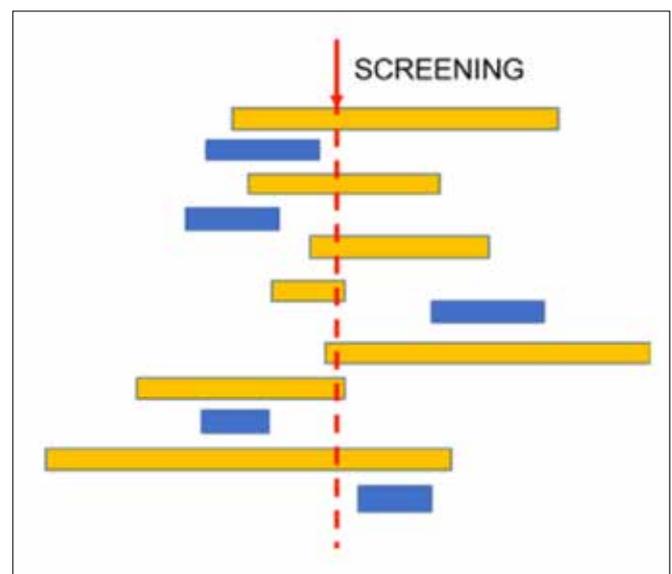


Figura 1: I casi di malattia di breve durata e più aggressivi (in blu), tendono a sfuggire allo screening.



Figura 2: Dato l'anticipo diagnostico (Lead time), i casi identificati dallo screening hanno un tempo di sopravvivenza dal momento della diagnosi, apparentemente più lungo.

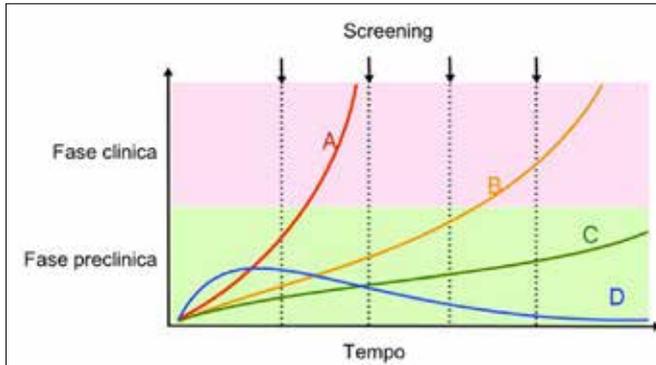


Figura 3: L'evoluzione di uno stesso tipo di malattia può essere diversa: molto veloce (A), progressiva (B), lenta, (C) guarigione spontanea (D).

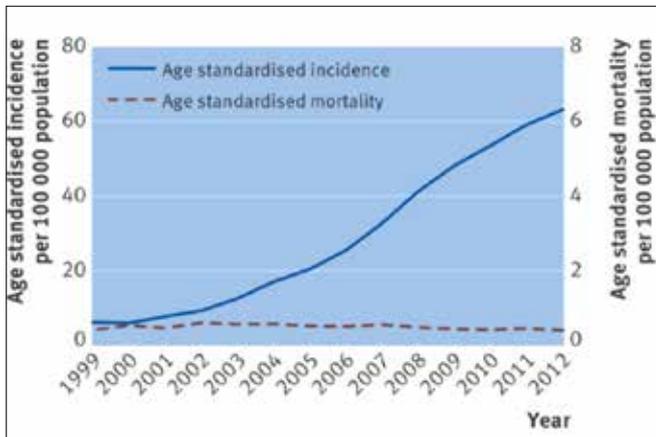


Figura 4: Tasso di mortalità e di incidenza del tumore della tiroide in Corea del Sud dopo l'introduzione dello screening ecografico.

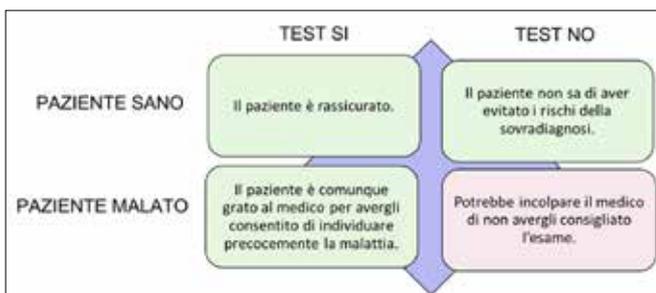


Figura 5: Il dilemma del medico. Dal punto di vista del medico, prescrivere un test di screening è sempre vantaggioso.

fino ad uno stadio conclamato di malessere, contraddistinto da un corteo di sintomi più o meno gravi e specifici.

In realtà, i fenomeni biologici sono meno lineari e prevedibili di quanto immaginiamo. Come si può vedere nella figura 3, lo stesso tipo di malattia, infatti, può assumere caratteristiche del tutto diverse. In alcuni casi può insorgere improvvisamente e crescere in modo tumultuoso e incontrollabile (A). In altri può avere un'evoluzione più graduale e suscettibile di trattamento (B). In altri casi ancora può crescere lentamente senza mai raggiungere la fase sintomatica (C). Alcune malattie (D), infine, possono regredire e guarire in modo spontaneo grazie alle difese naturali messe in atto dall'organismo (*vis sanatrix naturae*).

Purtroppo le attuali conoscenze non sono in grado di prevedere l'evoluzione di ogni singolo caso e quindi, indipendentemente dallo stadio di sviluppo in cui le alterazioni sono rilevate, siamo costretti a trattarle come se tutte fossero destinate a progredire. D'altra parte sarebbe incomprensibile, di fronte ad una formale diagnosi di cancro, decidere di non sottoporsi alle cure del caso.

■ La sovradignosi

Da queste brevi osservazioni è facile rendersi conto che quanto più la patologia è scoperta precocemente, tanto maggiore sarà il numero di pazienti da curare, dato che dovranno essere trattate anche tutte le alterazioni che senza lo screening non si sarebbero mai manifestate.

Negli ultimi anni, questo fenomeno, che prende il nome di sovradignosi, è stato molto studiato² e sono state messe in evidenza le gravi conseguenze fisiche (dolore, disabilità, effetti collaterali dei farmaci e delle radiazioni), psicologiche (stati ansiosi, disturbi emotivi), sociali (compromissione delle relazioni familiari e sociali) ed economiche (costi diretti e indiretti associati alle cure) che provoca sulle persone sane³.

Nella Corea del Sud, per esempio, dopo l'introduzione dello screening, i tumori della tiroide sono aumentati di oltre il 600%, tanto che oggi la Corea ha la più alta incidenza di tumori della tiroide del mondo, senza ottenere alcun miglioramento della mortalità (Figura 4)⁴. Lo stesso fenomeno è stato registrato in uno dei più grandi studi condotti sullo screening dei tumori della prostata, dove la proporzione di uomini con diagnosi di cancro è risultata significativamente più elevata nel gruppo sottoposto allo screening (4,3%), rispetto a quello di controllo (3,6%), senza registrare alcuna differenza di mortalità⁵.

In entrambi i casi, dunque, lo screening si comporta come un vero e proprio induttore di tumori e di questo fatto i medici dovrebbero essere consapevoli e i cittadini correttamente informati.

Esempi simili sono molto diffusi in ogni ambito della medicina: i check-up (test di laboratorio e di imaging eseguiti su persone sane), per esempio, non offrono alcun vantaggio per la salute, ma espongono inutilmente le persone ai danni associati alla sovradignosi⁶.

■ Il mercato e i media

Nonostante molti studi scientifici abbiano ben evidenziato i pericoli associati alla sovradiagnosi, il mercato non pare avvedersene. Basta dare un'occhiata a Google per rendersi conto del business straordinario che si alimenta con questo tipo di prestazioni. Check-up, screening e percorsi di prevenzione personalizzati, composti da analisi di laboratorio di ogni tipo, esami strumentali e visite specialistiche, sono proposti con inviti allettanti, promesse irrealistiche e sconti speciali ad un pubblico di consumatori in costante ascesa. Perfino un intervento devastante come lo screening ecografico della tiroide è impunemente pubblicizzato come intervento salva-vita senza che al riguardo si sollevi una sola voce indignata.

Che dire allora dei risoluti appelli al primato della scienza che ci giungono in modo così perentorio, quando storture di tale dimensioni passano sotto silenzio? Perché, un mercato così aggressivo e ingannevole non suscita alcuna reazione di sdegno e non si fa nulla per arginare un fenomeno che alimenta gli sprechi e produce effetti così deleteri per la salute? Perché il mercato, nell'assoluta indifferenza dei medici, dei politici, dei media, continua indisturbato a vendere i suoi miracolosi prodotti approfittando della credulità di persone, vittime ignare di una truffa indecente?

■ Il dilemma del medico

In un contesto culturale che esalta la tecnologia e promuove i consumi, di fronte al dilemma se prescrivere o non prescrivere un certo esame il medico è portato a scegliere la prima opzione. In questo caso infatti, il paziente è sempre soddisfatto: nel caso il test sia negativo perché è contento di star bene e nel caso sia positivo perché non avendo alcuna consapevolezza dei problemi associati alla sovradiagnosi, accetterà volentieri anche le sofferenze dovute al trattamento.

Allorché viceversa il medico non prescrive lo screening: se il paziente sta bene non ringrazierà certo il medico per avergli risparmiato gli eventuali effetti dannosi della sovradiagnosi di cui egli non ha il minimo sentore (ammesso che li abbia avvertiti), ma se il paziente dovesse ammalarsi (e qualcuno certamente si ammalerà) potrebbe accusare il medico di negligenza per non avergli prescritto il test in tempo utile (Figura 5).

Insomma, la questione è molto delicata, anche perché le istituzioni, i media e la propaganda infondono nella gente la paura di trascurare qualcosa d'importante per la salute e la illudono che fare di più sia sempre meglio e che la tecnologia potrà risolvere qualsiasi problema.

■ Conclusioni

La salute non è una questione che riguarda solo la medicina, per preservare la salute bisogna occuparsi della vita in tutte le sue componenti: fisiche, mentali, spirituali, sociali, ambientali.

Nell'ambito della medicina predittiva le cose da fare sono davvero poche, ma per evitare di suddividere le

persone in favorevoli e contrarie (come è successo per le vaccinazioni), mi astengo dal proporre un elenco delle cose da fare o non fare, anche perché le conoscenze sono destinate a cambiare nel corso del tempo. A questo fine ci sono ottime fonti di aggiornamento, come per esempio l'US Preventive Services Task Force⁷.

Comunque, anche nei pochi casi dove sia stata dimostrata l'efficacia, non esiste la decisione giusta in assoluto, ma solo l'opzione adeguata alle caratteristiche del singolo individuo. In questo senso i medici possono agire su due distinti livelli:

sul piano culturale: per promuovere il dibattito scientifico e informare gli amministratori e il pubblico sulle opportunità, le criticità, i pericoli e gli abusi associati al mito della diagnosi precoce che pervade la cultura sanitaria e illude le persone di poter tutelare la salute tramite gli screening.

sul piano individuale: per assistere i pazienti nelle scelte che riguardano la salute, fornendo loro le migliori informazioni disponibili, aiutandoli a soppesare i benefici e i rischi associati agli screening e a resistere alle lusinghe di un mercato.

Bibliografia

1. Donkin A et al: Global action on the social determinants of health. *BMJ Glob Health* 2017;3:e000603. doi:10.1136/bmjgh-2017-000603.
2. Welch G, Schwartz L, Woloshin S: Sovradiagnosi. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 2013.
3. Korenstein D, Chimonas S: Development of a Conceptual Map of Negative Consequences for Patients of Overuse of Medical Tests and Treatments. *JAMA Intern Med.* 2018;178(10):1401-1407.
4. Park S et al: Association between screening and the thyroid cancer "epidemic" in South Korea: evidence from a nationwide study. *BMJ* 2016;355:i5745.
5. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, et al; CAP Trial Group. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: the CAP randomized clinical trial [published March 6, 2017]. *JAMA.* doi:10.1001/jama.2018.0154
6. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC: General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jan 31;1:CD009009. doi: 10.1002/14651858.CD009009.pub3.
7. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org>

Medicina Narrativa e Prevenzione Quaternaria

Narrative Based Medicine and Quaternary Prevention

DONATELLA SGHEDONI*,
ALBERTO DONZELLI**

*Medico, Specialista Igiene e Medicina Preventiva, ATS (Agenzia per la Tutela della Salute) Milano Città Metropolitana dsghedoni@ats-milano.it
**Medico, Specialista Igiene e Medicina Preventiva e in Scienza dell'Alimentazione, Consiglio direttivo Fondazione Allineare Sanità e Salute

Per corrispondenza:
adonzelli1@libero.it

Riassunto

Le Medical Humanities, categoria di difficile traduzione in italiano e che include diverse arti e scienze comportamentali e sociali, dovrebbe essere presente nel curriculum formativo di tutti i professionisti sanitari, incluso i medici. La Medicina Narrativa ne è una componente importante, spaziando dalle storie di pazienti e medici fino alla grande letteratura e ha lo scopo di considerare diversi punti di vista e prospettive, tenendo in considerazione la malattia in senso biomedico "oggettivo", soggettivo e sociale. La Medicina Narrativa e altre arti possono offrire nuove dimensioni e efficacia pratica alla Medicina basata sulle prove e contribuire a realizzare una Prevenzione Quaternaria significativa, come strumento per aiutare specialmente i MMG a limitare la sovradiagnosi e il sovratrattamento e a rendere i loro pazienti più in controllo della propria salute.

Parole Chiave: Prevenzione Quaternaria, Medical Humanities, Medicina Narrativa, Sovradiagnosi

Abstract

The Medical Humanities, which include different social and behavioral sciences and arts, should be present in the formative curricula of all the health professionals, doctors included. The Narrative Based Medicine is an important component, ranging from patients' and doctors' stories to the great literature, with the main aim to consider different viewpoints and perspectives, taking into account disease, illness and sickness. The Narrative Based Medicine and other arts may give new dimensions and effectiveness to the Evidence Based Medicine and help to realize a meaningful Quaternary Prevention, as a tool to help especially General Practitioners in limiting overdiagnosis

and overtreatment and empowering their patients.

Key words: *Quaternary Prevention, Medical Humanities, Narrative Based Medicine, Overdiagnosis,*

■ **Introduzione, metodologia, risultati**

La mission¹ delle Medical Humanities è di cambiare l'immagine stessa della medicina, mobilitando saperi diversi, come le scienze sociali e comportamentali (sociologia, psicologia, diritto, economia, storia, antropologia culturale), ma anche tramite il dialogo con la filosofia morale (bioetica e teologia morale) e le arti espressive (letteratura, teatro, cinema, arti figurative). A differenza della scuola anglosassone, che esclude fin dall'adolescenza dalle materie umanistiche chi vuole occuparsi di studi scientifici (e forse anche per questo americani e inglesi hanno sentito il bisogno di introdurre formalmente tale materia nelle scuole di medicina), per fortuna molti medici italiani hanno storicamente avuto anche una formazione umanistica, che li aiuta a comprendere meglio le potenzialità di tali studi per migliorare la propria pratica clinica e la relazione con i pazienti.

La Medicina basata sulla Narrativa - NBM è una espressione importante delle Medical Humanities, particolarmente utile, oltre che per le malattie rare, nell'ambito delle malattie croniche e nella medicina generale, dove la relazione medico-paziente è prolungata nel tempo e aperta al contesto socio-familiare.

Consiste in una metodologia di intervento clinico-assistenziale basata su una specifica competenza comunicativa, perché la narrazione è lo strumento fondamentale per acquisire, com-

prendere e integrare i diversi punti di vista di quanti intervengono nella malattia e nel processo di cura. Il fine è la costruzione condivisa di un percorso di cura personalizzato (storia di cura): secondo l'Istituto Superiore di Sanità² deve diventare parte integrante della formazione e dell'aggiornamento di tutti gli operatori socio-sanitari perché dispongano di adeguati strumenti di supporto ai trattamenti medico-chirurgici in senso stretto.

Esistono almeno tre diversi approcci teorici alla medicina narrativa: quello legato alle scienze sociali di due antropologi-psichiatri di Harvard, B.J. Good e A. Kleinman; quello più propriamente narratologico creato da R. Charon, un medico internista anch'essa americana; e quello fenomenologico-ermeneutico della filosofia vera e propria, affrontato da personalità come Husserl, Heidegger, Gadamer e altri, che esula dagli scopi di questa trattazione.

Secondo Kleinman è la stessa definizione di "malattia" da ripensare, comprendendo tutti i tre termini diversi che l'inglese, a differenza dell'italiano, ha a disposizione per il concetto di "medicina" e cioè:

- "disease": la malattia intesa in senso biomedico come lesione organica o aggressione di agenti esterni, evento oggettivabile e misurabile mediante parametri organici di natura fisico-chimica (temperatura corporea, etc.);
- "illness", ovvero l'esperienza soggettiva dello star male vissuta dal soggetto malato sulla base della sua percezione soggettiva del malessere, sempre culturalmente mediata;
- "sickness", ovvero il significato sociale dello star male

La narrazione è quindi lo strumento di costruzione condivisa in cui le diverse visioni permettono una comprensione più ampia e completa della malattia.

Secondo Charon la Medicina Narrativa "fortifica la pratica clinica con la competenza narrativa per riconoscere, assorbire, metabolizzare, interpretare ed essere sensibilizzati dalle storie della malattia: aiuta medici, infermieri, operatori sociali e terapeuti a migliorare l'efficacia di cura attraverso lo sviluppo della capacità di attenzione, riflessione, rappresentazione e affiliazione con i pazienti e i colleghi." Raccogliere storie significa costruire spazi che restituiscano voce, parola, dignità al malato, e con esse favorire la partecipazione. L'ascolto genera possibilità nuove, perché le persone hanno in loro stesse risorse interiori per affrontare e gestire in modo proattivo e non passivo l'esperienza di malattia: agevolare l'ascolto significa stimolare la partecipazione attiva, il cosiddetto empowerment.

Ma la narrazione è spesso ancora più potente ed efficace quando diventa arte nella letteratura propriamente detta. L'utilizzazione delle opere di scrittori, artisti, registi è più efficace e penetrante delle stesse storie reali e permette un distacco molto utile in ambito didattico. Di nuovo sono proprio i Medici di Medicina Generale – MMG a sottolineare tali potenzialità. Fra i loro compiti, secondo la definizione Europea della Medicina di Famiglia della World Organization of Family Doctors (WON-

CA), sono infatti compresi la conoscenza e il rispetto del contesto socio-culturale ed esistenziale, il coordinamento delle cure e soprattutto l'"advocacy" dei pazienti, cioè la difesa degli interessi di questi ultimi (che comprende quindi anche la definizione di prevenzione quaternaria).

I. Heath, una nota General Practitioner inglese, scrive infatti nella prefazione all'interessante "Medicine and Literature - The doctor's companion to the classics"³ che in "in modi diversi, narratori, medici e pazienti cercano tutti di capire ed esprimere cosa significa essere umani. I pazienti vengono dai medici per raccontare esperienze e sensazioni che hanno trovato preoccupanti o difficili. Devono trovare le parole per comunicare il loro disagio e sofferenza, e il medico che ascolta deve trovare le parole per indicare di avere capito, almeno in parte. Gli scrittori usano le parole in modo da mostrare di aver compreso parti dell'esperienza di tutti noi. Nelle storie di personaggi di fantasia troviamo episodi che entrano perfettamente in risonanza con la realtà delle nostre vite e l'abilità espressiva dello scrittore apre nuove dimensioni della nostra esperienza personale. Iniziamo a pensare ai nostri pazienti e a noi stessi in maniera diversa, più profonda, e tutte le nostre interazioni diventano più ricche" (traduzione personale).

