



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

**Settembre 2019 numero 48**



# **IL CESALPINO**

- **Metodologia**
- **Filosofia della scienza**
- **Epidemiologia**
- **Agroecologia**
- **Ambiente e salute**
- **Opinioni scientifiche a confronto**

## Editoriale

- 2 ■ Lorenzo Droandi

## Metodologia

- 3 ■ **Breve guida per scrivere un articolo scientifico**  
G. Falsini, S. Borghesi

## Filosofia della scienza

- 12 ■ **Il paradigma della complessità nelle scienze biomediche**  
A. Di Benedetto

## Epidemiologia

- 17 ■ **Epidemia di polmonite da Legionella Pneumophila a sud di Brescia (Italia)**  
S. Perini

## Agroecologia

- 20 ■ **Agroecologia, la scienza della sostenibilità**  
C. Modonesi
- 22 ■ **Agroecologia: un nuovo paradigma per la sostenibilità dei sistemi agro-alimentari e la salute dell'umanità e dell'ambiente**  
P. Bàrberi

## Ambiente e salute

- 26 ■ **Esposizione residenziale a pesticidi e salute umana**  
P. Gentilini
- 30 ■ **Fattori ambientali e salute riproduttiva**  
F. Manservigi, F. Belpoggi

## Opinioni scientifiche a confronto

- 34 ■ **Dogmi e illusioni della scienza in medicina: riallineare scienza e umanesimo**  
A. Bonaldi

### IL CESALPINO

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

**Settembre 2019**  
anno 19 - numero 48

**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, Falsini Giovanni, Felici Massimo, Linoli Giovanni, Martini Marco, Martini Nicoletta, Nassi Rossella, Parca Gino, Pavani Raffaella, Raspini Giovacchino, Sasdelli Mauro.

**Comitato Scientifico e Revisori**  
*Ambiente e salute:* Bianchi Fabrizio, Di Ciaula Agostino, Gentilini Patrizia, Maurello Maria Teresa, Romagnoli Carlo, Sallesse Domenico, Tamino Gianni.

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

*Altri lavori scientifici:* Borghesi Simona, Cucchiini Alberto, Felici Massimo, Linoli Giovanni, Martini Marco, 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.

## “Professione e futuro”

LORENZO DROANDI

Presidente Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Siamo in una stagione molto complessa, nella quale stiamo assistendo a dei cambiamenti, che è difficile non definire, retoricamente, epocali, relativi un po' a tutti i campi.

La medicina, il mondo medico, la professione medica non fanno eccezione alcuna, anzi seguono – o forse inseguono – l'evoluzione del mondo.

Per questo, per non rimanere indietro e non trovarsi impreparati, la nostra Federazione Nazionale (FNOMCeO) sta lavorando agli Stati Generali della sanità, per fare in modo che la professione medica ed il medico siano in grado di affrontare, ora e in futuro, il tumultuoso sviluppo della scienza e della tecnica.

E, simultaneamente, le evoluzioni filosofiche, etiche, bioetiche e deontologiche che si prospettano.

Ciò non significa, preciso, adagiarsi supinamente sulle scelte di altri, ma piuttosto partecipare attivamente alla, e ove possibile governare la discussione su temi che riteniamo essere di particolare importanza per il professionista medico.

La riflessione, che invito tutti a fare, indipendentemente dagli Stati Generali cui ho accennato, e che mi piacerebbe fosse di stimolo ad una discussione a tutto tondo, è proprio la seguente.

Come sarà la professione del futuro? Quale sarà il nostro essere medico? E quali saranno gli scenari professionali futuri, ciascuno per la propria branca (generalisti, specialisti, ecc.)? Quali i riflessi organizzativi?

Mi piacerebbe sapere l'opinione di ciascuno, che potete indirizzare alla e-mail dell'Ordine ([chirurghi@omceoar.it](mailto:chirurghi@omceoar.it)) avendo cura, per favore e per motivi pratici, di mettere nell'oggetto “PROFESSIONE E FUTURO”.

A presto leggervi, spero numerosi.

## Breve guida per scrivere un articolo scientifico

### *Brief guide for scientific medical writing*

#### Riassunto

Scrivere un articolo scientifico e riuscire a farlo pubblicare su una rivista importante rappresenta l'ultima tappa prima di considerare concluso il proprio progetto di studio. Le pubblicazioni scientifiche hanno una strutturazione ben definita, finalizzata alla maggiore efficienza comunicativa. Chi si appresta a pubblicare deve pertanto conoscere queste regole ai fini di vedere accettato il proprio lavoro.

L'obiettivo di questa revisione è pertanto quello di fornire agli autori consigli pratici su come preparare il manoscritto. Sono considerati anche gli aspetti etici che sono una precisa responsabilità degli autori, dei revisori e dell'editore, e che riguardano l'intero processo di pubblicazione. Nel contempo vengono fornite ai lettori delle chiavi di valutazione della qualità di una pubblicazione.

Abbiamo strutturato la rassegna in tre parti: la preparazione della stesura di un articolo, come scrivere le varie tipologie di articoli e infine il percorso dall'invio alla rivista alla pubblicazione vera e propria.

**Parole chiave:** Articolo scientifico; Autori; Pubblicazione.

#### Abstract

*Writing a scientific article and being able to get it published in an important journal is the last step before considering your study project completed. Scientific publications have a well-defined structure, aimed at greater communication efficiency. Whoever is preparing a paper to be published must therefore know these rules in order to get accepted his article. The aim of this review is therefore to provide authors with practical advice on how to prepare the manuscript. Ethical aspects which are a precise responsibility*

*of the authors, reviewers and publisher, and which concern the entire publication process are also considered. At the same time, we give to readers the keys to assess the quality of a publication. The review is structured into three parts: preparation of an article, how to write the various types of articles and finally the path from sending to the magazine to the publication.*

**Keywords:** scientific paper; Authorship; Publishing

#### ■ Introduzione

L'attività di ricerca scientifica è fondamentale per il progresso delle conoscenze e dovrebbe rappresentare per tutti i professionisti sanitari un aspetto importante del proprio lavoro a completamento dell'attività clinica, inoltre costituisce parte integrante del curriculum. La pubblicazione è l'ultima fase del proprio lavoro e l'unico modo per condividerla con la comunità scientifico-professionale. Scrivere un articolo richiede metodo, ed è fondamentale interrogarsi sul quando, cosa, per quali lettori e su quale rivista pubblicare<sup>1,2</sup>. Infatti redigere un lavoro in modo scorretto, a prescindere dai risultati descritti, rende comunque difficile la pubblicazione. D'altra parte l'aumento del numero di riviste, se da un lato risponde alle crescenti esigenze scientifiche, dall'altro può spiegare il livello delle pubblicazioni non sempre di qualità, quindi è importante anche per il lettore possedere degli elementi di giudizio oggettivi. Lo scopo di questo lavoro è pertanto quello di fornire una breve guida a chi si appresta a sottomettere un articolo per la pubblicazione<sup>3</sup>, dando nel contempo ai lettori delle chiavi di valutazione della qualità di una pubblicazione.

Le varie tipologie di articoli medici sono riportate in tabella I.

**GIOVANNI FALSINI\***,  
**SIMONA BORGHESI\*\***

\* Cardiologia, Ospedale San Donato- Arezzo,  
Azienda USL Toscana Sud Est  
\*\* Radioterapia Ospedale San Donato- Arezzo,  
Azienda USL Toscana Sud Est

Per corrispondenza:  
giovanni.falsini@uslsudest.toscana.it

## Parte Prima: preparare la stesura di un articolo<sup>4-9</sup>.

- **Leggere:** prima di pubblicare bisogna leggere la letteratura recente per conoscere in maniera approfondita l'argomento che vogliamo trattare e interrogarsi su cosa aggiunge il nostro lavoro a quanto già noto.

- **Selezionare la rivista a cui inviare il lavoro:** devono essere chiare, prima di iniziare a scrivere, la tipologia di articolo e di lettore interessato al nostro contributo e conseguentemente scegliere le riviste potenziali a cui inviare l'articolo. Successivamente dobbiamo capire se la qualità del nostro studio sia adeguata per il livello della rivista scelta. Le riviste scientifiche vengono a loro volta giudicate in base ad alcuni indicatori (vedi tabella II), fra cui l'"impact factor", calcolato in base al numero medio di citazioni ottenute da quella rivista nei due anni precedenti<sup>10-12</sup>.

- **Consultare le norme editoriali:** prima di cominciare a scrivere il testo è indispensabile leggere le norme editoriali che sono riportate generalmente sia nel sito della rivista che nella rivista stessa. Esse rappresentano una guida fondamentale per la stesura del testo, per la preparazione delle figure e delle tabelle riassuntive, e per la compilazione della bibliografia. Il mancato rispetto di queste predispone i revisori ad un giudizio negativo a prescindere dai contenuti.

- **Considerare gli aspetti etici della pubblicazione:** gli aspetti etici legati alla pubblicazione dovrebbero essere scontati, ma è utile accennare ad alcuni di questi<sup>13</sup>:

• **Risultati onesti:** i risultati che si pubblicano devono essere risultati veri. Nella storia della scienza sono ben noti casi di truffe scientifiche clamorose. Più spesso ricercatori fanno piccole truffettine, che non vengono a galla semplicemente perché i risultati non sono così strabilianti da attirare molto l'attenzione (es. aggiustare i dati, o selezionare i soli dati che danno ragione all'ipotesi dello studio, tralasciando accuratamente quelli che invece la contraddicono).

• **Evitare il plagio:** la responsabilità del plagio ricade su tutti gli autori che firmano il lavoro anche se il singolo autore può non essere informato del plagio<sup>14</sup>. Una forma particolare di plagio è l'auto-plagio che consiste nel copiare parti di articoli scritti dallo stesso autore, cosa non accettabile anche per motivi di copyright. Inoltre quasi tutti gli editori di riviste indicizzate utilizzano dei software in grado di trovare se le frasi dell'articolo sono state copiate da qualche altra fonte, senza essere citate. Esistono anche programmi gratuiti disponibili su internet per eseguire ricerche di duplicazioni, come: plagium ([www.plagium.com](http://www.plagium.com)); plagiarism (<https://www.plagiarism.net>); duplichecker (<https://www.duplichecker.com>).

L'editore che riceve informazione di violazione dei codici etici professionali, come pubblicazioni multiple, rivendicazione fasulla di autorialità, plagio, utilizzo fraudolento di dati e casi simili ha l'obbligo di ritirare l'articolo dalla pubblicazione e di informare i lettori della rivista.

• **Responsabilità degli autori:** tutti gli autori indicati nell'articolo ne condividono la responsabilità per tutti gli aspetti etici. Ne discende che tutti gli autori do-

vrebbero avere contribuito ai vari aspetti dell'articolo dovrebbero avere letto l'articolo nella forma finale ed avere dato il proprio consenso all'utilizzo del proprio nome nella lista degli autori<sup>15</sup>.

Molto spesso compare tra gli autori chi in realtà non ha dato alcun contributo al lavoro. Gli autori onorari o ospiti, sono quelli inseriti nella lista degli autori perché membri anziani di un dipartimento, oppure inseriti perché persone famose per aumentare la visibilità e credibilità della pubblicazione<sup>10</sup>.

• **Dichiarazione sul conflitto di interesse:** in fondo alla pubblicazione è in genere riportata una dichiarazione scritta sulla esistenza o assenza di legami fra ogni singolo ricercatore e enti di natura commerciale o non commerciale la cui attività potrebbe essere influenzata dai risultati della ricerca. Molte riviste dell'area medica fanno riferimento alle linee guida WAME per esplicitare e gestire i conflitti di interesse<sup>16</sup>.

• **Diritti d'autore (Copyright):** generalmente gli editori delle riviste biomediche chiedono agli autori di trasferire il diritto di autore alla rivista, che riguarda tutte le parti del lavoro, sia il testo che le tabelle e figure dell'articolo scientifico<sup>6,8</sup>. I direttori delle riviste debbono dichiarare espressamente la loro posizione sul trasferimento agli autori, e ad altri che potrebbero essere interessati ad usare il contenuto editoriale proveniente dalle loro riviste.

• **Copie per l'autore, in relazione al copyright:** prima dell'avvento dell'editoria digitale, quasi tutti gli editori prevedevano un certo numero di copie cartacee della pubblicazione da consegnare all'autore. L'avvento dell'editoria digitale ha eliminato la necessità delle copie cartacee e rafforzato il tema del copyright sullo scritto, data la facilità con cui una copia digitale può essere duplicata. Le principali case forniscono una copia digitale, con indicazioni sovrascritte che trattasi di copia dell'autore, la cui distribuzione è permessa solo in ambito didattico, non commerciale e non riproducibile.

## Parte seconda: come scrivere una pubblicazione scientifica

### 2.1 Lo stile di scrittura

La qualità della presentazione del lavoro e, in particolare, dello stile di scrittura emerge come una delle più frequenti cause di rigetto degli articoli da parte di revisori ed editori. A parte le poche riviste in italiano, a diffusione locale e generalmente con basso impact factor, gli articoli scientifici si scrivono in inglese scientifico che ha precise regole<sup>25</sup>. La pubblicazione scientifica, deve essere precisa, chiara, concisa, senza ambiguità. L'esigenza del lettore è quella di acquisire tutte le informazioni necessarie sul lavoro eseguito con il minimo dispendio di tempo ed energia. Nelle pubblicazioni scientifiche è essenziale che ogni affermazione sia verificabile dal lettore. E' indispensabile che si possano chiaramente distinguere i risultati sperimentali riportati per la prima volta nell'articolo dalle conoscenze già disponibili in precedenza. Per queste ultime è obbligatorio un puntuale riferimento alle fonti. Lo stile delle

**Tabella I:** Principali tipologie di articoli medici.

| Tipologia articolo                                    | Caratteristiche                                                                                                                                                                                                                             | Linee guida di riferimento                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Articolo originale (paper)                            | Rappresenta la forma più comune di presentazione di dati originali (studi sperimentali o osservazionali). Deve essere strutturato secondo l'ordine suggerito dall'acronimo IMRAD (introduzione, materiali e metodi, risultati, discussione) | CONSORT statement per gli studi sperimentali <sup>17</sup> ; ARRIVE <sup>18</sup> per le ricerche in cui sono coinvolti gli animali; STROBE <sup>19</sup> per gli studi osservazionali |
| Rassegna o revisione della letteratura (paper review) | È una sintesi critica dei lavori pubblicati su uno specifico argomento. Si distinguono in "tradizionali" (che rappresentano l'opinione dell'autore) e "sistematiche" (ricerca di evidenze scientifiche nei dati analizzati) <sup>22</sup>   | Linee guida PRISMA <sup>20-21</sup> per revisioni e metanalisi                                                                                                                         |
| Caso clinico (case report)                            | Descrizione di un caso o insieme di casi con peculiarità rispetto a quanto già conosciuto sull'argomento <sup>23</sup>                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                        |
| Lettera all'editore (editorial letter)                | Rappresenta o un commento di risposta ad un articolo precedentemente pubblicato, o un modo per presentare dei brevi report di ricerca che non giustificano un lavoro completo.                                                              |                                                                                                                                                                                        |
| Editoriale                                            | Tipo di pubblicazione redatta da un esperto, in genere su richiesta dell'editore, su temi di attualità, oppure commento ad un articolo originale presente nello stesso volume della rivista.                                                |                                                                                                                                                                                        |

**Tabella II:** Indicatori di una rivista

| Fattore                             | Definizione                                                                                                                                                                               | Spiegazione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Note                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Impact factor (IF) <sup>11,12</sup> | Misura l'importanza scientifica di una rivista, pubblicata sul Journal Citation Reports ( <a href="https://jcr.incites.thomsonreuters.com/">https://jcr.incites.thomsonreuters.com/</a> ) | Calcolata annualmente dall'Institute for Scientific Information (ISI) ( <a href="https://www.isi.edu/">https://www.isi.edu/</a> ) per le riviste da esso indicizzate con riferimento all'anno precedente sulla base di:<br>A= numero di volte in cui un articolo pubblicato nel 2008 e nel 2009 viene citato da riviste del 2010<br>B = numero totale di "citable items" pubblicati nel 2008 e 2009 (es. articoli, rassegne, non editoriali né lettere all'editore)<br>Impact factor 2010 = A/B | L'IF di una rivista è calcolato su base triennale e può essere considerato come la media del numero di volte in cui gli articoli pubblicati sono citati nei 2 anni dopo la pubblicazione.<br>Difetti dell'Impact Factor:<br>- Il numero di citazioni di un articolo in una determinata rivista non rappresenta la misura diretta della qualità della rivista o del merito scientifico, ma riflette soltanto (almeno in parte) la quantità delle pubblicazioni in quell'area<br>- Le riviste con una bassa circolazione non avranno mai un elevato IF |
| Citation index (CI) <sup>24</sup>   | È l'indice delle citazioni tra le varie pubblicazioni, introdotto nel 1960 dall' Institute for Scientific Information (ISI) ( <a href="https://www.isi.edu/">https://www.isi.edu/</a> )   | Permette al lettore di stabilire quali articoli citano quali altri articoli                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Mentre il CI è stato originariamente creato allo scopo di recuperare informazioni, successivamente è stato utilizzato sempre più per studi bibliometrici e di studio dell'evoluzione della ricerca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

citazioni bibliografiche è quasi sempre indicato nelle norme editoriali della rivista.

## 2.2 Come scrivere un lavoro originale (paper)

I contributi originali rappresentano la forma più comune di presentazione di studi sperimentali o osservazionali, quindi di dati originali. Ogni rivista suggerisce nelle "norme per gli autori" i dettagli richiesti.

Il disegno di questi trial è infatti ritenuto lo strumento più rigoroso oggi disponibile per dimostrare l'utilità di un dato approccio diagnostico e/o l'esistenza di un rapporto di causa ed effetto tra un intervento terapeutico ed un certo risultato clinico. Un gruppo di ricercatori ed editori ha elaborato il "CONSORT statement"<sup>17</sup> un documento guida per gli autori che presentano i risultati di un trial e anche per i lettori (Tabella III). Secondo questo documento tali articoli dovrebbero rispettare rigorosamente la seguente struttura: titolo, abstract, introduzione, materiali e metodi, risultati, eventi avversi ed effetti collaterali, discussione. Nel caso di studi che impiegano animali devono essere rispettate le linee guida ARRIVE (Animals in Research: Reporting In Vivo Experiments)<sup>18</sup>.

Per gli studi osservazionali sono disponibili le linee guida STROBE, acronimo per "Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology"<sup>19</sup> (Tabella

IV). Le linee guida PRISMA riguardano le revisioni e le metanalisi<sup>20-21</sup>.

## 2.3 Stesura del testo

Il testo dovrebbe essere conciso, senza errori grammaticali, ben strutturato secondo il formato indicato nelle "norme per gli autori" della rivista. Per un revisore scientifico un articolo può essere considerato favorevolmente per la pubblicazione se verifica un'ipotesi originale (specialmente se nel contesto di un argomento controverso) attraverso un disegno sperimentale ben delineato e ben condotto, utilizzando metodologia appropriata e ove possibile standardizzata e se i risultati ottenuti sono clinicamente rilevanti. Un autore ha maggiori probabilità di ricevere un buon primo giudizio sul proprio manoscritto dai revisori seguendo le semplici regole di composizione riportate qui di seguito.

### 2.3.1 Prima pagina<sup>7</sup>

La prima pagina di un manoscritto riporta le seguenti informazioni :

- Titolo: il titolo di un articolo deve essere breve (150-180 caratteri), incisivo, ma allo stesso tempo trasmettere gli elementi cruciali dello studio. Se l'articolo è un contributo originale su uno studio randomizzato e controllato, nel titolo dovrebbe comparire in che modo

i soggetti sono stati assegnati ad un certo trattamento (in doppio cieco, crossover oppure a gruppi paralleli, ecc.). Alcune riviste richiedono anche un sottotitolo ("short title" o titolo breve). Titolo e sottotitolo dovrebbero contenere elementi sufficienti a rendere possibile la ricerca bibliografica e a consentire al lettore un'immediata e precisa comprensione dell'argomento trattato e del suo grado di novità.

- **Autori:** secondo l'International Committee of Medical Journal Editors e il Committee on Publication Ethics<sup>6</sup> dovrebbe figurare fra gli autori chi ha fornito un sostanziale contributo allo studio. Il primo autore è generalmente colui che ha eseguito la maggior parte del lavoro e che si è occupato della stesura del manoscritto, mentre per ultimo dovrebbe essere selezionato il supervisore del gruppo.

- **Istituzioni:** sono elencate la o le istituzioni di appartenenza degli autori, nell'ordine con cui sono elencati gli autori stessi. Vengono riportati numerini o simboli accanto al nome degli autori e la lista delle istituzioni sotto i nominativi.

- **Indirizzo e destinatario della corrispondenza:** viene indicato l'indirizzo dell'autore principale o del supervisore (solitamente il primo o l'ultimo) che è responsabile della gestione della corrispondenza con editore e revisori e successivamente della revisione del lavoro, se richiesta, e della correzione delle bozze.

- **Sponsorizzazioni eventuali:** le sponsorizzazioni, se ricevute, vanno indicate in tale punto dell'articolo.

- **Titolo breve:** alcune riviste richiedono un titolo breve, generalmente 40-45 caratteri, che verrà poi riportato in alto su ogni pagina dell'articolo.

- **Numero totale di parole:** salvo specifiche nelle norme editoriali, comprende anche il numero di parole diverse dell'abstract, delle tabelle e della bibliografia.

### 2.3.2 Seconda pagina

Generalmente contiene l'abstract e le parole chiave.

Riassunto (abstract), è strutturato in<sup>26,27</sup>:

- introduzione: contiene rationale e l'obiettivo dello studio;

- materiali e metodi: in cui sono descritte schematicamente le caratteristiche della ricerca e i metodi impiegati per investigare la domanda a cui lo studio vuole dare risposta; deve riportare le eventuali modalità di assegnazione dei soggetti ad un certo trattamento in caso di disegno sperimentale;

- risultati: deve illustrare schematicamente i risultati principali del lavoro;

- conclusioni: riporta il significato dei risultati e le loro implicazioni pratiche ed eventualmente le questioni rimaste aperte.

Se il lavoro è uno studio clinico, deve essere stato precedentemente registrato e va qui riportato il numero di registrazione sul sito <https://clinicaltrials.gov>.

Alcune riviste richiedono anche uno "short abstract" (100 parole) da utilizzare come annuncio della prossima pubblicazione dell'articolo, da far apparire su un numero precedente della rivista o su internet. Da qual-

che anno gran parte delle riviste biomediche richiedono, per meglio trasmettere l'informazione rilevante di uno studio, la suddivisione del riassunto in sezioni. Considerando che il sistema Medline tronca gli abstract a 250 parole, questa sembra la lunghezza orientativa da rispettare. Alcune riviste tuttavia accettano abstract anche di 300 parole.

**Parole chiave (key words):** le parole chiave, in numero variabile da rivista a rivista (da 3 a 6), rendono possibile la ricerca del lavoro su internet. Le parole non si selezionano a caso, ma vanno ricercate usando un browser Medical Subject Headings (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) che viene aggiornato settimanalmente dalla U.S. National Library of Medicine in Bethesda. Si può usare anche uno strumento on demand disponibile online (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MeSHon-Demand.html>).

### 2.4 Testo dell'articolo

Il testo deve essere strutturato secondo l'ordine suggerito dall'acronimo IMRAD (introduzione, materiali e metodi, risultati, discussione)<sup>28</sup>, a cui vanno aggiunte conclusioni e bibliografia.

**2.4.1 Introduzione.** L'introduzione riporta il rationale dello studio, le evidenze disponibili sull'argomento, le lacune, la motivazione che ha spinto ad effettuare lo studio, una chiara descrizione dell'ipotesi in oggetto e di come si pensa di rispondere alle problematiche ancora aperte. In genere, l'introduzione può essere organizzata nel modo seguente:

- 1- contesto: spiega perché questa ricerca è importante per la salute pubblica, la scienza o la tecnologia;
- 2- lacune: quali lacune esistono nella base di conoscenze che questa ricerca è stata progettata per affrontare
- 3- cosa si è deciso di fare e perché (qual è l'ipotesi da testare?).

