

M.D.



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

Anno XXX, numero 2 - 2023

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

PROFESSIONE 9

**Medici di famiglia e legge 219:
quanto la conosciamo
e l'applichiamo?**

TRIBUNA 11

**Siamo l'ultima
ruota del carro
e destinati all'estinzione**

A TU PER TU 29

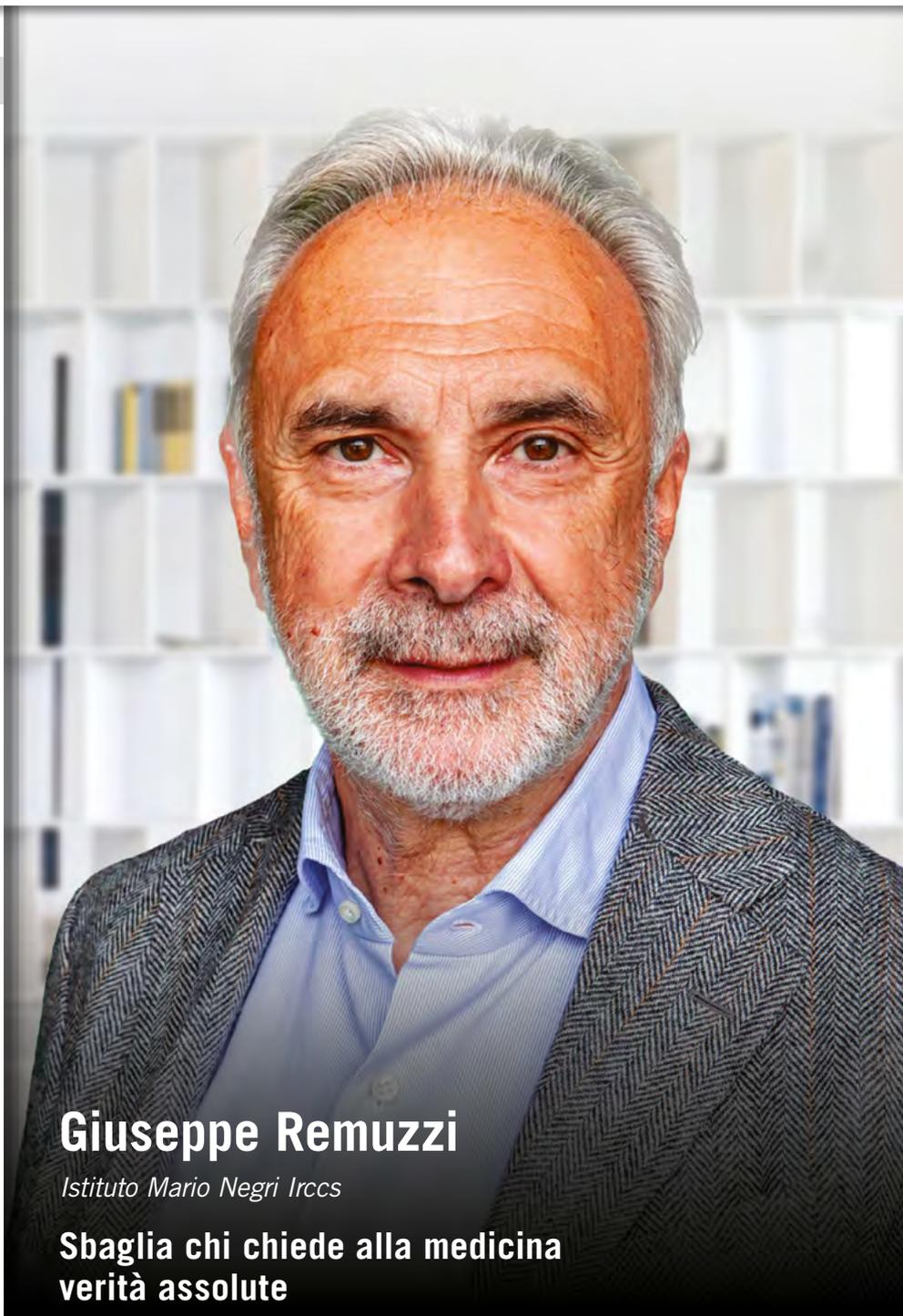
**Malattia renale cronica,
dalla diagnosi precoce
alla terapia**

CLINICA 34

**Prevenzione e remissione
del diabete:
sogno o realtà?**



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



Giuseppe Remuzzi

Istituto Mario Negri Irccs

**Sbaglia chi chiede alla medicina
verità assolute**

M.D. Medicinae Doctor

Anno XXX numero 2 marzo 2023

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

Direttore Editoriale

Dario Passoni

Direttore Responsabile

Nicola Miglino

Comitato di Consulenza di M.D.

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

Redazione

Anna Sgritto (Caposervizio)
Livia Tonti
Elisabetta Torretta

Grafica e impaginazione

Rossana Magnelli

Pubblicità

Teresa Premoli
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: Tiber SpA - Brescia

In questo numero

ATTUALITÀ

- **Prima pagina**
Un futuro a tinte fosche aleggia sulla medicina generale 5
- **Intervista**
La medicina non ha da offrire verità assolute 6
- **Professione**
Medici di famiglia e legge 219: quanto la conosciamo e l'applichiamo? 9
- **Tribuna**
Siamo l'ultima ruota del carro e destinati all'estinzione 11
- **Appunti**
Meglio il sistema "misto" per l'accesso allo studio del Mmg 12
- **Note stonate**
La carenza di medici è un fenomeno complesso, anche socio-culturale 13
- **Contrappunto**
Età evolutiva, ovvero l'età dell'abbandono sanitario... 14
- **Italia sanità**
L'assistenza sanitaria diseguale, cronicità al palo 16
- **Recensioni**
La Rete e l'assalto alla Medicina Confidenziale 18

AGGIORNAMENTI

- **Cardiologia**
Disturbi mentali e mortalità cardiovascolare 20
- **Endocrinologia**
Il diabete aumenta il rischio di frattura ossea 21
- **Genetica**
Mrge, dermatite atopica e asma: hanno cause condivise? 22
- **Lipidologia**
Rischio di dislipidemia incidente nel Covid post-acuto 23
- **Oncologia**
Salute orale e prevenzione dei tumori 24
- **Psichiatria**
Intercettare la depressione dell'anziano in medicina generale 25

CLINICA E TERAPIA

- **Rassegna**
La carenza di ferro nello scompenso cardiaco:
razionale clinico, screening diagnostico e timing terapeutico 26
- **A tu per tu**
Malattia renale cronica, dalla diagnosi precoce alla terapia 29
- **Ricerca**
Gli inquinanti ambientali sono induttori di patologie tumorali 33
- **Clinica**
Prevenzione e remissione del diabete: sogno o realtà? 34
- **Andrologia**
Ipogonadismo *ad esordio tardivo*: "Uno, Nessuno e Centomila" 36
- **Letture**
Medicina, letteratura e arte 39
- **Rassegna da Nutrienti e Supplementi** 43

Un futuro a tinte fosche aleggia sulla medicina generale

■ Anna Sgritto

Almeno per una volta avremmo voluto essere ambasciatori di buone notizie per i medici di medicina generale, ma purtroppo non è così. Le speranze profilatesi all'orizzonte con il Pnrr sono state velocemente abbandonate con l'incombere della dura realtà. La legge di Bilancio ci ha fatto capire che, malgrado l'esperienza della pandemia, nulla sarebbe cambiato in relazione alle risorse destinate al nostro Ssn. Nel frattempo il tanto agognato segnale di forte cambiamento verso i Mmg è al momento lettera morta. Tutto tace anche sulla calendarizzazione per la trattativa dell'Acn 2019 - 2021 dopo la pubblicazione dell'Atto di Indirizzo che, di fatto, non ha compattato il fronte sindacale della Medicina Generale, anzi. Inoltre ci duole dover constatare che la carenza di medici e operatori sanitari è diventata il propulsore di un processo di privatizzazione del Ssn a livello regionale, tanto nell'ospedalità come nel territorio. Basti pensare all'utilizzo dei medici a gettone negli ospedali e, per quanto concerne il territorio, al nascere di nuove reti di Centri di prime cure (vedi Veneto), dove medici di famiglia e infermieri a pagamento garantiscono la copertura dell'assistenza 24 ore su 24.

A tutto ciò dobbiamo sommare l'acuirsi delle conflittualità in varie Regioni tra i Mmg e i rappresentanti regionali che non permettono di intraprendere un percorso negoziale risolutivo di questioni locali, amplificando così il disagio che tutta la categoria della Medicina Generale sta esprimendo a livello nazionale.

La fuga dalla professione è infatti un dato di fatto, non solo come certifica l'aumento delle richieste di prepensionamento, ma pure come testimonia l'insufficiente partecipazione dei giovani medici all'ultimo concorso per il triennio relativo al Corso di Formazione in Medicina Generale rispetto alle borse stanziare, aggravando così la carenza di medici di famiglia sul territorio.

La 'marginalità' in cui sono stati relegati i medici di famiglia diventa un buon pretesto per alimentare un antico pregiudizio che incombe su questi professionisti, quello di una categoria di fannulloni e passacarte. A incrementare ciò ci pensano le ricorrenti inchieste o interviste giornalistiche ad alcuni *opinion leader*, su taluni media, che mal descrivono l'attività dei medici del territorio e certamente non aiutano a scardinare tale pregiudizio, anzi lo tengono vivo, prendendo a pretesto qualsiasi argomento, come, per esempio, i controlli di qualche mese fa dei NAS negli studi dei medici di famiglia su presunte irregolarità.

Forse è disattenzione, incompetenza o malafede, chissà, ma la realtà dei fatti ci dice che nessuno prende sul serio il fatto che se si smantella la medicina di famiglia e del territorio scompare il *front office* della sanità pubblica nei confronti dei cittadini, sancendo così la fine del servizio pubblico ed universale.

La medicina non ha da offrire verità assolute

È una critica puntuale alla banalizzazione della scienza quella rivolta ai media da Giuseppe Remuzzi, incontrato nel corso della celebrazione dei 60 anni dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri Irccs di Milano. Un'occasione per discutere di quanto accaduto in pandemia e della necessità di difendere a gran forza il Servizio sanitario nazionale

Nicola Miglino

Da quando **Covid-19** è entrato con prepotenza nelle nostre vite e nel dibattito pubblico, assistiamo continuamente a discussioni accese, anche tra medici, con posizioni contrapposte. Un rischio di confusione e perdita di fiducia nella scienza che, secondo Giuseppe Remuzzi, direttore dell'**Istituto Mario Negri Irccs di Milano**, non possiamo permetterci. Lo abbiamo incontrato in occasione del 60° compleanno dell'Istituto, fondato il 1° febbraio del 1963 da **Silvio Garattini**, insieme a un gruppo di 21 collaboratori.



Prof. Remuzzi, lei si è dato una spiegazione del perché la scienza fa ancora paura?

“C'è l'idea che gli scienziati non siano apprezzati dal grande pubblico. Non è vero. Tutte le indagini li collocano al primo posto tra le categorie più stimate, in Europa. La gente, piuttosto, ha paura delle novità, ancor più oggi in cui è facilissimo imbattersi in canali di informazione in grado di **manipolare la verità**, fornendo messaggi semplici, spesso molto vicini a quanto le persone vorrebbero sentirsi dire. Va fatto lo sforzo, da parte nostra, di capire il pubblico e portarlo man mano ad apprezzare la scienza e i suoi metodi”.



Certo, la pandemia non ha aiutato molto ad avvicinare la scienza al grande pubblico, con un dibattito confuso e spesso fuorviante. Che esperienza ne ha tratto come medico e come cittadino?

“Sul fronte dell'assistenza clinica, abbiamo patito un problema strutturale. Indubbiamente, non avevamo una forza d'urto, per fermare il virus sul territorio, come,

per esempio, ha avuto la Germania. Se l'assistenza territoriale è carente, tutto si sposta sugli ospedali, con quelli pubblici che si sono trovati a fare la gran parte del lavoro e sono andati in affanno, a maggior ragione in un contesto in cui già c'era difficoltà in virtù delle **enormi risorse investite in questi ultimi anni negli ospedali privati**. Ciononostante, mi pare che, a fronte di un grande deficit di assistenza territoriale, la parte ospedaliera abbia risposto piuttosto bene. Quanto al dibattito confuso, si dice che i medici si siano spesso contraddetti. La realtà è che dicevano quello che si conosceva in quel momento, studiando, mano a mano, quel che accadeva ed emergeva dalle evidenze cliniche e dalle ricerche e studi. Piuttosto, solleverei il problema dei **talk show**, davvero devastanti, costruiti per alimentare lo scontro e puntare all'audience e non alla verità, spesso chiamando in causa figure totalmente incompetenti. Io, alla terza volta, ho deciso che non sarei più andato”.



Quanto è importante, per un clinico come lei, avere di fronte un paziente correttamente informato?

“Sono convinto che più il paziente è informato, più è facile curarlo. Oggi ci si lamenta del **Dr. Google**, però dobbiamo tener presente che sulla rete si trova di tutto, comprese informazioni corrette e dettagliate. Vediamo malati preparati, addirittura che approfondiscono sulla **letteratura scientifica**. Questo aiuta il dialogo, rendendolo più agevole e costruttivo. Certo, saper parlare con i pazienti è un'arte. Direi anche una capacità innata. All'Università non te lo insegnavano un tempo come non te lo insegnano oggi. Non è vero che parlare con i pazienti fa perdere tempo. Semmai è il contrario:

LA LEZIONE DI COVID-19



Giuseppe Remuzzi, specialista in Ematologia clinica e di laboratorio e Nefrologia medica. Dal 1° luglio 2018 ricopre la carica di direttore dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri Irccs. Nel 2022 ha pubblicato "Quando i medici sbagliano" (Laterza), libro in cui ricostruisce con ordine le certezze fin qui acquisite sull'origine del virus Sars-Cov2 e sui metodi per contrastarlo, sottolineando la natura empirica della scienza e spiegando il suo specifico modo di procedere autocorrettivo, "che non aspira a conclusioni certe o stabilite una volta per tutte".



se il paziente non capisce, tornerà a chiederti informazioni o le cercherà altrove, alterando il rapporto di fiducia ».



Oggi si parla molto di One Health, ovvero del fatto che la salute dell'uomo non può prescindere da quella degli animali e delle piante. È una lezione ulteriore che ci ha impartito Covid-19?

« Sì, certo. Covid-19 non ci sarebbe stato senza la deforestazione, se le caverne dei pipistrelli non fossero così vicine alle abitazioni, se la gente non frequentasse i mercati umidi per acquistare **animali vivi stipati e ammassati in gabbie piccolissime**. Insomma, è chiaro che la vicinanza dell'uomo agli animali e l'urbanizzazione selvaggia non solo sono da chiamare in causa per quanto accaduto, ma saranno responsabili anche di tantissime altre epidemie. Non è, infatti, che esista solo questo coronavirus. Nei pipistrelli vivono migliaia di virus che in teoria possono passare all'uomo ma, d'altra parte, è impensabile chiudere quelle tipologie di mercati a rischio. L'hanno fatto in Cina in questa occasione ma in Africa, per esempio, significherebbe condannare un sacco di gente alla fame. Non è facile, ma dobbiamo partire dal presupposto che curare l'uomo senza curare gli animali e le piante è una partita persa ».



Intorno ai vaccini si è scatenato il finimondo, con il rischio di compromettere, in questi anni di pandemia, una delle più grandi scoperte della storia della medicina. Si è fatto un danno irreversibile o le persone, a suo giudizio, ne hanno capito il valore?

« Credo che, alla fine, le persone abbiano capito. C'è un dato su tutti, riportato dal Lancet di qualche tempo fa: il numero di persone che non sono morte grazie al

vaccino a mRNA in tutto il mondo, solo nel 2021, sono **20 milioni**. Un numero che dà un'idea di quanto noi dobbiamo in termini di gratitudine a chi ha messo a punto questo vaccino. È stato un assoluto miracolo. Adesso potrebbe accaderne un altro, ovvero avere a disposizione un vaccino per tutte le varianti, magari in forma di **spray nasale** da somministrare una volta all'anno, come accade per l'influenza. Però già quello che è stato fatto è straordinario e io credo che la gente se ne renda conto. Noi sappiamo che esistono due tipi di popolazioni contrarie ai vaccini. Quelli che ne hanno paura, con quali bisogna sforzarsi di parlare e spiegare. Penso, in particolare alle **mamme**. E poi, quelli contrari a prescindere, impossibili da convincere: non vanno criminalizzati, ma dobbiamo essere consapevoli che spesso si tratta di gruppi ristretti, rinchiusi nelle loro chat e nei loro social, poco inclini ad ascoltare voci discordanti ».



Libera scelta e mercato. Lei sostiene che in Sanità questo modello non funziona. Perché?

« Io penso che la Sanità debba essere pubblica perché la salute è il bene più prezioso che abbiamo e deve essere garantito a tutti, indipendentemente da ceto sociale, possibilità economiche, livello di istruzione. Quando è stato istituito in Inghilterra il Servizio sanitario nazionale, che adesso, purtroppo, si sta perdendo come sta accadendo da noi, furono affissi per le strade cartelli in cui si sottolineava l'avvio di un sistema che, attraverso le tasse, avrebbe assicurato assistenza a tutta la collettività, sollevandola dalla preoccupazione economica in caso di malattia. **Un'idea di straordinaria civiltà alla quale non possiamo e non dobbiamo rinunciare.** La mia concezione del privato è che, innanzitutto non può essere tale con i soldi di tutti, come accade oggi, quando

I 60 ANNI DELL'ISTITUTO MARIO NEGRI

Il 1° febbraio del 1963, a Milano si inaugurò, la prima sede dell'Istituto Mario Negri, la sola Fondazione privata italiana dedicata interamente alla ricerca scientifica. Insieme al direttore, Silvio Garattini (Foto), una squadra composta da 21 talenti scientifici, nelle aree di ricerca che riguardano psicofarmacologia, metabolismo dei lipidi e chemioterapia dei tumori. Nel 1984 nasce la seconda struttura del "Mario Negri" di Bergamo, con un team di 25 giovani studiosi clinici e biologi, guidati da Giuseppe Remuzzi. Nel 1992 l'Istituto apre il Centro di ricerche cliniche per le malattie rare "Aldo e Cele Daccò" presso la villa Camozzi di Ranica (Bg). Nel 2002 presso il Centro Daccò si apre il Centro Ricerche Trapianti "Chiara Cucchi De Alessandri e Gilberto Crespi", con lo scopo di migliorare la tolleranza rispetto all'organo trapiantato. Nel 2007 la sede principale dell'Istituto si sposta da via Eritrea a Milano in una nuova struttura alla Bovisa (foto), più grande e più moderna. Nel 2010, la costruzione della nuova sede di Bergamo, presso il Polo Scientifico "Kilometro Rosso".



Nel 2013 il ministero della Salute riconosce l'Istituto "Mario Negri" come Irccs (Istituto di ricovero e cura carattere scientifico). Nel 2018 Silvio Garattini lascia la guida delle tre sedi di Milano, Bergamo e Ranica a Giuseppe Remuzzi.

il 90 per cento delle entrate gli sono garantite da risorse pubbliche, scegliendosi, però, quello che può curare. Non funziona, perché così si impoveriscono le strutture pubbliche e si creano discriminazioni, come sta accadendo con il Sud, che vede una forte migrazione sanitaria verso il Nord a spese del Servizio sanitario nazionale, non facendo mai crescere l'assistenza in quelle aree.

Il privato accreditato non deve essere criminalizzato, ma deve intervenire dove il pubblico è carente. Abbiamo bisogno di un certo numero di interventi chirurgici in una certa area? Il pubblico ne può fare l'80%? Bene, accreditiamo il privato per il restante 20%. **C'è una differenza fondamentale tra pubblico e privato.** Il primo deve mirare a ridurre il fatturato, puntando, per esempio, sulla prevenzione o sugli interventi ugualmente efficaci ma a minor costo. Il privato ha il problema opposto, ovvero di aumentare il fatturato. Non è vero che al malato non interessa se chi lo cura è pubblico o privato: gli interessa eccome sapere se l'obiettivo di chi lo assiste è la sua salute o il ritorno economico 》》.



Un ragionamento simile si potrebbe fare anche valutando il rapporto tra ricerca pubblica e ricerca sostenuta dall'industria?

“Sì, certo. Mettiamo, però, subito in chiaro che **l'industria farmaceutica ha fatto cose meravigliose.** Negli ultimi anni ha messo a disposizione farmaci che

non ci saremmo mai nemmeno potuti immaginare. Se abbiamo questi vaccini a mRNA lo dobbiamo all'industria, così come i nuovi farmaci contro l'epatite C, piuttosto che le Car-T contro i tumori e così via. Però buona parte del lavoro dell'industria deriva dal pubblico, perché **molte delle idee nascono nell'Accademia.** La stessa rapidità con cui sono stati messi in circolazione i vaccini dipende dall'enorme investimento che è stato fatto a fondo perduto dal governo americano e da altri governi europei a favore di aziende che poi, però, hanno incassato i profitti. Penso che i guadagni dell'industria debbano essere proporzionati all'investimento, altrimenti c'è qualcosa da regolamentare. **Bisognerebbe, inoltre, investire di più in strutture pubbliche** che possano competere con il privato nel sintetizzare nuovi farmaci o nel calmierare l'attività dell'industria quando è troppo spostata verso il ritorno economico. Ci sono farmaci meravigliosi, per esempio, che, una volta scaduto il brevetto, l'industria non è più interessata a produrre. Questo vuol dire che non sono pensati per curare delle malattie, ma per il profitto. C'è una frase molto bella, pronunciata nel 1956 da **George Merck**, uno dei più grandi industriali farmaceutici del mondo e che dice "Noi non dobbiamo guardare al guadagno, ma all'interesse degli ammalati. Se nelle nostre scelte siamo guidati dall'interesse dei malati, il guadagno inevitabilmente seguirà". Ecco, basterebbe fare questo perché tutti i problemi si possano risolvere 》》.

