

# M.D.

M E D I C I N A E   D O C T O R

Anno XXXI, numero 3 - 2024

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

### INDAGINI 10

**Intelligenza Artificiale:  
rischi e opportunità.  
La parola ai Mmg**

### RELAZIONE E CURA 14

**Medicina difensiva  
e timori di conseguenze  
medico legali in Mg**

### RIFLESSIONI CLINICHE 28

**Caso clinico:  
diabete correlato  
a fibrosi cistica (CFRD)**

### MANAGEMENT 32

**La terapia  
dietetico-nutrizionale  
nella malattia renale cronica**



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



**Nino Cartabellotta**

*Presidente Fondazione Gimbe*

**Non sono rosee le prospettive  
sulla carenza dei medici di famiglia**

## M.D. Medicinae Doctor

Anno XXXI numero 3 aprile 2024

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

Giancarlo Confalonieri  
Luana De Stefano  
Sara Simone

### Passoni Editore s.r.l.

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

### Amministratore unico

Dario Passoni

Costo di una copia: 0,25 €

A norma dell'art. 74 lett. C del DPR 26/10/72  
n° 633 e del DPR 28/12/72  
il pagamento dell'IVA è compreso  
nel prezzo di vendita

Stampa: Tiber SpA - Brescia

# In questo numero

## ATTUALITÀ

- **Prima pagina**  
Il futuro dei Mmg sarà scritto nelle nuove regole d'ingaggio? ..... 5
- **Intervista**  
Non sono rosee le prospettive sulla carenza dei medici di famiglia ..... 6
- **Indagini**  
Intelligenza Artificiale: rischi e opportunità. La parola ai Mmg ..... 10
- **Riflettori**  
I cittadini lodano i medici di medicina generale ..... 12
- **Contrappunto**  
Ssn, gli effetti della privatizzazione sulla qualità delle cure ..... 13
- **Relazione e cura**  
Medicina difensiva e timori di conseguenze medico legali in Mg ..... 14
- **Letture**  
Quale futuro per l'assistenza primaria? ..... 16

## AGGIORNAMENTI

- **Biotechnologie**  
Nuovo approccio all'ipercolesterolemia familiare ..... 22
- **Cardiologia**  
Microplastiche negli ateromi ed eventi cardiovascolari ..... 23
- **Epatologia**  
Epidemiologia dell'epatite acuta in Italia ..... 24
- **Novità regolatorie**  
Nuovo aggiornamento Aifa dei farmaci innovativi ..... 25
- **Prevenzione**  
Screening per fibrillazione atriale in Medicina generale ..... 26

## CLINICA E TERAPIA

- **Riflessioni cliniche**  
Caso clinico: diabete correlato a fibrosi cistica (CFRD) ..... 28
- **Management**  
La terapia dietetico-nutrizionale nella malattia renale cronica ..... 32
- **Clinica**  
Accuratezza diagnostica della Tac nello studio delle coronaropatie ..... 35
- **Prevenzione**  
Rischi Cv specifici per il sesso femminile ..... 42
- **Rassegna da Nutrienti e Supplementi** ..... 43

# Il futuro dei Mmg sarà scritto nelle nuove regole d'ingaggio?

■ Anna Sgritto

Il grido d'allarme sulla carenza presente e futura dei medici di medicina generale è oramai diventato un mantra e il recente dataroom di **Milena Gabanelli** ha riaperto una discussione che non si è mai sopita su come riformare la Medicina Generale per renderla più efficiente e con maggior *appeal* per i giovani. Sì, l'attenzione si riversa proprio sulle nuove generazioni che, secondo quanto riportato dal dataroom, sarebbero in gran parte più propensi alla dipendenza dal Ssn, visto lo stato dell'arte in cui versa l'esercizio professionale dei Mmg. La questione è annosa e non riguarda solo il nostro Paese. Già nel 2018 in Inghilterra **Azeem Majeed**, professore di cure primarie e capo del Dipartimento di Cure Primarie e Salute Pubblica presso l'Imperial College di Londra, aveva lanciato tale ipotesi dal Blog del *British Medical Journal*. Secondo Majeed tale profilo contrattuale avrebbe dato ai giovani, che avrebbero voluto intraprendere questa professione, di verificare quali sarebbero state le opportunità di carriera all'interno del Ssn una volta terminati gli studi e, concretamente, a quanto ammontasse il loro stipendio.

Il dibattito da allora è andato avanti e nel nostro Paese la questione sembrava fosse arrivata ad un punto di svolta con il secco no dei maggiori sindacati di categoria e della stessa Fnomceco all'ipotesi paventata dall'attuale Ministro della Salute, appena un anno fa, che nel progetto di riforma delle cure territoriali si prevedesse l'introduzione del contratto della dipendenza per tutti i nuovi medici di medicina generale all'ingresso nel mondo del lavoro al termine del loro percorso formativo e della possibilità di scelta in tal senso per tutti gli altri Mmg già titolari di convenzione.

Oggi infatti lo stesso Ministro afferma che, per il futuro ruolo dei Mmg, nel nuovo assetto della medicina territoriale, il profilo contrattuale è marginale quello che serve è che i medici di famiglia diano un effettivo contributo orario nel Ssr e che questo avvenga in particolare all'interno delle strutture che saranno deputate ad assicurare la medicina territoriale (CdC).

La professione dei medici di medicina generale si fonda su di una nobile Disciplina medica che andrebbe riformata dandole dignità universitaria e di specialità, capace di formare le generazioni future di medici di famiglia 2.0. Ma al momento tutto questo resta tra parentesi e a prendere il sopravvento è ancora la dimensione contrattuale, osannata o svilita, perché l'urgenza, come ha sottolineato il Ministro della Salute, sta nella revisione delle regole d'ingaggio dei Mmg.

# Non sono rosee le prospettive sulla carenza dei medici di famiglia

La Fondazione Gimbe ha analizzato le criticità insite nelle norme che regolano l'inserimento dei Mmg nel Ssn e stimato l'entità della scarsità attuale e futura dei medici di Medicina generale. I dati evidenziati delineano uno scenario inquietante: attualmente ne mancano 3.100 e la situazione è destinata a peggiorare nel 2026

Anna Sgritto

**N**el nostro Paese i medici di medicina generale (Mmg) scarseggiano al punto che oggi quasi un milione e mezzo di cittadini ne è sprovvisto e la situazione non sembra destinata a migliorare: nel 2026 oltre 11.400 Mmg andranno in pensione e le borse di studio destinate al Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale (Cfsmg) non saranno sufficienti a colmare il ricambio generazionale.



## Un fenomeno che preoccupa...

“L'allarme sulla carenza dei Mmg - afferma **Nino Cartabellotta** **Presidente della Fondazione Gimbe** - attualmente riguarda tutte le Regioni. Già oggi per i cittadini è diventata un'impresa poter scegliere un medico vicino casa. E in futuro la situazione è destinata a peggiorare.

Motivo per cui abbiamo cercato di analizzare in maniera più approfondita e dettagliata il problema per poter stimare l'entità dell'attuale e futura carenza dei medici di medicina generale che, è il caso di ricordare, sono l'avamposto del Ssn, la porta d'accesso dei cittadini alla cura e all'assistenza sanitaria”.



## Quali sono state le criticità incontrate nell'effettuare tale analisi?

“Le nostre analisi hanno incontrato tre ostacoli principali. Innanzitutto, i 21 differenti Accordi Integrativi Regionali (Air) introducono una grande variabilità del massimale di assistiti per Mmg; in secondo luogo, su carenze e fabbisogni è possibile effettuare solo una stima media regionale, perché la reale necessità di medici di



**Nino Cartabellotta**, medico specialista in Gastroenterologia e in Medicina Interna, è presidente della Fondazione Gimbe, che dal 1996 promuove l'integrazione delle migliori evidenze scientifiche in tutte le decisioni politiche, manageriali, professionali che riguardano la salute delle persone. Pioniere italiano dell'Evidence-based Practice (Ebp), è oggi riconosciuto tra gli esperti più autorevoli di ricerca e sanità del nostro Paese, grazie a competenze trasversali che interessano tutti i livelli del sistema sanitario. È coordinatore scientifico dei programmi istituzionali della Fondazione Gimbe: #SalviamoSSN, finalizzato a salvaguardare un servizio sanitario pubblico, equo e universalistico e Gimbe4young, nato per diffondere la cultura dell'Ebp tra i giovani. Cura la pubblicazione del “Rapporto sul Servizio sanitario nazionale” e coordina l'Osservatorio Gimbe sul Ssn ed è responsabile scientifico di Gimbeducation, il piano formativo della Fondazione Gimbe. Grazie alla visibilità mediatica acquisita durante la pandemia Covid-19, oggi porta al grande pubblico i temi relativi alla crisi di sostenibilità del Servizio sanitario nazionale, le analisi e le proposte Gimbe per garantire a tutte le persone il diritto alla tutela della salute.

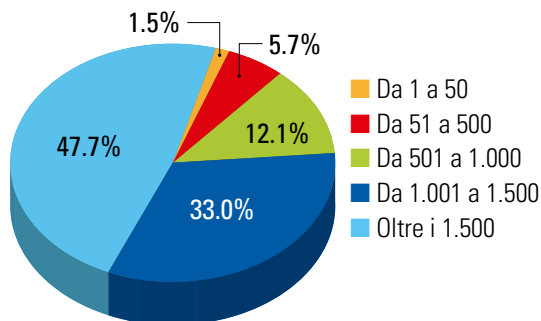
famiglia viene determinata da ciascuna Asl sugli ambiti territoriali di competenza; infine, la distribuzione non uniforme degli assistiti in carico ai medici di medicina generale può sovra- o sotto-stimare il loro reale fabbisogno in relazione alla situazione locale. Per ciascun medico il carico potenziale di assistiti rispetto a quello reale restituisce un quadro molto eterogeneo, dove accanto a troppi medici di medicina generale 'ultra-massimalisti' ci sono colleghi con un numero molto basso di assistiti ».



**Oggi più del 47% dei Mmg in convenzione supera il massimale previsto dall'Acn...**

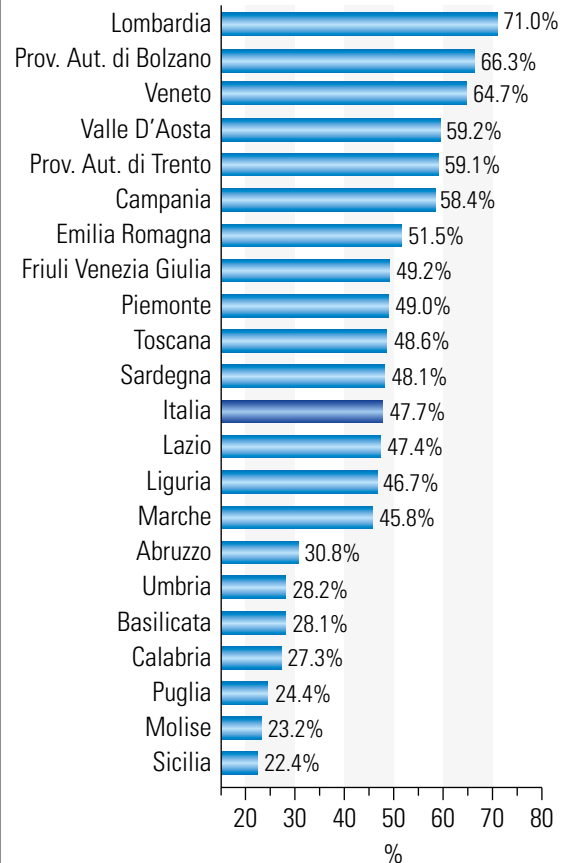
« Sì, questo sovraccarico di assistiti determina inevitabilmente una riduzione della disponibilità oraria e, soprattutto, della qualità dell'assistenza accendendo 'spie rosse' su tre elementi fondamentali: la reale disponibilità di questi professionisti in relazione alla densità abitativa, la distribuzione omogenea e capillare sul territorio e la possibilità per i cittadini di esercitare il diritto della libera scelta. Inoltre, se consideriamo la distribuzione anagrafica dei medici di famiglia, la situazione diventa ancora più complessa. Nel 2022, per esempio, il 72,5% dei Mmg in attività aveva oltre 27 anni di anzianità di laurea, con quasi tutte le Regioni del Centro-Sud sopra la media nazionale, anche in conseguenza di politiche sindacali che spesso non hanno favorito il ricambio generazionale ».

### Numero di assistiti per Mmg (% sul totale)



Elaborazione Gimbe da dati Ministero della Salute

### I medici di famiglia con oltre 1.500 assistiti Regione per Regione



Elaborazione Gimbe da dati Ministero della Salute



**L'aumento del numero di borse di studio per il Corso di Formazione in Medicina Generale potrebbe arginare questa situazione?**

« Il numero di borse di studio ministeriali, destinate al Cfsmg, dopo un periodo di sostanziale stabilità intorno a 1.000 borse annue è aumentato raggiungendo un picco nel 2021 (4.332 borse). Tali incrementi sono dovuti sia alle risorse del DI Calabria sia a quelle del Pnrr che negli anni 2021-2023 hanno finanziato complessivamente 2.700 borse aggiuntive. Non solo ci sono voluti dei finanziamenti straordinari per coprirne il costo e malgrado ciò i nuovi medici di medicina generale non saranno sufficienti per colmare il ricambio

generazionale. In particolare, l'Enpam ha stimato che il numero dei giovani formati o avviati alla medicina generale occuperebbe solo il 50% dei posti lasciati scoperti dai pensionamenti ”.



**I dati Sisac, infatti, documentano una progressiva e quasi strutturale carenza dal 2019...**

“ Siamo partiti proprio dalle rilevazioni della Sisac per poter delineare una stima della carenza dei medici di famiglia negli anni a venire. Tenendo conto dei pensionamenti attesi e del numero di borse di studio finanziate per il Corso di Formazione in Medicina Generale, è stata stimata la carenza al 2026, anno in cui dovrebbe 'decollare' la riforma dell'assistenza territoriale prevista dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (Pnrr). Considerando l'età di pensionamento ordinaria di 70 anni e il numero borse di studio messe a bando per gli anni 2020-2023 comprensive di quelle del DI Calabria per cui si sono presentati candidati, nel 2026 il numero dei Mmg diminuirà di 135 unità rispetto al 2022, ma con nette differenze regionali. In particolare saranno tutte le Regioni del Sud (tranne il Molise) nel 2026 a scontare la maggior riduzione di medici di medicina generale. Ma va evidenziato che la stima dell'entità della carenza è condizionata da differenti fattori. In particolare, è sottostimata dall'eventuale scelta dei medici di andare in pensione prima dei 70 anni, dal numero di borse non assegnate e dall'abbandono del Corso di Formazione in Medicina Generale. Viene al contrario sovrastimata dall'eventuale decisione dei medici di medicina generale di prolungare l'attività sino ai 72 anni e dalla possibilità dei medici iscritti al Corso di Formazione in Medicina Generale di acquisire già dal primo anno sino a

1.000 assistiti. Inoltre tali stime risentiranno del nuovo Acn 2019-2021 recentemente sottoscritto, nel quale sono previste varie novità ”.



**Le strategie oggi messe in campo potranno frenare questa deriva?**

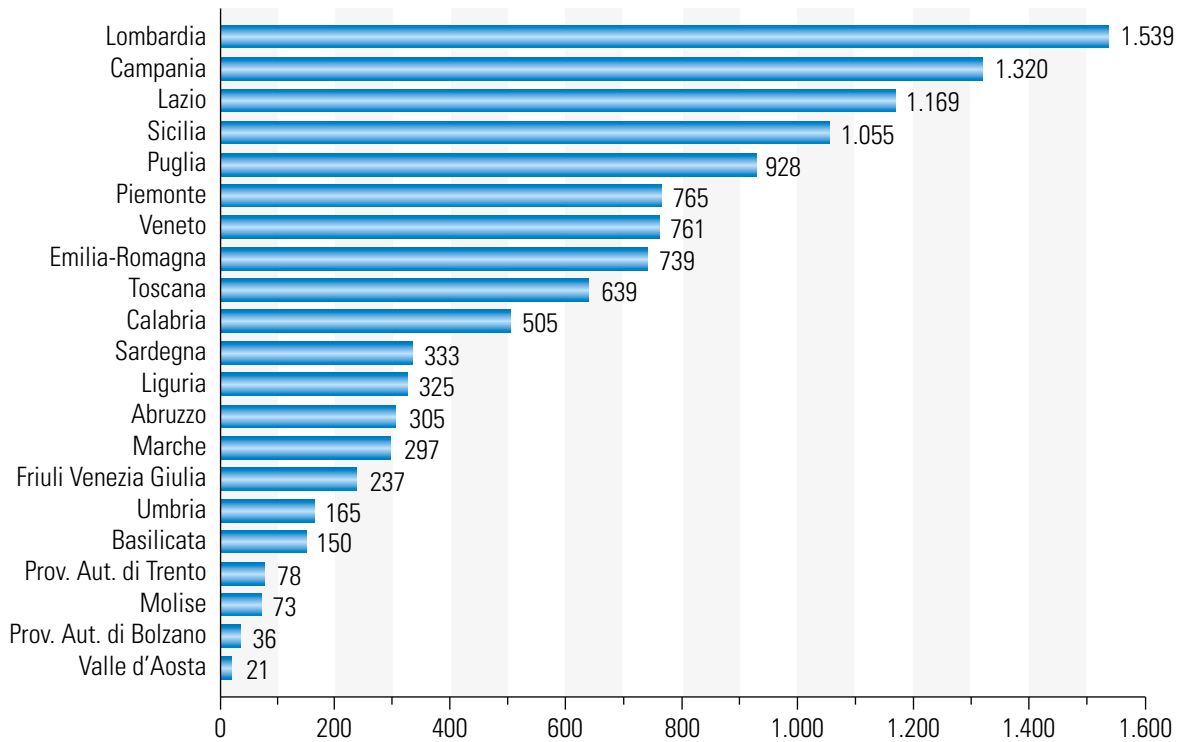
“ La progressiva carenza di medici di medicina generale consegue sia ad errori nella pianificazione del ricambio generazionale, in particolare la mancata sincronia per bilanciare pensionamenti attesi e finanziamento delle borse di studio, sia a politiche sindacali non sempre lineari. E le soluzioni attuate, quali l'innalzamento dell'età pensionabile a 72 anni, la possibilità per gli iscritti al Corso di Formazione in Medicina Generale di acquisire sino a 1.000 assistiti e le deroghe regionali all'aumento del massimale, servono solo a "tamponare" le criticità, senza risolvere il problema alla radice. Occorre dunque mettere in campo al più presto una strategia multifattoriale: adeguata programmazione del fabbisogno, tempestiva pubblicazione da parte delle Regioni dei bandi per le borse di studio, adozione di modelli organizzativi che promuovano il lavoro in *team*, effettiva realizzazione della riforma dell'assistenza territoriale prevista dal Pnrr (Case di comunità, Ospedali di Comunità, assistenza domiciliare, telemedicina), accordi sindacali in linea con il ricambio generazionale e la distribuzione capillare dei Mmg. Guardando ai numeri, infatti, oltre alle carenze già esistenti, le proiezioni indicano, in particolare per le Regioni del Sud, un ulteriore calo dei Mmg nei prossimi anni. Una "desertificazione" che lascerà scoperte milioni di persone, aggravando i problemi per l'organizzazione dell'assistenza sanitaria territoriale e soprattutto per la salute delle persone, in particolare anziani e fragili ”.