S. Polvani, sociologa nella Sanità Pubblica toscana, ha indicato nel bel sito della Società Italiana di Medicina narrativa⁴, un lungo elenco bibliografico sui suoi vantaggi dimostrati, a riprova che la NBM può essere validamente integrata con la molto più conosciuta Medicina basata sulle prove di efficacia (EBM). Nelle parole di G. Tognoni "La narrazione delle storie è la componente qualitativa e personalizzante delle epidemiologie: è quella che rende "abitare" le tabelle, invita-obbliga a guardare al di là dei numeri, ristabilisce un rapporto personale e responsabile tra le conoscenze basate sulle prove di efficacia (EBM) e le persone che ne possono essere destinatarie e rende gli operatori sanitari non più solo spettatori-esecutori, ma persone che si prendono cura⁵.

In modo analogo la Prevenzione Quaternaria, definita dal medico belga M. Jamouille come "l'azione intrapresa per identificare pazienti a rischio di sovra-medicalizzazione, per proteggerli da un approccio medico aggressivo e suggerire interventi eticamente accettabili"⁶, considera in modo complementare i punti di vista del medico e del paziente e per farlo deve di necessità dedicarsi all'ascolto del vissuto e dei desideri dei pazienti, che spesso non collimano con quelli dei medici.

In questa accezione è molto meno nota ai medici e alla popolazione della prevenzione primaria, che deve rimuovere le cause prima che la malattia insorga (e di cui molto si parla e ben poco si fa), ma anche della prevenzione secondaria. Questa si identifica con la tanto pubblicizzata diagnosi precoce, spesso senza valutare se esista davvero un il miglioramento della storia naturale della malattia e non una semplice anticipazione diagnostica. Per il paziente, ma anche per la società nel suo insieme, l'aumento del tempo in cui si diventa consapevoli della malattia non è un beneficio reale, se la

malattia non viene modificata nel suo decorso: questa differenza è però valutabile su popolazioni e non sui singoli. La prevenzione terziaria si occupa di ridurre il danno funzionale e le complicanze delle malattie già manifeste, come per esempio le complicanze oculari, nervose, circolatorie del diabete mellito.

Un esempio di prevenzione primaria efficace, che sembra dare solo vantaggi con costi limitatissimi, è la promozione della lettura ad alta voce nei bambini a partire dai 6 mesi e anche più precocemente, perché protegge da difficoltà cognitive e relazionali proprio i bambini delle famiglie con risorse educative e finanziarie ridotte, che non penserebbero da sole che questo semplice gesto può accrescere il “capitale sociale” loro e dei loro figli. Al contrario stanno iniziando a emergere i danni del lasciare da soli bambini di questa fascia d'età dinanzi a tablet e telefonini, che fungono da baby-sitter a buon mercato, ma senza l'interazione fisica ed emotiva che può dare solo il contatto reale con un adulto che si interessa a te e che ti racconta una storia.

Il motto classico “primum non nocere” è stato dimenticato da molta prevenzione secondaria e in generale nella medicina “rivolta al cliente”, abilissima nella “vendita della malattia” (disease mongering), sfruttando le angosce della popolazione e sempre più rivolta ad abbassare le soglie di definizione di malattia e a realizzare screening a tappeto, nell'illusione che “prevenire è sempre meglio di curare”, senza considerare che ciò non è possibile per tutte le patologie e ci sono rischi concreti da sovradiagnosi e sovratrattamenti. Gli esempi più riconosciuti in tal senso sono in oncologia, con le crescenti diagnosi di tumore della prostata con PSA, di carcinomi in situ intraduttali con lo screening mammografico e di melanomi, senza che la mortalità a livello di popolazione sia modificata in modo significativo.

La diagnostica per immagini usata a tappeto e in modo inappropriato, oltre al danno da accumulo di radiazioni ionizzanti per alcune metodiche, porta a scoprire numerose anomalie di significato incerto per l'enorme aumento del potere di risoluzione delle nuove apparecchiature: in questi casi i cosiddetti “atlanti delle varianti di normalità” sono ancora incompleti, ma è difficile resistere a proporre nuovi approfondimenti e terapie, anche invasivi, con possibilità che emergano a distanza di molti anni danni iatrogeni, oltre a danni psicologici e sulla qualità di vita.

Partendo dall'importante trial statunitense DIRECT⁷, che ha dimostrato che la diminuzione del peso con un programma dietetico (basato su pasti ipocalorici sostitutivi) in pazienti obesi e in sovrappeso porta al miglioramento fino alla remissione del diabete di tipo 2 in un contesto di assistenza primaria, l'Agenzia per la Tutela della Salute - ATS Milano Città Metropolitana ha avviato un progetto dimostrativo: “Progetto Diabete”. Gli obiettivi erano l'empowerment dei pazienti e l'adozione di stili di vita salutari, come corretta alimentazione e attività fisica, per favorire sia la prevenzione terziaria (coping e riduzione delle complicanze) sia quaternaria (contenimento dei sovratrattamenti). Abbiamo infatti cercato di replicare lo studio nel contesto italiano,

migliorando quanto già fatto nel Regno Unito con l'aggiunta di attività fisica ed educazione alimentare, più sostenibile nel tempo rispetto alla originale assunzione “passiva” di pasti liquidi. Per ottenere risultati è stato però indispensabile raggiungere una vera alleanza fra pazienti, MMG, Specialisti e un team ATS ad hoc (composto da Medici igienisti, dietista, laureato in scienze motorie), che assicurasse un ascolto attivo e partecipato, monitoraggio e supporto per pazienti e anche per i medici coinvolti.

Si sono utilizzati numerosi strumenti scientifico-organizzativi: dieta iniziale da 1000 Kcal predisposta da dietista e dietologo ATS con cibi solidi appropriati, facilmente reperibili dai partecipanti; raccomandazioni per esercizi di potenziamento muscolare; invio di dodici email (una a settimana) sul diabete di tipo 2 e supporto aggiuntivo a richiesta da parte del Team Diabete; incontri di rilevazione dei parametri clinici e per trattare tematiche relative alla sana e corretta alimentazione per tutta la famiglia e per il paziente diabetico; fornitura di tre ricettari con suggerimenti e indicazioni su piatti a basso contenuto calorico e carico glicemico, prevalentemente di tipo vegetariano, nonché su modalità alternative di cottura per evitare l'uso di condimenti. A questi strumenti se ne sono aggiunti anche altri narrativo-relazionali.

Questi, non meno importanti dei precedenti, in concreto hanno significato incontri preliminari per confrontare i punti di vista di MMG, Specialisti e Medici di Sanità Pubblica, e l'ascolto attivo delle motivazioni e degli ostacoli percepiti da ogni paziente e delle storie dei precedenti tentativi di perdere peso. Ciò ha permesso di elaborare proposte personalizzate per facilitare la risoluzione dei problemi tramite incontri/contatti con il Team Diabete, con mail e telefono per richieste e chiarimenti, e ha valorizzato e rinforzato gli aspetti positivi delle scelte e dei comportamenti, concludendo con un piccolo buffet a base di piatti in linea con il Progetto e preparati dai pazienti. Come stimolo al raggiungimento degli obiettivi individuali c'è stata inoltre una premiazione finale dei partecipanti che avevano avuto il miglior risultato e che hanno raccontato la propria storia. I risultati sono stati importanti, con significative diminuzioni dei valori di Emoglobina glicata, di pressione arteriosa e di peso (in media 6,5 Kg a persona). MMG e Specialisti hanno segnalato in tutto 53 pazienti, di cui 17 esclusi per mancanza di uno o più criteri di eleggibilità e 7 persi durante il percorso dietetico e i partecipanti attivi fino al termine del progetto (con dieta durata tre mesi più ulteriore follow-up a un anno) sono stati 30 su 37 che hanno iniziato la dieta. Al termine della dieta la media di peso perso è stata di 6,5/persone. La signora M., che ne ha persi di più (ben 16 Kg!), ha raccontato la sua storia nell'incontro finale, sottolineando l'importanza di essere stata ascoltata dal suo MMG e dal team che, conoscendo la sua biografia anche affettiva, l'hanno aiutata nell'affrontare e risolvere ciò che per lei era più problematico nel seguire le indicazioni fornite.

Fra gli altri valori segnaliamo che la riduzione netta

emoglobina glicata è stata di 0,79 mg/dl e quella del BMI di 2,4 punti.

La maggior parte dei MMG partecipanti al progetto ha così ridotto i farmaci per i pazienti che avevano migliorato i propri parametri, eliminando il secondo farmaco antidiabetico orale, dimezzando la metformina e sospendendo la terapia antipertensiva per un totale di 7 pazienti. Il successo dello studio pilota, su un numero limitato di decine di pazienti e di cui non abbiamo ancora pubblicato i dati e il follow-up, deve ancora essere ultimato, ha convinto Regione Lombardia a finanziarlo come progetto più ampio su alcune centinaia di pazienti, seguiti per un periodo più lungo. La risorsa più importante (e sempre più scarsa!) è risultata il tempo dei sanitari destinato appunto all'ascolto e al follow-up dei pazienti.

■ Conclusioni

Percorsi multidisciplinari e interprofessionali che utilizzano raccolte di storie di pazienti, familiari e operatori sanitari, la cosiddetta "scrittura riflessiva", letteratura, cinema e le altre arti espressive, senza dimenticare il web 2.0., sono raccomandati per la formazione degli operatori sanitari e per favorire l'empowerment dei pazienti. La Medicina Narrativa (NBM) si integra con l'Evidence Based Medicine - EBM e, tenendo conto della pluralità delle prospettive, rende le decisioni clinico-assistenziali più complete, efficaci, appropriate, perso-

nalizzate. Può facilitare la conoscenza e l'implementazione della Prevenzione quaternaria, limitando sovra-diagnosi e sovratrattamenti. Come esempio di Prevenzione Quaternaria e Terziaria si illustra brevemente uno studio pilota su pazienti sovrappeso e obesi con diabete di tipo 2 che, tramite la modifica di stili di vita, ottenuti con l'ascolto e il supporto di un team specifico, hanno potuto migliorare il proprio stato di salute e qualità di vita assumendo meno farmaci.

Bibliografia

1. S. Spinsanti, Manuale di medical humanities, Zadig Editore, Roma 2006
2. <http://old.iss.it/cnmr/index.php?lang=1&tipo=82> Conferenza di consenso per l'utilizzo della medicina narrativa in ambito clinico-assistenziale per le malattie cronico-degenerative CNMR-ISS 2015
3. J. Salinsky *Medicine and Literature*, Radcliffe Medical Press, 2002
4. <https://www.medicinanarrativa.it/it/simen/medicina-narrativa/cos-e-la-mn/>
5. Tognoni G., Aneddoti, blob, storie e persone. La narrazione come priorità infermieristica? *Assistenza infermieristica e ricerca*, 2005, 4 (3), p. 112).
6. Kuehle T. et al. "Quartäre Prävention, eine Aufgabe für Hausärzte" - *PrimaryCare* 2010;10: Nr. 18 (pubblicato anche sul sito web www.primary-care.ch in traduzione inglese, italiana, francese, spagnola, portoghese, croata)
7. Lean MEJ et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): An open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2017 (4 dic) DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33102-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1)

Esposizione cronica a pesticidi, genotossicità e rischi per la salute: ruolo chiave dei sistemi di riparazione del DNA

Chronic exposure to pesticides, genotoxicity and health risks: Key role of DNA repair system

RENATA ALLEVA, PhD,^{1,3}

MARCO TOMASETTI, PhD^{2,3}

¹ Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie
Università di Bologna

² Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari,
Università Politecnica delle Marche, Ancona

³ ISDE, Sezione Provinciale di Ascoli Piceno

Per corrispondenza:
renata.alleva2@unibo.it

Riassunto

L'accumulo di mutazioni, addotti al DNA e aberrazioni cromosomiche sono il risultato di un delicato equilibrio tra esposizione ad agenti mutageni e capacità individuale di eliminare tale danno. Le interazioni tra fattori ambientali, nutrizionali e genetici possono influenzare, positivamente o negativamente, l'efficienza o la fedeltà dei vari processi di riparazione del DNA. La riparazione del DNA è un processo cellulare essenziale, che contribuisce attivamente alla prevenzione della trasformazione tumorale eliminando i danni prima che possano causare mutazioni. La popolazione è costantemente esposta ad agenti che causano danni al DNA: sono circa 10.000 gli eventi al giorno per cellula che, se non riparati, possono portare allo sviluppo di diverse patologie, quali invecchiamento precoce, malattie neurodegenerative e cancro. I pesticidi impiegati in agricoltura sono agenti fortemente genotossici che influenzano l'attività dell'enzima di riparazione del DNA legandosi ai siti catalitici redox-sensibili, riducendone l'attività, anche quando l'esposizione è a basse dosi (esposizione cronica, i.e. lavorativa, residenziale, catena alimentare). In questo contesto la definizione di concentrazioni sicure alle quali un genotossico non induce danni è assai critica, in quanto, gli enzimi di riparazione sono enzimi inducibili, e basse dosi possono non essere sufficienti per attivare questi sistemi, contribuendo ad un accumulo del danno al DNA nel tempo. Esistono diversi fattori in grado di stimolare l'attività di riparazione del DNA e i polifenoli introdotti con la dieta sono importanti modulatori dell'attività di riparazione del DNA a livello post-transcrizionale.

Parole Chiave: pesticidi, esposizione cronica, danno al DNA

Abstract

Accumulation of mutations, DNA adducts and chromosome aberrations is the result of the balance between exposure to mutagens and the individual ability to remove the damage. The interplay between environment, nutritional and genetic factors can positively or negatively affect the efficiency and fidelity of various processes of DNA repair system. The DNA repair is a fundamental cellular process that actively contributes to prevent cell transformation by removing the damage before it can induce mutations. The population is continuously exposed to agents that can induce DNA damage: there are about 10.000 events/day per cell that, if not repaired, can lead to development of different pathologies, such as early aging, neurodegenerative diseases and cancer. The pesticides used in the agriculture are strong genotoxic agents that affect the DNA repair enzyme activity by binding to its catalytic redox-sensitive sites, thus reducing the activity even at low exposure (chronic exposure, i.e. occupational, residential, food). In this context, the definition of safe dose, which is the dose that does not induce damage, is questionable. We must take into account that DNA repair enzymes are inducible, and a exposure to low dose cannot be enough to activate these enzymes, thus contributing over time DNA damage accumulation. Many factors can induce the DNA repair activity and the polyphenols introduced by diet are important modulators of the DNA repair activity at post-transcriptional level.

Key words: Pesticides, chronic exposure, DNA damage

■ Introduzione

I pesticidi sono ampiamente usati in agricoltura per controllare i parassiti, in contesti urbani e residenziali per tenere

sotto controllo la crescita erbacea. Il loro uso è aumentato negli ultimi decenni per soddisfare una crescente domanda di produzione agricola industriale creando così rischi per l'ambiente e per la salute umana¹. Solo in Italia, nel 2016 sono stati venduti 125 milioni di chili di prodotti fitosanitari, e questo dato desta non solo preoccupazioni per l'inquinamento ambientale provocato, ma anche per la salute umana. Infatti, a parte i ben noti effetti tossici acuti che sono comuni per alcune classi di pesticidi come gli organofosforici, negli ultimi anni è aumentata l'attenzione e preoccupazione verso l'esposizione cronica e sub-letale ai pesticidi per l'associazione con un ampio spettro di patologie. In particolare, l'uso intensivo di pesticidi (OP) organofosfati ha contribuito alla morbilità e alla mortalità di agricoltori e delle loro famiglie inducendo patologie acute o croniche². Recentemente, gli effetti a lungo termine dell'esposizione ai pesticidi sono stati associati a numerose patologie. Una recente review³ ha riportato una dettagliata analisi tra incidenza di numerose patologie e vie di esposizione (occupazionale, ambientale, residenziale, genitoriale, materna e paterna), da cui è emerso che insetticidi ed erbicidi, in particolare organofosforo, organoclorurati, acidi fenossiacetici e composti triazinici contribuiscono all'elevata incidenza di malattie tumorali, Alzheimer, Parkinson, sclerosi laterale amiotrofica, asma, bronchite, infertilità, difetti alla nascita, disturbo da deficit di attenzione e iperattività, autismo, diabete, e obesità. In relazione al rischio di sviluppare una patologia, è difficile definire il concetto di "bassa concentrazione (*low dose*) di un agente chimico a cui sono esposti i lavoratori o la popolazione generale⁴. Tuttavia, allo stato attuale, è impossibile definire chiaramente quando un'esposizione può essere considerata come "dose bassa" ossia che non abbia effetti negativi sulla salute umana, soprattutto in caso di esposizioni croniche. Ad esempio, le sostanze chimiche che hanno un effetto di interferenza endocrina, sono in grado di perturbare il metabolismo ormonale anche a concentrazioni molto basse. In più esiste una individuale sensibilità molto diversa, che si somma al proprio pattern genetico, stile di vita (fumo, sedentarietà, altre esposizioni) e tutti questi fattori rendono difficilmente individuabili dosi certe a cui una esposizione cronica non produce danni.

■ Esposizione cronica a pesticidi e genotossicità

In generale, l'esposizione cronica a un mutageno ha maggiori probabilità di provocare il cancro rispetto a un'esposizione acuta ad una dose totale simile⁵. Questo è un concetto molto importante, soprattutto quando si parla di "dosi sicure". Un recente lavoro ha evidenziato che esiste un rischio genotossico associato a un'esposizione ai pesticidi a basse concentrazioni e a lungo termine, poiché questi composti, possono danneggiare il DNA creando mutazioni che possono portare al cancro, a disordini neurologici, o avere effetti nocivi sulla riproduzione⁶. La genotossicità è il fattore di rischio principale che determina effetti cronici a lungo termine sulla salute, e diversi studi hanno evidenziato la formazione di addotti di DNA in seguito a esposizione a pesticidi⁷. La riparazione del DNA è un processo cellulare essenziale, che contribuisce attivamente alla prevenzione della trasformazione tumorale eliminando i danni prima che possano causare mutazioni. Il genoma umano è costantemente esposto ad agenti che causano danni al DNA, attraverso prodotti endogeni del metabolismo ossidativo cellulare e attraverso agenti ambientali esogeni come esposizioni a sostanze chimiche e radiazioni ionizzanti. Questi agenti possono causare danni con conseguente formazione di rotture del filamento di DNA, ossidazione delle basi azotate (ad es. 8-oxoguanina) o addirittura perdita della base stessa (sito AP, apurinico/apimidinico). Sono stati stimati circa 10.000 eventi al giorno per cellula, e se non riparati, questi tipi di danno possono portare allo sviluppo di diverse patologie, come invecchiamento precoce, malattie neurodegenerative e cancro. L'attività di riparazione del DNA è un processo fondamentale mirato a mantenere l'integrità e stabilità genomica della cellula. Secondo il tipo di danno, esistono diversi meccanismi di riparazione del DNA (Tabella 1).

Tra i meccanismi di riparazione del DNA, il BER (Base Excision Repair) si è evoluto come il principale sistema cellulare ed è direttamente coinvolto nella rimozione e riparazione delle basi danneggiate del DNA, così come le rotture del DNA a singolo filamento (SSB). Il sistema BER è quindi un processo di riparazione del DNA vitale

Meccanismo di riparazione	Tipo di danno DNA	Enzimi di riparazione
Sintesi trans-lesione del DNA	Dimero di pirimidina o sito AP	DNA pol. IV e V
Inversione del danno		
Foto-riattivazione	Dimeri di pirimidina	DNA fotoliasi
Rimozione dei gruppi metilici	O ₆ -metilguanina	Metiltrasferasi
Rimozione del danno		
Riparazione per scissione base (BER)	Basi puriniche/pirimidiniche ossidate	DNA glicosilasi
Riparazione basi mal appaiate	Errori di replicazione	EXO1
Riparazione per scissione nucleotidi (NER)	Dimeri di pirimidina, addotti sulle basi	XPA; XPB, XPC, XPD, ERCC1, XPG

Tabella 1: Meccanismo di riparazione del DNA specifico per il tipo di danno.

direttamente coinvolto nel mantenimento della stabilità del genoma e di conseguenza contribuisce a inibire lo sviluppo di patologie. Il sistema BER coinvolge diversi passaggi, ciascuno dei quali è eseguito da un enzima specifico o una classe di enzimi che riconoscono e processano il danno al DNA o il danno al DNA intermedio. La maggior parte del danno al DNA viene riparato con il sistema BER a percorso breve che prevede la rimozione e la sostituzione di una singola base danneggiata.