Medici di famiglia e legge 219: quanto la conosciamo e l'applichiamo?

Il 4 dicembre 2017 il Parlamento italiano approvava in maniera definitiva ed all'unanimità la legge 219. L'approvazione ebbe un grande riscontro mediatico soprattutto per la parte relativa alle Disposizioni Anticipate di trattamento che portarono comunemente ad identificare la legge come "legge del biotestamento". Ma a 5 anni di distanza la strada da fare è ancora lunga e in salita

Alessandro Guerroni - Medico di medicina generale, Membro del Coordinamento Regionale della Sicp Lombardia

In realtà la legge si articola su tre punti diversi ma integrati che risultano essere fondamentali per la realizzazione di un percorso condiviso delle cure: il Consenso Informato, le Disposizioni Anticipate di Trattamento (DAT) e la Pianificazione Condivisa delle Cure.

In particolare l'articolo 1 così definisce il Consenso Informato "è promossa e valorizzata la relazione di cura e di fiducia tra paziente e medico che si basa sul consenso informato nel quale si incontrano l'autonomia decisionale del paziente e la competenza, l'autonomia professionale e la responsabilità del medico (omissis)... Il tempo della comunicazione tra medico e paziente costituisce tempo di cura".

L'articolo 4 si occupa delle Disposizioni Anticipate di Trattamento: "Ogni persona maggiorenne e capace di intendere e di volere, in previsione di un'eventuale futura incapacità di autodeterminarsi e dopo avere acquisito adeguate informazioni mediche sulle conseguenze delle sue scelte, può, attraverso le DAT, esprimere le proprie volontà in materia di trattamenti sanitari, nonché il consenso o il rifiuto rispetto ad accertamenti diagnostici o scelte terapeutiche e a singoli trattamenti sanitari".

La Pianificazione Condivisa delle Cure viene così delineata nell'articolo 5: "Nella relazione tra paziente e medico

(omissis), rispetto all'evolversi delle conseguenze di una patologia cronica e invalidante o caratterizzata da inarrestabile evoluzione con prognosi infausta, può essere realizzata una pianificazione delle cure condivisa tra il paziente e il medico, alla quale il medico e l'equipe sanitaria sono tenuti ad attenersi qualora il paziente venga a trovarsi nella condizione di non poter esprimere il proprio consenso o in una condizione di incapacità".

La legge venne accolta con grande interesse, con toni entusiastici e definita come moderna, europea, sintetica e con obiettivi chiari e facilmente raggiungibili. A cinque anni di distanza è lecito chiedersi se i risultati raggiunti rispettino le aspettative. In particolare ho ritenuto indispensabile verificare il grado di conoscenza da parte dei Mmg operanti nel territorio nazionale e la loro competenza nell'applicarla.

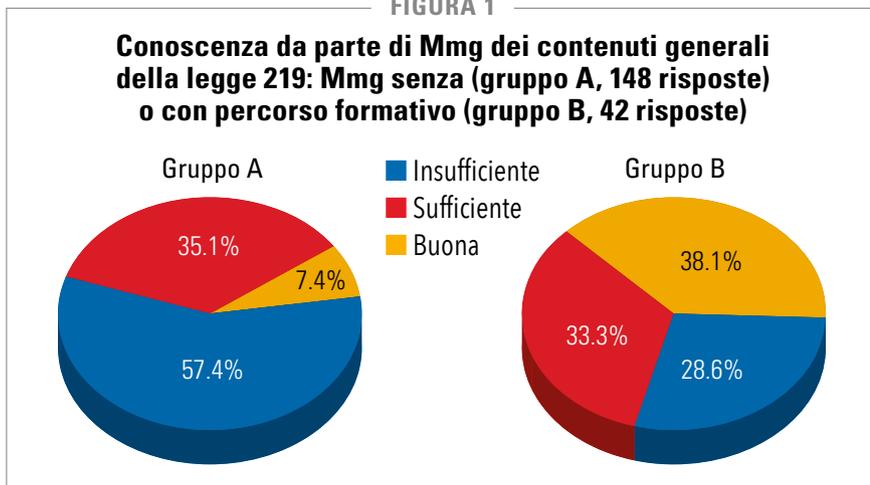
Ricordando che la Pianificazione Condivisa delle cure può migliorare la qualità della comunicazione medico-paziente, ridurre i ricoveri non desiderati, incrementare il ricorso alle cure palliative e aumentare la soddisfazione dei malati e la loro qualità di vita, ho ritenuto utile condurre un'indagine conoscitiva fondamentalmente sul tema della Pianificazione Condivisa delle Cure che dovrebbe vedere il Mmg

coinvolgere tutti i cittadini affetti da "una patologia cronica o invalidante con prognosi infausta".

L'indagine realizzata a fine novembre 2022 ha interessato 148 Mmg (Gruppo A) operanti in tutte le regioni Italiane mettendoli a confronto con 42 Mmg (gruppo B) operanti sul territorio nazionale che avevano ricevuto negli anni una formazione in Cure Palliative da parte di una Società Scientifica (Simg). Ad una domanda sulla generica conoscenza dei contenuti generali della legge 219 il 57.4 % del gruppo A ritiene di avere una formazione insufficiente contrariamente al 28.6% dei Mmg del gruppo B (figura 1). Dalle loro risposte risulta evidente come un percorso di formazione in Cure Palliative abbia permesso di dimezzare il numero dei Mmg che dichiarano un'insufficiente conoscenza della legge 219.

La carenza di conoscenza ha comportato che il 25.7% dei Mmg del gruppo A non abbia affrontato alcun percorso di Pianificazione Condivisa delle Cure con i propri assistiti nel corso dell'anno 2022, contrariamente all'11.9% indicato dai Mmg del gruppo B. Anche in questo caso la formazione ha permesso un dimezzamento della percentuale dei Mmg che non hanno affrontato percorsi di Pianificazione Condivisa delle Cure.

FIGURA 1



Entrambi i gruppi, relativamente ai percorsi affrontati di Pianificazione Condivisa delle Cure, hanno evidenziato una propria inadeguatezza rispetto alle richieste/aspettative dei pazienti. Inadeguatezza segnalata dal 34.5% del gruppo A e dal 24.3% del gruppo B. Questo dato confermerebbe l'esigenza di una formazione dedicata ed approfondita non apparendo sufficiente una generica formazione in Cure Palliative.

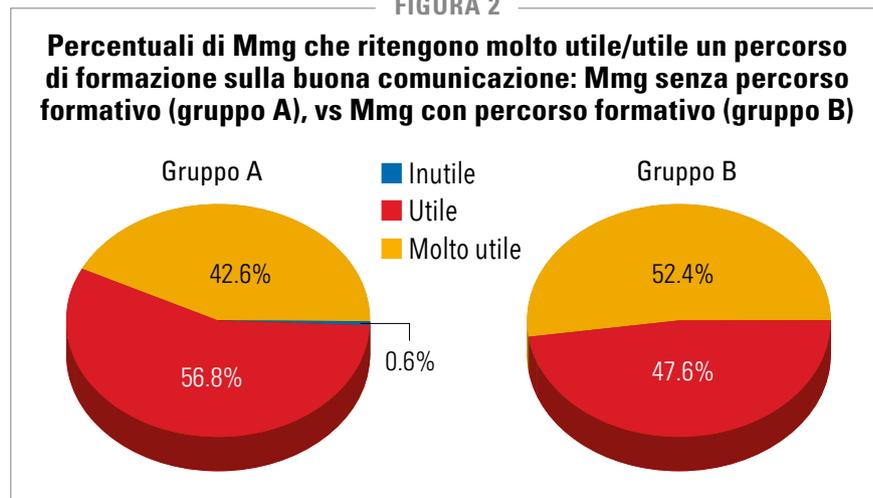
La Pianificazione Condivisa delle Cure dovrebbe basarsi su una "buona comunicazione" fra il Mmg, il cittadino ed i suoi familiari. Purtroppo i dati in letteratura indicano che il Mmg ha un colloquio con un malato con "una patologia cronica o invalidante con prognosi infausta" solo nel 6.31% dei casi, con i suoi familiari nel 29.36% dei casi e che prevalentemente comunica aspetti clinici (diagnosi, disturbi fisici e complicanze). Si tratterebbe quindi di una comunicazione inadeguata alla Pianificazione Condivisa delle Cure. È ormai dimostrato da numerosi studi che esiste un significativo gap fra ciò che i pazienti, informati delle loro condizioni cliniche, vogliono realmente (ad es. riguardo alle possibili scelte terapeutiche) rispetto a ciò che invece i medici pensano che i loro pazienti vogliono. Dobbiamo inoltre ricordare che i malati spesso contano sugli altri per

definire e dare un peso ai valori che poi condizionano le proprie decisioni. Questa influenza può essere positiva (chiarire le informazioni in una discussione) o negativa (adottare la prospettiva di un altro come se fosse la propria) e che nelle cure rivolte a pazienti con patologie croniche in fase avanzata e a rischio per la vita è fondamentale garantire percorsi di cura che siano il più possibile concordanti con i valori espressi dalle persone.

In effetti durante tutto il percorso universitario e formativo del Mmg in genere ma anche di tutti i medici, non è prevista una didattica sulla comunicazione e questo ha creato e crea note-

voli difficoltà ai cittadini e l'esigenza da parte dei Medici di un'adeguata formazione. Esigenza confermata anche dalle risposte dei due gruppi (figura 2) della nostra ricognizione, che ritengono molto utile/utile un percorso di formazione sulla "buona comunicazione", sui principi bioetici e sulla legge 219. Non si tratta di una mera esigenza del personale medico ma del rispetto di un'indicazione precisa dell'articolo 1 comma 8 e 9 della legge 219: "Ogni struttura sanitaria pubblica o privata garantisce con proprie modalità organizzative la piena e corretta attuazione dei principi di cui alla presente legge, assicurando l'informazione necessaria ai pazienti e l'adeguata formazione del personale. La formazione iniziale e continua dei medici e degli altri esercenti le professioni sanitarie comprende la formazione in materia di relazione e di comunicazione con il paziente, di terapia del dolore e di cure palliative." La legge 219 è molto chiara nel sottolineare l'importanza dell'informazione ai cittadini e della formazione dei sanitari. A distanza di cinque anni dalla sua promulgazione non è stata rispettata e questo ha comportato un grave danno per molti cittadini e per le loro famiglie. Forse è venuto il tempo per iniziare a rispettare legge e cittadini.

FIGURA 2



Siamo l'ultima ruota del carro e destinati all'estinzione

La Medicina Generale, già sotto attacco da sempre, non è passata indenne dalla fase pandemica.

Sebbene si possa dimostrare che è stata l'unico vero segmento sanitario che ha tenuto una sua identità durante l'imperversare del morbo, il dibattito attorno ad essa non si accenna a placare ed è, purtroppo, segnato dall'incompetenza dei commentatori, siano essi giudicanti, influencer o decisori. Ora si rischia inesorabilmente l'estinzione della categoria

Alessandro Chiari - Segretario regionale Fismu Emilia Romagna

La Medicina Generale (MG) che si occupa dell'area territoriale è sempre stata, storicamente un porto franco. Nell'area finivano a lavorare una serie di colleghi, sia interessati che non, a causa del fenomeno della pleora medica che ammassava medici in attesa della propria identità lavorativa e professionale. Da una serie di rivendicazioni sul fatto che il Mmg non fosse l'ultima ruota del carro si è poi innescato quel fenomeno di tentata riqualificazione della nostra professione. Ma l'esito non è stato quello che ci si aspettava. I nostri compiti sono aumentati a dismisura e nello stesso tempo si è creato col corso di formazione in MG un *gate control* di ingresso nell'area. Crediamo che queste dinamiche siano state generate dalla scarsa intelligenza (progettuale) e conoscenza della nostra professione in relazione alla scarsa esperienza di chi propone progetti, non avendo contezza dei meccanismi, dei bisogni e delle possibilità della Medicina Generale, con una certa quiescenza di alcuni rappresentanti sindacali, dimenticando che la politica ha sempre sfruttato la sanità per avere visibilità a danno dei medici e dei cittadini.

► Diminuire la burocrazia

L'aumento dei carichi di lavoro è stato determinato, oltre che dalla pandemia, dalle particolari condizioni socio-cliniche che hanno portato un aumento esponenziale del carico burocratico del Mmg (anche attraverso la moltitudine di note Aifa). Il Mmg, per lavorare bene, avrebbe bisogno di una immediata e drastica diminuzione del carico burocratico. E questa soluzione sarebbe già un'importante riqualificazione per la MG, perché porterebbe ad un recupero di quei tempi necessari per rioccuparsi della clinica e di tutte le complessità assistenziali che la nostra professione comporta. I giovani colleghi che si trovano a lavorare sul territorio, alle prese con questi abnormi carichi di lavoro, si arrendono; i più esperti, con la crisi Covid, hanno anticipato i pensionamenti. Ricordiamo anche che, purtroppo, un discreto numero di colleghi è pure caduto sul campo quando all'inizio dell'esplosione pandemica siamo stati abbandonati senza consegne, risorse e presidi protettivi. La riduzione del numero di medici in trincea, in relazione alla fuga dalla Medicina Ge-

nerale ha determinato che coloro che rimangono siano i dannati, portatori di quel disagio psichico che viene denominato *burnout*. La progressiva diminuzione dei medici di medicina territoriale, con una certa difficoltà a reperire un adeguato numero di ricambi necessari per mantenere aperti gli ambulatori, ha portato all'approvazione dell'emendamento che permette ai Mmg di andare in pensione a 72 anni invece che a 70. Questo tentativo rimedio ha fomentato un dibattito interno alla categoria che si divide tra favorevoli e detrattori. Si è pensato con tale decisione di offrire una soluzione riguardante questo momento emergenziale legato alla carenza di professionisti. Ma tra i colleghi sul campo si è creata molta perplessità sul fatto che un tale provvedimento dia una risposta, seppur temporanea, alla carenza di Mmg, specialmente in alcuni territori. Inoltre un migliaio di medici italiani richiedono i certificati per trasferirsi all'estero. È quindi urgente intervenire nuovamente sulla programmazione degli accessi a Medicina, sulla formazione e sulle condizioni di lavoro dei medici nel Ssn.

Meglio il sistema “misto” per l’accesso allo studio del Mmg

Tra i tanti problemi che attualmente ledono e mettono in crisi il rapporto tra Mmg e i suoi assistiti bisogna annoverare anche le innumerevoli lamentezioni, che riempiono i social, da parte dei pazienti su ostacoli, difficoltà e ritardi nell’accesso per appuntamento all’ambulatorio. Motivo per cui, penso, che tale sistema vado migliorato

Vincenzo Giordano - *Medico di medicina generale dal 1975 al 2016, Modigliana (FC)*

Il rapporto tra medici e pazienti è sempre più esasperato, gli innumerevoli episodi di aggressioni che riempiono le cronache quotidiane ne sono la testimonianza. Tale inasprimento ha innumerevoli cause, alcune dovute al ruolo e funzioni date alla Medicina Generale e altre relative a scelte di politica sanitaria che mettono sempre più ai margini chi attualmente esercita questa professione. C’è però qualcosa che possiamo fare anche noi di più piccolo, ma certo non meno importante, per stemperare i conflitti che possono crearsi con i nostri pazienti, come, per esempio, efficientare l’accesso ai nostri studi, esaminando le criticità evidenziate dai nostri assistiti.

Sinora è stata lasciata alla sensibilità del singolo professionista la programmazione del numero giornaliero/settimanale di appuntamenti nonché il tempo da dedicare a ciascuno di essi. Ancora oggi, negli accordi con le Asl di riferimento, non c’è traccia di una regolamentazione del ricevimento per appuntamento se non che l’accesso per appuntamento “è preferibile”. Mancano quindi i parametri oggettivi per definire un certo sistema per appuntamento soddisfacente o insoddisfacente, o, almeno, aderente o non aderente ai dettami convenzionali. Così la valutazione è

lasciata alla soggettività dell’assistito da una parte e a quella, altrettanto soggettiva, del professionista.

Non conosco statistiche recenti, prodotte da Enti indipendenti, sul grado di soddisfazione dell’assistito riguardo al solo accesso per appuntamento, mentre una recente indagine indipendente, che ha valutato complessivamente il servizio svolto dalla Medicina di Famiglia, ha rilevato che solo il 25% degli intervistati ne era soddisfatto. Resta il fatto che con sempre maggiore frequenza molti assistiti protestano, spesso duramente, sui media e sui social, per l’inefficienza di questo tipo di accesso allo studio dei Mmg.

► Come migliorare lo status quo?

C’è quindi la necessità da una parte di una regolamentazione nella Convenzione dell’accesso per appuntamento che dia all’assistito certezze sulla erogazione del servizio e dall’altra di parametri per valutarne l’efficacia. A tale proposito penso che l’adozione di un sistema “misto” di ricevimento sia quello più appropriato. Attraverso questo sistema il medico può destinare parte della sua attività al ricevimento libero, storica peculiarità della MdF, parte a quello per appuntamento. In questa moda-

lità è l’assistito che decide di adire l’ambulatorio secondo l’una o l’altra possibilità, considerando, di volta in volta, la maggiore o minore urgenza (percepita) del suo problema; la necessità o meno di ottenere una rapida certificazione di inabilità temporanea al lavoro; la preferenza di sottoporsi ad attesa più o meno lunga in sala d’aspetto a fronte di un appuntamento fissabile troppo in là nel tempo; l’opzione di un accesso procrastinato sì ma in un giorno e in un orario programmabile, con tempi certi, particolarmente gradita a chi fa un lavoro dipendente.

Questa grande flessibilità d’accesso, migliorerebbe notevolmente, a costo zero, il rapporto complessivo medico-assistito, eliminando i molti fattori di attrito e di scontento che sempre più spesso lo inficiano.

Sento levarsi da ognuno dei punti cardinali manifestazioni di dissenso (legittime, per carità!) da parte di Colleghi, ma sono convinto dell’enorme beneficio che da tale sistema ne trarrebbero gli assistiti e del prezioso “ritorno” in immagine e prestigio per la professione. La mia non è una proposta utopica o comunque difficilmente realizzabile: quello descritto è, semplicemente, il sistema di ricevimento più comunemente utilizzato dai medici di famiglia tedeschi.

La carenza di medici è un fenomeno complesso, anche socio-culturale

Attualmente non mancano medici formati, mancano medici disposti a fare un certo tipo di mestiere, ad essere parte integrante e stabile del Servizio sanitario nazionale

Giuseppe Mittiga

Medico di medicina generale, Roma

Nato nel 1977 e laureato nel 2002 sono “l’ultimo figlio” della cosiddetta pletera medica. Ho vissuto professionalmente parlando, quello che normalmente e con fatica hanno vissuto quasi tutti i colleghi nati dopo il 1955. Chi li ha preceduti ha ottenuto la Convenzione, senza generalizzare ovviamente, semplicemente chiedendola alla Regione o agli uffici preposti, dovendo poi cercare il proprio “pacchetto assistiti”. Io invece, come molti miei coetanei, fino a comprendere gli attuali 60enni, ho atteso 10 anni dalla laurea per centrare l’obiettivo, passando attraverso le guardie mediche, medicina dei servizi, sostituzioni di assistenza primaria, ecc. Non di meno i colleghi ospedalieri fino a 10-15 anni fa circa provenivano da strutture provinciali e contratti atipici con tempi di raggiungimento di stabilità lavorativa non dissimili da quelli dei medici convenzionati. Errori di programmazione della formazione ed il picco della gobba pensionistica hanno stravolto dal 2017 in poi lo scenario lavorativo.

Quando si affronta l’argomento carenza medici/medici gettonisti nei PS, disaffezione dalla Medicina Generale (MG) eccetera, mi pare che

nessuno abbia ancora avuto il coraggio di esternare alcune problematiche sicuramente divisive: non mancano medici formati, mancano medici disposti a fare un certo tipo di mestiere, ad essere parte integrante e stabile del Ssn. Una fuga, una lunga adolescenza e poca grinta con rispetto massimo per ognuno sia chiaro; vedo una strategia attendista o del mordi e fuggi.