**2.4.2 Materiali e metodi.** Questa sezione deve essere concisa e può essere organizzata in sottocapitoli per descrivere:

- I criteri di inclusione ed esclusione, l'ambiente in cui i dati vengono raccolti, la presenza e le caratteristiche di un gruppo di controllo.

- Le tecniche di misura utilizzate (un riferimento per metodi validati, una breve descrizione e un riferimento per metodi di uso non routinario pubblicati in precedenza, una descrizione per metodi nuovi).

- I trattamenti somministrati, con informazioni farmacologiche precise se pertinente (nome generico del farmaco, dose e via di somministrazione); per i trial clinici occorre descrivere gli interventi programmati ed effettivamente somministrati (studio in aperto, in singolo cieco o in doppio cieco); se è previsto un gruppo trattato con placebo, e in cosa questo "placebo" consista.

- Il protocollo sperimentale (meglio in forma di diagramma se complesso), con la sequenza delle misurazioni e dei trattamenti nel gruppo in studio e nei controlli se previsti; va indicato se uno studio è crossover

Tabella III: Consort statement per un articolo originale<sup>17</sup>.

| Sezione/Topic                                                                     | n.item | Item                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TITOLO E ABSTRACT                                                                 | 1c     | Riportare nel titolo che lo studio è un trial randomizzato                                                                                                                                                |
|                                                                                   | 1b     | Abstract strutturato: disegno, metodi, risultati, conclusioni (per indicazioni specifiche si veda l'estensione del CONSORT relativa agli abstract)                                                        |
| INTRODUZIONE                                                                      |        |                                                                                                                                                                                                           |
| Background e obiettivi                                                            | 2a     | Background scientifico e spiegazione del razionale dello studio                                                                                                                                           |
|                                                                                   | 2b     | Obiettivi o ipotesi specifici                                                                                                                                                                             |
| METODI                                                                            |        |                                                                                                                                                                                                           |
| Disegno del trial                                                                 | 3a     | Descrizione del disegno del trial (parallelo, fattoriale), incluso il rapporto di allocazione                                                                                                             |
|                                                                                   | 3b     | Rilevanti variazioni metodologiche (es. criteri di eleggibilità) apportate dopo l'inizio del trial, con relative motivazioni                                                                              |
| Partecipanti                                                                      | 4a     | Criteri di eleggibilità dei partecipanti                                                                                                                                                                  |
|                                                                                   | 4b     | Setting e aree geografiche in cui sono stati raccolti i dati                                                                                                                                              |
| Interventi                                                                        | 5      | Interventi somministrati a ciascun gruppo, riportando dettagli adeguati per renderli riproducibili, anche rispetto a modalità e tempi di somministrazione                                                 |
| Outcome                                                                           | 6a     | Elenco completo degli outcome predefiniti, primari e secondari, inclusi tempi e modalità di rilevazione                                                                                                   |
|                                                                                   | 6b     | Eventuali variazioni degli outcome dopo l'inizio del trial, con le relative motivazioni                                                                                                                   |
| Dimensione del campione                                                           | 7a     | Metodi utilizzati per stimare la dimensione del campione                                                                                                                                                  |
|                                                                                   | 7b     | Se applicabili, specificare le analisi intermedie (interim analysis) effettuate e riportare i criteri di interruzione del trial (stopping rules)                                                          |
| Randomizzazione                                                                   |        |                                                                                                                                                                                                           |
| Generazione della sequenza di allocazione                                         | 8a     | Metodi utilizzati per generare la sequenza di allocazione random                                                                                                                                          |
| Meccanismo per occultare la lista di randomizzazione                              | 8b     | Tipo di randomizzazione e dettagli di eventuali restrizioni (randomizzazione a blocchi e dimensione del blocco)                                                                                           |
| Implementazione                                                                   | 10     | Chi ha generato la sequenza di allocazione random, chi ha arruolato i partecipanti e chi li assegnati a ciascun gruppo                                                                                    |
| Cecità                                                                            | 11a    | Se lo studio è in cieco, quali soggetti sono blinded dopo l'assegnazione al gruppo di intervento (es. partecipanti, professionisti che erogano l'assistenza, valutatori degli esiti) e con quali modalità |
|                                                                                   | 11b    | Se rilevante, descrizione dell'aspetto simile degli interventi                                                                                                                                            |
| Metodi statistici                                                                 | 12a    | Metodi statistici utilizzati per confrontare i gruppi di partecipanti per gli outcome primari e secondari                                                                                                 |
|                                                                                   | 12b    | Metodi utilizzati per analisi statistiche aggiuntive come le analisi per sottogruppi e le analisi aggiustate                                                                                              |
| RISULTATI                                                                         |        |                                                                                                                                                                                                           |
| Flusso dei partecipanti (fortemente raccomandato l'uso di un diagramma di flusso) | 13a    | Per ciascun gruppo riportare i partecipanti randomizzati, quelli che hanno ricevuto il trattamento previsto e quelli inclusi nell'analisi per l'outcome primario                                          |
|                                                                                   | 13b    | Per ciascun gruppo riportare i partecipanti persi al follow-up e quelli esclusi dopo la randomizzazione, con le relative motivazioni                                                                      |
| Reclutamento                                                                      | 14a    | Date relative ai periodi di reclutamento e di follow-up                                                                                                                                                   |
|                                                                                   | 14b    | Motivazioni per cui il trial si è concluso o è stato interrotto                                                                                                                                           |
| Caratteristiche di base                                                           | 15     | Tabella che riporta le caratteristiche demografiche e cliniche di base per ciascun gruppo                                                                                                                 |
| Numeri analizzati                                                                 | 16     | Per ciascun gruppo riportare i partecipanti (denominatore) inclusi in ciascuna analisi e se l'analisi è stata eseguita secondo i gruppi di assegnazione originari (intention-to-treat analysis)           |
| Outcome e misure                                                                  | 17a    | Per ciascun outcome primario e secondario, i risultati per ogni gruppo, la stima puntiforme dell'effetto e la sua precisione (limiti di confidenza al 95%)                                                |
|                                                                                   | 17b    | Per gli outcome dicotomici è raccomandata la presentazione dell'efficacia dell'intervento sia con misure assolute, sia relative                                                                           |
| Analisi ancillari                                                                 | 18     | Risultati di tutte le altre analisi effettuate (analisi per sottogruppi, analisi aggiustate), distinguendo le analisi predefinite da quelle esplorative                                                   |
| Eventi Avversi                                                                    | 19     | Tutti i rilevanti effetti avversi o indesiderati in ciascun gruppo (per indicazioni specifiche consultare l'estensione del CONSORT sugli effetti avversi)                                                 |
| DISCUSSIONE                                                                       |        |                                                                                                                                                                                                           |
| Limiti                                                                            | 20     | Limiti del trial, considerando le fonti di potenziali bias, l'imprecisione e, se rilevanti, le analisi multiple                                                                                           |
| Generalizzabilità                                                                 | 21     | Validità esterna, applicabilità dei risultati del trial                                                                                                                                                   |
| Interpretazione                                                                   | 22     | Interpretazione coerente con i risultati, bilanciando benefici ed effetti avversi e tenendo conto di altre evidenze rilevanti                                                                             |
| ALTRE INFORMAZIONI                                                                |        |                                                                                                                                                                                                           |
| Registrazione                                                                     | 23     | Numero di registrazione e nome del registro di trial                                                                                                                                                      |
| Protocollo                                                                        | 24     | Dove è possibile reperire il protocollo completo del trial, se disponibile                                                                                                                                |
| Finanziamento                                                                     | 25     | Fonti di finanziamento e altri supporti (es. fornitura dei farmaci), ruolo dei finanziatori                                                                                                               |

**Tabella IV:** Il documento STROBE: checklist per la pubblicazione di studi osservazionali<sup>19</sup>

|                              | Numero voce | Raccomandazione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TITOLO e ABSTRACT            | 1           | (a) Indicare il disegno dello studio nel titolo o nell'abstract con un termine usato frequentemente<br>(b) Fornire nell'abstract un riassunto informativo ed equilibrato di ciò che è stato fatto e di ciò che è stato osservato                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>INTRODUZIONE</b>          |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Premesse / Razionale         | 2           | Spiegare le premesse scientifiche e il razionale della ricerca proposta per la pubblicazione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Obiettivi                    | 3           | Indicare gli obiettivi specifici, comprese tutte le ipotesi prespecificate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>METODI</b>                |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Disegno di studio            | 4           | Presentare gli elementi fondamentali del disegno dello studio nella parte iniziale del lavoro                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Contesto                     | 5           | Descrivere il contesto (setting), le sedi e le date rilevanti, compresi i periodi di reclutamento, d'esposizione, di follow-up e raccolta dei dati                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Partecipanti                 | 6           | a) Studio di coorte - Indicare i criteri di eleggibilità, le fonti dei partecipanti e i metodi di selezione dei partecipanti. Descrivere i metodi di follow-up<br>Studio caso-controllo - Indicare i criteri di eleggibilità, le fonti dei casi e i metodi di accertamento dei casi e di selezione dei controlli. Indicare il razionale per la scelta dei casi e dei controlli<br>Studio trasversale - Indicare i criteri di eleggibilità, le fonti dei partecipanti e i metodi di selezione dei partecipanti.<br>b) Studio di coorte - per studi appaiati, indicare i criteri di appaiamento e il numero dei partecipanti esposti e non esposti<br>Studio caso-controllo - per studi appaiati, indicare i criteri di appaiamento e il numero dei controlli per caso |
| Variabili                    | 7           | Definire in modo chiaro tutti gli esiti, le esposizioni, i fattori predittivi, i possibili fattori di confondimento e i fattori modificanti l'effetto. Indicare i criteri diagnostici, se applicabile                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Fonti dei dati / rilevazione | 8           | Per ciascuna variabile di interesse, indicare le fonti dei dati ed esporre dettagliatamente i metodi di valutazione (rilevazione). Illustrare la comparabilità dei metodi di valutazione se vi è più di un gruppo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Errori sistematici (bias)    | 9           | Descrivere tutti gli sforzi volti a considerare le possibili fonti di errori sistematici (bias)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Dimensioni dello studio      | 10          | Spiegare come si è raggiunta la dimensione dello studio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Variabili quantitative       | 11          | Spiegare come sono state gestite le variabili quantitative nelle analisi. Se applicabile, descrivere quali raggruppamenti sono stati scelti e perché                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Metodi statistici            | 12          | (a) Descrivere tutti i metodi statistici, compresi quelli usati per controllare per i fattori di confondimento<br>(b) Descrivere i metodi usati per esaminare i sottogruppi e le interazioni<br>(c) Spiegare come sono stati trattati i dati mancanti<br>(d) Studio di coorte - Se applicabile, spiegare come è stata trattata la perdita nel corso del follow-up.<br>(e) Studio caso-controllo - Se applicabile, spiegare come è stato trattato l'appaiamento dei casi con i controlli<br>(f) Studio trasversale - Se applicabile, descrivere i metodi analitici tenendo conto della strategia di campionamento<br>(g) Descrivere le eventuali analisi di sensibilità                                                                                               |
| <b>RISULTATI</b>             |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Partecipanti                 | 13          | (a) Riportare il numero di individui in ciascuno stadio dello studio - ad es., numero di individui potenzialmente eleggibili, esaminati per l'eleggibilità, confermati come eleggibili, inclusi nello studio, che hanno completato il follow-up e che sono stati analizzati<br>(b) Indicare le motivazioni della mancata partecipazione a ciascuno stadio<br>(c) Considerare l'uso di un diagramma di flusso                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Dati descrittivi             | 14          | (a) Indicare le caratteristiche dei partecipanti allo studio (ad es., demografiche, cliniche, sociali) e dare informazioni sulle esposizioni e sui potenziali fattori di confondimento<br>(b) Indicare il numero di partecipanti con dati mancanti per ciascuna variabile di interesse<br>(c) Studio di coorte - Riassumere la durata del follow-up (ad es., medio e totale)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Dati di esito                | 15          | Studio di coorte - Riportare il numero degli eventi di esito o delle misure riassuntive nel tempo<br>Studio caso-controllo - Riportare il numero di ciascuna categoria di esposizione o le misure riassuntive di esposizione<br>Studio trasversale - Riportare il numero degli eventi di esito o le misure riassuntive                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Risultati principali         | 16          | (a) Fornire le stime non aggiustate e, se applicabile, le stime aggiustate per i fattori di confondimento e la loro precisione (ad es., intervallo di confidenza al 95%). Chiarire per quali fattori di confondimento è stato eseguito l'aggiustamento e perché sono stati inclusi<br>(b) Riportare i limiti delle categorie quando vengono categorizzate le variabili continue<br>(c) Se rilevante, considerare di tradurre le stime di rischio relativo in rischio assoluto per un periodo di tempo significativo                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Altre analisi                | 17          | Riportare le altre analisi eseguite - ad es., analisi di sottogruppi e interazioni e analisi di sensibilità                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>DISCUSSIONE</b>           |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Risultati principali         | 18          | Riassumere i risultati principali in relazione agli obiettivi dello studio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Limiti                       | 19          | Discutere i limiti dello studio, tenendo conto delle eventuali fonti di errori sistematici (bias) o imprecisioni.<br>Discutere sia la direzione sia le dimensioni di tutti i potenziali errori sistematici (bias)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Interpretazione              | 20          | Fornire una prudente interpretazione globale dei risultati, tenendo in considerazione gli obiettivi, i limiti, la molteplicità delle analisi, i risultati ottenuti in studi simili e altre evidenze rilevanti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Generalizzabilità            | 21          | Discutere la generalizzabilità (validità esterna) dei risultati dello studio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>ALTRE INFORMAZIONI</b>    |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Finanziamento                | 22          | Indicare le fonti di finanziamento e il ruolo dei finanziatori nello studio attuale e, se applicabile, nello studio originale su cui si basa l'articolo attuale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

(cioè se vengono incrociati i trattamenti, in modo che tutti i soggetti, in tempi diversi, ricevano tutti i trattamenti previsti) o se è a gruppi paralleli.

- Gli obiettivi (endpoints) primari e secondari dello studio. Dovrebbero essere date indicazioni sui criteri con cui è stata valutata la numerosità del campione. Vengono indicati endpoint semplici ed eventualmente endpoint combinati sul cui raggiungimento saranno valutati statisticamente i risultati.
- L'analisi statistica, indicando i metodi statistici utilizzati per i vari tipi di valutazione previsti per lo studio ed il software impiegato.
- Indicazione dell'approvazione ottenuta dal Comitato Etico per l'esecuzione dello studio, e indicazione dell'ottenimento del consenso informato da parte di ogni paziente reclutato.

**2.4.3 Risultati.** I risultati vanno presentati in sequenza logica. Generalmente sono indicate le caratteristiche di base dei soggetti e della loro malattia e quindi i dati sulle variazioni ottenute dopo l'intervento effettuato. Per presentare i risultati sono particolarmente utili tabelle e grafici: nel testo va indicato il risultato generale e nella tabella-grafico il dettaglio numerico. Deve essere specificato l'intervallo di tempo dedicato al reclutamento e al follow-up e il tipo di analisi effettuata secondo intenzione di trattamento ("intention to treat", cioè trattando i dati secondo l'ipotesi che tutti i soggetti randomizzati a un dato intervento abbiano ricevuto quell'intervento, senza considerare le variazioni di fatto intercorse) o per protocollo ("per protocol"), considerando ciò che effettivamente è stato fatto durante lo studio. Occorre inoltre calcolare e riportare il livello di significatività raggiunto (valore di  $p$ ), le stime dell'effetto atteso e la loro precisione (intervallo di confidenza) in ogni gruppo per risultati (outcome) primari e secondari, riportare i risultati dell'analisi di sottogruppi, e quelli dell'analisi compiuta dopo la correzione per alcune covariate, per gli eventi avversi e per gli effetti collaterali.

**2.4.4 Discussione.** Inizia con il riassunto dei risultati principali. Successivamente, questi risultati vengono collocati nel loro contesto clinico o scientifico esaminando le similitudini e le differenze con altri studi. Vanno riportate anche le limitazioni dello studio e le sue potenziali implicazioni. Una frase conclusiva che si ricollega agli obiettivi dello studio abitualmente chiude la discussione, indicando la possibile generalizzazione dei risultati ad altre popolazioni e ove appropriato anche quali possano essere gli sviluppi futuri in relazione ai risultati ottenuti.

**2.4.5 Conclusioni:** Riportano in maniera sintetica i messaggi principali dello studio sulla base dell'ipotesi iniziale, la rilevanza clinica di questi e l'eventuale necessità di ulteriori approfondimenti o nuove ipotesi speculative generate dallo studio. Non debbono contenere note bibliografiche.

**2.4.6 Bibliografia.** Le affermazioni principali citate nel testo dovrebbero essere supportate da una citazione bibliografica, riportata con numero generalmente tra parentesi dopo l'ultima parola della frase a cui si riferisce. Le citazioni devono essere indicate in modo mirato, in ordine di apparizione. Le corrispondenti note vengono poi riportate per esteso nel paragrafo bibliografia. La bibliografia riporta, salvo disposizioni diverse contenute nelle norme editoriali, in ordine, il nome degli autori, il titolo dell'articolo, la rivista, l'anno, il numero, la pagina. Il numero massimo di riferimenti varia molto da rivista a rivista ed è sempre contenuto nelle norme editoriali.

## 2.5 Tabelle e figure

Tabelle e figure rappresentano un'integrazione importante dell'articolo. Le tabelle sono usate principalmente per riportare le principali variabili della popolazione in studio, i risultati in termini di endpoint dello studio, l'analisi multivariata. Generalmente le tabelle sono numerate in numeri arabi o romani a seconda di quanto indicato nelle norme editoriali, con riferimento nel testo e riportate al termine del testo e bibliografia, con legenda degli acronimi contenuti nella tabella. Le figure servono per rappresentare efficacemente i principali risultati dello studio; la scelta del tipo di figura (a istogramma, a linee, a torta, a barre) dipende dalla variabile considerata.

## 2.6 Come scrivere altre tipologie di lavori

**2.6.1 Rassegna:** esistono due tipi di rassegne (review), la rassegna tradizionale che riporta i dati della letteratura su un determinato argomento ed esprime le opinioni dell'autore, e la rassegna sistematica dove la letteratura è revisionata in maniera completa e con metodo. Un tipo particolare di rassegna sistematica è rappresentata dalla metanalisi. La rassegna non deve rispondere alla regola IMRAD. Le metanalisi hanno comunque una sezione di materiali e metodi e risultati simile a quella degli articoli originali<sup>28</sup>.

**2.6.2 Caso clinico:** rappresenta il formato in cui vengono riportati dei casi isolati o insiemi di casi caratterizzati da osservazioni originali di fisiopatologia o di trattamento. Hanno una struttura libera, che prevede un abstract, il testo, la discussione e le conclusioni. Il testo descrive inizialmente il caso clinico nei suoi aspetti principali fornendo i dettagli occorrenti alla comprensione e poi passa ad illustrare la letteratura nota sull'argomento specifico e finisce con sottolineare nelle conclusioni la novità introdotta da questa osservazione<sup>23</sup>.

**2.6.3 Lettera all'editore:** è il modo per scrivere un commento di risposta ad un articolo precedentemente pubblicato, ma anche un modo per presentare dei brevi report di ricerca che non giustificano un lavoro completo. La forma è libera e non è previsto l'abstract.

**2.6.4 Editoriale:** è un tipo di pubblicazione fatta da un esperto del settore, generalmente su richiesta dell'edi-

tore, dove l'autore esprime la sua opinione su un tema di attualità, oppure commenta un articolo originale, di particolare rilievo, presente nel volume della rivista<sup>2</sup>. Gli editoriali sono destinati a influenzare l'opinione pubblica, incoraggiare la critica, e talvolta a indurre le persone ad agire per risolvere un problema. L'argomento deve essere attuale, interessante e avere uno scopo. La struttura degli editoriali è libera soggetta comunque al giudizio del comitato editoriale della rivista piuttosto che ad una revisione vera e propria.

## Parte terza: dall'invio del manoscritto alla pubblicazione del lavoro.

### 3.1 Invio per la pubblicazione

Finita la stesura del testo e le correzioni è il momento di inviarlo alla rivista scelta. Le norme editoriali delle principali riviste indicano generalmente come inviare il manoscritto.

Attualmente l'articolo viene inviato esclusivamente per email all'indirizzo della rivista. Assieme al testo deve essere inviata una lettera indirizzata all'editore dove è indicato il titolo dell'articolo, gli autori, una breve descrizione degli obiettivi dell'articolo e la dichiarazione che tutti gli autori hanno letto e sottoscritto il lavoro. Molte riviste richiedono un allegato specifico per le figure, contrassegnate da un numero progressivo, mentre la legenda delle figure è contenuta generalmente nel file di testo, dopo la bibliografia e le tabelle.

### 3.2 Il percorso dell'articolo dalla sottomissione alla pubblicazione

La conoscenza del processo editoriale, di quello che succede una volta che il lavoro arriva alla rivista scientifica e che porterà alla pubblicazione definitiva, risulta fondamentale per prevenire degli errori che potrebbero inficiarne la pubblicazione stessa<sup>9</sup>.

#### Una volta inviato...

Questo processo di revisione è denominato di "peer review" (revisione tra pari) dove i revisori sono degli esperti del settore, identificati tra i membri del comitato editoriale o tra i ricercatori noti per la loro attività in quel campo. I revisori non svolgono una mera opera di censori ma sono fondamentali nel processo di pubblicazione contribuendo con i loro suggerimenti a migliorare l'articolo stesso.

L'articolo viene inviato dagli autori ai membri del comitato editoriale della rivista. La proposta di pubblicazione è inizialmente valutata dall'editore per assicurarsi che il testo sia conforme ai requisiti della rivista, che sia confacente alle norme editoriali e che siano presenti le dichiarazioni richieste all'autore. In mancanza, l'editore può decidere di non presentare il lavoro alla valutazione dei revisori e rinviarlo all'autore.

Il manoscritto è sottoposto poi alla valutazione di due o più revisori, esperti nella materia trattata nel lavoro che forniranno un giudizio, scritto, sulla qualità del lavoro ed anche consigli utili per migliorarlo. I revisori redigono un parere motivatamente favorevole o con-

trario alla pubblicazione (referee's report), sulla base della correttezza, completezza, originalità e rilevanza del lavoro, nonché della conformità alle linee editoriali della rivista. Si verifica molto di frequente che i referees indichino modifiche o correzioni necessarie affinché il manoscritto possa essere accettato: il report (risposta) di ciascun referee è inviato agli autori del lavoro, senza l'indicazione dell'identità del referee; gli autori possono quindi inviare una nuova versione dell'articolo che tenga conto dei rilievi formulati, o anche contestare le obiezioni mosse. Il processo di revisione paritaria, pertanto, oltre a costituire un filtro che assicuri l'attendibilità scientifica della pubblicazione, determina spesso una rielaborazione più o meno ampia del manoscritto originale, in collaborazione fra autori e referees. Se alla fine di questo processo i pareri dei diversi referees risultano contrastanti, la decisione finale sulla pubblicazione è presa dal comitato editoriale (che eventualmente si avvale del parere di un ulteriore referee detto adjudicator, a cui viene trasmesso tutto il carteggio intercorso).

I revisori sono anonimi, esprimono un giudizio qualitativo sul lavoro presentato e redigono eventuali note/osservazioni per gli autori relativamente a punti precisi del testo offrendo altresì degli spunti di miglioramento.

#### Sulla base del giudizio dei revisori, si può giungere a tre decisioni:

1. accettabile così com'è o con revisione minore, sulla base delle osservazioni dei revisori;
2. accettabile ma dopo correzioni sostanziose (revisione maggiore), indicate dai revisori; il lavoro in pratica non è accettabile nella forma originale ma con possibilità di accettazione dopo correzioni sostanziose;
3. non accettabile, con motivazioni espresse sia dai revisori che dall'editore: in tal caso esiste la possibilità da parte degli autori di appello a tale decisione ma con scarse probabilità di successo.

Dopo l'accettazione c'è poi una fase in cui il lavoro viene rivisto dall'editor per controllarne la chiarezza espositiva, la sintassi ed eliminare refusi e le ripetizioni. Le modifiche editoriali sono comunicate all'autore che ha facoltà di accettarle o meno, compromettendone la pubblicazione in tal caso. Questo lavoro viene condotto con l'autore fino alla stesura di una bozza che sarà poi quella definitiva.