■ Esposizione residenziale a pesticidi e danni indotti al DNA

I contaminanti ambientali alterano l'attività gli enzimi di riparazione del DNA. Recentemente è stato dimostrato che residenti che vivono a ridosso di meleti coltivati in agricoltura convenzionale, con impiego di elevate quantità di pesticidi, mostravano una riduzione dell'attività di riparazione che era associata a un elevato danno al DNA evidenziato soprattutto nel periodo di esposizione più alta, ossia in cui i trattamenti erano più intensi e frequenti⁸ (Figura 1A). Sebbene i residenti che vivevano in prossimità dei meleti, avessero concentrazioni di pesticidi urinari più elevati, questi soggetti non hanno mostrato danni al DNA più elevati rispetto a chi viveva ad una maggiore distanza dai meleti (Figura 1B).

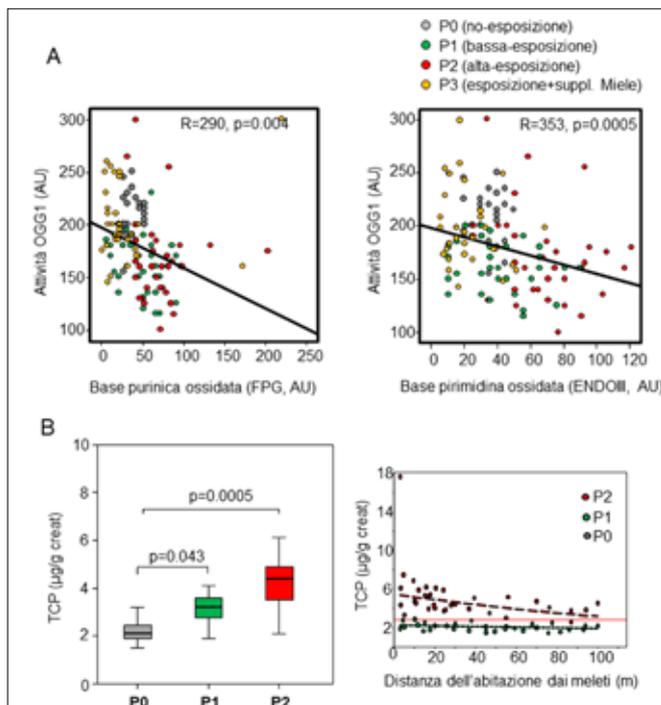


Figura 1: Attività di riparazione del DNA, formazione delle basi ossidate e livelli di pesticidi urinari nei diversi periodi di esposizione a pesticidi. A) Correlazione tra attività di riparazione del DNA e formazione di basi ossidate nel periodo di non esposizione (P0), bassa esposizione (P1), alta esposizione (P2) e dopo supplementazione con miele biologico (P3). B) Livelli urinari del metabolita del clorpirifos (TCP) nei vari periodi di esposizione (P0, P1, P2) e relazione tra concentrazioni urinarie di TCP e distanza delle abitazioni dai meleti.

La variabilità genetica individuale nell'espressione degli enzimi detossificanti e di riparazione può spiegare la diversa risposta al danno al DNA. Tuttavia, non è stata osservata alcuna relazione tra i genotipi della paraxonase-1 (PON-1), un enzima coinvolto nella biotrasformazione del clorpirifos, i livelli urinari del suo metabolita (3,5,6-trichlor-2-piridinol, TCP) e il danno al DNA⁹, suggerendo che non è tanto l'attività degli enzimi coinvolti nella detossificazione, ma il tempo di residenza nella zona agricola- e quindi esposizione cronica- che influenza la risposta al danno al DNA. Analogamente uno studio condotto su una popolazione di bambini ha trovato una associazione tra danni al DNA, pesticidi nelle urine e tempo di residenza nelle aree coltivate: tanto più a lungo era il tempo di residenza maggiore era la quantità di pesticidi nelle urine ed il danno al DNA¹⁰. Come fattore aggiuntivo, anche il consumo di frutta e verdura con residui di pesticidi, ed in particolare mele, correlava con un maggiore danno al DNA. Gli agenti tossici anche se non cancerogeni possono inibire la capacità di riparazione del DNA contribuendo, pertanto, alla carcinogenesi in presenza di alcuni mutageni che causano danni al DNA. Quanto detto supporta nuovi concetti in tossicologia, sostenendo che l'esposizione di sostanze chimiche a lungo termine e a basso livello può compromettere i processi molecolari che in determinate circostanze possono portare a patologia.

■ Ruolo dei micronutrienti nella modulazione della risposta al danno al dna

Le differenze interindividuali in risposta agli agenti ambientali possono essere dovute a variazioni genetiche e fenotipiche del metabolismo degli agenti cancerogeni e dell'efficienza della riparazione del DNA. Nell'ultimo decennio, molto interesse è stato rivolto al ruolo dei meccanismi epigenetici nel processo carcinogeno. Modifiche epigenetiche (ad esempio una metilazione aberrante del DNA) inibiscono l'espressione dei geni coinvolti nel ciclo cellulare, o geni regolatori dei processi di riparazione del DNA, responsabili dell'iniziazione carcinogenica. Le alterazioni epigenetiche sono viste come indicatori di suscettibilità alle esposizioni ambientali e sono sempre più studiate in associazione con gli esiti della malattia¹¹. Numerosi studi hanno dimostrato che i nutrienti possono influenzare diverse vie metaboliche alterando la struttura della cromatina e regolando direttamente sia i processi trascrizionali sia quelli traslazionali¹². Così, frutta e verdura non sono solo fonti di vitamine e antiossidanti, ma contengono innumerevoli biocomposti, molti dei quali agiscono direttamente sulle vie di biotrasformazione/disintossicazione, sulle vie di segnale cellulare, sui sistemi antiossidanti endogeni e sull'espressione genica. In molti studi, i micronutrienti sono stati identificati e come regolatori dei processi di riparazione del DNA¹³. Alcuni trials di supplementazione, hanno valutato l'effetto modulatore dei sistemi di riparazione e danno al DNA: Collins, et al.¹⁴ hanno dimostrato che tre settimane d'integrazione con uno, due o tre kiwi al giorno stimolava la riparazione BER

del DNA in soggetti sani. Analogamente, in uno studio condotto su soggetti esposti cronicamente a pesticidi, che avevano una bassa attività di riparazione, la supplementazione con 50 gr/die di miele di biologico ad elevato contenuto polifenolico per due settimane riportava l'attività di riparazione del DNA a valori osservati nel periodo di non-esposizione⁸ (Figura 1A). Tale effetto è spiegato dalla capacità dei polifenoli del miele di attivare il fattore nucleare eritroide-2 (NRF2) coinvolto nella regolazione di vari geni detossificanti. L'efficacia dei polifenoli nel contrastare l'effetto tossico dei pesticidi è stata dimostrata anche in un modello di cellule neuronali dove è emerso che sia i pesticidi sia i polife-

noli di miele inducevano l'espressione di un enzima di riparazione del DNA, 8-oxoguanina glycosilasi, (OGG1), mediata da NRF2, ma solo le cellule incubate con l'estratto di miele avevano un'elevata attività di OGG1, suggerendo che modifiche post-trascrizionali possono alterare l'attività catalitica dell'enzima stesso. Possiamo, pertanto, ipotizzare che i pesticidi influenzano l'attività dell'enzima di riparazione del DNA legandosi ai siti catalitici redox-sensibili, e che i polifenoli possono inibire tale legame. Più che l'espressione genica sembra fondamentale la regolazione dell'attività di riparazione del DNA a livello post-trascrizionale¹⁵ (Figura-2).

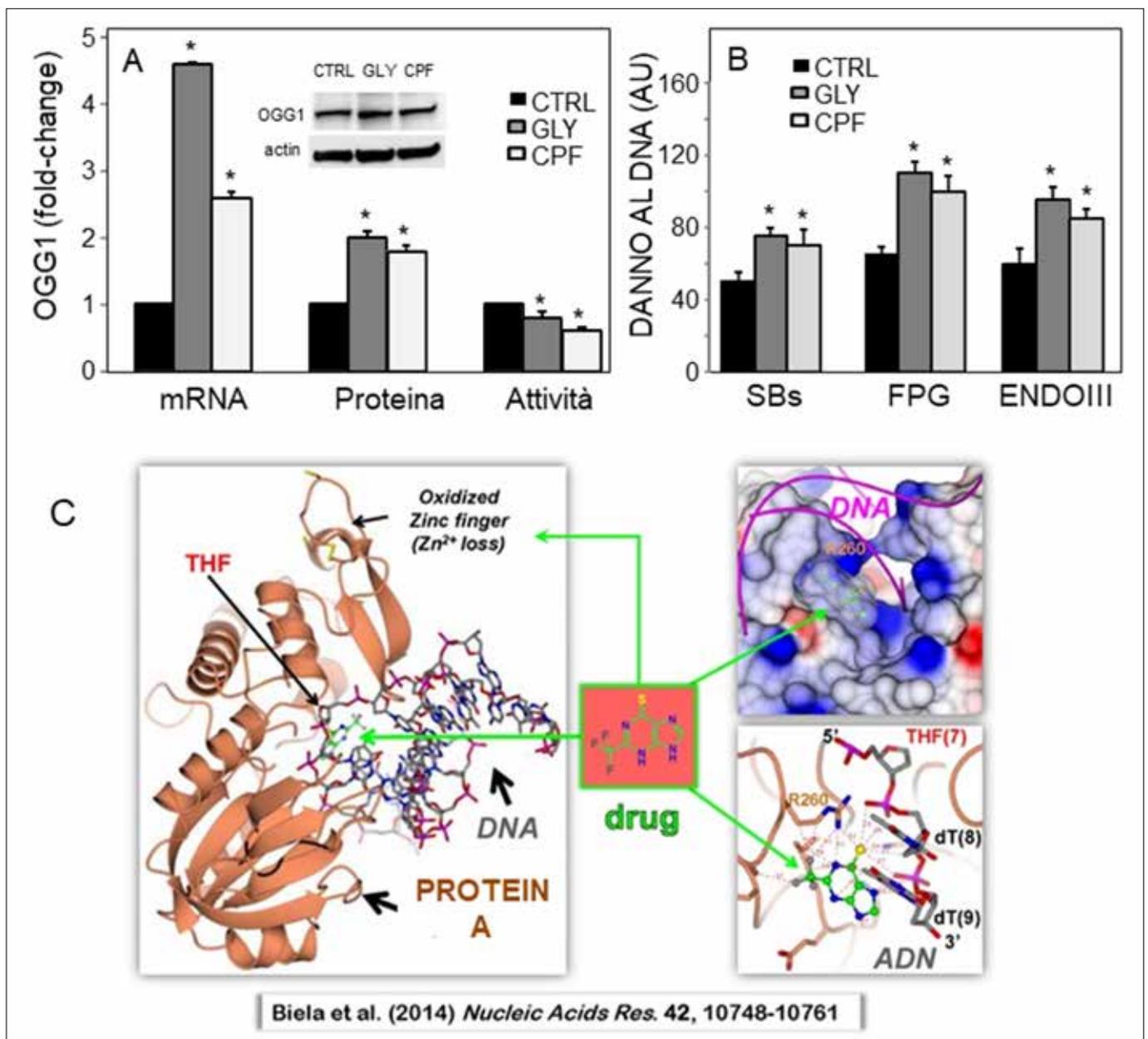


Figura 2: Modulazione trascrizionale e post trascrizionale dell'OGG1 dei pesticidi in modello in vitro. A) Espressione genica, proteica e attività di riparazione del DNA (OGG1) e basi ossidate del DNA (B) in cellule epiteliali alveolari (BEAS-2B) dopo trattamento con glifosato (GLY) e clorpirifos (CPF) 10 μ M. C) Modello ipotetico di interazione post-trascrizionale tra agente genotossico (pesticida) ed enzima di riparazione OGG1. Figura parzialmente modificata da originale: Biela et al. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(16):10748-61.

■ Conclusioni

L'ambiente gioca un ruolo chiave nell'incidenza delle più comuni patologie. La popolazione è costantemente esposta ad una quantità di agenti genotossici, che inducono un danno al DNA, che in presenza di sistemi efficienti, viene riparato. Tuttavia, ci sono condizioni individuali di maggiore vulnerabilità (feti, donne in gravidanza, bambini, mutazioni familiari, lifestyle), che oggettive (elevata genotossicità di una sostanza) per cui i sistemi di riparazione sono inefficienti: paradossalmente l'esposizione a concentrazioni basse o molto basse di un genotossico, non essendo uno stimolo sufficiente ad indurre la risposta dei sistemi di riparazione del DNA, che si attivano a concentrazioni più elevate, potrebbero far ripensare i criteri con cui l'esposizione a certe sostanze, come i pesticidi, vengono definite "sicure". In questa ottica, per prevenire il rischio di patologie tumorali o neurodegenerative, la ricerca nel definire "dosi basse" che non siano tossiche a lungo termine, rischia di essere fallimentare, pertanto ragionando in termini di prevenzione, è necessario invece ripensare a nuovi modelli agricoli, che non immettano nell'ambiente sostanze genotossiche.

Bibliografia

1. Nicolopoulou-Stamati P, Maipas S, Kotampasi C, Stamatis P, Hens L. Chemical Pesticides and Human Health: The Urgent Need for a New Concept in Agriculture *Front Public Health* 2016; 4: 148.
2. Suratman S, Edwards JW, Babina K. Organophosphate pesticides exposure among farmworkers: pathways and risk of adverse health effects. *Rev Environ Health* 2015;30:65-79.
3. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch Toxicol* 2017;91:549-599.
4. Goodson WH, Lowe L, Carpenter DO, Gilbertson M, Manaf Ali A, Lopez de Cerain Salsamendi A6, Lasfar A, Carnero A, Azqueta A, Amedei A, Charles AK, Collins AR et al. Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: the challenge ahead. *Carcinogenesis* 2015;1:S254-S296.
5. Langie SA, Koppen G, Desaulniers D, Al-Mulla F, Al-Temaimi R, Amedei A, Azqueta A, Bisson WH, Brown DG, Brunborg G, Charles AK, Chen T, Colacci A, Darroudi F, Forte S, Gonzalez L, Hamid RA, Knudsen LE, Leyns L. Causes of genome instability: the effect of low dose chemical exposures in modern society. *Carcinogenesis* 2015; 36z. S61-S88.
6. Whitaker AM, Schaich MA, Smith MR, Flynn TS, Freudenthal BD. Base excision repair of oxidative DNA damage: from mechanism to disease. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017;22:1493-1522.
7. Saquib Q, Al-Khedhairi AA, Singh BR, Arif JM, Musarrat J. Genotoxic fungicide methyl thiophanate as an oxidative stressor inducing 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine adducts in DNA and mutagenesis. *J Environ Sci Health B* 2010;45:40-45.
8. Alleva R, Manzella N, Gaetani S, Ciarapica V, Bracci M, Caboni MF, Pasini F, Monaco F, Amati M, Borghi B, Tomasetti M. Organic honey supplementation reverses pesticide-induced genotoxicity by modulating DNA damage response. *Mol Nutr Food Res* 2016;60:2243-2255.
9. Alleva R, Manzella N, Gaetani S, Bacchetti T, Bracci M, Ciarapica V, Monaco F, Borghi B, Amati M, Ferretti G, Tomasetti M. Mechanism underlying the effect of long-term exposure to low dose of pesticides on DNA integrity. *Environ Toxicol* 2018;33:476-487.
10. Sutris JM, How V, Sumeri SA, Muhammad M, Sardi D, Mohd Mokhtar MT, Muhammad H, Ghazi HF, Isa ZM. Genotoxicity following organophosphate pesticides exposure among Orang Asli children living in an agricultural island in Kuala Langat, Selangor, Malaysia. *Int J Occup Environ Med* 2016;7:42-51.
11. Bohacek J, Mansuy IM. Epigenetic inheritance of disease and disease risk. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38: 220-236.
12. Joven J, Micol V, Segura-Carretero A, Alonso-Villaverde C, Menéndez JA. Polyphenols and the modulation of gene expression pathways: can we eat our way out of the danger of chronic disease? *Bioactive Food Components Platform. Crit Rev Food Sci Nutr* 2014;54:985-1001.
13. Collins AR, Azqueta A, Langie SA. Effects of micronutrients on DNA repair. *Eur J Nutr* 2012;51:261-279
14. Collins AR. Kiwifruit as a modulator of DNA damage and DNA repair. *Adv Food Nutr Res* 2013;68:283-299.
15. Biela A, Coste F, Culard F, Guerin M, Goffinont S, Gasteiger K, Cieřla J, Winczura A, Kazimierczuk Z, Gasparutto D, Carell T, Tudek B, Castaing B. Zinc finger oxidation of Fpg/Nei DNA glycosylases by 2-thioxanthine: biochemical and X-ray structural characterization. *Nucleic Acids Res* 2014;42:10748-10761.

Effetti del glifosato sui mammiferi e gli esseri umani

Effects of glyphosate on human and animals

Riassunto

Il glifosato e il prodotto fitosanitario più utilizzato e diffuso al mondo con 718.600 tonnellate nel 2012 *second Transparency Market Research*, di cui 1.795 tonnellate solo in Italia, pari a 6 kg per ettaro di superficie agricola utilizzata. E tra i prodotti maggiormente rinvenuti nelle acque italiane quando è stato cercato insieme al suo metabolita acido aminometilfosfonico (AMPA) la cui emivita nel terreno è tra 76 e 958 giorni). Studi accademici, e anche quelli sponsorizzati dall'industria, mostrano chiaramente che il glifosato provoca effetti negativi sulla riproduzione e causa malformazioni sugli animali da laboratorio.

Gli studi in mammiferi da laboratorio (ratti e conigli) hanno mostrato significative correlazioni dose-dipendenti con fenomeni di dilatazione e altre malformazioni cardiache anche a dosi relativamente basse, aumento della mortalità fetale e precoce, malformazioni. Evidenze di deleteria interferenza sulla composizione della flora batterica intestinale da parte del glifosato sono disponibili per bovini e suini. Per quanto riguarda gli esseri umani, il glifosato potrebbe causare difetti di nascita. Le alterazioni indotte dal glifosato possono contribuire alla genesi di disturbi quali la celiachia, obesità, diabete, ma anche ad altri disturbi dell'organismo come malattie cardiache, depressione, autismo, sterilità, cancro, morbo di Alzheimer. L'effetto deleterio del glifosato sui batteri benefici dell'apparato digerente porterebbe a un impoverimento nella fornitura di selenometionina e selenocisteina.

Il glifosato è stato tra l'altro recentemente dichiarato probabile cancerogeno per l'uomo e come tale inserito nel gruppo 2A dall'Agenzia per la Ricerca sul Cancro (Agency for Research on Cancer -IARC). Per i suoi rischi per la

salute e per l'ambiente, confermata la sua estrema diffusione e poiché esistono alternative ecosostenibili, l'uso di questo prodotto (così come della maggior parte degli "erbicidi" e "disseccanti" a elevato impatto ambientale), dovrebbe essere evitato ovunque sia possibile. Conseguentemente devono essere ammessi e opportunamente finanziati o defiscalizzati gli eventuali maggiori costi di gestione conseguenti alla soppressione d'uso ai fini del raggiungimento della sostenibilità delle attività umane. L'uso di questo prodotto non può, per altro, rientrare nei disciplinari di agricoltura integrata che prevedono l'obbligo d'impiego dei mezzi meccanici per tagliare l'erba nelle coltivazioni arboree o di interrarla prima di seminare.

