

# M.D.

M E D I C I N A E D O C T O R

Anno XXXII, numero 1 - 2025

Poste Italiane Spa - Sped. in abb. Postale - D.L. 353/2003 (conv. In 27/02/2004 n. 46) art. 1, comma 1, DCB Milano - Direttore responsabile: Nicola Miglino - ISSN 1123 8631

## IN QUESTO NUMERO

### ■ FOCUS ON 6

**Dipendenza o Convenzione?**  
La domanda che divide i Mmg

### ■ RELAZIONE E CURA 14

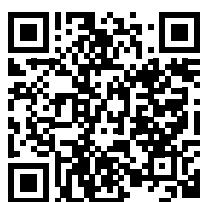
**Hai fiducia in me?**  
La relazione medico-paziente messa alla prova

### ■ MANAGEMENT 22

**Comunicare**  
la malattia renale cronica in medicina generale

### ■ RASSEGNA 28

**Lipoproteina(a): un fattore di rischio Cv da imparare a conoscere e gestire**



Attraverso il presente QR-Code è possibile scaricare l'intera rivista



## Armando Genazzani

*Presidente della Società italiana di farmacologia*

**Farmaci, la rivoluzione alle porte.  
Omica, proteine chimeriche, acidi nucleici  
le nuove armi a disposizione**



## M.D. Medicinae Doctor

Anno XXXII numero 1 febbraio 2025

Reg. Trib. di Milano n. 527 del 8/10/1994  
ROC n.4120

### Direttore Editoriale

Dario Passoni

### Direttore Responsabile

Nicola Migliano

### Comitato di Consulenza di M.D.

Massimo Bisconcin, Claudio Borghi,  
Nicola Dilillo, Giovanni Filocamo,  
Massimo Galli, Mauro Marin, Carla Marzo

### Redazione

Anna Sgritto (Caposervizio)  
Livia Tonti  
Elisabetta Torretta

### Grafica e impaginazione

Rossana Magnelli

### Pubblicità

Giancarlo Confalonieri  
Luana De Stefano  
Sara Simone

### Passoni Editore s.r.l.

Via Boscovich, 61 - 20124 Milano  
Tel. 02.2022941 (r.a.)  
Fax 02.202294333  
E-mail: info@passonieditore.it  
www.passonieditore.it

### Amministratore unico

Dario Passoni

Costo di una copia: 0,25 €  
A norma dell'art. 74 lett. C del DPR 26/10/72  
n° 633 e del DPR 28/12/72  
il pagamento dell'IVA è compreso  
nel prezzo di vendita

Stampa: Sincronia - Legnano

# In questo numero

## ATTUALITÀ

- **Prima pagina**  
Al Servizio sanitario nazionale non servono medici "ibridi" ..... 5
- **Focus on**  
Dipendenza o Convenzione? La domanda che divide i Mmg ..... 6
- **Tribuna**  
Requiem di una professione ..... 10
- **Contrappunto**  
Non si può più attendere: la medicina generale  
deve essere disciplina universitaria ..... 12
- **Prospettive**  
Ssn: manutenzione o trasformazione? Questo è il problema ..... 13
- **Relazione e cura**  
Hai fiducia in me? La relazione medico-paziente messa alla prova ..... 14

## CLINICA E TERAPIA

- **Intervista**  
Farmaci, la rivoluzione alle porte ..... 17
- **Terapia**  
Progressi nel trattamento dell'obesità ..... 20
- **Management**  
Comunicare la malattia renale cronica in medicina generale ..... 22
- **Clinica**  
Microbiota e diabete mellito:  
correlazioni patogenetiche e orizzonti futuri ..... 25
- **Rassegna**  
Lipoproteina(a): un fattore di rischio Cv  
da imparare a conoscere e gestire ..... 28



# Al Servizio sanitario nazionale non servono medici “ibridi”

■ Anna Sgritto

Il fantasma della dipendenza dal Ssn per i medici di medicina generale sta perdendo la propria evanescenza. Siamo giunti ad un *redde rationem* e questa eventualità, che continua ad essere estremamente divisiva, prende sempre più corpo, si fa materia. Si delinea così all’orizzonte, a seconda dell’età anagrafica, una figura professionale ibrida: metà libero professionista-parasubordinato e metà dipendente. Un modello che, secondo i più, ben si dovrebbe adattare alle esigenze del Pnrr e del Dm 77. Durante la pandemia, infatti, l’assetto assistenziale della medicina territoriale ha mostrato tutti i suoi *vulnus* e, dal quel momento come ha scritto **Ivan Cavicchi**: *“Per la politica i Mmg diventano un problema esiziale che se non risolto rischia di compromettere tutto il Pnrr”*.

Una visione semplicistica che ha creato un paradosso, quello di pensare che attraverso il cambiamento dello status contrattuale dei medici di famiglia di colpo si innescasse un processo virtuoso capace di farsi carico della crescente domanda di salute e di assistenza medico-sanitaria che viene dai territori e che, non trovando risposte adeguate, spesso si riversa sui Pronto soccorso.

Sta di fatto che l’attenzione dei media su tale questione ha riportato alla ribalta le divisioni interne alla compagine sindacale che rappresenta la categoria dei medici di medicina generale, lacerando quel flebile patto di unità che li vedeva insieme ai colleghi ospedalieri sotto l’egida dello slogan: *“Investire sui medici per salvare il Servizio sanitario nazionale”*.

In gioco infatti c’è la salvaguardia del nostro sistema sanitario che fa acqua da tutte le parti e già da tempo non risponde più ai principi su cui è stato fondato. La fuga dei medici dagli ospedali pubblici, la carenza dei medici di famiglia con annessi concorsi che vanno deserti, sono il risultato di una mortificazione continua delle professionalità che hanno scelto di mettersi al servizio della sanità pubblica di cui, nel bene e nel male, i medici di medicina generale sono il pilastro e tali dovrebbero restare.

Motivo per cui bisognerebbe riaprire un confronto sulla “questione medica” che non riguarda solo la difesa dei diritti dei medici, ma anche la necessità di riformare e rafforzare l’intero sistema sanitario, affinché possa affrontare le sfide del futuro.



# Dipendenza o Convenzione?

## La domanda che divide i Mmg

La resa dei conti si avvicina e il cambio dello status contrattuale dei Mmg si fa sempre più consistente nelle richieste delle Regioni al governo che sembra non respingere completamente tale ipotesi. Le rappresentanze sindacali di categoria, seppure con alcuni distinguo, osteggiano tale eventualità e presentano delle proposte alternative. Nel frattempo c'è un movimento che cresce all'interno della professione: "Movimento Mmg per la Dirigenza" a favore del passaggio alla dipendenza dal Ssn

A cura di **Anna Sgritto**

La consapevolezza della necessità di rinnovamento del sistema dell'assistenza territoriale italiana, emersa durante la recente pandemia ha portato ad una profonda riflessione sulla necessità di una riforma dell'attuale assetto della medicina territoriale e, di conseguenza, dei medici che di tale assistenza sono i protagonisti. La cornice di questo cambiamento è stata delineata dalla Mission 6 del Pnrr e, ancor di più dal Dm 77/2022. In tale contesto è emersa prepotentemente la necessità di una evoluzione del processo contrattuale che riguarda i medici delle cure primarie. Una necessità riconosciuta da tutte le rappresentanze sindacali che però è diventata estremamente divisiva sulla eventualità di una dipendenza diretta dal Ssn dei Mmg, inquadrati come dirigenti medici all'interno delle Case della Comunità (CdC). Il dibattito su tale eventualità non si è mai sopito ed ha visto la Fimmg, il sindacato che vanta i maggiori iscritti, schierarsi sempre contro tale possibilità che di fatto stravolgerebbe alcuni fondamenti su cui si basa la medicina generale: prossimità degli studi, scelta fiduciaria del cittadino e capacità del medico di famiglia di essere imprenditore etico di se stesso.

La resa dei conti però si avvicina e la dipendenza dei Mmg si fa sempre più consistente nelle richieste delle Regioni al governo che sembra non respingere completamente tale ipotesi.

Nel frattempo, la discussione è stata recentemente animata da due proposte, una di Forza Italia (FI) e l'altra della Fimmg.

Il progetto di legge presentato da FI tenta di mettere i professionisti Mmg al servizio del nuovo assetto di assistenza territoriale delineato dalla Mission 6 del Pnrr e al Dm 77 senza sconvolgere il loro status giuridico attraverso una variazione delle ore di lavoro, per poterli inserire anche nelle strutture che dovranno costituire la nuova assistenza territoriale. Quello affidato da Fimmg alla Mercer si fonda sull'analisi di realtà già esistenti sul territorio nazionale e mostrerebbe che la realizzazione di un modello che preveda la garanzia della capillarità degli studi dei Mmg da un lato e l'integrazione dei professionisti presso le Case della Comunità Hub e Spoke è già possibile attraverso gli strumenti propri della Convenzione.

Intanto l'opposizione della Fimmg si inasprisce e gli studi dei Mmg iscritti al sindacato sono tappezzati da alcu-

ne locandine che mettono in guardia gli assistiti sulle ricadute della riforma dell'assistenza territoriale.

"Il modello presentato da Mercer ha commentato **Silvestro Scotti, segretario nazionale Fimmg** - permette di fare sintesi tra quanto previsto dal Dm 77, dal Pnrr e l'Acn della medicina generale, mettendo in relazione le Aft della medicina generale con le Case della Comunità Hub e Spoke, consentendo così di sviluppare le potenzialità del rapporto libero professionale convenzionato senza variazioni che possano incidere su una presa incarico fiduciaria dell'assistito, come un cambiamento dell'attuale ruolo giuridico di medici convenzionati con il Ssn, verso modelli più vicini alla dipendenza. Il raggiungimento degli obiettivi del Pnrr e la partecipazione della Medicina Generale nelle sedi delle Case di Comunità può essere realizzato con gli strumenti già presenti negli Accordi collettivi nazionali precedenti, come dimostrato dallo studio Mercer, e amplificato verso una vera riorganizzazione del territorio con quanto ulteriormente previsto nell'Acn vigente (ruolo unico, incarico ore/scelte) firmato dalle parti ma non ancora recepito e non del tutto realizzato".

"L'Acn della medicina generale vi-



gente, partendo dalle molte esperienze territoriali già esistenti e indagate dalla stessa Mercer per il Report presentato, se pienamente realizzato, presenta già istituti e strumenti in grado di dare una risposta alla crescente domanda di salute, garantendo prossimità e fiducia e compensando con una assistenza omogenea differenze territoriali per densità e urbanizzazione. In quest'ottica - conclude Scotti - si rende ancora più urgente aprire al più presto le trattative per il nuovo Acn, triennio 2022-2024, proprio per facilitare ulteriormente la realizzazione degli obiettivi del Pnrr, al fine di definire la riorganizzazione e dare i completi strumenti alle Regioni e alle Asl per definire le reti dell'assistenza con gli studi medici, le Aft, le Case della Comunità Hub e Spoke in un processo di rete e partecipazione dei medici tale da dare avvio alle attività finalizzate ad una migliore presa in carico dei problemi

di salute dei cittadini, anche al fine di ridurre gli accessi impropri al pronto soccorso e alle cure di secondo livello riducendo le liste di attesa".

### I dissapori

La presentazione di queste due proposte, quasi in contemporanea, ha suscitato delle frizioni all'interno dell'intersindacale medica, costituita di recente e composta da medici dipendenti e convenzionati, pediatri di libera scelta, specialisti ambulatoriali, medici del territorio e specializzandi, riuniti sotto lo slogan "Investire sui medici per salvare il Servizio sanitario nazionale".

**Il fronte comune dei Mmg si spacca.** Snami ha deliberato l'uscita dall'intersindacale a causa di una frattura insanabile con le altre sigle partecipanti. La goccia che ha fatto traboccare il vaso? La partecipazione della Fimmg alla presentazione della proposta di riforma dell'assi-

stenza territoriale di Forza Italia. Per il presidente Snami **Angelo Testa** è inaccettabile che una parte dell'intersindacale partecipi ad iniziative politiche su disegni di legge riguardanti la medicina territoriale, esprimendo apprezzamenti che non rappresentano la posizione comune.

**Critiche anche dallo Smi.** Per il segretario nazionale **Pina Onotri** le proposte di riforma dell'assistenza territoriale da quella di Forza Italia o da quella scaturita dallo studio commissionato alla Mercer da Fimmg, non comportano nulla di nuovo, ma reiterano vecchi modelli già presentati da precedenti governi e da Fimmg.

Le tensioni aumentano e fioriscono le iniziative come quella della Federazione dei Medici Territoriali (Fmt) che ha indetto un sondaggio on line rivolto a tutti i medici, indipendentemente dalla posizione contrattuale, sul futuro della medicina generale alla luce del dibattito in corso sull'ipotesi di passaggio a dipendenza dei Mmg.



Le locandine esposte negli studi dei Mmg che mettono in guardia gli assistiti sulla riforma dell'assistenza territoriale

### PROGETTO MERCER FIMMG

Presentato presso la sede dell'Enpam il progetto "Definizione di un modello di assistenza territoriale: ruolo e attività del Medico di Medicina Generale" da parte della società di consulenza Mercer, a cui Fimmg ha affidato l'incarico di elaborare una proposta sulla base dell'analisi di realtà già esistenti sul territorio nazionale.

La proposta di Mercer è stata formulata dall'analisi di 10 modelli di assistenza territoriale già esistenti in 7 regioni (Piemonte, Lombardia, Veneto, Emilia Romagna, Toscana, Lazio, Campania), in contesti urbani e suburbani diversi tra loro, attraverso la comparazione di indicatori e interviste ai medici e a direttori di azienda.

I modelli individuati dalla ricerca sono stati due, uno inerente al contesto extra urbano e uno a quello urbano:

- Contesto extra urbano: rete di Medicine di gruppo integrate (Mgi) con sedi centrali che operano come Cdc spoke e sedi periferiche singole, con possibilità per il Mmg di avere il secondo studio presso la Cdc hub, se presente e vicina alla propria sede periferica
- Contesto urbano: rete di Mgi con sede unica che operano come Cdc Spoke e attività oraria in CdC Hub.