#### Dopo l'accettazione del lavoro e prima della pubblicazione la rivista:

- chiede agli autori una dichiarazione di responsabilità relativamente all'originalità del lavoro, il rispetto del diritto d'autore altrui, la conformità alla legislazione vigente e il rispetto dei principi etici tipici della professione medica. Con la pubblicazione, i diritti di sfruttamento sono trasferiti all'editore.

Nel caso in cui derivi da sperimentazioni su animali, gli autori dichiarano che esse sono state svolte nel rispetto della rispettiva normativa italiana ed europea vigente in materia e di essere in possesso della documentazione atta a dimostrarlo, da produrre a richiesta.

Il proprietario della rivista non effettua un controllo sulla veridicità dei dati e delle informazioni riportate nei lavori e declina ogni responsabilità al riguardo, per cui la responsabilità di tutto quello che viene affermato nel lavoro è da intendersi interamente riconducibile agli autori medesimi.

Gli autori si impegnano a fornire il lavoro nel rispetto dei canoni editoriali esplicitati nella pagina di sommario della rivista.

- chiede agli autori una dichiarazione di non aver relazioni di tipo economico o personale che possano influenzare il contenuto del lavoro presentato e di non aver ricevuto finanziamenti, né di aver in corso contratti, personali o istituzionali, con soggetti pubblici o privati, anche se i loro prodotti o servizi sono citati nel testo.

Nel caso in cui gli autori abbiano ricevuto finanziamenti o abbiano contratti in corso, personali o istituzionali con soggetti pubblici o privati interessati ai risultati del lavoro, questi devono dichiarare la natura del rapporto. In caso di pubblicazione del lavoro, verrà pubblicata una dichiarazione ad hoc allo scopo di rendere nota ai lettori la fonte e la natura del finanziamento o contratto.

## ■ Conclusioni

La scrittura di un lavoro scientifico è un processo complesso caratterizzato da regole codificate il cui scopo è di semplificare la comunicazione a livello della comunità scientifica e degli addetti ai lavori. La conoscenza di queste caratteristiche e delle norme editoriali specifiche della rivista scelta per la pubblicazione rappresentano il presupposto ineludibile per il buon esito con l'accettazione del lavoro.

## Bibliografia

- Hall G, Come scrivere un lavoro scientifico. Ed. Minerva Medica, Torino, 2005
- Parati C, Valentini M. Come scrivere un articolo scientifico. *Ital Heart J Suppl* Vol 6 Apr 2005 189-196
- Vitse CL, Poland GA. Writing a scientific paper-A brief guide for new investigators. *Vaccine* 35 (2017) 722-728
- Dixon N. Writing for publication: A guide for new authors. *Int J Qual Health Care*. 2001;13:417-421
- Earnshaw JJ. How to write a clinical paper for publication, *Surgery*. September 2012 Volume 30, Issue 9, Pages 437-441
- International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. <http://www.icmje.org/>
- Tumber MB, Dickersin K. Publication of clinical trials: accountability and accessibility. *J Intern Med* 2004; 256: 271-83
- Committee on Publication Ethics (COPE). Guidelines on good publication practice. *BJU Int* 2000; 85: 2-7
- De Castro P, Guida S, Sagone BM. Diciamolo chiaramente. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2004
- DeBehnke DJ, Kline JA, Shih RD; Research Committee of the Society for Academic Emergency Medicine. Research fundamentals: choosing an appropriate journal, manuscript preparation, and interactions with editors. *Acad Emerg Med* 2001; 8: 844-50
- Garfield E. The History and Meaning of the Journal Impact Factor". *JAMA*. 295 (1): 90-3.2006
- Azer SA, Holen A, Wilson I and Skokauskas N. Impact factor of medical education journals and recently developed indices: Can any of them support academic promotion criteria? *J Postgrad Med*. 2016 Jan-Mar; 62(1): 32-39
- WMA Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- Bruton SV. Self-plagiarism and textual recycling: legitimate forms of research misconduct. *Account Res*. 2014;21(3):176-97
- Huth EJ. Guidelines on authorship of medical papers. *Ann Intern Med* 1986; 104: 269-74
- <http://wame.org/recommendations-on-publication-ethics-policies-for-medical-journals>
- Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al, for the CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-94
- ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) guidelines. Available at <https://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>
- STROBE Statement, available at <http://strobe-statement.org/index.php?id=available-check-lists>
- Liberati A, Altman D G, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535
- Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997; 126: 376-80.
- Riesenberg DE. Case records in medical literature. *JAMA* 1986; 255: 2067.
- Garfield E. Citation indexing for studying science , *Nature*, 1970. vol. 227, n° 5259, 669-671
- Swales JM. Genre Analysis. English in Academic and Research Settings. Cambridge: Cambridge University Press; 1990.
- Salager-Meyer F. Medical English Abstracts: How Well Are They Structured?. *J Assoc Inf Sci Technol*. 1991;42:528-531
- Rennie D, Glass RM. Structuring abstracts to make them more informative. *JAMA* 1991; 266: 116-7
- Bollaci L, Pereira M. The Introduction, Methods, Results, and Discussion (IMRAD) Structure: a fifty-year survey. *J Med Libr Assoc*. 2004;92:364-371

## Il paradigma della complessità nelle scienze biomediche

### *The paradigm of complexity in biomedical sciences*

**ALDO DI BENEDETTO**

Dirigente Medico, Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria

Per corrispondenza:  
a.dibenedetto@sanita.it

#### **Abstract**

*In the contemporary age the changing environmental conditions are causing diseases to re-emerge in areas where they were thought to have disappeared, yet already Hippocrates in 400 BC. he understood that the environment has an impact on diseases. Climate change, the phenomenon of globalization, migration, the concentration of human populations in the metropolis, the pollution of air, water, soils and the food chain, the massive diffusion of chemicals, socio-economic inequalities draw a present and an improbable future for medicine and public health, in which illnesses very often remain shrouded in fog before an alarm bell sounds. The analytical fragmentation of reality pushes us to divide the biosphere into compartments, neglecting the complex interrelations that are the basis of vital processes and of modern public health. No account is taken of the fact that the countless chemical and physical pollutants, forming toxic mixtures, are distributed in all environmental matrices and food chains, activating "a game without rules", a mad race towards molecular and electromagnetic chaos who is constantly investing the Planet.*

**Keywords:** paradigm, complexity

Nell'epoca contemporanea il mutare delle condizioni ambientali sta facendo riemergere forme morbose in aree dove si riteneva fossero scomparse, eppure già Ippocrate nel 400 a.C. aveva compreso che l'ambiente ha un impatto sulle malattie. I mutamenti climatici, il fenomeno della globalizzazione, le migrazioni, la concentrazione delle popolazioni umane nelle metropoli, l'inquinamento dell'aria, delle acque, dei suoli e della catena alimentare, la diffusione massiva di prodotti chimici, le disegualianze socio-economiche disegnano un presente e un futuro improbabile

per la medicina e per la sanità pubblica, in cui le malattie molto spesso restano avvolte dalla nebbia prima che suoni un campanello di allarme. La frammentazione analitica della realtà spinge a dividere la biosfera in comparti, trascurando le complesse interrelazioni, che sono alla base dei processi vitali e di una moderna sanità pubblica. Non si tiene in debito conto che gli innumerevoli agenti inquinanti, chimici e fisici, formando delle miscele tossiche, si distribuiscono in tutte le matrici ambientali e nelle catene alimentari, attivando "un gioco senza regole", una folle corsa verso il caos molecolare ed elettromagnetico che sta investendo senza tregua il Pianeta.

Anche se le condizioni ambientali hanno da sempre rivestito particolare importanza nello sviluppo di malattie, solo recentemente è stato messo in luce un legame intrinseco tra la salute animale e la salute umana e quello ancora più profondo tra la salute del pianeta e quella dell'uomo che hanno portato alla definizione di concetti innovativi come One-health e Planetary health. Ciò nonostante, la loro acquisizione implica lo studio e l'approfondimento di discipline tuttora neglette e marginali negli studi biomedici, come l'ecologia, l'epidemiologia, la termodinamica del non equilibrio, l'elettrodinamica quantistica, le scienze comparate come la cibernetica e i sistemi dinamici. In carenza di un aggiornato approccio epistemologico fondato sulla complessità dei sistemi viventi e della salute, coloro che si iscrivono al primo anno delle università si proiettano immediatamente in una delle tante sotto-discipline con cui è stata frantumata la conoscenza, saltando, a piè pari, un'essenziale e robusta formazione transdisciplinare e sistemica che, fra l'altro, rappresenta la base istruttiva di una moderna sanità pubblica.

Al riguardo cito Alfred North Whitehead, uno dei massimi esponenti della storia delle scienze, noto per i *Principia Mathematica*, oltre che un illustre matematico, fu filosofo ed epistemologo. Nella sua opera "La scienza e il mondo moderno", del lontano 1926 ma con il sapore di grande attualità, sostiene che la formazione di professionisti nelle specializzazioni del sapere aumenta la somma delle conoscenze negli specifici campi, tuttavia tale successo condiziona negativamente la sfera delle conoscenze, in quanto produce menti unidirezionali.

Per meglio comprendere le attuali esigenze formative e metodologiche, credo sia utile richiamare brevemente la storia su come si è evoluta la conoscenza scientifica a partire dal 1637, quando Cartesio pubblicò "Il discorso sul metodo". Da allora quattro principi fondamentali hanno guidato il pensiero degli scienziati: ordine, riduzione, separazione e razionalizzazione. Il fascino delle scoperte di Galileo, svelato da corpi in caduta che possono essere illustrati con una legge universale, assieme alla grandiosa sintesi della meccanica newtoniana, ha raggiunto strabilianti risultati attraverso un itinerario che rivoluzionò le basi della conoscenza scientifica. Il mondo come macchina perfetta, la cornice concettuale creata da Galileo e da Cartesio fu completata trionfalmente da Isaac Newton, la cui grandiosa sintesi fu il coronamento dei risultati della scienza moderna. L'utilizzo del linguaggio matematico e l'essenza del calcolo hanno aggiunto la piena legittimazione nella più espressiva rappresentazione del determinismo causale - il demone di Laplace - secondo il quale un'intelligenza in grado di sottomettere i dati all'analisi sarebbe capace di conoscere il futuro come il passato, per cui nulla sarebbe incerto. In verità, Laplace sperava che l'umanità avrebbe migliorato la sua comprensione scientifica del mondo e credeva che avrebbe ancora avuto bisogno di una straordinaria capacità di calcolo per determinarla completamente in ogni singolo istante. E non si sbagliava, considerati gli attuali impulsi della tecnoscienza nell'evoluzione e nella commercializzazione di macchine e dispositivi ipercomputanti.

Anche la fisiologia degli esseri viventi ha riconosciuto nel dogma meccanicistico la sua natura primaria. In campo biomedico, tale modello ha avuto il suo maggiore successo con la scoperta della circolazione sanguigna da parte di William Harvey. Nella seconda metà del XIX secolo, Rudolf Virchow ha preconizzato l'avvento della teoria cellulare, concentrando l'attenzione dei ricercatori dall'organismo alla cellula. Louis Pasteur, attraverso la ricerca microbiologica, ha gettato le basi per la nuova scienza della biochimica e ha focalizzato l'attenzione sui germi, ritenuti la causa determinante di numerose malattie. A sua volta, la scoperta delle leggi dell'ereditarietà ha segnato l'avvio della ricerca genetica e delle sue fantastiche evoluzioni, che saranno perfezionate a metà del XX secolo con la scoperta del codice genetico. Come ha scritto il premio Nobel per la fisica, Stefen Weinberg, "tutte le frecce esplicative puntano verso il basso", una dichiarazione questa che coinvolge la società, le persone, gli organismi, gli orga-

ni, le cellule, gli atomi fino alle particelle elementari. Il paradigma riduzionista è stato, dunque, il fondamento della scienza classica e delle scienze bio-mediche nonché del successivo sviluppo delle specializzazioni e della tecnoscienza. Di conseguenza, la visione separatrice e riduttiva della natura ha consegnato agli specialisti e tecnocrati il potere della conoscenza, alimentando la frammentazione e il conflitto tra le discipline, la creazione delle iper-specializzazioni, l'appropriazione da parte di esperti e scienziati di un numero crescente di problemi vitali. A parere dell'illustre filosofo e sociologo contemporaneo Edgar Morin "Il principio di ordine ha dissolto la complessità attraverso la semplificazione". Secondo il biologo austriaco Ervin Chargaff - padre della biologia molecolare, colui che ha messo in luce le regole di accoppiamento delle basi del DNA - "Nella nostra caccia ai frammenti abbiamo smarrito le sublimi fattezze della vita. Adesso addirittura non si tratta più di numerare i frammenti, ma di individuarne la composizione. Non percepiamo più figure viventi, ma solo componenti delle quali, però, vogliamo sapere sempre di più". L'uomo macchina di Julien La Mettrie, assurto a simbolo di un'epoca di grandiose conquiste tecnologiche, ha visto trionfare il concetto di potenza e di dominio sulla natura.

### ■ Il paradigma scientifico

I paradigmi rappresentano gli occhiali con cui interpretiamo la realtà, una cornice all'interno della quale noi diamo un senso alle nostre idee e organizziamo la nostra conoscenza. Il paradigma, tuttavia, ha il potere di mascherare tutto ciò che esula dai suoi presupposti epistemologici. Nel saggio "La struttura delle rivoluzioni scientifiche", Thomas Kuhn ha definito il paradigma «una costellazione di concetti, percezioni, consuetudini e valori che creano una particolare visione della realtà; per questo i paradigmi sono il frutto dell'educazione delle persone, essi rappresentano «gli occhiali attraverso cui vediamo la realtà - eppure - hanno il potere di rendere ciechi verso tutto ciò che non è ipotizzabile al di fuori del paradigma stesso». Così il paradigma deterministico e meccanicistico ci ha consentito enormi progressi nella conoscenza dell'infinitamente piccolo, ma ci ha lasciato in eredità una scienza fredda, disintegrata in frammenti.

### ■ La scienza moderna

Tra la fine del XIX e gli inizi del XX secolo, la conoscenza scientifica ha subito decisivi impulsi di rinnovamento, dalla rivelazione delle leggi della termodinamica a quelle dell'elettromagnetismo. Con Einstein, la scoperta della Relatività e con la nascita della fisica quantistica sono stati fatti passi importanti verso la costruzione di un nuovo paradigma scientifico, mettendo in dubbio i principi di ordine e di certezze, spostando l'attenzione sui concetti d'instabilità e d'indeterminazione, al riguardo resta celebre il principio d'indeterminazione coniato dal fisico Werner Heisenberg. Niels Bohr ha riconosciuto nella luce e nella materia un comportamento ambi-

valente, secondo i modi di osservazione adottati, sia di onda sia di particella, introducendo il principio di complementarità a fronte di quello di non contraddittorietà, altro baluardo della logica deterministica. Mentre la concezione classica della fisica subiva profondi sconvolgimenti, il biologo organicista Lawrence Henderson coniò il termine di sistema – dal greco *synestanaí* (mettere insieme), propiziando la nascita del pensiero sistemico, un nuovo paradigma che assume la centralità dell'organizzazione e il potere delle relazioni, in antitesi al pensiero meccanicistico che identificava nella struttura e nella funzione le basi della ricerca e della conoscenza. Secondo la logica del pensiero sistemico, la conoscenza delle relazioni e delle interazioni tra le parti è fondamentale per comprendere la complessità organizzata delle strutture, tale per cui a ogni livello di maggiore complessità fanno il loro esordio proprietà emergenti che non esistevano a un livello inferiore, per questo il tutto non sarà uguale alla somma delle parti. Al riguardo, il biofisico Mario Ageno ha osservato nelle reazioni biochimiche cellulari, in particolare nei sistemi di regolazione dell'informazione biologica, effetti moltiplicatori centinaia, a volte migliaia di volte superiori alla causa scatenante, rivelando l'analogia più espressiva di tale manifestazione, quella del grilletto di rivoltella, evidenziando che l'energia impiegata per azionare il grilletto è notevolmente inferiore all'energia che fuoriesce dal detonatore. Egli ha quindi identificato un modello di amplificazione a cascata dei processi che coinvolgono il sistema immunitario e il sistema nervoso.

Nella metà degli anni trenta del Novecento, il paesaggio della biologia classica subisce uno strappo con l'irruzione dell'embriologia organicista - un contributo che non obbedisce a una logica meccanicista - secondo la quale le totalità biologiche per essere comprese richiedono metodologie che sappiano evidenziare proprietà e comportamenti espressi non singolarmente "ma in condizione di densa interrelazione e d'interazione massiva coordinata". Tale approccio viene successivamente ripreso negli anni 40 dal biologo Paul Weiss specialista in embriologia, che assume l'ipotesi dell'organizzazione circolare adottata dagli embriologi organicisti, intesa nel senso di ecologie molecolari da cui far derivare il concetto di emergenza. Tuttavia, il pensiero complesso ha raggiunto il suo massimo rilievo con Ilya Prigogine, premio Nobel per la chimica nel 1977, che ha dedicato la gran parte della sua ricerca a quella che è stata definita termodinamica del non equilibrio e delle strutture dissipative. Secondo tale tesi, i sistemi viventi sono paragonabili a sistemi termodinamici aperti, che scambiano materia ed energia con l'ambiente. Sottoposti a continue fluttuazioni essi diventano instabili e alcune di queste fluttuazioni possono amplificarsi a tutto il sistema spingendolo a evolversi verso un nuovo regime, completamente diverso dal precedente. Il punto in cui il sistema passa da uno stato a un altro è stato definito punto di biforcazione, ossia di scelta tra due nuovi possibili stati del sistema. Secondo Prigogine noi non possiamo prevedere il futuro di un sistema complesso,

in quando quello che vediamo è l'evoluzione biologica e sociale, è la storia naturale del tempo. Orbene, i sistemi dinamici che sono alla base della biologia sono sistemi instabili, essi procedono verso un futuro che non può essere determinato a priori perché tenderanno a produrre tante possibilità, per questo si parla di fenomeni irreversibili. A metà degli anni 80 del secolo scorso un gruppo di scienziati, tra cui diversi premi Nobel, come il fisico Murray Gell-Mann, l'economista Kenneth Arrow e ricercatori di avanguardia tra cui Stuart Kauffman e Chris Langton e altri, appartenenti a diverse discipline scientifiche e umanistiche, crearono un centro di ricerche nevralgico, noto come Istituto di Santa Fe, vecchia sede di un convento. Insieme essi intrapresero una singolare avventura seminariale per rispondere a diverse domande sui dilemmi della conoscenza scientifica e ai suoi sviluppi cosmologici, biologici, storici, economici e sociali. Il risultato di questo think tank sancì inequivocabilmente la nascita della scienza della complessità, coniando un nuovo statuto epistemologico, che ha aperto la possibilità di una comprensione unitaria della realtà, attraverso approcci multidisciplinari e transdisciplinari. Uno dei concetti più originali, scaturiti dal pensatario di Santa Fe, è stato quello di Orlo del caos inteso come zona a elevato potenziale creativo. In verità il pensiero comune è abituato all'ordine inteso in senso positivo e al disordine recepito in senso negativo, per cui ordine e disordine insieme non potrebbero coesistere. Tuttavia, seguendo le ricerche di Prigogine, fu definito che tutti i sistemi biologici, economici e sociali si trovano in una situazione di ordine dinamico, che rappresenta uno stato più comune cui possa pensare. L'Orlo del caos si situa al limite tra l'ordine e il disordine, lontano dall'equilibrio e descrive un luogo di creazione e di innovazione, ma può essere anche un luogo di distruzione; il limite raffigura il presupposto per cui si manifestano fenomeni emergenti e per la creazione di novità. D'altro canto, lo scienziato Philip Anderson premio Nobel per la fisica della materia condensata nel 1977, scrisse un articolo sulla rivista "Science", dal titolo "More is different", che rappresenta simbolicamente il manifesto della complessità. Esso è un titolo programmatico che ci spiega come particelle molecolari, che singolarmente hanno specifiche proprietà, interagendo con migliaia di altre particelle simili acquisiscono nuove proprietà emergenti, completamente diverse da quelle delle particelle singole. Il caso dell'acqua è quello più rappresentativo. Un approccio singolare allo studio dei sistemi viventi è stato quello di Heinz von Foerster, fisico presso il Biological Computer Laboratory dell'Università dell'Illinois, curatore dei famosi seminari interdisciplinari organizzati presso la Macy Foundation, dal 1942 al 1953, con la partecipazione di altri eminenti scienziati tra cui Norbert Wiener, Johann von Neuman, Gregory Bateson, Margaret Mead, Ross Ashby, Claude Shannon. L'approccio, è fondato sul pensiero costruttivista e reintroduce il ruolo dell'osservatore nella costruzione e organizzazione della realtà, con ricadute nel campo della cibernetica e della psicoterapia. Tale concezione è stata in seguito perfezionata dai bio-

logi cileni Humberto Maturana e Francisco Varela che hanno coniato la nozione di autopoiesi, che ci spiega come i sistemi viventi si auto organizzano scambiando con l'esterno non solo energia ma anche informazione e, in condizioni di ripetute perturbazioni esterne, il sistema compensa, attraverso meccanismi omeostatici per conservare la propria integrità.

Negli ultimi 40 anni abbiamo assistito a un impetuoso sviluppo nelle applicazioni della fisica quantistica che è alla base dell'evoluzione delle tecnologie digitali e della comunicazione, della telefonia mobile e di internet, dei laser e dei veicoli spaziali; in campo biomedico essa è la base delle tecnologie laboratoristiche e diagnostiche come la TAC, la risonanza magnetica, la tomografia a emissione di positroni, fondate sulla scansione di energie in grado di analizzare le frequenze emesse dalle sostanze chimiche; per cui esse sono in grado di verificare le differenze tra lo spettro energetico emesso dai tessuti sani rispetto a quelli malati. Ciò dimostra l'importanza delle onde energetiche in biologia, perché tutte le frequenze messe in campo possono modificare o alterare le proprietà chimiche e fisiche di un sistema vivente. Tali concetti, sono stati studiati e approfonditi, a partire dagli anni 70, da Herbert Frohlich, professore di fisica della materia condensata presso l'Università di Salford, che ha proposto la teoria delle eccitazioni coerenti nei sistemi biologici. Ciò ha portato a considerare le radiazioni non ionizzanti veicolo primario nella trasmissione dei messaggi intra e intercellulari in ogni essere vivente, sia esso dotato o no di sistema nervoso. Sulla base di tali acquisizioni, come sostiene il medico igienista Aldo Sacchetti nella sua opera *Scienza e Coscienza* "Ora sappiamo che nei fenomeni biologici sono di fatto coinvolte tutte le frequenze elettromagnetiche non ionizzanti e che l'antenna vivente attinge ai livelli massimi di selettività. Disponiamo, soprattutto, di un modello interpretativo dei processi micro-bioelettrici cooperativi e discriminativi in gioco che cambia radicalmente la nostra concezione della scienza e della vita". Tale modello, fra l'altro, ci consente di comprendere l'interazione di campi elettromagnetici artificiali con la rete elettrodinamica coerente delle cellule viventi e interpretare gli effetti biologici, non termici, dei campi stessi.