**I GIOVANI NON CONOSCONO IL PROPRIO MEDICO DI FAMIGLIA**

Ci sono delle lacune nel passaggio di consegne tra il pediatra e il medico di famiglia tanto è vero che nelle scuole superiori italiane un ragazzo su tre non conosce il suo medico di medicina generale e ha idee poco chiare sulla prevenzione, in particolare sugli screening oncologici, anche se alla maggioranza sono note le disuguaglianze di accesso ai servizi. Questi sono alcuni risultati di un'indagine della Fondazione Gimbe legata al

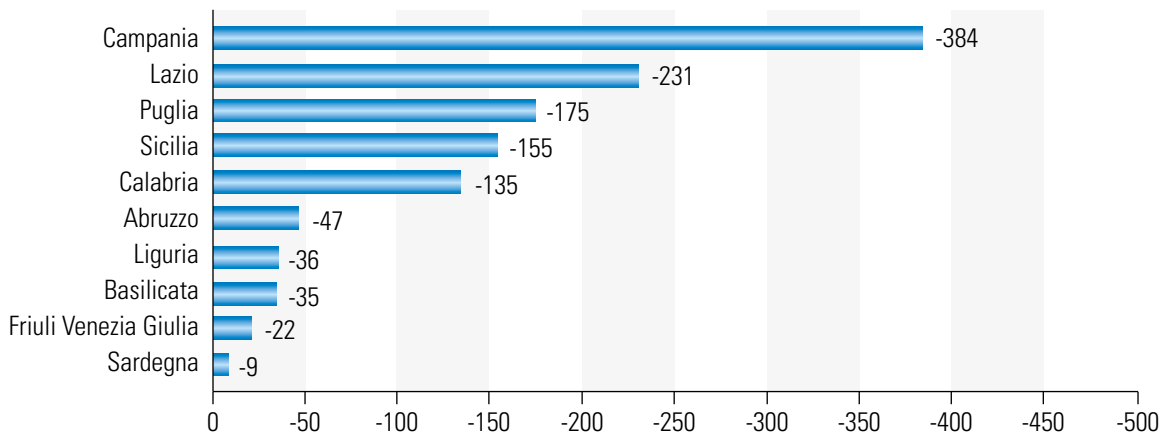
progetto 'La salute tiene banco', che si propone di formare gli studenti al corretto uso del Servizio Sanitario Nazionale. Nel periodo febbraio 2023-febbraio 2024, si sono tenuti 8 incontri che hanno coinvolto 775 studenti degli ultimi anni delle scuole superiori. Durante gli incontri, attraverso la piattaforma Mentimeter, è stata condotta una survey di 10 domande, alla quale ha risposto un numero di studenti compreso tra 229 e 400.

### Ripartizione regionale dei Mmg che entro il 2026 raggiungono l'età del pensionamento (70 anni)



Elaborazione Gimbe da dati Fimmg

### Stima della riduzione del numero dei medici di medicina generale nel 2026 vs 2022



Dal grafico sono escluse: Molise (+10), Umbria (+12), Valle D'Aosta (+18), Piemonte (+53), Provincia Autonoma di Trento (+54), Marche (+118), Toscana (+148), Emilia-Romagna (+170), Veneto (+183), Lombardia (+328); per la Provincia Autonoma di Bolzano i dati non sono disponibili.

Elaborazione Gimbe da dati SISAC, Fimmg, Mur

# Intelligenza Artificiale: rischi e opportunità. La parola ai Mmg

Il giudizio sulle opportunità che l'la può offrire nell'esercizio della professione è positivo. Ma non mancano le preoccupazioni tra cui emerge quella sulla mancanza di competenze o formazione adeguata all'utilizzo. Questo, in sintesi, quanto emerge dalle risposte ad un questionario anonimo inviato a 400 medici di medicina generale in diverse Regioni d'Italia

**Giuseppe Maso** - *Insegnamento di Medicina di Famiglia, Università di Udine*

**Alessandro Leita** - *Medico in formazione*

**L'**Intelligenza Artificiale (Ia) può essere un punto chiave per migliorare l'accuratezza di diagnosi e trattamenti, un'opportunità per ottimizzare l'efficienza nella gestione delle informazioni cliniche, un mezzo per incrementare l'accessibilità ai servizi sanitari, specialmente nelle zone meno servite, un sostegno fondamentale nella prevenzione e gestione delle malattie croniche, Ma può rappresentare un rischio per la *privacy* dei dati dei pazienti e per la mancanza di competenze o formazione medica adeguata al suo utilizzo. A pensarla così sono i medici di medicina generale (Mmg) secondo i risultati di una recente indagine che abbiamo messo a punto.

L'la sta prepotentemente entrando nella professione medica e la Medicina Generale (Mg/MdF) comprende il più grande gruppo di utenti finali di questa tecnologia nel settore sanitario. Con l'obiettivo di conoscere cosa ne

pensino i medici di famiglia italiani, un questionario anonimo accessibile tramite link e compilabile su piattaforma *Google Forms* è stato inviato a 400 medici in diverse Regioni d'Italia attraverso i loro indirizzi e-mail istituzionali. Sono state ottenute 157 risposte da medici di diverse fasce di età (*tabella 1*).

## ► Le opportunità

Abbiamo chiesto ai partecipanti al sondaggio quali sono i potenziali vantaggi della Ia per le cure primarie. Per il 57.3% dei Mmg l'la rappresenta un punto chiave per migliorare l'accuratezza di diagnosi e trattamenti, riflettendo una fiducia nella sua capacità di affiancare i medici nelle decisioni cliniche cruciali. Il 61.1% dei Mmg vede nel potenziale dell'la un'opportunità per ottimizzare l'efficienza nella gestione delle informazioni cliniche, sottolineando l'importanza degli strumenti tecnologici nella crescente gestione dei dati medici. Il 36.9% considera l'la come un mezzo per incrementare l'accessibilità ai servizi sanitari, specialmente nelle zone meno servite, suggerendo come questa possa contribuire a ridurre le disparità nell'accesso alle cure mediche. Il 48.4% individua nell'la un sostegno fondamentale nella prevenzione e gestione delle malattie croniche, affrontando così le sfide legate alle patologie a lungo termine (*figura 1*).

Sono state presentate diverse opinioni e prospettive aggiuntive da parte dei Mmg. Queste comprendono:

- Miglioramento dell'aderenza alla terapia: alcuni Mmg ritengono che l'la potrebbe migliorare l'aderenza alla terapia, permettendo agli assistiti di individuare complicanze evitabili.
- Automazione di procedure amministrative: si ritiene che l'la possa automatizzare procedure amministrative, riducendo l'impatto negativo sul lavoro della Mg e coinvolgendo l'utenza in modo più responsabile.
- Confronto e aggiornamento: alcuni Mmg vedono nell'la un possibile mezzo per ridurre la solitudine nella Medicina Generale, offrendo opportunità di confronto regolare con colleghi e aggiornamenti in tempo reale.
- Diminuzione del tempo necessario: alcuni medici ritengono che l'la potrebbe ridurre il tempo necessario per ricevere richieste, elaborare risposte, diagnosi e terapie.
- Verifica dell'orientamento diagnostico: è stata avanzata l'idea che l'la potrebbe aiutare nella verifica dell'orientamento diagnostico, offrendo supporto al ragionamento clinico.
- Limiti e fiducia nell'la: c'è chi esprime cautela sull'uso dell'la per diagnosi e scelte terapeutiche, sottolineando l'importanza dello studio, della preparazione e dell'aggiornamento umano.

TABELLA 1

### Età dei medici partecipanti

| Età        | N. partecipanti | %     |
|------------|-----------------|-------|
| <35 anni   | 28              | 17.8% |
| 35-44 anni | 25              | 15.9% |
| 45-54 anni | 21              | 13.4% |
| 55-64 anni | 44              | 28%   |
| >64 anni   | 39              | 24.9% |



- **Screening:** tra le risposte, è emerso anche l'interesse per l'impiego dell'la in progetti di *screening*, sottolineando un potenziale beneficio nella individuazione precoce di condizioni mediche.
- **Confronto con le proprie opinioni:** alcuni Mmg vedono nell'la un mezzo per confrontarsi con le proprie opinioni, aprendo la possibilità di una riflessione critica.

### ► I rischi

Le risposte relative alle principali preoccupazioni e sfide nell'adozione dell'intelligenza artificiale nella Medicina di Famiglia fanno emergere temi molto significativi (figura 2).

Il 29.3% dei Mmg esprime preoccupazioni per i rischi riguardanti la *privacy* dei dati dei pazienti, sottolineando l'importanza di solidi protocolli di sicurezza nell'integrazione dell'la nei contesti medici. La mancanza di competenze o formazione adeguata sull'utilizzo dell'la è stata selezionata dal 53.5% dei partecipanti, riflettendo la consapevolezza della necessità di una preparazione adeguata a gestire in modo appropriato le tecnologie emergenti. La difficoltà nell'integrazione di sistemi di Intelligenza Artificiale con quelli esistenti è stata indicata dal 47.8% dei Mmg, facendo emergere la necessità di sviluppare soluzioni tecniche e protocolli che agevoli-

no una transizione senza intoppi. Preoccupazioni per la sicurezza e l'accuratezza dei risultati sono state espresse dal 50.3% dei partecipanti che sottolineano l'importanza di garantire che l'la non solo fornisca risultati affidabili, ma che sia anche sicura nell'applicazione pratica. Sono stati aggiunti dai partecipanti ulteriori motivi di preoccupazione:

- **Perdita della profonda attenzione alla narrazione del paziente e alla relazione:** c'è chi esprime timori sulla possibile diminuzione dell'attenzione dedicata alle storie dei pazienti e alla qualità delle relazioni, aspetti essenziali nella pratica della medicina di famiglia.
- **Perdita di ragionamento clinico e semeiotica:** la preoccupazione riguarda la possibile riduzione del ruolo del ragionamento clinico e della semeiotica, elementi fondamentali per una diagnosi accurata e un trattamento personalizzato.
- **Perdita del posto di lavoro:** alcuni partecipanti temono una potenziale perdita di posti di lavoro, sollevando interrogativi sulla sicurezza occupazionale in un contesto di crescente automazione.
- **Valutazione globale del paziente e comunicazione/relazione medico-paziente:** vengono sottolineati l'insostituibilità della valutazione globale del paziente che comprende aspetti psicologici e sociali, l'importanza della

comunicazione e della relazione medico-paziente che restano centrali nel percorso terapeutico.

- **Incapacità totale dell'la di entrare nella psicologia del paziente:** alcuni manifestano dubbi sull'abilità dell'la di comprendere appieno la complessità della psicologia del paziente, elemento centrale nella medicina di famiglia.
- **Rapporto fiduciario medico-paziente e rischio di rendere la medicina un prodotto di consumo:** il bisogno della sfida di preservare il rapporto fiduciario unico tra il medico e il paziente, considerato irrinunciabile nell'ambito della MdF.
- **Ulteriori complicazioni burocratiche:** alcuni temono che l'introduzione dell'la possa generare ulteriori complicazioni burocratiche nel sistema sanitario.
- **Impoverimento dell'intelligenza del medico:** c'è la preoccupazione che l'uso eccessivo dell'la possa portare all'impoverimento dell'intelligenza e delle capacità decisionali del medico.
- **Depersonalizzazione del rapporto con il paziente:** viene sollevato il rischio di una depersonalizzazione del rapporto con il paziente, con l'la che potrebbe influenzare negativamente l'aspetto umano della Medicina Generale. In breve tempo sapremo se i vantaggi e le preoccupazioni ipotizzati si avvereranno o se ci aspetterà una diversa realtà.

FIGURA 1

### I principali vantaggi dell'la indicati dai Mmg

Quali ritiene possano essere i principali vantaggi dell'utilizzo dell'la nella medicina di famiglia? (possibilità di risposta multipla)

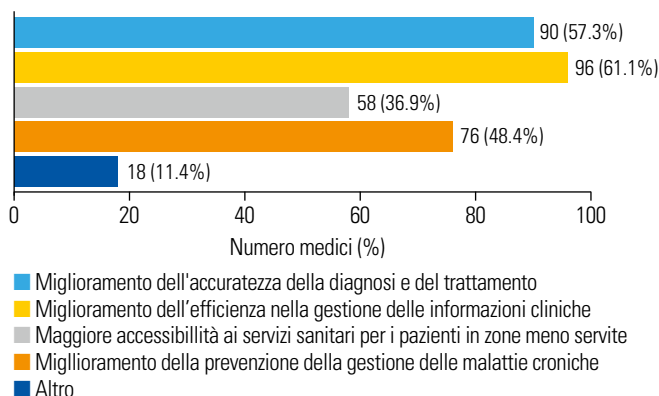
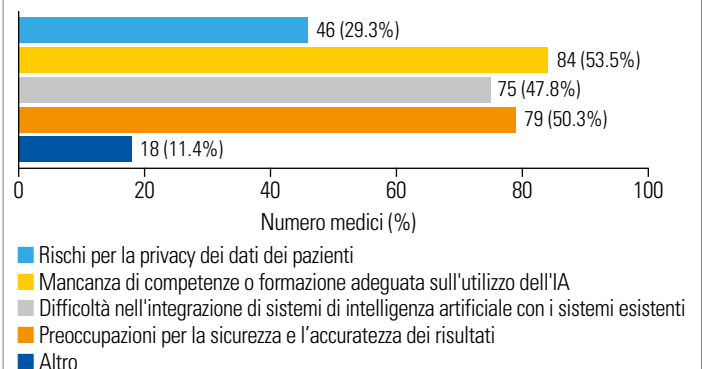


FIGURA 2

### Le preoccupazioni e le sfide

Quali ritiene possano essere le principali preoccupazioni e/o sfide che si presentano nell'adozione dell'la nel campo della Mg? (possibilità di risposta multipla)



# I cittadini lodano i medici di medicina generale

Gli italiani sono soddisfatti dell'operato dei medici di medicina generale, ma non delle prestazioni offerte dal Ssn, valutate negativamente dal 50 per cento della popolazione. Questo è quanto emerge da un nuovo episodio di 'Italia in 5 minuti', sostenuto da Fimmg, in cui, attraverso le indagini di Ipsos Italia, sono state raccolte alcune delle opinioni più diffuse tra la cittadinanza rispetto al tema della sanità pubblica

In occasione della **Giornata Mondiale della Salute**, celebrata ogni anno il 7 aprile, la **Fimmg** ha voluto sostenere la pubblicazione di un nuovo episodio di 'Italia in 5 minuti' in cui, attraverso le indagini di **Ipsos Italia**, sono state raccolte alcune delle opinioni più diffuse tra gli italiani rispetto al tema della sanità pubblica. Cosa è emerso da questa indagine lo ha spiegato **Andrea Scavo, expert di Ipsos Italia**: "Gli italiani percepiscono quali siano le problematiche legate al Servizio sanitario nazionale (Ssn) e lo manifestano con chiarezza: le prestazioni offerte sono valutate negativamente dal 50 per cento della popolazione, positivamente solo dal 44 per cento. Tra gli over 60 si arriva al 54 per

cento di valutazioni negative, mentre solo per la GenZ il bilancio è positivo". Da un quadro generale piuttosto deludente emerge un'eccezione inerente all'opinione data sull'operato dei medici di famiglia, considerati un punto di riferimento imprescindibile: il 70 per cento si dichiara soddisfatto del proprio Mmg e il 38 per cento ne dà un giudizio ottimo.

## ► Una questione di fiducia

"L'indagine effettuata da Ipsos Italia conferma ancora una volta che il medico di medicina generale è la principale figura di riferimento per la salute dei cittadini - commenta **Silvestro Scotti**, segretario nazionale di Fimmg -. La fiducia riposta nel proprio medico supera mediamente di 26 punti

quella verso il Ssn, ancora più significativa è la trasversalità del dato dal Nord al Sud Italia e per tutte le fasce di età, reddito, livello scolastico".