► Una questione culturale

È come se gli over 45 venissero da una cultura diversa: fatica, ricerca del prestigio sociale, *status* economico e via dicendo. Mi chiedo se i medici più anziani provengano da strati sociali operaio-impiegatizi per i quali “fare il figlio o figlia medico” era uno scopo fondamentale. Non so se qualcuno abbia condotto studi in merito, ma è quasi normale che ora i giovani non vogliano ‘fare il medico’. Le loro paghe, sebbene dignitose, non equiparano certo gli emolumenti di un imprenditore o di un grosso commerciante, che rappresentano i ceti sociali da cui oggi provengono molti degli iscritti a Medicina. Ecco allora che vediamo giovani collezionare specializzazioni senza entrare da attori sul palcoscenico della sanità: un’attesa, un limbo infinito. I posti di specializza-

zione vacanti non sono una diceria o un’impressione. I concorsi deserti *idem*. La preoccupazione del medico attivo nel Ssn è che la massa salariale si impoverisca a detrimento di quella contributiva: chi sosterrà le nostre pensioni? Questo è più evidente per la MG che per la dipendenza ospedaliera. Se nessun medico vuole ricoprire un posto vacante in convenzione e la popolazione resta sguarnita di medico, le Asl sono autorizzate a fare contratti temporanei o anche a istituire ambulatori condotti da medici dei servizi. Questi medici si convenzioneranno o ricongiungeranno la loro posizione contributiva all’Inps? Solo attraendo medici all’area convenzionata essa non si estinguerà e in modo simile credo solo dando una giusta retribuzione a chirurghi e medici d’urgenza si possa risolvere la questione dei medici a gettone. La grande fuga, le grandi dimissioni post Covid che hanno colpito tutto il mondo del lavoro riguardano anche i medici. Ognuno sia libero e sereno di lavorare o non lavorare, ma il Ssn va rimesso al centro, in alto e per primo. Se giochiamo a fare i medici, senza sporcarci le mani, il limpido e placido lago della libera professione si prosciugherà.

Età evolutiva, ovvero l'età dell'abbandono sanitario...

La complessità dell'età adolescenziale richiederebbe un approccio adeguato, supportato da una formazione che includa conoscenze di carattere psicologico, endocronologico, fisiatrico, nutrizionale, persino tossicologico, vista la più facile insorgenza di dipendenze. Ma la realtà mostra che i giovanissimi sfuggono alle valutazioni mediche tranne che per patologie acute e la difficile modalità di gestione dei rapporti con le famiglie allontana ancora di più la possibilità di fornire precoce identificazione dei problemi

Carla Bruschelli

Medico specialista in Medicina Interna, Docente di Metodologia Clinica Università Sapienza I, divulgatore scientifico

L'adolescenza è quel periodo della vita che coincide con la comparsa di segni morfologici e psicosociali di maturazione puberale e che termina quando l'identità sessuale e l'emancipazione dalla dipendenza infantile si consolidano. L'adolescente comincia a pensare in termini di ipotesi astratte con alternative diverse; la conoscenza dunque può non procedere attraverso l'esperienza ma attraverso "il possibile", con pensieri non necessariamente vincolati al reale. I cambiamenti nella sensibilità alla ricompensa dovuti alla pubertà implicano più elevati livelli di stimolazione per guadagnare uno stato di piacere, inoltre negli adolescenti la percezione del rischio è ridotta mentre è maggiore la stimolazione prodotta dalle attività rischiose: lo sviluppo cognitivo non è ancora completato ("se bevo 5 birre di fila sono un eroe!").

In periodo evolutivo si ricercano sensazioni: bisogno di nuove sensazioni ed esperienze, propensione ad assumere rischi fisici/sociali al solo scopo di sperimentarli; ri-

cerca di avventura e brivido, ricerca di esperienze nuove, disinibizione, sensibilità alla noia; si manifesta impulsività: comportamento spontaneo, non controllato e non intenzionale; incapacità di ritardare le gratificazioni, ricerca di gratificazione immediata, orientamento rivolto al presente, scarsa capacità di pianificazione; appare complesso e difficoltoso per tutti il passaggio dal sistema esperienziale (attivazione di memorie procedurali per guidare giudizi e decisioni) al sistema analitico (valutazione e riflessione sulle diverse opzioni di una decisione e monitoraggio). Nel periodo puberale dunque dal punto di vista dell'assistenza sanitaria cambiano alcuni parametri e modalità, la complessità del momento di crescita con le modificazioni psicofisiche richiederebbero un approccio adeguato, supportato da una formazione che includa conoscenze di carattere psicologico, endocronologico, fisiatrico, nutrizionale, persino tossicologico vista la più facile insorgenza di dipendenze.

► Una terra di nessuno

Nella realtà questa fase della vita così importante si rivela spesso una terra di nessuno: i PIs hanno possibilità di assistere i giovani pazienti sino a 14 anni e su richiesta esplicita dei genitori sino a 16, tuttavia i Mmg possono assistere i bambini dai 6 anni; l'Italia è l'unico Paese europeo ad avvalersi dei Pediatri nella assistenza di base obbligatoria sino a 6 anni e non come consulenti Specialisti del Mmg; nessuna delle due figure basilari del Ssn è però preparata a gestire anche nel contesto familiare di appartenenza dell'adolescente le numerose criticità che sempre più spesso negli ultimi decenni insorgono. I giovanissimi sfuggono alle valutazioni mediche tranne che per patologie acute, e la difficile modalità di gestione dei rapporti con le famiglie allontana ancora di più la possibilità di fornire precoce identificazione dei problemi.

Le problematiche psicologiche. Nell'età evolutiva tali problematiche nascono quando nel sistema

relazionale famiglia-adulti-coetanei si verifica immobilità, senza dialettica tra l'appartenenza del bambino dipendente dal mondo degli adulti e la contemporanea appartenenza alla nuova dimensione di cambiamento che costituisce la separazione per diventare autonomi. Tra i fattori di rischio individuali nello sviluppo di disturbi del comportamento appaiono fondamentali quelli relazionali, quali ad esempio genitori autoritari o troppo permissivi o iperprotettivi che possono alimentare bisogni di dipendenza o indurre scarsa tolleranza alle frustrazioni o turbe nell'adattamento sociale etc. Appaiono molto più frequenti oggi ad esempio i disturbi di assunzione del cibo come la compulsività che consente gratificazione attraverso i sapori, o la privazione sotto forma di anoressia, bulimia o ortoresia, nonché la scelta mirata di assumere prevalentemente cibi poco calorici per ottenere un peso ed un aspetto fisico da stereotipo di "modelli" che non corrispondono a ideali raggiungibili; inoltre cibi dolci ma anche sapidi e l'alcool stimolano la produzione di serotonina, con riduzione di umore depresso, ansia ed insonnia. Si associano ad essi i nuovi danni non solo di dipendenza psicologica ma anche fisici (posturali, visivi, articolari, metabolici da sedentarietà) da abuso di collegamenti social e di *computer*.

► La famiglia

La famiglia fornisce le basi essenziali di sicurezza per affrontare i problemi: la supervisione dei comportamenti sociali, il valore della conoscenza che si esprime anche attraverso le attività scolastiche, il favorire l'accettazione di norme convenzionali contro una serie di

comportamenti a rischio. Le modalità di espressione del disagio sono spesso simili anche tra giovani in contesti socioeconomici distanti, che appartengano alle fasce meno abbienti o in condizioni di maggiore disagio sociale, o che provengano da stati culturalmente ed economicamente privilegiati: la abnorme reattività è simile e con essa i comportamenti a rischio.

Da troppo tempo mancano due fondamenta essenziali per la strutturazione di un sistema sociale stabilmente equilibrato: il tessuto affettivo familiare e l'educazione civica.

Genitori distratti o francamente poco responsabili, ripiegati sulle loro problematiche esistenziali, superficiali nelle valutazioni degli eventi, assenti fisicamente ma soprattutto nel compito di educatori alla vita, scelgono la via del compromesso distruttivo cioè il permissivismo, senza regole (ne basterebbero pochissime ma decise), senza sostenere emotivamente, affettivamente, culturalmente, questa fase dello sviluppo della corteccia cerebrale: è il momento in cui sotto gli stimoli ormonali la parte emotiva del cervello potenzia i circuiti di collegamento con la parte destinata al controllo razionale ed alla capacità di risoluzione, e questo sviluppo, sia ben chiaro, viene bloccato da alcool e droghe... Il vero genitore deve saper dire pochi No motivandoli. Invece alcuni genitori scelgono la strada diretta e breve fatta di abbandono educativo se meno abbienti, o gratificazioni economiche immotivate e libertà di azione totale se più agiati, o a volte, peggio, della convinzione coercitiva ad eccellere a tutti i costi perché solo una (insana) competizione che porta al facile guadagno o a superare tutti i coetanei consente di raggiun-

gere il successo e con esso la...felicità! Tra questi adolescenti sono riscontrabili disturbi nevrotici o psicotici, disturbi dell'alimentazione, violenza, compulsività, necessità di eccellere ad ogni costo, o peggio dipendenze da sostanze e comportamenti. Ciò che nella mia generazione era il dipendente da Eroina oggi è l'immagine più eclatante del perdente, e la società lo rigetta. Questi giovani invece con maggiore facilità fanno uso di alcool e cocaina, droga stimolante che si afferma in un panorama culturale in cambiamento: "apparire" e "vincere" è il nuovo imperativo, così le sostanze "ricreative" allargano il proprio mercato anche nelle movide, fatte in realtà di incontri di solitudini, poiché oggi ci si droga per non soffrire...I nuovi tossicodipendenti non hanno uno stereotipo riconoscibile, non avvertono il proprio stato patologico, tutt'altro: l'uso delle droghe "del sabato sera" o per compiere atti spregiudicati non soffre dello stigma sociale, e non emargina chi ne attinge.

► Approccio multidisciplinare

Ad oggi manca una figura sanitaria certa di riferimento nella gestione di questi problemi. Auspicio dunque una vera presa di coscienza da parte di Istituzioni quali Ministeri Salute, Istruzione, Famiglia e Giustizia, perché si strutturi un intervento multidisciplinare di aiuto medico, psicologico e sociale di educazione civica per i giovani, ed un percorso di sensibilizzazione e consapevolezza degli adulti verso il ruolo di educatori alla salute mentale e fisica dei loro figli, offrendo soluzioni concrete veicolate tramite un Ssn efficiente e servizi sociali e scolastici mirati al territorio di appartenenza delle fasce giovanili.

L'assistenza sanitaria diseguale, cronicità al palo

“Fra Piano della Cronicità (PNC) inattuato, Lea non aggiornati e rischio di autonomia differenziata, le disuguaglianze tra cittadini rischiano di acuirsi”. Questo è quanto sottolinea, in sintesi, il XX Rapporto nazionale sulle politiche della cronicità “Fermi al Piano” di Cittadinanzattiva.

Il Rapporto mostra che le persone con patologia cronica e rara ad oggi in Italia non sono ancora una vera e concreta priorità per le politiche pubbliche sociosanitarie e che bisogna rafforzare la medicina del territorio

Più di un cittadino su tre con patologia cronica ha atteso oltre dieci anni per arrivare alla diagnosi e uno su quattro fra chi soffre di una malattia rara deve spostarsi dal proprio luogo di residenza per curarsi. Le liste di attesa, ancora allungate dalla crisi pandemica, pesano sulla salute dei cittadini affetti da queste patologie, in particolare oltre la metà di essi denuncia tempi lunghi di attesa per gli esami diagnostici e per le visite di controllo. E resta la chimera del supporto psicologico che due terzi dei pazienti devono pagare di tasca propria. Sono questi alcuni dei dati che emergono dal XX Rapporto sulle politiche della cronicità, presentato dal CnAMC, ossia il Coordinamento nazionale delle circa 100 associazioni di malati cronici e rari, di Cittadinanzattiva e realizzato grazie al sostegno non condizionato di MSD Italia.

Il Rapporto nasce dalle interviste a 871 pazienti ed a 86 Presidenti di altrettante associazioni di patologia cronica o rara. Quasi il 36% delle associazioni denuncia la mancata attuazione del Piano della Cronicità e il 15% l'attuazione soltanto in alcuni territori.

► La salute non è uguale per tutti

Le disuguaglianze fra i territori si annidano, a detta di oltre l'80% delle associazioni che hanno partecipato alla redazione del Rapporto, nella modalità di gestione delle prenotazioni e dei tempi di attesa, per il 78,6% nella garanzia di un sostegno psicologico e nelle differenze nel riconoscimento di invalidità, accompagnamento ed handicap; per circa il 76% nella presenza o meno di Centri specializzati e di Rete; per il 73% nella diffusione a macchia di leopardo dei servizi di telemedicina, teleconsulto, monitoraggio online e, nella stessa percentuale, nella presenza di percorsi di cura o PDTA; per il 50% nell'accesso all'innovazione.

“Per porre un freno alle disuguaglianze sanitarie che attraversano il nostro Paese in maniera così importante, abbiamo un decreto da accelerare e una riforma da frenare: nel primo caso ci riferiamo al Decreto Tariffe, del quale da mesi chiediamo con urgenza l'approvazione al fine di “sbloccare” i Livelli essenziali di assistenza, fermi al 2017; nel secondo alla riforma dell'autonomia differenziata che - per salvaguardare la te-

nuta del Ssn e uguali diritti per tutti i cittadini - richiederebbe, come del resto previsto dalla Costituzione, adeguati contrappesi preventivi, in mancanza dei quali è impossibile anche solo parlarne” ha dichiarato **Anna Lisa Mandorino**, segretaria generale di Cittadinanzattiva.

Malati cronici e rari: il problema delle diagnosi tardive e delle cure fuori regione. Tra i cittadini intervistati, oltre il 26% è in cura per una patologia (cronica o rara) diagnosticata da più di 20 anni; il 19% da 11 a 20 e da 6 a 11 anni, il 18,5% da 3 a 5 anni. Più di un paziente su tre ha atteso oltre 10 anni dalla comparsa dei primi sintomi alla diagnosi e quasi uno su cinque da 2 a 10 anni. I motivi dei ritardi nella diagnosi sono, per due pazienti su tre, la scarsa conoscenza della patologia da parte del medico di famiglia o del pediatra, per oltre la metà la sottovalutazione dei sintomi, per il 45% circa la mancanza di personale specializzato sul territorio, per quasi il 26% le liste di attesa. Solo il 39% di coloro che ha una patologia rara è in cura presso un centro che parte della rete delle malattie rare, istituita nel 2001; il 28% non sa se il centro fa parte o meno

di una rete di malattie rare; il 18% dice che non ne fa parte e il 14% non è in cura presso nessun centro. Facendo due conti più del 60% dei malati rari non riceve cure standardizzate sul territorio e un ulteriore 17,5% si affida ad un centro privato. Inoltre, circa il 27% è costretto a spostarsi presso un'altra Regione: il 38% dichiara di migrare per ricevere le cure di cui ha bisogno verso la Lombardia, il 14% verso il Lazio, la Liguria e la Toscana, il 9,5% verso l'Emilia-Romagna, circa il 5% verso Campania e Veneto.

Liste di attesa e costi: per cosa si attende, per cosa si paga di tasca propria. Uno degli aspetti che risulta essere più problematico per i pazienti con patologia cronica e rara è quello della difficoltà di accesso a causa della presenza di lunghe liste di attesa. Gli ambiti maggiormente segnalati come critici riguardano per circa il 60% l'accesso alle prime visite specialistiche e agli esami diagnostici; per il 55% le visite di controllo/follow-up; per circa il 43% i lunghi tempi per il riconoscimento della invalidità civile o accompagnamento. Ed è proprio la necessità di fare esami e visite in tempi giusti a determinare costi privati per i cittadini: lo

segnala il 67% di essi, preceduto dal supporto psicologico dichiarato come ambito di costo privato dal 76% circa dei pazienti. Si paga di tasca propria anche per la prevenzione terziaria e parafarmaci (51%), per l'adattamento dell'abitazione alle esigenze di cura (33%), per l'acquisto di farmaci necessari e non rimborsati dal Ssn (37%), per protesi ed ausili non riconosciuti o insufficienti (circa 36%); per la retta delle strutture residenziali e/o semiresidenziali (circa il 19%).

Sanità digitale. Dal Rapporto emerge che negli ultimi 12 mesi circa l'11% dei pazienti è stato coinvolto in programmi di telemedicina o di *E-health* in particolare sui trattamenti, la prevenzione, la diagnosi e l'aderenza alle terapie. Passando al fascicolo sanitario elettronico, il 53% dei rispondenti lo ha attivato e il 72% ha utilizzato spesso la ricetta dematerializzata (raramente il 16,6%, mai l'11%).

► Le proposte

- Finanziare e monitorare il rispetto dei Livelli Essenziali di Assistenza (Lea) su tutto il territorio, anche attraverso lo sblocco in tempi rapidi del Decreto tariffe presso la Conferenza Stato Regioni.

- Dare piena attuazione al piano di recupero delle liste di attesa rendendo trasparenti le informazioni sui modelli organizzativi applicati, sulle tempistiche e sui criteri di priorità.
- Rendere operativo concretamente il Piano Nazionale della cronicità su tutto il territorio e monitorare il raggiungimento degli obiettivi previsti.
- Dare piena attuazione alla legge 167/2016, "disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie".
- Emanare i provvedimenti attuativi previsti dal Testo Unico sulle malattie rare, n. 175 del 2021, al fine di garantire la piena operatività.
- Prevedere percorsi di coinvolgimento e partecipazione, a livello nazionale e locale, delle associazioni dei pazienti e delle organizzazioni civiche nella definizione dei bisogni e nella programmazione e condivisione dei percorsi assistenziali.



Attraverso il presente QR-Code è possibile scaricare con tablet/smartphone il pdf sul XX Rapporto nazionale sulle politiche della cronicità

PNRR E CASE DELLE COMUNITÀ: PUNTI DI FORZA E DI DEBOLEZZA

Visto l'impatto che il Pnrr è destinato ad avere sulla gestione della cronicità, Cittadinanzattiva ha indagato sul livello di coinvolgimento delle associazioni: soltanto poco più dell'11% dei Presidenti afferma che l'associazione è stata formalmente coinvolta dalle istituzioni Regionali e/o Aziendali in specifiche progettualità derivanti dal Piano nel territorio regionale e appena l'1,4% nella definizione, programmazione o implementazione delle Case della Comunità.

Dal loro punto di vista, il modello delle Case della Comunità è funzionale a supporto della gestione delle cronicità, per la presenza in un unico luogo di più professionisti sanitari e di avere servizi disponibili h12 e 7 giorni su 7, per la possibilità

di semplificare il percorso di cura e di favorire il coordinamento degli interventi sanitari e sociosanitari. Per contro gli aspetti critici che è necessario tenere sotto controllo sono rappresentati dalla loro collocazione che dovrebbe essere garanzia di un'effettiva prossimità, dalla possibilità di generare lunghe attese a causa della concentrazione dei servizi in un unico luogo, e dal rischio che, a causa del lavoro in équipe dei Mmg, venga meno il rapporto di fiducia con il paziente.

In generale, senza medici, infermieri e personale sociosanitario e senza la formazione degli stessi, le nuove Case di Comunità sono destinate a restare un contenitore vuoto.

La Rete e l'assalto alla Medicina Confidenziale

È questo il titolo del libro di Francesco Del Zotti, medico di medicina generale, oggi in pensione, in cui ha cercato di dare una risposta articolata alle criticità emerse dal preponderante impatto della tecnologia digitale nell'esercizio della professione medica, soprattutto della Medicina Generale, trasformando significativamente il rapporto relazionale con i pazienti e ponendo dei forti interrogativi sulla sicurezza e riservatezza di dati sensibili

// In nome dell'imperativo della condivisione in rete dei dati medici, i medici devono rinunciare alla loro tradizione della relazione personale tra medico e paziente ove la fiducia, il segreto professionale sono il cemento decisivo della continuità delle cure? Gli avanzamenti tecnologici e scientifici devono riguardare solo la condivisione dei dati o è necessario potenziare una negletta e specifica ricerca scientifica tecnologica, giuridica, atta a difendere nella rete la sicurezza delle relazioni personali tra medico e paziente?". Sono queste alcune delle domande che si pone **Francesco Del Zotti** nel suo libro: *"La Rete e l'assalto alla medicina confidenziale. Cause e contromisure"*. Un saggio che indaga analiticamente i diversi aspetti critici del rapporto tra medico e la summa della tecnologia digitale. Secondo quanto sottolineato da **Guido Giustetto**, presidente dell'Ordine dei Medici di Torino, che firma la prefazione del libro, l'opera di Del Zotti, "offre una moltitudine di suggerimenti per garantire che nell'ambito digitale si possa lavorare in maniera seria nel rispetto del rapporto medico-paziente e per correggere l'atteggiamento accomodante e passivo di molti di noi (medici) che

porta a quelle che l'autore acutamente definisce la faciloneria e la sessione amministrativa e l'alienazione amministrativa".

E allora, sottolinea Giustetto "diventa necessario che anche gli Ordini dei Medici e la loro Federazione Nazionale svolgano una riflessione, un'elaborazione deontologica ampia sul tema della rete, allargando le competenze fino a coinvolgere ingegneri informatici, filosofi giuristi, bioeticisti per fornire una cornice concettuale salda non autoreferenziale all'interno della quale indicare modelli di comportamento cui il medico può riferirsi sia nella relazione con il paziente sia nel rapporto con i soggetti istituzionali della rete". Per Giustetto il saggio di del Zotti "è uno strumento essenziale forte e uno stimolo a percorrere questa strada".