### ■ Il paradigma base della conoscenza

In epidemiologia indagini condotte con identici criteri metodologici e in situazioni apparentemente simili, possono dare risultati differenti, perché dissimili sono le condizioni al contorno e quelle fisiologiche, misurate nel tempo e nello spazio, lì dove la complessità gioca un ruolo decisivo e le variabili in campo sono infinite e possono offrire risultati contrastanti. Come sottolinea Sacchetti "molto spesso si trascura il carattere non lineare dei processi biologici e l'inevitabile diversità, sia delle esposizioni alla miriade di agenti destabilizzanti - fisici, chimici, biologici, psichici - sia delle condizioni di resistenza di soggetti e popolazioni nel tempo e nello spazio"; allora "si pretende la costante ripetibilità dei risultati di dosi patogene modeste, in tempi limi-

tati e la linearità della risposta quantitativa al singolo fattore qualitativo di malattia". Anche per questo "è inevitabile che indagini apparentemente ben condotte, alcune con risultato positivo altre con risultato negativo, sembrano neutralizzarsi a vicenda. Allora la grande quantità di dati contrastanti, offerti dalla letteratura specializzata, conferma che "le divergenze di valutazione tra gli scienziati onesti dipende dall'inconciliabilità dei paradigmi sottesi". Al riguardo possiamo citare il caso dei campi elettromagnetici, in particolare l'impatto sulla salute delle radiazioni non ionizzanti. Nella fattispecie ciò che divide gli scienziati sulla valutazione del rischio è la "diversa percezione del contesto in cui il problema si pone". Se si tiene conto esclusivamente degli effetti termici indotti su una massa di tessuto biologico utilizzando il SAR (Tasso di assorbimento specifico dell'energia elettromagnetica), si considera l'entropia prodotta dall'agitazione molecolare di fondo, senza prendere in considerazione la natura quantistica delle comunicazioni intra e intercellulari e la loro coerenza elettrodinamica. Per questo appare scontato lo scetticismo sulla plausibilità di un danno prodotto da dosi minime, incapaci di alzare a sufficienza la temperatura in una determinata massa di tessuto biologico. D'altro canto, non si tiene conto che le radiazioni non ionizzanti artificialmente indotte possono danneggiare ogni sistema vivente "per il ruolo fisico essenziale che esse hanno nella genesi e nella conservazione della vita". In verità gli effetti non termici si presentano per intensità molto al di sotto della soglia di rilevabilità e molto più bassi dei valori limite legali di esposizione, risultando sempre più manifeste le incoerenze nel rapporto dose/effetto che risulta essere non lineare.

Allora, la discutibile proiezione di concetti e metodi validi per un dato livello di conoscenza può indurre in ciò che Norton Whitehead spiegava come "fallacia della concretezza fuori posto". E per ogni problema "diviene decisiva la scelta del punto di vista pertinente" ed è proprio in questa scelta "che gioca un ruolo chiave il paradigma scientifico".

Come sottolinea il fisico ed epistemologo Ignazio Licata "i sistemi complessi - come i sistemi viventi - sono sistemi dove le condizioni al contorno sono d'importanza eguale, se non superiore, alle leggi [...] dove l'equazione a volte è impossibile ed è necessario utilizzare altri approcci metodologici, più mirati a cogliere le caratteristiche di un processo". Nel caso delle scienze biologiche, si utilizzano molti modelli formali, "ma le peculiarità dell'evoluzione non sono zippabili in un'equazione".

In conclusione, l'albero cartesiano della conoscenza si sta curvando ma l'obiettivo della nuova scienza non è solo quello di prevedere, bensì quello di rimodellare l'impianto euristico della ricerca scientifica con nuove domande e nuovi scenari, costruiti sul principio dialogico dei saperi, disallineando l'impianto riduzionistico e riorientando l'asse epistemologico verso un nuovo metodo d'intellegibilità capace d'integrare le acquisizioni fondate sul concetto di sistema e su un moderno approccio scientifico imperniato sul paradigma della complessità.

## Bibliografia

- Agno M. Le radici della biologia, Feltrinelli Editore 1986
- Anderson P., "Complexity Theory and Organization Science", *Organization Science*, vol. 10, n. 3, 1999.
- Barrow J.D., *The World Within the World*, Oxford U.P., Oxford, 1988, tr. it. Il mondo dentro il mondo, Adelphi, 1991.
- Barrow J.D., *Impossibilità. I limiti della scienza e la scienza dei limiti*, Editore RCS Rizzoli, 1999.
- Bateson G., *Steps To An Ecology of Mind*, Chandler Publishing Company, 1972, tr. it. Verso un'ecologia della mente, Adelphi, 1976.
- Bateson G., *Mente e natura: una necessaria unità*, Adelphi Editore, 1984
- Benkirane R., "La teoria della complessità", Bollati Boringhieri, 2007
- Bocchi G., Ceruti M. (a cura di), *La sfida della complessità*, Bruno Mondadori, 2007.
- Capra F., *The Turning Point: Science, Society, and the Rising Culture*, Simon & Schuster, 1982, tr. it. Il punto di svolta: scienza, società e cultura emergente, Adelphi, 1984.
- Capra F., *The Web of Life*, Doubleday-Anchor Book, 1996, tr. it. La rete della vita – Una nuova visione della natura e della scienza, BUR, 1996.
- Capra F. – Luisi P.L., *Vita e natura. Una visione sistemica* Aboca Edizioni 2014
- Carroll S. B., Infinite forme bellissime. La nuova scienza dell'Evo-Devo (a cura di S. Boi), Codice Editore 2011
- Ceruti M., *La danza che crea*, Feltrinelli, 1989.
- Chargaff E., *Mistero impenetrabile: la scienza come lotta pro e contro la natura*, Lindau Editore, 2009
- Cini M., "Il supermarket di Prometeo. La scienza nell'era dell'economia della conoscenza", Codice Edizioni, 2006
- Damiano L. "Unità in dialogo: un nuovo stile per la conoscenza" Bruno Mondadori Editore, 2009
- De Toni A., Comolli L., *Prede o ragni. Uomini e organizzazioni nella ragnatela della complessità*, UTET, 2005.
- Eigen M., *Gradini verso la vita*, Adelphi Editore, 1992
- Edelman G.M., *Sulla materia della mente*, Adelphi Editore 1992
- Friedman T., *The World is Flat*, Farrar, Straus and Giroux, 2005, tr. it. Il mondo è piatto – Breve storia del ventesimo secolo, Mondadori, 2005.
- Frolich H., *Theoretical Physics and Biology in "Biological Coherence and Response to External Stimuli"* Springer-Verlag, Berlin, Heiderberger, New York, London, Paris, Tokyo, 1988
- Gandolfi A., *Vincere la sfida della complessità*, Franco Angeli Editore 2008
- Giuliani A. Zbilut J.P. *L'ordine della complessità* Jaca Book Editore, 2009
- Goodwin B., *Dovuto alla natura*, Aboca Edizioni 2009
- Haken H., *Nel senso della sinergetica*, Di Renzo Ed, Roma. 2005.
- Hazen R.M., Sverjensky D. A., *Mineral Surfaces, Geochemical Complexities, and the Origins of Life*, *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2(5): 2010.
- Jablunka E., Marion Lamb, J., *L'evoluzione in quattro dimensioni. Variazione genetica, epigenetica, comportamentale e simbolica nella storia della vita*, UTET, 2007.
- Kauffman S., *Esplorazioni evolutive*, Einaudi Editore 2005,
- Kauffman S., *Reinventare il sacro. Scienza, ragione e religione: un nuovo approccio*, Codice Edizioni 2010
- Kuhn T.S., *The Structure of Scientific Revolution*, The University of Chicago, 1962, tr. it. La struttura delle rivoluzioni scientifiche, Einaudi, 1969.
- Johnson S., *La nuova scienza dei sistemi emergenti*, Garzanti Editore, 2004
- Laszlo E., *Chaos Point*, Hampton Roads, 2006, tr. it. Il punto del caos, Urra, 2007.
- Licata I. "La logica aperta della mente", Codice Editore, 2007
- Licata I., "Piccole variazioni sulla scienza", Dedalo Edizioni, 2016
- Lindley D., "Uncertainty – Einstein, Heisenberg, Bohr and the Struggle for the Soul of Science", Doubleday, 2007, tr. it. "Incertezza – Einstein, Heisenberg, Bohr e il principio di indeterminazione", Einaudi, 2008
- Magrassi P., *Difendersi dalla complessità*, Franco Angeli, 2009
- Manghi S., *La conoscenza ecologica – Attualità di Gregory Bateson*, Raffaello Cortina, 2004.
- Maturana H., Varela F., *Autopoiesis and Cognition. The Realization of the Living*, Reidel Publishing Company, Dordrecht, 1980 , tr. it. Autopoiesi e cognizione – La realizzazione del vivente, Marsilio, 1985.
- Maturana H., Bunnell P., *The Biology Of Business: Transformation Through Conservation*, Society for Organizational Learning Members Meeting, 1998.
- Minati G., *Teoria generale dei sistemi. Sistemica. Emergenza: un'introduzione*, Polimetrica. 2004
- Monod J., *Il caso e la necessità*, Oscar Mondadori, 1974
- Morin E., *La Méthode 2. La Vie del la Vie*. Editions du Seuil, 1980, tr. it., *Il Metodo 2 – La vita della vita*, Feltrinelli, 1980.
- Morin E., *La tete bien faite*, Edition du Seuil, 1999, tr. it., *La testa ben fatta – Riforma dell'insegnamento e riforma del pensiero*, Raffaello Cortina, 2000.
- Morin E., *La Méthode 1. La Nature de la Nature*, Editions du Seuil, 1977, tr. It. *Il Metodo 1 – La natura della natura*, Raffaello Cortina, 2001.
- Morin E., *Les sept savoirs nécessaires à l'education du futur*, Unesco, 1999, tr. it., *I 7 saperi necessari all'educazione del futuro*, Raffaello Cortina, 2001..
- Morin E., *La Méthode 3. La Connaissance de la Connaissance*, Editions du Seuil, 1986, tr. it., *Il Metodo 3 – La conoscenza della conoscenza*, Raffaello Cortina, 2007.
- Morin E. *La sfida della complessità*, Le Lettere Editore, 2011
- Noble D., *The Music of Life. Biology Beyond the Genome*, Oxford Univ. Press, 2006 (tr. Ita. *La Musica della vita. La Biologia oltre la genetica*, Bollati-Boringhieri, Torino, 2009).
- O'Connor J., McDermott I., *The Art of System Thinking*, Thorsons, 1997, tr. It., *Il pensiero sistemico*, Sperling & Kupfer, 2003.
- Piaget J., *Biologia e conoscenza*, Einaudi Editore 1983
- Popper K.R., Lorenz K., *Die Zukunft ist offen*, Piper, 1985, tr. It., *Il futuro è aperto*, Rusconi Editore, 1989.
- Preparata G. *Dal quark ai cristalli. Breve storia di un lungo viaggio dentro la materia*, Bollati Boringhieri Editore 2002
- Prigogine I. – Stengers I. *La nuova alleanza, Metamorfosi della scienza*, Einaudi Editore, 1999
- Prigogine I., *La fine delle certezze*, Bollati Boringhieri Editore, 1997
- Prigogine I., *Il futuro è già determinato?* Di Renzo Editore, 2007
- Prigogine I. – Stengers. I., *Tra il tempo e l'eternità*, Bollati Boringhieri Editore, 2014
- Sacchetti A., *L'Uomo antibiologico*, Feltrinelli Editore, 1986
- Sacchetti A., *Scienza e coscienza*, Arianna Editore eBook, 2018
- Schrodinger E., *Che cos'è la vita* Adelphi Editore 1995
- Strogatz S., *Nonlinear Dynamics and Chaos: With Applications to Physics, Biology, Chemistry, and Engineering*, Perseus Books Group, 2001
- Scott A., *Nonlinear Science. Emergence and Dynamics of Coherent Structures*, Oxford University Press, 2003
- Taleb N.N., *Il Cigno Nero – Come l'improbabile governa la nostra vita*, Il Saggiatore, 2008
- Taylor M.C., *The Moment of Complexity. Emerging Network Culture*, The University of Chicago Press, 2001, tr. it. *Il momento della complessità – L'emergere di una cultura a rete*, Codice Edizioni, 2005.
- von Foerster H., *Through the Eyes of the Others*, Sage Publications, 1991, tr. it., *Attraverso gli occhi dell'altro*, Guerini e Associati, 1996.
- von Foerster H., Porsken B., *Wahrheit ist die Erfindung eines Lugners: Gesprache fur Skeptiker*, Build-Kunst, 1998, tr. it., *La verità è l'invenzione di un bugiardo*, Meltemi, 2001
- von Foerster H., Von Glaserfeld E., *Wie wir uns erfinden. Eine Autobiographie des radikalen Konstruktivismus*, Carl-Auer-Systeme, 1999, tr. It., *Come ci si inventa – Storie, buone ragioni ed entusiasmi di due responsabili dell'eresia costruttivista*, Odradek Edizioni, 2001.
- Waldrop M. M., *Complexity. The Emerging Science at the Edge of Order and Chaos*, Simon & Schuster, 1992, tr. it., *Complessità. Uomini e Idee al Confine tra Ordine e Caos*, Instar Libri, 2002.
- Watzlawick P., *Die Erfundene Wirklichkeit*, Piper & Co., 1981, tr. it., *La realtà inventata*, Feltrinelli, 2006.
- Weiss P.A. *L'archipel scientifique*, Maloine Ed. Paris 1974
- Weiss P.A. *Le concept fundamental de système hiérachique*, Maloine Ed. Paris 1974
- Weiss P.A. *Le déterminisme stratifié des systèmes vivants*, Maloine Ed. Paris 1974
- Wilson E. O., *Consilience: The Unit of Knowledge*, First Vintage Books, 1999
- Wind L., Crook C., Gunther R., *The Power of Impossible Thinking: Transform the Business of your Life and the Life of your Business*, Pearson Education Wharton School Publishing, 2005, tr. it., *Il futuro che non c'era – Costruire la realtà nel laboratorio della mente*, Pearson Education, 2006
- Wiener N., *Introduzione alla cibernetica. L'uso umano degli esseri umani*, Bollati Boringhieri Editore, 1970
- Whitehead N. *La scienza e il mondo moderno* Bollati Boringhieri Editore 2015

## Epidemia di polmonite da Legionella Pneumophila a sud di Brescia (Italia)

*Legionella pneumophila pneumonia epidemic south of Brescia (Italy)***Riassunto**

Nel settembre 2018 è avvenuta nella bassa pianura a sud di Brescia una grave epidemia di polmoniti da Legionella Pneumophila di sierotipi 1-2-14 con diagnosi da parte dell'Istituto Superiore Sanità (ISS). Ne è conseguito un numero considerevole di ricoveri nelle strutture ospedaliere dell'ATS di Brescia e Valpadana (MN) con indice di mortalità elevata. E' stata una situazione anomala sia per la diffusione sia per i sierotipi di Legionella che ha allarmato l'Istituto Superiore Sanità e le strutture sanitarie locali. Questa epidemia è una delle espressioni del malessere dell'area geografica in oggetto per diverse situazioni ambientali di degrado.

**Parole chiave:** Legionella pneumophila, polmonite epidemica.

**Abstract**

*In September 2018 a serious epidemic of Legionella pneumophila pneumonia of serotypes 1-2-14 occurred in the low plain south of Brescia with a diagnosis by the Higher Health Institute (ISS). This resulted in a considerable number of hospitalizations in the hospital facilities of the Brescia and Valpadana (MN) hospitals with a high mortality rate. It was an anomalous situation both for the diffusion and for the Legionella serotypes that alarmed the Higher Health Institute and the local health structures. This epidemic is one of the expressions of the malaise of the geographical area in question due to various environmental degradation situations.*

**Keywords:** Legionella pneumophila, pneumonia epidemic.

**■ Introduzione**

Ad inizio settembre 2018 nella bassa pianura padana a sud di Brescia è avvenuta

una grave epidemia di polmonite da legionella pneumophila che ha coinvolto in particolare 7 Comuni (Montichiari, Carpenedolo, Visano, Remedello, Acquafredda, Isorella, Calvisano).

La legionella pneumophila è un battere che colonizza gli ambienti acquatici naturali ed artificiali, in particolare i sistemi periferici di distribuzione dell'acqua calda tra i 25° e i 45° in strutture ospedaliere, termali e turistico ricettive. In settembre, nel territorio di competenza di ATS Brescia e Valpadana (MN), sono stati segnalati dai vari Pronto Soccorsi dell'area 878 casi di polmonite comunitaria di cui 64 sono stati individuati come legionellosi sierotipo 1 con ricerca di Antigeni urinari e Anticorpi ematici (IgM e IgG).

Dall'analisi della letteratura scientifica non è mai stata descritta un'epidemia comunitaria causata da sierogruppi di Legionella pneumophila diversi dal tipo 1<sup>1-2-3</sup>.

In Italia si sono verificati cluster di legionellosi in ambito ospedaliero dovuti ad es. a sierogruppo 6 e in letteratura ne sono stati descritti altri causati da altri sierogruppi ma sempre in ambito nosocomiale<sup>1</sup>.

**■ Materiali e metodi**

Come Medico di Medicina Generale lavoro in Carpenedolo (BS), uno dei 7 Comuni della bassa bresciana coinvolti in questa epidemia di polmonite. Ho affrontato questa emergenza sanitaria seguendo con attenzione sia gli eventi sanitari dei miei pazienti (15 casi di polmonite su 1600 pazienti) sia le varie fasi dell'emergenza sanitaria di tutta l'area gestita dall'Azienda Territoriale Sanitaria (ATS) di Brescia.

Segue una breve cronistoria delle informazioni e dei dati che venivano consegnati alla stampa o ai medici di medicina generale della stessa ATS<sup>5</sup>.

**SERGIO PERINI**

Medico Medicina Generale  
Isde

Per corrispondenza:  
info@sergioperini.it

- Giovedì 6 settembre 2018: prima segnalazione di polmoniti sospette da parte del Presidio Ospedaliero di Montichiari-BS (circa 50 in 3 giorni); avvio indagini epidemiologiche.
- Venerdì 7 settembre: indagini epidemiologiche e istituzione del gruppo di coordinamento
- Sabato 8 settembre: 1° bollettino: 71 polmoniti segnalate, 2 positive per legionella, 7 comuni interessati (Acquafredda, Visano, Remedello, Calvisano, Carpenedolo, Isorella e Montichiari); avvio di indagini ambientali, incontri con MMG, gestori rete idrica e Sindaci dei comuni interessati, prima comunicazione alla popolazione
- Lunedì 10 settembre: 2° Bollettino: 158 casi di polmonite di cui 11 positive per Legionella; incontro con le ASST: bollettino giornaliero accessi PS con diagnosi di polmonite + flusso ricoverati. Indicazione: ricerca di Legionella e Pneumococco in tutte le polmoniti di ndd.
- Venerdì 14 settembre: videoconferenza con Regione Lombardia, ISS (Istituto Superiore di Sanità), ATS Val Padana, ASST Mantova, ASST Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia. 3° Bollettino: 360 polmoniti segnalate di cui 29 positive per Legionella su ATS Brescia e 4 su ATS Val Padana.
- 21 settembre e 19 ottobre: videoconferenza con ISS, Regione Lombardia, ASST Spedali Civili, Università degli Studi di Brescia, ASST Mantova, ATS Val Padana per aggiornamenti e condivisione modalità operative.
- 31 ottobre: 4° Bollettino: 878 casi di polmoniti segnalate, 64 positività totali per legionella pneumophila 1 (7,2%) (60 ATS Brescia e 4 ATS Val Padana)

## ■ Risultati

Grazie ad esami di biologia molecolare con PCR (Polymerase Chain Reaction) eseguiti dall'ISS sul 90% dei campioni sia autoptici sia ambientali si è vista la presenza dei sierotipi 1 ma anche dei più rari sierotipi 2 e 14 di Legionella pneumophila. Questo è stato un dato anomalo nella considerazione che in Italia il 90% delle polmoniti da legionella è dovuto al sierotipo 1. L'altra anomalia di questa epidemia è, al contrario di quanto avvenuto nel passato in Italia e nel mondo, il coinvolgimento non di una singola struttura ma di una vasta area geografica lungo l'asta del fiume Chiese con 34 positività su 533 campioni esaminati (tab.2) presso abitazioni private, strutture sportive, torri di raffreddamento di 3 Aziende e nello stesso fiume Chiese: 5 positività del sierotipo 1, 24 positività dei sierotipi 2 e 14, 5 positività dei sierotipi 1-2-14 (5) Anche nel territorio di tutta l'ATS di Brescia sono state fatte ricerche della presenza di Legionella (Tab.1) con 117 positività su 1064 campioni: 47 positività del sierotipo 1, 57 positività del sierotipo 2 e 14 e 12 positività dei sierotipi 1-2-14. Questa epidemia di polmonite da legionella Pneumophila tipo 1-2-14 nella bassa bresciana orientale è considerato dallo stesso ISS un evento unico al mondo.

A fronte dei 878 casi di polmonite diagnosticati in PS ci sono stati 655 ricoveri con età media 63,5 anni di cui 39,6% inferiore 60 anni e il 38,3% superiore ai 75 anni

Altro elemento indicativo è il confronto del tasso di incidenza di polmoniti nell'ATS nel 2017=51/100.000 e nel 2018=66/100.000 a fronte dei seguenti tassi di incidenza dei 7 Comuni interessati:

Acquafredda:1027/100.000  
 Visano:672/100.000  
 Remedello:637/100.000  
 Calvisano:469/100.000  
 Carpenedolo:423/100.000  
 Isorella:345/100.000  
 Montichiari:269/100.000

**Tabella 1:** Dati dell'ISS dell'intera ATS da 8/9 a 12/11/186

| Sede prelievo        | n. campioni | + legionella | Sierotipo 1 | Sierotipo 2-14 | 1+ 2 e 14 |
|----------------------|-------------|--------------|-------------|----------------|-----------|
| Abitaz.private       | 449         | 31           | 7           | 24             | 0         |
| Acquedotto           | 101         | 0            | 0           | 0              | 0         |
| Pozzo                | 90          | 8            | 3           | 3              | 2         |
| Torri raffreddamento | 143         | 27           | 14          | 3              | 10        |
| Fiume Chiese         | 14          | 7            | 0           | 7              | 0         |
| Strutture sportive   | 263         | 44           | 23          | 20             | 0         |
| Studi dentistici     | 4           | 0            | 0           | 0              | 0         |
| <b>totale</b>        | <b>1064</b> | <b>117</b>   | <b>47</b>   | <b>57</b>      | <b>12</b> |

**Tabella 2:** Dati dell'ISS dei 7 Comuni (Montichiari, Carpenedolo, Visano, Remedello, Acquafredda, Isorella, Calvisano) (6)

| Sede prelievo        | n.campioni | + legionella | Sierotipo 1 | Sierotipo 2-14 | 1+ 2 e 14 |
|----------------------|------------|--------------|-------------|----------------|-----------|
| Abitazione privata   | 262        | 12           | 2           | 10             | 0         |
| Acquedotto           | 83         | 0            | 0           | 0              | 0         |
| Pozzo                | 54         | 2            | 0           | 1              | 1         |
| Torri raffreddamento | 102        | 10           | 3           | 3              | 4         |
| Fiume chiese         | 14         | 7            | 0           | 7              | 0         |
| Strutture sportive   | 18         | 3            | 0           | 3              | 0         |
| <b>totale</b>        | <b>533</b> | <b>34</b>    | <b>5</b>    | <b>24</b>      | <b>5</b>  |

**Tabella 3:** Tasso di mortalità specifica (6)

| Tabella ATS                        | Resto ATS | 7 comuni |          |
|------------------------------------|-----------|----------|----------|
| Popolazione residente              | 1.101.809 | 57.087   |          |
| Totale deceduti della coorte       | 67        | 11       | P>0,0001 |
| Tasso mortalità specifica x100.000 | 6,1       | 19,3     | P>0,0001 |

Dalla tabella 3 si evince che l'indice del tasso di mortalità dei 7 Comuni dell'area interessata alla epidemia di polmonite ha una significanza importante con un  $P > 0,0001$ , segno indiscutibile della pericolosità per l'uomo di questo tipo di malattia infettiva.

## ■ Discussione

Seguono alcuni aspetti ambientali e alcune osservazioni circa la situazione clinica in oggetto.

Per quanto concerne il fiume Chiese è da rilevare la bassa portata d'acqua dell'estate 2018 per lo sfruttamento dell'acqua sia per le 22 centrali idroelettriche presenti lungo il suo decorso, da Daone (TN) a Acquanevra (MN) attraversando 24 Comuni per un totale di 148.606 abitanti, sia per l'enorme prelievo di acqua da parte degli agricoltori per l'irrigazione a spandimento dei terreni agricoli. Si sottolinea come il 16 agosto 2018 il Consorzio Bonifica del Chiese (delibera n.8/18) abbia segnalato all'AIPO (Agenzia Interregionale fiume Po) e alla Prefettura di Brescia la criticità del flusso minimo vitale del fiume.

Circa le torri di raffreddamento delle industrie, si rileva la mancanza della mappatura delle stesse torri da parte dell'Organo politico (Regione e Comuni) e la presenza di solo linee guida emanate dal Ministero della Salute nel 2015 ma non protocolli di legge. Ciò lascia troppa incertezza nella gestione e nella manutenzione periodica degli impianti medesimi.