Attraverso il presente QR-Code è possibile scaricare con tablet/smartphone il PDF lo studio Mercer/Fimmg

### LA PROPOSTA DI FORZA ITALIA

Forza Italia ha formulato una proposta di Legge di iniziativa siglata dai deputati **Benigni, Cappellacci e Patriarca**, depositata alla Camera e presentata di recente in conferenza stampa dal Gruppo Parlamentare di FI, alla presenza del Vicepresidente del Consiglio, il Ministro **Antonio Tajani**, che mira a ridefinire e rafforzare il ruolo dei medici di medicina generale in linea con gli obiettivi del Pnrr. La novità sta nella struttura retributiva proposta: abbandonare il vecchio sistema a quota capitaria per adottare una remunerazione oraria con una componente variabile legata agli obiettivi di salute pubblica. Il nuovo modello di remunerazione prevede infatti una parte fissa e una variabile, che rappresenterà almeno il 30% del compenso totale ed è legata al raggiungimento di obiettivi di salute pubblica definiti dalle aziende sanitarie e dal distretto. I Mmg

dovranno garantire un impegno settimanale di 38 ore, suddivise tra assistenza primaria e attività territoriali presso Case di Comunità (CdC) e Distretti sanitari. Ai giovani medici, specializzandi si dovrà consentire di svolgere attività negli ambiti territoriali vacanti con un riconoscimento formativo. I medici prossimi alla pensione potranno scegliere se anticipare il loro ritiro o adattarsi alle nuove disposizioni, mentre il rafforzamento della rete di assistenza territoriale permetterà alle CdC di diventare un punto di riferimento per la continuità assistenziale e la collaborazione tra professionisti.



Attraverso il presente **QR-Code** è possibile scaricare con tablet/smartphone il PDF della Proposta di Legge

## Ma c'è chi auspica di diventare dipendente

D Nel dibattito sul cambiamento di ruolo del rapporto giuridico dei Mmg con il Ssn c'è chi lo ritiene indispensabile e auspica che i medici di medicina generale diventino dipendenti del Ssn con la qualifica di dirigenti medici. Motivo per cui il coordinamento nazionale **Fp Cgil** medici di medicina generale critica qualsiasi tentativo di creare degli "ibridi contrattuali". Mentre **Fp Uil** chiede che i giovani Mmg a inizio carriera siano progressivamente inseriti nel Ssn come dipendenti con inquadramento nel ruolo della dirigenza medica, lasciando la possibilità di scelta a chi già è in convenzione. Ma oltre ai sindacati su tale problematica bisogna fare i conti con un movimento che è cresciuto all'interno della professione: "Movimento Mmg per la Dirigenza", movimento spontaneo a favore del passaggio alla dipendenza dal

Ssn dei Mmg, che aveva già presentato un proprio *Position paper* con lo scopo di far conoscere agli addetti ai lavori, all'opinione pubblica e alla stampa l'esistenza di una parte riformatrice della Medicina Generale, poco visibile e non allineata alle posizioni della maggioranza sindacale. Per questo Movimento il vecchio modello contrattuale e organizzativo della medicina generale è ormai obsoleto perché ha mostrato definitivamente tutti i suoi limiti ed "il suo superamento non può che offrire ai cittadini un deciso miglioramento in termini di assistenza socio-sanitaria e ai Mmg la possibilità di entrare a pieno titolo nell'organizzazione del Ssn, uscendo finalmente dall'isolamento contrattuale e professionale nel quale oggi si trovano, privi peraltro delle tutele tipiche del rapporto di lavoro dipendente".



Attraverso il presente **QR-Code** è possibile scaricare con tablet/smartphone il PDF "Movimento MMG per la Dirigenza"

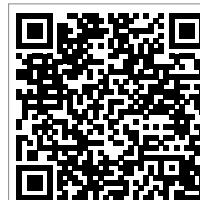


## L'APPELLO DI ALLEANZA PER LA RIFORMA DELLE CURE PRIMARIE IN ITALIA

A fare eco alle proposte di dipendenza dei Mmg va annoverata anche l'*Alleanza per la Riforma delle Cure Primarie in Italia* che raggruppa 19 istituti, associazioni e movimenti e che chiede di semplificare, razionalizzare, unificare e rispettare le tempistiche di rinnovo dei rapporti contrattuali di tutte le figure professionali, anche in prospettiva di un contratto unico di dipendenza di tutto il personale del Ssn, Mmg compresi.

“Si è accesa la discussione in molte sedi su un punto rilevante delle politiche sanitarie quale l'introduzione della possibilità della dipendenza per i Mmg - si legge nella presentazione dell'appello - al fine di poter rispondere alle esigenze organizzative delle nuove Case di Comunità. Si tratta di un passaggio importante, che coinvolge una fondamentale categoria di professionisti, ma che deve essere inquadrato in una reale e profonda trasformazione delle cure primarie e del Ssn che sono i “beni comuni” primari da salvaguardare. Molte voci si sono levate in questi ultimi anni e anche di recente per sotto-

lineare la necessità di una profonda riforma del Ssn, oggi in estrema sofferenza. Per questo l'*Alleanza per la Riforma delle Cure Primarie in Italia* ha elaborato un invito aperto alle varie realtà che ritengono urgenti questi obiettivi affinché ci si coalizzi per chiedere interventi incisivi che vadano in questa direzione, a partire da un incremento del finanziamento. Da parte nostra abbiamo riscontrato diversi punti comuni presenti in diversi documenti e prese di posizione comparse negli ultimi anni e proponiamo a tutte le realtà professionali-scientifiche-sociali-sindacali-associative interessate e disponibili ad impegnarsi per la difesa e il rilancio del Ssn attraverso un percorso finalizzato alla creazione di una piattaforma di proposte condivise”.



Attraverso il presente QR-Code è possibile scaricare con tablet/smartphone il PDF “Alleanza per la Riforma delle Cure Primarie in Italia”

## L'eventuale cambio di status dei Mmg preoccupa gli ospedalieri

### Guido Quici, presidente della Federazione Cimo-Fesmed

ha dichiarato che l'ipotesi di una dipendenza dei medici di medicina generale lascia aperte una serie di questioni dirimenti. “Con quali finanziamenti - chiede Quici - si intende adeguare i fondi contrattuali? Come si intende rivedere l'attuale limitazione del numero di responsabili di struttura, oggi calcolato sulla base del numero di abitanti? Con quale metodologia verrà definito il fabbisogno di personale?”

In altre parole, dal punto di vista contrattuale, i medici ospedalieri temono che questo cambiamento possa influire sulle dinamiche lavorative e sulle risorse disponibili. In particolare si ipotizza che:

- Si potrebbe creare una competizione per le risorse e per il riconoscimento professionale, generando conflitti tra i diversi livelli di assistenza.
- I cambiamenti nel modello di lavoro

potrebbero portare a una revisione dei contratti per i medici ospedalieri, e ciò genera incertezze e preoccupazioni sul futuro delle loro carriere.

- Si teme che un afflusso di medici di famiglia nel sistema dipendente possa influenzare la qualità dell'assistenza, se non supportato da adeguate risorse e formazione.

- L'integrazione dei Mmg nel Ssn potrebbe aumentare il carico di lavoro per i medici ospedalieri, che si troverebbero a dover gestire un numero maggiore di pazienti o casi complessi.

- La transizione comporterebbe una riorganizzazione dei servizi sanitari, con la necessità di coordinare meglio l'assistenza tra Mmg e specialisti. Questo richiederebbe nuovi protocolli e una maggiore collaborazione, che potrebbero non essere facili da implementare. Quici si augura che la riforma della medicina del territorio, qualora prevedesse il passaggio alla dipendenza dei me-

dici di famiglia, dia risposte e rassicurazioni su tutti questi temi. “Non vorremmo - ha sottolineato - infatti che, considerata la fretta di adottare la riforma per riempire le Case di Comunità per non perdere i finanziamenti del Pnrr, questi problemi non fossero stati tenuti in debita considerazione e arginati con i necessari provvedimenti”.

“Da tempo la Federazione Cimo - precisa - sostiene la necessità di prevedere due contratti paralleli per i medici convenzionati e per i dipendenti, mantenendo dunque l'attuale status giuridico, da non firmare più con la Funzione Pubblica ma con il Ministero della Salute e le Regioni. In questo modo si potrebbero regolare in modo condiviso alcuni aspetti organizzativi e professionali per tutti i medici, pur mantenendo delle doverose peculiarità, aiutando i colleghi a dialogare meglio tra loro e a collaborare in modo più efficiente anche sul territorio”.

# Requiem di una professione

Quale sarà il futuro della medicina di famiglia? Le prospettive non sono incorrugianti e sembrano andare tutte verso un'unica direzione. Nel frattempo si sta assistendo ad un vero e proprio stillicidio di quel che resta di una nobile disciplina e di chi la esercita, propugnando soluzioni semplicistiche che mal si conciliano con la complessità del ruolo dei Mmg

**Alberto Ganassi**

*Medico di medicina generale, La Salle (AO)*

**S**i sta compiendo un omicidio sotto gli occhi di tutti in modo strisciante. Quello della medicina universalistica e soprattutto della medicina di famiglia. Un orrore programmato.

I clamori si levano quotidianamente con toni trionfali e con reciproci complimenti fra gli attori di una rivoluzione che risolverà i problemi della medicina di famiglia (o medicina del territorio o di prossimità o di come vi pare).

I problemi che hanno spinto fior di specialisti, manager, bocconiani, irreggimentati, giornalisti da Data-room, opinionisti, analisti finanziari, efficientisti ecc, a proporre e imporre la svolta nella Medicina Generale sono noti:

1. Mancano Medici e Pediatri sul territorio
2. I medici non si riesce mai a trovarli
3. I medici non rispondono al telefono
4. I medici lavorano poco (vedremo poi di capire chi è quel decerebrato che afferma ciò)
5. I medici guadagnano molto e non fanno il loro lavoro
6. I medici non ti ascoltano più, sono frettolosi
7. I medici non effettuano più visite domiciliari
8. I medici non si impegnano nelle

piccole urgenze e piccola chirurgia che sgraverebbero i Ps da una massa enorme di banalità che li intasano

9. I medici non ti visitano, sono sempre dietro al computer

10. I medici sono inutili perché ti fanno fare tanti esami e ti spediscono sempre dallo specialista.

## Soluzioni e paradossi

Mancano medici e si risolve il problema consentendo di lasciare che il massimale per ogni medico passi da 1.500 a 1.800. Il mulo è sfinito e gli si caricano ancora fascine sulla schiena.

Oppure li si obbliga a togliere del tempo alla routine quotidiana (visite ambulatoriali, domiciliari, Adi, Adp, ecc.) o a comprimere la durata delle visite per dedicare alcune ore alla super mega struttura detta Casa della Salute (CdC) in cui potranno, h24 e 7 giorni su 7 affluire i pazienti per le loro necessità, magari perché non sono riusciti a rintracciare il loro Mmg che, a sua volta, ha dovuto obbligatoriamente dedicare parte della sua giornata alla CdC. Un tempo si chiamava "far le nozze coi fichi secchi". Essendo i medici associati, in rete, non importa chi gli assistiti troveranno nelle CdC perché tutti i

Mmg, in barba alla privacy e al rapporto fiduciario, avranno accesso a tutti i dati, in tempo reale sulla loro storia clinica.

Mi chiedo, se il rapporto col medico è fiduciario, personalizzato nell'alchimia dei due mondi che si incontrano, come si sentiranno i pazienti nell'essere presi in carico da professionisti robotizzati da tempi contingentati. La medicina di gruppo o Aft che dir si voglia apparentemente darà la disponibilità di un professionista sempre, ma la "presa in carico" è un'altra cosa. Il nuovo sistema potrà andar bene per produrre impegnative, ricette, certificati, ma null'altro. Avremo un certo numero di professionisti in perenne movimento (medici-cavalletta) per coprire vari buchi e orari di ambulatorio in vari luoghi.

## Lo spettro della dipendenza

Il concetto di libero professionista è ormai in avanzato stato di decomposizione, siamo arrivati alla formula più vessatoria e demotivante di dipendenza. Ci sarà una transumanza di pazienti che dalle frazioni più periferiche delle Valli dovranno migrare verso i nuovi santuari della salute anziché avere diffusa sul territorio la presenza dei medici. Perché?





Ci spiegano che i tempi e le esigenze di cura sono cambiate, bisogna fare i conti con la telemedicina, ma ciò non basta a eliminare un legittimo dubbio che nasce dai costi elevati del nostro Ssn e dalla scarsità di risorse investite: la razionalizzazione della spesa sanitaria impone un cambio di paradigma, non può più esistere la figura romantica, ma patetica del buon vecchio medico condotto, ecc.

Mi chiedo se chi inneggia a questo necessario cambiamento abbia una mezza idea di come funziona e di che cosa realmente necessita la medicina territoriale. Hanno mai lasciato il loro trono sapienziale per vedere, toccare il mondo reale e non solo i dati ricavati dal web? Il nostro volume di lavoro non è per nulla "programmabile" se non creando sbarramenti, ostacoli, gabole burocratiche ai pazienti. Un sistema di accoglienza rigido non può dare risposte a una platea imprevedibile come un moto ondoso e non come la superficie piatta di un laghetto. A testimoniare ciò ci sono i lunghi tempi di attesa per visite specialistiche ed esami.

Ma le urgenze gestibili dai Mmg non sono sparite per decreto ministeriale e mi chiedo, in questo nuovo disegno, dove saranno inserite.

### Medicina ed era della tecnica

La relazione terapeutica o rapporto medico-paziente è stata, è e sarà sempre una relazione umana, globale, non tecnica. Lo sappiamo tutti bene che in un consulto ci son due mondi che si incontrano con vissuti, personalità, cultura, temperamenti diversi. In cui il problema che spinge il paziente (scusate, non riesco a chiamarlo utente) a cercare il medico ha una valenza psicologica oltre che biofisi-

ca o fisiopatologica. Che spesso il Medico deve adeguare il linguaggio, il tono di voce, le pause, l'ascolto alla persona che ha davanti e che è differente da ogni altra persona. Che la medicina di famiglia non è una specie di ingegneria del corpo, ma un misto fra biologia (con le sue differenze individuali), scienza esatta come fisica, chimica, ecc, la clinica delle infinite patologie (in evoluzione di conoscenza) e le scienze umanistiche compresa una attitudine alla filosofia. Prima dell'era della tecnica si definiva la Medicina un'arte, dirlo adesso suscita sorrisi di compatimento.

Il Mmg si fa carico del benessere del corpo e della psiche nella loro integrità come sancito anche dalla definizione di Salute dell'Oms.

In questa ottica la vera rivoluzione culturale sarebbe quella di:

1 Aumentare la capillarità degli studi dei Mmg e non accentrare la presenza dei medici disponendo poi incentivi per le zone disagiate.