"La presenza capillare sul territorio e la capacità di prendersi cura della persona e della famiglia sul lungo periodo in un rapporto di reciproca fiducia - conclude Scotti - sono gli elementi che fanno del medico di famiglia la vera base del sistema salute del nostro Paese. Questi risultati a nostro avviso rispondono a chi, nelle analisi delle fasi Covid, continuava ad assimilare il fallimento della medicina territoriale alla medicina di famiglia. È evidente che gli italiani non la pensano come loro e che la medicina territoriale non è la medicina di famiglia".

## UN'ISTANTANEA SUI COMPORAMENTI DEGLI ITALIANI

'Italia in 5 minuti' è una fotografia dei comportamenti più diffusi degli italiani, un progetto nato dalla partnership tra Podcastory e Ipsos, società leader in ambito di sondaggi di opinione, ricerche di mercato e consulenza strategica. Nell'ambito del progetto, Ipsos Italia produce e diffonde sondaggi che mirano ad approfondire diverse temati-

che di interesse sociale. Sulla base delle domande fornite, Podcastory raccoglie risposte come vox populi con l'obiettivo di creare dei contenuti utili alla produzione dei podcast che, una volta realizzati, vengono veicolati sulle principali piattaforme di *podcasting* per raggiungere il *target* di interesse e un più vasto bacino di utenti.

# Ssn, gli effetti della privatizzazione sulla qualità delle cure

Questo il tema di cui si è occupato un recente articolo pubblicato da The Lancet Public Health. Da qui prendono spunto alcune considerazioni su quanto la smilitarizzazione del sistema pubblico possa impattare sulla porzione di assistenza territoriale e sulla medicina generale

**Alessandro Chiari**

*Segretario generale Fismu Emilia-Romagna, Mmg in Reggio Emilia*

La sanità pubblica è in affanno in quasi tutti i Paesi europei e tra le soluzioni promosse, per uscire da questo empasse, avanza l'ipotesi di affidare porzioni di assistenza sanitaria ad imprese o società dell'ambito sanitario. Negli ultimi 40 anni, infatti, molti sistemi sanitari che una volta erano di proprietà o finanziati pubblicamente, nei Paesi ad alto reddito, si sono spostati verso la privatizzazione dei loro servizi, principalmente attraverso l'*outsourcing* al settore privato. Quest'aria di smilitarizzazione del sistema impatta certamente anche sulla porzione di assistenza territoriale e sulla medicina generale. L'obiettivo di tali scelte decisionali seguirebbe il teorema di migliorare la qualità dell'assistenza attraverso una maggiore concorrenza sul mercato insieme ai vantaggi di un settore privato più flessibile e incentrato sul paziente. Tutto ciò fa porre una serie di domande tra cui quanto la riduzione dei costi dell'assistenza sanitaria pubblica impatti sulla qualità delle cure. L'articolo di *The Lancet Public Health* "The effect of health-care privatisation on the quality of care" ([https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(24\)00003-3](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(24)00003-3)) parte pro-

prio da questa premessa per effettuare una revisione della letteratura su tale argomento.

Non è un caso, infatti, che molte di queste riforme, dove realizzate, siano state al centro di studi che si sono concentrati proprio sulla qualità delle cure ricevute dai pazienti. Purtroppo i risultati evidenziano che, cambiando la fornitura di assistenza sanitaria, si riduce la completezza dell'erogazione delle cure e che gli esiti, posti in nome di una di una maggior efficienza, mostrino un significativo peggioramento dell'assistenza erogata. In quest'ottica la privatizzazione ridurrebbe di fatto la qualità delle cure.

## ► Mmg e committenza

Pochissimi studi però si concentrano su aspetti dell'assistenza sanitaria oltre alle cure ospedaliere: la comunità, le cure primarie e ambulatoriali sono in gran parte omesse. Una pecca, visto che il medico di medicina generale in molti sistemi sanitari, da tempo, partecipa alla committenza delle cure territoriali, assumendosene la responsabilità. Tra gli effetti della privatizzazioni, gli studi esaminati mostrano anche come le modifiche alla legislazione cambino contemporanea-

mente l'impatto finanziario, i sistemi di pagamento e i processi di rimborso, con la perdita di una serie di servizi.

In generale si può quindi affermare che l'*outsourcing* non porti vantaggi o risultati di un certo rilievo, in quanto può ridurre i costi, ma il prezzo da pagare, in termini di qualità delle cure, è alto.

## ► Dubbi e perplessità

Dal canto nostro la medicina generale si muove in un sistema ad alta complessità, dove l'unica soluzione vantaggiosa per i Mmg, di una eventuale privatizzazione delle cure primarie, sarebbe l'abbattimento della burocrazia che ci è caduta addosso come un macigno con la pandemia. Potremmo così riappropriarci della clinica e dell'assistenza ai pazienti. Ma per fare questo, le aziende, dovrebbero assicurarci il massimo della collaborazione e della copertura. Se poi allarghiamo la prospettiva, le cose si complicano molto sia per il futuro dei Mmg sia per i nostri pazienti sempre più anziani e cronici.

Diceva Platone "Non conosco una via infallibile per il successo ma una per l'insuccesso sicuro: voler accontentare tutti".

# Medicina difensiva e timori di conseguenze medico legali in Mg

I rapporti tra medico e paziente sono molto cambiati negli ultimi anni, avendo fatto spazio a modalità di relazione che sfociano relativamente spesso in atteggiamenti non sempre conciliatori da ambo le parti. La Mg è ancora in parte preservata grazie ad alcune dinamiche professionali e umane che è importante conservare

Livia Tonti

**N**egli ultimi decenni i termini di “medicina difensiva” e “contenzioso” in ambito sanitario sono diventati una presenza ingombrante nel vocabolario della professione medica. Richiamano un certo tipo di rapporto tra medico e paziente in cui l’alleanza terapeutica, lo “stare dalla stessa parte” sono sostituiti da una posizione frontale che fa pensare a una contrapposizione o a una reciproca diffidenza. Quanto queste dinamiche riguardano anche il Mmg e in che modo possono essere contenute? Ne abbiamo parlato con il Prof. **Umberto Genovese**, Ordinario di Medicina legale e Coordinatore del Laboratorio di Responsabilità sanitaria presso l’Università degli studi di Milano.

**?** *Prof. Genovese, vuole ricordare quali sono le cause e i fini dell’approccio della cosiddetta “medicina difensiva”?*

La medicina difensiva nasce, come dice il termine stesso, con un atteggiamento difensivo da parte dei sanitari nei confronti di situazioni che li potrebbero vedere coinvolti in un contenzioso di carattere giuridico e assicurativo. In questo senso possiamo dire che si distingue in due forme principali. La prima, “positiva”, è quella in cui il sanitario pensa di tutelarsi

da un eventuale contenzioso prescrivendo accertamenti, consulenze, esami, che non sono dettati a prima vista dalle esigenze di cura e diagnosi del paziente. Esiste poi un’altra forma “negativa”, in cui il medico, o la struttura sanitaria, cerca di sottrarsi ad attività nei riguardi di un paziente che potrebbe rappresentare, magari per quanto riguarda la sua situazione patologica, un rischio per situazioni che li potrebbero coinvolgere dal punto di vista assicurativo e giudiziario.

**?** *Riguarda anche la medicina di famiglia?*

Sicuramente per quanto riguarda la Mg è una situazione, quella del ricorso alla medicina difensiva, che trova parecchie sponde, visto che, in maniera anche congrua, il Mmg non può che direzionare il paziente in indagini specialistiche e strumentali approfondite e quindi trasferire la problematica a livello ospedaliero. Certo è che poi anche nel suo caso, si può pensare che nei confronti di un paziente particolarmente insistente, di sintomatologie magari vaghe, possa fare ricorso alla medicina difensiva, la cui sintesi può essere così rappresentata dal ragionamento “Non si può escludere che”. Questa è una formula molto invidiosa, nel senso che l’approccio tec-

nico che viene richiesto a un medico è quello di direzionare l’attenzione su quello che è scientificamente più probabile, non su quello che potrebbe essere un’evenienza imprevedibile. A di là delle conseguenze negative che può portare da un punto di vista della spesa sanitaria, il rischio di questo atteggiamento è quello di far perdere l’abitudine al ragionamento clinico. C’è una grossa differenza tra la medicina difensiva e l’idoneo comportamento a finalità medico legale. L’attività medico legale è inserita in ogni tipo di attività sanitaria: dalla certificazione alla registrazione sul diario clinico, ma non fa parte del ragionamento medico legale quello di eseguire degli accertamenti, delle consulenze, quando non siano espressamente motivate dal particolare caso. D’altra parte va detto che il contenzioso che riguarda i Mmg è ancora contenuto, probabilmente grazie al rapporto con la persona. Per loro, più che la paura di carattere giudiziario esiste il timore per gli aspetti amministrativi. Certe volte proprio la paura di ripercussioni amministrative, soprattutto riguardo le possibilità di iperprescrizione, fa fare gli stessi errori in senso opposto, non effettuando prescrizioni che invece sarebbero necessarie. In pratica i medici rischiano sempre di muoversi su aspetti di timore, che li

condizionano al punto da perdere la focalizzazione sul paziente e spostarla su se stesso. Questo è umano, sia chiaro, ma deriva anche dal fatto di non essere coscienti di una propria autonomia e del fatto di poter motivare il percorso logico effettuato. C'è il concetto, ad esempio, che se uno segue le linee guida allora non è punibile, ma la legge Gelli dice ad esempio che tu ti puoi discostare dalla linea guida. E secondo me il senso dell'autonomia e della responsabilità di un medico risulta al massimo quando si discosta dalle linee guida in maniera motivata. A mio avviso, quello della motivazione è l'unico contrasto alla medicina difensiva e all'iperprescrizione. E su quello secondo me si vincono tutte le battaglie.

Io talvolta vedo che c'è una deriva, che chiamo deriva segretariale, cioè quella di deresponsabilizzarsi per la paura delle ripercussioni negative. Ma incidenti, abbiamo fatto una scelta pazzesca, cioè quella di curare le persone!

Noi non possiamo pensare di non avere dei grossi poteri: il mettere una mano dentro la pancia di una persona, il vedere un uomo, una donna nudi nelle loro intimità, è un potere pazzesco, le persone ci affidano il loro corpo, e non possiamo pensare che poi non ci chiedano una responsabilità superiore. La consapevolezza di questo è tutto.

Va detto anche che tante cose stanno giocando contro: la mancanza di considerazione, il fatto che un medico abbia uno stipendio irrisorio rispetto all'attività che fa. Oltre al fatto di essere fortemente in carenza di organico e talora senza supporti adeguati.

**?** *La medicina difensiva ha consentito un effettivo contenimento del contenzioso medico-legale?*

Mi piacerebbe veramente dire di no, ma sarebbe una risposta contraria alla mia onestà intellettuale.

Se non ci fosse una percezione da parte dei sanitari di un effetto positivo non sarebbe adottata. Né io posso dire che senza questa attività avremmo lo stesso numero di contenzioso o ne avremmo di meno, perché questo non lo si può sapere. Un dato però ce l'abbiamo ed è che il contenzioso medico legale è sempre in incremento.

**?** *Nella sua esperienza, quali conseguenze ha sia sul rapporto medico paziente che sulla salute degli assistiti?*

La prescrizione di accertamenti si può ripercuotere sui costi sanitari, ma in genere non negativamente sulla salute, sempre che queste attività non interferiscono con il processo diagnostico che dovrebbe essere seguito.

Per quanto riguarda il rapporto col paziente ci può essere la sensazione da parte di quest'ultimo di una forma di attenzione nei suoi confronti. E non ha gli strumenti per capire che è una forma di attenzione che non ha un fine medico sanitario, ma un'altro tipo di fine.

**?** *Quali sono le principali cause di contenzioso? Quanto conta l'errore medico e quanto altri fattori?*

Per la nostra esperienza, l'errore medico conta fundamentalmente quando produce dei danni, sennò non ha gli estremi per poter essere perseguito da un punto di vista giuridico. Oppure, per delusione delle aspettative del paziente e in quest'ultima una componente non trascurabile è da attribuire alla comunicazione da parte del medico.

**?** *Come si potrebbe contenere al massimo il rischio di errore in medicina?*

Ma guardi, c'è un'attività che secondo me non ha ancora dato completa-

mente i suoi frutti che è quella della gestione del rischio. Mentre negli ospedali esiste anche questa sensibilità legata alla prevenzione dell'errore, è più difficile pensare che questa venga attuata in maniera parcellare sul territorio. Probabilmente potrebbero essere utili dei momenti di formazione in cui vengono discussi gli errori che sono stati fatti e le ricadute, al fine di ridurne il rischio di fronte a situazioni simili. Una delle regole della gestione del rischio clinico è proprio quello di confrontarsi sugli errori, per esempio con gli audit.

**?** *Quanto gli aspetti umani, il rapporto da persona a persona, l'ascolto, l'empatia, possono influire sul rischio di contenzioso?*

Io credo che in questo momento la gran parte dei pazienti abbia bisogno di essere ascoltato. È una richiesta a gran voce. Nei casi che ho seguito di responsabilità professionale, esiste talvolta l'errore tecnico, ma il problema della comunicazione è sempre presente. Non c'è una volta in cui il paziente non venga a dire "ma non mi aveva spiegato, non ho avuto modo di parlare, non mi ha dato retta, non ho capito, non ho avuto tempo di far domande, è stato disattento quando parlavo".

A ciò si aggiunga che nel contempo si è passati dal declino del paternalismo medico alla pretesa del risultato da parte del paziente. Ciò detto, non si può neppure fare a meno di considerare l'evoluzione della Sanità (nella quale, ad esempio, non si parla più di "ospedali", ma di "aziende") e trascurare le "richieste" dei suoi "consumatori".

Diverso è in parte, come si diceva prima, il discorso per il Mmg, perché bene o male instaura un dialogo, anche nel tempo, e questa è un'esigenza fondamentale del cittadino che va preservata.

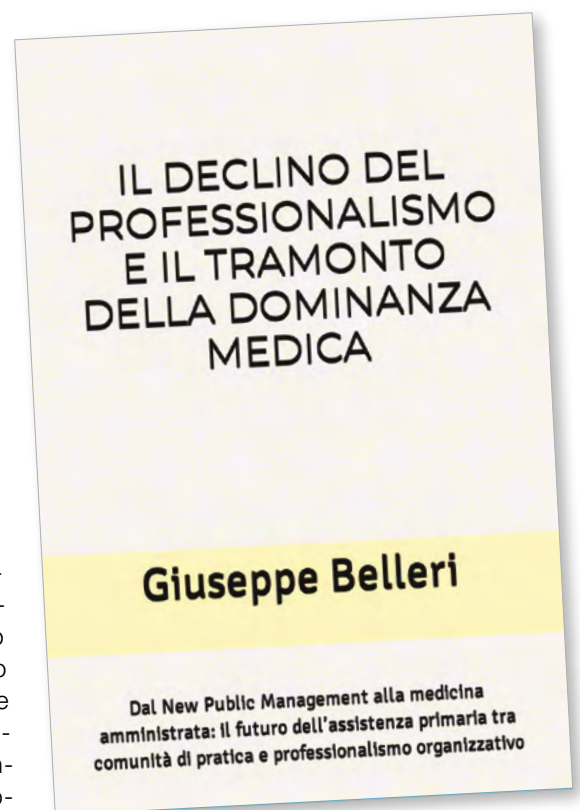
# Quale futuro per l'assistenza primaria?

A questa domanda cerca di dare una risposta Giuseppe Belleri, attraverso il saggio: "Il declino del professionalismo e il tramonto della dominanza medica". Il libro propone un'analisi del complesso scenario che investe i medici delle cure primarie in fase di incerta evoluzione verso un nuovo assetto istituzionale, organizzativo e professionale

// La vicenda attuale della Medicina Generale italiana - scrive **Giuseppe Belleri** Mmg in pensione e autore del blog <https://curprim.blogspot.com> presentando il suo saggio - può essere analizzata con lo schema del professionalismo, elaborato dal sociologo delle professioni sanitarie **Elliott Freidson** nel secolo scorso, che individua nella cosiddetta dominanza della medicina l'apogeo dell'egemonia sociale e culturale raggiunto dal medicina nella seconda metà del Novecento". Negli ultimi decenni del secolo "tale dominanza sarebbe stata progressivamente erosa dalla sinergia tra management, *marketing* sanitario e ingerenze burocratiche statali". "Con questa griglia interpretativa - precisa Belleri - si può leggere l'attuale condizione della Medicina Generale (MG): il declino della, peraltro debole, dominanza professionale sul territorio è stato precoce e si è manifestato su vari fronti lasciando una scia di malessere ed insoddisfazione. La MG ha perso il controllo sui clienti, sul mercato, sulle altre professioni e influenza sulle *policy*; ha conservato solo una limitata autonomia gestionale e il controllo sugli iscritti al Corso regionale di Formazione Specifica. In particolare a livello territoriale la relazione fiduciaria e alcune

scelte cliniche sarebbero messe in crisi dalla convergenza tra logiche aziendali, vincoli della medicina amministrata e cambiamenti socioculturali. Lo stato giuridico parasubordinato del medico convenzionato, un ibrido tra la libera professione di stampo liberale e il rapporto di subordinazione, ha ridimensionato l'autonomia professionale e la discrezionalità clinica, tratti tipici del professionalismo accentuandone il declino sul territorio a seguito dello *shock* pandemico. Le proposte 'terapeutiche' per risollevarle le sorti della MG sono due: il passaggio dal Corso regionale alla specializzazione universitaria e dalla Convenzione al rapporto di dipendenza per ricondurre i 70mila professionisti dell'assistenza primaria nei ranghi della PA".