Ulteriore elemento di riflessione rimane lo smaltimento anormale di fanghi e gessi sulla campagna che circonda l'area agricola limitrofa all'alveo del fiume. La Regione Lombardia, nella considerazione della enorme produzione di reflui zootecnici da parte degli allevamenti di suini, bovini e polli, ha emanato, a fine 2018, una delibera che limita lo spandimento dei fanghi in 170 Comuni lombardi, ma questo non è stato sufficiente a bloccare lo spandimento dei gessi considerati degli ammendanti e che non sono altro che fanghi trasformati da acido solforico o carbonato di calcio, comunque, ricchi di metalli pesanti e sostanze chimiche che vanno ad alterare i terreni agricoli e le future produzioni agricole. Ciò è possibile per mancanza di norme giuridiche che regolino lo spandimento degli stessi gessi.

Nella bassa bresciana inoltre proliferano numerose Aziende di smaltimento che ricevono fanghi di depurazione da 15 Regioni d'Italia e anche dall'Estero per il grande business che ne consegue con uno spandimento di 364.000 tonnellate/anno. Si aggiunga che la bassa bresciana presenta una produzione anormale di animali (1.500.000 suini, 400.000 bovini, 40 milioni di polli e tacchini) i cui reflui vengono sparsi dagli agricoltori sui terreni agricoli. Pur nella consapevolezza che vi sono degli operatori agricoli corretti che rispettano il PUA (Piano di Utilizzazione Agricola), rimane il dubbio che alcuni allevatori sversino i liquami sugli stessi terreni non rispettando il rapporto di 170 Kg/Azoto/ettaro/anno causando, di conseguenza, sia un impoverimento dei terreni sia dei reflui nei canali che poi sversano nel

fiume Chiese.

Alcune Amministrazioni Comunali, più attente al problema fanghi e gessi, pur nelle more di una Legislazione poco chiara, hanno emanato dei regolamenti comunali molto restrittivi rispetto allo spargimento degli stessi. A tutto questo si aggiungono le diverse tipologie di discariche dei Comuni di Montichiari, Rezzato, Ghedi, Calcinato e Bedizzole riempite da 12 milioni di metri cubi di rifiuti tossico-nocivi provenienti da tutta Italia e dall'Estero con centinaia di camion che movimentano queste sostanze giorno e notte. Ovviamente tutte autorizzate dalla Regione dopo i vari VIA (Valutazione Impatto Ambientale) e VAS (Valutazione Ambientale Strategica) senza considerare l'indice di pressione cumulativa e senza rispettare il principio di precauzione. Si pone dunque la questione dei CER (Catalogo Europeo dei Rifiuti) che ogni Regione codifica classificando tutte le varie tipologie di rifiuti. Non si capisce come mai la Regione Lombardia ne autorizzi alcune centinaia mentre altre Regioni italiane ne autorizzano molto meno. E' evidente che maggiori sono i CER maggiore sarà la presenza di industrie che si propongono di sfruttare il business dei rifiuti. Ne consegue la grande responsabilità della Politica Regionale Lombarda nel favorire questa attività attraendo di fatto rifiuti da ogni parte d'Italia mentre logica vorrebbe che ogni Regione gestisca i fanghi sul proprio territorio.

Da quanto rilevato si evince come vi siano numerose responsabilità che chiamano in causa la Politica, la Sanità Pubblica, il mondo industriale e agricolo nella gestione di un territorio che continua a mandare segni di sofferenza e che si riflette sulla salute di uomini, animali e mondo vegetale. Il rischio è che nei prossimi anni la situazione possa peggiorare in maniera esponenziale alterando in modo irreversibile la nostra terra comune la cui gestione dipende dalla coscienza di tutti noi. Tutti, cittadini e Istituzioni, hanno una grande responsabilità e si auspica un cambiamento di rotta ad una economia che ha raggiunto dei limiti che non può più tollerare.

In Provincia di Brescia peraltro esistono innumerevoli Comitati e Associazioni che da anni lanciano gridi di allarme spesso inascoltati colpevolmente per il condizionamento dei poteri forti.

Noi uomini siamo solo di passaggio su questa terra e abbiamo l'obbligo morale di lasciare integra alle generazioni future questa terra che ci accomuna.

## Bibliografia

1. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità. Vol 30-numero 9 settembre 2017 La legionellosi in Italia nel 2016-pag 3-8.
2. Nuove linee guida per la prevenzione ed il controllo della legionellosi ([www.iss.it/binary/iss4/C\\_17\\_pubblicazioni\\_362.pdf](http://www.iss.it/binary/iss4/C_17_pubblicazioni_362.pdf)).
3. Correa AM, Ferreira JS, Borges V e al. Probable person-to-person transmission of Legionnaires'disease. N.Eng J.Med 2016;37(5):497-8.
4. Evento epidemico polmoniti -relazione epidemiologica. ATS di Brescia. UO Epidemiologia, Aggiornamento 26 settembre 2018.
5. Laboratorio Brescia.Legionella Pneumophila: quale ruolo nelle epidemie di polmoniti? Atti del Convegno del 10/12/2018
6. Evento epidemico polmoniti. Relazione epidemiologica. ATS di Brescia. UO Epidemiologia, UO Medicina Ambientale. UO Malattie infettive, Aggiornamento 6 marzo 2019.

## Agroecologia, la scienza della sostenibilità

### *Agroecology, the science of sustainability*

CARLO MODONESI

Dipartimento di Scienze chimiche, della vita e della sostenibilità ambientale  
Università degli Studi di Parma  
Membro del Comitato Scientifico dell'Associazione Medici per l'Ambiente - ISDE Italia

Per corrispondenza:  
carlo.modonesi@gmail.com

*Alla memoria di Marcello Cini<sup>1</sup>*

**Parole chiave:** paradigmi scientifici, agricoltura, ecologia

**Keywords:** *scientific paradigms, agriculture, ecology*

Nel 1976, l'Editore Feltrinelli pubblicò *L'ape e l'architetto*, un saggio sul rapporto tra scienza, potere e società, scritto da Marcello Cini insieme ad altri fisici di spicco del panorama scientifico nazionale (Giovanni Ciccotti, Michelangelo de Maria e Giovanni Jona-Lasinio). Malgrado l'originalità e la rilevanza dei suoi contenuti, il libro venne accolto dal pubblico italiano con indifferenza, per non dire con ostilità, soprattutto negli ambienti dell'ortodossia scientifica. Evidentemente, i tempi non erano maturi per scalfire anche solo la superficie della tradizione accademica e baronale su cui si reggevano le università e i centri di ricerca. Il volumetto veicolava un messaggio talmente dirompente per la cultura dominante che alcuni intellettuali nazionali additarono Cini come un 'cattivo maestro' senza troppo curarsi della sua storia personale e dei riconoscimenti che la comunità dei fisici da molti anni gli tributava (negli anni Cinquanta, fu lo stesso Edoardo Amaldi, fisico appartenente al celebre gruppo dei Ragazzi di Via Panisperna guidato da Enrico Fermi, a portare Marcello Cini all'Università La Sapienza di Roma e ad assegnargli la cattedra di Fisica teorica e di Teorie quantistiche). Fu così che il nuovo spirito epistemo-

1. Marcello Cini, Giovanni Ciccotti, Michelangelo de Maria e Giovanni Jona-Lasinio. *L'ape e l'architetto: paradigmi scientifici e materialismo storico*. Feltrinelli Editore, Milano, 1976.

logico che trasudava dalle pagine del saggio di Cini e Colleghi fu rapidamente schiacciato dal peso dei dogmi del positivismo scientifico, anzitutto dall'illusione che l'impresa scientifica sia intrinsecamente neutrale. Considerato ancora oggi da molti detrattori una sorta di pamphlet luddista e oscurantista, il libro di Cini e Colleghi venne riscoperto nel nostro paese con circa vent'anni di ritardo, quando il cambiamento climatico, l'inquinamento ambientale e la perdita di biodiversità furono ufficialmente riconosciuti dalla comunità scientifica come fenomeni degenerativi in grado di mettere a repentaglio il futuro del pianeta e dell'umanità tutta.

Proprio per la sua innovativa tesi sviluppata in seno al mondo degli addetti ai lavori ma estranea alle liturgie della tradizione accademica, la critica incalzante di *L'ape e l'architetto* spiazzò un gran numero di lettori, a partire da chi scrive, per l'originalità delle argomentazioni e, soprattutto, per la sua lungimiranza. In effetti, ci volle molto tempo per digerire quelle idee e per capire che la riflessione di Cini e Colleghi non era trainata da mero anticonformismo, ma da una visione autenticamente laica della scienza e dalla convinzione che l'impresa scientifica non può e non deve muoversi nello stesso vuoto "normativo" che contraddistingue le dinamiche del progresso tecnologico e del modello economico neoliberalista.

#### ■ **Epistemologia e agricoltura**

A ben vedere, l'epistemologia di *L'ape e l'architetto* si snodava lungo un percorso ambizioso e articolato che metteva in luce le criticità del paradigma scientifico tradizionale fondato sul riduzionismo meccanicista, traendo i propri argomenti dalla storicizzazione e dalla contestualizzazione dell'impresa scien-

tifica. Oggi, viene ampiamente riconosciuto anche dai detrattori del lavoro di Cini che la scienza è effettivamente un costrutto mentale dell'uomo e che, come tale, è guidata dal contesto politico ed economico e dai vincoli del contratto sociale in cui essa si sviluppa. È necessario, dunque, rilevare il radicale mutamento visibile nelle pratiche e negli obiettivi dell'innovazione scientifica e tecnologica contemporanea, sempre più segnata dal progressivo abbandono di una visione disinteressata e coerente delle sue radici deontologiche. Tale transizione ha aperto la strada all'ingresso di interessi e motivazioni non sempre nobili nelle dinamiche accademiche e nel modo stesso di esercitare le professioni scientifiche. Almeno in parte, questo fenomeno è stato l'effetto della perdita di un chiaro nesso valoriale tra l'impresa scientifica e la sue funzioni, a partire da quella civile. Lo stretto e per molti aspetti delicato intreccio che si è generato negli ultimi decenni tra produzione di conoscenza e significato simbolico (politico, economico, ideologico, ecc.) che la conoscenza ha assunto, fa ormai da sfondo a qualsiasi discorso sulle motivazioni e sugli obiettivi dell'impresa scientifica. Se fino a poco tempo fa era relativamente semplice delineare i contorni della funzione civile del progresso scientifico, oggi questo non è più possibile per la semplice ragione che la sfera di influenza istituzionalmente accordata alla scienza non è facilmente riconoscibile. Al di là dei tanti slogan scontati sull'importanza sociale della scienza, in realtà non si riesce più nemmeno a discriminare il confine che separa la ricerca pubblica da quella privata, né a identificare una chiara funzione del ricercatore nel contesto sociale attuale.

L'integrità della scienza contemporanea ne esce compromessa per via della sua tendenza ad avvicinarsi con disinvoltura ai grandi circuiti del potere economico e finanziario e, al tempo stesso, ad allontanarsi dai tanti problemi del mondo reale.

Sotto questo profilo, la ricerca agronomica e le pratiche dell'agricoltura sono emblematiche, ma lo stesso ragionamento vale anche per la ricerca biomedica. Soprattutto laddove l'affinamento della tecnica ha favorito nuove opportunità di controllo e/o di manipolazione degli organismi biologici (si pensi alla connessione tra uso dei pesticidi e ingegnerizzazione delle piante), a prescindere dai rischi e dalle perplessità che sempre più spesso emergono dai risultati della ricerca di base, la ricerca privata ha tracciato le regole di ciò che dovrà essere l'agricoltura del futuro.

Intorno a questi temi si è creata una letteratura divulgativa piuttosto naïf, ambigua, spesso falsa perché giocata su mistificazioni e argomenti propagandistici. Si pensi per esempio all'uso strumentale che oggi viene fatto di attributi come 'sostenibile', 'ecologico', 'sano' (ecc.) stravolgendone completamente il significato originale. Il risultato è che 'sostenibile', 'ecologico', 'sano' possono significare tutto e il contrario di tutto. In questo modo, qualsiasi sforzo mirato a ripristinare un rapporto trasparente e autentico tra scienza e società si dissolve nel mare magnum del marketing commerciale, per cui un problema importante

come la conversione ecologica dell'agricoltura viene ridotto alla sua caricatura. La tematica della sostenibilità ecologica, specialmente in agricoltura, è in effetti tra quelle che hanno maggiormente sofferto dello strapotere della tecnoscienza degli ultimi decenni.

### ■ Un mondo senza overshoot

Gli analisti dei trend planetari ci avvertono che la crisi ecologica in atto è certamente l'effetto della pressione catastrofica del sistema economico globale sul mondo naturale. Oggi sappiamo che questo processo ha avuto un'accelerazione impressionante negli ultimi 50 anni, e che anche nell'anno in corso verrà ufficialmente celebrato l'overshoot day: una triste ricorrenza che ormai si ripete di anno in anno con cadenza sempre più anticipata. Nell'ecologia dei sistemi ambientali, il termine overshoot viene impiegato per indicare il momento dell'anno solare in cui il consumo di natura da parte dell'uomo oltrepassa la capacità rigenerativa delle risorse rinnovabili (<https://www.footprintnetwork.org/>). La progressiva reiterazione dell'overshoot porta all'accumulo di rifiuti e soprattutto a un'accelerazione dell'impovertimento del capitale naturale, ossia di quel patrimonio di risorse indispensabile per mantenere la vita sulla terra, inclusa la vita di Homo sapiens. È anzitutto per cominciare a saldare l'impressionante debito che l'agricoltura ha contratto con il mondo naturale e sociale che il passaggio a un'agricoltura ecologica è ormai un'opzione obbligatoria. Agroecologia significa proprio questo: lasciare che in ogni regione della Terra possa svilupparsi un'agricoltura del territorio, in linea con la vocazione ambientale, con le specifiche tradizioni culturali e con i saperi locali. Naturalmente, non deve sfuggire il fatto che l'agricoltura possiede anche una dimensione economica. Ma è ormai chiaro che senza un contesto di regole etiche, ecologiche e sociali, nessuna agricoltura potrà più essere sostenibile, sotto tutti i punti di vista. L'agricoltura ecologica costituisce il punto da cui partire per un cambiamento di paradigma in agricoltura... e forse non soltanto in agricoltura.

## Agroecologia: un nuovo paradigma per la sostenibilità dei sistemi agro-alimentari e la salute dell'umanità e dell'ambiente

### *Agroecology: a new paradigm for the sustainability of agricultural and food systems and for human and environmental health*

PAOLO BÀRBERI

Professore associato di Agronomia e Coltivazioni Erbacee, Coordinatore del Gruppo di Agroecologia (GOA), Istituto di Scienze della Vita, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

Per corrispondenza:  
paolo.barberi@santannapisa.it

#### Riassunto

L'agroecologia è un paradigma emergente in grado di soddisfare tutti i criteri di sostenibilità dei sistemi agro-alimentari (ambientale, economica e sociale) e si pone in alternativa all'agricoltura industriale, che in questo ha largamente fallito. L'agroecologia è al contempo una disciplina scientifica, un insieme di pratiche eco-compatibili di gestione agricola, e un'aggregazione di movimenti della società che promuovono azioni per la sostenibilità globale, la conservazione dell'ambiente, la salute umana e la sovranità alimentare. Come scienza, l'agroecologia studia le interazioni ecologiche tra diversi organismi al fine di disegnare sistemi produttivi agricoli che si autoregolino e che prevedano il minimo ricorso possibile ad input esterni (concimi, prodotti fitosanitari, medicinali veterinari, ecc.). Come pratica, l'agroecologia promuove sistemi agricoli diversificati basati su un uso consapevole della biodiversità e sui servizi ecosistemici ad essa associati (ad es. il controllo biologico dei parassiti). Come movimento, l'agroecologia sostiene l'agricoltura familiare, le filiere corte, l'uso delle risorse locali, lo scambio di conoscenze tra operatori, cittadini e scienziati, una giusta remunerazione per gli agricoltori e gli allevatori e la riconnessione tra città e campagna. Questo articolo presenta lo sviluppo recente dell'agroecologia a diverse scale (locale, nazionale e internazionale) e alcuni esempi tratti dalla letteratura scientifica che dimostrano come l'agroecologia e l'agricoltura biologica – il modello produttivo più noto tra quelli della galassia agroecologica – possano contribuire significativamente alla salvaguardia dell'ambiente e della salute senza pregiudicare la qualità delle produzioni agrarie, contrariamente a quanto sostenuto da parte dell'accademia.

**Parole chiave:** agroecologia, biodiversità funzionale, sostenibilità.

#### Abstract

*Agroecology is an emerging paradigm able to meet all requirements (environmental, economic and social) for the sustainability of agricultural and food systems, and is a concrete alternative to the failures of industrial agriculture. Agroecology is at the same time a scientific discipline, a series of environmentally-friendly agricultural practices, and an aggregation of social movements active in the fields of global sustainability, environmental conservation, human health and food sovereignty. As a science, agroecology studies ecological interactions among different organisms as to design self-regulating productive systems that need minimum recourse to external inputs (fertilizers, pesticides, veterinary drugs, etc.). As a practice, agroecology promotes diversified agricultural systems based on wise use of biodiversity and on associated ecosystem services (e.g. biological pest control). As a movement, agroecology sustains family farming, short supply chains, use of local resources, knowledge exchange between operators, citizens and scientists, fair remuneration of farmers' work and the reconnection between city and countryside. This paper presents the recent trend in agroecology development across geographical scales (local, national and international), and some examples from the scientific literature showing that agroecology and organic farming (the best known production model among those linked to agroecology) can significantly contribute to saving the environment and human health without penalizing produce quality, contrary to what is claimed by part of the academia.*

**Keywords:** agroecology, functional biodiversity, sustainability.

## ■ L' Agroecologia: per la produzione di cibo nel rispetto dell'ambiente e della salute

Al giorno d'oggi l'agricoltura deve affrontare tre grandi sfide: il cambiamento climatico, la disponibilità di energia e l'insicurezza economica globale. L'agricoltura è al contempo causa e vittima dei cambiamenti climatici<sup>1</sup> e le scienze agrarie sono chiamate a trovare soluzioni tecniche che mitighino gli effetti del cambiamento climatico e si adattino ad esso. Le energie fossili si stanno esaurendo; dato che la produzione di biocarburanti non sembra essere una soluzione sostenibile ovunque, l'approccio migliore al problema è di ridurre l'uso dell'energia e aumentare la sua efficienza nei sistemi agricoli. Questo obiettivo può essere raggiunto sostituendo gli input di origine esterna (ad es. fertilizzanti e pesticidi) con risorse locali rinnovabili offerte dalla biodiversità a livello genetico, di specie e di habitat<sup>2</sup>. Analogamente agli eventi climatici estremi, le fluttuazioni dei prezzi delle derrate agricole più importanti (commodities) si stanno accentuando<sup>3</sup>, creando condizioni di difficoltà per gli agricoltori e i consumatori di larga parte del mondo, aggravate dalla perdurante crisi economica globale. Tutto questo è la conseguenza più o meno diretta del paradigma dominante in agricoltura, noto come "agricoltura industriale", che ha l'obiettivo di massimizzare la produzione facendo largo uso di input e di energia fossile in aziende sempre più grandi che producono per il mercato globale, creando spesso gravi problemi ambientali e socio-economici e dimostrando, quindi, di essere insostenibile<sup>4</sup>. E' pertanto urgente cambiare radicalmente paradigma, a livello sia delle modalità di produzione agraria sia dei sistemi di distribuzione, commercializzazione e consumo degli alimenti.

L'agroecologia sta emergendo come un nuovo paradigma in grado di soddisfare tutti i requisiti di sostenibilità e ricondurre la produzione di cibo in linea con il rispetto dell'ambiente, della salute e dei diritti degli agricoltori e dei consumatori. Semplificando, si potrebbe descrivere l'agroecologia come l'applicazione della teoria ecologica alla produzione agraria. In realtà, l'agroecologia è assai più di questo. La definizione attualmente più in voga di agroecologia la identifica al contempo come una disciplina scientifica, un insieme di pratiche agricole eco-compatibili e un movimento sociale per la sostenibilità e la sovranità alimentare dei popoli<sup>5</sup>. Dal punto di vista scientifico, l'agroecologia studia le interazioni ecologiche tra i diversi organismi e componenti dell'agroecosistema (microrganismi, piante, animali, paesaggio, tecniche agricole) al fine di disegnare sistemi produttivi agricoli che si autoregolino e che prevedano il minimo ricorso possibile ad input esterni (ad es. concimi, prodotti fitosanitari, medicinali veterinari). Dal punto di vista delle pratiche, l'agroecologia promuove sistemi agricoli diversificati basati sull'applicazione dei concetti della biodiversità funzionale, cioè di quella parte della biodiversità in grado di fornire servizi ecosistemici, compresa la produzione delle colture e degli allevamenti<sup>6</sup>. Ciò, ad esempio, prevede l'uso di rotazio-

ni colturali ampie, di leguminose, compost e altre biomasse al posto dei concimi chimici e la modificazione dell'habitat al fine di attrarre i nemici naturali degli insetti dannosi, riducendo o eliminando l'uso di insetticidi. Dal punto di vista sociale, l'agroecologia sostiene l'agricoltura familiare, le filiere corte, l'uso delle risorse locali, lo scambio di conoscenze tra operatori, cittadini e scienziati, una giusta remunerazione per gli agricoltori e gli allevatori e la riconnessione tra città e campagna. In definitiva, l'approccio agroecologico, attraverso l'instaurazione di una complessa rete di relazioni ecologiche e sociali, punta all'ottenimento della sostenibilità tramite la diversità e la circolarità, ponendosi quindi esattamente all'opposto dell'agricoltura industriale, che è basata sulla semplificazione e sulla linearità<sup>7</sup>.

## ■ Il progresso recente dell'agroecologia

La genesi dell'agroecologia dal punto di vista storico e geografico è ancora dibattuta, ma qui ci interessa soprattutto lo sviluppo recente di questo paradigma, che ha avuto una forte accelerazione negli ultimi 10 anni, grazie anche alla discesa in campo di importanti attori sul palcoscenico internazionale. L'inizio di questa dinamica si può far risalire al 2009, anno in cui viene pubblicato l'articolo di Wezel et al. che definisce l'agroecologia nelle sue tre componenti (scienza, pratica e movimento) illustrate nel paragrafo precedente, e che ha avuto un forte impatto sullo sviluppo dell'agroecologia in Europa.

Il 20 dicembre 2010, durante l'Assemblea Generale delle Nazioni Unite a New York, Olivier de Schutter, relatore speciale per il diritto al cibo, citò espressamente l'agroecologia come modello di riferimento in grado di garantire il diritto al cibo per tutti i popoli al mondo e di porre le basi per uno sviluppo sostenibile e duraturo dei sistemi agro-alimentari planetari. Il contenuto del suo discorso e il congresso in cui lo fece ebbero un forte impatto che, quattro anni dopo, culminò nella decisione del governo francese (il primo in Europa) di puntare sull'approccio agroecologico per lo sviluppo del proprio sistema agro-alimentare. L'anno successivo fu quello dell'Expo a Milano, che è stato un importante crocevia per la promozione dell'agroecologia, in Italia e all'estero. Il 13 e 14 luglio 2015 l'Expo, sotto l'egida del Joint Research Centre della Commissione Europea con sede ad Ispra (VA), ospitò un importante convegno internazionale su agroecologia, intensificazione ecologica e sostenibilità dei sistemi agro-alimentari, durante il quale si posero le basi di importanti azioni concretizzate nel triennio successivo. Tra queste, merita ricordare:

- la nascita del settore di agroecologia presso la FAO, che si occupa di promuovere questo paradigma tramite l'organizzazione di eventi, seminari, corsi e varie azioni di comunicazione a livello mondiale ([www.fao.org/agroecology](http://www.fao.org/agroecology));
- la nascita di Agroecology Europe ([www.agroecology-europe.org](http://www.agroecology-europe.org)), associazione europea per la promozione

dell'agroecologia nelle sue tre forme di scienza, pratica e movimento;

- le collaborazioni sempre più strette tra associazioni di ricerca italiane che si occupano di agricoltura biologica (es. RIRAB e GRAB-It) per la promozione dell'approccio agroecologico;
- la nascita, a fine dicembre 2018, dell'Associazione Italiana Di Agroecologia (AIDA), che si pone gli stessi obiettivi di Agroecology Europe in un contesto nazionale.