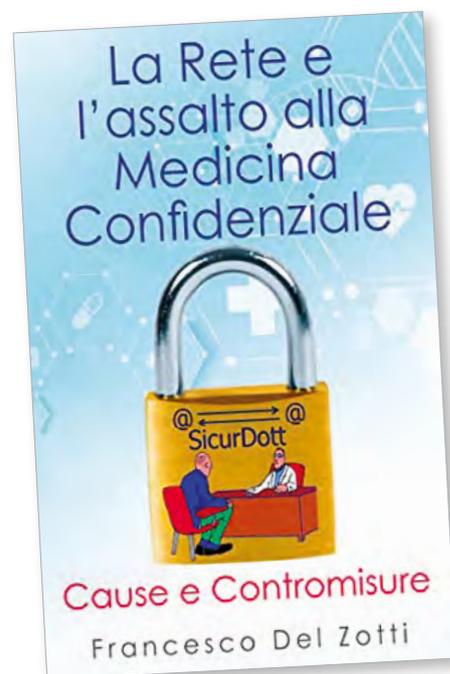
► Non dimenticare Ippocrate

A tale proposito del Zotti, nelle conclusioni del suo saggio sottolinea che se "la telematica sanitaria dimenticherà Ippocrate, allora rischierà di non avere un futuro serio. E avverte che "i soli 50 anni di internet, costellato ultimamente da gravi incertezze sul livello democratico e di sicurezza delle attuali reti, non potranno cancellare i messaggi intra-

montabili d'Ippocrate. Se i medici e i cittadini più consapevoli si accorgeranno che la telematica è troppo controllata dall'alto, allora recupereranno il rapporto fiduciario in ambienti diversi e protetti (...).

"I palazzi della rete e della medicina - avverte l'autore - possono crollare se per aggiungere in fretta sempre più stanze telematiche si sacrificano le colonne portanti del rapporto fiduciario e del segreto professionale".

(A.S.)



AGGIORNAMENTI



■ **CARDIOLOGIA**

Disturbi mentali e mortalità cardiovascolare

■ **ENDOCRINOLOGIA**

Il diabete aumenta il rischio di frattura ossea

■ **GENETICA**

Mrge, dermatite atopica e asma: hanno cause condivise?

■ **LIPIDOLOGIA**

Rischio di dislipidemia incidente nel Covid post-acuto

■ **ONCOLOGIA**

Salute orale e prevenzione dei tumori

■ **PSICHIATRIA**

Intercettare la depressione dell'anziano in medicina generale

■ CARDIOLOGIA

Disturbi mentali e mortalità cardiovascolare

■ Elisabetta Torretta

“ Chi soffre di gravi disturbi mentali (schizofrenia, disturbo bipolare, disturbo depressivo maggiore) si trova in una condizione di evidente svantaggio, con una mortalità cardiovascolare 2-3 volte superiore a quella della popolazione generale - ha spiegato il professor **Virginio Salvi**, Direttore del Dipartimento di Salute Mentale e Dipendenze della ASST di Crema. Ne consegue una spiccata riduzione dell'aspettativa di vita, che i dati della letteratura quantificano in circa 15 anni in meno rispetto alla popolazione generale: se in Italia l'aspettativa di vita media è di 82 anni per l'uomo e di 86 anni per la donna, questo significa un'attesa di vita media di 67 anni negli uomini e di 71 nelle donne affette da schizofrenia. I fattori che contribuiscono a questa elevata mortalità per patologie cardiovascolari sono molteplici. Sicuramente questi pazienti adottano stili di vita erronei, quali l'adozione di scorrette abitudini alimentari e la sedentarietà. A ciò si aggiungono fattori biologici che determinano suscettibilità all'aumento di peso e dismetabolismi e, non da ultimo, gli effetti collaterali conseguenti all'uso dei farmaci psicotropi. Fra questi, gli antipsicotici sono più frequentemente responsabili di obesità, diabete e quindi aumento del ri-

schio di malattie cardiovascolari”. Oltretutto, le persone con gravi disturbi mentali accedono molto meno sia alle cure del medico di medicina generale che a quelle specialistiche, rendendo difficile la prevenzione a tutti i livelli. Innanzitutto molti di loro non si sottopongono con regolarità a esami di controllo ematochimici, né tanto meno a esami strumentali quali per esempio elettrocardiogramma, holter pressorio delle 24 ore o ecodoppler dei vasi periferici: in questo modo non è possibile determinare l'entità dei fattori di rischio e agire per ridurli. Una delle motivazioni che spiega la mancanza di contatto con il medico e/o lo specialista è il fatto che il paziente psichiatrico spesso ha atteggiamenti autostigmatizzanti: si vergogna di sé e della malattia mentale di cui è portatore e di conseguenza si isola. L'isolamento è talvolta aggravato da elementi tipici dei disturbi mentali, come la depressione o disturbi cognitivi che portano il paziente a isolarsi ulteriormente, o che gli impediscono di organizzarsi per potersi recare dal proprio medico. “Di fatto - ha detto ancora il professor Salvi - ciò determina una condizione di fragilità che si traduce in una ridotta possibilità di essere curati. Un altro problema

è ancora quello dei trattamenti specifici: il paziente con grave disturbo psichiatrico che va incontro ad infarto del miocardio, viene sottoposto a interventi di rivascolarizzazione in una percentuale minore di quanto si registra nella popolazione generale. Nello specifico, le persone con schizofrenia vengono sottoposte ad angioplastica o bypass solo nel 40-50% dei casi rispetto a chi non ne soffre. Come pure sono minori i tassi di prescrizione di farmaci a seguito di un infarto, con conseguente aumento del rischio di un nuovo infarto del miocardio nel lungo termine”. Un elemento che gioca a loro sfavore potrebbe essere derivato anche dal fatto che i pazienti con schizofrenia in condizioni di stress sono spaventati e sospettosi, con tendenza a chiudersi in se stessi e rifiutare le cure che vengono loro offerte.

“Quindi - ha concluso il prof. Salvi - sicuramente possiamo concludere che il minore accesso alle procedure di screening cardiovascolare, alle procedure interventistiche nel momento dell'evento acuto, infine alle terapie farmacologiche per la prevenzione terziaria, contribuiscono sicuramente ad aumentare la mortalità cardiovascolare dei pazienti con gravi disturbi mentali, e quindi concorrono alla riduzione della loro aspettativa di vita”.



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Virginio Salvi

■ ENDOCRINOLOGIA

Il diabete aumenta il rischio di frattura ossea

Secondo le stime più recenti, in tutto il mondo si contano 463 milioni di persone che convivono con il diabete di tipo 1 e di tipo 2 (questo arriva a contare il 90% di tutti i casi). Diversi studi hanno riportato un aumento del rischio di fratture da fragilità tra i pazienti con diabete, concentrandosi principalmente sui rischi di fratture totali (non specifici) o sui principali siti osteoporotici dell'anca o delle vertebre. Inoltre, i pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 hanno un rischio più elevato di complicanze post-fratturali, guarigione prolungata delle fratture e mortalità più elevata dopo una frattura dell'anca. Entrambe le forme di diabete condividono fattori che influenzano il rischio di fratture, comprese le complicanze microvascolari (retinopatia, neuropatia e nefropatia) che possono compromettere la formazione ossea e aumentare il rischio di cadute; esistono poi differenze che possono spiegare la variabilità del rischio di frattura.

La diminuzione della densità minerale ossea (BMD) è il fattore di rischio più comune per una frattura osteoporotica tra gli anziani. Esiste però un paradosso poiché nel diabete di tipo 1 si osserva tipicamente una BMD bassa in età adulta, mentre la BMD è normale o leggermente aumentata nei pazienti con diabete di tipo 2. Pertanto, dato il profilo differenziale della BMD, altri fattori

possono influenzare il rischio di frattura. Ad esempio, la composizione ossea e la fragilità scheletrica possono svolgere un ruolo importante, poiché i pazienti con diabete di tipo 1 o 2 hanno un turnover osseo inferiore e differenze specifiche della malattia nella microstruttura ossea. Un recente studio si è posto l'obiettivo di indagare le tendenze dei tassi di incidenza (IR) in vari siti di frattura per i pazienti con diabete di tipo 1 e diabete di tipo 2, confrontandoli con controlli senza diabete. Partendo dai dati di dimissione ospedaliera sono state identificate fratture in pazienti di età ≥ 18 anni (vertebre, anca, omero, avambraccio, piede o caviglia), suddivise in pazienti con diabete di tipo 1 (n=3.411), diabete di tipo 2 (n=21.874) e senza diabete (n=783.022). Sono stati confrontati gli IR mediani per il primo (1997-2001) e l'ultimo (2013-2017) quinquennio.

Fatta eccezione per le fratture del piede, gli IR di frattura sono risultati più alti nei pazienti con diabete di tipo 1 o di tipo 2 rispetto ai pazienti senza diabete. Gli IR per frattura dell'anca sono diminuiti tra il primo e gli ultimi 5 anni rispettivamente del 35.2%, 47% e 23.4% tra i pazienti con diabete di tipo 1, di tipo 2 e senza diabete. Al contrario, gli IR per fratture vertebrali sono aumentati rispettivamente del 14.8%, 18.5% e

38.9%. L'incidenza delle fratture dell'avambraccio e dell'omero è diminuita nei pazienti con entrambi i tipi di diabete, ma non nei pazienti senza diabete. La diminuzione dell'incidenza di fratture nel diabete di tipo 1 e di tipo 2 può indicare una migliore gestione clinica e consapevolezza del rischio di frattura. Tuttavia, aggiustando i dati in base all'età, sono emerse differenze tra i tipi di diabete. Nei pazienti con diabete di tipo 2, l'incidenza delle fratture dell'omero è stata simile a quella dei pazienti senza diabete dal 2010, mentre l'incidenza delle fratture dell'avambraccio è stata inferiore durante tutto il periodo di osservazione. Al contrario, l'incidenza di entrambi i siti di frattura era significativamente elevata tra i pazienti con diabete di tipo 1 rispetto ai pazienti senza diabete, indicando così che mentre l'incidenza di questi siti di frattura è in diminuzione nei pazienti con diabete, rimane un rischio elevato nei pazienti con diabete di tipo 1 diabete.

A differenza di precedenti studi questi nuovi dati indicano che il rischio più elevato si osserva nei pazienti con diabete di tipo 1. La presenza di fratture del piede o della caviglia a basso impatto potrebbero essere un precoce indice di compromissione della salute delle ossa. Inoltre, nei pazienti diabetici si osserva una maggiore prevalenza di neuropatia e piede di Charcot, che sono entrambi fattori di rischio per le fratture del piede e della caviglia. *E.T.*

• Vestergaard Kvist A, et al. Site-Specific Fracture Incidence Rates Among Patients With Type 1 Diabetes, Type 2 Diabetes or Without Diabetes in Denmark (1997-2017). *Diabetes Care* 2023; 46: 1-10.

■ GENETICA

Mrge, dermatite atopica e asma: hanno cause condivise?

Dati recenti evidenziano che la varianti genetiche correlate alla Mrge determinano un aumento del 21% del rischio sia di asma che di dermatite atopica.

Inoltre, l'asma rappresenta un possibile fattore di rischio per la dermatite atopica, con un percorso causale che, secondo gli autori dello studio, non era mai stato identificato in precedenza.

Numerosi studi clinici ed epidemiologici hanno riportato un'associazione tra asma e Mrge e un ampio numero di prove suggerisce che la malattia da reflusso gastroesofageo aumenta il rischio di asma. Tuttavia, poiché questi studi osservazionali sono spesso limitati al disegno trasversale e suscettibili di confusione e causalità inversa, rimane poco chiaro se la presenza di Mrge aumenti causalmente il rischio di asma.

Utilizzando varianti genetiche identificate dalla biobanca del Regno Unito, i ricercatori hanno quindi cercato di determinare se la malattia da reflusso è causalmente associata ad asma e/o a dermatite atopica nelle popolazioni di discendenza europea. I ricercatori hanno utilizzato i dati dei due più grandi studi di associazione sull'intero genoma sull'asma ($n = 56.167$) e Mrge ($n = 71.522$) per comprendere l'entità e la direzione della causalità tra le malattie e, per la dermatite atopica, hanno utilizzato la popolazione dello studio di associazione

genome-wide ($n = 22.474$) per generare variabili genetiche strumentali utilizzate per prevedere un'associazione con asma e/o Mrge.

Successivamente, i ricercatori hanno utilizzato tre metodi per esaminare l'effetto causale.

È così emerso che la predisposizione genetica all'asma era correlata a un aumento del 46% del rischio di dermatite atopica ($OR = 1.46$) e alla predisposizione alla dermatite atopica era correlato un aumento del rischio di asma del 34% ($OR = 1.34$).

La dermatite atopica geneticamente determinata non ha mostrato una relazione causale con la malattia da reflusso, ma l'asma geneticamente determinato ha aumentato leggermente il rischio di Mrge ($OR = 1.06$).

Inoltre, i ricercatori hanno scoperto che le varianti genetiche correlate a Mrge aumentavano nella stessa misura il rischio di asma ($OR = 1.21$) e dermatite atopica ($OR = 1.21$) del 21%.

Nel complesso, questo studio ha stabilito una complessa interazione genetica tra dermatite atopica, asma e Mrge nelle popolazioni di discendenza europea, hanno affermato gli autori. Aggiungendo che è importante sottolineare che questi risultati non solo hanno confermato l'associazione tra asma e Mrge, ma hanno anche scoperto associazioni precedentemente non riconosciute che hanno implica-

zioni cliniche: 1) l'asma è un fattore di rischio causale per la dermatite atopica e 2) la predisposizione alla dermatite atopica, incluso un aumento del rischio di asma, può derivare da specifici meccanismi patogenetici manifestati da Mrge. Questi dati rappresentano dunque un primo step che potrà proseguire con ulteriori studi per l'identificazione e la caratterizzazione dell'asse intestino-polmone-pelle.

In un editoriale di accompagnamento si legge anche che dimensioni più evidenti e cospicue della correlazione sono quelle tra la dermatite atopica e l'asma. Da un lato questo non è sorprendente visti gli studi che mostrano un rischio genetico condiviso tra queste malattie. La teoria della marcia atopica, tuttavia, presuppone che la patologia cutanea sia una sorta di precursore dell'asma. Saranno comunque necessari e auspicabili studi meccanicistici per determinare se questo è il caso o se questa relazione riflette semplicemente un rischio genetico condiviso.

Come pure saranno anche necessarie ulteriori ricerche sui rischi riscontrati tra asma e Mrge, in particolare sulle varianti genetiche coinvolte. Supponendo che questa relazione sia veramente bidirezionale, come suggerirebbero questo studio e i dati epidemiologici, ci sono probabilmente varianti genetiche distinte associate a ciascun percorso che possono aiutare a comprendere meglio i meccanismi e i fattori genetici che guidano lo sviluppo di ciascuna condizione di comorbidità.

• Ahn K, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207: 130-7.

• Althoff MD, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207: 117-8.

■ LIPIDOLOGIA

Rischio di dislipidemia incidente nel Covid post-acuto

Le evidenze suggeriscono alterazioni sostanziali nei profili metabolomici e proteomici, nel microbiota orale e intestinale e nel metabolismo lipidico in seguito all'infezione da SARS-CoV-2 in individui precedentemente sani, con alcune di queste anomalie che persistono anche nella fase post-acuta (>30 giorni dopo l'infezione). Sebbene il colesterolo totale, il colesterolo Ldl e il colesterolo Hdl siano spesso ridotti durante la fase acuta dell'infezione da SARS-CoV-2, evidenze emergenti da piccoli studi osservazionali con brevi follow-up (fino a 6 mesi) suggeriscono un aumento del rischio di dislipidemia nella fase post-acuta del Covid.

Sono recenti le prove che la dislipidemia è un aspetto del Covid lungo; intrecciato con il corpus di prove finora emerse che suggeriscono un aumento del rischio di diabete, malattie cardiovascolari e malattie renali nella fase post-acuta di Covid, la totalità dei dati disponibili suggerisce che la malattia cardiometabolica sia una conseguenza a lungo termine dell'infezione da SARS-CoV-2. Le strategie di cura post-acuta dei pazienti con Covid dovrebbero includere l'attenzione alla dislipidemia e più in generale alle potenziali sfaccettature della malattia cardiometabolica del Covid lungo. Le prime prove che correlavano l'aumento della

gravità del Covid nei pazienti con malattie metaboliche e cardiovascolari risalgono ai primi giorni della pandemia. Una ricerca di base ben condotta ha scoperto molti meccanismi attraverso i quali l'infezione da SARS-CoV-2 può avere un impatto sulla malattia metabolica, contribuendo a spiegare i cambiamenti della glicemia, dell'insulinemia e dei lipidi circolanti durante l'infezione acuta. Stanno ora iniziando a comparire studi che indagano sull'impatto del Covid sulla malattia metabolica come in questo studio di coorte che è stato progettato utilizzando i database dell'US Department of Veterans Affairs, per valutare la nuova insorgenza di dislipidemia in individui infetti da Covid nel 2020 (Evan Xu, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11; 120). Una coorte di veterani con un test Covid positivo è stata confrontata con coorti contemporanee e storiche.

Gli esiti della dislipidemia consistevano in risultati di laboratorio lipidici anomali incidenti (composti da colesterolo totale >200 mg/dL, trigliceridi >150 mg/dL, Ldl >130 mg/dL o Hdl <40 mg/dL) o prescrizioni di farmaci ipolipemizzanti incidenti (consistente nella prescrizione di statine, resine degli acidi biliari e fibrati). Tutti i risultati di laboratorio sui lipidi anomali e tutti gli esiti di prescrizione sono stati aggregati in risultati

compositi chiamati rispettivamente "qualsiasi risultato di laboratorio sui lipidi anormali" e "prescrizione di farmaci ipolipemizzanti". Inoltre, è stato specificato il composito di qualsiasi esito di dislipidemia come la prima occorrenza incidente di uno qualsiasi degli esiti di dislipidemia predefiniti (risultati di laboratorio sui lipidi anormali o prescrizione di farmaci ipolipemizzanti) esaminati durante questo studio.

Il rischio di dislipidemia incidente secondo tutte le misure è aumentato, anche dopo la correzione dei dati. I rischi di esiti di dislipidemia composita incidente erano infatti evidenti nei sottogruppi basati su età, razza, sesso, obesità, fumo, diabete, malattia renale cronica, ipertensione e punteggio di rischio di dislipidemia. Inoltre il rischio è stato ulteriormente aumentato dalla gravità dell'infezione da Covid, con i pazienti che necessitano di terapia intensiva a più alto rischio di eventuale dislipidemia incidente.

Questo studio segna per molti versi l'inizio delle indagini sugli effetti dell'infezione da SARS-CoV-2 sulla dislipidemia clinica. È però troppo presto per sapere se la dislipidemia osservata in questi individui abbia differenze di aterogenicità rispetto ad altre dislipidemie e se queste forme correlate al Covid rispondano in modo unico agli interventi ipolipemizzanti. Fondamentalmente, questo studio suggerisce che i medici dovrebbero stare attenti alla dislipidemia nei pazienti che si sono ripresi da Covid in modo da poter applicare le misure preventive più idonee in modo tempestivo.

E.T.

■ ONCOLOGIA

Salute orale e prevenzione dei tumori

Le più ricorrenti infezioni al cavo orale riguardano i denti e i tessuti parodontali di supporto come la gengiva, il legamento parodontale e l'osso: nel primo arco della vita determinano solitamente patologie cariose; in seguito possono causare gengivite e parodontite profonda (piorrea). Alcuni ricercatori hanno dimostrato la presenza di un'associazione tra parodontite grave e tumori; una correlazione che può essere spiegata dal passaggio di batteri patogeni dalla bocca al resto del corpo, in particolare al tratto digerente¹⁻³. Spiega il Prof. **Andrea Edoardo Bianchi**, specialista in chirurgia maxillo facciale, Direttore Scientifico ISI (Istituto Stomatologico Italiano) e Prof. Straordinario Malattie Odontostomatologiche dell'Unicamillus (Università Medica Internazionale) di Roma: "Inoltre le carie destruenti tali da determinare fratture della dentina e dello smalto sono cause traumatiche per la lingua e le guance rappresentando un fattore di rischio per un'eventuale trasformazione di lesioni dei tessuti molli in tumori maligni del cavo orale".

► Cancro, infezioni, microbiota orale

Un'infezione a cui fare particolare attenzione è la candidosi orale, agente che può causare il Carcino-

ma Squamocellulare del Cavo Orale (OSCC); in particolare tale associazione si evidenzia nelle forme meno trattabili che determinano un'iper proliferazione cellulare. Meno conosciuto ma altrettanto importante da considerare è l'impatto che a livello di carcinogenesi orale hanno sia l'alterazione del microbiota orale che la proliferazione di alcuni batteri nel cavo orale⁴⁻⁶: "La diminuzione di alcuni microorganismi abitualmente presenti e l'aumento di alcuni patogeni parodontali incrementano il rischio di sviluppare OSCC. I meccanismi di azione sarebbero diversi: l'aumentata attività infiammatoria, l'immunosoppressione dell'ospite, la promozione della trasformazione maligna, la secrezione di agenti cancerogeni", evidenzia il Prof. Bianchi.

► Importanza della prevenzione

È stato stimato che se si intervenisse su fattori di rischio prevenibili e legati agli stili di vita si potrebbero evitare il 40% dei casi di tumore e il 50% delle morti oncologiche⁷. Quindi, come è ormai consolidato, fin dai primi anni di vita è fondamentale adottare una serie di comportamenti adeguati per prevenire patologie del cavo orale, sistemiche e infiammazioni che possono contribuire allo sviluppo di tumori: un corretto stile di vita, un'i-

giene domiciliare attenta, e visite periodiche per sottoporsi alla terapia causale della malattia parodontale, ma anche una sana alimentazione ricca di frutta e verdura e povera di carni rosse, e un'attenzione adeguata alla masticazione.