2 Fornire a ciascun medico del personale di studio (a carico del Ssn) che lo supporti caricandosi di tanta burocrazia, interfaccia (front office) coi pazienti, gestione del telefono e delle ormai smisurate vie di contatto (web, mail, whatsapp ecc) e abbia le competenze per selezionare il grado di urgenza o meno delle problematiche per decidere la gerarchia delle prenotazioni. Lasciando così che medico possa dedicare il tempo necessario alla clinica.

3 Esigere, compensando almeno le spese vive, che il Mmg effettui della piccola chirurgia, medicazioni, terapie ambulatoriali peraltro qualificanti e che consolidano il rapporto fiduciario medi-

co-paziente. Ciò avrebbe una caduta positiva sugli accessi impropri ai Ps.

4 Deburocratizzare l'attività dei Mmg. La mole di burocrazia in capo al medico di famiglia, pur se giustificata nella sostanza, ha un effetto paralizzante, sottrae tempo clinico ed energie ed è frustrante.

5 Creare una reale collaborazione fra ospedale e territorio purtroppo spesso in conflitto per mancanza di dialogo e perché ciascuno immerso in realtà parziali e differenti, ma se si vuole, complementari.

6 Evitare di esigere che il Mmg ricominci a ricoprire ruoli di continuità assistenziale.

### Il canto delle sirene

Ma sono consapevole che non succederà nulla di tutto ciò, le sirene del privato hanno già ammalato col proprio canto la maggior parte dei comparti sanitari e toccherà anche alla medicina di famiglia.

Un grande medico, un profondo pensatore, un grande ricercatore in campo Cardiologico e Internistico, il compianto Prof. **Alberto Malliani**, diceva: *"Per salvare le foreste occorre salvare gli alberi, uno per uno"*, principio applicato regolarmente ai suoi malati, ai sofferenti, ai poveri che finiscono indifesi in ospedale e hanno tutto da perdere; *"se un malato vi racconta la sua storia e non avrete voglia, a storia finita, di ricominciare da capo per chiedere meglio, per ascoltare ancora, se non dimenticherete l'esatto trascorrere del tempo, se non farete tardi... è segno che non stavate facendo il medico"*. E ancora: *"Servirebbero piantagioni di coraggio e non parole inutili, che per i medici sono target, business, promotion"*.

# Non si può più attendere: la medicina generale deve essere disciplina universitaria

Qualunque sia il destino della medicina di famiglia, se si vuole ridarle dignità e qualità non si può prescindere dalla istituzione di una scuola di specializzazione universitaria, anelata da tempo, ma mai costituita per interessi di parte

**Giovanni Battista D'Errico**

*Presidente Comitato Tecnico Scientifico Assimefac*

**L**a medicina generale, così com'è alla deriva, è prossima al punto di non ritorno. Non solo molti giovani medici abbandonano, in itinere, il corso di formazione se si presenta loro la possibilità di accedere ad altra specializzazione, ma è sempre più importante il numero di borse non assegnate poiché, sempre meno colleghi si iscrivono al corso di formazione specifica.

La medicina generale è vista al fallimento da tutti coloro che vogliono riformarla: politici, sindacati, istituzioni varie e si badi, nella stragrande maggioranza di casi si tratta di soggetti che non hanno alcuna competenza e/o contezza del lavoro del medico di medicina generale. In ogni caso, qualunque sia il destino della medicina generale, se si vuole ridare dignità e qualità alla disciplina non si può prescindere dalla Istituzione di una Scuola di specializzazione universitaria della medicina generale. Per oltre 15 anni sono stato docente nella facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Foggia nonché docente e coordinatore del corso di formazione specifica dove, insieme ad altri colleghi appassionati, ho cercato di elevarne il livello formativo.

Purtroppo, negli anni, ho constatato che, nonostante l'impegno e i risultati ottenuti, non vi è stato un riconoscimento da parte di chi gestisce la formazione.

Come spesso accade, gli interessi di pochi impediscono di fare il salto di qualità, costringendo i medici in formazione ad essere considerati di serie B con un corso sottopagato e una professione ormai decaduta.

Sono trascorsi circa 20 anni da quando in un'articolo sottolineavo la necessità di istituire dipartimenti di medicina generale/specializzazione, già presenti in quasi tutti gli Stati; purtroppo, dopo anni di battaglie ho dovuto constatare che impegno, e passione nulla, o poco, possono se si scontrano contro ottusità ed interessi di parte.

Per quanto gli articoli che si susseguono incalzanti sui media non siano veritieri sull'impegno e la dedizione di gran parte dei medici di famiglia, dipinti come una classe di privilegiati fannulloni ed irresponsabili, le motivazioni che spingono una parte a non istituire una scuola di specializzazione e a non modificare l'assetto lavorativo, sono chiare ed evidenti. Interessi di parte sono alla base della

deriva della medicina generale. In questi anni ho dovuto constatare con mano il graduale degrado di questa splendida branca della medicina.

Mi auguro che i giovani colleghi, e non solo, prendano coscienza della responsabilità di alcune scelte politico sindacali che in questi anni hanno contribuito a rendere il lavoro più bello, in un lavoro stressante e insoddisfacente.

Spero che in futuro si possa scegliere la disciplina Medicina di famiglia con orgoglio e passione, con alla base una scuola in cui i docenti, coordinatori e direttori vengano scelti sulla base di curriculum, competenze e esperienze didattiche, e non all'affiliazione ad una classe politico/sindacale, come succede ora nella gran parte delle scuole d'Italia.

Sono anni che l'Assimefac (Associazione società scientifica interdisciplinare e di medicina di famiglia e comunità) come società scientifica, si batte per una scuola di Specializzazione, per garantire alle nuove generazioni una formazione all'altezza del proprio ruolo e per dare dignità alla professione. Mi rivolgo ai giovani medici: fate le scelte giuste e riprendetevi il vostro futuro.

# Ssn: manutenzione o trasformazione? Questo è il problema

L'intervento pubblico in sanità è al bivio. A rimarcare ciò è il 20° Rapporto Crea Sanità che, oltre a fornire lo spaccato della situazione attuale, fa il punto esatto sui problemi economici della sostenibilità del sistema e lancia un monito: "Il Ssn è ormai più universale che equo. Sono necessarie scelte precise, anche politicamente scomode"

**P**er risollevare il Ssn sarebbero necessari almeno 40 miliardi di euro (che non ci sono). A fronte della evidente impossibilità di un rifinanziamento così cospicuo, il 20° Rapporto Crea Sanità, presentato a Roma presso la sede del Cnel parla chiaro già nel suo titolo: "Manutenzione o Trasformazione: l'intervento pubblico in Sanità al bivio" e oltre a fornire lo spaccato della situazione attuale sulle principali voci che compongono il quadro dell'assistenza nazionale analizzandola dal punto di vista socio-sanitario (demografia; finanziamento; reti trasversali tra cui la digitalizzazione, il personale, le reti oncologiche; indicatori di performance prevenzione; evoluzione dell'assistenza ospedaliera; assistenza residenziale, specialistica, ambulatoriale; farmaci e dispositivi medici; servizi domiciliari; screening; salute mentale), fa il punto esatto sui problemi economici della sostenibilità del sistema, vista come capacità del Ssn di "mantenere le promesse fatte". E lancia un monito: "Il Servizio sanitario nazionale è ormai più universale che equo (basta pensare che solo il 20% dei cittadini versa abbastanza per coprire i costi medi necessari al funzionamento del sistema) e se si vogliono mantenere le promesse

fatte con le riforme che si sono succedute negli anni e con le leggi che hanno modificato l'organizzazione dell'assistenza, sono necessarie scelte precise, anche politicamente scomode".

## Che fare?

Durante l'evento è stato presentato un documento sottoscritto da oltre 40 studiosi dei maggiori istituti di ricerca e Atenei italiani ed esperti del settore in cui sono state elencate le soluzioni possibili per la riforma del Ssn. Si tratta di una *roadmap* che ha come obiettivi quelli di proporre elementi essenziali per una riforma che si basi sul livello d'azione nazionale, preservando i principi di universalità, equità, solidarietà e sostenibilità del sistema e rappresenta una vera e propria carta valoriale, messa a punto per favorire il dibattito e l'ingaggio pubblico e per agevolare un processo di discussione collettivo profondo per l'avvio di un cambiamento radicale e duraturo. Il documento, frutto di un lavoro multidisciplinare, parte da un'analisi delle criticità del sistema sanitario attuale e propone una visione per affrontare le sfide del futuro affinché il diritto alla tutela della salute enunciato dall'articolo 32 della Costituzione sia garantito in

termini sostanziali e non solo formali. Tra i temi principali emergono l'urgente necessità di ridurre le disuguaglianze territoriali, garantire un accesso equo a servizi di qualità e promuovere un uso sostenibile delle risorse disponibili.



**20° Rapporto Sanità**

**Manutenzione o Trasformazione:  
l'intervento pubblico in Sanità al bivio**

**Executive Summary**

A cura di / Edited by:  
Federico Sponchiore, Daniela d'Angelo, Barbara Polistano

UNIVERSITÀ  
TECNOLOGIA E FINANZA

Attraverso il presente **QR-Code** è possibile scaricare con tablet/smartphone il PDF dell'Executive Summary del 20° Rapporto Crea Sanità



# Hai fiducia in me? La relazione medico-paziente messa alla prova

Negli ultimi decenni il rapporto di fiducia tra medico e paziente scricchiola. Anche se i sondaggi, soprattutto per i Mmg, sembrano rassicuranti, la percezione è che in questa relazione sia cambiato qualcosa, e non in senso positivo. È possibile cambiare le cose e usare questa crisi per un'evoluzione? Forse sì, ma occorre consapevolezza e cura della comunicazione

A cura di **Livia Tonti** - Giornalista e Life coach

*In ogni cosa, la fiducia che si sa ispirare costituisce la metà del successo. La fiducia che si avverte è l'altra metà*  
(Victor Hugo)

**S**e c'è un elemento della relazione tra persone che consente di costruire qualcosa insieme, superando i limiti di ciascuno per accedere a una posizione più avanzata e di maggiore vantaggio per tutti, questo è la fiducia. Non è l'abilità, la competenza, la simpatia, e neanche l'intelligenza, le conoscenze, il prestigio, le buone intenzioni. Tutto questo rimane in una bolla se non può essere riconosciuto e comunicato grazie alla fiducia. Tanto più in un rapporto in cui si accede, volenti o nolenti, alle dimensioni più intime e fragili dell'essere umano come quello tra medico e paziente. Senza fiducia è come cercare di fare una costruzione in mattoni senza cemento: non sta in piedi. Anche i dati parlano chiaro: è stato dimostrato che **la fiducia nel proprio medico ha un impatto positivo sui pazienti, che hanno infatti comportamenti sanitari più vantaggiosi, meno sintomi, una migliore qualità di vita e una maggiore soddisfazione.** Quest'ultima non è solo una questione emotiva, ma secondo quanto riporta una re-

view di qualche anno fa, è associata a livelli maggiori di aderenza al trattamento e alla prevenzione raccomandata, migliori risultati clinici e minore utilizzo dell'assistenza sanitaria (Chandra et al, 2018).

## Qualcosa è cambiato

Nel corso degli anni, la trasformazione dei modelli nella società, i progressi nelle cure e il facile accesso alle informazioni mediche, hanno reso più complesso il rapporto medico-paziente. In passato, i medici erano infatti considerati il ricettacolo di tutte le conoscenze mediche e questo era il fulcro della relazione col paziente. Nell'era odierna, si è assistito a una profonda trasformazione. La conoscenza medica è diventata un compromesso tra il medico e il paziente (Chandra et al, 2018), il rapporto di cura un processo condiviso; di questo occorre tenere conto per comprendere come si è trasformato anche il rapporto di fiducia. Anche se i sondaggi realizzati negli ultimi anni sono rassicuranti (per esempio, secondo una ricerca dell'Istituto Piepoli, l'81% degli intervistati ha dichiarato di avere fiducia nel proprio medico di medicina generale. Il 33% molta, il 4% 'per nulla'), d'altro canto si assiste sempre più spesso a un'aneddotica in cui si percepisce da par-

te di molti pazienti una fiducia limitata, "col guinzaglio". D'altro canto le cronache sempre più frequenti di violenza nei confronti di operatori sanitari sono anche espressione della presenza di un affievolimento non solo della fiducia nei confronti della figura medica, ma anche, purtroppo, del rispetto.

C'è qualcosa che si può fare per migliorare le cose?

Su cosa si basa la fiducia, come si crea e si infonde nel rapporto tra persone e in particolare tra medico e paziente?

## La fiducia, cos'è e come favorirla

Secondo una definizione condivisa, la fiducia è "l'aspettativa che l'altra persona si comporti in modo benefico, o almeno non dannoso" (He, et al, 2022).

Uno studio che ha considerato oltre 200 articoli, ha dimostrato che la fiducia del paziente è correlata soprattutto con la sua valutazione sulla comunicazione del medico ( $r=0.75$ ), sul tipo di trattamento interpersonale ( $r=0.73$ ) e sulla consapevolezza del paziente ( $r=0.68$ ) [più il valore  $r$  è vicino a 1 più è precisa la correlazione, ndr] (tabella 1). A seconda del contesto socioculturale, anche fattori diversi possono

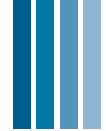


TABELLA 1

**Fattori correlati alla fiducia nel medico**

- Percezione di una buona comunicazione
- Trattamento interpersonale
- Consapevolezza del paziente

*Nei paesi in via di sviluppo:*

- Comportamento del medico
- Sentirsi a proprio agio
- Coinvolgimento personale del medico
- Competenza culturale del medico
- Aspetto fisico del medico

(Chandra et al, 2018)

possono influenzare la fiducia. Per un paese in via di sviluppo, per esempio, questi elementi includono il comportamento del medico, i livelli di comfort percepiti, il coinvolgimento personale con il paziente e, in misura minore, la competenza culturale e l'aspetto fisico del medico.

Gli studi realizzati sull'argomento hanno mostrato quindi come la **fiducia sia strettamente correlata alle capacità comunicative degli operatori sanitari**. È importante sottolineare che la comunicazione non riguarda solo l'uso delle parole, ma anche quello che si trasmette col corpo, il tono di voce, i gesti e la postura. Un rapporto di fiducia si crea naturalmente quando due persone si trovano in sintonia: la comunicazione è fluida, il comportamento è spontaneo, ognuno si sente libero di esprimere se stesso. Delle volte questo non accade spontaneamente, e può essere utile conoscere qualche accorgimento, allenandosi a metterlo in pratica anche al di fuori della professione, se possibile.