## ■ Agroecologia e agricoltura biologica

Qual è la relazione tra il paradigma agroecologico e i vari modelli produttivi proposti per migliorare la sostenibilità dei sistemi agro-alimentari? Nella Figura 1 è rappresentata la galassia agroecologica, ovvero i modelli produttivi che, in maniera più o meno esplicita, si riconducono all'approccio agroecologico. Non è questa la sede per una disamina approfondita di queste relazioni, anche perché un loro studio sistematico non è stato sinora ancora realizzato. Questo rappresenta un limite alla comunicazione degli obiettivi e delle azioni dell'agroecologia al di fuori della cerchia di accademici, ricercatori e addetti al settore, un limite che dovrà essere superato al più presto in modo da ampliare il consenso e facilitare la transizione agroecologica dei sistemi agro-alimentari. Tuttavia, tra i modelli produttivi riconducibili all'agroecologia ve n'è uno che emerge sia perché rappresenta un caso di successo, soprattutto in Italia, sia perché è oramai ben conosciuto alla maggior parte dei consumatori: l'agricoltura biologica.

La relazione tra agricoltura biologica ed agroecologia è sempre stata molto stretta: i quattro principi fondanti dell'agricoltura biologica secondo IFOAM (salute,

ecologia, equità e cura) sono anche importanti pilastri dell'agroecologia. Nel nostro Paese, poi, questa relazione è ancor più stretta che altrove e possiamo dire che il recente sviluppo dell'agricoltura biologica in Italia ha facilitato la diffusione dell'agroecologia a livello di pratica e movimento. Dal punto di vista scientifico le basi dell'agroecologia erano già state poste dal lavoro di Girolamo Azzi a Perugia circa un secolo fa e di Alfonso Draghetti a Modena nell'immediato secondo dopoguerra e, prima ancora di loro, da Pietro Cuppari a Pisa a metà dell'800. Tutti questi sforzi sono stati colpevolmente ignorati per decenni da un'accademia focalizzata sulla "rivoluzione verde" come unico modello scientifico da perseguire<sup>8</sup>. Al giorno d'oggi, il rinsaldarsi della relazione tra agricoltura biologica ed agroecologia, al momento più evidente in Europa che altrove, è considerata un'azione strategica: l'agricoltura biologica può aiutare l'agroecologia a diventare un paradigma vincente, mentre l'agroecologia può aiutare l'agricoltura biologica a mantenersi fedele al proprio spirito fondante<sup>9</sup>, evitando di cadere preda delle sirene della "convenzionalizzazione", ovvero della semplificazione eccessiva delle tecniche produttive e del mercato, rischio che è stato più volte evidenziato<sup>10</sup> e che – paradossalmente – deriva proprio dal successo dell'agricoltura biologica. Sintetizzando, si può dire che la principale differenza tra agricoltura biologica ed agroecologia sta nel fatto che la prima è regolamentata da un sistema di norme ben codificato a livello internazionale, europeo e nazionale, mentre la seconda rappresenta una cornice di riferimento all'interno della quale non esistono regole ben precise perché le singole tecniche devono essere ottimizzate in ciascun contesto locale.

Dato che l'agricoltura biologica rappresenta il principale modello produttivo basato sull'approccio agroecologico, nel paragrafo successivo si farà riferimento a questa per trattare uno degli aspetti più controversi, spesso oggetto di discussioni pseudo-accademiche in realtà basate su interessi di parte: l'effetto dei prodotti alimentari biologici sulla salute umana.

## ■ Gli alimenti biologici e la salute umana

A dispetto del crescente interesse dell'agricoltura biologica per la ricerca e per i consumatori, sono ancora sorprendentemente pochi gli studi che hanno cercato di analizzare in maniera sistematica la relazione tra consumo di alimenti biologici e salute umana. Di seguito, vengono sintetizzati i risultati di quelle ricerche metodologicamente più robuste (ad es. lavori di revisione sistematica della letteratura e meta-analisi), allo scopo di evidenziare i risultati certi e quelli ancora incerti e di rendere un po' di giustizia ad un settore che viene spesso denigrato sulla base di pregiudizi.

Le revisioni sistematiche di Smith-Spangler et al. (2012)<sup>11</sup> e di Brantsæter et al. (2017)<sup>12</sup> rappresentano a tutt'oggi gli studi più approfonditi sul rapporto tra consumo di alimenti biologici e salute umana. Il primo lavoro evidenzia che:



**Figura 1:** La galassia agroecologica: modelli produttivi che, in maniera più o meno esplicita, si riconducono al paradigma agroecologico.

- prodotti convenzionali e biologici (granaglie, frutta, ortaggi e carne) non si differenziano significativamente per la concentrazione di batteri patogeni, inclusi i coliformi fecali;
- i prodotti biologici presentano residui di pesticidi significativamente inferiori in 9 studi su 10;
- i prodotti biologici presentano un rischio significativamente più ridotto di contenere batteri antibiotico-resistenti (ampicillina e  $\geq 3$  antibiotici) in 5 studi su 6. Il secondo lavoro evidenzia che, rispetto ai prodotti convenzionali, quelli biologici hanno un maggior contenuto di vitamine, sali minerali, composti fenolici, acidi grassi benefici, una maggiore attività antiossidante totale, e un minor contenuto in nitrati, cadmio, residui di pesticidi e micotossine da *Fusarium* spp. Di contro, i prodotti biologici sono generalmente meno ricchi in azoto, proteine, amminoacidi, iodio e selenio. I consumatori regolari di prodotti biologici presentano una minore incidenza di preeclampsia e malattie cardiovascolari, mentre l'incidenza di diversi tipi di cancro non presenta differenze significative tra consumatori di prodotti biologici e convenzionali. È interessante poi notare come gli agricoltori biologici presentino una migliore fertilità potenziale, in virtù di una maggiore densità e migliore qualità dello sperma.

Un'evidenza clamorosa dell'efficacia di una dieta a base di prodotti biologici è data dai risultati di un recentissimo lavoro californiano: sono sufficienti solo 6 giorni di dieta biologica per ridurre la concentrazione urinaria di diversi pesticidi e loro metaboliti di una percentuale variabile tra il 37 e il 95%<sup>13</sup>. Un altro lavoro recente<sup>14</sup> è paradigmatico di come lo studio delle interazioni complesse tra diversi organismi – la base della scienza agroecologica – possa permettere di evidenziare effetti positivi legati alla prevenzione di patologie: gli autori mostrano che in suoli condotti col metodo di agricoltura biologica c'è una maggiore presenza di scarabei stercorari. Questa determina una riduzione del contenuto di feci suine sulla superficie del suolo, con conseguente maggiore diversità della microflora tellurica e minor presenza di colibatteri patogeni.

## ■ Un'alleanza transdisciplinare per salvare il pianeta

L'agroecologia è per sua natura transdisciplinare e sostiene che le soluzioni per tutte le grandi sfide per l'umanità, dal cambiamento climatico alla perdita di biodiversità, all'inquinamento e alla produzione di cibo sano e nutriente nel rispetto dell'ambiente e dell'equità sociale, non possano che essere complesse, multiformi e adattate al contesto locale. In quest'ottica è assolutamente necessario promuovere un'alleanza transdisciplinare tra agronomi, medici, esperti di ambiente, decisori politici ed altre competenze affinché ognuno possa contribuire al raggiungimento di un obiettivo comune d'importanza colossale e non più differibile: la definizione di diete quanti-qualitativamente salutari per tutti

gli abitanti del pianeta, basate su alimenti prodotti in maniera sostenibile, nel rispetto dell'ambiente e dell'umanità. Questo è possibile, come mirabilmente dimostrato dal rapporto della commissione EAT di Lancet in un recentissimo rapporto<sup>15</sup> che ha tutti i crismi per diventare una pietra miliare dell'approccio transdisciplinare alla sostenibilità. Servirà la volontà e la collaborazione di tutti e soprattutto di una comunità scientifica e politica responsabili per cambiare radicalmente rotta, spostare il tiro da quanto bisogna produrre a dove e come e far sì che il paradigma agroecologico si affermi.

## Bibliografia

1. IPCC, 2015. Climate Change 2014: Synthesis Report. Contribution of Working Groups I, II and III to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change (Core Writing Team, eds RK Pachauri & LA Meyer). IPCC, Geneva, Switzerland, 151 pp.
2. Bàrberi P, 2013. Functional agrobiodiversity: the key to sustainability? In: Agricultural Sustainability: Progress and Prospects in Crop Research (eds SG Bhullar & NK Bhullar), Elsevier, Amsterdam (Olanda), 3-20.
3. Leone M, Manelli A, Pace R. Commodity market and financial derivative instruments: is there a cointegration? J. Modern Account. Audit. 2019, 15: 185-202.
4. IPES-Food, 2016. From Uniformity to Diversity: a Paradigm Shift from Industrial Agriculture to Diversified Agroecological Systems. International Panel of Experts on Sustainable Food Systems, 96 pp.
5. Wezel A, Bellon S, Doré T, Francis C, Vallod D, David C. Agroecology as a science, a movement or a practice. A review. Agron. Sustain. Dev. 2009, 29: 503-515.
6. Moonen AC, Bàrberi P. Functional biodiversity: an agroecosystem approach. Agric. Ecosyst. Environ. 2008, 127: 7-21.
7. Cattaneo C, Marull J, Tello E. Landscape agroecology. The dysfunctions of industrial agriculture and the loss of the circular bioeconomy in the Barcelona region, 1956-2009. Sustainability 2018, 10: 4722.
8. Migliorini P, Gkisakis V, Gonzalez V, Raigón MD, Bàrberi P. Agroecology in Mediterranean Europe: genesis, state and perspectives. Sustainability 2018, 10: 2724.
9. Bàrberi P, Canali S, Ciaccia C, Colombo L, Migliorini P., 2017. Agroecologia e agricoltura biologica. In: Bioreport 2016. L'agricoltura biologica in Italia. Rete Rurale Nazionale 2014-2020, Roma, 101-113.
10. Darnhofer I, Lindenthal T, Bartel-Kratochvil R, Zollitsch W. Conventionalisation of organic farming practices: from structural criteria towards an assessment based on organic principles. A review. Agron. Sustain. Dev. 2010, 30: 67-81.
11. Smith-Spangler C, Brandeau ML, Hunter GE, Bavinger JC, Pearson M, Eschbach PJ et al. Are organic foods safer or healthier than conventional alternatives? A systematic review. Ann. Intern. Med. 2012, 157: 348-366.
12. Brantsæter AL, Ydersbond TA, Hoppin JA, Haugen M, Meltzer HM. Organic food in the diet: exposure and health implications. Annu. Rev. Public Health 2017, 38:295-313.
13. Hyland C, Bradman A, Gerona R, Patton S, Zakharevich I, Gunier RB et al. Organic diet intervention significantly reduces urinary pesticide levels in U.S. children and adults. Environ. Res. 2019, 171: 568-575.
14. Jones MS, Fu Z, Reganold JP, Karp DS, Besser TE, Tylianakis JM et al. Organic farming promotes biotic resistance to foodborne human pathogens. J. Appl. Ecol. 2019, 56: 1117-1127.
15. Willett W, Rockström J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S et al. Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. Lancet 2019, Published online January 16, 2019, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31788-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31788-4).

## Esposizione residenziale a pesticidi e salute umana

*Residential exposure to pesticides and human health*

PATRIZIA GENTILINI

Oncoematologa,  
Comitato Scientifico  
ISDE ItaliaPer corrispondenza:  
patrizia.gentilini@villapacinotti.it**Riassunto**

In questo articolo si considera “esposizione residenziale” solo quella involontaria subita da coloro che vivono in prossimità di aree agricole intensamente coltivate in cui si fa grande uso di pesticidi. Solo una minima parte (2-3%) di quanto irrorato infatti raggiunge il bersaglio e tutto il resto si disperde nell’ambiente circostante, per il fenomeno della “deriva”, contaminando case, orti, scuole, asili etc. con cui vivai e aree agricole sempre più strettamente confinano. Frequentemente si originano conflitti sociali perché le persone che ivi risiedono non solo talvolta lamentano sintomi quali lacrimazione, bruciore a occhi e gola, difficoltà respiratorie, ma anche perché aumenta la consapevolezza circa i rischi per la salute che l’esposizione a piccole dosi e prolungata nel tempo (esposizione cronica) comporta. Obiettivo dell’articolo è prendere in rassegna la più recente letteratura sull’esposizione residenziale a pesticidi per quanto attiene i rischi per la salute sia degli adulti che dell’infanzia.

**Parole chiave:** pesticidi, esposizione residenziale, salute

**Abstract**

*In this article only the involuntary exposure suffered by those who live near intensely cultivated agricultural areas - where pesticides are heavily used - is considered “residential exposure”. Only a small part (2-3%) of sprayed pesticides reaches the target and all the rest is dispersed in the surrounding environment, because of “drift” phenomenon, and contaminates houses, gardens, schools, kindergartens etc. which agricultural areas are increasingly neighboring with. Social conflicts frequently arise because nearby resident people sometimes not only complain of symptoms such as watery*

*eyes, burning eyes and throat, breathing difficulties, but also because of increasing awareness about the health risks that exposure to small, prolonged in time doses (chronic exposure) involves. The aim of the article is to review the most recent literature on residential exposure to pesticides, with regard to health risks both in adults and children.*

**Keyword:** pesticides, residential exposure, health

**■ Introduzione**

Sotto il termine “pesticidi” rientrano i prodotti fitosanitari (Reg. CE 1107/2009) utilizzati in agricoltura per combattere insetti, funghi, batteri, virus, erbe infestanti - circa 400 sostanze per un totale di circa 130.000 tonnellate utilizzate ogni anno in Italia - ed i biocidi (Reg. UE 528/2012, Dir 98/8/CE) che hanno i più svariati vari impieghi (disinfettanti, preservanti, pesticidi per uso non agricolo, ecc.) e su cui purtroppo mancano informazioni attendibili circa quantità utilizzate e scenari d’uso. I pesticidi sono, secondo la definizione di ISPRA, “molecole di sintesi selezionate per combattere organismi nocivi e per questo generalmente pericolose per tutti gli organismi viventi”, per raggiungere lo scopo queste molecole sono infatti state progettate per interferire con funzioni essenziali quali: respirazione, produzione di energia, trasmissione nervosa, riproduzione etc. Queste funzioni sono tuttavia comuni alle varie forme di vita, in quanto selezionate durante l’intera evoluzione, per cui l’azione tossica va ben oltre il solo bersaglio cui sono indirizzati ed anche l’uomo ne è vittima involontaria. Le persone residenti in prossimità di aree agricole o vivai sono esposte particolarmente ed in maniera continuativa, a differenza degli utilizzatori che dispon-

gono di mezzi di protezione individuale e sono esposti solo per periodi limitati. Alcune di queste molecole sono la diretta discendenza di armi chimiche sintetizzate a scopo bellico: ad esempio la cloropicrina (autorizzata in deroga dal precedente governo come fumigante su fragole e pomodori) libera fosgene, gas utilizzato nella 1° guerra mondiale e gli insetticidi organofosforici, ancor oggi ampiamente utilizzati, altro non sono che i “gas nervini” impiegati durante il primo conflitto mondiale. E’ ormai acclarato che la “guerra” contro la Natura, per l’uso massivo di agrochimici iniziato con la “rivoluzione verde”, si sta ritorcendo contro noi stessi perché non solo l’esposizione acuta a pesticidi, ma anche quella cronica, molto più subdola e pervasiva, rappresenta ormai un problema di salute pubblica. Ampiamente documentati incrementi statisticamente significativi di patologie quali cancro, diabete, asma, bronchite cronica, broncopneumopatia cronica ostruttiva, Morbo di Parkinson, Alzheimer, malattie cardiovascolari, ipertensione, obesità, disfunzioni ormonali, riproduttive, insufficienza renale<sup>1</sup>.

Soprattutto preoccupanti sono le conseguenze per esposizione in utero, essendo la vulnerabilità degli organismi in accrescimento particolarmente elevata: eccessi di malformazioni, tumori infantili, deficit alla sfera cognitiva, comportamentale, sensoriale, motoria, fino alla diminuzione del Quoziente Intellettivo e all’autismo, sono ormai ampiamente dimostrati. Nelle valutazioni tossicologiche dei pesticidi si è inoltre trascurato il fondamentale ruolo sull’omeostasi dell’organismo svolto dal microbiota, primo bersaglio dell’azione tossica dei pesticidi. Già alcuni studi, sia di laboratorio che epidemiologici, dimostrano come livelli anche molto bassi di queste molecole alterino il microbiota, favorendo l’insorgenza di patologie cronicoinfiammatorie (obesità, resistenza all’insulina) o portino al prevalere di clostridi coinvolti nella genesi dell’autismo<sup>2,3</sup>.

### ■ Valutazione dell’esposizione

L’esposizione residenziale a pesticidi è stata valutata in vario modo nei diversi studi: in genere si tratta di studi caso controllo, in cui i casi della patologia sotto indagine vengono confrontati con soggetti sani di pari età e sesso (controlli). Sia i casi che i controlli vengono georeferenziati e l’esposizione residenziale a pesticidi viene valutata o in base alla distanza dell’abitazione dall’area agricola (distanze variabile da 100 – 500 metri fino a 8 km) o in base ai registri nazionali che riportano quantità sia in toto che delle singole sostanze utilizzate nell’area oggetto dell’indagine. Viene spesso utilizzato un gradiente di alta – media- bassa intensità agricola, in alcuni casi si è valutata anche la tossicità delle sostanze e si sono condotte indagini di biomonitoraggio. Alcuni studi poi sono condotti solo sulla popolazione esposta con esami di biomonitoraggio eseguiti a seconda della stagionalità. Uno studio condotto in Trentino su residenti in prossimità di meleti, ha dimostrato che in coincidenza dei trattamenti aumentano nelle urine i metaboliti dei pesticidi e ciò comporta disfunzioni mi-

tocondriali con formazione di specie reattive dell’ossigeno (ROS) e deficit nei meccanismi di riparo del DNA<sup>4</sup>.

### ■ Esposizione residenziale e rischi per gli adulti

L’utilizzo di glifosate entro 1 km dall’abitazione ha aumentato del 33% la mortalità precoce per M. di Parkinson in una indagine condotta nello stato di Washington. Incremento di Parkinson è emerso anche da uno studio condotto in Olanda per esposizione entro 100 metri dall’abitazione a 21 pesticidi, in particolare paraquat. Deterioramento cognitivo e mortalità sono stati indagati nella popolazione anziana messicana a Sacramento, riscontrando più rapido deterioramento cognitivo e più alto tasso di mortalità fra coloro che erano stati esposti nei 5 anni precedenti ad organofosforici<sup>5-7</sup>.

### ■ Esposizione residenziale e rischi l’infanzia

Più numerosi sono gli studi che hanno riguardato i rischi per la salute infantile in relazione all’esposizione residenziale a pesticidi, soprattutto indagata l’insorgenza di malformazioni congenite, esiti sulla salute riproduttiva, danni al neurosviluppo e cancro.

### ■ Malformazioni

Nella Carolina del Nord il rischio di ipospadia è risultata incrementato per esposizioni entro 500 metri dall’abitazione a 2,4 -D, paraquat e pendimethalin; i difetti del setto atriale sono risultati correlati ai livelli più elevati di: glifosato, cialotrina, S-metolacolor, mepiquat e pendimethalin con rischi variabili da + 22% a +35% per le esposizioni dal 50° al 90° percentile e da +72% a + 109% per le esposizioni > 90° percentile<sup>8</sup>.

Da uno studio condotto in Brasile tra il 2005 e il 2013 le malformazioni al Sistema Nervoso Centrale e al cuore erano incrementate rispettivamente del 100% e del 75% nelle aree con più alto consumo di pesticidi/ettaro e del 65% e 23% nelle aree con medio consumo<sup>9</sup>. Fra i 1149 nati in un distretto florovivaistico in Messico si è osservata una incidenza di malformazioni del 20%, rispetto al 6% osservato nel medesimo periodo fra i 5069 nati in area urbana; dagli Autori questo risultato viene attribuito all’uso dei pesticidi nell’area vivaistica<sup>10</sup>.

### ■ Esiti su salute riproduttiva

Uno studio condotto in Andalusia tra il 1998 e il 2005 ha preso in esame sia gli esiti avversi in gravidanza (aborto spontaneo, basso peso alla nascita) che le malformazioni urogenitali maschili. Complessivamente analizzati 45.050 casi e 950.620 controlli sani e tutte le patologie sono risultate aumentate in modo significativo nelle aree dove era più elevato il consumo di pesticidi con azione di interferenza endocrina<sup>11</sup>.

In una coorte di 71 donne gravide nello stato dell’Indiana in U.S.A. sono stati misurati i livelli di glifosate nelle urine e nell’acqua potabile; mentre nell’acqua non è mai stato rilevato il glifosato, il 93% delle gravide

aveva l'erbicida nelle urine oltre il limite di rilevabilità (0.1 ng/mL) con un valore medio di 3,40 ng / ml (intervallo 0,5-7,20 ng / ml). I livelli di glifosate più elevati erano presenti nelle donne che vivevano nelle aree rurali e sono risultati significativamente correlati con la riduzione della durata della gravidanza ( $r = - 0,28$ ,  $p = 0,02$ )<sup>12</sup>.

Da uno studio, condotto tra il 1997-2011 su oltre 500.000 nati a San Joaquin in California - area di attività agricola intensiva - è emerso che l'esposizione ai pesticidi aumenta gli esiti avversi alla nascita (basso peso, durata della gestazione, anomalie alla nascita) del 5-9% tra la popolazione esposta a quantità molto elevate di pesticidi. Gli Autori concludono che politiche volte a ridurre la distribuzione dei pesticidi in prossimità delle abitazioni potrebbero eliminare in gran parte gli esiti documentati dallo studio<sup>13</sup>.

### ■ **Danni cognitivi e al neurosviluppo**

Particolarmente pericolosa è l'esposizione ad insetticidi organofosforici, agenti in grado di contrastare l'acetilcolinesterasi, ma che a dosi molto basse - tali da non inibire l'enzima e ritenute quindi non tossiche - alterano l'espressione di centinaia di geni coinvolti nel neurosviluppo<sup>14</sup>. Dal mondo scientifico si richiede di bandire totalmente il clorpirifos, l'organofosforico più in uso, perché nessuna dose può essere ritenuta sicura per il normale sviluppo cerebrale nell'uomo<sup>15</sup>.

Per quanto riguarda l'autismo è stato di recente pubblicato un ampio studio caso-controllo condotto in California nel periodo 1998-2010; indagati 2961 casi di autismo e 29.610 controlli sani e calcolata l'esposizione prenatale a 11 pesticidi valutando la quantità dei singoli pesticidi utilizzati mensilmente entro 2 km dalla residenza materna. Emersi rischi statisticamente significativo di autismo variabili dal + 10% al +16% per esposizione a: glifosate clorpirifos, diazionon, malathion, avermectin e permetrina. In 445 casi di autismo associati a disabilità intellettuale i rischi sono risultati nettamente superiori: dal + 27% al + 46%<sup>16</sup>.

Uno studio condotto nella Salinas Valley in California su 238 coppie madre/bambino, ha stimato l'uso di pesticidi entro 1 km dalle residenze materne durante la gravidanza e ha valutato la relazione tra la vicinanza residenziale prenatale e sviluppo neurologico nei bambini all'età di 7 anni. Sono stati considerati cinque gruppi di pesticidi potenzialmente neurotossici (organofosforici, carbammati, piretroidi, neonicotinoidi e fungicidi a base di manganese) e cinque singoli organofosforici (acefate, clorpirifos, diazinon, malathion e ossidemeton-metile). Dallo studio è emersa una diminuzione di 2,2 punti nel QI su larga scala e 2,9 punti nella comprensione verbale per ogni aumento pari ad una deviazione standard nell'uso di organofosforici, valutati in base alla loro tossicità. Osservati decrementi simili nel QI su larga scala per ogni aumento pari alla deviazione standard nell'uso di due organofosforati (acefate e ossidemeton-metile) e di tre gruppi di pesticidi neurotossici (piretroidi, neonicotinoidi e fungicidi a base di manganese)<sup>17</sup>.