Parole chiave: Glifosato, AMPA, effetti collaterali, tossicità, residuo alimentare, alterazione del microbiota

Abstract

Glyphosate is the most widely used and widespread plant protection product in the world with 718,600 tons in 2012 according to Transparency Market Research, of which 1,795 tons only in Italy, equal to 6 kg per hectare of utilized agricultural area. It is one of the most widely found products in Italian waters when it was sought together with its aminomethylphosphonic acid metabolite (AMPA) whose half life in the soil is between 76 and 958 days

Academic studies, as well as those sponsored by industry, clearly show that glyphosate has negative effects on reproduction and causes malformations on laboratory animals. Studies in laboratory mammals (rats and rabbits) have shown significant dose-dependent correlations with dilation and other cardiac malformations even at low doses, increased fetal and early mortality, bone malformations. Evidence of deleterious interference

PIETRO MASSIMILIANO BIANCO¹,
SIMONE DOMENICO ASPRIELLO^{2,3},
VALTER BELLUCCI¹,
CARLO JACOMINI¹,
CORRADO RUBINI²,
ROSALBA TAMBURRO⁴

1. ISPRA – Istituto Superiore per la Protezione e Ricerca Ambientale
2. Pathologic Anatomy and Histopathology Division. Department of Biomedical Sciences and Public Health, Polytechnic University of the Marche, Ancona, Italy;
3 Private Dental Clinic, Pesaro, Italy.
4 MIUR (Ministry of Education, University and Research)

Per corrispondenza:
simonedomenico@yahoo.it
maxbianco1@libero.it

on the glycosal bacterial flora composition by glyphosate is available for cattle and pigs. As for human beings, glyphosate caused birth defects. The alterations induced by glyphosate may contribute to the genesis of disorders such as celiac disease, obesity, diabetes, but also to other body disorders such as heart disease, depression, autism, infertility, cancer, Alzheimer's disease. The deleterious effect of glyphosate on beneficial gastrointestinal bacteria would lead to an impoverishment in the supply of selenomethionine and selenocysteine. Glyphosate has been recently declared a probable human carcinogen and as such it has been included in the 2A group by the Agency for Research on Cancer (IARC). In conclusion, for its risks to health and the environment, confirmed its extreme diffusion and since there are eco-sustainable alternatives, the use of this product (as well as most of the high-impact "herbicides" and "desiccants" environmental) should be avoided wherever possible. Consequently, any higher management costs resulting from the deletion of use for the purpose of achieving the sustainability of human activities, must be allowed and appropriately financed or de-taxed. The use of this product can not, however, fall within the integrated agriculture regulations that provide for the obligation to use mechanical means to cut the grass in arboreal crops or to interfere before sowing.

Keywords: Glyphosate, AMPA, side effects, toxicity, food residue, alteration of the microbiota

■ Introduzione

Il glifosato è il prodotto fitosanitario più utilizzato e diffuso. Quantitativamente, secondo i dati forniti dal Transparency Market Research, la richiesta globale del glifosato nel 2012 è stata di 718.600 tonnellate, corrispondenti a circa mezzo chilo per ettaro di superficie agricola utilizzata (SAU). Nello stesso anno in Italia ne sono state vendute 1.795 tonnellate, pari a 6 kg per ettaro di SAU. E tra i prodotti maggiormente rinvenuti nelle acque italiane quando è stato cercato¹ insieme al suo metabolita acido aminometilfosfonico (AMPA).

Le proprietà diserbanti del glifosato sono state riconosciute durante uno screening degli effetti diserbanti di oltre 300 acidi terziari aminometilfosfonici derivati da varie ammine primarie e secondarie.

Il suo utilizzo come diserbante è basato sulla sua capacità di formare un complesso chelato e immobilizzare metalli come Ca, Fe, Co, Cu, Mn, Mg, Ni, Zn ecc., co-fattori per vari sistemi enzimatici in piante, microrganismi e animali. Una volta che questi nutrienti metallici sono chelati con il glifosato nel terreno o nelle piante, diventano fisiologicamente indisponibili per molte funzioni fisiologiche.

Esso ha, conseguentemente, effetti deleteri per tutte le comunità vegetali e animali, favorendo direttamente danni cellulari e alterando indirettamente le reti trofiche.

Nel 2009, un tribunale francese ha stabilito che la Monsanto abbia mentito affermando nella sua pubblicità

che l'erbicida *Roundup* sia biodegradabile, ecologico e che lasci il terreno pulito. Nell'ambiente, il glifosato può persistere legandosi alle particelle del suolo e, a seconda della composizione chimica del suolo stesso, può contaminare le falde acquifere sotterranee e le acque di superficie. A dispetto di affermazioni secondo cui il glifosato si degraderebbe velocemente senza creare problemi, questa molecola e alcuni suoi pericolosi prodotti di degradazione sono stati rintracciati da vari studi nelle acque di superficie in Canada, Stati Uniti, Italia e Danimarca.

L'AMPA è dotato di un'attività biologica di potenza paragonabile a quella del prodotto fitosanitario di provenienza. Pertanto, nonostante la scomparsa del parentale, gli effetti tossici su organismi bersaglio si protraggono nel tempo. AMPA è ancora più persistente del glifosato, con un'emivita nel terreno tra 76 e 958 giorni. Diversi studi hanno dimostrato una contaminazione diffusa delle acque da parte di questo erbicida. L'EPA pone l'attenzione sui casi di intossicazione e danni ai reni e al sistema riproduttivo che possono derivare da un abituale consumo di acqua contaminata da glifosato in quantità superiore al massimo livello di contaminazione ammesso.

Ricerche a lungo termine in Danimarca hanno dimostrato che il glifosato può essere trasportato dalla pioggia, nei canali di scolo dei campi e nei fiumi e torrenti. Nell'acqua di scarico presso due siti molto vulnerabili i livelli di glifosato nel 2010 avevano raggiunto 31 µg*l-1 e 4.7 µg*l-1.

European Glyphosate Environmental Information Sources (EGEIS) ha riassunto i dati di monitoraggio delle acque superficiali dal 1993 al 2009 per tredici paesi europei. Su 50.000 campioni analizzati, il glifosato è stato trovato nel 29 % di essi. Residui di cataboliti del glifosato (AMPA) sono state trovate nel 50 % dei campioni².

Nonostante sia evidentemente un contaminante ambientale pericoloso per salute e biodiversità il 13 aprile 2016, l'Unione Europea ha prolungato di sette anni l'autorizzazione al suo uso ritenendo che la contaminazione tramite uso professionale (unico consentito) rientra nei limiti di qualità ambientale.

■ Effetti sui mammiferi

Studi accademici, e anche quelli sponsorizzati dall'industria, mostrano chiaramente che il glifosato provoca effetti negativi sulla riproduzione e causa malformazioni sugli animali da laboratorio³. Gli studi in mammiferi da laboratorio (ratti e conigli) hanno mostrato significative correlazioni dose-dipendenti con fenomeni di dilatazione e altre malformazioni cardiache anche a basse dosi (<30 mg per kg di peso corporeo al giorno, valori analoghi agli MRL secondo EFSA per l'assunzione di legumi), aumento della mortalità fetale e precoce, malformazioni ossee. Evidenze di deleteria interferenza

1. <http://www.europarl.europa.eu/news/en/news-room/20160407IPR21781/Glyphosate-authorise-for-justseven-years-and-professional-uses-only-urge-MEPs>

sulla composizione della flora batterica intestinale da parte del glifosato sono disponibili per bovini⁴ e suini. Suini nutriti con OGM di mais e soia tolleranti al glifosato (e quindi con residui) hanno sviluppato infiammazioni intestinali. Mentre nei bovini il glifosato in Germania è stato proposto come un possibile fattore di aumento del rischio d'infezione da *Clostridium botulinum*⁵. Gli studi di settore, tra cui quello commissionato dalla Monsanto stessa, hanno mostrato nel 1980 che il glifosato provoca difetti neonatali negli animali di laboratorio⁶. Gli effetti diretti del glifosato possono causare una serie di alterazioni riferibili a numerose tipologie (tabella 1).

La rottura da parte del glifosato della via dello shikimato è dovuta in parte alla sua azione che l'azione di Manganese (Mn), che è un catalizzatore per l'enzima piruvilico fosfato sintasi (EPSPS), un enzima precoce critico⁷. Un recente studio sui bovini da latte danesi ha studiato la composizione minerale nel siero di bovini nutriti con Roundup - Ready feed⁴. Lo studio ha identificato una marcata deficienza in Cobalto e Mn. Tutti i bovini di otto diverse fattorie avevano una grave carenza di Mn, insieme a quantità misurabili di glifosato nelle loro urine. In Australia, dopo due stagioni di alti livelli di nati morti nei bovini, è stato riscontrato che tutti i defunti erano carenti di Mn. Inoltre, il 63% dei neonati con difetti alla nascita è risultato essere carente di Mn.

■ Effetti sugli esseri umani

Per quanto riguarda gli esseri umani, secondo il rapporto "Roundup e difetti neonatali: il pubblico deve essere tenuto all'oscuro?" di un gruppo di scienziati e ricercatori internazionali pubblicato il 7 giugno 2011, l'industria e le autorità di regolamentazione dell'UE erano a conoscenza rispettivamente dal 1980 e dal 1990 che il Roundup, il diserbante più venduto al mondo, causava difetti di nascita, ma non si è ritenuto di dover informare il pubblico.

Vi sono poi evidenti contraddizioni fra le asserzioni dei produttori e varie ricerche indipendenti.

Le alterazioni indotte dal glifosato possono contribuire alla genesi di disturbi quali la celiachia⁹, obesità, diabete, ma anche ad altri disturbi dell'organismo come malattie cardiache, depressione, autismo, sterilità, cancro, morbo di Alzheimer¹⁰.

L'effetto deleterio del glifosato sui batteri benefici porterebbe a un impoverimento nella fornitura di selenometionina e selenocisteina. La Selenocisteina è presente nel centro catalitico degli enzimi che proteggono la tiroide dai danni dei radicali liberi.

Danni da radicali liberi porterebbero ad apoptosi e a risposte autoimmuni. La deplezione della Metionina da parte del glifosato complica ulteriormente questo preoccupante quadro. Il glifosato è stato tra l'altro recentemente dichiarato probabile cancerogeno per l'uomo e come tale inserito nel gruppo 2A dall'Agenzia per la Ricerca sul Cancro¹¹.

Tabella 1: Illustrazione dei modi in cui glifosato può essere collegato a varie patologie (Tratto da Samsell & Seneff, 2013, 2015, 2016, 2017, 10, 12, 14, 15)

	Effetti dei glifosato	Disfunzione	Conseguenze
Alterazione della flora batterica intestinale	Riduzione di Bifidobacteria	Compromissione della scissione del glutine	Formazione di anticorpi transglutaminasi
	Riduzione di Lactobacillus	Compromissione della ripartizione fitasi; riduzione delle selenoproteine	Chelazione dei metalli; malattie autoimmuni della tiroide
	Sviluppo di Escherichia coli anaerobico	Intossicazione da indolo	Insufficienza renale
	Crescita eccessiva di Clostridium difficile	Intossicazione da p-cresolo	Insufficienza renale
	Crescita eccessiva di Desulfovibrio	Intossicazione da idrogeno solforato	Infiammazioni
Chelazione dei metalli	Deficienza di cobalto	Carenza di cobalamina; riduzione di metionina; livelli elevati di omocisteina	Malattie neurodegenerative; alterazione della sintesi proteica; disturbi cardiaci
	Deficienza di molibdeno	Inibizione della solfito-ossidasi; inibizione della xantina-ossidasi	Compromessa la fornitura di solfato; danni al DNA/cancro; teratogenesi; anemia megaloblastica
	Deficienza di rame	Colpisce sangue e sistema emopoietico, sistema cardiovascolare, tessuti connettivi e ossa, sistema nervoso e immunitario	Anemia; mielo-neuropatia progressiva; sindrome mielodisplastica
Inibizione dell'enzima CYP	Inattivazione della vitamina D3	Alterazione del metabolismo del calcio	Osteoporosi; rischio di cancro
	Catabolismo dell'acido retinoico compromesso	Soppressione della transglutaminasi	Teratogenesi
	Sintesi degli acidi biliari compromessa	Alterazione del metabolismo dei grassi e della fornitura di solfato	Malattia della cistifellea; pancreatite
	Disintossicazione di xenobiotici compromessa	Maggiore sensibilità alle sostanze tossiche; alterazione nella decomposizione dell'indolo	Malattie epatiche; anemia macrocitica; insufficienza renale
Soppressione del percorso dell'enzima shikimate	Riduzione della Nitratoreduktasi	Costrizione venosa	Trombosi venosa
	Carenza di triptofano	Fornitura serotonina compromessa recettori ipersensibili	Depressione; nausea; diarrea

La carenza di Mn indotta negli alimenti dal Glifosato può spiegare molte delle patologie associate all'autismo e alla malattia di Alzheimer (AD). L'incidenza di entrambe queste condizioni sono aumentate ad un ritmo allarmante negli ultimi due decenni, in linea con l'aumento dell'uso del glifosato su colture di mais e soia negli Stati Uniti, come mostrato nelle Figure 1 e 2. Sebbene la correlazione non significhi necessariamente causalità, dal 1995 al 2010, i tassi di autismo in prima elementare nelle scuole pubbliche degli Stati Uniti si correlano quasi perfettamente ($P = 0,997$) con l'applicazione di glifosato totale sul mais e colture di soia negli ultimi 4 anni (dai 2 ai 6 anni per ogni bambino). Tale notevole correlazione richiederebbe naturalmente ulteriori indagini sperimentali¹².

La mancanza di Mn non solo altera la secrezione di insulina nei ratti Sprague-Dawley, ma causa anche una riduzione assunzione di glucosio nel tessuto adiposo. Quindi la carenza di Mn potrebbe contribuire a compromettere il metabolismo del glucosio nel diabete di tipo 1 e di tipo 2, problema crescente in tutto il mondo. Il diabete di tipo 1 nei bambini è associato a una diminuzione del lattobacillo e Bifidobacterium un aumento di Clostridium nell'intestino. Queste stesse patologie si trovano anche nei batteri intestinali del pollame nutrito con Roundup - Feedready¹³. L'aumento dell'incidenza del diabete negli Stati Uniti è fortemente correlato con l'uso del glifosato su mais e soia, come mostrato in Figura 3.

Sia la deficienza di Mn che la tossicità di Mn, attribuibili al glifosato, possono verificarsi simultaneamente. A causa della rottura da parte del glifosato degli enzimi del CYP, il fegato diventa compromesso nella sua capacità di smaltire il Mn attraverso gli acidi biliari, e invece trasporta il Mn attraverso il nervo vago ai nuclei del tronco cerebrale, dove l'eccesso di Mn può portare al Morbo di Parkinson¹². Recentemente, il PD è anche aumentato drammaticamente, di pari passo con l'uso del glifosato su mais e soia (figura 4).

Il glifosato, agendo come analogo della glicina, può essere erroneamente incorporato nei peptidi durante la sintesi proteica. Molte classi proteiche dipendono dalla glicina per una corretta funzionalità. La sostituzione del glifosato alle glicine può facilmente spiegare un legame con diabete, obesità, asma, bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), polmonareedema, insufficienza surrenalica, ipotiroidismo, morbo di Alzheimer, laterale amiotrofica sclerosi (SLA), morbo di Parkinson, malattie da prioni, lupus, malattia mitocondriale, non-Linfoma di Hodgkin, difetti del tubo neurale, infertilità, ipertensione, glaucoma, osteoporosi, malattia del fegato grasso e insufficienza renale¹⁴.

I peptidi derivati da proline e proteine contaminate dal glifosato, altamente resistenti alla proteolisi, potrebbero essere alla base dell'aumento di malattie autoimmuni¹⁵.

Inquietante è la presenza di glifosato in molti vaccini

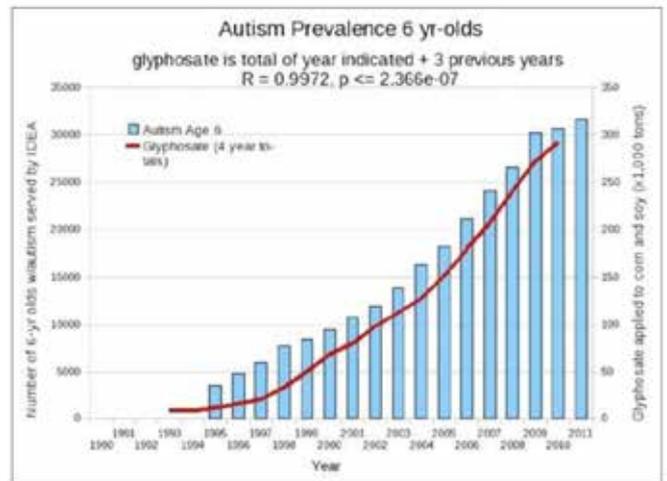


Figura 1. Quantità di glifosato applicate alle colture di mais e soia negli USA negli ultimi 4 anni (rosso), forniti dal Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti, rispetto al numero di bambini iscritti al primo anno del sistema scolastico pubblico nella categoria di autismo secondo la legge sull'individuazione delle persone con disabilità (IDEA) (barre blu). (Figura gentilmente concessa dalla dott.ssa Nancy Swanson in Samsel&Seneff, 2015).



Figura 2. Quantità di glifosato applicato alle colture di mais e soia negli Stati Uniti nel tempo, rispetto al tasso di morte per AD. (Figura gentilmente concessa dalla dott.ssa Nancy Swanson in Samsel&Seneff, 2015, 12).

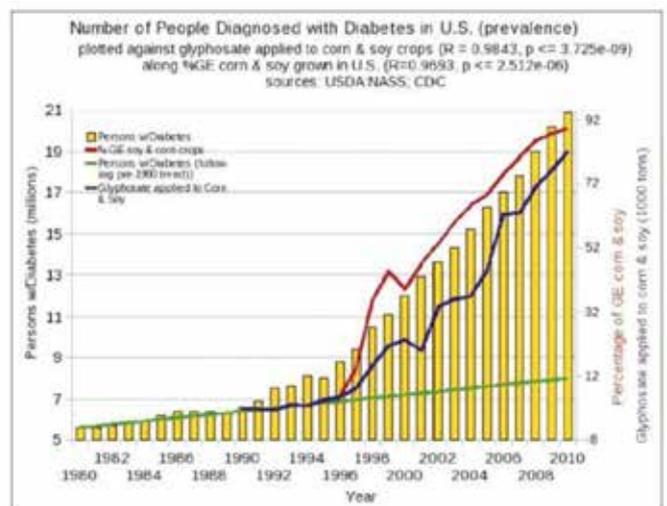


Figura 3. Quantità di glifosato sulle colture di mais e soia (blu), percentuale di mais e soia geneticamente modificata per essere "Roundup Ready" (rosso), e prevalenza del diabete (barre gialle) negli Stati Uniti.

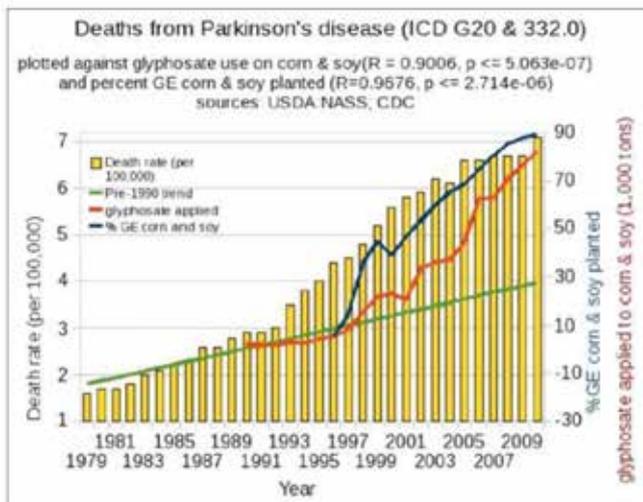


Figura 4. Quantità usate di glifosato sulle colture di mais e soia (blu), percentuale di mais e soia geneticamente modificata “Roundup Ready” (rosso) e decessi da PD (barre gialle) negli Stati Uniti. (Figura gentilmente concessa dalla dott.ssa Nancy Swanson in Samsel&Seneff, 2015, 12)

popolari tra cui il morbillo, vaccino contro la parotite e la rosolia (MMR), per ora verificata solo negli Stati Uniti. La contaminazione può provenire da proteine bovine, siero bovino, caseina bovina, proteine delle uova o gelatine utilizzate nella produzione dei vaccini¹⁵.