"Il saggio - conclude l'autore - propone un'analisi di questo complesso scenario in fase di incerta evoluzione verso un nuovo assetto istituzionale, organizzativo e professionale, che cade in un quinquennio caratterizzato da un imponente ricambio generazionale e dalla ristrutturazione della rete sociosanitaria territoriale, promossa dal Pnrr ed attuata dal Dm77 del luglio 2022".



## IL DECLINO DEL PROFESSIONALISMO E IL TRAMONTO DELLA DOMINANZA MEDICA

*Dal New Public Management alla medicina amministrata: il futuro dell'assistenza primaria tra comunità di pratica e professionalismo organizzativo*

Editore: Independently published  
Copertina flessibile: 263 pagine  
ISBN-13: 979-8884419629  
Dimensioni: 15.24 x 1.52 x 22.86 cm  
12,95 €

# AGGIORNAMENTI



## ■ BIOTECNOLOGIE

*Nuovo approccio all'ipercolesterolemia familiare*

## ■ CARDIOLOGIA

*Microplastiche negli ateromi ed eventi cardiovascolari*

## ■ EPATOLOGIA

*Epidemiologia dell'epatite acuta in Italia*

## ■ NOVITÀ REGOLATORIE

*Nuovo aggiornamento Aifa dei farmaci innovativi*

## ■ PREVENZIONE

*Screening per fibrillazione atriale in Medicina generale*

## ■ BIOTECNOLOGIE

### Nuovo approccio all'ipercolesterolemia familiare

**D**opo l'editing genetico arriva quello epigenetico: la possibilità di modulare il livello di attivazione di un gene senza intervenire sulla sua sequenza. È un ambito di ricerca diventato molto attivo negli ultimi anni e ora un articolo su Nature propone la prima prova della sua efficacia a lungo termine nello spegnimento di un gene in vivo, in un organismo modello. A firmare il lavoro è l'équipe di **Angelo Lombardo**, responsabile del laboratorio di Regolazione epigenetica e modificazione mirata del genoma all'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-Tiget) di Milano e professore presso l'Università Vita-Salute San Raffaele (UniSR).

Il gene in questione si chiama PCSK9 ed è coinvolto nella regolazione dei livelli di colesterolo nel sangue. Alcune varianti mutate di questo gene causano l'ipercolesterolemia familiare: "in alcuni pazienti con la malattia, il gene è più attivo del normale e questo comporta una minor efficacia delle cellule del fegato nel 'catturare' il C-Ldl. La conseguenza è un innalzamento dei livelli di colesterolo nel sangue, a sua volta responsabile dell'aumento di rischio cardiovascolare", spiega Lombardo.

PCSK9 rappresenta un ottimo bersaglio per la nuovissima tecnolo-

gia di silenziamento epigenetico. Per capire di che cosa si tratta conviene partire dal concetto di epigenetica: un insieme di meccanismi che regola lo stato di espressione dei geni, cioè il fatto che siano accesi o spenti, senza intervenire sulla sequenza di Dna. Per esempio, può trattarsi dell'aggiunta o dell'eliminazione di particolari gruppi chimici alla molecola di Dna, tale da renderla più o meno accessibile al macchinario cellulare che dà il via al processo responsabile della sintesi di proteine. Per silenziamento epigenetico si intende quindi la possibilità di spegnere l'espressione di un gene bersaglio intervenendo proprio su questi meccanismi. "È una sorta di interruttore molecolare che impedisce la conversione dell'informazione contenuta nel gene bersaglio nella proteina corrispondente" chiarisce Lombardo.

L'approccio ha dato da subito ottimi risultati negli esperimenti in vitro, in linee cellulari, ma mancava ancora una prova in vivo: un tassello fondamentale per poter passare dal bancone di laboratorio al letto del paziente. Ed è esattamente questa la prova ottenuta dal gruppo di Lombardo per il gene PCSK9. Per prima cosa i ricercatori hanno sviluppato molecole (chiamate "editori") programmate per ricono-

scere e spegnere questo gene, aggiungendo particolari gruppi chimici alla sua sequenza. Il secondo passaggio è stato incapsulare gli editori in nanoparticelle lipidiche, analoghe a quelle utilizzate per i vaccini anti-Covid a base di mRNA, che sono state infine somministrate in modelli murini. "Abbiamo effettivamente confermato che nei modelli sperimentali trattati PCSK9 viene spento in modo stabile e a lungo termine" sottolinea **Martino Alfredo Cappelluti**.

Questo risultato positivo apre ora varie e interessanti prospettive, a partire dallo sviluppo di farmaci basati su silenziamento epigenetico per l'ipercolesterolemia, sia familiare sia acquisita, cioè non causata da mutazioni in singoli geni e decisamente più comune. "Rispetto ad altri trattamenti pur innovativi diretti contro PCSK9 - commenta Lombardo -, questo approccio potrebbe avere numerosi vantaggi, trattandosi di una terapia da effettuare una sola volta nella vita, che non modifica la sequenza del Dna (con tutti i rischi che questo potrebbe comportare) e con effetti potenzialmente reversibili. Inoltre, la dimostrazione di efficacia ottenuta costituisce una base molto solida per sviluppare strategie di silenziamento epigenetico dirette sempre al fegato per altre malattie, come l'epatite B, ma anche ad altri organi, come il sistema nervoso centrale".

• Cappelluti MA et al. Durable and efficient gene silencing in vivo by hit-and-run epigenome editing. *Nature* 2024; 627: 416-423. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07087-8>



■ **CARDIOLOGIA**

## Microplastiche negli ateromi ed eventi cardiovascolari

**S**ono numerosi ormai gli studi preclinici che additano le microplastiche e le nanoplastiche (Mnp) come un potenziale fattore di rischio per le malattie cardiovascolari. Al momento però mancano prove dirette che questo rischio si estenda agli esseri umani e per colmare questa lacuna un team di ricercatori ha condotto uno studio pubblicato di recente sul *New England Journal of Medicine*.

Si tratta di uno studio prospettico, multicentrico, osservazionale che ha coinvolto pazienti sottoposti a endoarteriectomia carotidea per malattia asintomatica dell'arteria carotidea. I campioni di placca carotidea asportata sono stati analizzati per la presenza di Mnp mediante l'uso di pirolisi-gascromatografia-spettrometria di massa, analisi degli isotopi stabili e microscopia elettronica. I biomarcatori infiammatori sono stati valutati con un test immunoassorbente legato a un enzima e un test immunostochimico. L'endpoint primario era un composito di infarto miocardico, ictus o morte per qualsiasi causa tra i pazienti che avevano evidenza di Mnp nella placca rispetto ai pazienti con placca che non mostravano evidenza di Mnp.

Nello studio sono stati arruolati un totale di 304 pazienti e 257 hanno completato un follow-up medio ( $\pm$ SD) di  $33.7 \pm 6.9$  mesi. Il polietilene

è stato rilevato nella placca dell'arteria carotide di 150 pazienti (58.4%), con un livello medio di  $21.7 \pm 24.5$  mcg per milligrammo di placca; 31 pazienti (12.1%) avevano anche quantità misurabili di polivinilcloruro, con un livello medio di  $5.2 \pm 2.4$  mcg per milligrammo di placca. La microscopia elettronica ha rivelato particelle estranee visibili e dai bordi frastagliati tra i macrofagi della placca e sparse nei detriti esterni. L'esame radiografico ha mostrato che alcune di queste particelle includevano cloro. I pazienti in cui sono stati rilevati Mnp all'interno dell'ateroma erano a rischio più elevato per un evento end-point primario rispetto a quelli in cui queste sostanze non sono state rilevate (rapporto di rischio 4.53;  $p < 0.001$ ). Questi dati, sottolineano gli autori nelle conclusioni dello studio, evidenziano che la presenza di Mnp nella placca carotidea ponevano questi pazienti a un livello di rischio composito più elevato di infarto miocardico, ictus o morte per qualsiasi causa a 34 mesi di follow-up rispetto a quelli in cui non sono stati rilevati Mnp.

► **L'intervista al professor Giuseppe Paolisso**

Abbiamo chiesto a **Giuseppe Paolisso**, Ordinario di Medicina Interna all'Università degli Studi della Cam-

pania "Luigi Vanvitelli" e coordinatore dello studio un commento sui dati pubblicati.

"Esistono già dati consolidati relativi al fatto che il nostro organismo è inquinato da micro e nanoplastiche e abbiamo studiato la loro presenza nelle placche presenti a livello carotideo in pazienti con stenosi significative. Oltre a confermare la presenza di micro e nanoplastiche abbiamo seguito questi pazienti per 36 mesi, osservando un aumento di almeno due volte del rischio di infarto e di ictus cerebrale, come anche un evidente incremento dei biomarcatori dell'infiammazione. L'unione delle due condizioni renderebbe le placche più fragili e maggiormente suscettibili a rottura con formazione di microemboli". Per quanto riguarda il "come" queste sostanze arrivano a inquinare l'organismo si è ancora nell'ambito delle ipotesi, tra cui una ha a che vedere con una possibile origine alimentare in caso di consumo di alimenti conservati nelle plastiche. Ma non si può escludere anche un'origine respiratoria con inalazione di microplastiche presenti nell'ambiente: sono infatti state riscontrate sostanze derivate da materiali impiegati nell'edilizia.

• *Marfella R, et al. Microplastics and Nanoplastics in Atheromas and Cardiovascular Events. N Engl J Med 2024; 390:900-910. DOI: 10.1056/NEJMoa2309822*



Attraverso il presente **QR-Code** è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Giuseppe Paolisso

## ■ EPATOLOGIA

### Epidemiologia dell'epatite acuta in Italia

**N**el 2023 sono aumentati leggermente i casi di epatite A, B ed E, mentre sono risultati in calo quelli di epatite C. Lo affermano i dati del bollettino del Sistema di Sorveglianza Seieva (Sistema Epidemiologico Integrato delle Epatiti Virali Acute) coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

Ecco i dati principali:

#### ► Epatite A

Nel 2023 sono stati notificati al Seieva 267 casi di epatite A, con trend in aumento rispetto all'anno precedente. Le Regioni che hanno registrato un numero maggiore di casi sono state nell'ordine: Lombardia (55), Toscana (43), Emilia-Romagna (29), Marche (28), Lazio (27). Le fasce d'età maggiormente colpite sono state quelle adulte: 35-54 (25.1%) e 25-34 anni (19.1%). I casi pediatrici sono stati 45, in lieve aumento rispetto all'anno precedente in cui erano stati 37. La maggioranza dei casi si è verificata in individui di sesso femminile (59%). I fattori di rischio più frequentemente riportati sono stati: consumo di molluschi crudi o poco cotti contaminati dal virus (35.5%), viaggi in zone endemiche (31.9%), rapporti sessuali fra uomini (24.6%) e consumo di frutti di bosco (17.4%).

#### ► Epatite B

Nel 2023 in Italia sono stati segnalati al Seieva 153 nuovi casi di epatite B acuta, in lieve aumento rispetto al 2022 in cui i casi erano stati 109. Le Regioni che hanno segnalato la maggior parte dei casi sono Emilia-Romagna (33 casi), Lombardia (31 casi) e Toscana (21 casi). I soggetti più colpiti sono quelli di età compresa fra i 35 e i 54 anni, il 46.4% dei casi rientrava in questa fascia d'età, e la fascia 55-64 anni (24.8%). L'età mediana è di 53 anni (range 17-89). Come negli anni passati si osserva una maggior percentuale di casi in soggetti di sesso maschile (78.4%). I fattori di rischio più frequentemente riportati sono l'esposizione a trattamenti di bellezza quali manicure, piercing e tatuaggi (38% dei casi), le cure odontoiatriche (28.7%) e i comportamenti sessuali a rischio (25.2%); l'esposizione nosocomiale (ospedalizzazione, intervento chirurgico, emodialisi o trasfusione di sangue) è riportata dal 19.9% dei casi.

#### ► Epatite C

Nel 2023 sono stati segnalati al Seieva 51 nuovi casi di epatite C acuta, 4 in meno di quelli registrati nel 2022. Le Regioni con il maggior numero di casi sono state Lombardia (33.3% dei casi), Lazio (25.5%) e Veneto (9.8%). Si osserva un mag-

gior numero di casi tra gli uomini (72.5% dei casi) e nella fascia d'età 35-54 (52.4%), in linea con le osservazioni degli anni precedenti. Il fattore di rischio di maggiore importanza è stato il ricorso a trattamenti estetici (manicure/pedicure, piercing e tatuaggi), riportato dal 40.4% dei casi, che ha superato per la prima volta negli ultimi anni l'esposizione nosocomiale (29.4%) che rappresentava negli anni scorsi il principale fattore di rischio. L'uso di droghe è stato registrato nel 27.1% del campione, il ricorso a trattamenti odontoiatrici nel 23.9%. Infine, l'esposizione sessuale (partner sessuali multipli o mancato uso del profilattico in corso di rapporti occasionali) si osserva in 16 soggetti fra quelli con età >15 anni.

#### ► Epatite E

Nel corso del 2023 sono stati segnalati 58 casi di epatite E, principalmente verificatisi nella regione Lazio (20.7% dei casi), Lombardia (17.2%), Emilia-Romagna (15.5%), Umbria (10.3%) e Abruzzo (10.3%). Dato che il numero di casi supera lievemente quello di casi con epatite acuta C, l'epatite E risulta essere stata nel 2023 la terza causa più frequente in Italia di epatite virale. In linea con quanto osservato negli anni precedenti l'infezione ha riguardato per lo più soggetti di sesso maschile (70.7%) e nel 96.5% dei casi con età >34 anni, 20 casi si sono verificati in soggetti anziani (età >64 anni). Quattro dei casi registrati avevano effettuato un viaggio in area endemica e in particolare in Costa d'Avorio, India, Malawi e Sudafrica, mentre 54 (93.1%) sono casi autoc-

toni. Per quanto riguarda i fattori di rischio, più della metà dei casi (53.1%) ha riferito di aver consumato carne di maiale cruda o poco cotta, il 10.2% dei soggetti ha invece riportato il consumo di carne di cinghiale cruda o poco cotta.

### ► Focus sull'epatite D: testare di più per curare meglio

Il virus dell'epatite Delta (Hdv) è un virus satellite che può coinfectare o sovrainfectare soggetti colpiti anche da Hbv. In Italia, la prevalenza di Hdv nei pazienti HBsAg positivi è stimata tra il 4.5% e il 13.0% e la sovrainfezione con Hdv causa una

più rapida progressione in cirrosi, un aumento significativo del rischio di sviluppare epatocarcinoma (Hcc), scompenso epatico, necessità di trapianto e un aumento della mortalità. Analizzando i dati provenienti dalla Sorveglianza Seieva, l'esecuzione del test per la rilevazione dell'Hdv tra i casi di epatite acuta nonA-nonE o sconosciuta è certamente insufficiente; infatti, la percentuale di casi testati rimane al di sotto del 50% durante tutto il periodo di osservazione (1991-2023). In generale, l'andamento della percentuale di testati è altalenante, con valori tra il 40% ed il 50% negli

anni '90, negli anni successivi diminuisce fino a sotto il 30% (indice di una minore attenzione verso la problematica), solo negli ultimi anni la proporzione di soggetti testati per IgM anti-Hdv è in crescita passando dal 35.4% nel 2019 al 48.8% nel 2023. Complessivamente, come atteso, nel periodo compreso fra il 1991 e il 2023, i soggetti HBsAg positivi (tra i casi di epatite acuta nonA-nonE) sono stati testati con maggiore frequenza rispetto a quelli negativi (42.9% vs 34.5%).

• Per consultare il bollettino completo: [www.epicentro.iss.it/epatite/dati-seieva](http://www.epicentro.iss.it/epatite/dati-seieva)

# Ascriptin

## protegge<sup>1</sup>

Prevenzione degli eventi atero-trombotici<sup>1</sup>



ACARPIA

Effetto tampone, in vivo, degli idrossidi di magnesio e alluminio, privi di effetti sistemici, sul pH del succo gastrico attorno a valori di 3-5, vicini al pK dell'acido acetilsalicilico, che permette:



**Protezione della mucosa gastrica dagli effetti irritanti e lesivi dell'acido acetilsalicilico<sup>1</sup>**



**Assorbimento di acido acetilsalicilico più rapido<sup>1</sup>**



### Indicazione<sup>1</sup>

- Antiaggregante piastrinico  
- Analgesico, antipiretico, antireumatico

### Posologia<sup>1</sup>

antiaggregante piastrinico:  
1 compressa o ½ compressa al giorno  
analgesico, antipiretico, antireumatico:  
1-2 compresse 2-4 volte al giorno



1. Ascriptin compresse: riassunto delle caratteristiche del prodotto

Classe A - RR; Prezzo: € 2,32. Confezione da 20 compresse divisibili.

Cod: ASC23ADV001 - RCP incluso  
Depositato presso AIFA in data 24/03/2023

## ■ NOVITÀ REGOLATORIE

### Nuovo aggiornamento Aifa dei farmaci innovativi

**L'**Aifa ha aggiornato l'elenco dei medicinali che, a giudizio della Commissione Tecnico-Scientifica, possiedono il requisito di innovatività terapeutica piena o condizionata.

Contestualmente vengono resi disponibili i report di valutazione per il riconoscimento dell'innovatività, per ciascuna indicazione terapeutica. L'elenco rappresenta i prodotti innovativi che devono essere resi immediatamente disponibili agli assistiti, anche senza il formale inserimento nei prontuari terapeutici ospedalieri regionali. Il riferimento all'inserimento in elenco è pubblicato in Gazzetta Ufficiale per ogni singola specialità in relazione all'indicazione in regime di rimborso Ssn. Tale elenco include anche il dettaglio dei prodotti che hanno accesso al fondo farmaci innovativi oncologici e non oncologici (art. 1, commi 402, 403 e 404, della legge 11 dicembre 2016, n. 232 e ss.mm.ii).