Infine, lo sviluppo delle metodiche impianto-protesi comprovate, qualora inserite in un piano di trattamento riabilitativo correttamente declinato una volta stabilizzata la malattia parodontale, sono ad oggi un'arma importante. Se condotta attraverso rigidi protocolli e sistemi accreditati dal Consenso Scientifico, l'implantologia dentale può consentire una migliore qualità di vita e talvolta evitare possibili lesioni determinate dal movimento o dall'affondamento nei tessuti orali di protesi mobili instabili, possibile causa dell'insorgenza di alterazioni delle cellule.

Questa tematica è stata affrontata in occasione del World Cancer Day (4 febbraio) da Straumann Group e con la partecipazione del Prof. Bianchi.

L.T.

BIBLIOGRAFIA

1. Michaud DS, et al. *Epidemiol Rev* 2017; 39: 49-58.
2. Nwizu N, et al. *Periodontol* 2000 2020; 83: 213-33.
3. Migliorati CA. *Lancet Oncol* 2008; 9: 510-2.
4. Morrison AG, et al. *Microorganisms* 2023; 11: 318.
5. Hora SS, et al. *Cureus* 2022; 14: e33129.
6. Shen X, et al. *Curr Oncol Rep* 2023; 25: 163-71.
7. "I numeri del cancro in Italia 2022"

■ PSICHIATRIA

Intercettare la depressione dell'anziano in medicina generale

■ Elisabetta Torretta

La depressione è uno dei disturbi mentali più comuni in tutto il mondo ed è molto diffusa negli anziani. Secondo i dati diffusi dall'Organizzazione mondiale della sanità la prevalenza globale della depressione negli anziani è compresa tra il 10% e il 20%. Ma, a dispetto della sua diffusione e delle ben note conseguenze e ricadute nel vissuto quotidiano, si tratta di una condizione che continua a essere sottodiagnosticata e sotto-trattata. Lo stigma e le comorbilità spesso contribuiscono al ritardo nell'identificazione del problema e di conseguenza ne penalizzano pesantemente il trattamento.

Per far fronte al problema è stato creato un progetto per implementare la Geriatric Depression Scale-15 (GDS-15) che potesse migliorare l'identificazione dei fattori di rischio per la depressione e il follow-up nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni. Il progetto, iniziato nel giugno 2021 nell'ambito delle cure primarie nel sud della California, ha raccolto, per un totale di 8 settimane, dati di 443 pazienti (n=252 nel gruppo di confronto e n=191 nel gruppo di attuazione), con l'obiettivo di migliorare la routine dello screening della depressione.

I pazienti anziani che hanno ottenuto un punteggio pari o superiore a 5

nel GDS-15 hanno discusso 2 opzioni di trattamento con il proprio medico di medicina generale. La prima opzione era continuare il follow-up con il loro Mmg per la gestione dei loro sintomi depressivi, compresi i trattamenti farmacologici e non farmacologici. La seconda opzione era quella di ricevere un rinvio a uno specialista della salute mentale per ulteriori cure e follow-up.

Dei 191 pazienti nel gruppo di intervento di Quality Improvement (QI), il 29.8% ha ottenuto un punteggio pari o superiore a 5 sul GDS-15: il 73.6% nel range lieve, il 10.5% nel range moderato e il 15.7% nel range grave. In base ai risultati del progetto emerge non solo l'importanza di identificare la depressione ma anche quella della possibilità di offrire un trattamento, sulla base di una alleanza tra il medico e il paziente. Paziente che, pur condividendo l'opzione di un trattamento, non necessariamente ritiene come valida una proposta farmacologica: è infatti emerso che tra i pazienti con score GDS-15 superiore a 5 (57/191) 44 hanno accettato interventi non farmacologici (reiki, mindfulness, aromaterapia, massaggio, aumento dell'attività o esercizio fisico, e psicoterapia individuale o di gruppo).

Dal punto di vista dei medici di cure primarie è emerso che i professioni-

sti che hanno partecipato a questo progetto di QI si sono detti sorpresi del fatto che lo screening della depressione, utilizzando il GDS-15, fosse un modo rapido ed efficace per identificare sia i pazienti di oltre 65 anni con depressione che i soggetti a rischio di depressione. E inoltre il processo di screening della depressione ha aperto, in occasione della visita, una dimensione di spazio e tempo dando modo al medico di soffermarsi sulla salute mentale del suo paziente. Infine, è anche emerso che molti degli adulti più anziani sottoposti a screening con il GDS-15 non avevano mai ricevuto attenzioni in tal senso né domande relative al loro benessere e/o all'eventuale presenza di segni e sintomi indicativi di un disturbo della sfera dell'umore.

L'importanza di dedicare attenzione al problema della depressione si è fatto ancora più evidente alla luce di ciò che in questi anni la pandemia ha imposto in termini di isolamento sociale, solitudine, timori e apprensioni. Identificare precocemente i sintomi depressivi e suggerire interventi che possono avere un impatto positivo sulla salute mentale ha il grande potenziale di prevenire o ridurre al minimo il declino e il peggioramento della salute mentale e delle sue conseguenze, visto che ormai sono molte e ben validate le conferme dell'esistenza di un legame tra depressione e, per citare un esempio, malattie cardiovascolari, dove la malattia psichiatrica innalza il rischio dei problemi di cuore e di una morte precoce.

• Uomoto KE. *Increasing Identification and Follow-Up of Older Adult Depression in Primary Care. J Prim Care Community Health* 2023. doi: 10.1177/21501319231152758.

La carenza di ferro nello scompenso cardiaco: razionale clinico, screening diagnostico e timing terapeutico

L'omeostasi del ferro viene mantenuta principalmente attraverso la regolazione dell'assorbimento del ferro. Nell'insufficienza cardiaca cronica, tuttavia, l'omeostasi del ferro diventa disregolata con conseguente carenza di ferro in molti pazienti, con o senza anemia associata. Proponiamo quindi un approccio standardizzato da utilizzare per lo screening e il trattamento di pazienti con insufficienza cardiaca e carenza di ferro

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Angelo Benvenuto**¹, **Vito Sollazzo**¹, **Marco Sperandeo**², **Immacolata Panettieri**³, **Antonio De Luca**¹

► Introduzione

La carenza di ferro è una comorbidità estremamente comune nei pazienti con scompenso cardiaco (SC), che colpisce fino al 50% di tutti i pazienti ambulatoriali. È associata a una ridotta capacità di esercizio e benessere fisico e a una ridotta qualità della vita. Sono stati identificati valori di cutoff per la diagnosi di carenza di ferro nell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta come ferritina sierica, <100 µg/l, o ferritina, da 100 a 300 µg/l, con saturazione della transferrina <20%. È stato dimostrato che i prodotti a base di ferro per via orale hanno poca efficacia nell'insufficienza cardiaca, dove la preferenza è rappresentata dai prodotti a base di ferro per via endovenosa. La maggior parte de-

gli studi clinici è stata eseguita utilizzando carbossimaltoso ferrico con buona efficacia in termini di miglioramenti nella distanza del test del cammino di 6 minuti, consumo di ossigeno di picco, qualità della vita e miglioramenti nella classe funzionale della New York Heart Association. I dati delle meta-analisi suggeriscono anche effetti benefici sui tassi di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e sulla riduzione dei tassi di mortalità cardiovascolare. Questo documento mette in evidenza le attuali conoscenze sulla fisiopatologia della carenza di ferro nello scompenso cardiaco, la sua prevalenza e l'impatto clinico e le sue possibili opzioni di trattamento.

► Aspetti di fisiopatologia

Il ferro è un elemento essenziale per tutte le forme di vita umana, soprattutto per la sua capacità di accettare e donare elettroni, passando così dalla sua forma ferrosa (bivalente, Fe²⁺) a quella ferrica (trivalente, Fe³⁺). La carenza di ferro, d'altra parte, colpisce fino a un terzo della popolazione mondiale. Le popolazioni ad alto rischio in-

cludono neonati, bambini piccoli, adolescenti, anziani e donne, queste ultime in particolare durante il ciclo mestruale e la gravidanza. Gli ultimi decenni hanno visto un enorme sforzo di ricerca sulla carenza di ferro nei pazienti con malattie croniche con attivazione infiammatoria sottostante, e questi sforzi hanno finalmente prodotto la comprensione che i pazienti con insufficienza cardiaca, malattie renali croniche, cancro e malattie infiammatorie intestinali sono allo stesso modo ad aumentato rischio di sviluppare carenza di ferro. Pertanto, si è ora compreso che la crescita infantile e la perdita di sangue, nonché l'attività infiammatoria, anche quando solo rilevabile solo come attivazione di citochine o proteina C-reattiva, sono fattori di rischio per la carenza di ferro.

► Considerazioni cliniche e diagnostiche

La carenza di ferro è definita come una "condizione sanitaria in cui la disponibilità di ferro è insufficiente per soddisfare i bisogni dell'organismo e che può essere presente con o senza anemia".

¹ Dipartimento Internistico Multidisciplinare Ospedale "T. Masselli-Mascia" San Severo (FG)

² Dipartimento di Scienze Mediche IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" S. Giovanni Rotondo (FG)

³ Dipartimento Internistico - AOU Policlinico "Ospedali Riuniti" Foggia

Nella pratica clinica quotidiana, i semplici test utilizzati per la diagnosi di carenza di ferro comprendono la ferritina sierica, il ferro sierico, la transferrina e la saturazione della transferrina (TSAT). È utile distinguere la carenza di ferro assoluta, in cui esiste un vero deficit delle riserve di ferro, e il deficit funzionale, in cui le riserve di ferro sono normali, ma il trasporto del ferro alle cellule bersaglio è carente. Nel deficit funzionale, l'interpretazione dei livelli di ferritina sierica può essere difficile. In presenza di infiammazione, la ferritina, una proteina della fase acuta, può diventare elevata; pertanto, nei pazienti con SC, in cui è presente un'infiammazione di basso grado, il dosaggio di ferritina potrebbe non essere adatto per identificare la carenza di ferro. I valori di cutoff ai quali è raccomandato il trattamento sostitutivo, secondo le linee guida ESC 2016, sono un valore di ferritina <100 µg/l (carenza di ferro assoluta) oppure è compreso tra 100 e 299 µg/l quando la TSAT è <20% (carenza di ferro funzionale). Il trattamento deve essere preso in considerazione indipendentemente dalla presenza di anemia.

Nello SC possono verificarsi entrambi i tipi di carenza. La disfunzione renale richiede una dieta povera di proteine con un conseguente basso apporto di ferro. Nella disfunzione renale, si osserva frequentemente proteinuria e coinvolge anche le proteine Fe. Le terapie antiaggreganti/anticoagulanti sono potenzialmente responsabili di gastrite o duodenite, aumentando così la perdita di ferro. Il basso flusso sanguigno arterioso o l'accumulo di sangue venoso in condizioni di edema caratterizzano diversi stadi di SC o possono coesistere nella stessa fase. Di conseguenza, il ridotto assorbimento di ferro attraverso la mucosa edematosa enterica è un meccanismo alla base della carenza di ferro nell'insufficienza cardiaca. L'uso crescente di inibitori della pompa protonica compromette il processo di assorbimento del ferro,

che è ottimale a pH più basso nella sua forma ridotta Fe²⁺. Altri farmaci prescritti per l'insufficienza cardiaca possono diminuire l'attività ematopoietica, come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o il carvedilolo.

Nello SC è presente uno stato proinfiammatorio cronico, come confermato dagli alti livelli di IL-6, TNF-alfa e INF-gamma riscontrati nei pazienti con SC. L'infiammazione aumenta il rilascio di epcidina, una proteina regolatrice del fegato che promuove la degradazione della ferroportina, una proteina esportatrice di ferro di membrana. Inoltre, una maggiore espressione di citochine proinfiammatorie nell'insufficienza cardiaca è stata correlata con l'inibizione dell'eritropoiesi, attraverso livelli elevati di regolatori negativi delle cellule staminali ematopoietiche.

Insieme, questi meccanismi causano bassi livelli di ferro, indipendentemente dal livello delle riserve di ferro. Nel tempo, la carenza di ferro può causare anemia, una comorbidità comune nei pazienti con SC. Anemia e carenza di ferro condividono cause comuni. L'anemia nell'insufficienza cardiaca è solitamente dovuta a molteplici fattori, tra cui il midollo osseo ipoplastico (soprattutto nelle persone anziane), l'eritropoiesi inadeguata (carenza di vitamine, bassi livelli di eritropoietina e produzione di eritropoietina smussata) o l'aumento della perdita di sangue (emorragia). Un'altra possibilità da prendere in considerazione all'inizio dello SC è la pseudoanemia, che risulta dalla ritenzione di liquidi con un aumento del volume extracellulare.

► Farmacoterapia e principi di trattamento

Dall'inizio del trattamento con carenza di ferro nell'insufficienza cardiaca, i preparati orali di ferro non sono stati l'approccio terapeutico più promettente a causa di considerazioni fisiopatologiche come l'iperattività accertata dei mediatori dell'infiammazione nell'insufficienza

cardiaca. In effetti, è noto che i livelli sierici del fattore di necrosi tumorale (TNF) e dell'interleuchina (IL)-6 sono elevati nei pazienti con SC e sono predittori indipendenti di scarsa sopravvivenza. Inoltre, è stato dimostrato che la stessa parete intestinale mostra uno spessore maggiore nei casi di SC. Pertanto, sono stati condotti studi di intervento precoce con il trattamento con ferro EV utilizzando diverse formulazioni disponibili sul mercato. Attualmente, la via di somministrazione abituale è la via EV e le opzioni di trattamento sono ferro (III) gluconato, ferro (III) idrossido saccarosio, ferro (III) complesso idrossido polimaltosi (carbossilimaltosi ferrico) e ferumoxytol. Lo studio sulla supplementazione di ferro orale a breve termine in pazienti con insufficienza cardiaca sistolica che soffre di anemia da carenza di ferro (IRON-5 HF) ha valutato l'uso della somministrazione orale di ferro. Sfortunatamente, il processo è stato interrotto in anticipo dopo un prolungato reclutamento e problemi di finanziamento. Inoltre, la supplementazione orale di ferro è stata limitata da effetti collaterali: circa il 40% dei pazienti che hanno ricevuto preparazioni di ferro per via orale ha manifestato effetti avversi, come nausea, flatulenza, dolore addominale, diarrea, costipazione e feci nere.

Lo studio Ferric Iron Saccarose in Heart Failure (FERRIC-HF) ha testato l'ipotesi che la sola replezione di ferro migliorerebbe la tolleranza all'esercizio in pazienti anemici e non anemici con SC e carenza di ferro sintomatici.

Lo studio Ferinject Assessment in pazienti con deficit di ferro e insufficienza cardiaca cronica (FAIR HF) è stato il primo studio multicentrico su larga scala, in doppio cieco, controllato con placebo di carbossilimaltosi ferrico (FCM) in pazienti con SC cronico. Lo studio ha dimostrato che FCM ha migliorato l'endpoint primario della qualità della vita, secondo la classe NYHA. Anche gli endpoint secondari, tra cui la classe

funzionale NYHA alle settimane 4 e 12 e la distanza percorsa a piedi di 6 minuti, hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo.

Ad oggi dunque, prove sufficienti indicano che il trattamento di pazienti cronici con deplezione di ferro con SC e una frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta con FCM è associato a una migliore capacità funzionale e qualità della vita. Sulla base di questa evidenza, le linee guida ESC raccomandano la terapia con FCM per i pazienti sintomatici con SC e una frazione di eiezione ridotta con carenza di ferro (definita da ferritina sierica <100 µg/l, o ferritina tra 100 e 299 µg/l e TSAT < 20%) per migliorare i sintomi e la capacità funzionale. Questa è una raccomandazione di classe IIa con un livello di evidenza A.

Riteniamo utili alcune raccomandazioni finali:

1. Effettuare lo screening almeno una volta all'anno controllando il ferro, la transferrina o il contenuto legante il ferro totale (TIBC) e la ferritina.

2. Se viene identificata la carenza, discutiamo con il paziente la ricostituzione del ferro EV. Il ferro orale può essere sperimentato inizialmente in regime ambulatoriale se vincoli logistici o finanziari impediscono la reintegrazione endovenosa. Tuttavia, come notato nello studio IRONOUT-HF, non è stato dimostrato alcun miglioramento significativo del picco di assorbimento di ossigeno o della capacità di esercizio con la reintegrazione orale. Se viene testato il ferro orale, ricontrolliamo i laboratori di ferro a 3 mesi. Se la carenza di ferro persiste in questo momento o il ferro orale non è tollerato, viene rivisitata la replezione di ferro EV.

3. Lo screening di routine della ferritina deve essere effettuato durante la ricostituzione del ferro in regime ambulatoriale per evitare il sovraccarico di ferro.

4. Ripetiamo il test del ferro 3-6 mesi dopo il completamento del ripristino del ferro. Dati i noti deficit nell'assorbimento del ferro orale nell'insufficienza

cardiaca cronica, non prescriviamo di routine un'integrazione orale di ferro dopo la reintegrazione a meno che il paziente non abbia richiesto più cicli di ferro e questo viene interrotto se non viene identificata una risposta distinta.

5. Se i livelli di ferro si stabilizzano, riprendiamo lo screening annuale per la carenza di ferro.

6. L'identificazione iniziale della carenza di ferro dovrebbe anche richiedere un appropriato screening correlato all'età per altre cause di carenza marziale, inclusa la perdita di sangue occulto attraverso lesioni gastrointestinali.

7. Sebbene riconosciamo che la logistica del coordinamento delle infusioni di ferro in ambito ambulatoriale può essere nella migliore delle ipotesi una sfida, teorizziamo che il trattamento di questo gruppo di pazienti, in particolare quelli con classe NYHA III o IV, possa impedire futuri ricoveri.

► Conclusioni

La carenza di ferro nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta ha ricevuto una crescente attenzione negli ultimi anni. La prevalenza della carenza di ferro raggiunge il 50% tra i pazienti ambulatoriali con SC e la carenza di ferro è un predittore indipendente di ridotta capacità di esercizio, qualità della vita e sopravvivenza. I fattori di rischio includono il sesso femminile, lo stadio più avanzato dell'insufficienza cardiaca, livelli più elevati di NT-proBNP e livelli sierici più elevati di proteina C-reattiva. Valori di cutoff rilevanti sono ferritina <100 µg/l o ferritina da 100 a 300 µg/l quando la TSAT è <20%. È stato dimostrato in modo convincente che l'applicazione di ferro per via endovenosa porta a miglioramenti nella qualità della vita, nel benessere fisico e nella capacità di esercizio. La maggior parte degli studi, in particolare quelli di dimensioni rilevanti, sono stati condotti con carbossimaltosio ferrico e hanno evidenziato un buon profilo di sicurezza generale. I dati

di alcune metanalisi suggeriscono effetti benefici in termini di riduzione dei tassi di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e mortalità cardiovascolare. Sembra ragionevole testare tutti i pazienti sintomatici con SC con frazione di eiezione ridotta per la presenza di carenza di ferro. È necessario eseguire anche un esame emocromocitometrico completo. La rivalutazione dello stato del ferro è utile dopo circa 3-6 mesi. Raccomandiamo l'introduzione di un approccio protocollato alla carenza di ferro a livello locale per identificare precocemente questi pazienti e intervenire. Sono comunque necessari ulteriori studi per valutare gli effetti a lungo termine della ricostituzione del ferro e i rischi e i benefici di cicli ripetuti di infusioni di ferro per approfondire la nostra comprensione in quest'area.

BIBLIOGRAFIA

- Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure. Current concepts and emerging therapies. *Circulation* 2018; 138:80-98.
- Anker S.D., Kirwan B.A. et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 125-133.
- Correale M, Paolillo S et al. Comorbidities in chronic heart failure: an update from Italian Society of Cardiology (SIC) working group on heart failure. *Eur J Intern Med* 2020; 71: 23-31.
- Ghafourian K, Shapiro JS et al. Iron and Heart Failure: Diagnosis, Therapies, and Future Directions. *JACC Basic Transl Sci* 2020; 5(3): 300-13.
- Grote Beverborg N, Klip IT et al. Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. *Circ Heart Fail* 2018; 11(2): e004519.
- Nikolaou M, Chrysohoou C et al. Management of iron deficiency in chronic heart failure: Practical considerations for clinical use and future directions. *Eur J Intern Med* 2019; 65: 17-25.
- Ponikowski P, Kirwan BA et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020; 396: 1895-904.
- Ponikowski P, Voors AA et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891-975.
- Rocha BML, Cunha GJL et al. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 782-93.



Malattia renale cronica, dalla diagnosi precoce alla terapia

Con questa intervista al Presidente Stefano Bianchi, M.D. inizia una collaborazione con la Società Italiana di Nefrologia (SIN), per facilitare un dialogo operativo tra Mmg e Specialista nefrologo e poter così offrire un migliore supporto ai pazienti che ne abbiano bisogno. Il focus sarà sulla Malattia renale cronica, condizione molto diffusa e largamente sottostimata, con il rischio di gravi conseguenze

Livia Tonti



Dr. Bianchi, come può essere attualmente definita la Malattia renale cronica?

“ La Malattia renale cronica (Mrc) può essere definita come la presenza di un danno renale attivo e/o una riduzione della funzionalità renale, condizione nella quale i reni smettono progressivamente di svolgere il loro ruolo di filtri del sangue, necessario per eliminare - attraverso le urine - i prodotti di scarto del nostro organismo, nonché farmaci ed altre sostanze nocive. I reni svolgono però moltissime altre funzioni vitali, tra cui quella di regolare la pressione sanguigna, garantire l'equilibrio dei liquidi nell'organismo e partecipare attivamente alla salute del sangue e delle ossa. La Mrc è una malattia insidiosa e silenziosa e non determina la comparsa di sintomi importanti se non quando è in stadio avanzato ”.