■ Residui negli alimenti e nei prodotti catabolici

Residui di pesticidi si trovano nei principali alimenti della dieta occidentale. In particolare i residui di glifosato nei cereali sono aumentati recentemente a causa della crescente pratica di essiccazione prima del raccolto. Monsanto ha affermato che i residui di glifosato nella soia GM sono inferiori a quelli di soia convenzionali, dove residui di glifosato sono stati misurati fino a 16-17 mg*kg⁻¹. Ma studi indipendenti, confrontando i residui sulla soia raccolta in campi organici, GM e convenzionali non GM hanno constatato che tutti i campioni individuali di Round Up Ready GM-soia contenevano residui di glifosato e AMPA, in media 9.0 mg*kg⁻¹. In contrasto, nessun campione proveniente da campi convenzionali o organici ha mostrato residui di queste sostanze chimiche¹⁶.

In passato la quantità massima di residui (MRL o LMR acronimo italiano) del glifosato giuridicamente accettabili in alimenti e mangimi, è stato aumentato di autorità nei paesi dove si producono colture Roundup-Ready GM, o quando vengono importati tali prodotti. In Brasile, l'MRL nella soia è stata aumentata da 0,2 mg/kg a 10 mg*kg⁻¹ nel 2004: un aumento di 50 volte. L'MRL per il glifosato nella soia è stata aumentata anche negli USA e in Europa. In Europa, è passata da 0,1 a 20 mg*kg⁻¹ (un aumento di 200 volte) nel 1999, e lo stesso MRL di 20 mg*kg⁻¹ è stato adottato dagli Stati Uniti. In tutti questi casi, la quantità massima di residui sembra essere stata rettificata, non basandosi su nuove prove

Prodotti destinati all'alimentazione	Limiti max mg/Kg
Semi di cotone	60
Orzo, avena, sorgo, frumento, segale, triticale	30
Lenticchie e piselli	30
Semi di colza	30
Olive (da olio)	30
Lupini, lenticchie, fagioli secchi	15
Semi di lino	15
Semi di senape	10
Mais	3
Patate	1
Pesche, ciliegie, uva da tavola, albicocche, pere, mele	0,2
Altri ortaggi	0,2
Altri legumi da granella	0,2
Altri semi oleaginosi	0,2
Luppolo	0,2
Altri cereali	0,2
Barbabietola da zucchero	0,2
Funghi coltivati	0,1
Lattuga	0,1
Riso	0,1
Foraggio da prati e pascoli, erba medica	0,1
Mandarini, arance, uva da tavola e da vino	0.05
Funghi selvatici	0,05
Fagioli da granella	0,05
The	0.05

Tabella 2: Limiti dei residui di glifosato (somma di glifosate, AMPA e N-acetil-glifosato, espresso come glifosato) nell'alimentazione umana¹⁷

scientifiche, ma in risposta agli aumenti osservati nel contenuto di residui di GM soia glifosato-tolleranti. I livelli massimi di residui nel cibo, per il glifosato e i suoi derivati, sono stati fissati dalla Commissione del Codex Alimentarius nel 2006. Questi limiti vengono giustificati dalle caratteristiche delle pratiche agricole di ogni singola coltura e non dai livelli di sicurezza per la salute umana e degli habitat naturali circostanti le zone di irrorazione. Alla luce delle evidenze scientifiche sugli impatti è necessario procedere ad una nuova valutazione dei LMR per garantire un'effettiva sicurezza degli alimenti. (tabella 2)

L'USDA (US Department of Agriculture) nel suo riepilogo annuale 2011 ha pubblicato i dati sui residui di glifosato rinvenuti negli alimenti negli Stati Uniti: nei campioni di soia destinati all'alimentazione umana è stata trovata nel 90,3% dei campioni mentre AMPA, suo prodotto di degradazione, nel 95,7 % . A livello europeo questo erbicida è risultato nel 10,9 % dei campioni alimentari

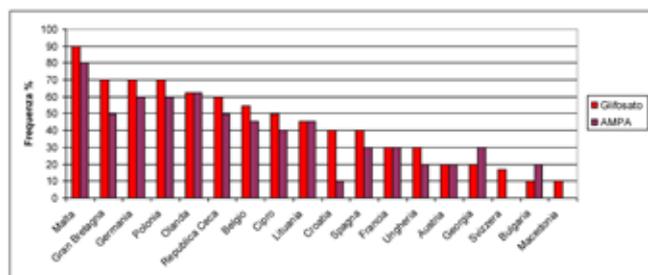


Figura 5. Frequenza di glifosato e AMPA nelle urine di abitanti di 18 paesi europei (MedicalLaboratory Bremen, 2013 per conto Friends of The Earth Europe, 18)

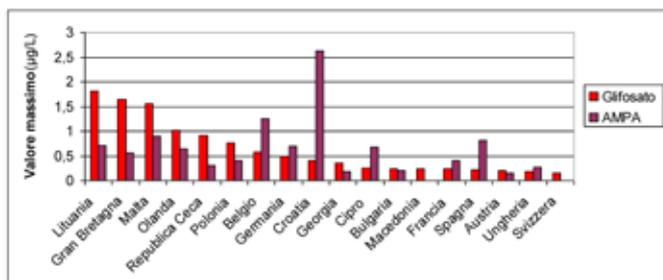


Figura 6. Quantità massime di AMPA e glifosato riscontrate nei cittadini di 18 stati europei (MedicalLaboratory Bremen, 2013 per conto Friends of The Earth Europe, 18).

Marca	Prodotti	Quantità di glifosato(mg/ Kg)	Riferimento
Kellogg's	Allbran plus bastoncini	0,140	1
Gentilini	Fette integrali	0,130	1
Lo Conte	Farine magiche Manitoba	0,023	1
Molino Spadoni	Farina d'America Manitoba	0,098	1
Colavita	Spaghetti	0,019	1
Del Verde	Spaghetti	0,083	1
Divella	Penne ziti rigate	0,033	1
Divella	Spaghetti	0,038	1
Garofalo	Mafalda corta	0,043	1
ItaliamoLidl	Spaghetti	0,070	1
La Molisana	Farfalle rigate	0,160	1
Barilla	Spaghetti	0.102	2
Voiello	Spaghetti	0.050	2
De Cecco	Spaghetti	0.052	2
Divella	Spaghetti	0.110	2
Gara	Spaghetti	0.062	2
La Molisana	Spaghetti	0.033	2
Coop	Spaghetti	0.013	2
Granoro 100	Spaghetti	0.039	2

Tabella 3: Prodotti dove è stato rinvenuto glifosato I

I. Glifosato, tutti i prodotti sotto esame La Repubblica.it, 22 aprile 2016 http://www.repubblica.it/ambiente/2016/04/22/news/glifosato_la_mappa_del_rischio-138195238/?refresh_ce; Pasta. 8 aziende italiane trascinate sul banco degli imputati per micotossine negli spaghetti <https://www.scattidigusto.it/2017/02/28/pasta-tabella-glifosato-micotossine/>

controllati.

Nel 2013 da un test commissionato da *Friends of The Earth Europe*¹⁸ risultava che in tutti i 18 paesi europei analizzati erano state trovate tracce di glifosato e del suo metabolita AMPA nelle urine degli abitanti in quantitativi compresi tra 0,16 e 1,82 µg/l (vedi fig.5 e fig.6)

Nel 2014, sempre negli USA residui di glifosato sono stati rinvenuti nel 30% dei campioni di latte materno, con concentrazioni da 76 µg*l-1 a 166 µg*l-1, quindi fino a 1600 volte i residui permessi nell'Unione Europea dalla Direttiva 98/83/CE "Qualità delle acque destinate al consumo umano", ma inferiori al massimo consentito per il glifosato negli Stati Uniti, stabilito dalla *US Environmental Protection Agency (EPA)*.

Nei campioni di urina sono stati registrati livelli di glifosato 10 volte superiori a quelli riscontrati in una ricerca analoga condotta in Europa nel 2013. Questa differenza dipende dal fatto che gli Stati Uniti hanno un'alta percentuale di terreno agricolo coltivato con varietà di soia, mais e cotone transgenici mentre in Europa c'è un atteggiamento prudente nei confronti delle coltivazioni OGM e quindi l'esposizione è minore.

Nel 2016 l'istituto per l'ambiente di Monaco ha condotto un'indagine sulla presenza di glifosato nella birra e in ben 14 marche tra le più diffuse sono state rilevate tracce della sostanza attiva, con livelli che oscillano tra 0,46 e 29,74 microgrammi per litro^{II}.

Le analisi del 2016 del Test-Salvagente, effettuate su una cinquantina di alimenti che mangiamo tutti i giorni, e di Agrisalus nel 2017, dimostrano la presenza costante di tracce del pesticida nelle paste italiane.

Dalle analisi condotte dal Salvagente, in collaborazione con l'associazione A Sud 14 donne su 14 esaminate sono risultate positive alla ricerca di glifosato nelle loro urine. I quantitativi di glifosato riscontrati dalle analisi vanno da 0,43 nanogrammi/ml di urina fino a 3,48 nanogrammi/ml.

Marche di spaghetti 'Bio' in cui non sono state trovate tracce di glifosato sono la Coop Vivi Verde Bio, Eurospin Tre Mulini Bio, Alce Nero Bio 100% italiano (grano Cappelli), Libera Terra Bio, Daunia & Bio (grano Cappelli), Saperi Primi Olga Bio (grano Cappelli), GranoroBio, Barilla Bio, Felicetti Bio^{III}.

■ Conclusioni

In conclusione, per i suoi rischi per la salute e per l'ambiente, confermata la sua estrema diffusione e poiché esistono alternative ecosostenibili, l'uso di questo prodotto (così come della maggior parte degli "erbicidi" e "disseccanti" a elevato impatto ambientale), dovrebbe

II. ANSA Germania, trovato diserbante in molte marchi di birra. http://www.ansa.it/sito/notizie/cronaca/2016/02/25/germania-trovato-diserbante-glifosato-nellabirra_e7d022f4-287d-4aef-87a1-9ed96db95a6c.html

III. Il nostro grano ha i numeri giusti: zero contaminanti. <https://granosalus.it/2017/12/02/glifosato-test-granosalus-svela-assenza-su-nove-marche-di-spaghetti-bio/>

essere evitato ovunque sia possibile.

Conseguentemente devono essere ammessi e opportunamente finanziati o defiscalizzati gli eventuali maggiori costi di gestione conseguenti alla soppressione d'uso ai fini del raggiungimento della sostenibilità delle attività umane sottesa anche dal D.lgs. 3 aprile 2006, n. 152 "Norme in materia ambientale" e dalla Carta dei Diritti Fondamentali dell'Unione Europea (art. 2, 6, 37). L'uso di questo prodotto non può, per altro, rientrare nei disciplinari di agricoltura integrata che dal 1° gennaio 2014 prevedono l'obbligo d'impiego dei mezzi meccanici per tagliare l'erba nelle coltivazioni arboree o di interrarla prima di seminare (in base al d. lgs. 150/2012). Si chiede anche il divieto di prodotti chimici diserbanti per il controllo della vegetazione spontanea sostituiti con l'uso di mezzi agronomici (lavorazioni, pacciamature), interventi di tipo fisico quali ad esempio il diserbo a vaporeo con attrezzi manuali e decespugliatori, interventi di recisione dei fusti delle rampicanti avendo cura di non danneggiare la corteccia degli alberi ospite.

Riferimenti bibliografici

1. ISPRA, 2018. Rapporto Nazionale pesticidi nelle acque – Dati 2015-2016. Edizione 2018. ISPRA, Rapporti, 282/2018.
2. Capri E., Vicari A. Environmental fate and behaviour of glyphosate and its main metabolite. European Glyphosate Environmental Information Source 2010. <http://www.egeis-toolbox.org/documents/10%20Fate%20and%20behaviour%20v3.2.pdf>
3. Antoniou M., Habib M.E.M., Howard C.V., Jennings R.C., Leifert C., Nodari R.O., Robinson C.J., Fagan J.. Teratogenic Effects of glyphosate-Based Herbicides: Divergence of Regulatory Decisions from Scientific Evidence. *Journal of Environmental & Analytical Toxicology*, 2012; 5:4 <http://dx.doi.org/10.4172/2161-0525.54-006>
4. Krüger M., Schrödl W., Neuhaus J., Shehata A.A. Field investigations of glyphosate in urine of Danish dairy cows. *Journal of Analytical Toxicology*, 2013a; 3(5): 100-186.
5. Krüger M., Shehata A.A., Schrödl W., Rodloff A. Glyphosate suppresses the antagonistic effect of *Enterococcus* spp. on *Clostridium botulinum*. *Anaerobe*, 2013b; 20: 74-78.
6. Antoniou M., Habib M., Howard C.V., Jennings R.C., Leifert C., et al.. Roundup and birth defects: Is the public being kept in the dark? *Earth Open Source*, 2011; 1-52
7. Cerdeira A.L., Duke S.O. The current status and environmental impacts of glyphosate-resistant crops: A review. *J Environ Qual*. 2006;35:1633-58.
8. Buffin, D. and Jewell, T. (). Health and environmental impacts of glyphosate: The implications of increased use of glyphosate in association with genetically modified crops. *Friends of the Earth*, 2001;1-37.
9. Samsel A., Seneff S. Glyphosate's Suppression of Cytochrome P450 Enzymes and Amino Acid Biosynthesis by the Gut Microbiome: Pathways to Modern Diseases. *Entropy*, 2013a; 15(4): 1416-1463
10. Samsel A., Seneff S. Glyphosate, pathways to modern diseases II: Celiac sprue and gluten intolerance. *Interdisciplinary Toxicology*, 2013b;6(4): 159-184.
11. World Health Organisation (WHO). International Agency for Research on Cancer (IARC) Monographs, Volume 112: Evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides, 20th March 2015 available at <https://www.iarc.fr/en/mediacentre/iarcnews/pdf/MonographVolume112.pdf> accessed 4/3/16.
12. Samsel A., Seneff S. Glyphosate, pathways to modern diseases III: Manganese, neurological diseases, and associated pathologies. *SurgNeurol Int*. 2015; 6: 45. doi: 10.4103/2152-7806.153876.
13. Shehata A.A., Schrödl W., Aldin A.A., Hafez H.M., Krüger M. The effect of glyphosate on potential pathogens and beneficial members of poultry microbiota in vitro. *CurrMicrobiol*, 2013; 66:350-8.
14. Samsel A., Seneff S. Glyphosate pathways to modern diseases

V: Amino acid analogue of glycine in diverse proteins. *Journal of Biological Physics and Chemistry*, 2016; 16:9-46.

15. Samsel A., Seneff S. Glyphosate pathways to modern diseases VI: Prions, amyloidoses and autoimmune neurological diseases. *Journal of Biological Physics and Chemistry*, 2017; 17:8-32.
16. Bøhn T., Cuhra M., Traavik T., Sabbia M., Fagan J., Primicerio R. Compositional differences in soybeans on the market: glyphosate accumulates in Roundup Ready GM soybeans. *FoodChemistry*, 2014; 153: 207-215.
17. EFSA (European Food Safety Authority), 2018. Reasoned Opinion on the review of the existing maximum residue levels for glyphosate according to Article 12 of Regulation (EC) .No 396/2005. *EFSA Journal* 2018;16(5):5263, 230 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5263>
18. Medical Laboratory Bremen. Determination of glyphosate residues in human urine samples from 18 European countries. Report glyphosate MLHB, 2013; 06-06.
19. Kwakye G.F., Paoliello M.M., Mukhopadhyay S., Bowman A.B., Aschner M. Manganese-Induced Parkinsonism and Parkinson's Disease: Shared and Distinguishable Features. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(7):7519-40.

Riferimenti normativi

- Carta dei Diritti Fondamentali dell'Unione Europea.
- <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=LEGISSUM%3A133501>
- Decreto Legislativo 3 aprile 2006, n. 152 Norme in materia ambientale. GU Serie Generale n.88 del 14-04-2006 - Suppl. Ordinario n. 96. http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.data.PubblicazioneGazzetta=2006-04-14&atto.codiceRedazionale=006G0171
- Decreto Legislativo 14 agosto 2012, n. 150 Attuazione della direttiva 2009/128/CE che istituisce un quadro per l'azione comunitaria ai fini dell'utilizzo sostenibile dei pesticidi. (12G0171). GU Serie Generale n.202 del 30-08-2012. Suppl. Ordinario n. 177. <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2012/08/30/012G0171/sg>
- Direttiva 2009/128/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 21 ottobre 2009, che istituisce un quadro per l'azione comunitaria ai fini dell'utilizzo sostenibile dei pesticidi. OJ L 309, 24.11.2009, p. 71-86. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/it/TXT/?uri=CELEX:32009L0128>

DataBase consultati

- EU Pesticides database - European Commission. https://www.google.it/search?q=Eu+pesticide+database&rlz=1C1ASUC_itlT637IT637&oq=Eu+pesticide+database&aqs=chrome..69i57j0l5.3583j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8
- International Survey of Herbicide Resistant Weeds (ISHRW) <http://www.weedscience.org/>
- ISPRA (Istituto superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale), Banca Dati Prodotti Fitosanitari
- <http://www.isprambiente.gov.it/files/prodotti-fitosanitari/>
- Ministero della Salute: Banca dati dei prodotti fitosanitari
- http://www.salute.gov.it/fitosanitariWeb_new/Fitosanitari-Servlet
- PAN (Pesticide Action Network), Pesticides Database
- <http://www.pesticideinfo.org/>
- PPDB (Pesticide Properties DataBase), University of Hertfordshire
- <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/index2.htm>
- TOXNET, Toxicology Data Network. NIH, National Library of Medicine.
- <http://toxnet.nlm.nih.gov/>

Lo stato di salute delle popolazioni residenti nella Provincia di Chieti: analisi dei pazienti ricoverati nel periodo 2005-2014

The health status of populations living in the Province of Chieti: baseline analysis of hospitalised patients in the period 2005-2014 for ecological insights

FELICE VITULLO*,
PAOLA ZAMBON**,
KATIUSCIA DI BIAGIO***

*Medico epidemiologo

1) Dipartimento Oncologico-Ematologico - UOC di Ematologia Clinica - P.O. - ASL di Pescara

2) Presidente ISDE Chieti

** Ricercatore Senior - Università di Padova

***Statistico - Servizio di Epidemiologia Ambientale ARPA Marche

Per corrispondenza:
felice.vitullo@ausl.pe.it

Il lavoro è stato presentato al 12° Forum Risk Management in Sanità, Firenze, 28.11.2017; sessione: 'Millefiori dal territorio' - Buone pratiche su Ambiente e Salute

Gruppo di Studio "S.e.t.-S.I.R. d'Abruzzo": Felice Vitullo^{1,2}, Katiuscia Di Biagio^{3,4}, Antonia Petrucci⁵, Antonio Spadano¹, Paolo Di Bartolomeo¹, Paola Zambon^{3,6}, Paolo Crosignani^{3,7}, Bartolomeo Terzano³, Roberto Romizi³

¹ Dipartimento Oncologico-Ematologico - UOC Ematologia Clinica - P.O. di Pescara (Centro di Riferimento Regionale),

² ISDE Chieti,

³ ISDE Italia,

⁴ Servizio di Epidemiologia Ambientale ARPA Marche,

⁵ Ufficio Governo dei Dati e Flussi Informativi - Dipartimento Salute Regione Abruzzo

⁶ Università di Padova - Ricercatore Senior,

⁷ Epidemiologo - già Direttore dell'U.O. Registro Tumori dell'Istituto Tumori di Milano

Si ringrazia il Dott. Fabrizio Bianchi per i suggerimenti e il supporto alla pianificazione della fase 2/ ambientale dello studio "Set-SIR d'Abruzzo".