Sempre a Salinas è stata condotta un'indagine per valutare l'esposizione a fumiganti agricoli entro 3 - 5 - 8 km dalla residenza sia durante la gravidanza ( $n = 285$ ) che alla nascita ( $n = 255$ ) fino all'età di 7 anni. Emersa la diminuzione di 2,6 punti e 2,4 punti nel QI per ogni aumento rispettivamente di dieci volte del bromuro di metile e della cloropicrina entro 8 km dalle residenze del bambino dalla nascita ai 7 anni<sup>18</sup>. Uno studio orientale condotto nelle comunità agricole della Spagna sud Orientale ha indagato le prestazioni cognitive in relazione all'esposizione residenziale a pesticidi sia in epoca pre che post natale in 305 bambini di età 6-11 anni. L'esposizione sia pre che post natale è stata stimata con un indice GIS (Geographic Information System), integrando vari parametri (misurazione della distanza, serie temporali delle aree di coltura per comune e anno, mappe dell'uso del suolo) ed in ogni bambino misurati i metaboliti degli organofosforici (dialchilfosfati -DAP) nelle urine. Maggiori livelli urinari di DAP sono risultati associati a prestazioni peggiori nel QI e nella comprensione verbale, con effetti più rilevanti nei maschi che nelle femmine. L'aumento di 10 ettari/anno della superficie coltivata intorno alla residenza del bambino durante il periodo postnatale è risultata associata a una diminuzione del QI, della velocità di elaborazione e dei punteggi di comprensione verbale<sup>19</sup>.

### ■ **Cancro**

Un ampio studio condotto in Spagna su 3.350 casi di cancro infantile e 20.365 controlli sani ha analizzato la presenza e l'intensità della attività agricola entro un 1 km dalla residenza dei bambini. È emerso che tutte le tipologie di cancro infantile (tumori ematologici, neuroblastomi, sarcomi, tumori epatici e renali) sono risultati aumentati, spesso in modo statisticamente significativo e coerente con l'intensità dell'attività agricola. Gli Autori concludono che vivere in prossimità di aree agricole coltivate in modo intensivo rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di tumori nell'infanzia<sup>20</sup>.

Analoghi risultati erano emersi da uno studio ecologico condotto in U.S.A. in cui si era valutato il rischio di cancro in bambini di età inferiore ai 15 anni nel periodo 1995-2001 in relazione all'attività agricola circostante la residenza al momento della diagnosi. Particolarmente consistente l'incremento del rischio nelle contee con superficie dedicata all'agricoltura  $\geq 60\%$  del totale; in particolare incrementi di rischio in relazione all'intensità dell'attività agricola per: linfoma di Hodgkin e tumore di Wilms + 30%, carcinomi renali + 130%, tumori epatici + 70%, sarcoma di Ewing + 80%, rhabdomyosarcomi + 50%; carcinomi tiroidei + 80% e melanoma + 60%<sup>21</sup>. Per quanto riguarda i tumori cerebrali è stato condotto uno studio caso-controllo in Spagna prendendo in esame 714 casi di tumori cerebrali infantili (periodo 1996-2011) e 4284 controlli ed è stata valutata sia l'esposizione all'ambiente industriale e/o urbano che l'esposizione alle attività agricole rispetto agli indirizzi residenza dei bambini. Per l'attività agricola un aumento del 10% della superficie coltivata nel buffer di 1 km

attorno alla residenza implicava un aumento del 22% per la comparsa di tumori cerebrali<sup>22</sup>.

## ■ Conclusioni

Agricoltura, alimentazione, ambiente, salute, clima sono entità fra loro strettamente interconnesse e non è più possibile avere come obiettivo la sola produzione di cibo senza tener conto delle ricadute che ciò comporta sugli ecosistemi e sulla stessa salute umana. Quando, grazie a politiche lungimiranti, pericolose sostanze vengono messe al bando, i benefici sono rapidi: ad esempio tra il 2012 e il 2014, diciotto principi attivi (specie organofosforici) sono stati limitati o vietati in Israele e ciò ha comportato la riduzione di oltre 1/3 dei metaboliti di tali sostanze nelle urine di 273 delle gravide e di 107 nati indagati nel periodo 2012-2016<sup>23</sup>. Sono ormai indiscutibili anche vantaggi di una alimentazione biologica che riduce non solo il rischio di cancro<sup>24</sup> ma anche quello di malattie allergiche, obesità, antibiotico resistenza, inoltre protegge lo sviluppo cerebrale, riduce la presenza di cadmio e presenta migliori profili nutrizionali<sup>25</sup>. L'argomento è talmente importante che un recente lavoro di Lancet<sup>26</sup> afferma, fra l'altro, che la produzione alimentare globale è la più grande pressione causata dagli esseri umani sulla Terra, minacciando gli ecosistemi e la stabilità del sistema terrestre e che la produzione alimentare sostenibile deve salvaguardare biodiversità, fertilità dei suoli e ridurre l'uso di acqua; sollecita l'adozione di pratiche agricole che spostino l'agricoltura da fonte di produzione di gas climalteranti – come è attualmente – alla loro riduzione. La strada da seguire per cambiare rotta è ormai ben nota: i criteri da adottare vanno sotto il nome di "Agroecologia" e sono ribaditi anche dall'ultimo Rapporto della FAO; l'agricoltura da principale responsabile dei grandi problemi dei giorni nostri, può essere anche la chiave di volta per la loro soluzione, ma solo se torna ad essere un'agricoltura che rinuncia alla chimica, alla sistematica distruzione delle altre forme di vita e produce finalmente un cibo che dà salute alle persone senza avvelenare l'ambiente, ma neppure chi la pratica e chi vive vicino a dove si coltiva.

## Bibliografia

1. Mostafalou S., Abdollahi M Pesticides: an update of human exposure and toxicity Archives of Toxicology 2017 91:549–599
2. Liang Y, , Zhan J, Liu D, Luo M, Han J, Liu X, Liu C, Cheng Z, Zhou Z, Wang P Organophosphorus pesticide chlorpyrifos intake promotes obesity and insulin resistance through impacting gut and gut microbiota Microbiome. 2019 Feb 11;7(1):19.
3. Argou-Cardozo F, Zeidán-Chuliá Clostridium Bacteria and Autism Spectrum Conditions: A Systematic Review and Hypothetical Contribution of Environmental Glyphosate Levels Med Sci (Basel). 2018 Apr 4;6(2).
4. 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 Apr;33(4):476-487.
5. Caballero M, Amiri S, Denney JT, Monsivais P, Hystad P, Amram O Estimated Residential Exposure to Agricultural Chemicals and Premature Mortality by Parkinson's Disease in Washington State Int J Environ Res Public Health. 2018 Dec 16;15(12).
6. Brouwer M, Huss A, van der Mark M, Nijssen PCG, Mulleners WM, Sas AMG, van Laar T, de Snoo GR, Kromhout H, Vermeulen RCH Environmental exposure to pesticides and the risk of Parkinson's disease in the Netherlands. Environ Int. 2017 Oct;107:100-110
7. Paul KC, Ling C, Lee A, To TM, Cockburn M, Haan M, Ritz B Cognitive decline, mortality, and organophosphorus exposure in aging Mexican Americans. Environ Res. 2018 Jan;160:132-139.
8. Rappazzo KM, Warren JL, Davalos AD, Meyer RE, Sanders AP, Brownstein NC, Luben TJ Maternal residential exposure to specific agricultural pesticide active ingredients and birth defects in a 2003-2005 North Carolina birth cohort. Birth Defects Res. 2019 Apr 1;111(6):312-323.
9. Froes Asmus CIR, Camara VM, Raggio R, Landrigan PJ, Claudio L. Positive correlation between pesticide sales and central nervous system and cardiovascular congenital abnormalities in Brazil. Jnt J Environ Health Res. 2017 Oct;27(5):420-426
10. Castillo-Cadena J, Mejia-Sanchez F, López-Arriaga JA. Congenital malformations according to etiology in newborns from the floricultural zone of Mexico state. Environ Sci Pollut Res Int. 2017 Mar;24(8):7662-7667.
11. García J, Ventura MI, Requena M, Hernández AF, Parrón T, Alarcón R Association of reproductive disorders and male congenital anomalies with environmental exposure to endocrine active pesticides. Reprod Toxicol. 2017 Aug;71:95-100.
12. Parvez S, Gerona RR, Proctor C, Friesen M, Ashby JL, Reiter JL, Lui Z, Winchester PD. Glyphosate exposure in pregnancy and shortened gestational length: a prospective Indiana birth cohort study Environ Health. 2018 Mar 9;17(1):23.
13. Larsen AE, Gaines SD, Deschênes O Agricultural pesticide use and adverse birth outcomes in the San Joaquin Valley of California Nat Commun. 2017 Aug 29;8(1):302.
14. Slotkin TA, Seidler FJ Comparative developmental neurotoxicity of organophosphates in vivo: transcriptional responses of pathways for brain cell development, cell signaling, cytotoxicity and neurotransmitter systems. Brain Res Bull. 2007 May 30;72(4-6):232-74. Epub 2007 Jan 25
15. Organophosphate exposures during pregnancy and child neurodevelopment: Recommendations for essential policy reforms. PLoS Med. 2018 Oct 24;15(10):e1002671
16. Ondine S Chenxiao L, Xin C Myles C, Andrew S P Fei Y, 30894343 Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study BMJ. 2019; 364: l962.
17. Gunier RB, Bradman A, Harley KG, Kogut K, Eskenazi B Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticide Use and IQ in 7-Year-Old Children Environ Health Perspect. 2017 May 25;125(5):057002.
18. Gunier RB, Bradman A, Castorina R, Holland NT, Avery D, Harley KG, Eskenazi B. Residential proximity to agricultural fumigant use and IQ, attention and hyperactivity in 7-year old children. Environ Res. 2017 Oct;158:358-365.
19. González-Alzaga B, Hernández AF, Rodríguez-Barranco M, Gómez I, Aguilar-Garduño C, López-Flores I Parrón T, Lacasaña M Pre- and postnatal exposures to pesticides and neurodevelopmental effects in children living in agricultural communities from South-Eastern Spain. Environ Int. 2015 Dec;85:229-37.
20. Gómez-Barroso D, García-Pérez J López-Abente G, Tamayo-Uria I, Morales-Piga A, Pardo Romaguera E, Ramis R Agricultural crop exposure and risk of childhood cancer: new findings from a case-control study in Spain. Int J Health Geogr. 2016 May 31;15(1):18.
21. Carozza SE, Bo L, Kai E, Ryan W Risk of Childhood Cancers Associated with Residence in Agriculturally Intense Areas in the United States Environ Health Perspect 2008 Apr; 116(4): 559–565.
22. Ramis R, Tamayo-Uria I, Gómez-Barroso D, López-Abente G, Morales-Piga A, Pardo Romaguera E, Aragonés N, García-Pérez J, Collection 2017. Risk factors for central nervous system tumors in children: New findings from a case-control study. PLoS One. 2017 Feb 17;12(2):
23. Ein-Mor E, Ergaz-Shaltiel Z, Berman T, Göen T, Natsheh J, Ben-Chetrit A, Haimov-Kochman R, Calderon-Margalit R Decreasing urinary organophosphate pesticide metabolites among pregnant women and their offspring in Jerusalem: Impact of regulatory restrictions on agricultural organophosphate pesticides use? Int J Hyg Environ Health. 2018 Jun;221(5):775-781.

24. Baudry J, Assmann KE, Touvier M, Allès B, Seconda L, Latino-Martel P, Ezzedine K, Galan P, Hercberg S, Lairon D, Kesse-Guyot E Association of Frequency of Organic Food Consumption With Cancer Risk: Findings From the NutriNet-Santé Prospective Cohort Study. *JAMA Intern Med.* 2018 Dec 1;178(12):1597-1606.
25. [http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2016/581922/EPRS\\_STU%282016%29581922\\_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2016/581922/EPRS_STU%282016%29581922_EN.pdf)
26. Food in the Anthropocene: the Eat – Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems The Lancet Commissions 2019: 393; 447-92

## Fattori ambientali e salute riproduttiva

### *Environmental factors and reproductive health*

FABIANA MANSERVISI\*\*,  
FIORELLA BELPOGGI\*

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

Per corrispondenza: manservisif@ramazzini.it

#### **Riassunto**

Dagli anni del dopoguerra ad oggi, lo sfruttamento incondizionato delle risorse ambientali, il rilascio di sostanze xenobiotiche in natura e lo sviluppo delle attività umane, sono fortemente incrementati, con conseguenti ripercussioni sul delicato equilibrio tra ambiente e salute. Oggi l'inquinamento è un fenomeno diffuso, non solo limitato agli ambienti di lavoro e alle esposizioni professionali. Il nuovo paradigma della tossicologia nel XXI secolo si basa sull'analisi delle esposizioni a basse dosi di contaminanti ambientali in relazione all'insorgenza non solo di patologie neoplastiche, ma anche di patologie cronico-degenerative in rapido aumento. Come confermato dagli studi sperimentali dell'Istituto Ramazzini (IR), esistono periodi di vulnerabilità biologica durante la vita intra-uterina, in fase pre-puberale e durante la pubertà che influenzano lo stato di salute in età adulta. In particolare, l'esposizione durante lo sviluppo a sostanze chimi-

che alterano il sistema endocrino (come ftalati e fenoli) può determinare alterazioni indotte da tali sostanze tossiche nello sviluppo della ghiandola mammaria, che potrebbero indurre alterazioni della morfologia e contribuire alla patogenesi dei tumori mammari e ad altri danni come la compromissione dell'allattamento. Lo studio pilota del RI relativo all'erbicida Glifosato e al relativo formulato commerciale Roundup (Glyphosate based herbicides- GBHs), dimostra che l'esposizione a GBHs ad un livello di dose considerato "sicuro", dal periodo prenatale all'età adulta, induce effetti endocrini e altera i parametri dello sviluppo riproduttivo in ratti Sprague-Dawley maschi e femmine (aumento della distanza ano-genitale, ritardo del primo estro, aumento del testosterone). In generale, i dati dell'IR suggeriscono che modelli animali uomo-equivalenti e studi sperimentali ben progettati possono identificare nuovi biomarcatori di risposta precoce, fornendo così una base per

esposizioni di interventi basati sull'evidenza.

### Abstract

*From the post-war years to the present, the unconditional exploitation of environmental resources, the release of xenobiotic substances in nature and the development of human activities, have been strongly increased with repercussions on the delicate balance between environment and health. Today, the pollution is an ubiquitous and widespread phenomenon, not only limited to working environments and occupational exposures. The new paradigm of Toxicology in the 21st century is based on the analysis of exposures at low doses of environmental contaminants in relation to the onset not only of neoplastic pathologies, but also of rapidly increasing chronic-degenerative pathologies. As confirmed by the Ramazzini Institute (RI) bioassays, there exists periods of vulnerability during in utero life, pre-puberty and puberty that influence later life outcomes. Particularly, developmental-stage exposure to endocrine disrupting chemicals (such as phthalates and phenols) is an important determinant of toxicant-induced changes in mammary gland development, which could lead to abnormal morphology and contributes to the pathogenesis of mammary tumors as well as to other breast health outcomes, such as impaired lactation. The RI's pilot study on the herbicide Glyphate and its commercial formulation Roundup (Glyphosate based herbicides- GBHs) demonstrates that the exposure to GBHs at a dose level considered as "safe", from prenatal period to adulthood, induced endocrine effects and altered reproductive developmental parameters in male and female Sprague-Dawley rats (increased ano-genital, delay of first estrous, increased testosterone). Taken together, the RI's data suggest that human-equivalent animal models and well-designed experimental bioassays might identify new biomarkers of early response, thus providing a basis for evidence-based interventions exposures.*

### ■ Nuove frontiere nella tossicologia del XXI secolo

Dagli anni del dopoguerra ad oggi il tema del rapporto tra uomo e ambiente è divenuto un nodo fondamentale con cui confrontarsi. Lo sfruttamento incondizionato delle risorse ambientali, l'immissione di sostanze xenobiotiche in natura e l'inquinamento conseguente allo sviluppo delle attività umane, hanno determinato pesanti ripercussioni sull'ambiente compromettendo il delicato equilibrio tra ambiente e salute. Oggi l'inquinamento è un fenomeno ubiquitario e capillare, non più limitato esclusivamente agli ambienti lavorativi e alle esposizioni occupazionali. Numerosi agenti fisici, chimici e biologici persistono nell'ambiente, si bioaccumulano negli esseri umani e causano trasformazioni genomiche che interessano l'intera popolazione umana e l'intera eco/biosfera. Il nuovo paradigma della tossicologia del XXI secolo è basato sull'analisi delle esposizioni a basse dosi di contaminanti ambientali in relazione all'insorgenza non solo delle patologie neoplastiche,

ma anche di patologie cronico-degenerative in rapido aumento (infertilità, diabete, malattie endocrine, ecc., fino al cancro). Il nuovo modello proposto dalla tossicologia ambientale si basa sull'implementazione di tecniche fini come la biologia molecolare e il biomonitoraggio clinico degli animali sperimentali durante il decorso sperimentale, in modo da identificare biomarker espositivi specifici su cui basare azioni di prevenzione primaria e secondaria.

### ■ Il contributo dell'Istituto Ramazzini nello studio e nel controllo dei disordini dello sviluppo e riproduttivi

Da circa 40 anni, l'Istituto Ramazzini (IR) si occupa dello studio di sostanze chimiche e agenti fisici diffusi nel nostro ambiente di vita e di lavoro, il più delle volte non adeguatamente studiati per i loro effetti sulla salute. I risultati delle ricerche dell'IR si sono confermati predittivi anche con decenni di anticipo sui rischi per l'uomo e hanno costituito la base per importanti processi regolatori in Europa e nel mondo. Negli ultimi anni, uno dei filoni di ricerca dell'IR sui contaminanti ambientali diffusi, si è concentrato sugli interferenti endocrini (IE) quali ftalati e fenoli e sui pesticidi. Gli studi sperimentali condotti presso l'IR sono stati recentemente implementati introducendo l'analisi e la misurazione di numerosi parametri clinici endocrino-correlati al fine di esplorare possibili effetti delle sostanze testate a livello di tossicità dello sviluppo e riproduttiva. Esempi di tali parametri monitorati negli animali sperimentali sono: distanza ano-genitale (AGD), apertura vaginale e separazione del balano dal prepuzio (indici di avvenuto sviluppo sessuale), primo estro (menarca), analisi spermatiche (numerosità, vitalità, morfologia, aneuploidia), whole-mount delle ghiandole mammarie (tecnica per valutare l'istomorfometria dello sviluppo della ghiandola mammaria nella finestra peri-puberale). Alterazioni di tali marker clinici e istologici negli animali trattati rispetto al gruppo di controllo sono indicativi di processi biologici che possono indurre effetti avversi (Adverse Outcome Pathways - AOP) sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e sono considerati elementi centrali di riferimento dall'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico/ OCSE per il supporto della valutazione del rischio chimico basato su conoscenze meccanicistiche<sup>1</sup>.

Esempi di studi di tossicologia dello sviluppo e riproduttiva condotti presso l'IR riguardano: 1) l'esposizione a ftalati e fenoli di ratti Sprague-Dawley in finestre di vulnerabilità biologica per lo sviluppo della ghiandola mammaria e 2) l'esposizione all'erbicida Glifosato e al suo formulato commerciale Roundup® dalla vita uterina fino all'età adulta.

- **Il progetto dell'Istituto Ramazzini su ftalati e fenoli in collaborazione con il Mount Sinai School of Medicine (NY)**

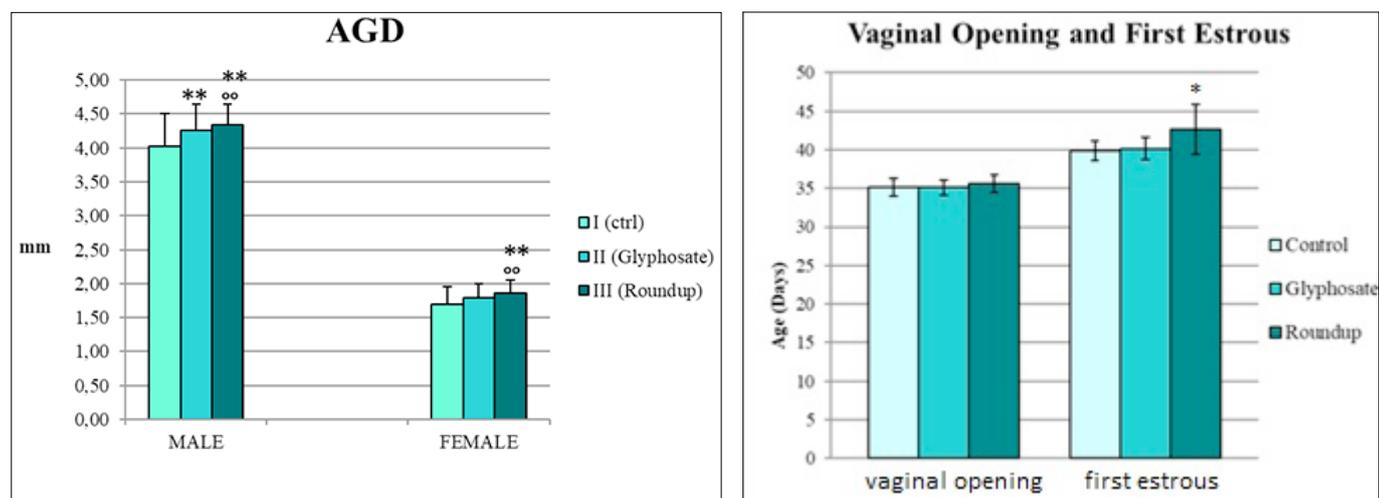
Lo studio degli Interferenti Endocrini (IE) da parte dell'I-

stituto Ramazzini è iniziato nel 2012 grazie all'autorevole collaborazione con il Mount Sinai School of Medicine (USA). Il progetto nasce da un precedente studio epidemiologico condotto a New York (Long Island Breast Cancer Study-LIBCSP) relativo a più di 1.500 donne con diagnosi di cancro mammario, monitorate per una decina di anni con analisi biologiche e questionari informativi relativamente al loro stile di vita. Tale studio, ha rilevato un aumento di cancro mammario nelle donne in relazione all'esposizione ad alcune sostanze classificate tra gli IE. In particolare, tre composti appartenenti alla categoria degli ftalati e dei fenoli, sono risultati presenti nelle urine delle donne con diagnosi di carcinoma mammario in concentrazioni elevate rispetto alla popolazione sana. I composti testati nello studio sono: Metilparabene, Triclosan e Dietilftalato. La sperimentazione animale, condotta e conclusa nel Centro di Ricerca Cesare Maltoni (CRCCM) dell'IR, ha valutato in particolare a quali stadi dell'età evolutiva (fetale, neonatale, pre-puberale, puberale, età adulta) i tre composti selezionati agiscono maggiormente nel determinare modificazioni a livello della struttura della ghiandola mammaria, ovvero quali siano per le diverse esposizioni le finestre di suscettibilità maggiormente a rischio per il cancro mammario. Mediante il nostro modello in vivo uomo-equivalente sono state riscontrate alterazioni istologiche della ghiandola mammaria, in combinazione ad alterazioni a livello genico. Tali variazioni dipendono dalla finestra di trattamento. I risultati ottenuti evidenziano periodi critici dello sviluppo della ghiandola mammaria che possono conferire accresciuta sensibilità agli insulti ambientali, con potenziali effetti sulla salute tra cui un aumento della predisposizione al cancro al seno. In particolare, nelle ghiandole mammarie delle madri in allattamento e trattate con IE è stata evidenziata un minore presenza di dotti secernenti con conseguente minore produzione di latte. Ciò ha causato

un incremento significativo della mortalità nelle nidiate dei gruppi trattati<sup>2</sup>.