Stefano Bianchi
Presidente Società Italiana di Nefrologia (SIN)



Quanto è frequente la Mrc? Cosa dicono i dati epidemiologici?

“ La Mrc è oggi considerata una priorità per la salute pubblica: il 10-15% della popolazione mondiale vive oggi con questa malattia, ed il numero totale di pazienti nel mondo è superiore a 850 milioni, 95% dei quali con malattia non in fase dialitica. Si tratta di una delle malattie croniche più diffuse in Italia, dove la sua prevalenza è stimata intorno all'8% della popolazione ed è, purtroppo, in continuo aumento, anche a causa dell'invecchiamento della popolazione generale. Circa 50.000 pazienti in Italia sono in dialisi e altrettanti sono portatori di trapianto renale. Numerosissimi studi hanno evidenziato che la Mrc è un'importante causa di eventi cardiovascolari fatali e non-fatali e si associa ad una elevata mortalità da tutte le cause. Negli ultimi 25 anni la mortalità da Mrc è aumentata di oltre il 40% e per i "sopravvissuti" la storia naturale ha portato alla dialisi o al trapianto renale; gli ultimi dati del registro europeo di dialisi e trapianto mostrano come l'incidenza in dialisi nelle ultime due decadi non sia diminuita ma anzi sia ancora oggi in crescita. Nonostante il peso della Mrc sia di gran lunga superiore rispetto ad altre malattie cronicodegenerative, in termini di prevalenza e prognosi, la consapevolezza della Mrc è paradossalmente bassa nella popolazione generale e nei medici non nefrologi. Si stima infatti che non superi il 20-30% nei pazienti affetti, con frequenze ancora più basse nelle fasi precoci di malattia (circa il 10% nella Mrc stadio 1-2), ossia negli stadi di malattia dove l'intervento terapeutico può indiscutibilmente migliorare la prognosi. La poca consapevolezza

za di malattia è determinata in primis dalla scarsità di sintomi sino alle fasi avanzate. D'altra parte, la ridotta disponibilità in ambito nefrologico negli ultimi decenni di terapie veramente efficaci, ha contribuito a generare una sorta di atteggiamento fatalistico sulla terapia conservativa della Mrc, abbassando il livello di attenzione dei clinici su questa patologia ”.



Perché è pericolosa?

“ Il malato renale è un paziente fragile per eccellenza, come è stato ampiamente dimostrato anche durante la pandemia da Sars-Cov-2, durante la quale si è registrata una mortalità da 8 a 10 volte superiore nei pazienti in dialisi e trapiantati rispetto alla media della popolazione generale. Nella prima ondata della pandemia un paziente su tre in dialisi o trapiantato che ha contratto l'infezione è deceduto.

Il paziente con Mrc è fragile perché più di tutti coloro che sono affetti da malattie croniche-degenerative presenta tante comorbidità (diabete ed ipertensione, in primis), che richiedono l'impegno di team multidisciplinari e questo complica il percorso diagnostico terapeutico.

Tra i legami più pericolosi che la Mrc può instaurare, il più importante è sicuramente quello con le malattie del cuore. Chi soffre di malattie renali ha infatti 10-20 volte più probabilità di avere una complicanza cardiovascolare (infarto, scompenso cardiaco, etc). Inoltre, se il danno ai reni si verifica nel diabetico (oltre il 50% dei diabetici sviluppa un danno renale, prima o poi), o in un iperteso il rischio è molto più alto perché il diabete e l'ipertensione colpiscono di per sé cuore e vasi sanguigni. Vale la pena di ricordare che in Italia oltre il 20% dei pazienti in dialisi è diabetico e questa percentuale è in continua crescita. Ancora, il 70-80% dei pazienti affetti da Mrc soffre di ipertensione arteriosa. Un rapporto, quello tra Mrc e ipertensione, a doppio senso: non solo l'ipertensione arteriosa può causare un danno renale, ma la Malattia renale cronica può essere causa di pressione alta; i reni sono infatti i principali responsabili della regolazione della pressione sanguigna ”.



Quali sono le principali condizioni di rischio di sviluppare una Mrc?

“ Diabete, ipertensione, obesità, dislipidemia, familiarità per malattie renali e malattie cardiovascolari rappresentano le principali condizioni a rischio di sviluppare una Mrc.

Se questo è vero, non dobbiamo trascurare altre condizioni, meno frequenti ma non per questo meno importanti, quali malattie sistemiche a genesi immunitaria (Lupus, ed altre), malattie genetiche (rene policistico autosomico dominante), senza trascurare il riscontro di un ridotto peso alla nascita, in quanto i nati pretermine o comunque sotto peso per varie cause, hanno un numero di unità funzionali nel rene inferiore alla norma che li rende più suscettibili di sviluppare un danno renale ”.



Cosa fare per prevenire la comparsa di una Mrc?

“ La prevenzione primaria della Malattia renale cronica si fonda soprattutto sulla adesione a corretti stili di vita, in termini di sana alimentazione e vita attiva. Alcune semplici regole che possono aiutare a mantenere i reni in buona salute sono illustrate in *tabella 1* ”.



Quali sono i possibili segnali di allarme della Mrc?

“ Abbiamo detto che la Mrc può decorrere senza manifestare sintomi specifici fino alle fasi più avanzate e

TABELLA 1

Stili di vita per la prevenzione primaria della Mrc

- privilegiare la alimentazione “mediterranea”, gloria e vanto della nostra Italia ma spesso dimenticata a favore di meno salutari regimi alimentari
- mantenere una adeguata introduzione di acqua (quando le urine sono concentrate, colore “giallo oro”, il rene sta chiedendo acqua per funzionare bene!)
- evitare un consumo eccessivo di proteine e grassi animali
- evitare un eccessivo introito di sale (il consumo di sale in Italia è mediamente il doppio di quanto consigliato dalle Linee Guida)
- evitare condizioni di sovrappeso ed obesità
- evitare l'assunzione di farmaci potenzialmente nefrotossici (antinfiammatori non steroidei in primis) senza stringente necessità
- evitare l'assunzione di prodotti non facilmente identificabili per la loro potenziale tossicità (es. integratori o preparati di erboristeria non controllati dal punto di vista della qualità e sicurezza)
- astensione assoluta dal fumo
- mantenere per tutta la vita una adeguata attività fisica, commisurata all'età ed alle condizioni cliniche

quindi non dobbiamo attendere che questi si manifestino. Alcuni campanelli di allarme devono però far scattare il sospetto e richiedono una valutazione del Mmg e, se necessario, del nefrologo. Fra tanti, ricordiamo:

- edema (gonfiore) alle gambe e al volto, specie al mattino appena svegli
- stanchezza inusuale
- riduzione dell'appetito, nausea e vomito
- alterazioni del sonno
- presenza di alterazioni delle caratteristiche delle urine: ad esempio se diventano schiumose, soprattutto se c'è gonfiore al volto o alle caviglie, possono indicare la presenza di una proteinuria importante oppure quando di colore scuro (color Coca Cola) possono essere indicative di ematuria di origine renale.

Per quanto questi sintomi non richiama specificamente una malattia renale, quando non attribuibili ad altre patologie, devono portare alla effettuazione almeno di una creatininemia (con elaborazione del GFR stimato) ed un esame urine **»**.



Perché è importante la diagnosi precoce e quale è il ruolo del Mmg in questo ambito?

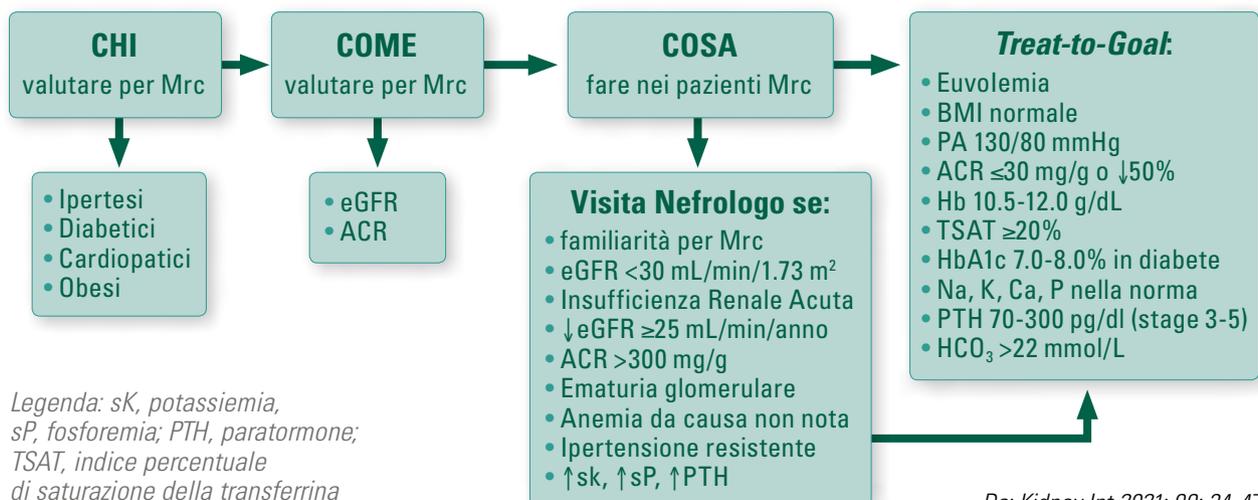
“Abbiamo ricordato che una Mrc può rimanere asintomatica fino agli stadi più evoluti. Quindi la diagnosi va attivamente “cercata” nei soggetti a rischio. I Mmg possono svolgere un ruolo fondamentale, primario, in questo ambito. È infatti il Mmg che per primo vede il

paziente a rischio di sviluppare una Mrc e quindi può evidenziarne la presenza e procedere alla sua stadiazione, specialmente negli stadi precoci, quelli del tutto asintomatici. Una collaborazione più stretta tra Mmg e nefrologo, basata su un approccio semplificato alla Mrc ed una precisa definizione del rischio consentirà di ottimizzarne la gestione favorendo la remissione della nefropatia o almeno rallentandone la velocità di progressione verso stadi più avanzati tramite l'utilizzo di farmaci nefroprotettivi. La stragrande maggioranza delle malattie renali potrebbe essere suscettibile di terapia solo se scoperta in uno stadio iniziale. Purtroppo troppo spesso perdiamo questa opportunità, e i pazienti si rivolgono al nefrologo quando la malattia è in uno stadio troppo avanzato per intervenire con efficaci terapie farmacologiche.

Il peso rilevante ma sottostimato della Mrc ha indotto gli esperti delle Linee Guida internazionali in Nefrologia a includere nella struttura generale delle raccomandazioni sulla gestione della Mrc un piano “proattivo” per l'identificazione e il trattamento precoce negli ambulatori di Medicina Generale dei pazienti con Mrc ad alto rischio di eventi cardiovascolari e di progressione alla dialisi o al trapianto. Questa strategia innovativa, da considerarsi di pari importanza alla terapia vera e propria, può essere definita come approccio “3C”, riportato nella *figura* sottostante.

Questo semplice e innovativo approccio prevede uno screening che il Mmg dovrebbe effettuare nei pazienti a più alto rischio di Mrc, utilizzando test a basso

Approccio “3C” per identificazione e trattamento precoce della Mrc



Da: *Kidney Int* 2021; 99: 34-47



SIN - SOCIETÀ ITALIANA DI NEFROLOGIA

La “Società Italiana di Nefrologia - SIN” è un’associazione libera, autonoma, indipendente, apartitica e senza scopo di lucro. SIN è l’unica associazione che rappresenta i nefrologi italiani e conta circa 3000 soci. Ha sede a Roma ed è presente con sezioni regionali e interregionali in tutta Italia. Svolge numerose attività volte a promuovere e migliorare la disciplina nefrologica. Favorisce soprattutto la formazione e l’aggiornamento dei nefrologi. Promuove il Congresso Nazionale annuale e organizza due settimane di formazione intensiva all’anno focalizzata su temi nefrologici specifici e dedicata a specializzandi in nefrologia e giovani specialisti, così come numerose altre attività (FAD,

Webinar, eventi congressuali monotematici, etc). Inoltre, SIN incoraggia la formazione scientifica dei giovani ricercatori finanziando borse di studio e corsi residenziali.

La Società è impegnata nella prevenzione delle malattie renali e nella diagnosi precoce, nonché nel diffondere la cultura della donazione di organi. SIN supporta la ricerca clinica e di base e favorisce l’implementazione di protocolli mirati ad una sempre migliore pratica clinica.

Grazie al supporto delle sue Commissioni, SIN gestisce numerosi Registri e Data-Base clinici ed ha una fitta rete di collaborazioni inter-societarie.

www.sinitaly.org

costo, quali il dosaggio della creatininemia per la stima del filtrato glomerulare (eGFR), e la presenza di albuminuria patologica tramite dosaggio del rapporto albumina/creatinina (Acr, mg/g) nel primo campione urinario del mattino.

La **diagnosi di Mrc** è definita dal persistere per un periodo pari o superiore a tre mesi di eGFR inferiore a 60 ml/min/1.73m² o in presenza di albuminuria patologica (Acr >30 mg/g) anche se il eGFR è maggiore di 60 ml/min/1.73m². I pazienti con diagnosi di Mrc potranno essere gestiti negli ambulatori del Mmg quando a basso rischio; se a rischio moderato-alto devono essere inviati a consulenza nefrologica e quindi gestiti in maniera condivisa fra Mmg e nefrologo, mentre nel rischio molto alto verranno gestiti esclusivamente negli ambulatori nefrologici. In ogni caso, il rapporto Mmg-nefrologo deve rimanere continuo nel tempo, inclusa la fase dialitica e del trapianto renale.

Se vogliamo curare la Mrc con le nuove opportunità terapeutiche che adesso abbiamo a disposizione, l’identificazione da parte del Mmg dei pazienti che presentano una Mrc in stadio iniziale, in particolare di quelli ad alto rischio di progressione della malattia, rappresenta un primo passo fondamentale. Sottovalutare questo aspetto “critico” preclude di fatto la gestione ottimale di questi pazienti ”.

Quali novità sono disponibili o sono all’orizzonte per la cura della Mrc?

“ In tutti gli stadi della Mrc la terapia da effettuare deve essere multifattoriale e mirata a raggiungere i goals terapeutici, come da raccomandazioni delle Linee Guida attuali. L’approccio terapeutico sta cambiando radicalmente ri-

spetto al passato grazie alla recente o prossima introduzione nella farmacopea nefrologica di farmaci innovativi, quali i chelanti del potassio indicati nella terapia cronica della Mrc (patiomer e sodio zirconio ciclosilicato), le gliflozine (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin), gli antagonisti recettoriali dei mineralocorticoidi non steroidei (finerenone), le ultime due nuove classi di farmaci indicati nella Mrc proteinurica, nonché gli stabilizzatori orali dell’ipoxia inducibile factors-HIF (roxadustat e daprodustat), che consentono una correzione più fisiologica dell’anemia da Mrc e una minore richiesta di supplementazione marziale rispetto all’eritropoietina. La combinazione di questi farmaci con la terapia tradizionale consente di ridurre le principali complicanze della Mrc (ipertensione, anemia, iperpotassiemia, eventi cardiovascolari) e di rallentare la progressione del danno renale, ritardando anche di 10 anni la necessità di ricorrere alla terapia sostitutiva (dialisi e trapianto renale). Questa è la “mission” principale del nefrologo in quanto la dialisi è gravata da aumento esponenziale del rischio di morte, riduzione della qualità di vita e, aspetto rilevante, costi elevati per il Ssn, e perché il trapianto renale -opzione da preferire sempre alla dialisi, specie il trapianto da donatore vivente- non sempre è effettuabile per la presenza di comorbidità importanti ed ancora prevede liste di attesa, nonostante l’eccellente livello di qualità della rete trapiantologica italiana ”.

Un messaggio finale?

“ Il messaggio finale è prevenzione, diagnosi precoce e terapie efficaci, mantenute nel tempo, questi gli obiettivi che dobbiamo perseguire con convinzione e determinazione se vogliamo migliorare il futuro dei pazienti che con fiducia si affidano a noi ”.

Gli inquinanti ambientali sono induttori di patologie tumorali

Allo scopo di trovare una correlazione tra presenza di metalli pesanti nella matrice del capello e i tumori è stato condotto uno studio nella città di Quarto (Napoli). Si tratta di un primo passo per un'indagine più ampia sugli effetti dei metalli pesanti presenti nell'ambiente e i danni alla salute

Antonella Cicale - Medico di medicina generale, Quarto (Napoli)

Da anni la definizione di Terra dei Fuochi è sinonimo di eccessi di rischio e mortalità per tumori, malattie respiratorie e malformazioni congenite per le popolazioni residenti nell'area. Sulla scia di questi dati allarmanti è stato di recente pubblicato sul Journal of Clinical Case Report uno studio - firmato dalla dottoressa Antonella Cicale, Mmg a Quarto (Na) e condotto in collaborazione con il professor Antonio De Prete e il dottor Salvatore Del Prete (Università Federico II di Napoli) - che ha valutato l'impatto ambientale sulle patologie oncologiche. Si tratta di un case report che ha arruolato un piccolo gruppo di pazienti oncologici di prima diagnosi (n=15), afferenti all'ambulatorio di MG; tutti i soggetti erano di sesso maschile, di età compresa fra 37 e 74 anni, con residenza nella medesima area geografica (Quarto).

Obiettivo dello studio è stata l'analisi dei livelli di metalli tossici su contenuto biologico, effettuando prelievi su matrice del capello; la scelta è caduta su questo materiale biologico in quanto si tratta di un campione caratterizzato da una buona riproducibilità e, inoltre, il prelievo risulta essere ben tollerato dal paziente. La scelta di effettuare l'analisi sulla matrice dei capelli, permette di avere una finestra temporale maggiore per rilevare la presenza di una determinata sostanza.

Infatti, se una sostanza (ad esempio un metabolita) è rilevabile per alcune ore nel sangue e per alcuni giorni nelle urine, la stessa sostanza è rilevabile nei capelli per alcuni mesi o anni, a seconda della loro lunghezza. Lo studio è stato svolto nell'arco di 6 mesi, come studio preliminare di uno studio più ampio che includerà persone dei comuni trattati e altre persone di altri comuni della stessa regione.

► Cosa è stato osservato su questi pazienti?

I risultati hanno messo in evidenza che su 15 pazienti, 9 presentavano livelli tossici di molibdeno e i restanti livelli tossici di tallio e di piombo. Mappando geograficamente il comune di Quarto in base alla geolocalizzazione dei pazienti arruolati, è stato possibile suddividerli in due blocchi: quelli che vivevano vicino la ferrovia e quelli residenti nelle zone periferiche di Quarto. Questo aspetto è importante per la definizione del tipo di tossicità: chi viveva nei pressi della ferrovia presentava livelli di tossicità da molibdeno, quindi con patologie da assorbimento da aria, mentre i pazienti che risiedevano nelle periferie di Quarto, presentavano livelli di tossicità da tallio e da piombo, quindi, molto probabilmente contaminanti da acqua.

Le diagnosi effettuate hanno mostrato una correlazione tra tumori prevalente-

mente polmonari nei soggetti con tossicità da molibdeno e invece con tumori a colon, vescica e prostata nei soggetti con tossicità da tallio e piombo.

► I danni da metalli pesanti

I metalli pesanti sono particolari classi chimiche di elementi e presenti nell'ambiente. La maggior parte di essi è dannosa anche a basse concentrazioni. Diversi potenziali meccanismi sono implicati nella tossicità dei metalli, tra cui la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), l'interazione con i gruppi tiolici delle proteine, il ripiegamento proteico errato e il mimetismo degli elementi essenziali per il trasporto intracellulare e l'esaurimento degli enzimi antiossidanti.

Il case report è stato denominato progetto Rosella ed è un modello assolutamente riproducibile in tutte le aree contaminate dove si volessero studiare le cause dei tumori, correlando l'origine della patologie oncologiche a cause ambientali, con il fine ultimo che si arrivi ad attivare delle bonifiche dei territori interessati, perché questo è il fine ultimo del lavoro.



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Antonella Cicale

Prevenzione e remissione del diabete: sogno o realtà?

Le patologie cardio-nefro-metaboliche sono le principali responsabili della perdita di qualità e aspettativa di vita. Intervenire precocemente sui fattori di rischio con modifiche dello stile di vita è imperativo come anche conoscere e usare quei farmaci che non solo si propongono come armi per il trattamento del diabete e delle sue complicanze ma che potrebbero, se impiegati precocemente e a lungo termine, permettere la remissione della malattia

Olga Eugenia Disoteo - *SC Diabetologia - ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda*

Tanto nell'ambulatorio diabetologico quanto in quello del medico di famiglia una tipologia di paziente di frequente osservazione è il paziente ad altissimo rischio cardiovascolare, che necessita di un approccio a 360°. Si tratta di pazienti che le linee guida Esc identificano bene, in base al riscontro di una serie di caratteristiche: una diagnosi di diabete di tipo 1 o di tipo 2, con presenza di altri fattori maggiori di rischio cardiovascolare tra cui ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo, una durata particolarmente lunga del diabete.

Quest'ultimo aspetto è particolarmente importante in caso di diabete di tipo 1, dove la durata della malattia è ben identificabile ai fini della definizione del livello di rischio. La data di esordio della malattia fornisce infatti elementi utili a dire se si è di fronte a un soggetto da trattare intensamente sin dall'inizio o se è possibile, facendo riferimento per esempio alla dislipidemia, posporre un approccio terapeutico (fermo restando che, in presenza di gravi dislipidemie o di dislipidemie familiari, l'approccio deve essere subito intenso).