Vediamo di semplificare in pochi punti quali sono i passi per favorirlo (tabella 2):

**1. Osservare** ciò che sta accadendo nell'altra persona, sia sul piano verbale, che, soprattutto, su quello non verbale: è agitata, è tranquilla, parla

lentamente o rapidamente, ha le spalle in avanti o aperte, appare rigida o rilassata, sembra nervosa, preoccupata o quant'altro. Guardare la persona negli occhi, notandone il colore: a differenza di un rapido sguardo, questa azione crea nella persona la sensazione di essere vista.

**2. Assestare la postura, le parole, il tono di voce** sulla base di ciò che osserviamo nell'interlocutore.

Questi primi due elementi vanno a costituire quella che in Programmazione NeuroLinguistica (Pnl) viene chiamata "**calibrazione**". Questo si concretizza anche nel riprendere alcuni movimenti dell'interlocutore, se possibile e opportuno la postura, accogliere anche i valori, le convinzioni, le situazioni, in modo da assumere una comunicazione, verbale, paraverbale e non verbale, in linea con la persona con cui ci stiamo relazionando: si tratta di accorgimenti che possono aiutare a creare una sintonia profonda e sono preziosi per settare la nostra conversazione su un registro emotivo congruo.

Per fare un esempio pratico, se una persona arriva palesemente preoccupata, non sarà utile né mettersi a scherzare, né mostrarsi arrabbiati e neanche minimizzare, perché qualunque di questi comportamenti verrà percepito come inappropriato dal paziente, che non si sentirà capito. Viceversa, accogliere la sua preoccupazione, mostrando, con le parole, il tono di voce e i gesti, di aver

compreso che è preoccupato, per poi andare a vedere più nel dettaglio cosa si può fare, lo farà sentire accolto e compreso.

Questo serve per creare quello che, sempre in Pnl, viene chiamato "rapport", molti ne avranno già sentito parlare, uno stato di fiducia, armonia e cooperazione che si crea tra due o più persone.

Per mettere in pratica questo comportamento, occorre un passaggio fondamentale, e cioè **essere davvero interessati alla persona con cui ci relazioniamo**.

**3. Ascolto attivo:** ascoltare utilizzando un'attenzione esclusiva verso chi parla e mettendoci tutta la propria consapevolezza e partecipazione. Della sua importanza e su come metterlo in pratica abbiamo trattato ampiamente in M.D. 4-2024.

Sentirsi ascoltati genera la sensazione di essere compresi e può favorire la predisposizione ad accogliere i suggerimenti del medico. Non solo: ascoltare dimostra rispetto, perché in qualche modo comunichiamo a chi ci sta davanti che gli si sta dando valore, e riduce i conflitti, perché richiede l'apertura nei confronti di ciò che dicono gli altri e delle loro posizioni.

**4. Fare domande:** altro aspetto fondamentale è l'uso delle domande da parte del medico, che può aiutare a raccogliere elementi utili durante la visita. Swasey nella sua tesi afferma che nella prima interazione, i medici

TABELLA 2

**Comportamenti che possono aiutare a instaurare un rapporto di fiducia**

**Calibrare:** osservare il paziente sul piano verbale, paraverbale e non verbale e settare il proprio atteggiamento e la comunicazione di conseguenza

**Ascoltare attivamente:** portare ascolto mostrando un'attenzione esclusiva e sincera verso chi parla e mettendoci consapevolezza e partecipazione

**Fare domande:** raccogliere informazioni utili, se opportuno prima con domande aperte e poi chiuse per ricapitolare e comprendere meglio



possono utilizzare le domande a risposta aperta (cioè senza predefinire delle risposte) per guidare la conversazione al fine di ottenere le informazioni appropriate necessarie per una corretta diagnosi e gestione. Man mano che l'intervista procede, i medici possono utilizzare domande a risposta chiusa per riassumere le preoccupazioni del paziente in modo tale che quest'ultimo riconosca che il medico lo comprende empaticamente (Chandra et al, 2018).

### L'altra faccia della luna

Parlando di fiducia, c'è un aspetto che raramente viene preso in considerazione dagli studi, di solito incentrati sulla prospettiva del paziente. Si tratta della fiducia del medico nei confronti del paziente. I medici sono "obbligati" in qualche modo a fidarsi dei pazienti, come requisito professionale, ma la realtà dei fatti sembra suggerire che questa fiducia rientri nel campo del "dovrebbe essere" piuttosto che come fatto reale (He et al, 2022).

Questo è un aspetto delicato e articolato, che riguarda non solo l'atteggiamento e la formazione del medico, ma anche un'altra serie di aspetti che possono ostacolare la relazione. L'ansia e la paura dei pazienti, il timore di controversie, la paura di abusi fisici o verbali, le aspettative irrealistiche dei pazienti e il carico di lavoro dei medici sono tutti elementi che possono rendere più complessa una fluida comunicazione da entrambe le parti (Chandra et al, 2018). E non solo: c'è un fattore silenzioso e sottinteso, che riguarda più specificamente la vulnerabilità dei medici, che nasce dall'incertezza: sulla collaborazione del paziente, sull'esito medico e anche dal timore di vari tipi di violenza sul posto di lavoro.

Eppure, la fiducia dei medici nei pazienti è fondamentale per il processo terapeutico e l'esito medico. La diffi-

denza dei medici influisce infatti sul loro stato psicologico e sulla qualità del loro lavoro. I professionisti che hanno livelli più elevati di fiducia nei pazienti tendono a sentirsi più a proprio agio nel comunicare informazioni, a fornire un servizio medico migliore e a favorire la cooperazione dei loro pazienti. Comprendere i fattori che influenzano la fiducia dei medici è quindi necessario e importante, soprattutto in un momento storico in cui l'aspetto della cooperazione e dell'interazione medico-paziente è sempre più, comprensibilmente, enfatizzato (He et al, 2022).

### Il punto di vista del medico

Proprio come la credibilità e il comportamento del medico possono influenzare la fiducia del paziente, così le caratteristiche del paziente possono influenzare la fiducia del medico. Secondo una recente review, sono soprattutto l'integrità e le capacità del paziente, secondo la percezione del medico, i fattori che ne influenzano l'affidabilità (tabella 3).

L'integrità si riferisce all'intenzione del paziente di rispettare i principi e le prescrizioni e di non dimostrare comportamenti eccessivi o non etici nel contesto medico. È influenzata dallo stato socioeconomico del paziente, dal suo comportamento, dalla sua coscienza morale e legale e dallo stato psicologico.

Le capacità del paziente, sempre come percepite dal medico, si riferiscono invece alla sua possibilità di elaborare correttamente le informazioni mediche, nonché di seguire le istruzioni. Questa percezione è influenzata da fattori quali il background educativo del paziente, l'alfabetizzazione medica e la capacità di autogestione.

**La sfiducia del medico non si traduce direttamente in ricadute mediche o relazionali, ma piuttosto agisce indirettamente attra-**

TABELLA 3

#### Fattori che possono influenzare la fiducia del medico nel paziente

##### *Integrità del paziente*

- Stato socioeconomico
- Comportamento
- Coscienza morale e legale
- Stato psicologico

##### *Capacità del paziente*

- Possibilità di elaborare le informazioni e di seguire le istruzioni

**verso una minore efficacia comunicativa.** Se infatti è sicuramente vero che la comunicazione si basa sulle relative capacità del medico stesso, è anche vero che queste si manifestano meglio quando la fiducia in se stessi è più elevata.

Va anche detto che la fiducia dei medici è un processo dinamico che si sviluppa durante la comunicazione medico-paziente e non riflette solo l'influenza contestuale, ma si basa anche su esperienze passate e relazioni precedenti con altri pazienti.

L'esperienza lavorativa sembra poter influenzare positivamente l'efficacia comunicativa dei medici. La possibile spiegazione è che, sebbene le abilità comunicative possano essere sicuramente apprese, è poi la pratica e l'esperienza autentica che fanno la differenza. Su queste basi, He et al, concludono che i medici dovrebbero riconoscere l'importanza del processo di fiducia e regolare i possibili pregiudizi o sfiducia nei confronti dei pazienti nella loro pratica quotidiana oltre che esercitarsi a gestire le capacità comunicative al fine di costruire interazioni stabili con i pazienti.

In sintesi, quindi, la fiducia è qualcosa che deve essere costruita e guadagnata e sviluppare buone capacità comunicative e di ascolto può essere determinante per crearla.

- Chandra S, et al. *J Healthc Commun* 2018; 3:36
- He Q et al. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19:14446.



# Farmaci, la rivoluzione alle porte

È in corso una forte accelerazione nello sviluppo di nuove soluzioni terapeutiche grazie a tecnologie come l'omica e la collaborazione tra startup e aziende farmaceutiche. Si parla, ormai, di farmacologia personalizzata, grazie anche all'intelligenza artificiale. Ce ne parla Armando Genazzani, presidente della Società italiana di farmacologia

Nicola Miglino

La farmacologia sta vivendo un'epoca di trasformazione radicale, guidata da innovazioni tecnologiche e da una crescente attenzione alla personalizzazione delle terapie. Le sfide includono la necessità di generare evidenze in contesti sempre più specifici, di migliorare la sicurezza dei farmaci e di promuovere l'aderenza terapeutica nelle malattie croniche. La parola ad **Armando Genazzani**, dallo scorso novembre alla guida della Società italiana di farmacologia (Sif).



**Presidente, quali sono stati i progressi più significativi della farmacologia negli ultimi anni?**

“La farmacologia in questo secolo ha definitivamente cambiato marcia. Tra gli elementi dirom-

penti, vi è stata una modifica dei processi di ricerca e sviluppo che, raramente, sono oggi in *in-house* alle aziende farmaceutiche, ma sempre più, nelle fasi iniziali, appannaggio delle **start-up**. Questo ha portato a esplorare un numero di filoni di ricerca significativamente più ampio. Se, a questo, aggiungiamo le nuove **tecnologie omiche**, la nostra migliore comprensione dei processi patogenetici e un'attenzione maggiore alla stratificazione dei pazienti oltre che alle 'popolazioni rare', si comprende come sia stato possibile accelerare i tempi di sviluppo e avere così tante nuove opzioni terapeutiche, alcune di queste dirompenti in termini di efficacia e sicurezza. L'ultimo decennio è stato florido, con l'aggiunta di strategie nuove al tradizionale armamentario come gli **anticorpi bispecifici armati e terapie a base di acidi nucleici** quali



## UNA VITA AL SERVIZIO DEL FARMACO

**Armando Genazzani** è laureato in Medicina e Chirurgia all'Università di Catania. Dopo la laurea, ha trascorso un decennio tra Oxford, Zurigo e Cambridge, dove ha ricoperto la carica di Lecturer presso l'Università e di Official fellow presso il college Clare Hall. **Nel 2003** è ritornato in Italia all'Università del Piemonte Orientale, dove ha ricoperto la carica di delegato del Rettore per l'internazionalizzazione e la carica di direttore del dipartimento di Scienze del farmaco. Inoltre, ha istituito il Master in Discipline regolatorie e market access e il Master internazionale *Emotion*, focalizzato sullo sviluppo di farmaci e prodotti dermatologici. Dal 2023 si è trasferito presso l'Università di Torino. L'interesse che storicamente è stato il filo conduttore del suo laboratorio, è incentrato sulla **comprensione del ruolo dello ione calcio** all'interno della cellula e di come questo sia coinvolto in svariate patologie, incluse quelle oncologiche, immunologiche, neurologi-

che e muscolari. Genazzani ha anche una passione per il **settore regolatorio del farmaco** e in questo contesto è stato per vari anni nella commissione della *International nonproprietary names* dell'Oms (la commissione che assegna il nome ai farmaci in sviluppo), ha partecipato a una Commissione dei medicinali essenziali sempre dell'Oms nel 2018, è stato ed è componente di comitati etici, è stato componente della Commissione tecnico-scientifica dell'Aifa e componente del Chmp dell'Ema. Al momento, è direttore scientifico del Centro di farmacovigilanza della Regione Piemonte e presidente della Società italiana di farmacologia.

mRna, Rna *interference* e antisenso. La Società italiana di farmacologia ha svolto e svolge un ruolo cruciale nel sostenere questi progressi, attraverso la promozione della ricerca e del dialogo tra accademia, industria e istituzioni, contribuendo significativamente a questi sviluppi ”.



### Quali sono i principali ambiti di ricerca attuali?

“ Non abbiamo ancora esaurito i filoni aperti e mi aspetto che nei prossimi anni emergeranno numerosi farmaci che copriranno molti bisogni terapeutici insoddisfatti. Inoltre, le tecnologie emergenti, come i **big data** e la **digitalizzazione**, stanno rivoluzionando il modo in cui conduciamo studi preclinici e clinici. La Sif, in questo contesto, favorisce la creazione di reti collaborative e lo sviluppo di competenze avanzate, rafforzando il ruolo dell'Italia nella ricerca farmacologica internazionale ”.



### Quale sarà l'area di maggiore sviluppo nella farmacologia nei prossimi 10 anni?

“ Mi aspetto che nel prossimo futuro si aggiungeranno ulteriori strategie terapeutiche. Strategie come quelle dei **Protac** (vedi box in pagina), che inducono prossimità tra diverse proteine nelle cellule, sono sicuramente molto promettenti, ma non sono

le uniche. Nel caso specifico dei Protac, riusciremo a degradare selettivamente proteine cellulari, aggiungendo un ulteriore tassello a quello che possiamo fare. Inoltre, la **personalizzazione delle terapie** diventerà una pratica sempre più diffusa, grazie al contributo della genetica e ad altre dimensioni per stratificare i pazienti. Inoltre, ci aspettiamo una crescente integrazione dell'**intelligenza artificiale** e della **robotica** nella ricerca e nello sviluppo di nuovi farmaci, migliorando ulteriormente l'efficienza e la precisione. Come aree terapeutiche, mi aspetto che l'**oncologia** e l'**immunologia** continueranno a farla da padrone, ma anche molte malattie rare vedranno finalmente dei farmaci sviluppati appositamente. Mi aspetto molto anche dalla **neurologia** e dalla capacità delle aziende di sviluppare farmaci per i pazienti che soffrono di malattie ad alta prevalenza non responsivi ai comuni trattamenti. Mi piacerebbe pensare che possa essere anche il decennio degli **antibiotici**, ma credo che si debbano ancora trovare strumenti idonei per incentivare maggiore ricerca in questo ambito. Tutto sommato, però, la ricerca è imprevedibile, come dimostrano i passi avanti enormi fatti recentemente nel campo dell'obesità o dell'epatite C, che inizialmente non erano nel radar dell'innovazione. Dobbiamo quindi aspettare e poi valorizzare i farmaci che emergono, talvolta per *serendipity*, ma che offrono valori aggiuntivi enormi ”.