L'aggiornamento include i seguenti farmaci a cui è stato riconosciuto il requisito d'**innovatività terapeutica piena**:

- **Imcivree** (setmelanotide) indicato nel trattamento dell'obesità e il controllo della fame associati a sindrome di Bardet-Biedl (Bbs), geneticamente confermata negli adulti e nei bambini di età pari o

superiore ai 6 anni.

L'aggiornamento include i seguenti farmaci a cui è stato riconosciuto il requisito d'**innovatività terapeutica condizionata**:

- **Abecma** (idecabtagene vicleucel) indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia all'ultima terapia.

- **Cabometyx** (cabozantinib) indicato, in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma differenziato della tiroide (Dtc) localmente avanzato o metastatico, refrattario o non eleggibile allo iodio radioattivo (Rai) che sono progrediti durante o dopo una precedente terapia sistemica.

- **Forxiga** (dapagliflozin) indicato, negli adulti, per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica classe Nyha II-III con frazione d'eiezione compresa >40%.

- **Roctavian** (valoctocogene roxaparvovec) indicato per il trattamento dell'emofilia A grave (deficit congenito di fattore VIII) in pazienti adulti senza anamnesi di inibitori del fattore VIII e senza anticorpi ri-

levabili anti-virus adeno-associato del sierotipo 5 (Aav5).

È stato pubblicato anche il seguente report relativo ai medicinali che hanno ottenuto **esito negativo nella valutazione ai fini dell'innovatività**:

- **Koselugo** (selumetinib) indicato in monoterapia per il trattamento del neurofibroma plessiforme (Pn) inoperabile, sintomatico in pazienti pediatrici con neurofibromatosi di tipo 1 (Nf1) a partire dai 3 anni di età.

- **Imfinzi** (durvalumab) indicato, in associazione a gemcitabina e cisplatino, per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma delle vie biliari (Btc) non resecabile o metastatico.

- **Breyanzi** (lisocabtagene marelucel) indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare di grado 3B (Fl3b), dopo due o più linee di terapia sistemica.



■ PREVENZIONE

## Screening per fibrillazione atriale in Medicina generale

Secondo i risultati del progetto Affect-Eu le persone a rischio dovrebbero sottoporsi al test per la fibrillazione atriale ogni volta che si recano a una visita medica routinaria. La coordinatrice scientifica, la professoressa **Renate Schnabel** dell'Ospedale universitario di Amburgo-Eppendorf, in Germania, ha dichiarato: "Lo screening per la fibrillazione atriale può identificare la fibrillazione atriale non diagnosticata in modo che la condizione possa essere gestita secondo le linee guida, compreso l'avvio di farmaci anti-coagulanti per prevenire gli ictus. Affect-Eu ha concluso che lo screening opportunistico, in cui i gruppi a rischio vengono sottoposti a screening quando entrano in contatto con il sistema sanitario, oltre a prendere di mira i pazienti particolarmente a rischio, può essere un modo produttivo ed economicamente vantaggioso per implementare lo screening in tutta Europa".

La fibrillazione atriale è il disturbo del ritmo cardiaco più comune a livello globale e il controllo del ritmo cardiaco mediante l'impiego di dispositivi elettrocardiografici (Ecg) compatti e portatili a singola derivazione consentirebbe di far emergere il disturbo.

Il progetto quadriennale Affect-Eu, fi-

nanziato dall'Ue, ha riunito operatori sanitari, rappresentanti dei pazienti, enti pagatori e industria in un consorzio di 26 partner, tra cui la Società Europea di Cardiologia (Esc), per definire una strategia fattibile di screening della fibrillazione atriale per sistemi sanitari in tutta Europa, con l'obiettivo finale di prevenire successivi ictus e morte prematura.

La capacità dello screening della fibrillazione atriale di ridurre gli ictus è stata identificata dal consorzio in una metanalisi contemporanea su 35.836 partecipanti. Un ulteriore studio condotto dal consorzio in 11 paesi europei ha rilevato che non esistevano programmi di screening nazionali e che la maggior parte della fibrillazione atriale veniva rilevata nei pazienti con sintomi. Ma in un sondaggio condotto dal gruppo in 18 Paesi europei, i medici di famiglia hanno affermato che lo screening per la fibrillazione atriale era importante quasi quanto lo screening per i tumori comuni.

Una successiva analisi da parte dei membri del progetto ha dimostrato che lo screening comporta un risparmio dei costi legati all'ictus indipendentemente dal metodo (ad esempio opportunistico o mirato). I membri del progetto hanno poi sviluppato un calcolatore per l'ana-

lisi dell'impatto sul budget che può essere utilizzato dalle autorità di regolamentazione sanitaria e dai contribuenti per stimare l'impatto finanziario dell'implementazione di un programma di screening su un periodo di cinque anni.

Per quanto riguarda chi è ad elevato rischio di fibrillazione atriale o ictus e dovrebbe quindi essere sottoposto a screening, gli studi condotti dai membri del consorzio hanno identificato che i seguenti sono fattori di rischio: aumento dell'età, obesità, pressione alta e alti livelli ematici di frammento ammino-terminale del pro peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP), comunemente testato per diagnosticare l'insufficienza cardiaca.

Il responsabile del progetto Daniel Engler dell'ospedale universitario di Amburgo-Eppendorf, in Germania, ha affermato: "Le persone con fibrillazione atriale hanno maggiori probabilità di essere gravemente disabili o di morire per ictus o insufficienza cardiaca rispetto a quelle senza fibrillazione atriale rendendo la prevenzione un imperativo per ridurre la morbilità e mantenere un'elevata qualità della vita. Affect-Eu ha aperto la strada a programmi di screening della fibrillazione atriale ben implementati per aumentare il numero di nuove diagnosi, portando a cure aderenti alle linee guida, riducendo così il rischio di ictus e il carico della malattia da fibrillazione atriale".

E.T.

Bibliografia disponibile a richiesta

# Caso clinico: diabete correlato a fibrosi cistica (CFRD)

Il CFRD è riconosciuto come una forma di diabete di tipo 3c (pancreatogeno) ma è spesso considerato un'entità clinica distinta, poiché mostra caratteristiche sia del diabete di tipo 1 (T1D) che del diabete di tipo 2 (T2D), che si verificano nel contesto di insufficienza pancreatica, disfunzione multiorgano, infezione cronica, malassorbimento, malnutrizione e vari gradi di resistenza all'insulina

**Arcangelo Minei**

*Specialista in Endocrinologia - Taranto*

La fibrosi cistica (FC) è una patologia multiorgano, che coinvolge in modo diverso in termini di severità ed espressione ogni singolo apparato. La sua diagnosi precoce permette un trattamento mirato ed una migliore qualità di vita a lungo termine.

Il diabete associato a FC (CFRD: *Cystic Fibrosis Related Diabetes*) si presenta di solito in età adolescenziale (7% dei pazienti in età 11-17 anni). Tipicamente ricorre in assenza di obesità, è associato ad una prognosi peggiore. Presenta caratteristiche cliniche e patologiche simili con il DM1 e 2. Entrambi i tipi di diabete mostrano evidenza di un forte controllo genetico. Il diabete correlato alla fibrosi cistica (CFRD) è una comorbidità sempre più comune e devastante. Dato che un numero sempre maggiore di individui affetti da FC vive più a lungo, la prevalenza del diabete correlato alla fibrosi cistica è aumentata drasticamente, colpendo circa il 35% degli adulti affetti da FC<sup>1</sup>.

Il CFRD è riconosciuto come una forma di diabete di tipo 3c (pancreatogeno) ma è spesso considerato un'entità clinica distinta,<sup>2,3</sup> poiché

mostra caratteristiche sia del diabete di tipo 1 (T1D) che del diabete di tipo 2 (T2D) che si verificano nel contesto di insufficienza pancreatica, disfunzione multiorgano, infezione cronica, malassorbimento, malnutrizione e vari gradi di resistenza all'insulina<sup>4,5</sup>.

## CASO CLINICO

Si descrive di seguito il caso di P.F, maschio di **48 anni** affetto da FC seguito, longitudinalmente, da Istituto Pediatrico presso cui è stato sempre in carico. Ultimo controllo ottobre 2023 con andamento respiratorio stabile. OGTT con evidenza di intolleranza glucidica. Non ha praticato controlli glicemici a domicilio. Negativa poliuria/polidipsia. Esame obiettivo all'ingresso in Istituto. Peso 59,3 Kg, altezza 174 cm, BMI 19,5, TC 36.3°, FC 78 bpm, FR 16 apm, PA 110/70, SAO2 96%. Condizioni generali buone. Cifosi nota. Idratazione muco-cutanea nella norma. Al torace respiro diffusamente ipotrasmesso, alcuni rantoli crepitanti diffusi con prevalenza alle basi bilateralmente. Attività cardiaca valida e ritmica, pause libere. Addome trattabi-

le in toto, non dolente né dolorabile alla palpazione superficiale e profonda, ernia ombelicale riducibile nota; non organomegalie palpabili. Esami ematici: emocromo in asse, CK 289 U/L (in riduzione rispetto al precedente controllo); GGT in riduzione, ALP stabile. Prove di funzionalità respiratoria: FVC: 2880 mL (65%<sub>9</sub>); FEV1 970 mL (27%+6%); IT 43%; MEF25 180 mL (9%). In merito al controllo glicemico si contatta consulente diabetologo che per HbA1c in lieve aumento e della lieve iperglicemia a digiuno indica esecuzione di monitoraggio glicemico con diario. Si consegna glucometro e ausili diabetologici per rilievo domiciliare dei valori glicemici. Non viene prescritta terapia specifica per diabete.

## ► Considerazioni

La FC è tra le più frequenti patologie genetiche. A norma di legge (art. 1 della Legge 548/93 "Disposizioni per la prevenzione e cura della fibrosi cistica"), è considerata "malattia di alto interesse sociale" che impegna la collettività (art. 2 della Legge citata) ad "agevolare l'inserimento sociale, scolastico, lavorativo e sportivo" dei pazienti che ne sono affetti (Inps).

Presuppone di necessità la presa in carico globale del paziente presso centri di riferimento di alta specializzazione. Ancora non è possibile prevedere, su adeguate basi scientifiche, l'andamento individuale della malattia né tanto meno la durata della vita.

I pazienti affetti da fibrosi cistica anche in stadi non gravi della malattia devono sottoporsi quotidianamente ad un programma terapeutico particolarmente impegnativo che coinvolge, specie nei minori, anche la famiglia del paziente:

- **terapia con aerosol;**
- **ripetuti lavaggi nasali;**
- **fisioterapia respiratoria** (da 1 a 4 volte al giorno);
- **terapia antibiotica** finalizzata di volta in volta alla eradicazione della prima infezione, alla profilassi delle riacutizzazioni in colonizzati cronici e alla terapia delle riacutizzazioni;
- **terapia nutrizionale:** nei ragazzi con fibrosi cistica il fabbisogno energetico è maggiore a causa delle infezioni polmonari e del diminuito assorbimento intestinale anche in presenza di un'adeguata assunzione di enzimi pancreatici. La dieta deve essere ipercalorica (mediamente pari al 120-150% dei livelli normalmente raccomandati per soggetti di pari sesso ed età), iperlipidica (è auspicabile che il 40% delle calorie totali derivi dai lipidi), ed iperproteica (2-3 g/kg/die). La quota dei glucidi deve favorire l'apporto di amidi con una percentuale di zuccheri a rapido assorbimento non superiore al 10%. Occorre inoltre garantire un adeguato apporto di sali minerali e in particolare di sodio, specialmente nella stagione calda o in corso di gastroenterite, di vitamine liposolubili e nei soggetti che abbiano avuto resezioni intestinali estese, di vitamina B12;
- **sostituzione di enzimi pancreatici:** i pazienti con fibrosi cistica con

insufficienza pancreatica devono assumere, ogni volta che mangiano, gli enzimi pancreatici sostitutivi;

- **terapia antinfiammatoria:** *corticosteroidi e ibuprofene* (utili specie nel trattamento dell'aspergilloso broncopolmonare allergica).

### ► Conclusioni

Le migliorate possibilità terapeutiche hanno permesso ai pazienti affetti da FC una sopravvivenza maggiore, ben oltre i 40 anni come il caso clinico dimostra. È naturale che questo comporti una maggiore incidenza delle complicanze e, nell'ambito delle stesse, problematiche inerenti sia alla diagnosi che alla terapia. Il CFRD rappresenta una delle complicanze extrapolmonari più incidenti. Ed è fondamentale una diagnosi precoce per rallentare il declino polmonare e permettere un miglioramento della crescita. L'incidenza di CFRD aumenta con l'età dei pazienti potendo arrivare al 50% nei pazienti con età  $\geq 30$  anni. L'autodigestione, la formazione di cisti e la fibrosi progressiva del pancreas determinata dalla elevata viscosità delle secrezioni pancreatiche alla fine provoca una diminuzione della massa cellulare delle isole distruggendo le cellule endocrine beta, alfa e pancreatiche secernenti polipeptidi. Sia l'insufficienza di insulina che quella di glucagone si verificano come risultato della distruzione totale delle isole. La perdita prematura della funzione esocrina è un fattore di rischio maggiore per lo sviluppo della CFRD<sup>13-16</sup>. La maggior parte dei pazienti affetti da CFRD sono asintomatici. Sintomi quali *poliuria* e *polidipsia* non sono sintomi caratteristici come nelle altre forme di diabete. La perdita di peso o il mancato recupero del peso nonostante una alimenta-

zione adeguata potrebbero rappresentare un sintomo atipico. Per tale motivo la diagnosi di CFRD può presentare problemi.

Le linee guida pubblicate dalla *Cystic Fibrosis Foundation* e dall'*American Diabetes Association* raccomandano il test di tolleranza al glucosio orale di 75 grammi in 2 ore (o 1.75 g di glucosio/kg per individui di peso corporeo inferiore a 42 kg) come unico test di screening affidabile per la diagnosi di CFRD. Lo screening annuale per la CFRD dovrebbe iniziare entro i dieci anni di età in tutti gli individui affetti da fibrosi cistica<sup>17</sup>.

I criteri standard dell'ADA (*American Diabetes Association*) vengono utilizzati per fare la diagnosi di CFRD. In uno stato di malattia acuta, un livello di glucosio plasmatico postprandiale a 2 ore maggiore o uguale a 200 mg/dl o un livello di glucosio plasmatico a digiuno maggiore o uguale a 126 mg/dl che persiste in giorni successivi sono diagnostici<sup>13,2</sup>. Ulteriori metodi di screening come il test del glucosio nelle urine, le misurazioni casuali del glucosio plasmatico, il test della fruttosamina e il monitoraggio dei livelli di emoglobina A1c non sono raccomandati a causa della loro bassa sensibilità<sup>2</sup>. I livelli di emoglobina A1c possono apparire falsamente bassi nei soggetti affetti da fibrosi cistica. *L'infiammazione cronica può provocare un ciclo di vita dei globuli rossi più breve con conseguente livello di emoglobina A1c falsamente normale*. I livelli di emoglobina A1c non sono sufficientemente sensibili per lo screening della CFRD, tuttavia, può essere uno strumento utile per misurare la risposta al trattamento nella CFRD. È da tempo noto che CFRD se non adeguatamente corretto ha un impatto negativo rilevante sullo stato nutrizionale e sull'evol-

luzione della broncopneumopatia. Nei riguardi della broncopneumopatia si sa che l'iperglicemia sostiene le infezioni croniche e le riacutizzazioni polmonari. Una nota positiva è il fatto che, secondo studi ormai acquisiti, le complicanze microvascolari (nefropatia e retinopatia) e macrovascolari (arteriosclerosi) sono meno comuni in CFRD rispetto ad altri tipi di diabete mellito. Esistono, infatti, fattori intrinseci alla malattia di base protettivi nei confronti dei danni da arteriosclerosi: la perdita di sali che impedisce quasi completamente la comparsa di ipertensione e il non ottimale assorbimento dei grassi che mantiene usualmente un profilo lipidico normale anche in età più avanzata<sup>20</sup>. La terapia della CFRD pone problemi altrettanto importanti. Le linee guida raccomandano di trattare questa forma di diabete con la terapia insulinica. Studi emergenti stanno documentando l'efficacia della terapia antidiabetica orale come alternativa alla terapia iniettiva. I risultati finora ottenuti sono scarsi e discordanti.

La CFRD è caratterizzata da quadri clinici progressivi a partire da una condizione di alterata tolleranza al glucosio (IG), rappresentata da glicemia normale a digiuno ma elevata dopo carico alimentare, fino al quadro conclamato di diabete mellito, con elevati valori di glicemia anche a digiuno e perdita di glucosio nelle urine (glicosuria). Le più recenti linee guida internazionali per definire i criteri di trattamento di CFRD risalgono al 2011 e considerano la terapia insulinica come la terapia di elezione. In un recente lavoro ricercatori e clinici di tre università del Texas negli USA hanno voluto riconsiderare la questione, alla luce di esperienze cliniche pubblicate, per discutere nuovamente la possibilità di trovare terapie che

siano alternative all'insulina<sup>19</sup>.