In caso di paziente con diabete di tipo 2, quello presente con maggiore frequenza nella nostra popolazione, la prima misura per prevenire le compli-

canze cardio nefro vascolari è indubbiamente puntare a una gestione ottimale della malattia con target di emoglobina glicata inferiore a 7%, come raccomandato dalle linee guida, target che, in assenza di particolari controindicazioni, come necessità assoluta di impiego di terapie ad alto rischio di ipoglicemia, scende a valori inferiori a 6.5% (48 mmol/mol), utilizzando contestualmente trattamenti volti a raggiungere obiettivi specifici di pressione arteriosa e dislipidemia.

► Su quali farmaci far cadere la scelta?

I farmaci di scelta per il trattamento dell'ipertensione arteriosa nel paziente con diabete sono i principi attivi sull'asse della renina-angiotensina (Ace-inibitori e sartani) mentre per il controllo della dislipidemia i principali riferimenti terapeutici sono le statine, in associazione o meno con ezetimibe. Gli obiettivi da raggiungere sono per la pressione arteriosa 130/80 mmHg e per il C-Ldl valori inferiori almeno a 70 mg/dL, e meno di 55 mg/dL nei pazienti con pregresso evento, danno d'organo o fattori di rischio aggiuntivi. Di fatto l'obiettivo di C-Ldl < 55 mg/dL è un obiettivo che dovrebbe essere ricercato nella maggior parte dei pazienti diabetici di tipo 2.

Un occhio di riguardo va posto al problema del peso, spingendo il paziente a una dieta sana, a un calo ponderale, a una regolare attività fisica e a prestare attenzione a quei fattori di rischio aggiuntivi correlati ad eccessi nello stile di vita (alcol, fumo). L'alterazione dell'uricemia è un altro fattore che, unitamente alla distribuzione del grasso corporeo (obesità viscerale) va tenuta sotto controllo.

► Rischi e complicanze del paziente diabetico

La necessità di raggiungere questi obiettivi deriva dal fatto che i pazienti con diabete di tipo 2 hanno un alto rischio di morte cardiovascolare (cardiopatía ischemica in primis ma anche scompenso cardiaco) e di nefropatia diabetica, sia la forma classica inizialmente caratterizzate da microalbuminuria e poi da proteinuria, ma anche la forma ischemica, che ormai sappiamo essere fortemente presente nei nostri pazienti con diabete.

Un altro aspetto sul quale il clinico deve focalizzare l'attenzione è la steatosi epatica, condizione talvolta trascurata ma che è forse tra i primi meccanismi di insorgenza del diabete (proprio per le caratteristiche di alterazione del metabolismo che indu-

ce) oltre che rappresentare l'antimera di una possibile evolutività verso cirrosi e epatocarcinoma.

Per quanto riguarda l'armamentario terapeutico per migliorare l'outcome del paziente con diabete di tipo 2 gli inibitori dell'SGLT2 e gli analoghi del GLP-1 ormai sono una realtà consolidata. Gli analoghi del GLP1 inducono un controllo glicemico ma sono attivi anche sul fronte della dislipidemia, migliorando il profilo lipidico, dell'ipertensione arteriosa e, dato non trascurabile, dell'obesità (dove i vantaggi sono un calo ponderale assoluto e un riequilibrio tra massa grassa e massa magra del paziente). Proprio per quest'ultima azione si propongono come un'arma valida per il trattamento del paziente obeso non diabetico.

A loro volta gli inibitori della SGLT2 confermano una valida efficacia antidiabetica, unita a influenze positive sui valori pressori e di prevenzione dello scompenso cardiaco.

Nel trattamento del paziente con alto rischio gli analoghi del GLP1 hanno dimostrato di poter ridurre l'evoluzione dell'aterosclerosi, con conseguente riduzione della mortalità cardiovascolare, utilizzabili in prevenzione secondaria e primaria.

Gli inibitori dell'SGLT2 dispongono di dati ancora più rilevanti perché dagli studi, primo fra tutti l'EMPA-REG OUTCOME, e a seguire il DECLARE-TIMI 58, è emersa una rapidissima apertura della forbice a favore della sopravvivenza dei pazienti, della riduzione della mortalità cardiovascolare e dello scompenso cardiaco.

Va sottolineato che gli inibitori dell'SGLT2 hanno trovato spazio nel trattamento dello scompenso cardiaco anche in soggetti non diabetici; dapaglifozin inoltre è stato approvato nell'Unione Europea (EU) per il trattamento della malattia renale cronica in pazienti adulti indipendentemente dalla presenza di diabete di tipo 2.

Questo ampio ventaglio di opzioni terapeutiche consente quindi un trattamento a 360° del paziente diabetico, ma offre anche a cardiologi e nefrologi trattamenti efficaci anche in pazienti senza diabete. E con la nota 100 si allargano le opportunità di trattamento assicurate dalla possibilità che hanno i medici di Medicina Generale di iniziare la terapia e proseguire la prescrizione di analoghi del GLP1, inibitori dell'SGLT2 e di inibitori del DPP-4, altra classe di farmaci utili per il controllo della glicemia senza indurre pericolose ipoglicemie. La nota 100 consente a un maggior numero di pazienti diabetici di accedere a farmaci che non solo trattano il diabete, ma migliorano aspettativa e qualità di vita.

È doveroso un cenno sulle caratteristiche di questi farmaci, o meglio sulle loro modalità di somministrazione, prevalentemente per via iniettiva gli analoghi del GLP1 e per via orale gli inibitori dell'SGLT2, farmaci dunque "facili" da assumere.

► Prevenzione e remissione

Sono due aspetti di fondamentale importanza. Per quanto riguarda la prevenzione ci si può rifare a quanto detto sopra in relazione a quei trattamenti che, concepiti per la gestione del diabete, hanno trovato spazio anche nel trattamento dell'obesità. Quale prevenzione migliore ci può essere del trattare l'obesità per ridurre l'emergenza del diabete? Sicuramente si tratta di un'ottima strategia.

Un po' più complicato il caso di quei pazienti che vanno incontro a diabete di tipo 2, ma che non sono obesi. Ora come ora resta importantissimo un corretto approccio allo stile di vita attraverso la lifestyle medicine, che affronta a 360° lo stile di vita, quindi non solo alimentazione, esercizio fisico e niente abusi, ma anche gestione dello stress, dormire le ore giuste, avere una vita sociale appagante, perché pa-

re che il diabete correli fortemente anche con queste situazioni di disagio.

Per quanto riguarda la remissione farmacologica del diabete si tratta di un obiettivo realizzabile, a patto di trattare precocemente, fin dalla diagnosi, e a fondo il diabete, in particolare con l'aggiunta di analoghi del GLP1 e inibitori dell'SGLT2 alla metformina, senza attendere che il paziente raggiunga valori elevati di emoglobina glicata ma già quando il parametro sia ≥ 48 mmol/mol: trattare intensivamente il paziente consente la normalizzazione della glicemia e probabilmente anche un ripristino nel tempo della normalità.

► Chirurgia bariatrica

Si tratta di un approccio che viene per lo più riservato a persone con obesità di grado elevato; è dimostrato che intervenire precocemente riducendo significativamente l'obesità può ridurre o ritardare significativamente l'insorgenza del diabete. Per quanto riguarda la remissione del diabete dopo chirurgia bariatrica nel paziente obeso diabetico, esistono numerosi dati della letteratura che la confermano. Un dato positivo controbilanciato però dal rischio di un fenomeno detto "regain": il recupero ponderale possibile dopo qualsiasi procedura di chirurgia bariatrica probabilmente causato da un riassetto biologico dell'organismo e dalla ripresa di abitudini. Una intensificazione degli interventi comportamentali sullo stile di vita (nutrizione e attività fisica) e l'aggiunta di terapie autorizzate per il trattamento dell'obesità può avere un ruolo nella prevenzione del recupero ponderale.



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Olga Eugenia Disoteco

Ipogonadismo *ad esordio tardivo*: “Uno, Nessuno e Centomila”

L'ipogonadismo è una condizione spesso misconosciuta, eppure molto frequente, visto che interessa fino al 30% dei maschi di qualunque età. La sua diagnosi permette di prendere in considerazione un'adeguata terapia, con benefici sulla salute e sulla qualità di vita

Agostino Specchio

*Specialista in Endocrinologia, Andrologo, Mmg
Responsabile nazionale AME (Associazione Medici Endocrinologi) Commissione Andrologia*

Nell'ambulatorio del Medico di Medicina Generale transitano tutti i giorni tanti “Uomini Trasparenti”, ovvero persone affette da patologie che per anni, spesso per tutta la vita, possono rimanere misconosciute. Tra questi, una piazza d'onore spetta agli uomini affetti da ipogonadismo, visto che dal punto di vista epidemiologico questa condizione interessa fino al 30% dei maschi di qualunque età, ma solo il 5% di essi riceve una terapia sostitutiva appropriata.

► Manifestazioni dell'ipogonadismo

I motivi per cui questa condizione spesso non viene riconosciuta dal medico è verosimilmente da attribuire al fatto che i sintomi più specifici con cui si manifesta sono quelli della sfera sessuale (ridotta libido, riduzione o scomparsa delle erezioni mattutine, deficit erettile, riduzione del volume e delle caratteristiche morfologiche dell'eiaculato), che non vengono quasi mai riportate dal paziente per vergogna o per sottovalutazione degli stessi, attribuendoli all'età, alla stanchezza, alle preoccupazioni e non ad una malattia specifica e curabile. Più spesso il paziente si viene a la-

mentare di essere stanco, di sentirsi senza energie, di non avere più la forza muscolare del passato o di avere vampate o di ritrovarsi sudato senza motivo, specie di notte, o di essere diventato insonne o di sentirsi depresso o di non spiegarsi un incremento del tessuto adiposo, specie addominale; oppure il medico riscontra, ad esami eseguiti per i motivi citati o nel corso di altre indagini, un'anemia non altrimenti spiegabile, o ad rx del rachide eseguita per dolori alla colonna vertebrale, un'iniziale condizione di osteoporosi. Il tutto, spesso viene liquidato con una spiegazione empirica, riferendo all'invecchiamento o alla depressione i problemi lamentati dal paziente.

► Definizione e classificazione

L'ipogonadismo viene definito da una insufficiente secrezione di testosterone da parte del testicolo o da una sua azione inefficace a livello dei tessuti sensibili ad esso. Può essere conseguente a malattie “primitivamente testicolari” (**ipogonadismo primitivo, congenito o acquisito**: esempi classici sono la Sindrome di Klinefelter, le sequele del criptorchidismo bilaterale o di traumi o flogosi che interessano entrambi i testicoli, o le sequele di terapie antiandrogeni-

che come nel K prostatico, ecc...) o conseguente a patologie ipotalamo-ipofisarie, definito “**ipogonadismo secondario o centrale**”, anch'esso congenito o acquisito (pensiamo alle sequele di traumi della regione ipofisaria, a irradiazione, a flogosi o adenomi ipofisari specie se prolattino-secerenti, o all'uso e/o abuso di farmaci e sostanze stupefacenti).

Accanto a queste forme classiche, si è aggiunto alla nosografia dell'ipogonadismo, quello definito “**ad esordio tardivo**” o anche detto “**funzionale**”, per le sue correlazioni con l'invecchiamento non fisiologico, compromesso dalla coesistenza di malattie croniche, in primis quelle metaboliche come l'obesità e il diabete che modificano, impoverendola, la massa magra a favore di quella grassa (tabella 1).

► Ipogonadismo funzionale

In principio c'era “l'andropausa”, considerata l'omologa della menopausa nel maschio, che veniva riferita all'ineluttabile invecchiamento dei tessuti e quindi anche del testicolo e che in maniera non drammatica e repentina, come per la menopausa femminile, ma in maniera lenta e subdola, portava alle manifestazioni dell'ipogonadismo. Oggi sap-

priamo che le cose non stanno proprio così: è assolutamente vero che, con l'invecchiamento, i livelli di testosterone si riducono ma, quando questo non è accompagnato da obesità e sarcopenia, essi rimangono ad un livello tale da assicurare una buona attività sessuale e un altrettanto accettabile mantenimento di performances muscolari e metaboliche. Quando al contrario, l'invecchiamento viene inquinato da eccessivi perdita muscolare e accumulo di grasso, nell'organismo si sviluppa una condizione di flogosi subliminale e cronica, che porta ad una esagerata formazione di citochine infiammatorie. Queste influiranno su tutto l'organismo, compresa l'ipofisi, causando una **ipofisite metabolica**, in grado di ridurre la produzione di gonadotropine e quindi, di testosterone.

► **Quali esami per la diagnosi?**

Per la diagnosi di ipogonadismo in un paziente che ne presenta i segni e i sintomi è necessario richiedere il dosaggio del Testosterone Totale, eventualmente accompagnato dal dosaggio della SHBG (Sex Hormone Binding Globulin, spesso eseguibile solo a pagamento in quanto non dispensata dal SSN) che è la proteina che veicola il testosterone nel plasma e che ne condiziona la quantità che potrà circolare "libero" e quindi attivo. Il dosaggio della SHBG è indicato specie negli anziani e negli uomini dismetabolici in quanto sia l'invecchiamento che la condizione di obesità, specie centrale, che correla con incremento dei livelli circolanti di insulina, ne modificano i livelli. Questi influiranno, a loro volta, sui livelli di testosterone free (non fidarsi del testosterone libero dosato nei laboratori, spesso poco attendibile ma, andando sul sito internet <http://www.issam.ch>, è possibile effettuare il calcolo con la formula di Vermeulen semplicemente inseren-

TABELLA 1

Eziologia dell'ipogonadismo maschile

	Congenito	Acquisito
Primario	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Klinefeiter • Criptorchidismo bilaterale • Regressione testicolare (<i>Vanishing Testis</i>) • Sindrome da insensibilità parziale agli androgeni • Iperplasia surrenalica congenita • Mutazioni inattivanti il recettore per LH 	<ul style="list-style-type: none"> • Orchiectomia bilaterale • Trauma/torsione bilaterale • Orchite bilaterale • Chemioterapie alchilanti • Radioterapia sulla regione pelvica • Co-morbilità croniche ed età-correlate • Fumo • Alcolismo • Terapia anti-androgenica • Patologie sistemiche (AIDS, celiachia, IRC)
Centrale	<ul style="list-style-type: none"> • Deficit isolato di GnRH (con o senza anosmia) • Deficit sindromico di GnRH <ul style="list-style-type: none"> • panipopituitarismo congenito • sindrome CHARGE • sindrome di Prader-Willi • sindrome di Bardet-Biedl • deficit/resistenza leptina • displasia setto-ottica • adreno-ipoplasia congenita (<i>NROB1</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumori della regione ipotalamo-ipofisaria • Iperprolattinemia • Ipofisite • Apoplessia ipofisaria • Resezione del peduncolo ipofisario • Trauma cranico • Radioterapia regione ipotalamo-ipofisaria • Chirurgia ipofisaria • Patologie granulomatoze: <ul style="list-style-type: none"> • sarcoidosi • istiocitosi • emocromatosi • Iatrogeno: <ul style="list-style-type: none"> • oppioidi • estrogeni • glucocorticoidi ad alte dosi • cannabinoidi • terapia anti-androgenica • uso di anabolizzanti/<i>doping</i> • anti-psicotici • anti-dopaminergici

Ad esordio tardivo o funzionale, correlato con l'invecchiamento non fisiologico; coesistenza di malattie croniche (soprattutto metaboliche come l'obesità e il diabete).

Mod. da tabella 1 Jayasena CN, et al. 2022

do il valore di T, quello di SHBG e quello dell'albumina). La deficienza di testosterone, definita come una ridotta produzione di questo ormone, aumenta con l'età, e recentemente sono stati definiti degli intervalli di riferimento dei livelli di testosterone, dipendenti dall'età, che possono essere utilizzati per va-

lutare una eventuale carenza negli uomini giovani (*tabella 2*). Fatta la diagnosi, la terapia sostitutiva andrà sicuramente proposta agli uomini che presentano valori di T totale < 8 nmol/L, che corrispondono a 230 ng/dl. Non va invece suggerita se i livelli di testosterone superano le 12 nmol/l, ossia 350 ng/dl. Rimane tutta

TABELLA 2

Intervalli di riferimento dei livelli di testosterone nell'uomo giovane

Livelli medi di testosterone totale (20 - 44 anni): 466 ng/dl

Range di riferimento di livelli di testosterone per differenti gruppi di età

Età	Valori di riferimento
20 - 24 anni	409 - 558 ng/dl
25 - 29 anni	413 - 575 ng/dl
30 - 34 anni	359 - 498 ng/dl
35 - 39 anni	352 - 478 ng/dl
40 - 44 anni	350 - 473 ng/dl

Mod. da Zhu A, et al. 2022

una zona grigia tra questi intervalli che va valutata caso per caso ad opera dello specialista che, oltretutto, è l'unico che può procedere alla prescrizione del farmaco con piano terapeutico (attenzione a quei soggetti che pretendono dal testosterone portentosi miglioramenti delle performances sessuali, anche lì dove non c'è una vera condizione di ipogonadismo e che non vanno messi in terapia sostitutiva perchè non c'è nulla da sostituire).

► La terapia

Oggi sono disponibili diverse formulazioni di testosterone che possono essere utilizzate per il nostro paziente ipogonadico, da quelle iniettabili, cosiddette short acting in quanto capaci di aumentare i livelli plasmatici di testosterone per alcuni giorni o massimo 2-3 settimane, a formulazioni iniettabili long acting, che hanno una farmacocinetica in grado di rilasciare l'ormone molto lentamente dal suo sito di iniezione, tanto da rendere possibile una sola somministrazione ogni tre mesi. A queste, si affiancano le formulazioni

in gel, applicabili quotidianamente. La scelta del paziente cui proporre una o l'altra formulazione va fatta in primis in base all'età del soggetto, essendo preferibili nell'anziano le formulazioni in gel che grazie al loro rapido wash out, permetterebbero di liberare velocemente l'organismo dal testosterone in caso di riscontro di effetti collaterali. Il pericolo reale è il riscontro di un carcinoma prostatico in corso di terapia sostitutiva con testosterone, che renderebbe necessario sospenderlo subito, cosa non praticabile con le formulazioni long acting. Nel giovane, invece, le formulazioni a lento rilascio, avendo il vantaggio di un'unica somministrazione trimestrale (o anche più), liberano il paziente dall'obbligo dell'applicazione quotidiana del gel, evitando la percezione della medicalizzazione dovuta a una terapia quotidiana.

► Il follow-up in medicina generale

Il Mmg avrà il compito di verificare la giusta attinenza del paziente alla posologia prescritta ma, specialmente, di controllare che non si manifestino effetti indesiderati. Chiederà, quindi, semestralmente, un emocromo per escludere la comparsa di eritrocitosi e quindi di ispissamento sanguigno, ed annualmente un dosaggio del Psa, praticando contestualmente l'esplorazione rettale del paziente per monitorare l'eventuale comparsa di noduli prostatici; se l'ematocrito supera il 54%

o se compaiono noduli all'esplorazione digito-rettale o si riscontra un Psa totale > 4 ng/mL o una sua crescita > 0.4 ng/mL/anno, sarà utile una rivalutazione e/o sospensione della terapia.

► Durata della terapia

La terapia sostitutiva andrebbe continuata per tutta la vita del paziente, calibrandone la posologia in riferimento a quelli che sono i normali valori del testosterone circolante nelle varie fasi della vita del maschio.

Le evidenze disponibili dagli studi clinici non dimostrano l'esistenza di reali rischi su cuore e prostata conseguenti alla terapia con testosterone (dichiarazioni EMA). È pur vero che la buona pratica clinica consiglia un attento monitoraggio, senza creare terrore o ansie nel paziente.

► E i risvolti positivi?

Il paziente percepirà, nell'arco di qualche mese, un graduale ma evidente miglioramento delle sue performances sessuali, aumenterà la libido, la forza delle erezioni e le caratteristiche dell'eiaculato. Migliorerà la sua massa muscolare a discapito della massa grassa e nel tempo migliorerà anche la massa ossea; il paziente percepirà una riduzione dell'astenia e un migliore stato d'animo e si avrà anche un'apprezzabile riduzione statistica del rischio di sviluppare il diabete o minor probabilità che esso si complichino se la malattia è già in essere.

BIBLIOGRAFIA

- Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018, 103: 1715-44.
- Corona G, Torres LO, Maggi M. Testosterone therapy: what we have learned from trials. *J Sex Med* 2020, 17: 447-60. 5.
- Jayasena CN, Anderson RA, Llahana S, et al. Society for Endocrinology guidelines for testosterone replacement therapy in male hypogonadism. *Clin Endocrinol* 2022, 96: 200-19.
- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 3666-72.
- Zhu A, Andino J, Daignault-Newton S, et al. What Is a Normal Testosterone Level for Young Men? Rethinking the 300 ng/dL Cutoff for Testosterone Deficiency in Men 20-44 Years Old. *J Urol* 2022; 208: 1295-302.