Riassunto

Nell'ambito di un programma di 'advocacy' su salute e ambiente, è stata condotta un'analisi dello stato di salute nella Provincia di Chieti utilizzando gli archivi regionali delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) degli anni 2005-2014. I casi sono stati individuati selezionando il primo ricovero nel periodo di studio e analizzando solo la diagnosi principale della SDO per patologie individuate a priori (11 gruppi), sulla base della metodologia proposta dallo studio ISS "Sentieri". Per la Provincia è stato evidenziato, vs regione, un eccesso statisticamente significativo del 7% per le malattie respiratorie in entrambi i generi e del 4% per le malattie urinarie nelle donne, mentre per gli altri gruppi di malattie sono stati evidenziati importanti difetti statisticamente significativi. Nell'analisi condotta sui 104 comuni, 49 hanno mostrato almeno un eccesso statisticamente significativo (rapporto standardizzato di ospedalizzazione); 18 comuni hanno evidenziato 2 eccessi, 4 comuni 3 eccessi e 2 comuni 4-5 eccessi. Lo studio è propedeutico all'approfondimento dello stato di salute delle popolazioni residenti nei siti contaminati regionali. Inoltre, a fronte degli importanti deficit di rischio osservati, appare rilevante l'estensione dello studio alle altre 3 province in cui è ragionevole attendersi un quadro epidemiologico molto diverso dalla media regionale.

Parole chiave: stato di salute, schede di dimissione ospedaliera, siti contaminati.

Abstract

In the context of an advocacy program on health and environment, an analysis of the population health status has been conducted in the Province of Chieti by using regional databases of hospital

discharge records (HDR) for the years 2005-2014. Cases were identified by selecting the first hospitalisation occurred in the study period and by analysing only the HDR primary diagnosis related to a priori defined diseases (11 groups), on the basis of the methodology proposed by ISS (National Institute of Health-ISS) in "SENTIERI" (Epidemiological Study of Residents in National Priority Contaminated Sites NTCSS). The ratio between Province age-adjusted rate and regional rate showed a statistically significant 7% excess in risk for respiratory diseases in both genders, and a 4% excess risk for urinary tract diseases in women, whereas for other six disease groups statistically significant risk reductions were observed for the Province population. As far as the local level is concerned, out of 104 municipalities, 49 showed at least one statistically significant excess risk compared to the Region (standardised hospitalisation ratio); 18 municipalities showed 2 excess risks, 4 municipalities 3 excesses, and 2 municipalities 4 excesses. This study is preparatory for the deepening of health status of populations living in contaminated sites. Moreover, due to the observed reduction in rare ratios, it seems a priority to extend the study to the other 3 Provinces, since they are expected to show a very different pattern of risk compared to the regional mean.

Keywords: health status, hospital discharge records, contaminated sites.

Keywords: *The health status of populations living in the Province of Chieti: baseline analysis of hospitalised patients in the period 2005-2014 for ecological insights*

■ Introduzione

Al fine di promuovere una maggiore

sensibilizzazione istituzionale, professionale e sociale sulle problematiche sanitarie associabili all'inquinamento ambientale, ISDE Chieti, in collaborazione con ISDE Italia, nell'ottobre 2016 ha avviato una valutazione dello stato di salute delle popolazioni nella Provincia di Chieti partendo dall'analisi degli archivi delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) forniti dal Dipartimento Salute della Regione Abruzzo, non essendo al momento disponibili i dati regionali di mortalità e di incidenza oncologica. In particolare, nell'ambito di "ISDE/Ambiente e Salute", un programma di workshop e incontri tenuti nel 2016-2017 presso l'Ordine dei Medici Provinciale di Chieti e in alcune comunità locali incluse le scuole, è stato disegnato uno studio preliminare con l'obiettivo di valutare la trasferibilità di indicatori e metodi dello Studio "SENTIERI" (Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento) per l'analisi dei profili di salute a livello comunale. L'obiettivo finale è quello di effettuare studi specifici nei siti contaminati di interesse regionale (SIR)¹⁻².

■ Materiali e metodi

Contesto di riferimento – L'Abruzzo è diviso in 4 Province e 305 Comuni, con una popolazione media nel periodo 2005-2014 di 1.302.126 abitanti (dati ISTAT). La Provincia più popolosa è quella di Chieti, con 104 Comuni e 387.700 residenti nel periodo considerato. I 3 comuni più grandi sono Chieti (51.968 residenti), Vasto (37.913 residenti) e Lanciano (36.040 residenti) (medie 2005-2014); seguono 3 comuni con una media di residenti fra 26.000 e 20.000, 15 comuni con una media fra 14.000 e 4.000 e, dei restanti comuni, 22 con una popolazione residente inferiore a 500 abitanti. Nel Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018 per la Provincia di Chieti sono censiti Siti di Interesse Regionale per le bonifiche, SIR, di Chieti Scalo e dei Fiumi Saline-Alento, che interessa anche la Provincia di Pescara, oltre ai siti delle discariche abusive con procedure di infrazione dell'UE per mancata bonifica; inoltre, il Comune di Chieti è ricompreso nel Sito di Interesse Nazionale (SIN) di Bussi sul Tirino (Pescara)¹.

Indicatori e metodi – Sono stati elaborati i dati delle SDO relativi agli anni 2005-2014, comprensivi di mobilità interregionale 2005-2013, resi disponibili in forma anonimizzata dal Dipartimento per la Salute della Regione Abruzzo. È stato utilizzato l'indicatore di frequenza ospedaliera dello Studio "SENTIERI", che fornisce una stima della prevalenza delle patologie selezionate: per ciascun soggetto residente in Abruzzo è stato selezionato il primo ricovero, dentro o fuori regione, in regime ordinario o day hospital, avvenuto nel periodo 2005-2014 ed è stata considerata per l'analisi la diagnosi principale della SDO, codificata in ICD9-CM². Rispetto alle patologie associabili ad inquinamento individuate da "SENTIERI", sono state considerate le malattie appartenenti ai seguenti 11 gruppi/sottogruppi^{8,3}: tutte le cause, escluso i traumatismi; malattie del sistema

circolatorio; malattie degli apparati digerente, respiratorio ed urinario; malattie del sistema nervoso centrale; tumori maligni totali; neoplasie ematologiche, linfomi non-Hodgkin (LNH) e leucemie; malformazioni congenite (tabella 1). Per l'intera regione sono stati calcolati i tassi medi, specifici per età e genere (TR), utilizzando al denominatore la popolazione ISTAT media del periodo 2005-2014; i tassi della provincia di Chieti (TS) sono stati standardizzati per età sulla popolazione media regionale. Questi ultimi sono stati confrontati con quelli regionali attraverso il rapporto TS/TR (RR), per genere, con intervalli di confidenza (IC) al 95%. Per confrontare i 104 comuni della provincia di Chieti con la situazione regionale, sono stati calcolati i Rapporti Standardizzati di Ospedalizzazione (SHR) con IC al 90% aggiustati per età e indice di deprivazione comunale (ID), costruito con i seguenti indicatori (dati del Censimento 2011): % di popolazione con istruzione pari o inferiore alla licenza elementare; % di popolazione attiva disoccupata o in cerca di prima occupazione; % di abitazioni occupate in affitto; densità abitativa (occupanti per 100 m²)². Per il calcolo degli SHR ad ogni Comune è stata attribuita l'appartenenza a un quintile di deprivazione definito in base alla distribuzione del valore dell'ID dei Comuni della Regione. I casi attesi per ogni causa in ciascun Comune sono stati calcolati utilizzando i tassi di riferimento sesso, età e causa-specifici dell'insieme dei Comuni della Regione appartenenti alla medesima classe di deprivazione. L'analisi comunale è stata limitata a tre grandi gruppi di malattie (sistema circolatorio, apparato digerente, tumori maligni totali) e a tre sottogruppi (tumori emolinfopoiectici, LNH, leucemie).

■ Risultati

Su 806.558 pazienti residenti in Abruzzo e ricoverati nel periodo di 10 anni per cause non traumatiche dentro o fuori regione, 236.747 sono risultati residenti nella Provincia di Chieti: 194.591 casi hanno presentato nelle SDO prime diagnosi appartenenti ai sei grandi gruppi di malattie individuati: sistema circolatorio (30,7%), apparato digerente (26,7%), apparato respiratorio (19,7%), tumori maligni (12,0%), apparato urinario (7,4%), sistema nervoso centrale (3,5%). Rispetto ai tassi regionali, i tassi standardizzati della provincia di Chieti hanno mostrato eccessi statisticamente significativi del 7% per le malattie dell'apparato respiratorio in entrambi i generi e del 4% per le malattie dell'apparato urinario nelle donne (tabella 2). Deficit significativi in entrambi i generi sono stati osservati per i tumori totali e per le malattie del sistema nervoso e del digerente; negli uomini anche per le malattie cardiovascolari e le malformazioni e, nelle donne, per il 'totale cause' di ospedalizzazione.

Per quanto concerne l'analisi dei 104 Comuni della Provincia di Chieti relativa ai tre gruppi e ai tre sottogruppi selezionati di diagnosi (sistema circolatorio, apparato respiratorio, totale tumori maligni, tumori emolinfopoiectici, LNH, leucemie), su 1.248 confronti effettuati, 82 hanno fatto registrare eccessi di SHR statisticamente

Tabella 1. Gruppi di cause analizzati a livello regionale e provinciale, dei quali 6 analizzati a livello comunale (*)

Diagnosi	Codici ICD-9-CM
Tutte le cause naturali (escluse complicazioni della gravidanza, del parto e del puerperio)	001-629, 680-799
*Tutti i tumori maligni	140-208
*Tumori maligni del tessuto linfatico ed emopoietico	200-208
*Linfomi non Hodgkin (LNH)	200, 202
*Leucemie	204-208
Malattie ereditarie e degenerative e di altri disturbi del sistema nervoso centrale	330-349
*Malattie del sistema circolatorio	390-459
*Malattie dell'apparato respiratorio	460-519
Malattie dell'apparato digerente	520-579
Malattie dell'apparato urinario	580-599
Malformazioni congenite	740-759

Tabella 2. Pazienti con 1° ricovero per patologie specifiche, dentro o fuori regione, nel periodo 2005-2014 in Abruzzo: n. di casi e tassi regionali (TR) /100.000 residenti; n. di casi e tassi standardizzati provinciali (TS) /100.000 residenti; rapporto dei tassi TS/TR (RR) con IC al 95% (LI - LS: limiti inferiore e superiore).

Gruppo di cause	N. casi Regione	Tasso Regionale X 100.000	N. casi provincia di Chieti	Tasso TS X 100.000	RR	LI 95%	LS 95%	N. casi Regione	Tasso Regionale X 100.000	N. casi provincia di Chieti	Tasso TS X 100.000	RR	LI 95%	LS 95%
	Uomini							Donne						
Tutte le cause	390488	6175	116126	6120	0,99	0,98	1,00	416070	6212	120621	6032	0,97	0,97	0,98
Tumori maligni	43874	694	12752	657	0,95	0,93	0,97	38739	578	10639	527	0,91	0,89	0,93
T. ematologici	3631	57	1072	56	0,97	0,90	1,04	2962	44	833	41	0,93	0,87	1,01
L. non Hodgkin	1532	24	457	24	0,98	0,88	1,09	1254	19	341	17	0,90	0,80	1,02
Leucemie	1327	21	411	21	1,01	0,90	1,13	945	14	288	14	1,01	0,88	1,15
M. Nervoso C.	11651	184	3234	169	0,92	0,88	0,95	13480	201	3574	178	0,89	0,85	0,92
M. Circolatorio	105903	1675	31361	1623	0,97	0,96	0,98	95218	1422	28309	1397	0,98	0,97	1,00
M. Respiratorio	67536	1068	21809	1144	1,07	1,05	1,09	51796	773	16516	825	1,07	1,05	1,09
M. Digerente	101193	1600	29103	1528	0,95	0,94	0,97	80963	1209	22944	1145	0,95	0,93	0,96
M. Urinario	26677	422	8097	422	1,00	0,98	1,03	20130	301	6253	311	1,04	1,01	1,07
Malformazioni	11776	186	3152	169	0,91	0,87	0,94	9758	146	2766	140	0,96	0,92	1,00

Popolazione Regione - media 2005-2014: Uomini 6323246; Donne 6698017; tot. 1.302.126

Popolazione Provincia Chieti -media 2005-2014: Uomini 1884242; Donne 1992763; tot. 387.700

significativi in 49 Comuni su 104: malattie del sistema circolatorio (18 confronti); malattie dell'apparato respiratorio (44 confronti); tutti i tumori maligni (3 confronti); neoplasie del sistema emolinfopoietico, LNH e leucemie (17 confronti) (IC 90%). Complessivamente, sui 49 comuni con almeno un eccesso di SHR statisticamente significativo, 24 comuni hanno mostrato 2 o più eccessi: 18 comuni hanno evidenziato 2 eccessi, 4 comuni hanno mostrato 3 eccessi e 2 comuni 4-5 eccessi. In riferimento a tali eccessi, gli eventi osservati e quelli attesi, la dimensione delle stime SHR e l'ampiezza degli IC al 90%, condizionati dalla potenza statistica del comune (numero di abitanti e frequenza delle patologie), hanno fornito elementi informativi per l'analisi: SHR% da 106 (IC 104-109) a 136 (IC 123-151) sono stati osservati per le malattie del sistema circolatorio (da oltre 4.000 eventi a circa 200); SHR da 113 (IC 110-117) a 165

(IC 119-224) per le malattie dell'apparato respiratorio (da oltre 2.500 eventi attesi a quasi 20); SHR da 180 (IC 111-277) a 847 (IC 231-2188) per i tumori emolinfopoietici, i LNH e le leucemie (da 8-15 eventi attesi/osservati a 0-1/3-4). I difetti di SHR statisticamente significativi sono risultati 106.

■ Discussione

Il presente studio condotto in Abruzzo dal livello provinciale a quello comunale, con specifico riferimento alla Provincia di Chieti, ha fornito una prima descrizione dei profili di salute delle popolazioni analogamente a quanto prodotto di routine in altre regioni attraverso l'applicazione degli indicatori del metodo sviluppato nello studio "SENTIERI", essendo l'obiettivo finale quello di effettuare studi ecologici nei siti contaminati con il sistema di sorveglianza nazionale²⁻³.

Il confronto fra tassi standardizzati provinciali e tassi regionali ha mostrato un profilo generale della provincia di Chieti caratterizzato sia da deficit che da eccessi statisticamente significativi; la concordanza fra generi si osserva in relazione all'eccesso per malattie respiratorie e al deficit per tumori maligni e per malattie del sistema nervoso e del digerente. A fronte di questo rilievo, appare di conseguenza importante estendere lo studio alle altre tre province in cui è ragionevole attendersi un quadro epidemiologico notevolmente diverso dalla media regionale.

L'analisi esplorativa effettuata a livello comunale ha prodotto conoscenze iniziali per individuare, relativamente alle malattie dei gruppi e sottogruppi selezionati, segnali locali di potenziale rischio ambientale, da valutare anche in relazione agli altri fattori di rischio legati allo stile di vita, all'esposizione occupazionale e allo stato economico-sociale, in presenza o meno di eccessi a livello provinciale. In particolare, soprattutto nel caso di eccessi rilevati in piccoli comuni con criticità ambientali note, quali discariche abusive, impianti di combustione/produzione energetica, poli chimici - industriali e sorgenti di radiazioni/CEM, il numero di eventi osservati e attesi, la dimensione delle stime SHR e l'ampiezza degli IC al 90% hanno fornito elementi utili per la generazione o il rafforzamento di ipotesi causali plausibili.

Considerata la natura esplorativa dello studio, non è stato ritenuto utile effettuare analisi geografiche di 'lisciamento' per ridurre la variabilità attribuibile ai piccoli centri come in precedenti studi ('smoothing' con stime di Kernel o bayesiane)⁴⁻⁵. Ma allo stesso tempo, limitando l'analisi iniziale a tre gruppi e a tre sottogruppi di patologie, per un totale di 1.248 confronti in 104 comuni, è stato adottato un approccio conservativo alla conduzione di ulteriori studi, cercando anche di contenere i bias relativi ai confronti multipli e alla potenza statistica dei piccoli centri: analizzare tutte le patologie individuate da "SENTIERI" avrebbe infatti comportato oltre 9.000 confronti.

Con riferimento ai limiti dello studio - ed in particolare dell'indicatore di frequenza SDO - c'è da considerare che l'uso della sola diagnosi principale, pur essendo documentata come più completa ed accurata nella registrazione rispetto alle diagnosi secondarie, potrebbe aver determinato una sottostima dei casi (con aumento dei falsi negativi)⁶. Nella fase pilota dello studio è stato al riguardo evidenziato che, a fronte di frequenze di oltre l'80% per molti tumori, le diagnosi riportate nel campo principale della SDO rispetto al totale delle diagnosi scendono al 30%-60% per leucemie croniche, linfomi e mieloma, essendo tali malattie più frequentemente registrate nelle diagnosi secondarie e nei database ambulatoriali anche per i casi incidenti⁵. Nel caso in cui la sottostima è di pari intensità fra comune e area di confronto (regione) l'SHR rimane uguale ma con una maggiore variabilità casuale (ampiezza degli IC), mentre se la sottostima è differenziale l'SHR si modifica anche nel valore della stima (distorzione); oltre alle diverse modalità di compilazione della SDO, tale bias

risente anche dei diversi pattern di uso dell'ospedale fra i vari territori delle ASL (elementi verificabili con i rapporti sull'appropriatezza e le analisi delle prestazioni delle ASL).

Operativamente, mentre i risultati sanitari preliminari potrebbero stimolare una maggiore produzione di conoscenze sulle esposizioni ambientali nelle amministrazioni comunali - con una funzione regionale di coordinamento nell'ambito del Piano di Prevenzione in collaborazione con ASL e ARTA, l'obiettivo principale del progetto rimane quello di sviluppare studi di associazione ecologica nei siti di interesse regionale, a partire dal SIR di Chieti Scalo (nella delibera di G.R. 1033/28.12.2018 sono stati censiti 864 siti, dei quali 159 inquinati e 705 potenzialmente contaminati). Di conseguenza, nonostante le SDO siano attualmente l'unica fonte regionale utilizzabile fra quelle previste da "SENTIERI" - mortalità comunale per causa, ospedalizzazione, incidenza tumorale, malformazioni congenite - lo studio su Chieti è stato comunque avviato con un piano di analisi pilota di tutte le patologie per le quali vi sono evidenze 'a priori' di associazione causale con l'esposizione alle sostanze inquinanti presenti nel SIR di Chieti Scalo. Inoltre, dal momento che il comune di Chieti è ricompreso anche nel SIN di Bussi sul Tirino (60% della popolazione del SIN), ai fini di una valutazione integrata è stato ritenuto utile esaminare contestualmente i risultati dell'analisi del SIN che sarà pubblicata nel prossimo aggiornamento dello Studio "SENTIERI".