### Quali sono, a suo parere, gli sviluppi più promettenti nella farmacologia personalizzata o nella medicina di precisione?

“ Gli sviluppi più promettenti riguardano la capacità di identificare il trattamento giusto per il paziente giusto al momento giusto. Se prima parlavamo solo di farmacogenetica, ora sappiamo che vi sono molti altri fattori che possono aiutarci in questa direzione. Pensiamo solo all'oncologia e alla nostra sempre maggiore capacità di caratterizzare il microambiente tumorale. Tutto questo migliorerà l'efficacia dei farmaci, efficienterà la ricerca e sviluppo e ridurrà gli effetti collaterali. La vera domanda è se tali nuove stratificazioni porteranno a una **nuova clusterizzazione diagnostica** dei pazienti, come già si è intravisto in oncologia o in immunologia. Ancora una volta, l'innovazione deriverà anche da come saremo in grado di generare evidenze di efficacia e sicurezza

#### PROTAC, LA STRATEGIA DELLE PROTEINE CHIMERA

Il futuro nello sviluppo dei farmaci potrebbe ruotare intorno alla parola chiave Protac. L'acronimo sta per *Proteolysis-targeting chimera*, ovvero "chimera che ha come bersaglio la proteolisi". I Protac, da un lato contengono una porzione che lega la proteina di interesse, o bersaglio, dall'altro, includono un componente del sistema ubiquitina-proteasoma, un macchinario cellulare che serve a degradare le proteine danneggiate o che non servono più. Grazie al legame con il Protac, la proteina bersaglio viene distrutta.



Se si sceglie come bersaglio una proteina essenziale per la cellula, può quindi indurre la morte.

Fonte: Airc.it

in questi contesti, una delle più grandi sfide del prossimo decennio. Infatti, più noi definiamo l'unicità del singolo paziente, più è difficile generare evidenze generalizzabili per tutti i pazienti ”.



### Cosa pensa delle nuove tecnologie come l'intelligenza artificiale o la genomica applicate alla ricerca farmacologica?

“ Le nuove tecnologie rappresentano una svolta per la ricerca farmacologica. L'**intelligenza artificiale** consente di analizzare grandi quantità di dati in tempi rapidi, identificando correlazioni e modelli che altrimenti rimarrebbero inosservati. La **genomica**, d'altro canto, fornisce una comprensione dettagliata delle basi genetiche delle malattie e delle risposte ai farmaci. La Sif, sempre attenta all'innovazione, supporta l'adozione di queste tecnologie e promuove attività formative per preparare i professionisti a sfruttare appieno il loro potenziale, rivoluzionando il modo in cui scopriamo e sviluppiamo nuovi farmaci ”.



### Come si può migliorare l'approccio alla sperimentazione di nuovi farmaci?

“ È fondamentale promuovere un approccio più flessibile e collaborativo alla sperimentazione clinica. La creazione di **reti di ricerca multicentriche** e l'adozione di disegni sperimentali innovativi possono accelerare lo sviluppo di nuovi farmaci. Inoltre, l'integrazione di tecnologie digitali per il monitoraggio remoto dei pazienti può rendere gli studi clinici più accessibili e inclusivi e l'implementazione di questi strumenti non è più procrastinabile ”.



### Le normative internazionali aiutano o complicano la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci?

“ Viviamo in un mondo globale, oggi, e questo è un bene. Come Paese, però, dobbiamo aumentare il nostro impatto nelle decisioni che vengono prese a livello sovranazionale. **La prossima sfida** sarà sul *Joint clinical assessment*. È uno strumento che potrà velocizzare il rimborso dei farmaci, ma solo se saremo protagonisti a livello europeo. Se così non fosse, non disporremo di uno strumento utile e perderemo un'opportunità di efficientamento ”.



### Cosa si può fare per migliorare la sicurezza dei farmaci nei pazienti?

“ Dobbiamo necessariamente raccogliere dati, prima e dopo il lancio di nuovi farmaci sul mercato. Inoltre, dobbiamo aggiornare i sistemi di farmacovigilanza e promuovere una maggiore educazione dei professionisti sanitari e dei pazienti. Dobbiamo trovare il giusto equilibrio tra beneficio e rischio di popolazione e beneficio e rischio individuale. Faccio l'esempio del genere: negli anni, per fortuna, abbiamo aumentato il numero di pazienti di **genere femminile** arruolati negli studi, ma contestualmente non abbiamo ancora la capacità di definire la giusta dose per massimizzare i benefici e ridurre i rischi in questa popolazione. In questo, anche la ricerca pre-clinica può e deve aiutare e deve essere maggiormente valorizzata ”.



### Quali sfide affronta la farmacologia nella gestione delle malattie croniche?

“ La gestione delle malattie croniche richiede un approccio integrato che includa la personalizzazione delle terapie e il monitoraggio continuo. Una delle principali sfide è l'**aderenza terapeutica**: molti pazienti faticano a seguire i trattamenti a lungo termine. Ne parliamo da decenni, ma ora gli strumenti digitali, come app e dispositivi di monitoraggio, possono veramente aiutare a migliorare gli esiti clinici ”.



### Qual è, dal suo osservatorio, l'opinione dei medici riguardo l'uso dei farmaci equivalenti ed esistono differenze significative nella prescrizione degli stessi tra Medici di medicina generale e specialisti?

“ L'uso dei farmaci equivalenti è generalmente ben accettato, per quanto esistono ancora alcune resistenze infondate legate alla percezione di efficacia e sicurezza da parte di alcuni. Il basso utilizzo in Italia è dato prevalentemente dal **differenziale di costo molto basso tra gli equivalenti e i farmaci originator**. I cittadini spendono cumulativamente oltre un miliardo l'anno scegliendo di acquistare il farmaco di marca rispetto all'opzione economicamente più vantaggiosa. È un miliardo non giustificato da un punto di vista farmacologico, ma è la somma di milioni di scelte individuali di pochi centesimi o euro ”.

# Progressi nel trattamento dell'obesità

A fronte di un quadro epidemiologico preoccupante e del grande impatto di questa vera e propria patologia sullo stato di salute generale e sull'aspettativa di vita di chi ne è affetto, negli ultimi anni si è assistito a importanti passi avanti sia sul piano delle conoscenze fisiopatologiche che su quello terapeutico, grazie anche alla recente disponibilità di nuovi farmaci

**S**ecundo le stime Istat più aggiornate, il tasso di obesità nella popolazione adulta si attesta all'11.8% (anno 2023), più di una persona su 10, e quello di eccesso di peso (somma degli individui in sovrappeso e con obesità) risulta pari al 46.3%. Non solo: la situazione è andata peggiorando nel tempo. Infatti, in termini assoluti, le persone con obesità in 20 anni sono incrementate di circa il 38%, da 4.2 a 5.8 milioni (Fonte: Obesity Italian Monitor 2024).

La questione non è solo quantitativa: sovrappeso e obesità sono infatti tra le principali cause di morte e disabilità. Nella Regione europea dell'OMS stime recenti suggeriscono che questi causano più di 1.2 milioni di decessi all'anno, corrispondenti a oltre il 13% della mortalità totale (WHO European Regional Obesity Report 2022).

**Gerardo Medea**, Mmg di Brescia, puntualizza per M.D. cosa significano questi numeri dal punto di vista dei medici di famiglia: "Tenuto conto che un Mmg ha circa 1500 pazienti, ogni medico avrà in carico almeno 5- 600 pazienti con un problema di sovrappeso e 150 circa con un problema di obesità. Si tratta quindi di un problema che ha un forte carico assistenziale, potenziale e reale, all'interno della medicina generale".

Non solo, spesso non è facile coinvolgere i pazienti sovrappeso o

obesi a prendersi cura di questa problematica. Spiega a questo proposito Medea: "Non è frequente che un paziente con un problema di peso si rivolga al medico curante chiedendogli informazioni o una soluzione al suo problema di peso, anzi a volte è il medico curante che chiede informazioni al paziente circa il suo problema o suggerisce l'ipotesi di affrontarlo. C'è una difficoltà in generale di coinvolgere il paziente in un percorso di cura. Cosa che bisogna fare per altro con molto tatto, perché occorre evitare che il paziente si senta stigmatizzato". A questo si aggiunge il carico di malattia, legato anche al fatto che il medico deve dedicare un tempo congruo a questi pazienti, e "l'affrontare la gestione anche dal punto di vista organizzativo, utilizzando cioè le risorse di studio attraverso per esempio l'aiuto del personale", aggiunge Medea.

## Com'è cambiato l'approccio

In relazione al crescente impatto dell'obesità a livello sociale, oltre che individuale, negli ultimi anni si è assistito anche a un cambiamento profondo, sia sul piano clinico, sia su quello terapeutico, non solo per lo sviluppo della chirurgia bariatrica ma anche, negli ultimi tempi, per la disponibilità di farmaci innovativi.

Spiega a **M.D. Paolo Sbraccia**, Professore ordinario di Medicina In-

terna all'Università di Roma Tor Vergata e Direttore dell'UOC di Medicina Interna, Centro dell'Obesità, Policlinico Tor Vergata: "L'obesità è stata ritenuta per troppo tempo una condizione di malnutrizione per eccesso per cui si è sempre molto battuto solo sulla dietoterapia, da un lato, e sulla colpevolizzazione del paziente dall'altro, ritenendo che fosse la conseguenza di scelte reversibili errate. Oggi sappiamo che l'obesità è una vera e propria malattia, non solo per le tantissime complicanze, che riducono l'aspettativa di vita e inducono disabilità, ma anche perché ormai sappiamo che le alterazioni del metabolismo energetico, che conducono a un introito calorico eccessivo rispetto a quanto si consuma, è basato su alterazioni biologiche, genetiche, epigenetiche ed altro".

Naturalmente anche l'ambiente ha un ruolo fondamentale a causa delle società in cui viviamo, altamente obesogene, e di questo occorre anche tenere conto.

## Rivoluzione farmacoterapica

In questo contesto, recentemente si è assistito a un importante progresso dal punto di vista farmacologico. Spiega Sbraccia: "Per quasi un secolo si è tentato di trovare farmaci efficaci e sicuri, ma senza successo. Oggi invece abbiamo alcuni farmaci molto innovativi, piut-



tosto o molto efficaci, e anche benèfici, sia perché inducono un calo ponderale significativo, sia perché sembrano dotati essi stessi di un'attività di protezione, per esempio in ambito cardiovascolare”.

“L'ultimo arrivato - continua Sbraccia - è la tirzepatide, farmaco dotato di una notevolissima innovatività, perché, dal punto di vista farmacologico, si tratta di una molecola in grado di attivare sia il recettore del GIp-1 sia del GIp”.

GIp-1 e GIp sono peptidi incretinici che regolano la secrezione ormonale delle isole pancreatiche, le concentrazioni di glucosio, il metabolismo dei lipidi, la motilità intestinale, l'appetito e il peso corporeo (Campbell et al, 2013).

Legando entrambi i recettori, tirzepatide aumenta la secrezione d'insulina a livello pancreatico, la sensibilità insulinica e riduce l'assunzione di cibo. L'aggiunta dell'agonismo recettoriale del GIp, caratteristica peculiare di questo farmaco, agisce su meccanismi correlati al peso: ha azioni benefiche a livello del tessuto adiposo, riduce l'introito calorico ed il senso di nausea.

Si somministra una volta la settimana per via sottocutanea al dosaggio di 10 o 15 milligrammi.

### Efficacia clinica

L'autorizzazione per tirzepatide nella gestione del peso si basa su un consistente programma di studi clinici. In particolare, sullo studio di fase 3 Surmount-1, condotto su adulti con obesità o sovrappeso con almeno una comorbidità correlata al peso, ma senza diabete tipo 2, e sul sottogruppo di partecipanti con obesità o sovrappeso e diabete tipo 2, studiato negli studi clinici Surpass.

Nello studio clinico Surmount-1, il farmaco, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, ha dimostrato con il primo dosaggio di manteni-

mento di 5 mg (raggiunto dopo 4 settimane di trattamento) una riduzione del peso del 16% alla 72a settimana. Inoltre, con la dose di mantenimento massima di 15 mg, tirzepatide ha dimostrato una perdita di peso del 22.5% (Jastreboff A, et al. 2022).

I dati a 3 anni dello studio Surmount-1 su pazienti in pre-diabete hanno mostrato, alla settimana 176, significative riduzioni medie del peso per la dose da 5 mg (12.4 kg), da 10 mg (20.0 kg) e da 15 mg (21.4 kg) rispetto al placebo (0.9 kg).

Anche l'incidenza del diabete di tipo 2 è stata inferiore del 97% nei gruppi tirzepatide rispetto al placebo (13.3% vs 1.3%; hazard ratio [HR], 0.07; p <0.001). Alla settimana 193, l'incidenza del diabete è rimasta ridotta tra i gruppi tirzepatide rispetto al placebo (2.4% contro 13.7%; HR, 0.12). La normoglicemia è stata raggiunta tra il 73.7% e il 93.3% dei partecipanti al gruppo tirzepatide in tutte le dosi rispetto al 55.9% del gruppo placebo (Jastreboff AM, et al, 2024).

Tirzepatide è stata anche associata a fattori cardiometabolici migliorati, tra cui circonferenza della vita, pressione arteriosa, livelli lipidici e punteggi di qualità della vita migliorati. Gli eventi avversi, principalmente gastrointestinali, sono stati più comuni con tirzepatide rispetto al placebo, ma generalmente da lievi a moderati.

### Effetti nel tempo

Con la consapevolezza che il recupero di peso, dopo un'iniziale perdita, è una delle principale problematiche della cura dell'obesità, nello studio Surmount-4 è stato valutato l'effetto del trattamento continuo sul mantenimento del calo ponderale. Rispetto al placebo (16.6%), una percentuale significativamente più alta (89.5%) di soggetti che

hanno proseguito il trattamento con tirzepatide per l'intera durata dello studio (88 settimane) ha mantenuto almeno l'80% del peso perso durante la fase di lead-in. Il calo ponderale complessivo al termine del trial (dalla settimana 0 alla settimana 88) è stato del 25.3% nel gruppo trattato con tirzepatide e del 9.9% nel gruppo randomizzato a placebo.

Aggiunge Medea: “L'entrata in commercio degli ultimi farmaci per la cura dell'obesità è un'opportunità che anche la medicina generale deve cogliere, tenuto conto dell'alta prevalenza e della complessità della malattia, oltre che delle tante complicanze. Si tratta inoltre, come sappiamo, di una vera e propria malattia cronica come tutte le altre, e che quindi va curata per molto tempo”.