Medicina, letteratura e arte

La pulce di Hooke. Intersezioni tra medicina, letteratura e arte evidenzia come la malattia sia stata nei secoli stimolo per la creatività della ricerca e della scienza

Un percorso vasto e ricco attraverso i secoli con riflessioni e stimoli che conducono verso la speranza e la fiducia nella ricerca e nella scienza. È il filo conduttore del volume di **Massimo Conese** *La pulce di Hooke. Intersezioni tra medicina, letteratura e arte*, edito da Stilo Editrice. Attualmente il Prof. Conese è ordinario in Patologia Generale, Università di Foggia, oltre che ricercatore di biomedicina nell'ambito delle malattie genetiche, autore di oltre 150 pubblicazioni su riviste internazionali, nonché di diversi volumi di carattere divulgativo.

Il leitmotiv del volume, diviso in tre sezioni - *Mitologia, evoluzione e medicina; Letteratura, arte e medicina; Società e medicina* -, è sempre l'umanesimo con i suoi valori di empatia, solidarietà, cooperazione e rinnovamento, e nei saggi che lo compongono si riconosce sia il grande rigore nel citare e riportare i documenti antichi e moderni sia la grande passione nel seguire le tracce del passato e nel guardare al futuro della scienza. Tutti questi aspetti sono connaturati a Massimo Conese e al suo mestiere di ricercatore.

► Relazione tra arte e medicina

Fin dall'antichità l'arte ha rappresentato il corpo con le sue deformità più esteriori e con i danni provocati dai conflitti tra esseri umani. In seguito il corpo è divenuto il soggetto e l'oggetto di studio approfondito a livello anatomico, infine con l'approfondimento delle scienze empiriche è divenuto il simulacro del patologico e

così è stato rappresentato non solo nell'arte pittorica e scultorea, ma anche nel cinema. Partendo dalla rappresentazione artistica e letteraria della corporeità e delle sue patologie, i saggi del volume (arricchito da un ampio apparato di immagini) mettono in evidenza come la malattia sia stata, spesso, stimolo per la creatività, in ambito scientifico e artistico.

La scoperta delle cause più nascoste delle malattie, soprattutto dei micro-organismi patogeni, ha rappresentato una pietra miliare nella salvaguardia della salute pubblica. Ecco perché il titolo del volume si ispira alla famosa illustrazione della pulce che Robert Hook, tra i maggiori scienziati del XVII sec., raffigurò nel libro *Micrographia*.

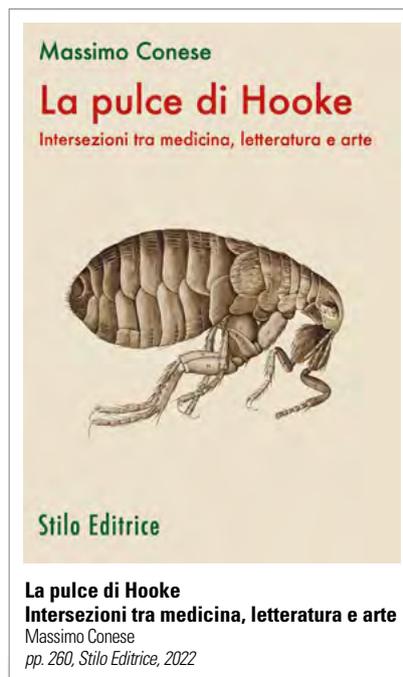
- **L'antichità.** Il viaggio inizia con le piante e le conoscenze degli antichi sulla loro fecondazione, con una precisa descrizione in ricchissimi manoscritti di botanica e il loro uso, valido a tutt'oggi, come medicinali. Basti pensare ai salicilati isolati dalla corteccia di alcuni salici, tra cui l'acido acetilsalicilico, dalle note proprietà.

- **L'immortalità.** Affascinante è la lettura delle pagine dedicate all'immortalità: dai miti del serpente e della fontana della giovinezza si giunge ai giorni nostri e alla ricerca dei meccanismi che sono alla base dell'invecchiamento.

- **Letteratura e arte.** Il rapporto tra uomo e natura è un tema che viene affrontato in relazione ad autori come Goethe e il suo *Faust*, Rilke o Leopardi e le loro poesie che esprimono il dolore esistenziale e rimandano a una immagine della natura come "matrigna". Intrigante è la lettura della *Trasfigurazione* di Raffaello dove nella disposizione delle figure è stata intravista l'anatomia di una parte del cervello umano, così come suggestive sono le descrizioni dei dipinti di Klimt, Picasso, Bacon e molti altri.

- **Il futuro.** Nel corso delle pagine si affaccia anche il futuro delle scienze, come la medicina rigenerativa e l'uso delle cellule progenitrici, delle cellule staminali, dell'immunoterapia, gli effetti negativi dei radicali liberi in diversi processi patologici e nel processo di invecchiamento. La medicina riuscirà dunque a ritardare e prevenire l'invecchiamento?

Patrizia Lattuada





NUTRIENTI e SUPPLEMENTI

INFORMAZIONE QUALIFICATA DA FONTI QUALIFICATE



Il portale rivolto ai professionisti della salute.
Notizie aggiornate e qualificate su nutrizione e integrazione alimentare



FUNGHI MEDICINALI: OCCHIO ALLA QUALITÀ



MILANO, SALE SOTTO PROCESSO: A RISCHIO CUORE, RENI E CERVELLO



ALZHEIMER: INDIZI DI PROTEZIONE DA VITAMINA B E D

Funghi medicinali: occhio alla qualità

Il mercato dei funghi medicinali offre un arsenale di prodotti proposti per la prevenzione di numerose malattie o fattori di rischio. Sebbene siano considerati tali da non destare preoccupazione, una recente ricerca pubblicata su *Nutrients* (Autori: S. Risoli, C. Nali, S. Sarrocco, A. Cicero, A. Colletti, F. Bosco, G. Venturella, A. Gadaleta, I. Marcotuli) ne ha messo in evidenza alcuni limiti in grado di minarne l'efficacia e la sicurezza. Ne abbiamo parlato con **Alessandro Colletti**, del dipartimento di Scienza e Tecnologia del farmaco all'Università degli studi di Torino.

► Dr. Colletti, perché avete deciso di concentrare la vostra attenzione sui funghi medicinali?

I funghi medicinali sono ben noti alla comunità scientifica per avere diversi benefici per la salute in quanto caratterizzati da un'ampia gamma di attività farmacologiche, tra cui azioni ipolipemizzanti, antipertensive, antidiabetiche, antimicrobiche, antiallergiche, antinfiammatorie, antitumorali, immunomodulanti, neuroprotettive e osteoprotettive. A tal proposito, il crescente interesse per la micoterapia comporta un forte impegno da parte della comunità scientifica nel proporre integratori di sicura origine e purezza genetica, oltre che nel promuovere studi clinici per valutarne i reali effetti sull'uomo. In Europa i funghi medicinali sono commercializzati principalmente sotto forma

di integratori alimentari come componenti singoli o in combinazione con altri nutraceutici. In questo contesto, la prima peculiarità che li contraddistingue è la sicurezza stabilita attraverso la storia del consumo che caratterizza lo specifico fungo. Tuttavia, la coltivazione di funghi medicinali su larga scala viene effettuata principalmente in Cina, dove la maggior parte degli impianti di produzione non dispone di buone pratiche di fabbricazione riconosciute a livello internazionale, nonostante molte aziende europee che vendono micoterapici siano rifornite da produttori cinesi. Ciò è particolarmente evidente in Italia, dove viene commercializzato un arsenale di prodotti a base di funghi sotto forma di polveri ed estratti non sempre di origine accertata e talvolta di dubbia identificazione tassonomica, e quindi non rispondenti ai criteri qualitativi richiesti.

► Che tipo di indagine avete condotto?

Al fine di analizzare la composizione di alcuni dei principali integratori a base di funghi attualmente disponibili sul mercato italiano e regolarmente utilizzati per le loro proprietà nutritivo-fisiologiche, 19 campioni, commercializzati da sei diverse aziende, sono stati sottoposti ad analisi molecolari e biochimiche volte a identificare le specie di funghi utilizzate per estrarre l'ingrediente bioattivo, quantificare il contenuto di ergosterolo (Erg, ndr) e



di glucani totali e controllare l'eventuale presenza di composti pericolosi, quali micotossine e metalli pesanti. I campioni erano costituiti da integratori alimentari commercializzati sotto forma di polvere incapsulata e sono stati utilizzati tal quali, senza alcuna alterazione, e non scaduti.

► Quali sono le principali criticità emerse?

Abbiamo evidenziato, attraverso l'analisi genetica, un grande mismatch tra le etichette di alcuni prodotti commerciali a base di *Ganoderma lucidum*, *Agaricus blazei* e *Grifola frondosa* e l'identificazione delle sequenze, rilevando, invece, un'alta percentuale di omologia con *G. resinaceum*, *G. sichuanense*, *A. subrugescens* e *Cordyceps militaris*. Inoltre, l'analisi Aft (Aflatoxine, ndr) ha mostrato la presenza di tracce di micotossine con alcuni casi in cui la concentrazione di Aft è risultata superiore a quella consentita dal Regolamento CE n. 1881/2006 sui livelli massimi di contaminazione totale da Aft negli alimenti. Tutto ciò è particolarmente rilevante in quanto i dosaggi di funghi dimostratisi efficaci sui parametri di salute umana sono elevati e l'efficacia è stata osservata principalmente per esposizioni di medio-lungo periodo per cui dovrebbero essere garantiti i più alti profili di sicurezza.

► Per quanto riguarda il contenuto di glucani?

I risultati hanno mostrato variabilità nelle diverse specie e tra capsule dello stesso lotto. In dettaglio, i valori andavano da 19,15 a 60,05 g 100 g⁻¹, con un valore medio complessivo di 38,71 g 100g⁻¹. I risultati ottenuti dall'analisi del contenuto di glucani confermano la disomogeneità all'interno dei lotti, come osservato dall'analisi sull'ergosterolo, un buon indicatore della biomassa fungina. Inoltre, è stata osservata una grande variabilità nei risultati ottenuti dallo stesso campione, evidenziando l'impossibilità di fare affidamento sul prodotto in termini di quantità di principio attivo.

► Quali conclusioni si possono trarre da questa vostra analisi?

Tutti gli aspetti citati possono influire negativamente sull'efficacia del prodotto finale. Infatti, l'utilizzo di estratti standardizzati e titolati è fondamentale affinché il trattamento sia efficace e riproducibile nel tempo. Standardizzare significa uniformare. L'utilizzo di estratti standardizzati, che garantiscano un contenuto costante e ripetibile di principi attivi in ogni lotto di produzione, consente di garantire la riproducibilità dell'azione salutare del nutraceutico. Data la normale tendenza alla variabilità dei prodotti naturali come conseguenza di diversi fattori, dall'origine delle piante, alle condizioni di coltivazione, al clima, il processo di standardizzazione deve riguardare innanzitutto la materia prima. La selezione in campo di popolazioni vegetali omogenee in base al contenuto di sostanze funzionali, quindi, rappresenta il primo fondamentale passo nel processo di standardizzazione delle specie botaniche e di tutti i prodotti da esse derivati.

► Dopodiché?

Il successivo processo di trasformazione, che concentra e conferisce all'estratto le caratteristiche desiderate, deve poi garantire, attraverso l'utilizzo di metodi codificati e condotto parallelamente a controlli analitici di laboratorio, un prodotto finito sempre con la stessa composizione chimica, ovvero titolo in attivo ingredienti e fisica, cioè densità, aspetto, consistenza, solubilità. A tal proposito, l'utilizzo di estratti vegetali standardizzati e titolati permette di ridurre sensibilmente la variabilità della composizione dell'estratto dovuta fisiologicamente alle condizioni della pianta, all'estrazione e ai processi di produzione. La qualità di un nutraceutico è, quindi, condizione sine qua non per la sua efficacia e sicurezza. Tuttavia, la qualità deve necessariamente essere definita e controllata da valori oggettivi che si basino su criteri validati e non su considerazioni soggettive e fantasiose. In altre parole, la qualità di un integratore alimentare a base di funghi o estratti botanici non può essere definita se non si conoscono chiaramente le materie prime, le strategie formulative e i processi produttivi.

► Quali sono i prossimi passi nei vostri studi in questo ambito?

Le Università coinvolte, adiuuate dal supporto di società scientifiche come la Società italiana di nutraceutica e la Società italiana funghi medicinali, proseguiranno con le analisi dei nutraceutici a tutela del consumatore. Inoltre, è importante che le aziende del settore dialoghino costantemente con il mondo della ricerca, al fine di garantire sul mercato prodotti di qualità, sicuri e possibilmente efficaci a consumatori sempre più esigenti e informati.

Milano, sale sotto processo: a rischio cuore, reni e cervello

Il sale in tribunale, con la simulazione di un vero e proprio processo e "scontro" tra accusa e difesa. Verdetto finale? Colpevole per danni a cuore, reni e cervello. Assolto solo per un uso limitato e consapevole. È quanto accaduto nell'Aula Magna dell'Università di Milano lo scorso 1° marzo, sotto la regia di Omceo Milano.

Dopo un inquadramento storico filosofico del caso presentato da **Elio Franzini**, Magnifico Rettore dell'Università Statale, e una riflessione su quanto il sale faccia parte delle nostre vite e dei nostri gesti senza che neppure ce ne accorgiamo, il pubblico ministero, **Nunzia Gatto** (avvocato generale presso la corte d'appello di Milano) ha esaminato i reati compiuti dal sale in molti secoli di storia, mentre gli avvocati **Ilaria Li Vigni** e **Giorgia Andreis** hanno difeso l'imputato, rappresentato per l'occasione dallo chef **Federico Trobbiani**. Nel mezzo, gli interventi di esperti di parte, periti tecnici, medici di diverse specialità (cardiovascolare, nefrologica, nutrizionisti, internisti), giornalisti. Il verdetto è stato pronunciato dal presidente del Tribunale Ordinario di Milano, **Fabio Roia**.

Colpevole, dunque. Nonostante il sodio, in piccole quantità sia stato chiaramente indicato come vitale per gli esseri umani, la sentenza ha tenuto conto soprattutto degli elementi di pericolo per la salute. Crollata anche la tesi della difesa fondata in prevalenza sulle proprietà antisettiche e di conservazione del sale.

► L'accusa

"Secondo gli ultimi dati riferiti al 2017, un consumo eccessivo di sale, che supera cioè il normale fabbisogno di 5gr/die, è causa di 3 milioni di decessi e di una moltitudine di malattie con un effetto domino", sottolinea **Giuseppe De Leo**, consulente dell'accusa, medico legale e Consigliere OmceoMi. "Il sale è innanzitutto responsabile di ipertensione, sintomo di guai per nefrologi, cardiologi e angiologi, neurologi e psichiatri, oculisti otorinolaringoiatri e oncologi. In funzione di tali dati, è corretto ritenere il sale colpevole".

Prosegue **Evelina Flachi**, nutrizionista Sinu (Società italiana di nutrizione umana): "L'abuso nella dieta impatta anche su osteoporosi, calcolosi renale, cancro gastrico e potenziali alterazioni delle difese immunitarie. Per questo a livello individuale dobbiamo contenere l'apporto di sale in cucina, preferendo quello iodato, fare attenzione all'etichetta nutrizionale e scegliere cibi meno salati. Mentre a livello collettivo, l'industria dovrebbe proporre prodotti a minor contenuto di sale".

Conclude **Rodolfo Rivera**, direttore Struttura semplice Nefrologia e Dialisi, Ospedale Pio UX Desio, Asst Brianza: "Una riduzione del sale favorisce anche la diminuzione del ricorso a farmaci con un impatto di eco-sostenibilità o comunque di contenimento dei costi".

► La difesa

La difesa ha lavorato soprattutto sulla necessità vitale del sodio per l'essere umano.

"Le evidenze dimostrano anche che una dieta povera di sale riduce la pressione sistolica di soli 5mmHG, una inezia", ha spiegato **Franco Marozzi**, specialista in Medicina Legale. "Ancora: gli effetti del sale a parità di consumi sono influenzati anche da componenti genetiche, come vediamo, per esempio, negli abitanti del Nord del Giappone che possono consumare sale anche in quantità elevate senza importanti implicazioni. Dunque, sono scientificamente forti le evidenze che raccomandano la riduzione del sale in soggetti già ipertesi con sensibili benefici in termine di salute, effetti che non sono invece dimostrati in una popolazione non ipertesa. In funzione, dunque, di mancate robuste prove per il capo di accusa il sale è da ritenersi non colpevole".

Ha proseguito **Mario Mancini**, responsabile dell'Unità semplice di Andrologia Pediatrica e dell'Adolescenza, ospedale San Paolo di Milano. "Clinicamente, una dieta a basso contenuto di sale non si associa necessariamente alla riduzione del senso di stanchezza e debolezza, a una azione sul controllo del dolore a livello muscolare o a un aumento della capacità di concentrazione. Resta tuttavia inteso che vanno evitati, o comunque limitati nella dieta i cibi



naturalmente ricchi di sale, quali insaccati, formaggi stagionati e prodotti industriali che creano dipendenza.

► **La sentenza**

“È passata la tesi dell'accusa”, commenta **Roberto Carlo Rossi**, presidente dell'Ordine provinciale dei medici e degli odontoiatri di Milano. “Se da un lato, come medici, ci attendevano una sentenza più buonista, dall'altro il giudizio è pienamente giustificato da prove secondo cui il sodio assunto

in quantità abbondanti nuoce alla salute. Tuttavia, il sale è irrinunciabile: anche da esso dipende la buona funzionalità di diversi organi. Dunque, la vera condanna riguarda l'uso smodato e il consumatore, che è parte attiva in termini di abuso di responsabilità in quanto poco attento alla lettura delle etichette nutrizionali, a non aggiungere eccessivamente di sale le pietanze e/o ad acquistare prodotti, come quelli industriali, ad alto contenuto di sale nascosto. In buona sostanza, educiamoci a fare un buon uso del sale”.

Alzheimer: indizi di protezione da vitamina B e D

■ Due recenti studi hanno messo in evidenza un potenziale ruolo protettivo di vitamina B e D nei confronti del rischio demenza e declino cognitivo.

Il primo, pubblicato su *Alzheimer's and dementia: diagnosis, assessment & disease monitoring*, ha messo sotto osservazione i dati di 12.388 persone inizialmente sani, afferenti al National Alzheimer's coordinating center di Seattle.

Di questi, il 37% aveva assunto un'integrazione di vitamina D. A 5 anni, l'83,6% di chi aveva ricevuto la supplementazione era ancora vivo e senza segni di demenza. Lo stesso, per il 68,4% di chi non aveva ricevuto nulla.

A dieci anni, invece, il 22% dei partecipanti aveva sviluppato demenza, nel 75% dei casi tra chi non aveva assunto alcun tipo di integrazione.

Nel gruppo “integrazione”, il 14,6% ha ricevuto diagnosi di demenza, rispetto al 26% dei controlli. Una volta corretto staticamente il dato rispetto a potenziali fattori confondenti quali, per esempio, età, sesso, depressione, presenza di ApoE ɛ4, (variante genica correlata a decadimento cognitivo), le conclusioni indicano una riduzione del rischio del 40% tra chi aveva ricevuto una supplementazione di vitamina D e chi no, con particolare evidenza nel sesso femminile, ove il rischio si riduceva del 49%, mentre nei maschi del 26%.

Nel secondo studio, pubblicato su *Aging cell*, si è andati a indagare l'effetto di una supplementazione con vitamina B3 sul metabolismo energetico delle cellule nervose, compromesso in caso di Alzheimer. In particolare, ci si è concentrati sul ruolo della Nicotinamide adenina dinucleotide (Nad+), moleco-

la essenziale alle cellule per la produzione di energia, con prove in letteratura del fatto che un suo esaurimento sia correlato a invecchiamento e decadimento della funzione cerebrale.

Lo studio, randomizzato e in doppio cieco, ha coinvolto 22 adulti. Per sei settimane, 10 hanno ricevuto una supplementazione di nicotinamide riboside, (500 mg, Bid), una forma di vitamina B3 che funge da precursore del Nad+. Gli altri 12, placebo. A fine test, i ricercatori sono andati a misurare le concentrazioni di Nad+ nelle vescicole extracellulari plasmatiche di derivazione neuronale, riscontrando un piccolo ma significativo aumento, contestualmente alla diminuzione di altri biomarcatori correlati, invece, a infiammazione e resistenza insulinica, oggi noti come marker di demenza.

Dal tipo di indagine, non è chiaro se il supplemento abbia attraversato la barriera emato-encefalica e se questi cambiamenti siano avvenuti nelle cellule cerebrali. “Quello che sappiamo, però, è che l'integrazione si traduce in un aumento del Nad+ all'interno di minuscole vescicole che probabilmente hanno avuto origine nel cervello e in altri tessuti neurali”, sottolinea Christopher Martens, director of the Delaware center for cognitive aging research di Newark e prima firma dello studio.

“Una delle grandi sfide in corso è determinare se il composto può raggiungere con precisione il bersaglio molecolare. Non abbiamo prove dirette, ma i risultati del nostro lavoro suggeriscono che un effetto sul cervello c'è e che si determinano cambiamenti in pathway metabolici correlati con l'Alzheimer”.

Alzheimer's Dement.2023;15:e12404. Aging Cell. 2023;22:e13754

Nutrientisupplementi.it è un progetto editoriale di iFarma Editore Srl, nato con l'obiettivo di favorire, presso gli operatori sanitari, una corretta e documentata informazione scientifica su ciò che riguarda l'ambito della nutrizione e dell'integrazione.

Direttore editoriale: Dario Passoni • **Direttore responsabile:** Nicola Miglino

Per ricevere gratuitamente la newsletter settimanale: www.nutrientisupplementi.it • info@nutrientisupplementi.it