L'attenzione degli autori si sofferma soprattutto sugli studi effettuati, anche in epoca non recente, sul possibile uso dell'ormone di GLP-1 (*glucagon like peptide, peptide similar glucagone*). Oggi il GLP-1 è disponibile sotto forma di preparazioni che prevedono, naturalmente in base al quadro clinico, anche una sola somministrazione settimanale per via sottocutanea, e questo potrebbe essere più tollerabile dell'insulina quotidiana da parte del soggetto con FC. Ma andrebbe attentamente valutato in pazienti che spesso hanno esigenze cliniche e dietetiche differenti da quelle proprie di altri tipi di diabete. Per esempio, l'ormone GLP-1 riduce il senso di appetito in quanto rallenta la velocità di svuotamento dello stomaco: in genere questo porta a un contenimento del peso corporeo, che è obiettivo utile da raggiungere nel diabete tipo 1 e 2, ma non condivisibile nella maggior parte dei pazienti FC.

L'insulina continua a essere indicata come terapia di scelta. Non ci sono indicazioni agli antidiabetici orali. La terapia insulinica è assolutamente necessaria nel CFRD ed è attualmente considerata utile, anche se non esistono ancora evidenze cliniche sufficienti, anche nello stadio più precoce di IGT. Lo schema insulinico, comunque deciso in collaborazione con lo specialista diabetologo, può consistere in una somministrazione di una sola insulina basale, che è in grado di innalzare uniformemente in tutta la giornata la quota di insulina circolante oppure in una terapia insulinica multigiornaliera con l'aggiunta di insulina prepasto (*terapia insulinica basal bolus*).

Non sono assolutamente indicate nella CFRD le restrizioni dietetiche consigliate per le altre forme di diabete. Molti sono i punti che restano non

del tutto chiariti anche se sembra ormai certo che il trattamento sostitutivo insulinico deve essere sempre più attento e precoce per evitare le conseguenze negative sulla patologia di base. Ai nuovi farmaci con azione diretta sulla CFTR potrebbero essere legate le speranze future per la prevenzione della lesione pancreatica e quindi anche del diabete associato a FC. Si spera che nel prossimo futuro siano testate ed approvate nuove strategie terapeutiche che riducano il sovraccarico terapeutico dei pazienti con CFRD.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2016 Annual Data Report. Cystic Fibrosis Foundation. <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2016-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> Accessed April 10, 2018
2. Moran A, et al. *Diabetes Care* 2010; 33(12): 2697-2708.
3. Gudipaty L, Rickels MR. Pancreatogenic (Type 3c) Diabetes. The Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base. <https://doi.org/10.3998/panc.2015.35>
4. O'Riordan SM, et al. *Pediatr Diabetes* 2008;9 (4 Pt 1): 338-344.
5. Couce M, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(3):1267-1272.
6. Edlund A, et al. *BMC Med* 2014;12:87.
7. Ntimbane T, et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016;310(3):E200-E212.
8. Edlund A, et al. *Sci Rep* 2017;7(1):90.
9. Huang WQ, et al. *Endocrinology* 2017; 158(10):3188-3199.
10. Iannucci A, et al. *Hum Pathol* 1984;15(3):278-284.
11. Yi Y, et al. *Endocrinology* 2016;157(5):1852-18
12. Soave D, et al. *Diabetes* 2014;63(6):2114-2119.
13. Moheet A, et al. *Pediatr Pulmonol* 2017 Nov;52(S48):S37-S43.
14. Yoon JC. *J Endocr Soc* 2017 Nov 01;1(11):1386-1400. [PMC free article]
15. Olivier AK, et al. *J Clin Invest* 2012 Oct;122(10):3755-68. [PMC free article]
16. Löhr M, et al. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1989;414(2):179-85.
17. Moran A, et al. *Pediatr Diabetes* 2018 Oct;19 Suppl 27:64-74.
18. Moran A, et al. *Diabetes Care* 2010 Dec;33(12):2697-708. [PMC free article]
19. Leonardo Pozo, Fatimah Bello, Yamely Mendez, Salim Surani Cystic fibrosis-related diabetes: The unmet need *World J Diabetes* 2020 June 15; 11(6): 213-217
20. Skolnik K, et al. *J Cystic Fibros* 2016; 15:e70-e71



# La terapia dietetico-nutrizionale nella malattia renale cronica

Quando correttamente indicate e applicate le diete ipoproteiche contribuiscono, insieme alla terapia farmacologica, a ritardare l'inizio della dialisi, a ridurre segni e sintomi dell'insufficienza renale e a mantenere lo stato di nutrizione

**Adamasco Cupisti**

*Professore Ordinario di Nefrologia, Università di Pisa, Società Italiana di Nefrologia*

La malattia renale cronica (chronic kidney disease, CKD) interessa in Italia il 7-8% della popolazione generale. Una corretta dieta e stile di vita, ed una opportuna terapia farmacologica rappresentano fattori importanti per la sua prevenzione e trattamento (Bellizzi, 2016). Fin dal XIX secolo era stato intuito che la sindrome uremica fosse causata dalla ritenzione di molecole e tossine derivanti dal catabolismo delle proteine. Fu però solo dal 1964, con la pubblicazione da parte di Sergio Giovannetti e Quirino Maggiore di un articolo sulla prestigiosa rivista *The Lancet*, che la dieta ipoproteica cominciò ad assumere il ruolo di vera e propria terapia dell'uremia cronica. Nonostante il successivo avvento della dialisi, ancora oggi la terapia nutrizionale, sebbene con sfumature diverse, ha un ruolo centrale e in alcuni casi insostituibile nel trattamento conservativo della CKD. Nelle fasi precoci di malattia può contribuire a rallentarne la progressione, mentre nelle fasi più avanzate può prevenire e/o correggere segni e sintomi uremici e ritardare l'inizio della dialisi. La terapia dietetica è essenziale anche nella prevenzione e nel trattamento della malnutrizione, degli squilibri idro-elettrolitici e acido-base, e delle alterazioni del metabolismo minerale

(Kalantar-Zadeh, 2017).

Nel 2020 sono state pubblicate le Linee guida NKF-KDOQI per la nutrizione nella CKD (Ikizer, 2020). Per i pazienti non diabetici clinicamente stabili con CKD in stadio 3-5 non in dialisi, si raccomanda un apporto proteico di 0.55-0.60 g/kg/d o una dieta fortemente ipoproteica 0.28-0.43 g/kg/d integrata con aminoacidi essenziali e cheto analoghi (grado 1A). Lo stesso livello di raccomandazione non è stato raggiunto per i pazienti diabetici con CKD, per i quali si suggerisce una restrizione proteica meno spinta (0.6-0.8 g/kg/d).

L'apporto energetico, da sempre considerato di 30-35 Kcal/kg/d, è stato rivisto abbassando il valore minimo a 25 Kcal/kg/d che meglio si adatta alla odierna popolazione di pazienti con CKD, sempre più anziana, comorbida e sedentaria (Ikizer, 2020). La terapia nutrizionale contribuisce ad un miglior controllo idro-elettrolitico e acido-base, dell'ipertensione arteriosa, della dislipidemia, e una riduzione della proteinuria e dell'infiammazione. Nella insufficienza renale cronica, la terapia nutrizionale deve essere considerata alla stregua di un trattamento farmacologico e descritta con le stesse categorie dei farmaci: tipo di dieta, meccanismo d'azione, effetti favorevoli attesi, indicazioni, con-

troindicazioni, reazioni avverse, etc. (Cupisti, 2020). Dato che l'apporto raccomandato di proteine (Recommended Dietary Allowances, RDA) per la popolazione generale è 0.8 g/kg/die di proteine, per dieta ipoproteica (low protein diet, LPD) si intende un apporto proteico <0.8 g/kg/d.

## ► Le diete ipoproteiche

Sebbene diversi tipi di LPD siano possibili nella pratica clinica, le seguenti combinazioni sono le più frequentemente riportate nella letteratura medica, almeno nei paesi occidentali. Di seguito riportiamo i modelli più seguiti in Italia (D'Alessandro, 2016).

- La **LPD standard** apporta 0.6 g/kg/die di proteine, di cui almeno il 60% ad alto valore biologico, come uova, pesce e carne. Il fabbisogno energetico è garantito dai carboidrati (55-60% dell'apporto energetico totale) e lipidi (30-35% dell'apporto energetico totale). Limitando gli alimenti ricchi di proteine e fosforo (come latticini e alimenti trasformati o con conservanti), la dieta è anche povera di fosforo (600-800 mg/giorno) e di sodio (2-3 g/giorno, corrispondenti a 5-6 grammi di sale da cucina) e calcio. Nel contempo, aumentando l'assunzione di cibi di origine vegetale, integrali, freschi o po-

co lavorati (frutta e verdura fresca, cereali e granaglie) questa dieta ha i benefici additivi descritti in precedenza anche per l'elevato apporto di fibre e alcali. Combinare un basso apporto proteico con un apporto energetico da normale ad elevato può essere più semplice con l'uso di prodotti artificiali aproteici, che rappresentano la fonte energetica principale e ideale per il nefropatico. Questi prodotti includono pasta, tagliatelle, pane, biscotti, farina, minestre e dolci precotti, costituiti da carboidrati, pressoché privi di proteine e fosforo e con basso contenuto di sale. Sono dispensati dalla Regione come alimenti a fini dietetici speciali.

- La **LPD vegana** con proteine complementari fornisce 0.7 g/kg di peso corporeo di proteine. È un'opzione quando non sono disponibili o accettati i prodotti aproteici. Il punto cruciale è coprire il fabbisogno di aminoacidi essenziali in presenza di un apporto proteico inferiore alla RDA. Per raggiungere questo obiettivo la dieta si basa su combinazioni di cereali e legumi per completare l'apporto degli amminoacidi essenziali. Nel complesso, infatti, cereali e legumi sono rispettivamente poveri di lisina e metionina; tuttavia, poiché i cereali sono ricchi di metionina mentre la lisina è ben rappresentata nei legumi, le miscele di cereali e legumi sono complementari e adeguate dal punto di vista nutrizionale.

Nel caso però di una LPD vegana con proteine non selezionate, si ricorre alla integrazione di aminoacidi essenziali e/o chetoacidi (Ketosteril®), nella misura di 1 cp ogni 10 kg di peso corporeo. I chetoacidi sono aminoacidi senza il gruppo aminico, che viene rimpiazzato da un atomo di calcio: nell'uomo è possibile la loro transaminazione al corrispondente aminoacido. In questo modo si riduce ulteriormente la sintesi (e la ri-

tenzione) di urea grazie al diverso destino del gruppo aminico. Questa dieta prevede esclusivamente alimenti di origine vegetale (frutta, verdura, zuccheri, amidi come pasta e pane, couscous, polenta e legumi) integrati con aminoacidi e chetoacidi per garantire l'apporto di aminoacidi essenziali. Di solito sono consentiti da uno a tre pasti a settimana senza restrizioni, per favorire l'aderenza del paziente nel lungo periodo.

- La **dieta a bassissimo contenuto proteico** (*very low protein diet*, VLPD) apporta 0.3-0.4 g/kg/die di proteine, esclusivamente vegetali e non selezionate, e per questo viene obbligatoriamente integrata con miscela di aminoacidi essenziali e chetoacidi (Ketosteril®, 1 compressa ogni 5 kg di peso corporeo). Questo regime dietetico richiede grande motivazione e impegno da parte dei pazienti e dei care-giver, ed è solitamente limitato a pazienti selezionati con CKD molto avanzata e con elevata aderenza alle restrizioni dietetiche.

#### ► Obiettivi terapeutici

Le LPD funzionano perché riducono la produzione di prodotti di scarto derivati dalle proteine (animali in particolare) ed eliminati per via renale, con conseguente minore ritenzione di tossine uremiche, di fosforo, di sale e di acidi fissi. A parità di quantità, le proteine vegetali hanno effetti favorevoli sull'emodinamica glomerulare e sulla proteinuria, generano un minore carico acido e apportano un fosfato meno biodisponibile; inoltre l'elevato apporto di carboidrati complessi e fibre contribuisce a stabilire un favorevole equilibrio del microbiota intestinale, favorendo specie batteriche benefiche con predominanza del metabolismo saccarolitico.

I principali obiettivi delle LPD sono descritti in *tabella 1*:

TABELLA 1

#### Principali obiettivi delle LPD

- a. allontanamento nel tempo dell'inizio della terapia sostitutiva renale (dialisi, trapianto)
- b. prevenzione e trattamento di segni e sintomi dell'insufficienza renale
- c. prevenzione nella malnutrizione
- d. coadiuvante nella gestione farmacologica di proteinuria, ipertensione arteriosa, dislipidemia, metabolismo calcio-fosforo.

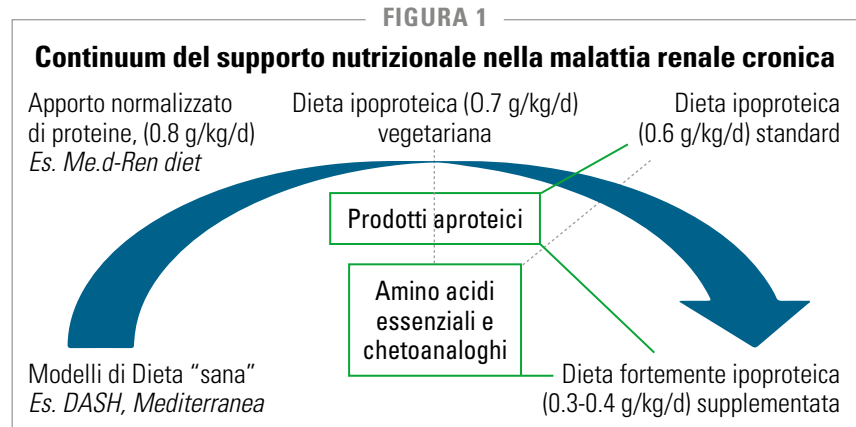
Allontanare nel tempo l'inizio della terapia sostitutiva renale è un obiettivo primario delle LPD, che si può ottenere attraverso due modi. Nel lungo periodo, la riduzione dell'iperfiltrazione del singolo nefrone e della proteinuria può rallentare il declino della funzione renale residua. Nel breve periodo le LPD migliorano l'assetto metabolico, e mantengono lo stato nutrizionale permettendo così di posticipare la dialisi, a parità di funzione renale residua, perché si previene l'insorgenza di sintomatologia uremica.

Questi benefici non sono necessariamente mediati dall'effetto della restrizione proteica, ma anche dalla riduzione del carico di sodio, fosforo e di acidi che caratterizzano il carico di proteine animali e di alimenti ultraprocesati. Invece, consumando più alimenti vegetali, la LPD fornisce un maggiore apporto di fibre, componenti bioattivi, vitamine, antiossidanti e un maggior carico di alcali. Ciò può avere implicazioni nel controllo della pressione sanguigna e nella gestione dei disturbi metabolici come l'iperfosfatemia, l'iperkaliemia, l'acidosi metabolica e la dislipidemia. Inoltre, nei pazienti con CKD avanzata, un apporto elevato di fibre derivante da cibi vegetali è associato a una minore concentrazione di tossine uremiche derivanti dal microbiota intestinale, come il p-cresil solfato e l'indoxyl solfato.

► **Controindicazioni ed effetti indesiderati**

Come per le terapie farmacologiche, anche per la LPD si riconoscono controindicazioni assolute o relative. Le malattie acute gravi o condizioni di stress si caratterizzano per ipercatabolismo proteico, aumentano la richiesta proteica e rappresentano per questo una controindicazione assoluta alla LPD. Infatti, elevati livelli circolanti di citochine e molecole proinfiammatorie aumentano il catabolismo proteico per far fronte all'evento acuto. In questi contesti, un basso apporto proteico può attenuare la risposta allo stress e aumentare la perdita di massa magra. Anche i disturbi del comportamento alimentare o uno stato conclamato di malnutrizione sono considerate controindicazioni assolute alla LPD. Nelle cure di fine vita, l'avvio di una dieta ipoproteica è considerato inutile, a meno che non sia finalizzato al controllo dei sintomi.

Tra le controindicazioni relative possono rientrare la maggior parte delle cosiddette barriere, come quelle economiche, culturali, o la mancanza di supporto familiare o sociale, all'implementazione della LPD, oppure disturbi psichiatrici, diabete scarsamente controllato, trattamento cronico con steroidi, malattie gastrointestinali croniche, inclusi disturbi della masticazione e breve aspettativa di vita. Quando presenti, queste condizioni devono essere valutate e, laddove possibile, corrette prima di intraprendere una LPD. Gli effetti indesiderati comprendono la perdita di peso, di massa grassa, a causa di un inadeguato apporto energetico; perdita di massa magra a causa di un inadeguato apporto proteico ed energetico; depressione, problemi relazionali, disagio psicologico, eccessiva restrizione proteica o mancata restrizione proteica.



La perdita di peso indesiderata è una delle preoccupazioni più importanti nei pazienti in trattamento con LPD. La riduzione del peso corporeo, quando non attribuita a disidratazione, è espressione di un apporto energetico inadeguato che è invariabilmente associato ad un aumento del fabbisogno di azoto; questo impedisce il mantenimento del bilancio azotato neutro o positivo che dovrebbe caratterizzare una LPD ben condotta. La perdita di massa magra può verificarsi sia quando l'apporto proteico e aminoacidico è inadeguato, sia quando l'apporto proteico è adeguato ma l'apporto energetico è insufficiente. È importante sottolineare che la perdita di massa magra può derivare anche da inattività fisica o stile di vita sedentario. Comunque, i dati della letteratura confermano che una LPD, correttamente prescritta e applicata non comporta malnutrizione, anzi permette un migliore compenso metabolico e clinico della CKD. Il punto centrale per ottenere gli effetti attesi e nello stesso tempo la sicurezza nutrizionale di una LPD è impiegare un **approccio graduale** con stretto follow-up e personalizzazione dei piani dietetici. Modelli di sana alimentazione, come la dieta mediterranea o la DASH, sono utili nelle fasi iniziali o per finalità di prevenzione della CKD. Poi una normalizzazione dell'ap-

porto proteico (0.8 g/kg/d corrispondente ai LARN) nell'ambito di una dieta mediterranea (MedRen diet) può precedere l'inizio di una restrizione proteica con i modelli sopra descritti (D'Alessandro 2023). **Un'implementazione di successo richiede gradualità nelle prescrizioni, motivazione e una stretta interazione tra i pazienti e i membri del team multidisciplinare** che comprende medici, infermieri, dietisti.