- **Studio pilota sugli effetti del Glifosato e del formulato commerciale Roundup®**

Il Glifosato rappresenta uno degli erbicidi più utilizzati a livello mondiale, ed è oggetto ancor oggi di un ampio dibattito scientifico e politico in merito alla potenziale cancerogenicità della sostanza attiva stessa e/o dei formulati commerciali che la contengono (come il Roundup®). L'IR ha condotto uno studio "pilota" indipendente, propedeutico allo studio integrato a lungo termine, finalizzato ad ottenere informazioni generali relative alla possibile tossicità del Glifosato e del formulato Roundup® in diversi periodi della vita (neonatale, infanzia e adolescenza), e soprattutto ad identificare possibili biomarkers espositivi. Glifosato e Roundup® sono stati testati su ratti Sprague-Dawley entrambi ad una sola dose, corrispondente alla dose giornaliera ammissibile di Glifosato attualmente consentita negli Stati Uniti (Acceptable Daily Intake- ADI USA) pari a 1,75 mg/Kg/bw. I risultati dello studio mostrano come il Glifosato e soprattutto il Roundup®, anche a dosi ritenute sicure (ADI USA) e per un periodo espositivo relativamente breve, possano alterare alcuni parametri biologici di rilievo che riguardano marker correlati allo sviluppo sessuale, alla genotossicità e alla alterazione della microflora intestinale. L'esposizione a Glifosato e Roundup® è stata associata ad alcuni effetti androgeno-simili, incluso un aumento statisticamente significativo dell'AGD, sia nei maschi sia nelle femmine, oltre ad un ritardo nel primo estro (Fig. 1) ed un aumento del testosterone nelle femmine<sup>3</sup>. La distanza ano-genitale, ovvero la misurazione della distanza tra l'ano e i genitali, è un marcatore anatomico che riflette l'azione androgenica durante la formazione del sistema riproduttivo in utero. L'AGD è approssimativamente



**Figura 1:** Aumento della distanza ano-genitale e ritardo del primo estro negli animali sperimentali trattati con Glifosato e Roundup rispetto al gruppo di controllo.

Analisi eseguite considerando il peso corporeo dell'animale al momento della misurazione dell'AGD, dell'apertura vaginale e del primo estro. \*\*: Statisticamente significativo ( $p < 0.01$ ) con regressione lineare multivariata. \*: Statisticamente significativo ( $p < 0.05$ ). °°: Statisticamente significativo ( $p < 0.01$ ) con regressione lineare multivariata e considerando la nidiate con effetto random.

il doppio della lunghezza nel maschio rispetto ai neonati di sesso femminile. Tale dimorfismo sessuale è presente sia nell'uomo che nei roditori ed è una conseguenza della differenziazione dimorfica guidata dagli androgeni dei due sessi. È stato dimostrato che l'AGD e le dimensioni degli organi riproduttivi maschili sono determinati dagli androgeni durante un preciso periodo dello sviluppo embrionale, denominato "finestra di programmazione della mascolinizzazione" (masculinization programming window - MPW), che si verifica durante i giorni di gestazione 15-18 nei ratti e tra le settimane 8-14 di gestazione nell'uomo<sup>4</sup>. Molti prodotti chimici e farmaceutici industriali possono sbilanciare la produzione di androgeni durante la MPW causando effetti riproduttivi avversi nei ratti sperimentali e nell'uomo. L'AGD, rappresenta un valido parametro di rivelazione dell'esposizione androgenica durante la vita fetale, indice di precoce alterazione della funzionalità testicolare. L'accorciamento della distanza ano-genitale esprimerebbe una ridotta attività degli ormoni testicolari in fase embrionale e durante lo sviluppo adolescenziale<sup>5</sup>. Al contrario, un'esposizione prenatale ad androgeni può indurre, come nel caso del esperimento pilota sul Glifosato e Roundup®, un incremento della distanza anogenitale che può tradursi in effetti avversi quali ritardo del primo estro, incremento dei follicoli ovarici e dei livelli sierici di testosterone (sindrome dell'ovaio policistico)<sup>6</sup>, virilizzazione del tratto uro-genitale. L'IR sta pianificando uno studio integrato a lungo termine che verrà condotto nei prossimi 5 anni, nel quale verrà utilizzato il medesimo modello sperimentale uomo-equivalente, sia per i livelli di dose di Glifosato e Roundup® somministrati, che per la durata dell'esposizione. L'idea è quella di effettuare un unico studio, utilizzando tutti gli animali di una stessa generazione, valutando contemporaneamente i parametri di rilievo relativi alla tossicità sub-cronica, cronica e alla cancerogenesi (OECD TG 453), la tossicità dello sviluppo e riproduttiva ed eventuali effetti neurotossici (OECD TG 443), integrando diverse linee guida OECD. Il vantaggio maggiore è la possibilità di comparare i risultati dei diversi bracci di studio a breve termine con le evidenze a lungo termine. Si potrà infatti verificare se alterazioni dei diversi parametri esaminati nella prima parte della vita corrispondano poi a patologie degenerative, neoplastiche e non, nell'ultimo periodo della vita<sup>7</sup>.

## ■ Conclusioni

In generale, l'esposizione ambientale a sostanze chimiche nelle fasi della vita più delicate come lo sviluppo intrauterino, l'infanzia e l'adolescenza, in cui l'organismo è in continuo cambiamento, possono determinare non solo infertilità nella vita adulta ma anche essere la causa di alcune patologie andrologiche e ginecologiche, come anche di alcuni tumori e malformazioni del sistema riproduttivo. L'esposizione costante e prolungata nel tempo, anche al di sotto della dose tossica riconosciuta, durante le fasi critiche dello sviluppo dell'or-

ganismo, può provocare interferenze sul sistema endocrino e riproduttivo. L'attuazione di misure preventive oltre che un controllo periodico della fertilità risultano dunque di primaria importanza, non solo per proteggere la salute riproduttiva, ma anche per comprendere il ruolo dell'ambiente nello sviluppo di importanti patologie dell'adulto e dei bambini, potendo così prevenirle.

## Bibliografia

1. OECD (2018), Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption, OECD Series on Testing and Assessment, No. 150, OECD Publishing, Paris, McIntyre, B.S., Barlow, N.J., Foster, P.M.D., 2001. Androgen-mediated development in male rat offspring exposed to flutamide in utero: permanence and correlation of early postnatal changes in anogenital distance and nipple retention with malformations in androgen-dependent tissues. *Toxicol. Sci.* 249, 236-249.
2. Manservigi F, Gopalakrishnan K; Tibaldi E, Hysi A; Iezzi M; Lambertini L; Teitelbaum S; Chen J; Belpoggi F. Effect of maternal exposure to endocrine disrupting chemicals on reproduction and mammary gland development in female sprague-dawley rats. *Reproductive Toxicology*, 2015 Jul;54:110-9.
3. Manservigi F, Lesseur C, Panzacchi S, Mandrioli D, Falcioni L, Bua L, Manservigi M, Spinaci M, Galeati G, Mantovani A, Lorenzetti S, Miglio R, Andrade AM, Kristensen DM, Perry MJ, Swan SH, Chen J, Belpoggi F. The Ramazzini Institute 13-week pilot study glyphosate-based herbicides administered at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats: effects on development and endocrine system. *Environ Health*. 2019 Mar 12;18(1):15.
4. Welsh M, Suzuki H, Yamada G. The masculinization programming window. *Endocr Dev*. 2014;27:17-27.
5. Schwartz, CL., Christiansen, S., Vinggaard, AM., Axelstad, M., Hass, U., Svigen, T. Anogenital distance as a toxicological or clinical marker for fetal androgen action and risk for reproductive disorders. *Archives of Toxicology*. February 2019, Volume 93, Issue 2, pp 253-272.
6. Mendiola J, Roca M, Mínguez-Alarcón L, Mira-Escolano MP, López-Espín JJ, Barrett ES, Swan SH, Torres-Cantero AM. Anogenital distance is related to ovarian follicular number in young Spanish women: a cross-sectional study. *Environ Health*. 2012 Dec 8;11:90.
7. Manservigi F; Babot Marquillas C; Buscaroli A; Huff J; Lauriola M; Mandrioli D; Manservigi M; Panzacchi S; Silbergeld EK; Belpoggi F. An integrated experimental design for the assessment of multiple toxicological endpoints in rat bioassays. *Environ Health Perspect*. 2017 Mar; 125(3): 289-295.

## Dogmi e illusioni della scienza in medicina: riallineare scienza e umanesimo

### *Dogmas and illusions of science in medicine: realigning science and humanism*

**ANTONIO BONALDI**  
Medico, Presidente di Slow Medicine

Per corrispondenza:  
abonaldi@libero.it

Scienza e tecnologia emanano un fascino irresistibile, dato che proprio ai loro brillanti successi dobbiamo gran parte di ciò che rende piacevoli le nostre vite. È comprensibile quindi che il recente invito rivolto alle forze politiche per sottoscrivere un Patto trasversale per la scienza<sup>1</sup> abbia immediatamente ottenuto ampi consensi. Difendere la scienza è un dovere di tutti, un segno di lungimiranza, acume e progresso e anche chi di scienza non se ne è mai occupato trova giusto mobilitarsi per un obiettivo così nobile e universale. Ma da quali minacce si deve difendere la scienza, chi la deve difendere e quali sono i suoi nemici?

A partire dal documento elaborato a questo riguardo dalla Rete Sostenibilità e Salute<sup>2</sup>, ecco alcune ulteriori riflessioni.

#### ■ **Scienza, verità, dubbio e incertezza**

I più grandi nemici della scienza sono coloro che si ritengono in possesso delle verità! Quasi nulla di ciò che nel corso della storia è stato vero è tuttora valido. Il sole non gira intorno alla terra e la terra non è al centro dell'universo; la materia non è solida e gli atomi non sono dei piccoli sistemi solari; il tempo è inscindibile dallo spazio e non scorre sempre allo stesso modo; la vita non si genera spontaneamente e l'uomo non è stato creato come tale. Insomma, il cammino della conoscenza è costellato di verità che si ritenevano tanto fondate e sicure da doversi difendere dalle false credenze e dagli impostori con interdizioni, divieti e finanche tremendi castighi. Quante verità si sono dissolte con le fiamme purificatrici che si innalzavano dai roghi di streghe, maghi, eretici e falsi profeti!

L'illusione di possedere la verità assoluta è un'idea affascinante, ma si addice

alle fedi e alle ideologie, non alla scienza. Mettere in dubbio verità consolidate non è un atteggiamento antiscientifico, al contrario, secondo Popper, il criterio dello stato scientifico di una teoria è proprio la sua falsificabilità<sup>3</sup>. La scienza, infatti, procede per prove ed errori e si avvale del libero esercizio della critica. Certo, chi dubita ha l'onere della prova ma ciascuno deve essere libero di formulare nuovi quesiti, proporre nuovi ambiti di indagine, ipotizzare nuove spiegazioni, proporre nuove teorie, anche al di fuori delle concezioni prevalenti, in uno spirito aperto e costruttivo di cui la politica deve farsi garante. D'altra parte Kuhn<sup>4</sup> ci insegna che normalmente gli scienziati lavorano per anni o addirittura per secoli utilizzando concetti, idee e pratiche che appartengono al paradigma di riferimento entro i cui confini cercano di risolvere i problemi. Solo avventurandosi al di fuori di questa struttura concettuale si può giungere ad un punto in cui le scoperte non si conciliano più con i concetti in uso, tanto da richiedere un cambio di paradigma, come è avvenuto per la rivoluzione copernicana, la relatività, la fisica quantistica e l'approccio sistemico.

Intendiamoci, questo modo di procedere non è il lasciapassare per parolai e furbacchioni. Ciascuno è libero di pensare quel che gli pare ma non tutto ciò che viene proposto ha il medesimo valore. Occorre stare in guardia, perché il mondo della medicina è affollato di abili truffatori che facendo leva sulle disgrazie, le speranze e l'ingenuità della gente, sono disposti a vendere qualsiasi cura, dalle più fantasiose fino a quelle ammantate di scienza e di tecnologia, ma tutte accomunate dal medesimo fine: vendere speranza e fare soldi!

Il metodo scientifico, almeno per oggi, sembra essere il modo migliore per indagare alcuni aspetti della realtà (non

tutti), ma nei confronti della scienza è bene assumere un atteggiamento di umiltà, di confronto, d'imparzialità e di autonomia, ben sapendo che non esiste la verità assoluta e che l'evoluzione del sapere è la principale garanzia della sua affidabilità.

### ■ Scienza e umanesimo

La scienza ci dice come è fatto il mondo e come funziona, ci insegna a misurare e a contare ma non tutto ciò che ha valore per la vita riguarda la scienza e può essere indagato con il metodo scientifico. Le emozioni, la paura, l'amore, la gioia, i valori, l'etica, le espressioni artistiche, non appartengano alla scienza, ma sono cose reali che possono salvarci o rovinarci la vita. Se una cosa non è scientifica, se non può essere verificata tramite l'osservazione, non significa che sia inutile, o stupida o sbagliata<sup>5</sup>. La cultura umanistica attraverso la filosofia, la letteratura e le varie forme di espressioni artistiche ci aiuta a capire l'uomo e ci fa apprezzare una dimensione della vita che non è contrapposta ma complementare a quella scientifica. Scienza e umanesimo sono due aspetti inscindibili della realtà.

Se le decisioni dipendessero solo dalla scienza e dalla tecnologia sarebbe la fine della medicina la cui essenza emerge dall'interazione tra due forme ugualmente importanti di conoscenza. Da una parte il regno della scienza, della razionalità e della tecnologia. Quello che indaga le cellule, gli organi e gli apparati, secondo un approccio lineare di causa ed effetto, che si avvale di numeri, medie e statistiche. Dall'altra il sapere che sgorga dalla vita, in cui si combinano esperienze, valori, sentimenti, emozioni di cui solo la singola persona può disporre e che si alimenta di parole, racconti, fattori psicologici, spirituali e sociali.

La scienza ci spiega come funzionano le cose e ci aiuta a fare previsioni ma non si pone giudizi di valore. Così i professionisti della salute aiutano le persone a capire di cosa soffrono, a vagliare le cure disponibili, a quantificare i rischi e i benefici associati alle diverse alternative ma non possono decidere per loro. Le scelte, infatti, dipendono da fattori personali, in particolare quando si confrontano opzioni molto diverse, come per esempio: i rischi associati ad un intervento chirurgico verso il mantenimento di una disabilità; il prolungamento della vita a discapito della sua qualità (procrastinare la morte non è sempre auspicabile); la rinuncia a ciò che rende la vita piacevole per motivi legati alla sicurezza, soprattutto negli anziani.

### ■ Scienza e medicina

La maggior parte delle persone ritiene che la medicina sia una scienza e che insieme alla tecnologia sia in grado di riconoscere e risolvere con sicurezza la maggior parte dei problemi di salute. Questa visione della realtà è basata su fatti o su opinioni? Cosa c'è di vero? Vediamo qualche dato.

Il Clinical Evidence Handbook, il prestigioso testo della Cochrane Collaboration che raccoglie le sintesi delle migliori conoscenze scientifiche, ci informa che solo

l'11% di oltre tremila prestazioni cliniche di uso corrente si fonda su chiare prove di efficacia<sup>6</sup>. Secondo UPTodate, un altro dei più accreditati database di medicina, due terzi delle 9.400 raccomandazioni che contiene sono poco consistenti sul piano scientifico e poco adatte ad essere utilizzate in modo standardizzato<sup>7</sup>.

Con questo non voglio sostenere che la medicina sia inutile. La medicina ha conseguito risultati straordinari di cui nessuno può dubitare e i servizi sanitari hanno contribuito a migliorare la qualità della vita e a prolungare l'esistenza. Tuttavia, l'eccessiva fiducia riposta nella scienza e nella tecnologia ha finito per concentrare tutta l'attenzione su cellule, organi e parametri biologici, allontanando il medico dalla persona e a volte le persone dalla medicina.

In medicina non basta applicare le migliori conoscenze scientifiche, occorre essere preparati ad affrontare l'incertezza e a riconoscere i limiti del nostro sapere, soprattutto quando si affrontano argomenti eterogenei e complessi e quando la scienza non ci viene in aiuto. Attenersi alle conoscenze scientifiche, quando ci sono, è di certo la cosa più sensata, ma spesso non è sufficiente occorre essere preparati a gestire anche ciò per cui la scienza è impotente, bisogna conoscere la persona, comunicare, infondere speranza e instaurare un rapporto di fiducia e di empatia, perché, come ci dice Fabrizio Benedetti, la speranza è un farmaco<sup>8</sup>.

### ■ Scienza e interessi commerciali

La scienza può essere idealizzata come valore universale, ma dobbiamo essere consapevoli che gli scienziati, come qualsiasi altra persona, soggiacciono a sollecitazioni sociali, preconcetti culturali e pressioni economiche che ne influenzano il giudizio.

Gli interessi commerciali, in particolare, condizionano la medicina ad ogni livello, dalla ricerca di nuovi prodotti alla loro commercializzazione, fino all'induzione di atteggiamenti culturali che spingono le persone a "consumare" prestazioni sanitarie di non provata efficacia e potenzialmente dannose, illudendole che fare di più sia sempre meglio, che individuare una malattia precocemente sia sempre vantaggioso, che tutte le innovazioni siano utili.

La letteratura scientifica più accreditata è ricca di esempi eloquenti che riguardano l'intero ambito della medicina. Per esempio, vitamine e integratori dietetici sono quasi sempre inutili, i check-up non servono a nulla, così come gli ECG eseguiti alle persone in buona salute. Sono inutili gran parte degli esami preoperatori e degli antibiotici presi per il mal di gola o l'influenza, mentre sono dannosi gli screening per la diagnosi precoce delle neoplasie della tiroide e della prostata.

Gli esempi, che potrebbero continuare ancora a lungo, dimostrano il grande divario tra ciò che dice la scienza e ciò che si mette in pratica. Eppure nessuno grida allo scandalo: professionisti, giornalisti, politici, sembrano non avvedersene e tollerano (quando non ne sono complici) che una quantità enorme di risorse sia impiegata per prestazioni di nessuna utilità e potenzialmente

nocive, mentre il sistema sanitario fatica a garantire le cure di comprovata efficacia.

### ■ Che cosa fare

Il problema è certamente molto complesso, dato che in esso si mescolano interessi economici, fattori sociali e culturali che non hanno soluzioni né semplici, né immediate. Tuttavia qualche passo in avanti si potrebbe fare. In primo luogo la politica dovrebbe assicurare un ambiente antidogmatico, favorevole al libero dibattito scientifico, trasparente e per quanto possibile esente da conflitti d'interessi. Nessun operatore sanitario dovrebbe temere di esporre i propri convincimenti su temi attinenti alla medicina e alla pratica medica, fermo restando che le pratiche da raccomandare sono quelle che in un contesto scientifico in continuo divenire si avvalgono delle migliori prove a favore. Cercare nell'autorità l'appoggio per sopprimere il dissenso non è un atteggiamento da scienziati, anche perché le forze politiche, per quanto illuminate, sono impegnate a ricercare il consenso più che la verità.

I professionisti dal canto loro dovrebbero garantire che la ricerca, le linee d'indirizzo, le raccomandazioni, le linee guida siano effettivamente basate sulle migliori prove di efficacia e siano indipendenti da interessi commerciali. Inoltre, in ossequio al valore universale della scienza, dovrebbero impegnarsi a fare in modo che la pratica clinica sia coerente con le conoscenze scientifiche, limitando, in particolare, l'utilizzo di pratiche sanitarie ad alto rischio d'inappropriatezza come indicato, per esempio, nel progetto di Slow Medicine, Choosing Wisely Italy<sup>9</sup>.

I cittadini, infine, dovrebbero ricondurre le attese alla realtà, riconoscere i limiti della conoscenza e accettare l'idea che la vita porta con sé una quota ineliminabile d'incertezza con la quale occorre convivere. Dovrebbero sottrarsi all'idea che la salute si possa preservare facendo più controlli e non dovrebbero lasciarsi sedurre dagli annunci di cure miracolose, soprattutto quando chi le propone ne può trarre benefici economici.

Concludo con una citazione di Richard Feynman, uno dei più grandi scienziati del secolo scorso, uomo geniale e insignito del premio Nobel per la fisica nel 1955: come scienziati riconosciamo il grande progresso che nasce dalla libertà di pensiero; è nostra responsabilità ribadire il valore di questa libertà: insegnare che il dubbio non va temuto ma accolto e discusso; esigere tale libertà è un dovere nei confronti delle generazioni a venire<sup>10</sup>.

### Bibliografia

1. Il Patto trasversale per la scienza, che mette d'accordo Grillo e Renzi. 2019 Link
2. Appello per una scienza al servizio della comunità. La responsabilità della politica. 2019 Link
3. Popper K: Congetture e confutazioni. Il mulino 2009.
4. Kuhn T: La struttura delle rivoluzioni scientifiche. Einaudi 1969
5. Feynman R: il senso delle cose. Adelphi 1999.
6. BMJ Evidence Center: Clinical Evidence Handbook 2012.
7. Benjamin D, Guyatt GH: Evidence-Based Practice Is Not Synonymous with Delivery of Uniform Health Care. JAMA 2014; 312, 13: 1293-94.
8. Benedetti F: La Speranza è un farmaco. Mondadori 2018.
9. Slow Medicine e il Progetto Choosing Wisely Italy. Link
10. Feynman R: Il valore della scienza. Discorso tenuto dal premio Nobel Richard P. Feynman nel 1955. Che t'importa di ciò che dice la gente. Zanichelli 2007.

# 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](http://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](mailto: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. Pathogenic 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](mailto: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, Falsini Giovanni, Felici Massimo, Linoli Giovanni, Martini Marco, Martini Nicoletta, Nassi Rossella, Parca Gino, Pavani Raffaella, Raspini Giovacchino, Sasdelli Mauro.

## Comitato Scientifico e Revisori

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

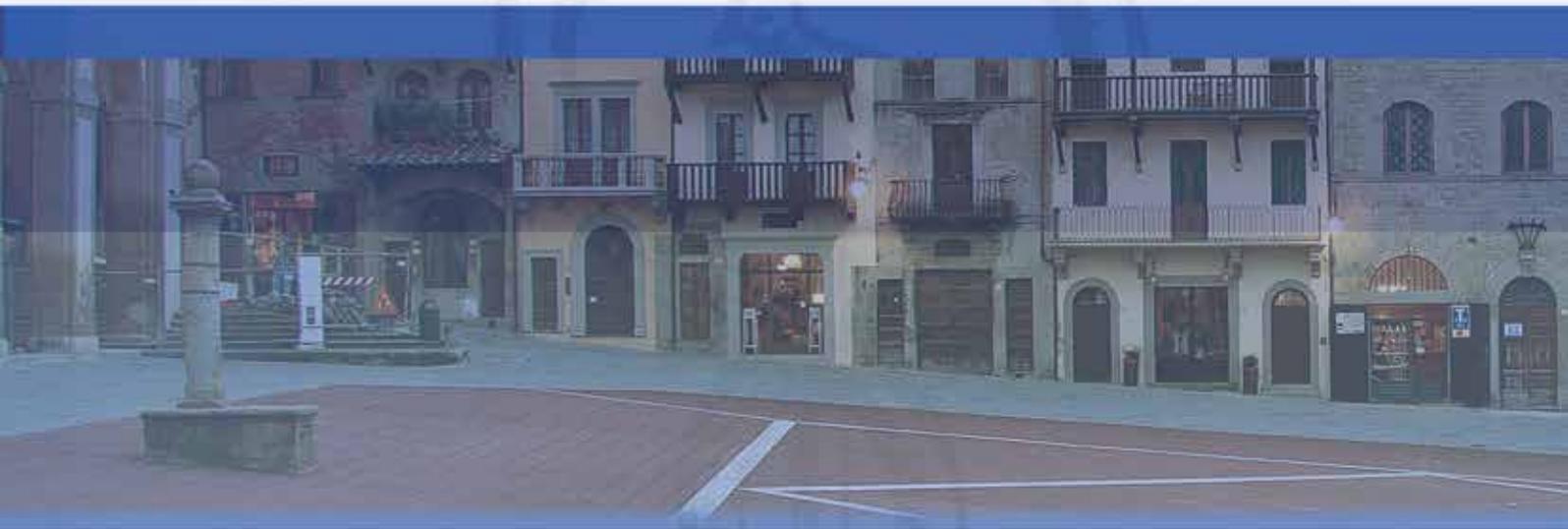
**Appropriatezza in medicina:** Bonaldi Antonio, Donzelli Alberto, Falsini Giovanni, Parca Gino, Vernero Sandra.

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

ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΚΩΟΥ ΙΑΤΡΟΥ ΠΑΛΛΙΟΤΑ

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



PRO

REH