E conclude: “La presenza di tutti questi strumenti ci permette, di definire in maniera più semplice un percorso di cura dell'obesità, e ci aiuta, come medici di famiglia, nella presa in carico di questi pazienti. A tutto ciò si associa anche il fatto che questi farmaci, i GIp-1 agonisti recettoriali, sono molto efficaci e ben tollerati e quindi il paziente può essere più facilmente coinvolto, perché sarà più aderente al trattamento, considerato anche il fatto, che si tratta di terapie che devono durare nel tempo”.

### BIBLIOGRAFIA

- Aronne LJ, et al; SURMOUNT-4 Investigators. *JAMA* 2024; 331: 38-48.
- Campbell JE, Drucker DJ. *Cell Metab* 2013; 17: 819-37.
- Jastreboff A, et al. *N Engl J Med* 2022; 387: 205-16.
- Jastreboff AM, et al. *N Engl J Med* 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2410819.

# Comunicare la malattia renale cronica in medicina generale

La malattia renale cronica (MRC) rappresenta una sfida crescente per la salute pubblica. Il Mmg ha un ruolo cruciale nella sua prevenzione e gestione, ma è fondamentale una comunicazione chiara e personalizzata per migliorare l'aderenza dei pazienti alle terapie

**Giuseppe Leonardi**

Coordinatore Canale Instagram Società Italiana di Nefrologia “@sinefrologia” & “Sin Young Resident”; Divulgatore online @ilrenologo

La malattia renale cronica è spesso definita “killer silenzioso” poiché, diversamente da tante altre patologie che sin dalle fasi precoci danno segni e sintomi evidenti, è in grado rimanere “pericolosamente quiescente” sino agli stadi avanzati, conferendo agli screening ed al monitoraggio laboratoristico una valenza sempre più importante. Secondo i dati dell’OMS, circa il 10% della popolazione mondiale ne è affetto (tabella 1).

Come riportato dal Presidente della Società Italiana di Nefrologia Prof. Luca De Nicola all’ultimo congresso nazionale, lo scenario che si sta delineando nei prossimi anni per la diffusione della MRC è quello di una vera e

propria epidemia, complici i principali fattori di rischio (ipertensione arteriosa e diabete) che sempre più son diffusi nei paesi occidentali (tabella 2).

Capita di porre diagnosi di una patologia renale in un soggetto sino ad allora asintomatico; la frase che spesso viene riferita negli ambulatori nefrologici è “Dottore, ma io non avverto dolore ai reni” come se la sintomatologia dolorosa fosse l’unica vera manifestazione di una malattia renale (quando compare invece, quasi sempre si tratta di calcolosi renale ed il dolore acuto è il *primum movens* che conduce celermente il paziente dal medico).

D’altro canto anche la cosiddetta *poliuria isostenotica* e l’iperfiltrazione

glomerulare creano un importante effetto confondente, che si esplica nella tipica frase “Dottore, ma io urino! Faccio tanta pipì, soprattutto la notte” imponendo al professionista sanitario la spiegazione chiara di come l’insufficienza renale non si associ necessariamente e nelle fasi iniziali ad una contrazione della diuresi.

In questo contesto il ruolo del Mmg è pertanto dirimente. Seppur “ingolfato” dalle numerose incombenze burocratiche che attanagliano la professione, il medico curante può sensibilizzare alla prevenzione e alla cura delle patologie renali con alcuni piccoli e semplici accorgimenti.

In un contesto in cui il paziente è diventato un “paziente 2.0” che attinge a varie fonti informatiche (il Dr. Google ha ceduto ormai il campo ai social e ai reel, ma anche all’intelligenza artificiale) occorre adottare strategie di comunicazione efficaci

**TABELLA 1**

## Malattia Renale Cronica in numeri

10%	Prevalenza nella popolazione adulta
12a	Causa di morte nel 2017
5a	Causa di morte nel 2040 (previsione)
52.830 euro	Costo annuo per paziente in emodialisi per il Servizio Sanitario Nazionale
38.800 euro	Costo annuo per paziente in dialisi peritoneale per il Servizio Sanitario nazionale
2.5 miliardi euro all’anno	Totale costi diretti dei trattamenti dialitici per il Servizio Sanitario Nazionale
<b>41,5%</b>	Aumento globale della mortalità dal 1990 ad oggi

Fonte: Kovesdy CP, et al, 2022

**TABELLA 2**

## Fattori di rischio per lo sviluppo della Malattia Renale Cronica

- Ipertensione arteriosa
- Diabete
- Fumo
- Obesità
- Età Avanzata

per poter rendere più sinergica la comunicazione medico-paziente. Vediamo alcuni esempi.

### L'ipertensione arteriosa

Com'è noto, è sia una causa che una conseguenza del danno renale. Inoltre, è strettamente correlata a complicanze cardiovascolari (CV), che rappresentano la principale causa di mortalità nei pazienti con insufficienza renale cronica.

Per ottenere un controllo efficace della pressione arteriosa, è necessario adottare un approccio integrato, che includa modifiche dello stile di vita e della dieta e se necessario una terapia farmacologica adeguata. I pazienti devono comprendere che i farmaci antipertensivi, come gli ACE-inibitori o i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB), offrono una protezione doppia: riducono la pressione arteriosa e proteggono i reni limitando il danno glomerulare. Una efficace comunicazione medico-paziente pone altresì l'accento sull'importanza dell'assunzione regolare dei farmaci, anche quando la pressione sembra sotto controllo, perché il beneficio principale è preventivo.

Il monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa può essere un valido strumento per coinvolgere il paziente nella gestione della propria salute. Per garantire misurazioni corrette, è utile fornire istruzioni pratiche, come effettuare la rilevazione in un momento di riposo e sempre alla stessa ora del giorno.

I sistemi *wearable* integrati con smartphone nel prossimo futuro costituiranno una importante fonte di rilevazioni parametriche a disposizione del medico curante.

Motivare il paziente mostrando i benefici tangibili di un buon controllo pressorio può aumentare l'aderenza alle raccomandazioni. Parimenti, può essere utile spiegare che una pressione arteriosa ben controllata non solo

**TABELLA 3**  
**Indicazioni pratiche su come identificare e ridurre il consumo di sodio**

<b>Ridurre l'uso del sale da cucina</b>	Suggerire di cucinare con meno sale (max 5 grammi/die)
<b>Controllare le etichette degli alimenti</b>	Insegnare a leggere le informazioni nutrizionali, privilegiando prodotti con meno di 120 mg di sodio per 100 grammi
<b>Evitare i cibi ad alto contenuto di sodio</b>	Consigliare di limitare alimenti come insaccati, formaggi stagionati, cibi in scatola, snack salati e cibi precotti
<b>Preparare i pasti in casa</b>	Incoraggiare il paziente a cucinare di più, evitando i pasti da asporto e i ristoranti, dove spesso il sodio è abbondante

rallenta la progressione della malattia renale, ma riduce anche il rischio di ictus, infarto e altre complicanze, aiutando il paziente a comprendere il valore del proprio impegno.

### La dieta iposodica

L'eccesso di sodio nella dieta non solo peggiora il controllo della pressione arteriosa, ma aumenta anche la progressione del danno renale e il rischio di complicanze CV (*tabella 3*). La maggior parte dei pazienti supera la quantità giornaliera consigliata (5 g al giorno) senza rendersene conto, soprattutto a causa del sodio nascosto nei cibi confezionati, nei prodotti trasformati e nei pasti pronti.

Anche la personalizzazione è cruciale. Ogni paziente ha abitudini alimentari diverse e il piano dietetico deve tenerne conto. Collaborare con un dietista può essere utile per creare un programma nutrizionale che sia non solo efficace, ma anche pratico e sostenibile nel lungo termine.

### Ruolo dell'attività fisica

L'attività fisica contribuisce a controllare la pressione arteriosa, aiuta a migliorare il controllo della glicemia, riduce l'infiammazione sistemica e favorisce il mantenimento di un peso corporeo sano.

Risulta funzionale offrire ai pazienti consigli pratici e facilmente realizzabili,

avendo ovviamente posto l'indicazione nei casi in cui non ci siano limitazioni fisiche. Quando si affronta il tema è essenziale utilizzare un linguaggio semplice e positivo, concentrandosi sui benefici che possono ottenere.

Alcuni pazienti potrebbero non sentirsi pronti per un programma di allenamento strutturato. In questi casi, si può suggerire di iniziare con attività leggere, come camminare quotidianamente per 30 min, anche suddividendo il tempo in più sessioni di 10 min. Altre attività semplici, come andare in bicicletta o fare esercizi di stretching a casa, possono essere valide alternative. L'approccio graduale è cruciale, permettendo un incremento progressivo del livello di attività in base alle proprie capacità.

I benefici dell'attività fisica vanno oltre la "protezione renale". Molti pazienti riferiscono di sentirsi meno stanchi, di dormire meglio e di avere più energia nel corso della giornata. Questi miglioramenti, se comunicati in anticipo, possono motivare il paziente a iniziare e mantenere un programma di esercizio fisico. È utile coinvolgere il paziente nella scelta delle attività, garantendo che siano piacevoli e compatibili con il suo stile di vita.

### Importanza del follow-up cadenzato

Altro punto cardine per implementare l'*empowerment* del paziente con

MRC è la cadenza periodica dei controlli in rapporto al grado di insufficienza renale. Giova ricordare come l'inquadramento della malattia renale cronica richieda dei semplici esami a basso costo: il dosaggio della creatinina ematica e l'esecuzione di esami delle urine "spot" su cui eseguire il cosiddetto dosaggio UACR (rapporto albuminuria/creatinuria) e l'analisi chimico fisica. Al paziente è necessario comunicare chiaramente che non è il singolo valore ma l'andamento dei valori nel tempo a definire la cadenza periodica dei controlli.

Questo aspetto è fondamentale: anche se il paziente ha infatti dei valori nella norma ma ha importanti fattori di rischio è opportuno procedere alla definizione della cadenza del follow-up. Ciò assume una valenza ancora più importante grazie alla disponibilità di farmaci in grado di rallentare la progressione della malattia renale (inibitori del RAS, gliflozine, antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi non steroidei) se questa viene individuata precocemente e non in stadio avanzato.

### Il filtrato glomerulare

Una strategia pratica per implementare la comunicazione potrebbe essere quella di paragonare il valore di filtrazione glomerulare come una percentuale rappresentativa del funzionamento dei reni.

Un valore di 50 ml/min potremmo paragonarlo a dei reni che funzionano a metà e che pertanto inquadrano in uno stadio 3 A. Fatta salva la premessa che "indietro non si torna" e quindi, a meno di una risoluzione di un danno renale acuto, il quadro cronico non consentirà di aumentare questa percentuale, l'interlocazione tra Mmg e nefrologo servirà a non far abbassare ulteriormente questo valore o almeno a rallentarne l'abbassamento nel tempo (avendo ben presente che superati i 50 anni, si perde

"fisiologicamente" circa 1 ml/min anno, in assenza di fattori di rischio che possono accelerare questa perdita).

### Insufficienza renale non vuol dire dialisi

Nella lettura degli esami nell'ambulatorio di medicina generale e dinanzi a valori di eGFR "distanti" da una compromissione funzionale grave è auspicabile evitare l'associazione matematica tra insufficienza renale e dialisi, poiché questa associazione spesso incute (ingiustamente) timore al paziente che molte volte ha un filtrato compatibile con l'età e con l'invecchiamento del rene.

La visita in tale contesto inizia con un "Dottore, ma quindi devo iniziare la dialisi?" e termina con "grazie Dottore, mi avete levato un peso" spesso protratto per i diversi giorni intercorsi tra la comunicazione dell'esistenza di un filtrato ridotto ed una visita nefrologica.

### Comparsa di proteinuria

Nell'ambito del trattamento delle patologie renali, occorre spesso dover spiegare al paziente come un ulteriore segnale della malattia renale sia rappresentato dalla comparsa di proteinuria, franca manifestazione di un danno del glomerulo renale.

La proteinuria va inquadrata, ricercando l'eventuale presenza di segni di sindrome nefrosica o nefritica di una glomerulonefrite pur potendosi associare alle già citate nefropatie diabetiche ed ipertensive.

In tale contesto, sin dagli anni di medicina ho sempre trovato efficace l'immagine riportata dal Prof. Gesualdo nel corso delle lezioni, paragonando il glomerulo renale ad una sorta di *scolapasta*.

In condizioni normali il glomerulo-scolapasta lascia passare attraverso i suoi fori l'acqua di cottura assieme a ciò che ha dimensioni inferiori al foro (ad es. creatinina ed elettroliti)

e trattiene la "pasta grossa" (proteine, eritrociti, leucociti, piastrine).

Quando si realizza un danno alla barriera di ultrafiltrazione (come nel caso di una glomerulonefrite) lo "scolapasta" viene danneggiato, i fori sono allargati e si perde l'acqua di cottura assieme a pasta piccola e grande. Ne consegue che si perde "l'acqua con tutta la pasta" e questo corrisponde ad un riscontro di proteinuria nelle urine.

### Conclusioni

Il Mmg è fondamentale nella prevenzione e gestione della malattia renale cronica. Una comunicazione chiara e personalizzata, con esempi pratici e linguaggio accessibile, aiuta a ridurre ansie immotivate, favorendo l'aderenza dei pazienti alle terapie farmacologiche, ma anche a regimi alimentari adeguati e stili di vita sani. Spiegare concetti complessi, come il filtrato glomerulare e l'importanza del follow-up in modo intuitivo migliora la comprensione e il coinvolgimento del paziente, rafforzando il rapporto di fiducia e promuovendo un approccio proattivo alla cura.

La rete "hub&spoke" con il nefrologo specialista è il punto cardine per contrastare in modo sinergico la sempre più diffusa incidenza di nefropatie.

### BIBLIOGRAFIA

- De Nicola L, et al. Epidemiologia della malattia renale cronica in Italia: stato dell'arte e contributo dello studio CARHES. *G Ital Nefrol* 2011; 28: 401-7.
- Kovesdy CP, et al. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* 2022; 12: 7-11.
- National Center for Health Statistics NCHS Research Ethics Review Board (ERB) Approval 2017
- Ritz E. Hypertension and kidney disease. *Clin Nephrol* 2010; 74 Suppl 1:S39-43
- Yoon CY, et al. High and low sodium intakes are associated with incident chronic kidney disease in patients with normal renal function and hypertension. *Kidney Int* 2018; 93: 921-31. doi: 10.1016/j.kint.2017.09.016.
- Vallianou NG, et al. Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Is there Any Relationship? *Curr Cardiol Rev* 2019; 15: 55-63.