In conclusione, **la modulazione dell'apporto proteico rappresenta un continuum nel trattamento del paziente con CKD (figura 1)**. Come per tutte le terapie farmacologiche, la LPD hanno indicazioni e controindicazioni, e possono comportare il rischio di effetti collaterali indesiderati che devono essere affrontati e risolti tempestivamente. Quando correttamente indicate e applicate, le LPD contribuiscono, insieme alla terapia farmacologica, a ritardare l'inizio della dialisi, a ridurre segni e sintomi dell'insufficienza renale e a mantenere lo stato di nutrizione.

**BIBLIOGRAFIA**

- Bellizzi V, et al. *BMC Nephrol* 2016; 17: 77
- Cupisti A, et al. *J Clin Med* 2020; 9: E3644.
- D'Alessandro C, et al. *Nutrients* 2023; 15: 1256.
- D'Alessandro C, et al. *BMC Nephrol* 2016; 17: 102.
- Kalantar-Zadeh K, et al. *N Engl J Med* 2017; 377: 1765-76
- Ikizler TA, et al. *Am J Kidney Dis* 2020; 76 (3 Suppl 1): S1-S107

# Accuratezza diagnostica della Tac nello studio delle coronaropatie

Si è imposta ormai da diversi anni come tecnica di imaging non invasivo in grado di escludere la patologia coronarica e di evidenziare la coronaropatia non ostruttiva. Fornisce informazioni sull'anatomia delle coronarie e sul significato funzionale delle stenosi

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

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

## ► Premessa

Nell'ultima decade, a partire dall'introduzione nella pratica clinica degli scanner a 64 strati, la Tac coronarica ha cominciato ad essere considerata uno strumento appropriato per la valutazione delle arterie coronarie nella pratica clinica. In particolar modo, in virtù della sua elevata sensibilità e dell'elevato valore predittivo negativo, la Tac si è affermata come metodica molto valida nell'escludere la patologia coronarica. Per questo motivo, la Società Europea di Cardiologia ha incluso la Tac come metodo alternativo ai test funzionali da stress per la prima valutazione del paziente con sospetta coronaropatia (CAD) e probabilità intermedia di malattia. La performance diagnostica della Tac è notevolmente influenzata dalla differente probabilità pre-test di CAD, con migliori valori di accuratezza diagnostica nei pazienti con bassa-intermedia probabilità pre-test di CAD. Tuttavia, alcuni avanzamenti tecnologici (aumentata risoluzione spaziale e rimo-

zione di calcio) hanno portato ad un miglioramento dell'accuratezza diagnostica e principalmente del valore predittivo positivo della Tac in pazienti con elevata patologia calcifica e/o elevata probabilità pre-test di CAD.

Nello studio EVINCI è stato effettuato un confronto fra diverse modalità di imaging (risonanza magnetica cardiaca da stress, scintigrafia miocardica, tomografia ad emissione di positroni, ecocardiografia da sforzo) nel paziente con sospetta CAD e probabilità di malattia intermedia, e la Tac si è dimostrata la tecnica con la migliore performance diagnostica con una sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica rispettivamente del 91%, 92% e 91%. Lo studio PROMISE ha sottolineato il potenziale della Tac nel ridurre drasticamente il numero di coronarografie non necessarie (27.9% le coronarografie eseguite nel gruppo sottoposto a Tac rispetto al 52.5% nel gruppo sottoposto a valutazione mediante test funzionali), mentre lo studio SCOT-HEART ha mostrato che l'aggiunta della Tac allo "standard of care" chiarisce la diagnosi di angina dovuta a CAD e porta all'impostazione di terapie mirate che sono associate ad una riduzione del 38% negli infarti miocardici fatali e non, ad un follow-up di 1.7 anni. Sulla base di queste evidenze, è stato

pubblicato l'aggiornamento delle linee guida del Regno Unito NICE (National Institute for Health and Care Excellence) nella valutazione del paziente con dolore toracico e sospetta cardiopatia ischemica stabile, che prevede l'esecuzione della TC coronarica come test di primo livello in tutti i pazienti con dolore toracico, tipico o atipico e anche in assenza di dolore sospetto per angina, ma in presenza di anomalie elettrocardiografiche sospette per CAD. Inoltre, la TC è una metodica rapida, sicura, con un bassissimo tasso di complicanze maggiori legate all'utilizzo del mezzo di contrasto ed il progresso tecnologico dei nuovi scanner ha permesso di ridurre in maniera significativa le dosi di radiazioni erogate ai pazienti.

## ► Applicazioni nella pratica clinica

L'Angio Tomografia Computerizzata del cuore e delle coronarie, più comunemente nota come Cardio-TC o Coronario-TC, rappresenta oggi il più efficace strumento diagnostico non invasivo per la prevenzione dell'infarto e per la diagnosi delle stenosi coronariche che possono causare l'angina pectoris. È ritenuto l'esame di elezione per valutare lo stato di salute del cuore e più precisamente delle arterie coronarie, ovvero le arterie preposte alla vascolarizzazione del cuore.

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

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

Attraverso la valutazione dell'anatomia coronarica, lo scopo principale della TC è quello di escludere la presenza di malattia coronarica ostruttiva, ossia il restringimento dei vasi sino al grado severo.

Il maggiore vantaggio della TC risiede nella capacità di valutare il lume interno del vaso, quindi il suo eventuale restringimento, nonché le pareti dell'arteria e le caratteristiche di placca.

Molti studi scientifici, fra cui alcuni grossi trial multicentrici internazionali, hanno dimostrato come la Cardio-TC sia in grado di diagnosticare efficacemente la presenza di stenosi coronariche, con un livello di sicurezza notevolmente superiore a quello di qualsiasi altro metodo diagnostico. Infatti, il valore predittivo negativo della Cardio-TC è molto prossimo al 100%, che, tradotto in termini pratici, significa che nessun paziente con Cardio-TC risultata negativa corre il rischio di avere una stenosi coronarica significativa che non è stata diagnosticata.

Inoltre, vari dati scientifici dimostrano come l'utilizzo della Cardio-TC in pazienti con sospetto di coronaropatia permetta di ridurre il rischio di infarto o più in generale di eventi cardiaci avversi gravi, consentendo di intraprendere eventuali misure terapeutiche in modo più mirato e tempestivo rispetto ad altri approcci diagnostici. Questo dipende dal fatto che la Cardio-TC è l'unica metodica diagnostica non invasiva che permetta di indagare direttamente l'aterosclerosi coronarica potenzialmente responsabile dell'insorgenza dell'infarto, sia quando comporta un'ostruzione coronarica, sia quando l'ostruzione non è presente.

La Tac coronarica è un test anatomico che non permette di valutare il significato funzionale delle stenosi coronariche. Per i pazienti che hanno una bassa probabilità di CAD non sono necessari ulteriori test qualora la Tac risulti normale. Tuttavia, se una stenosi è presente alla Tac, un test di ischemia è necessario

per decidere sulla gestione successiva ottimale del paziente. Una possibilità può essere quella di indirizzare il paziente ad un altro test di ischemia [o non invasivo o coronarografia con determinazione della riserva frazionale di flusso (FFR)], ma la TC offre di per sé la possibilità di verificare la presenza di ischemia mediante la valutazione della perfusione dopo stress farmacologico o mediante la FFR derivata dalla TC (FFR-CT). Alcuni trial multicentrici hanno dimostrato che la prognosi del paziente con CAD viene migliorata solo quando una stenosi anatomica risulta significativa anche dal punto di vista dell'ischemia inducibile. La tecnica attualmente di riferimento per definire la rilevanza emodinamica di una stenosi coronarica è la FFR. La tecnica della FFR-CT permette di calcolare, utilizzando algoritmi di fluidodinamica computazionale, in maniera non invasiva, i valori di FFR su tutti i principali vasi coronarici epicardici, basandosi su un dataset puramente anatomico di immagini dell'albero coronarico ottenute con la Tac. Per ottenere il valore della FFR-CT non è necessario eseguire un'ulteriore scansione, non è richiesto l'uso di uno stress farmacologico e, soprattutto, non è richiesto al paziente di doversi sottoporre ad ulteriori test, in quanto l'analisi è completamente "offline".

La combinazione di Tac + FFR-CT permette di ottenere, attraverso un singolo esame (approccio "one-stop shop"), tutte le informazioni necessarie anatomiche e funzionali sul circolo coronarico epicardico, evitando test addizionali. In questo modo il clinico riesce a selezionare con maggiore efficacia il paziente da inviare all'esame coronarografico e l'emodinamista è in grado di ottenere tutte le informazioni necessarie per pianificare la rivascularizzazione. Per questo motivo, le sopracitate linee guida britanniche NICE sul dolore toracico stabile, hanno indicato la possibilità di completare l'esame Tac con la

FFR-CT specificando che la tecnica della FFR-CT è sicura, caratterizzata da un'elevata accuratezza diagnostica, e permette di evitare esami coronarografici non necessari e di ridurre i costi per il sistema sanitario.

La Tac permette di visualizzare non solo le stenosi ma anche le placche coronariche aterosclerotiche che non causano stenosi. La capacità di visualizzare la placca dipende fortemente dalla qualità delle immagini. Dal momento che la maggior parte degli eventi cardiaci è causata dalla rottura di placche aterosclerotiche, l'identificazione e la caratterizzazione di placca sono state per molti anni un interessante approccio per una stratificazione, migliore e personalizzata, del rischio oltre ai fattori di rischio tradizionali. La Tac in particolare permette di identificare alcuni parametri relativi alla "vulnerabilità" di placca e per questo definiti come marker di placca ad alto rischio.

In molti trial, la quantità totale di placca da una parte e le caratteristiche di vulnerabilità sopracitate sono state associate ad eventi coronarici futuri. In particolare è stato dimostrato come placche vulnerabili condizionanti anche stenosi non ostruttive siano correlate ad ischemia.

La Tac coronarica è in grado quindi di rilevare in modo precoce e specifico la necessità di un intervento di angioplastica, che consente di dilatare la stenosi e consentire il flusso sanguigno regolare, o di un bypass coronarico, ossia un intervento che permette di creare nuove vie per consentire l'apporto al cuore di sangue arterioso nel caso in cui le coronarie siano ostruite e non sia possibile un'angioplastica.

Le principali categorie di pazienti per cui è indicata la Tac coronarica sono due:

- pazienti in cui si voglia escludere una coronaropatia; in particolare pazienti a rischio basso o intermedio di malattia, con sintomatologia aspecifica o test funzionali dubbi/discordanti;

• pazienti già rivascolarizzati in cui si voglia studiare lo stato di stent e bypass o l'eventuale evoluzione di malattia sulle coronarie non vascolarizzate. Come dimostrato da diversi trial randomizzati, la Tac è un test sicuro e potenzialmente più efficiente rispetto ai test funzionali nella valutazione del paziente con dolore toracico acuto ma con ECG e marker di necrosi non diagnostici alla prima esecuzione. La Tac ha dimostrato di ridurre la durata dell'ospedalizzazione, il tempo per la diagnosi, i costi dei reparti di urgenza/emergenza ed il numero di test prescritti dopo la dimissione nel paziente che accede al servizio di pronto soccorso per dolore toracico.

### ► Conclusioni

La cardiopatia ischemica ha una prevalenza ed incidenza in aumento nei paesi industrializzati, comportando un grande dispendio di risorse in ambito sanitario. La gestione di questi pazienti è focalizzata sia sul controllo dei sintomi che sul miglioramento della prognosi. Pertanto, il test diagnostico ideale dovrebbe fornire sia la corretta diagnosi, sia le informazioni necessarie a pianificare la gestione terapeutica. È sempre più evidente la necessità di avere a disposizione, nella pratica clinica, tecniche non invasive che valutino sia l'aspetto anatomico che quello funzionale della cardiopatia ischemica. La Tac cardiaca si è imposta ormai da diversi anni come tecnica di imaging non invasivo in grado di escludere la patologia coronarica ma anche di evidenziare la coronaropatia non ostruttiva. Molti studi hanno dimostrato che la Tac è in grado di fornire informazioni non solo sull'anatomia delle coronarie ma anche sul significato funzionale delle stenosi coronariche mediante lo studio di perfusione miocardica dopo stress farmacologico o la riserva frazionale di flusso studiata mediante TC (FFR-CT). Rispetto alle altre tecniche di imaging, l'analisi FFR-CT consente la valutazione combinata dell'anatomia delle arterie

coronarie e della rilevanza funzionale delle stenosi coronariche, con la possibilità di rivoluzionare l'iter diagnostico del paziente con sospetta coronaropatia.

Il mondo dell'imaging cardiaco nel campo della cardiopatia ischemica sta proponendo dunque un numero crescente di tecniche con l'obiettivo di implementare la diagnosi e la stratificazione prognostica dei pazienti anche ad alto rischio. C'è una solida evidenza che, per raggiungere questo scopo, l'integrazione tra valutazione anatomica e funzionale risulti essere la strategia vincente. In questo senso la Tac cardiaca grazie alla sua implementazione mediante la FFR-CT sta assumendo un ruolo sempre più preponderante ed è l'unica metodica non invasiva che permette di studiare l'anatomia coronarica, l'ischemia indotta dalle stenosi ed identificare placche vulnerabili.

È facile comprendere come l'identificazione, la stratificazione e la corretta gestione terapeutica del paziente con malattia coronarica rappresenti un aspetto cruciale. In tale contesto, un test diagnostico ideale dovrebbe pertanto fornire sia la corretta diagnosi, sia le informazioni necessarie a pianificare un'appropriate gestione terapeutica. La Tac può essere considerata in definitiva una

valida alternativa ai classici test di ischemia di tipo (ecocardiogramma con stress farmacologico, scintigrafia miocardica, comune test da sforzo) in pazienti sintomatici per angina o in cui si sospetti la presenza di coronaropatia o nel caso in cui questi stessi test diano dei risultati inconclusivi. Il suo maggior punto di forza consiste nell'altissimo valore predittivo negativo, prossimo quasi al 100% (in caso di esito negativo, ovvero di assenza di patologia, si può escludere con ragionevole certezza che la sintomatologia sia da ricondurre ad una patologia coronarica). La Tac coronarica è una metodica affidabile anche in pazienti già sottoposti a rivascolarizzazione percutanea (angioplastica ed impianto di stent) o chirurgica (bypass aorto-coronarici). Può essere effettuata in prevenzione primaria: permette di definire meglio il rischio cardiovascolare mediante il calcolo del calcium-score coronarico (senza mezzo di contrasto), mentre con l'utilizzo del mezzo di contrasto ci offre la possibilità di visualizzare la presenza di malattia coronarica in stadio molto precoce, anche anni prima che possa divenire sintomatica, così da poter intraprendere per tempo una terapia farmacologica adeguata (farmaci ipolipemizzanti, cardioaspirina, ecc.).

### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Ball C, Pontone G et al. Fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography datasets: the next frontier in noninvasive assessment of coronary artery disease. *Biomed Res Int* 2018;2018:2680430.
- Chang HJ, Lin FY et al. Selective referral using CCTA versus direct referral for individuals referred to invasive coronary angiography for suspected CAD: a randomized, controlled, open-label trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019. 2019 Jul;12(7 Pt 2):1303-1312.
- Collet C, Onuma Y et al. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018;39:3689-98.
- Lu MT, Douglas PS et al. Safety of coronary CT angiography and functional testing for stable chest pain in the PROMISE trial: a randomized comparison of test complications, incidental findings, and radiation dose. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017;11:373-82.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). HeartFlow FFRCT for estimating fractional flow reserve from coronary CT angiography. *Medical Technologies Guidance* 32. February 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg32> [accessed January 7, 2020].
- Neglia D, Rovai D et al.; EVINCI Study Investigators. Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002179.
- Pontone G, Andreini D et al. Incremental diagnostic value of stress computed tomography myocardial perfusion with whole-heart coverage CT scanner in intermediate- to high-risk symptomatic patients suspected of coronary artery disease. *JACC Cardiovascular Imaging* 2019;12:338-49.
- Pontone G, Baggiano A et al. Diagnostic accuracy of simultaneous evaluation of coronary arteries and myocardial perfusion with single stress cardiac computed tomography acquisition compared to invasive coronary angiography plus invasive fractional flow reserve. *Int J Cardiol* 2018;273:263-8.
- Pontone G, Guaricci AI et al. Diagnostic performance of non-invasive imaging for stable coronary artery disease: A meta-analysis. *International Journal of Cardiology Int J Cardiol*. 2020 Feb 1;300:276-281.
- Williams MC, Hunter A et al.; SCOT-HEART Investigators. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1759-68.

# ADERENZA DEL PAZIENTE: il punto cruciale perché la terapia ipolipemizzante sia realmente efficace

La scarsa aderenza alla terapia medica rappresenta la principale causa alla base dell'inadeguato controllo dei parametri da normalizzare e, come dimostrato da diversi studi, il mancato raggiungimento dei valori target ottimali aumenta significativamente il rischio di eventi futuri.

La moderna terapia ipolipemizzante rappresenta uno dei maggiori progressi della medicina. Essa svolge un ruolo centrale nella riduzione della morbilità e della mortalità dovute alle malattie cardiovascolari, cerebrovascolari e vascolari periferiche<sup>1</sup>. Come documentato per i farmaci antipertensivi, anche per la terapia con statine si registrano bassi livelli di aderenza e, anche in questo caso, numerose evidenze mostrano come la maggiore aderenza, in prevenzione sia primaria che secondaria, si associ a una significativa riduzione del rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali, di ospedalizzazione e mortalità per tutte le cause<sup>2</sup>.