Bibliografia

1. Regione Abruzzo. Piano Regionale di Prevenzione 2014-2018. Programma 9: Ambiente e salute.
2. Conti S, Crocetti E, Buzzoni C, Comba P, Fazzo L, Iavarone I, Manno V, Minelli G, Pasetto R, Pirastru R, Ricci P, Zona A, Fusco M. Gruppo di Lavoro del Progetto SENTIERI. Mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri. Materiali e metodi. *Epidemiol Prev*. 2014; 38 (2 Suppl 1):21-28.
3. Baldini M, Bartolacci S, Di Biagio K, Mariottini M, Simeoni R. Servizio di Epidemiologia Ambientale ARPA Marche. Atlanti di Epidemiologia Ambientale. Edizione 9, v 0/2014, Aree Vaste ASUR. Dicembre 2014. Disponibile sul sito web: <http://www.arpa.marche.it/index.php/temi-ambientali/epidemiologia-ambientale/item/626>.
4. Valenti M, Masedu F, Vitullo F, Mucciconi AF, Romano F. Analisi della Mortalità in Abruzzo su base comunale e per causa - Atlante 1981-2001. Agenzia Sanitaria Regionale Abruzzo, Università degli Studi dell'Aquila, Direzione Politiche della Salute - Regione Abruzzo. Novembre 2009.
5. Vitullo F, Di Biagio K, Petrucci A, Di Bartolomeo P, Crosignani P, Gentilini P, Zambon P, Terzano B, Romizi R. Sorveglianza epidemiologica territoriale di patologie associabili ad inquinamento ambientale. Progetto "S.e.t.-ISDE Chieti". Congresso ISDE Italia, Arezzo, 7-8 ottobre 2016. <http://www.isde.it/wp-content/uploads/2016/10/Congresso-ISDE-Italia-2016-Abstract-Set-ISDE-Chieti.pdf>
6. Pirastu R, Ricci P, Comba P, Bianchi F, Biggeri A, Conti S, Fazzo L, Forastiere F, Iavarone I, Martuzzi M, Musmeci L, Pasetto R, Zona A, Crocetti E. Gruppo di Lavoro del Progetto SENTIERI. Discussione e conclusioni. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (2) Suppl. 1: 125-133.

Analisi della gestione delle malattie psichiatriche negli studi della Medicina Generale.

Analysis of the management of psychiatric diseases in the General Medicine studies

MARCELLO GRIFAGNI*
EMANUEL SAVIANU**
ALESSANDRO BUSSOTTI***

*MMG Tutor, AUSL Toscana Sudest Casa della Salute di Poppi, (Ar)

** medico in formazione.

*** MMG AUSL Toscana Centro, (Fi)

Medici ricercatori: Cardini Patrizia, Giancarlo Matini, Mauro Vangelisti, Giuseppe Bacci (MMG AUSL Toscana Sudest, Casa della Salute di Poppi -Arezzo)

Per corrispondenza:
m.grifagni@hotmail.com

Riassunto

Obiettivo della ricerca è quello di valutare la gestione del paziente con problemi psichici nel setting della Medicina Generale e più in specifico nella Casa della Salute di Poppi (Ar) nella AUSL Sudest della Toscana. Si sono esaminati i dati estratti da un database di 8372 assistiti dei cinque Medici di Medicina Generale della Casa della Salute, usando come criterio di selezione la presenza nel diario clinico di una diagnosi di qualsiasi disturbo mentale oppure una prescrizione di un farmaco antidepressivo nel periodo 2016-2018. Sono stati selezionati 947 assistiti affetti da disturbi psichici (11,4%), con una prevalenza delle singole patologie psichiatriche che era in linea con i dati italiani (HMIE 2017). Ben l'82% dei pazienti era seguito dal proprio MMG (Medico di Medicina Generale) in esclusiva, con un utilizzo di molecole in linea con le prescrizioni specialistiche. Questi dati mostrano a nostro avviso una buona gestione dei pazienti con disturbi psichici da parte della Medicina Generale in prima persona, che ricorre alla consulenza specialistica solamente in casi limitati.

Parole chiave: depressione, SSRI, MMG

Abstract

The objective of the research is to evaluate the management of the patient with psychic problems in the setting of General Medicine and more specifically in the Casa della Salute of Poppi (Ar) in the AUSL Sudest of Tuscany. The data extracted from a database of 8372 patients of the five General Practitioners (GP) of the Casa della Salute were examined, using as a selection criterion the presence in the clinical diary of a diagnosis of any mental disorder or a prescription of an antidepressant medication in 2016 -2018. 947 patients with psychic disorders were selected (11.4%), with a prevalence of single

psychiatric pathologies that was in line with Italian data (HMIE 2017). As many as 82% of patients were followed by their MMG exclusively, with the use of molecules in line with the specialist prescriptions. In our opinion, these data show a good management of patients with mental disorders by the General Medicine in the first person, who resorts to specialist advice only in limited case.

Keyword: Depression, SSRI, MMG

■ Introduzione

I disturbi mentali rappresentano un problema urgente mondiale, sia per la salute mentale e la qualità di vita della popolazione, sia per le conseguenze socioeconomiche globali.

In Europa, ogni anno un terzo della popolazione soffre di un disturbo mentale¹ con un costo economico stimato all'interno degli stati membri dell'OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development) che va dal 2,2% al 4.4% del PIL. Ciò si traduce in costo netto di 610 miliardi di euro ogni anno per i 27 paesi dell'Unione Europea.² I disturbi mentali sono di gran lunga i maggiori contribuenti agli anni vissuti con disabilità (YLD) in Europa, e corrispondono al 36.1% di tutte le cause di YLD.

In Italia, i disturbi mentali sono responsabili del 35% delle cause di mancata produttività e di circa metà delle giornate di lavoro perse.³ Un'analisi dei dati rilasciati dall'ISTAT (Istituto nazionale di statistica) rivela una stima della prevalenza dei disturbi mentali più comuni nella popolazione italiana del 17,7%⁴. Tra questi, la depressione è la più diffusa: più del 5,4% delle persone di 15 anni o più ne soffrono. Spesso la depressione è associata all'ansia cronica grave. Si stima che il 7% della popolazione oltre i 14 anni (3,7 milioni di persone) abbia

sofferto nell'anno 2015 di disturbi ansioso-depressivi⁵. La situazione in Toscana è ancora più problematica. Solo a Firenze, l'11,2% dei residenti dell'ex ASL 10 ha contattato i servizi sanitari per problemi di salute mentale, nell'84% dei casi esclusivamente per prescrizioni farmaceutiche.

Ai disturbi mentali severi si associano alti livelli di morbidità e mortalità, con una riduzione dell'aspettativa di vita e un eccesso di mortalità per disturbi comportamentali associati, come il fumo, l'abuso di sostanze, una cattiva alimentazione e la mancanza di attività fisica^{6,7,8}. Infine, bisogna tenere presente l'aumentato rischio suicidiario nei pazienti che soffrono da disturbi mentali. L'87,3% dei suicidi sono preceduti da una diagnosi di un disturbo mentale⁹.

Per gli ultimi 50 anni il pilastro dei trattamenti della depressione è stata la cura con farmaci antidepressivi. Una meta-analisi del 2008 suggerisce però che complessivamente nella depressione, la risposta agli antidepressivi più utilizzati, gli SSRI e la venlafaxina non era nei limiti della significatività clinica¹⁰.

Uno studio successivo del 2010 specifica che mentre i benefici dei farmaci antidepressivi sono significativi per la depressione grave, in generale sono minimi o non significativi per pazienti con sintomi lievi o moderati¹¹. Risulta difficile quindi separare gli effetti placebo nei casi di depressione meno grave, che sono precisamente i casi generalmente trattati dai MMG. Una review di 31 meta-analisi del 2015 ha provato anche a individuare i fattori predittivi di una risposta placebo senza successo¹².

■ Obiettivi dello studio

Con questo studio ci poniamo l'obiettivo di osservare come viene gestito il paziente con disturbi psichici nell'ambito della medicina generale e valutare l'appropriatezza della terapia farmacologica.

■ Metodi

Abbiamo esaminato i dati estratti da un database di 8372 assistiti di cinque Medici di Medicina Generale del Casentino, usando come criterio di selezione la presenza nel diario clinico di una diagnosi di qualsiasi disturbo mentale oppure una prescrizione di un farmaco antidepressivo nel periodo 2016-2018.

In particolare, si è rilevato:

Diagnosi di un disturbo mentale con una dei seguenti codici ICD-9: Schizofrenia 295.x; Demenza 290.x; Depressione e mania 296.x; Ansia 300.x; Disturbi depressivi 311.x.

Diagnosi di "depressione" o "ansia e nevrosi" senza un criterio ICD-9 considerando la presenza in cartella di "Richiesta visita Psichiatrica", "Richiesta di un consulto psicologico" o "Richiesta di una terapia psicologica individuale, familiare o di gruppo"

Si è rilevata la prescrizione dei farmaci attraverso l'estrazione dei codici ATC dei seguenti farmaci:

SSRI N06AB; SNRI N06AX12; NDRI N06AX12; SARI N06Ax05; TRICICLICI N06AA; NASSA N06AX11 nel pe-

riodo Settembre 2016- Settembre 2018. Per evitare di invalidare lo studio includendo pazienti che hanno iniziato la terapia precedentemente al periodo da analizzare o che l'hanno iniziato solo recentemente si sono selezionati solo i dati dei pazienti che hanno ricevuto la prima prescrizione del farmaco nel 2017, escludendo quindi tutti i pazienti che hanno iniziato la terapia nel 2016 oppure nel 2018. Si è ricavato quindi la differenza in giorni tra l'ultima prescrizione e la prima.

■ Risultati

Dai 8372 pazienti assistiti dai 5 Medici di Medicina Generale (MMG) sono stati selezionati 947 pazienti (11,4% della popolazione in studio) che riportano un disturbo mentale nella loro cartella clinica.

Uno dei problemi maggiori riscontrati durante lo svolgimento dello studio è stato la differenza tra i diversi modi di registrazione dei dati in cartella.

Non tutti i medici registrano i dati in cartella organizzati per problemi.

Nonostante lo scarso uso della registrazione "per problemi", i risultati dimostrano la ottima qualità di registrazione dei dati nelle schede cliniche dei MMG che hanno partecipato allo studio. Lo studio, infatti, conferma in gran parte i dati presenti nella letteratura, sia per quanto riguarda l'epidemiologia dei disturbi psichici sia per il loro trattamento. I disturbi depressivi e disturbi d'ansia sono di gran lunga i prevalenti, soprattutto nel sesso femminile, nello specifico, di 947 pazienti con un disturbo mentale, 645 cioè il 68% sono di sesso femminile, e 302 di sesso maschile, con un rapporto M:F di 2.15 (Fig.1).

Analizzando la prevalenza dei disturbi psichici registrati sulla cartella clinica si vede che 616 (7,3%) assistiti hanno un disturbo depressivo, 313 (3,7%) hanno un disturbo d'ansia, 21 (0,2%) sono pazienti schizofrenici e 60 (0,7%) sono bipolari (Tab.1).

Dall'analisi delle richieste di visite specialistiche si può dedurre che, dei 947 pazienti diagnosticati con un disturbo mentale, 781 (82%) sono seguiti esclusivamente dal MMG, 166 (18%) sono seguiti da uno psichiatra e 19 pazienti di questi 166 (2%) anche da uno psicologo.

Diagnosi Psichiatrica	Psi-N.	N.	Prevalenza Sulla Popolazione Generale	Prevalenza In Italia (IhME)*
D. Depressivi		616	7,30%	5,60%
D. Ansia		313	3,70%	3,80%
D. Bipolare		60	0,70%	0,90%
Schizofrenia		21	0,20%	0,20%
Depress. + Ansia		63	0,70%	N.d.
Totale Pazienti Con Disturbi Psichici		947	11,40%	10,50%

Tabella 1: *Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2017 13¹³

Per altri 20 pazienti è stato registrato nel diario clinico almeno un consulto psicologico (2,2%) (Fig.2).

Si deve però sottolineare che dai dati estratti non è possibile quantificare il numero di pazienti che si sono rivolti direttamente e privatamente a uno psichiatra senza comunicarlo al proprio MMG.

Dei 947 pazienti con diagnosi di disturbo mentale, 465 cioè il 49% hanno ricevuto almeno una prescrizione di un antidepressivo nell'ultimo anno.

Nel trattamento dei disturbi mentali sia i medici di medicina generale che gli psichiatri preferiscono di gran lunga gli SSRI, con oltre il 62% delle prescrizioni per i MMG e il 73% delle prescrizioni per gli psichiatri. Seguono gli SNRI, con il 22% per i MMG e il 14% per gli psichiatri, i triciclici con il 5% delle prescrizioni per i MMG e il 5% per gli psichiatri, i SARI con il 7% per i MMG e il 4% per gli psichiatri e i NASSA (mirtazapina), con il 4% delle prescrizioni per i MMG e il 3% per gli psichiatri. Complessivamente non vi sono quindi differenze significative di utilizzo di farmaci tra i MMG e gli psichiatri (Tab.2).

■ Conclusioni

Dall'esame dei dati estratti in maniera retrospettiva dalle cartelle di 5 MMG che operano in una Casa Della Salute si può evidenziare come il problema Disturbo Psicico sia affrontato in medicina generale in linea con quelle che sono le indicazioni della letteratura. Il tasso di prevalenza dei disturbi rilevati è sovrapponibile a quello previsto dai centri specialistici e, nota di rilievo, la maggioranza dei pazienti è seguita direttamente dal MMG (82%). Il disturbo psichico prevalente è la Depressione seguita dall'Ansia, in linea da quanto rilevato da HIME in Italia (tab1). Riguardo alla terapia è prevalente l'utilizzo di SSRI seguiti da NSRI. Queste due classi di farmaci costituiscono circa l'80% dei farmaci utilizzati. Altra nota da rimarcare è che non esistono differenze tra i farmaci utilizzati dai MMG e dagli specialisti.

Si può concludere che l'attenzione a queste patologie da parte della medicina generale è molto elevata, con presa in carico diretta dei pazienti e ricorso non frequentemente alla consulenza psichiatrica, e con un livello qualitativo soddisfacente che può essere estrapolato dalle prevalenze (identiche a quelle rilevate in Italia) e dall'utilizzo dei farmaci sovrapponibile all'utilizzo in ambito specialistico.

Bibliografia

- 1- World Health Organisation. Global Health Estimates 2014 Summary Tables. 2014 www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/Estimates/En/Index1.Html
- 2- OECD. Fit Mind, Fit Job: From Evidence to Practice in Mental Health and Work. OECD Publishing. 2015; 27-37.
- 3- Layard R. How Mental Illness Loses Out in the NHS. LSE. 2012; 5-10.
- 4- Starace F. The Mental Health Paradox, Between Increased Demand and Cutback of Resources. J Psychopath. 2016; 22:219-220
- 5- Istat. La Salute Mentale nelle Varie Fasi della Vita. 2018. www.istat.it/it/Files/2018/07/Report_Salute_Mentale.Pdf.
- 6- Harris E et al. Excess Mortality of Mental Disorder. Br J Psych. 1998; 173:11-53.
- 7- 9. Dickey B et al. Externally Caused Deaths for Adults with Sub-

TERAPIE 01.09.2017-01.09.2018						
Classi di farmaci utilizzati	n.pazienti in terapia		p. seguiti da psichiatra		p.seguiti da mmg	
Ssri	288	62,00%	57	73,00%	230	62,00%
Nsri	101	22,00%	11	14,00%	80	22,00%
Triciclici	23	5,00%	4	5,00%	18	5,00%
Sari	29	6,00%	3	4,00%	25	7,00%
Nassa	17	4,00%	2	3,00%	14	4,00%
Altri	7	2,00%	1	1,00%	3	1,00%
	465		78		370	

Tabella 2: Classi di farmaci utilizzati nelle terapie psichiatriche dei pazienti con malattie psichiche (database di 5 medici di medicina generale casa della salute di Poppi)

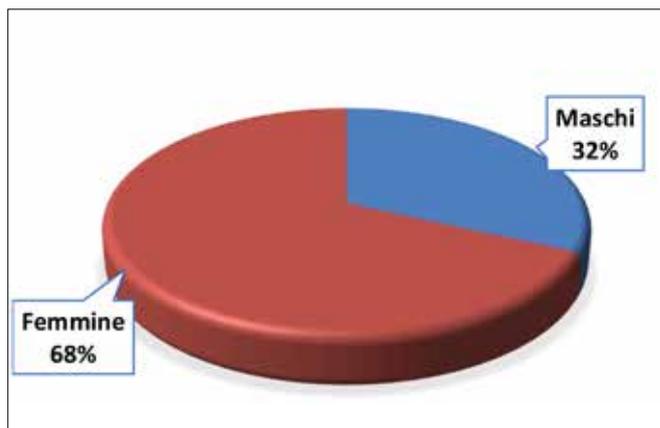


Figura 1: Prevalenza disturbi psichici negli assistiti dei MMG Casa della Salute di Poppi (Ar): rapporto maschi-femmine

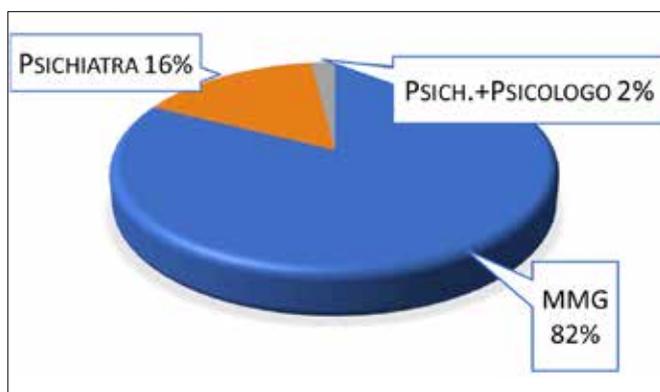


Figura 2: Gestione dei pazienti psichiatrici assistiti dei MMG della Casa della Salute di Poppi (Ar)

stance Use and Mental Disorders. J Behav Health Serv Res. 2004; 31:3175-3185.

- 8- 10. Chang CK et al. Life Expectancy at Birth for People with Serious Mental Illness and Other Major Disorders from A Secondary Mental Health Care Case Register in London. PLOS
- 9- Arsenault G et al. Psychiatric Diagnoses In 3275 Suicides: A Meta-Analysis. BMC Psych. 2004; 4:1-11.
- 10- Kirsch I et al. Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to The Food and Drug Administration. PLOS Medicine. 2008; 5:45.
- 11- Fournier JC et al. Antidepressant Drug Effects and Depression Severity. Jama. 2010; 303:47-53
- 12- Weimer K et al. Placebo Effects in Psychiatry: Mediators and Moderators. Lancet Psych. 2015; 2:246-257.
- 13- Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2017

Sperimentazione animale e tecniche innovative: è necessario spostare l'attenzione dal topo all'uomo

Animal experimentation and innovative methods: the need to shift the focus from mice to humans.

Voci autorevoli del mondo scientifico mettono da tempo in discussione necessità e intoccabilità della sperimentazione animale.

La difficoltà di trasposizione dei dati ottenuti su animali all'uomo è sempre più evidente e documentata¹⁻², non può quindi essere ignorata solo perché scomoda, malattie umane e ambiente non ammettono ritardi o inesattezze. Ciononostante, per molti scienziati il modello animale è ancora un dogma.

La nostra era si confronta con livelli di inquinamento senza precedenti e con malattie cronico-degenerative a crescente incidenza. In questo contesto, cosa comporta l'uso dei test su animali? Sono centinaia di migliaia le sostanze con cui veniamo a contatto, attraverso aria, acqua, cibo. Ma oltre ad esigere politiche efficaci di prevenzione primaria e lotta all'inquinamento, è necessario smettere di rinviare il dibattito sui metodi di cui disponiamo oggi in campo tossicologico. In questo ambito la ricerca è ancora ampiamente basata su animali e su questo si fondano le regolamentazioni. Se questi metodi non risultano affidabili per l'uomo, i danni possono essere enormi.