# Microbiota e diabete mellito: correlazioni patogenetiche e orizzonti futuri

L'alterazione del microbiota può effettivamente influenzare la risposta immunitaria e l'insorgenza del diabete mellito.

Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche scientifiche per comprendere gli effetti sistemici della popolazione batterica intestinale in questa patologia

a cura di: **Pasquale De Luca**<sup>1</sup>

con la collaborazione di: **Angelo Benvenuto**<sup>1</sup>, **Vito Sollazzo**<sup>2</sup>, **Antonio De Luca**<sup>2</sup>

## Introduzione

La flora batterica intestinale, il cosiddetto microbiota, è composto da milioni di batteri, virus e funghi che vivono nel nostro intestino e sono fondamentali per un buon funzionamento del nostro organismo: regolano diverse funzioni metaboliche, lo sviluppo del sistema nervoso e controllano il sistema immunitario. Negli ultimi anni, si è infatti scoperto come il microbiota sia in grado di modulare alcuni nostri meccanismi di difesa, ad esempio, nel corso di infezioni e contro i tumori. In quest'ottica, il microbiota potrebbe giocare un ruolo fondamentale anche nella prevenzione delle malattie autoimmuni, ovvero di quelle patologie in cui il sistema immunitario attacca alcuni componenti del nostro stesso organismo, come le isole pancreatiche produttrici di insulina nel caso del diabete.

Nel 2019, in uno studio pubblicato sulla rivista scientifica *Proceedings of the National Academy of Sciences*, alcuni ricercatori sono stati tra i primi a rivelare un nesso causale tra infiammazione intestinale, alterazioni del microbiota e sviluppo del diabete, ma tale risultato era limitato a modelli sperimentali della malattia. In particolare, i ricercatori hanno dimostrato che in condizioni di infiammazione intestinale, come quella indotta da una dieta ricca di grassi o da alterazioni del microbiota, si assiste all'attivazione di cellule del sistema immunitario che dall'intestino migrano nel pancreas dove distruggono le cellule produttrici di insulina, provocando quindi il diabete. A giocare un ruolo chiave nell'innescare questa risposta autoimmune verso le cellule pancreatiche sembra proprio essere il microbiota che, quando la barriera intestinale è compromessa da uno stato infiammatorio, entra in contatto diretto con il sistema immunitario alterandone le funzioni.

## Patogenesi

Il diabete mellito insorge quando viene a mancare da parte del no-

stro organismo la capacità di gestire l'assunzione di zuccheri semplici o complessi, in quanto l'insulina, ormone prodotto dal pancreas in risposta all'aumento della glicemia, è carente oppure le cellule e i tessuti su cui agisce ne sono insensibili (insulino-resistenza). Il diabete è una patologia che può insorgere nei bambini e negli adolescenti per motivi genetici, virali o di stress (si parla allora di tipo 1). Tuttavia nel 90% dei casi può emergere anche in un soggetto adulto a causa di uno stile di vita sedentario, obesità, presenza di grasso viscerale, dieta povera di fibre e ricca in grassi saturi e zuccheri. La predisposizione genetica deve essere presente ma abitudini sbagliate sono il trigger principale del diabete di tipo 2. Solitamente nel diabete di tipo 2 c'è dunque una combinazione di entrambe le cause, che porta a iperglicemia che, a cascata, provoca una diminuzione del consumo dello stesso dai muscoli e un aumento degli acidi grassi in circolo, che sembrano essere collegati all'aumento della secrezione di molecole infiammatorie e al danno a molteplici organi e tessuti. Di fatto nel diabete l'infiamma-

<sup>1</sup> S.C. Medicina Interna  
Ospedale "T. Masselli-Mascia"  
San Severo ASL Foggia

<sup>2</sup> S.C. Cardiologia Clinica  
e Interventistica  
Ospedale "T. Masselli-Mascia"  
San Severo ASL Foggia



zione è la causa principale delle complicazioni che possono insorgere nel lungo periodo, come patologie cardiovascolari, necrosi tissutale, perdita della vista, insufficienza renale etc.

Gli oltre 100.000 miliardi di batteri vivi che compongono il microbiota esercitano un numero rilevantissimo di effetti benefici a favore dell'organismo ospite, agendo sulla sua funzione metabolica (recupero di energia e di nutrienti dal cibo ingerito), di difesa (effetto barriera contro gli invasori patogeni) e trofica (regolazione del sistema immunitario, sviluppo del sistema neuro-endocrino, longevità). I compiti principali di un microbiota sano sono quello di modulare l'infiammazione, interagire con i nutrienti, influenzare la permeabilità intestinale, il metabolismo del glucosio e lipidico, la sensibilità all'insulina e il bilancio energetico del corpo.

Nell'uomo le famiglie batteriche più abbondanti sono rappresentate dai Firmicutes, dai Bacteroidetes, dai Proteobacteria e dagli Actinobacteria. Nel microbiota dei soggetti diabetici alcune di queste sono sottorappresentate, mentre altre tendono ad aumentare, favorendo la produzione di molecole infiammatorie e a promuovere uno stato di alterata permeabilità intestinale. L'osservazione che il profilo del microbiota intestinale dei soggetti obesi, per esempio, è diverso da quello dei soggetti magri e, a seguire, gli sforzi fatti per chiarire le basi cellulari e molecolari di tale alterazione, hanno fornito numerose prove sperimentali a sostegno dell'importanza e della criticità della microflora intestinale per l'organismo ospite. Il microbiota intestinale è sensibile ad una serie di fattori esterni che ne possono rimodellare stabilmente la

composizione, talvolta producendo uno squilibrio fra le specie microbiche che lo compongono e, così, generando disbiosi. Nell'uomo gli stati disbiotici sono frequentemente correlati a patologie metaboliche tra le quali soprattutto obesità, steatosi epatica non alcolica (NAFLD), ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia, diabete di tipo 2. Spesso questi quadri clinici risultano tra loro associati in una condizione patologica complessa, nota come sindrome metabolica. È ormai chiaro che il microbiota intestinale abbia un ruolo nella sindrome metabolica con implicazioni di tipo causale o consequenziale. La corretta alimentazione per la prevenzione e cura del diabete è fortemente correlata ad una alimentazione specifica per la correzione di una disbiosi intestinale.

### Discussione

Il microbiota è l'insieme di tutti i microrganismi (batteri, funghi e virus) che colonizzano il nostro corpo. Uno dei microbioti umani più ricchi e più grandi è il microbiota intestinale, dove milioni di batteri colonizzano l'intestino umano, in particolare il tratto del colon (70%). I ceppi batterici dominanti sono i Bacteroides e Firmicutes, che rappresentano il 70% del microbiota. In un individuo sano, le attività metaboliche e le interazioni del microbiota influenzano lo stato di salute o di malattia dell'ospite. Infatti, i batteri intestinali svolgono un ruolo nella funzione digestiva per la sintesi delle vitamine (vitamina K, acido folico, vitamine del gruppo B) e per la digestione delle fibre alimentari. La continua cooperazione tra i batteri intestinali e l'individuo ospite è cruciale per il mantenimento dell'omeostasi e

per stimolare il sistema immunitario. La disbiosi intestinale è una condizione di squilibrio microbico causata da una crescita eccessiva di batteri "cattivi" all'interno dell'intestino, che ne provocano l'irritazione. Nello specifico, i batteri benefici (Firmicutes) sono generalmente ridotti al minimo, mentre altri batteri che possono essere dannosi (Proteobatteri) aumentano di numero. Nella disbiosi, si assiste ad una ridotta funzionalità della barriera intestinale ed aumento dell'infiammazione immuno-mediata, che possono portare ad uno stato patologico infiammatorio, tra cui la malattia infiammatoria intestinale (IBD), il diabete mellito e il cancro del colon-retto.

Nella letteratura scientifica la cosiddetta "microbiota revolution", ovvero la crescente consapevolezza del ruolo del microbiota intestinale, ha comportato alcuni passi in avanti nella comprensione della patogenesi del diabete. Sebbene gli studi e le conoscenze acquisite siano ancora limitate, vi è un crescente interesse sui possibili effetti positivi (o negativi) che il microbiota intestinale può avere su patologie metaboliche, come il diabete e l'obesità. Che ruolo ha il microbiota nell'insorgenza del diabete? Quando le comunità di microrganismi che compongono il microbiota intestinale vivono in equilibrio vi è una condizione definita di eubiosi (benefico per il benessere dell'organismo). Al contrario, quando si verifica un'alterazione di questo equilibrio, ad esempio con un'eccessiva proliferazione di batteri patogeni, si parla di disbiosi (non benefico per il benessere dell'organismo).

Il microbiota interviene nella regolazione della produzione di acidi grassi a catena corta a loro volta

coinvolti nella regolazione dell'assorbimento del cibo e della modulazione insulinica. Squilibri nella composizione del microbiota intestinale sono correlati ad alterazioni della permeabilità della barriera intestinale. Nel caso del diabete di tipo 1, la disbiosi è legata allo sviluppo del sistema immunitario che inizia subito dopo la nascita, e può facilitare la comparsa di patologie autoimmuni, come il diabete di tipo 1. Nel caso invece del diabete di tipo 2, è una dieta a base di nutrienti poco salutari che porta a sviluppare un microbiota tendente alla disbiosi. I ceppi "buoni" di probiotici diminuiscono a discapito dei ceppi "cattivi", favorendo lo sviluppo di un'inflammatione di tutto l'organismo che è la principale causa di insulino-resistenza.

Viene quindi naturale chiedersi se integrando il microbiota con specifici ceppi di probiotici "buoni", come i lattobacilli, si possa prevenire o addirittura curare patologie come il diabete. Gli studi su questo fronte non sono ancora sufficienti per trarre conclusioni, anche perché la risposta del microbiota è molto personale e dipende dalla sua composizione iniziale. Resta assodato che mantenere il proprio microbiota in equilibrio è importante e il modo migliore per farlo è attraverso uno stile di vita sano.

## Conclusioni

La ricerca futura deve mirare allo sviluppo di nuove metodiche diagnostiche, preventive e terapeutiche che si basano sul microbiota intestinale, per ottenere una medicina il più possibile personalizzata per il paziente diabetico. Nuovi studi potrebbero essere orientati a ricercare elementi clinici, molecolari e genetici in grado di identi-

ficare la risposta dei pazienti ai diversi farmaci ipoglicemizzanti. Le alterazioni del microbiota intestinale sono state riconosciute come un elemento chiave nella comparsa di malattie metaboliche, quali obesità e diabete mellito di tipo 2. Il microbiota intestinale è coinvolto nel mantenimento dell'omeostasi energetica dell'ospite e nella stimolazione dell'immunità dell'ospite attraverso crosstalk molecolare. I probiotici sono microorganismi vivi che, quando somministrati in adeguata quantità, conferiscono benefici per la salute dell'ospite. Nelle persone con diabete mellito sono state studiate varie specie batteriche, ma non vi è ancora accordo su quale sia la specie più efficace ed utile. Diverse metanalisi suggeriscono che la supplementazione di probiotici in generale, si associa ad effetti benefici sui parametri cardiometabolici nelle persone con diabete di tipo 2. I benefici dei probiotici sul profilo lipidico sembrano dovuti ad una riduzione dell'assorbimento intestinale di colesterolo e ad una riduzione della sua produzione endogena, mediata dall'inibizione di

HMG-CoA reduttasi. Meno chiaro sembra, invece, il meccanismo attraverso cui i probiotici determinano il miglioramento dei parametri glicemici, probabilmente mediato dalle loro proprietà immunoregolatorie. I probiotici potrebbero quindi rappresentare un approccio terapeutico supplementare nelle persone con diabete mellito tipo 2 al fine di migliorare il quadro lipidico e promuovere un miglior controllo metabolico. Tuttavia, maggiori studi, su più ampie popolazioni, sono necessari per definire il ruolo dei probiotici nel trattamento del diabete e identificare le specie più utili.

In conclusione, sono disponibili abbondanti prove che suggeriscono che l'alterazione del microbiota può effettivamente influenzare la risposta immunitaria e l'insorgenza del diabete mellito. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche scientifiche per comprendere gli effetti sistemici del microbiota in questa patologia. Inoltre, la sua modulazione mirata si rivela un'opzione così promettente che si è dimostrata efficace anche nell'esercitare funzioni antinfiammatorie e benefiche.

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Armata NN. Dysbiosis. What Is It, Causes, and More. Osmosis, Elsevier, 2023.
- Belizário JE, et al. Microbiome and Gut Dysbiosis. Metabolic Interaction in Infection. In R. Silvestre, & E. Torrado Eds 2019: 1: 459-476.
- Binda C, et al. Biliary Diseases from the Microbiome Perspective: How Microorganisms Could Change the Approach to Benign and Malignant Diseases. Microorganisms. MDPI 2022.
- Kocsis T, et al. Probiotics have beneficial metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. Sci Rep. 2020; 10(1): 11787.
- Sircana A, et al. Altered Gut Microbiota in Type 2 Diabetes: Just a Coincidence? Current Diabetes Reports. Current Medicine Group LLC 1 October 1, 2018.
- Sun S, et al. Effects of Low-Carbohydrate Diet and Exercise Training on Gut Microbiota. Front Nutr 2022; 9: 884550.

# Lipoproteina(a): un fattore di rischio Cv da imparare a conoscere e gestire

La lipoproteina(a) [Lp(a)] è una particella circolante costituita da una porzione lipoproteica simile alle lipoproteine a bassa densità (Ldl) e da una glicoproteina esclusiva, la apolipoproteina(a) [apo(a)]<sup>1</sup>. È stata riconosciuta per la prima volta nel 1963<sup>2</sup>, mentre il gene *Lpa* è stato descritto nel 1987<sup>3</sup>. Circa il 90% del livello individuale di Lp(a) è su base ereditaria<sup>1</sup>

**Anna Nelva** - Coordinatrice Commissione Lipidologia & Metabolismo dell'Associazione Medici Endocrinologi

## Fisiologia e fisiopatologia

Lp(a) è analoga a Ldl e remnant delle lipoproteine per la concentrazione di lipidi e per la presenza di apolipoproteina B-100 (apoB-100), ma nonostante queste caratteristiche non è un prodotto metabolico né delle Vldl né delle Ldl, ed ha meccanismi indipendenti di produzione e clearance<sup>4</sup>. In particolare la componente apo(a) è sintetizzata dagli epatociti. Presenta particolari strutture chiamate *kringle*, dal nome di un dolce danese che ha una forma simile, che le conferiscono un'elevata omologia strutturale con il plasminogeno; sono state attribuite a questa caratteristica proprietà antifibrinolitiche di apo(a), dimostrate in vitro. Apo(a) è legata a una particella Ldl in modo covalente tramite un singolo legame disolfuro con apoB-110. Lp(a) può essere eliminata dalla circolazione come particella intera o può venire divisa in Ldl e apo(a) e ulteriormente degradata, principalmente a livello epatico. Il frammento apo(a) viene eliminato a livello renale<sup>5,6</sup>.