Da anni vengono prodotte cure parzialmente efficaci negli animali da esperimento per patologie umane come ad esempio Parkinson, Alzheimer, SLA, Sclerosi Multipla, Diabete, vari tipi di tumore, ma i farmaci candidati risultano poi fallimentari - se non addirittura tossici - per i pazienti³⁻⁴⁻⁵⁻⁶ che continuano a soffrire e morire.

È necessario spostare l'attenzione dal topo all'uomo.

Oggi si è consapevoli della scarsa attendibilità della sperimentazione animale⁷⁻⁸. Non basta che tale approccio di ricerca sia tradizione e consuetudine: la sperimentazione animale non è mai stata sottoposta ai rigori ed ai criteri di

un moderno iter di validazione scientifica⁹⁻¹⁰ e non può quindi essere considerata metodo scientifico.

È altresì vero che i test su animali risultano estremamente variabili e scarsamente riproducibili¹¹. A questo si aggiungono anche aspettative personali (legate alla necessità di mantenere alto il tasso di pubblicazioni), conflitti d'interesse, pressioni di enti finanziatori, dinamiche sociali e culturali, che trovano nella sperimentazione animale il metodo ideale per ottenere risultati sperati, ma non, in definitiva, affidabili¹²⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁵.

Ecco spiegato il successo della mentalità "murinocentrica", che ha trasformato la ricerca in una routine svolta in una gabbia di linguaggio e di pensiero, che stenta a mantenere la mentalità aperta ed indagatrice che dovrebbe essere propria della scienza.

L'argomentare di chi sostiene ancora i test su animali è chiuso ancora dietro allo slogan "chi salvi tra un topo e un bambino?". Parole d'effetto, ma vuote: così non si salva né l'uno né l'altro e nel frattempo si spreca tempo, energia e denaro in un tipo di ricerca che (nella migliore delle ipotesi) non è in grado di rispondere adeguatamente alle nostre domande.

Ma a essere di ostacolo non è solo la forma mentis. Contano anche gli aspetti legislativi: se da un lato si incentivano le alternative, dall'altro in molti ambiti la ricerca su animali è ancora obbligatoria.

La regolamentazione europea (direttiva 2010) e italiana (D.Lgs 2014) prevedono che si faccia riferimento al modello animale solo in casi in cui non sia comprovata l'esistenza di metodiche definite "alternative". Tuttavia, anche quando questi metodi esistono, spesso

ELENA VENCO*

MARIA CONCETTA DIGIACOMO**

*MD, Scientific Coordinator of O.S.A. (Oltre la Sperimentazione Animale), ATS Città Metropolitana di Milano.

**MD, President of O.S.A. (Oltre la Sperimentazione Animale), ULSS6 Euganea.

Per corrispondenza:
maricodigia@libero.it

utilizzarli non è un obbligo ma una libera decisione del ricercatore: così i metodi tecnologicamente avanzati vengono utilizzati in complementarietà e non in sostituzione dell'animale, perdendo i vantaggi di una ricerca esclusivamente human-based.

Tanta resistenza all'innovazione è comprensibile: la maggior parte dei laboratori odierni è strutturata per esercitare sperimentazione animale e a questo, soprattutto, sono addestrati i ricercatori. Lo stesso si può dire della formazione. I ricercatori e gli studenti che vogliono dedicarsi ai metodi alternativi faticano a trovare le strutture dedicate, i fondi e il sostegno dei docenti. In più, difficilmente, durante i percorsi formativi, si dà spazio all'insegnamento dei metodi alternativi e alla critica scientifica alla sperimentazione animale. Invece si continua a insistere sulla fiducia acritica nei modelli animali.

A livello internazionale (ma anche in piccole realtà italiane) esistono centri dedicati a una ricerca che si propone di superare la sperimentazione animale applicando i metodi "animal-free" già esistenti e sviluppando nuove tecnologie human-based, ad esempio il CAAT (Center for Alternatives to Animal Testing) a Baltimora (USA) ed il CAAT/EU a Costanza (Germania), lo HDMT (Human Organ and Disease Model Technologies) in Olanda, il FICAM (Finnish Center for Alternative Methods) in Finlandia ed il FRAME (Researching Alternatives to Animal Testing) in Inghilterra.

È chiaro che pochi centri pionieri non possono, da soli e con poche risorse, fornire tutte le risposte che la scienza ha cercato per decenni negli esperimenti su animali e che questi non hanno saputo dare. Non è opinione solo nostra che la scienza sia arrivata ad un bivio.

Identifichiamo 4 punti alla base di un'evoluzione necessaria e urgente:

- Promuovere un dibattito scientifico su quella che dovrebbe essere oggi una ricerca tecnologicamente avanzata ed introdurre l'obbligo di formazione sui metodi di rilevanza umana nei vari corsi universitari.

- Elevare gli standard scientifici in modo che i metodi scelti siano di comprovata efficacia e rilevanti per la tutela di salute ed ambiente.

- Incentivare la ricerca basata su cellule e tessuti umani e che impiega altre metodologie human-based, e in particolare risolvere la carenza di fondi dedicati ai metodi alternativi.

- Rendere possibile la donazione di tessuti umani, in vita e post mortem, per la ricerca. Materiale prelevato in corso di indagini o interventi chirurgici e a oggi destinato allo smaltimento potrebbe essere analizzato in funzione di innumerevoli aspetti.

■ Conclusioni

E' incongruo mantenere alte aspettative sui modelli animali, alla luce degli scarsi risultati ottenuti a fronte di enormi investimenti. Le risposte che potevano fornire i test su animali erano forse adatte agli interrogativi

di epoche passate, ma si dimostrano sempre meno adeguate alle esigenze scientifiche attuali.

Proponiamo a tutte le associazioni scientifiche che hanno a cuore la salute dei cittadini un dialogo sui criteri da adottare per una valida ricerca scientifica biomedica. È tempo di favorire una visione condivisa tra tutti gli operatori che si occupano della salute - dai ricercatori, ai clinici, a tutte le altre figure professionali coinvolte - e di pretendere una ricerca moderna, efficace e realmente valida per l'essere umano.

Bibliografia

1. Penco, S, Venco, E, Lio, A. Lost in translation: the need for better tools. *Altern Lab Anim.* 2014 Sep;42(4):P41-5.
2. Greek, R. & Menache, A. Systematic reviews of animal models: methodology versus epistemology. *Int J Med Sci.* 2013;10(3):206-21. doi: 10.7150/ijms.5529. Epub 2013 Jan 11.
3. Langley, G, R. et al. Towards a 21st-century roadmap for biomedical research and drug discovery: consensus report and recommendations. *Drug Discov Today.* 2016 Oct 28. pii: S1359-6446(16)30390-7. doi: 10.1016/j.drudis.2016.10.011.
4. Athauda, D. & Foltynie, T. The ongoing pursuit of neuroprotective therapies in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2015 Jan;11(1):25-40. doi: 10.1038/nrneuro.2014.226. Epub 2014 Dec 2.
5. Pistollato, F. et al. Alzheimer disease research in the 21st century: past and current failures, new perspectives and funding priorities. *Oncotarget.* 2016 Jun 28;7(26):38999-39016. doi: 10.18632/oncotarget.9175.
6. Clerc, P. et al. A look into the future of ALS research. *Drug Discov Today.* 2016 Jun;21(6):939-49. doi: 10.1016/j.drudis.2016.02.002. Epub 2016 Feb 6.
7. Rice, J. Animal models: Not close enough. *Nature.* 2012 Apr 12;484(7393):S9.
8. Mak, I, W. et al. Lost in translation: animal models and clinical trials in cancer treatment. *Am J Transl Res.* 2014 Jan 15;6(2):114-8. eCollection 2014.
9. Tralau, T. et al. Wind of Change Challenges Toxicological Regulators. *Environ Health Perspect.* 2012 Nov;120(11):1489-94. doi: 10.1289/ehp.1104782. Epub 2012 Aug 7.
10. Leist, M. et al. Consensus report on the future of animal-free systemic toxicity testing. *ALTEX.* 2014;31(3):341-56. doi: <http://dx.doi.org/10.14573/altex.1406091>.
11. Green, S, B. Can animal data translate to innovations necessary for a new era of patient-centred and individualised healthcare? Bias in preclinical animal research. *BMC Med Ethics.* 2015 Jul 28;16:53. doi: 10.1186/s12910-015-0043-7.
12. Pound, P. & Bracken, M. Is animal research sufficiently evidence based to be a cornerstone of biomedical research? *BMJ.* 2014 May 30;348:g3387. doi: 10.1136/bmj.g3387.
13. Workshop report: Human tissue-based models to reduce animal use in cancer research: barriers and opportunities. *NC3Rs*, 4 July 2017.
14. Raza, A. 2014: What Scientific Idea is Ready for Retirement? *Mouse Models.* The Edge, 2014.
15. Marincola, F, M. The trouble with translational medicine. *J Intern Med.* 2011 Aug;270(2):123-7. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02402.x. Epub 2011 Jun 12.

Tesi di neolaureati e neospecializzati

■ Titolo Tesi: Health Literacy e assistenti familiari: uno studio osservazionale sui livelli di alfabetizzazione sanitaria in un campione di paid unrelated caregivers attivi nel territorio fiorentino

Due to the increase of life expectancy, many seniors have to face situations with disability or lack of independency, so they rely on paid non-familial caregivers to maintain their independence.

Objectives: to determine Health Literacy (HL) levels among paid non-familial caregivers, and to find other significantly related data. One-on-one face-to-face surveys using the Newest Vital Sign (NVS) questionnaire were performed to assess the HL level among two groups of caregivers. In addition, HL levels have been compared to personal data and seniors-related data. High likelihood or likelihood of inadequate Health Literacy was found in 79,8% of caregivers. Health Literacy levels, compared to other data, showed to be significantly related to years of schooling – first group – and strongly, significantly related to the Italian language understanding level. Nowadays caregivers usually perform health-related duties, but over almost 4/5 demonstrate inadequate HL and have difficulties following simple Italian-based instructions. Evaluating HL and setting tools to improve it could be an important step in providing optimal care to seniors.

Data di discussione della tesi: 16 ottobre 2017 presso Università degli Studi di Firenze

Relatore: Prof. Guglielmo Bonaccorsi

Controrelatore: Dott. Enrico Mossello

• Dott. Del Riccio Marco

e-mail: marco.delriccio@outlook.it

■ Titolo della tesi: il ruolo del lavaggio broncoalveolare nella fibrosi polmonare idiopatica e nella polmonite interstiziale non specifica.

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and Non Specific Interstitial Pneumonia (NSIP) are the most frequent forms of idiopathic interstitial pneumonia. Bronchoalveolar lavage (BAL) is commonly part of the diagnostic work-up for interstitial lung diseases. The aim of this study was to analyse the cell composition of BAL fluid and determine its prognostic potential in IPF and idiopathic NSIP (i-NSIP) patients (30 IPF and 30 i-NSIP patients) by comparison with a control group. In IPF patients a significant correlation was found between the percentage of neutrophils in BAL and SpO₂% at rest, final dyspnea index according to Borg in the six-minute walking test and decrease in DLCO at 12 months. In patients with i-NSIP, neutrophil percentages in BAL were correlated with FVC%, RV%, TLC% and decrease in DLCO at 6 months. A significant association with reduced survival was found in IPF patients with BAL lymphocytes >6% and in i-NSIP patients with BAL eosinophils >13%. Analysis of cell composition of BAL showed similar patterns in IPF and i-NSIP, suggesting the possibility of common pathogenic mechanisms. It also showed significant correlations with lung function data, showing the prognostic potential of BAL: in particular, neutrophils discriminated severe disease and were correlated with other clinical and functional variables. In patients with i-NSIP, the percentage of eosinophils in BAL was associated with a negative, aggressive clinical course.

Data di discussione della tesi: 31 marzo 2017 presso Università degli Studi di Siena

Relatore: Chiar.ma Prof.ssa Paola Rottoli

Controrelatore: Chiar.mo Prof. Piersante Sestini

• Dott. Saracini Alessandro

e-mail: alessandrosaracini31@gmail.com

■ Titolo della tesi: “Il disegno della Figura Umana in una popolazione di pazienti con differenti gradi di deficit cognitivo”

To study human figure drawing in a group of Alzheimer's disease (AD) patients and compare it with a group of patients with mild cognitive impairment (MCI) and controls. We evaluated consecutive outpatients over a one-year period. Patients were classified as affected by AD or by MCI. All patients and controls underwent a simplified version of the human-figure drawing test and MMSE. A qualitative and quantitative analysis of all human figures was obtained. 112 AD, 100 MCI patients and 104 controls were enrolled. AD patients drew human figures poor in details and globally smaller than MCI patients and controls. Human figures drawn by MCI patients are intermediate in body height between those of the AD patients and the healthy subjects. The head-to-body ratio of human figures drawn by AD patients is greater than controls and MCI patients, while the human figure size-relative-to-page space index is significantly smaller. Body height is an independent predictor

Tesi di neolaureati e neospecializzati

of cognitive impairment correlating with its severity and with the number of the figure's details. Human figures drawn by AD patients are different from those drawn by healthy subjects and MCI patients. Human figure drawing test is a useful tool for orienting cognitive impairment's diagnosis.

Data di discussione della tesi: 20 giugno 2017 presso Università degli Studi di Bologna

Relatore: Prof.ssa Capellari

Controrelatore: Dott. Stanzani Maserati

• **Dott. D'Onofrio Renato**

e-mail: renato.donofrio@studio.unibo.it

■ Titolo della tesi: Efficacia dei materiali da otturazione retrograda in Endodonzia chirurgica (Review)

Periapical surgery is indicated in those cases in which conservative endodontic therapy cannot be carried through, or where the periapical cronic inflammation persists. Several materials had been used for root-end filling over the years. For long time, dental amalgam was the first choice in endodontic surgery. Since 90's several new materials including, ZOE, MTA, Biodentine and Bioceramics have been proposed to replace the dental amalgam. The aim of this study is to compare clinical outcome of this materials at 1 year follow-up. A clinical and radiological evaluation was used to estimate the healing. The results was expressed in success rate. A computerized literature search was performed in PubMed, EMBASE e CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials, The Cochrane Library) databases. The studies included have to be RCT and publicated from 1 January 2007 to 31 december 2017. The studies were analyzed with PICO's model. The inclusion criteria was: in vivo study, RCT, necrotic permanent teeth with a failed orthograde treatment whit or whitout endodontic lesion.

Seven RCTs were included in this review. The retrograde treatments in MTA was found in 5 studies whereas smoothing in GP was found in 2. Super-EBA is mentioned in 3 RCTs whereas IRM and Bioceramics in 2. Six studies use the Molven's criteria to evaluate the healing after surgery. Only one use Shinbori's criteria. The success rate at 1 year follow-up are: smoothing GP 52% e 50%; Super-EBA 91,8%, 93,1% e 81,6%; IRM 85% e 90,6%; MTA 96%, 95,6%, 95,6%, 93,1% e 79%; AH Plus sealer + GP 90%; iRoot BP Plus Root Reapair putty 94,4%. Two studies suggest that complete bone's healing can take over 1 year. Set RCTs with a longer follow-up should be more usefull in the future to evaluate the success rate of this materials with better accuracy. The smoothing of GP's treatment hasn't been a predictable prognosis and it's not recommended. All the other materials show good success rate at 1 year. MTA confirms to be gold standard material, however results with Bioceramics are extremely promising. Further studies on Bioceramics meterial should be of interest in the nearest future.

Data di discussione della tesi: 13 luglio 2018 presso Università degli Studi di Firenze

Relatore: Prof.ssa Gabriella Pagavino

Controrelatore: Dott. Riccardo Pace

• **Dott. Francesco Bagiana**

e-mail: francescobagiana@gmail.com

■ Titolo della tesi: Medici di Medicina Generale ed Ambiente

Health promotion is the process of enabling people to increase control over and to improve their health; it is determined by multiple factors out of the direct control of the health sector.

The current development model follows an uncontrolled growth, causing an overuse of energy and resources that produces waste and pollution and dissipates the natural resources of our Planet.

This phenomenon leads to exposure to physical, chemical and biological both epitoxic and genotoxic agents that persist in our habitat and that are accumulating in human beings, inducing genomic changes in the whole current population and next generations.

The Italian Code of Medical Deontology focuses on the central role of physicians, who have to respect principles concerning environment preservation as a determinant of individual and collective health. Therefore, General practitioners play a substantial role in primary prevention considering the environment as an important factor of health promotion.

Data di discussione della tesi: 20 dicembre 2018 presso Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale

Relatore: Dott. Roberto Romizi

Controrelatore: Dott. Giuseppe Burgio

• **Dott.ssa Valentina Pozzesi**

e-mail: pozzesivalentina@gmail.com

Norme editoriali

Il Cesalpino è la Rivista medico-scientifica promossa dall'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Arezzo. Pubblica lavori originali, di carattere medico scientifico con periodicità quadrimestrale. La rivista Il Cesalpino è inserita nelle banche dati di EBSCO *Information Services*, una delle più grandi società private di database di ricerca e riviste elettroniche negli Stati Uniti, visionabile al sito www.ebsco.com

Norme Editoriali

La rivista accoglie varie tematiche e rubriche scientifiche in particolare quelle attinenti a Appropriatezza in Medicina e Ambiente e Salute.

- I lavori devono essere indirizzati a:
redazionecesalpino@gmail.com

Le relazioni dovranno essere scritte in programma Word con massimo di 4/5 pagine comprese tabelle, grafici e fotografie.

Il lavoro deve iniziare con il seguente ordine:

- **Titolo** (in italiano e in lingua inglese)
- **Autore** (nome cognome, titolo accademico e sede di lavoro) indicando l'indirizzo mail a cui inviare la corrispondenza.
- **Abstract** in italiano e inglese (250 parole)
- **Parole chiave** in italiano e inglese (tre parole), permettendo così una consultazione rapida e una ricerca veloce nel database di Ebsco.
- **Introduzione, materiali e metodi, risultati, discussione e conclusioni** (usare font times new roman e comunque caratteri convenzionali in corpo 12). Si precisa che tutte le sigle e acronimi, scritti nel testo, devono riportare la definizione per esteso alla loro prima chiamata.
- **Bibliografia** (le citazioni bibliografiche vanno riportate nel testo in apice 1 o tra parentesi(1) 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. *Hepatology* 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 link del sito. I lavori non ancora pubblicati possono essere segnalati con la dizione "in stampa" tra parentesi.
- **Tabelle, grafici e figure** devono essere preceduti da titolo e seguiti dalla fonte. Devono essere numerati in

modo indipendente e riportare l'indicazione nell'ambito del lavoro. Inviare sempre le immagini ad alta definizione.

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

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

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

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

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

Presidente Ordine dei Medici Arezzo: Lorenzo Droandi

Direttore responsabile: Roberto Romizi

Coordinatore Redazionale: Amedeo Bianchi

Comitato Redazionale:

Borghesi Simona, Cinelli Alberto, Falsini Giovanni, Felici Massimo, Linoli Giovanni, Nicoletta Martini, Nassi Rossella, Parca Gino, Pavani Raffaella, Raspini Giovacchino, Sasdelli Mauro.

Comitato Scientifico e Revisori

Ambiente e salute: Bianchi Fabrizio, Di Ciaula Agostino, Maurello Maria Teresa, Sallese Domenico.

Appropriatezza in medicina: Bonaldi Antonio, Donzelli Alberto, Falsini Giovanni, Parca Gino, Vernerio Sandra.

Altri lavori scientifici: Borghesi Simona, Cinelli Alberto, Cuccuni Alberto, Felici Massimo, Linoli Giovanni, Martini Nicoletta, Nassi Rossella, Pavani Raffaella, Raspini Giovacchino, Sasdelli Mauro.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΚΩΟΥ ΙΑΤΡΟΥ ΠΑΛΛΙΟΤΑ

Ἐν, πῶς τὰς ἄλλαις κερυραῖαι, δι'
ἑλίας ἰπποκράτου.



PRO

REH