I livelli circolanti di Lp(a) risentono fortemente di un polimorfismo dimensionale del gene *Lpa*, che codificando per apo(a) determina un

numero variabile di *kringle IV*<sup>7,8</sup>. I soggetti portatori di isoforme di apo(a) ad alto peso molecolare, caratterizzate da un numero maggiore di copie del sottotipo 2 del *kringle IV* nel gene dell'apo(a), hanno di solito concentrazioni di Lp(a) più basse rispetto ai soggetti portatori di isoforme di apo(a) a peso molecolare più basso per un numero minore di *kringle*. Il numero di copie del sottotipo 2 del *kringle IV* spiega fino al 70% della variabilità interindividuale nei livelli di Lp(a), ma anche altri polimorfismi contribuiscono al controllo genetico della sua concentrazione plasmatica<sup>1</sup>.

Evidenze epidemiologiche e studi genetici dimostrano che livelli elevati di Lp(a) hanno un ruolo causale nello sviluppo di patologia cardiovascolare, stenosi valvolare aortica, mortalità cardiovascolare, mortalità per tutte le cause, sia negli uomini che nelle donne e nelle diverse etnie, soprattutto dopo i 50 anni<sup>1,9</sup>.

Per livelli di Lp(a) maggiori di 90mg/dl (190nmol/l) il rischio di infarto miocardico e stenosi valvolare aortica triplica, quello di arteriopatia periferica raddoppia, quello di scompenso cardiaco aumenta di 1.7 volte, di ictus ischemico di 1.6 volte, di

morte cardiovascolare di 1.5 volte e di morte per tutte le cause di 1.2 volte<sup>1</sup>. Livelli molto alti di Lp(a) (>180 mg/dL o >430 nmol/L) identificano persone con un rischio di patologia cardiovascolare aterosclerotica (Ascvd) nell'arco della vita equivalente a quello dell'ipercolesterolemia familiare eterozigote non trattata<sup>9</sup>. Nonostante effetti antifibrinolitici evidenziati in vitro, Lp(a) non è invece un fattore di rischio per eventi tromboembolici venosi<sup>9</sup>.

La relazione tra concentrazione di Lp(a) e patologia cardiovascolare indotta è continua, con un aumento progressivo del rischio in assenza di un livello "soglia". Un documento di consenso europeo del 2022<sup>9</sup> propone tuttavia dei cut-off per un approccio pragmatico, considerando non rilevanti livelli <30 mg/dL (<75 nmol/L), significativi livelli >50 mg/dL (>125 nmol/L), "zona grigia" livelli fra 30-50 mg/dL (75-125 nmol/l); i valori nella zona grigia sono da tenere in conto nella valutazione clinica in presenza di altri fattori di rischio e nella stratificazione del rischio.

Sono stati ipotizzati diversi meccanismi con cui Lp(a) è in grado di determinare un danno alle pareti vascolari e alla valvola aortica<sup>1,9</sup>, legati al con-

tenuto di colesterolo Ldl, alla capacità di inibire la fibrinolisi, alla caratteristica di Lp(a) di trasportare fosfolipidi ossidati. In particolare Lp(a) misurando meno di 70 nm di diametro può attraversare liberamente la barriera endoteliale e in modo simile alle Ldl può essere trattenuta all'interno della parete arteriosa, depositando colesterolo nelle placche aterosclerotiche. Questo però da una parte non giustifica l'aumentata probabilità di calcificazioni e stenosi della valvola aortica rispetto ai soli effetti dell'aumento del colesterolo Ldl, dall'altra l'aumento di rischio cardiovascolare determinato da Lp(a) è sostanzialmente superiore a quello che deriverebbe solo dal suo contenuto in colesterolo e apolipoproteina B. Una seconda spiegazione dei suoi effetti pro-aterogeni è stata cercata nell'effetto di inibizione della fibrinolisi, caratteristica che nel corso dell'evoluzione potrebbe aver offerto un vantaggio di sopravvivenza a mammiferi giovani con livelli elevati di Lp(a), per un minor rischio di sanguinamento, grazie all'inibizione della fibrinolisi, e per una migliore guarigione delle ferite, grazie anche all'apporto di colesterolo; è stato effettivamente dimostrato che Lp(a) si lega ai siti di lesione arteriosa e accumulo di fibrina. Nei soggetti con livelli di Lp(a) elevati, tuttavia, questo tipo di meccanismo potrebbe favorire la crescita di trombi attraverso l'inibizione della fibrinolisi in siti di rottura della placca aterosclerotica, determinando in ultimo un aumentato rischio di infarto miocardico ed ictus ischemico. In presenza di lesioni arteriose minori, come in caso di flusso turbolento, dei microtrombi potrebbero venire incorporati nella parete arteriosa, portando a stenosi arteriosa e a stenosi della valvola aortica. Sono infine probabilmente in causa effetti proinfiammatori legati alla già citata caratteristica di Lp(a) di trasportare fosfolipidi ossidati.

## Epidemiologia

Nella popolazione i livelli di Lp(a) per l'effetto della variabilità genetica si distribuiscono da <0.1 a >300 mg/dL (<0.2-750 nmol/L) con significative differenze fra le diverse etnie (1). In particolare, presentano concentrazioni plasmatiche di Lp(a) più basse le popolazioni originarie da Asia orientale, Europa e sud-est asiatico (concentrazioni mediane di poco superiori a 10 mg/dl - 18 nmol/l), intermedie quelle originarie da America latina, Medio Oriente e Asia Meridionale (concentrazioni mediane inferiori a 20 mg/dl-40 nmol/l), più alte quelle di origine africana (concentrazioni mediane comunque inferiori a 30 mg/dl-62 nmol/l).

Nelle popolazioni con le concentrazioni inferiori le distribuzioni dei valori sono distorte, con la maggior parte dei soggetti che presentano livelli bassi e una "coda" nei grafici verso le concentrazioni più alte; nelle popolazioni con le concentrazioni maggiori, invece, la distribuzione si avvicina a una distribuzione normale, anche se sempre con una coda verso i livelli più alti. Si stima comunque che circa il 20% della popolazione generale abbia livelli di Lp(a) >50mg/dl<sup>12</sup>.

Ci sono differenze di genere: dopo i 50 anni (età che tipicamente coincide con l'epoca della menopausa) le concentrazioni di Lp(a) nelle donne sono maggiori del 17% rispetto a quelle degli uomini<sup>1</sup>.

Un dato interessante emerso dagli studi è che i soggetti con bassi livelli di Lp(a) hanno un rischio maggiore di diabete mellito tipo 2 rispetto ai soggetti con Lp(a) elevata, anche se i dati delle evidenze genetiche per questa associazione sono contraddittori. Sarà comunque da monitorare il rischio di un aumento delle diagnosi di diabete nei trial per la riduzione farmacologica aggressiva di Lp(a)<sup>1,9</sup>.

## Influenza di fattori non genetici

Una dieta a basso contenuto di carboidrati e alto contenuto di grassi saturi può ridurre i livelli di Lp(a) del 15% circa<sup>9</sup>. Condizioni proinfiammatorie sono in grado di aumentare i livelli di Lp(a). Le malattie renali possono aumentarne i livelli, mentre un danno epatico ne riduce la produzione come anche di altre lipoproteine contenenti apoB-100<sup>1,9,13</sup>. Dopo infarto miocardico (Ima) è possibile una immediata riduzione nella concentrazione di Lp(a), che può successivamente aumentare anche di tre volte rispetto ai livelli normali per quel paziente nelle successive una-due settimane, rientrando infine nei livelli normali per quel paziente dopo circa un mese. La riduzione precoce dei livelli di Lp(a) dopo Ima potrebbe avvenire perché Lp(a) si attacca ai siti lesi per riparare il tessuto danneggiato<sup>1</sup>.

## Lp(a) e ipercolesterolemia familiare (Fh)

Alte concentrazioni di Lp(a) a causa del contenuto in colesterolo contribuiscono alle diagnosi cliniche di Fh per circa il 25% dei casi. È essenziale che il 25% di pazienti con Fh che presenta alte concentrazioni di Lp(a) venga riconosciuto, perché, essendo a più alto rischio di malattia coronarica rispetto al restante 75%, richiederà un controllo più aggressivo degli altri fattori di rischio cardiovascolare<sup>1</sup>.

## Gestione clinica di Lp(a)

**Screening** - L'accumularsi delle evidenze sul ruolo di Lp(a) nella patologia cardiovascolare ha portato le società scientifiche già dal 2010 a raccomandarne la valutazione, inizialmente solo nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare<sup>14</sup>. Le linee guida europee del 2019 hanno poi introdotto la raccomandazione di mi-

surarla a tutti almeno una volta nella vita, per identificare i portatori di livelli molto alti<sup>15</sup>. Indicazioni simili sono state quindi inserite in molti altri documenti di consenso o linee guida di altri paesi<sup>1</sup>.

Lo screening è raccomandato anche nei giovani con una storia di ictus ischemico o una storia familiare di Ascvd prematura o alto Lp(a) e nessun altro fattore di rischio identificabile; uno "screening a cascata" sui parenti stretti di un caso indice è raccomandato in caso di Fh, storia familiare di Lp(a) molto alta e storia personale o familiare di Ascvd<sup>9</sup>.

**Terapia** - Sono privi di efficacia per la riduzione dei livelli di Lp(a) gli abituali interventi sullo stile di vita e non sono al momento disponibili farmaci approvati con questa indicazione in grado di ridurre in modo selettivo, efficace e sicuro i livelli di Lp(a). Fra i trattamenti ipolipemizzanti, statine ad alta intensità e acido bempedoico non determinano variazioni di Lp(a), ezetimibe la riduce del 7%, gli inibitori di Pcsk9 (alirocumab, evolocumab, inclisiran) la riducono del 15-30% e lomitapide del 17%; l'aferesi la riduce del 70% in acuto e del 35% nell'intervallo fra i trattamenti; l'acido nicotinico la riduce del 20-40%, ma non ha indicazione a causa degli effetti collaterali associati<sup>13</sup>. È tuttavia fondamentale una gestione pre-

coce e intensiva degli altri fattori di rischio (Ldl-C, pressione arteriosa, glicemia, stile di vita), secondo le comuni indicazioni delle linee guida, per mitigare l'ulteriore aumento di rischio legato a Lp(a)<sup>9</sup>.

### Nuove prospettive<sup>1,13</sup>

Negli ultimi anni sono iniziati studi per vari farmaci diretti alla riduzione di Lp(a) tramite tecnologie di silenziamento genico o inibendo il legame fra apolipoproteina (a) e particella Ldl. Sono state riportate riduzioni di Lp(a) dell'80% con pelacarsen, del 98% con olpasiran, zerlasiran e lepodisiran, del 65% con muvalaptin. Per pelacarsen, olpasiran e lepodisiran sono in corso trial di fase 3 per endpoint di patologia cardiovascolare, mentre zerlasiran e muvalaptin non hanno ancora raggiunto questo stadio.

Olpasiran, zerlasiran, e lepodisiran sono Si-Rna, cioè molecole di Rna non codificanti, a doppio filamento, che promuovono la degradazione di un mRNA bersaglio mediante legame al complesso Risc (Rna-induced silencing complex) nel citoplasma degli epatociti; vengono somministrati con iniezioni sottocute da due a quattro volte all'anno.

Pelacarsen è un oligonucleotide antisense coniugato a una N-acetil-galattosamina che agisce a livello del

nucleo degli epatociti e viene somministrato sottocute una volta al mese. Muvalaplin inibisce il legame fra apo(a) e l'apolipoproteina B sulla particella di Ldl al di fuori dagli epatociti, e prevede un'assunzione orale una volta al giorno.

Anche altri farmaci sono in corso di studio per gli effetti su Lp(a), ma non sono ancora giunti alla fase di valutazione degli effetti sul rischio cardiovascolare.

### Conclusioni

Livelli elevati di Lp(a) sono un importante fattore causale di patologia cardiovascolare che interessa il 20% della popolazione globale. Misurarne la concentrazione plasmatica almeno una volta nella vita permette di riconoscere e gestire correttamente i pazienti con valori elevati, per ora soprattutto con un intervento precoce e intensivo sugli altri fattori di rischio, secondo le comuni indicazioni delle linee guida, per mitigare l'ulteriore aumento di rischio legato a Lp(a). Sono attualmente in corso di sviluppo terapie innovative che riducono in misura rilevante i livelli di Lp(a), e che si spera possano presto dimostrarsi in grado di determinare anche una significativa diminuzione del rischio cardiovascolare.

### BIBLIOGRAFIA

- Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Lancet*. 2024 Sep 28;404(10459):1255-1264.
- Berg K. A new serum type system in man-the lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59: 369-82.
- McLean JW, Tomlinson JE, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330: 132-37.
- Tsimikas S. Lipoprotein(a) in the Year 2024: A Look Back and a Look Ahead. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024 Jul;44(7):1485-1490.
- Cain WJ, Millar JS, et al. Lipoprotein (a) is cleared from the plasma primarily by the liver in a process mediated by apolipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2005; 46: 2681-91.
- Hoover-Plow J, Huang M. Lipoprotein(a) metabolism: potential sites for therapeutic targets. *Metabolism*. 2013; 62: 479-91.
- Noto D, Pace A, et al. Differential apolipoprotein(a) isoform expression in heterozygosity is an independent contributor to lipoprotein(a) levels variability. *Clin Chim Acta*. 2003; 328: 91-7.
- Enkhmaa B, Anuurad E, Berglund L. Lipoprotein (a): impact by ethnicity and environmental and medical conditions. *J Lipid Res*. 2016 Jul;57(7):1111-25.
- Kronenberg F, Mora S, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022 Oct 14;43(39):3925-3946.
- Brown MS, Goldstein JL. Plasma lipoproteins: teaching old dogmas new tricks. *Nature* 1987; 330: 113-14.
- Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 2016; 57: 1953-75.
- Tsimikas S, Fazio S, et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jan 16;71(2):177-192.
- Chiesa G, Zenti MG et al. Documento di consenso sulla lipoproteina(a) della società italiana per lo studio dell'aterosclerosi (SISA) Consensus document on Lipoprotein(a) from the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA). *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2023; 14 (3): 5-25
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844-53).
- Mach F, Baigent C, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-88.