## ► Le dimensioni del problema

Una percentuale elevata di pazienti (25-50%) risulta non aderente alla terapia ipolipemizzante con statine, e questo fenomeno è già evidente nei primi mesi dall'inizio del trattamento e aumenta nel corso degli anni. La non aderenza alla terapia con statine, inoltre, limita in modo rilevante l'efficacia della prevenzione cardiovascolare. Migliorare l'aderenza alle statine del 50% (dal 50% al 75%)

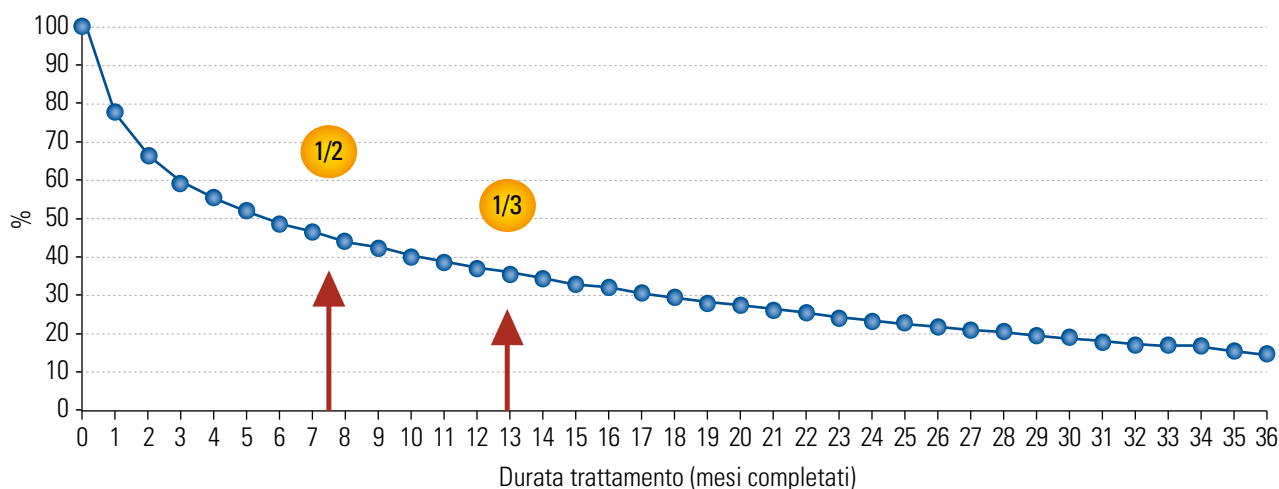
sarebbe di per sé in grado di ridurre del doppio i nuovi decessi legati alle complicanze cardiovascolari<sup>3</sup>.

La non aderenza alla terapia con statine sembra essere fortemente correlata all'elevato tasso di interruzione della terapia che si determina nei primi mesi dopo la somministrazione del farmaco. Infatti, è stato osservato che l'aderenza diminuisce notevolmente dopo i primi sei mesi di terapia e che tra il 25% e il 50% di nuovi utilizzatori di statine interrompe la terapia durante il primo anno (figura 1)<sup>4</sup>. Inoltre, questo fenomeno tende a peggiorare nel tempo.

In uno studio che ha considerato soggetti di età >65 anni, è stato riportato che il tasso di aderenza dopo due anni era del 25.4% in pazienti in prevenzione primaria e solo leggermente migliore nei pazienti in prevenzione secondaria con malattia coronarica cronica e sindrome coronarica acuta (rispettivamente del 36.1 e 40.1%)<sup>4</sup>.

Il problema deriva anche dal fatto che i benefici di una terapia ipolipemizzante non sono immediatamente visibili dal paziente, al contrario dei possibili effetti indesiderati che possono manifestarsi precocemente<sup>1</sup>. Numerose sono le cause di bassa aderenza alla terapia ipolipemizzante e sono legate al paziente, al medico, al sistema sanitario. Un altro elemento da tenere in considerazione è correlabile alla potenza della statina prescritta: tanto più questa è elevata tanto più è probabile osservare il miglio-

**FIGURA 1** - La riduzione dell'aderenza alla terapia con statine inizia precocemente e tende a peggiorare nel tempo



ramento della persistenza dei pazienti in terapia, riducendo così i costi e l'impegno del trattamento<sup>3</sup>.

Stabilita la inequivocabile importanza di una buona aderenza al trattamento ipolipemizzante il punto in esame è quello di valutare le possibili strategie che possano migliorarla.

#### ► Interventi al momento della prescrizione

Alla base della prima prescrizione di una terapia ipolipemizzante vi deve essere una decisione condivisa sulla terapia tra paziente e medico, fattore fondamentale per una pratica clinica realmente efficace. Il paziente deve avere un ruolo attivo nella decisione terapeutica al fine di migliorare la compliance. Inoltre, è necessario anche che il medico condivida con il paziente gli obiettivi finali della terapia intesi come target di colesterolo Ldl da raggiungere in relazione al livello di rischio. Tutto ciò potrà offrire al paziente un valido rationale per effettuare la terapia. Infine, il medico deve condividere con il paziente le informazioni relative all'eventuale comparsa di effetti collaterali chiarendo gli eventuali dubbi sulla terapia e come gestirli.

#### ► Interventi dopo la prescrizione

Dopo la prescrizione della terapia, è necessario attuare un attento monitoraggio che consenta di identificare le eventuali problematiche o effetti avversi da affrontare prontamente con l'attiva partecipazione del paziente. Ciò può realizzarsi attraverso frequenti visite di follow-up, contatti telefonici, con la semplificazione di regimi terapeutici complessi, con la collaborazione del personale socio-sanitario e l'attivazione di sistemi di reminder (promemoria) anche per mezzo dell'impiego di strumenti digitali.

#### ► Confezione di farmaco con un maggior numero di compresse

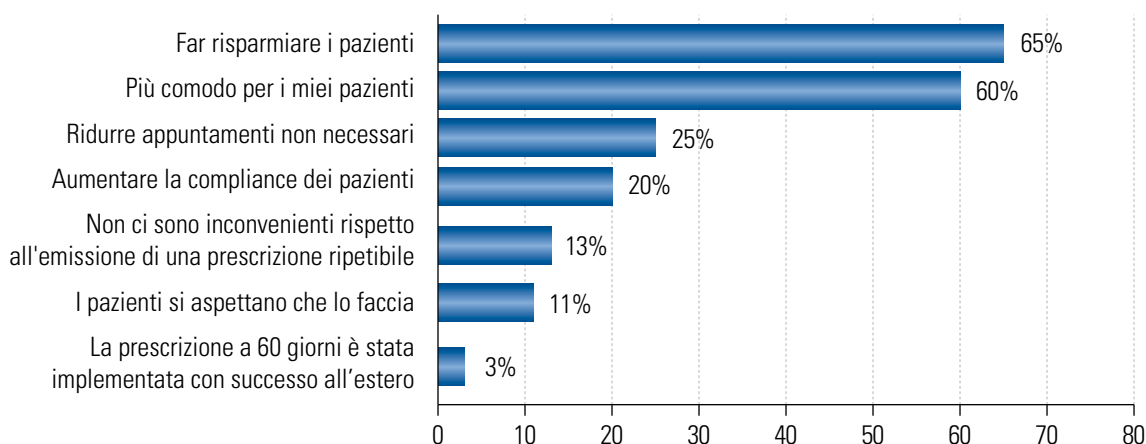
La prescrizione di confezioni di farmaci con un numero maggiore di compresse è stata al centro della riforma del sistema sanitario farmaceutico dell'Australia. Dal 1° settembre 2023, infatti, i medici di medicina generale e gli altri prescrittori devono prescrivere confezioni di farmaci che consentano la terapia per 60 giorni. Questa riforma, che riguarda oltre 325 medicinali per patologie croniche (malattie CV, ipertensione, insufficienza cardiaca, ipercolesterolemia, osteoporosi, gotta, malattia di Crohn e colite ulcerosa), è stata annunciata come misura per allentare la pressione sul costo della vita, riducendo la spesa dei pazienti per i medicinali, poiché una prescrizione per 60 giorni verrà dispensata allo stesso prezzo che i pazienti pagano attualmente per una prescrizione per 30 giorni. IQVIA, la più grande multinazionale attiva nei servizi nel settore farmaceutico, ha recentemente reso noti i risultati di un sondaggio su 200 medici di medicina generale in tutta l'Australia per comprendere la loro percezione di questa riforma e le loro intenzioni di utilizzare la prescrizione a 60 giorni (figura 2)<sup>5</sup>.

I risultati emersi da questa indagine sono stati confermati da studi recenti che hanno dimostrato come la dimensione della confezione (numero di dosi) sarebbe associata a una maggiore aderenza al farmaco e conseguentemente una maggior efficacia terapeutica. In particolare, uno studio di coorte retrospettivo ha esaminato i pazienti che ricevevano cure e farmaci presso il Denver Health Medical Center (DHMC).

I pazienti sono stati inclusi nello studio se avevano ricevuto almeno due prescrizioni per qualsiasi statina nei tre

**FIGURA 2** - Indagine IQVIA effettuata sui medici di medicina generale in Australia

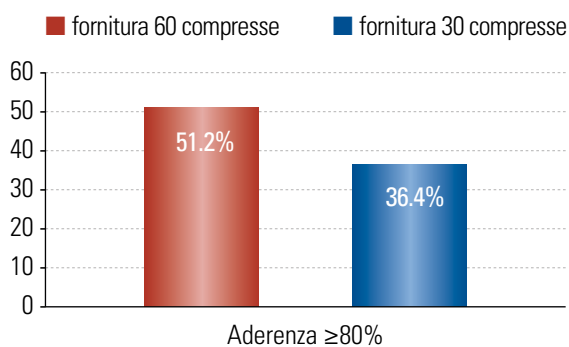
Quali sono le 2 ragioni principali che pensi siano legate a una prescrizione a 60 giorni?





**FIGURA 3** - Percentuale di pazienti risultati aderenti nei due gruppi di fornitura, 60 compresse o 30 compresse di statine

% di pazienti aderenti nei due gruppi 30 o 60 compresse



I pazienti con la prescrizione di 60 giorni hanno maggiori probabilità di raggiungere almeno l'80% di aderenza rispetto a coloro che hanno ricevuto principalmente statine per 30 giorni (RR 1.41).

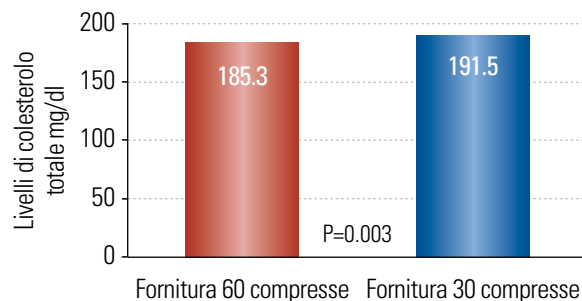
anni precedenti all'analisi. Le confezioni di statine dispensate erano da 30 o 60 compresse ciascuna. I 3.386 pazienti analizzati sono stati suddivisi in gruppi da 30 o 60 giorni di trattamento. L'elevata aderenza è stata definita da un punteggio di aderenza maggiore o uguale all'80% e non aderente come un punteggio di aderenza inferiore all'80% (cut off convalidato dalla letteratura internazionale)<sup>6</sup>.

I risultati dimostrano che i pazienti ai quali è prescritta una confezione con una maggiore quantità di compresse mostrano una maggiore aderenza e che l'aderenza più elevata è un predittore statisticamente significativo di riduzione del colesterolo sierico. Inoltre, i pazienti che sono passati dalla confezione da 30 giorni a quella da 60 giorni hanno una percentuale di aderenza più elevata (figura 3). I pazienti con la prescrizione di 60 giorni hanno maggiori probabilità di raggiungere almeno l'80% di aderenza rispetto a coloro che hanno ricevuto principalmente statine per 30 giorni (RR 1.41)<sup>6</sup>.

Un altro dato rilevante è quello relativo ai valori di colesterolo dei pazienti arruolati: i soggetti nel gruppo con fornitura per 60 giorni avevano un valore finale di colesterolo sierico inferiore pari a  $185.3 \pm 46.2$  mg/dL rispetto a  $191.5 \pm 52.6$  mg/dL nel gruppo con fornitura

**FIGURA 4** - Livelli di colesterolo totale nel gruppo 60 compresse e nel gruppo 30 compresse

Livelli di colesterolo totale nei gruppi 30 o 60 compresse



I pazienti nel gruppo con fornitura per 60 giorni avevano un valore finale di colesterolo sierico inferiore, pari a  $185.3 \pm 46.2$  mg/dL ( $4.80 \pm 1.20$  mmol/L) rispetto a  $191.5 \pm 52.6$  mg/dL ( $4.96 \pm 1.36$  mmol/L) per il gruppo con fornitura per 30 giorni ( $p = 0.003$ ). La regressione lineare multipla ha mostrato che una minore aderenza alle statine era associata a un aumento dei valori finali di colesterolo sierico di  $17.23 \pm 1.64$  mg/dL ( $0.45 \pm 0.04$  mmol/L) rispetto al valore previsto per l'intercetta ( $p < 0.001$ ).

per 30 giorni ( $p = 0.003$ ) (figura 4). La regressione lineare multipla ha mostrato che una minore aderenza alle statine era associata a un aumento dei valori finali di colesterolo sierico di  $17.23 \pm 1.64$  mg/dL rispetto al valore previsto per l'intercetta ( $p < 0.001$ )<sup>6</sup>.

Un altro studio ha evidenziato che i tassi di adesione alla terapia a 1 anno, in pazienti in prevenzione secondaria dopo infarto miocardico, erano significativamente più alti nei pazienti con prescrizioni per 90 giorni rispetto a quelli con prescrizioni per 30 giorni<sup>7</sup>.

Complessivamente questi dati suggeriscono che una strategia farmaceutica istituzionale di aumentare la fornitura giornaliera di statine dispensate ha il potenziale di influenzare favorevolmente i fattori di rischio cardiaco modificabili.

Sebbene numerosi fattori contribuiscano sia all'aderenza alla terapia con statine che alla riduzione dei livelli sierici di colesterolo, identificare un fattore facilmente modificabile correlato a entrambi può essere utile ai medici, alle farmacie, ai sistemi di erogazione dell'assistenza sanitaria, e soprattutto ai pazienti affetti da malattie cardiovascolari.

## Bibliografia

1. Del Ben M, et al. Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi 2022; 13 (1): 44-52.
2. Pelliccia F, et al. Recenti Prog Med 2016; 107(1 Suppl. 1):1S-14S.
3. Bellia A, et al. GIHTAD 2023; 16: 1.
4. Arca M. Rivista Società Italiana di Medicina Generale 2014; 2: 34-41.
5. IQVIA White Paper. <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/australia-and-new-zealand/white-papers/implications-of-the-introduction-of-60-day-prescribing-in-australia.pdf>.
6. Batal HA, et al. BMC Health Services Research 2007; 7:175.
7. Rymer JA, et al. J Am Heart Assoc 2021; 10: e016215. DOI:10.1161/JAHA.119.016215

# Rischi Cv specifici per il sesso femminile

L'associazione di fattori di rischio specifici per le donne (ad esempio menopausa precoce, ipertensione gestazionale, basso peso per età gestazionale, sindrome dell'ovaio policistico, malattie autoimmuni) fornisce una potenziale finestra per strategie di prevenzione cardiovascolari mirate

Elisabetta Torretta

**S**ono stati compiuti grandi progressi nell'identificazione e nella gestione sia della Cvd che dei suoi fattori di rischio, con conseguente miglioramento della mortalità aggiustata per età. Permane tuttavia una preoccupante mancanza di attenzione diretta e di dati sull'impatto delle malattie cardiovascolari nelle donne e i progressi nella riduzione del carico di malattie cardiovascolari nel sesso femminile sono rallentati. Oltre ai fattori a livello di popolazione coinvolti nell'aumento del rischio di subire un evento Cvd, gli sforzi stanno sfruttando l'enorme potenziale degli "omici" basati sul sangue, biomarcatori di imaging migliorati e approcci analitici bioinformatici sempre più complessi per tendere verso una diagnosi precoce e più personalizzata della malattia, terapie preventive e personalizzate. Queste nuove tattiche possono essere particolarmente rilevanti per le donne in cui i tradizionali fattori di rischio hanno una performance scarsa. Una recente review ha preso in esame gli approcci consolidati ed emergenti per migliorare la valutazione del rischio, l'individuazione precoce della malattia e le strategie preventive efficaci per ridurre l'enorme peso delle malattie cardiovascolari nelle donne.

Gli esiti avversi durante la gravidanza possono fornire alcune opportunità per l'identificazione e l'intervento precoce del rischio specifico

per sesso. L'ipertensione gestazionale, il diabete gestazionale, il parto pretermine e la nascita di un bambino piccolo per l'età gestazionale sono fattori prognostici per Cvd.

La menopausa precoce e la sindrome dell'ovaio policistico sono ulteriori fattori specifici femminili associati alla Cvd. Sono stati discussi diversi meccanismi sottostanti che includono cambiamenti nel profilo lipidico e nella distribuzione del grasso corporeo, con importanti aumenti di massa grassa e perdite di massa magra durante la transizione alla menopausa.

Anche le malattie infiammatorie autoimmuni sistemiche, più comuni nelle donne che negli uomini, sono un fattore di rischio importante ma sottoriconosciuto, oltre alla sopravvivenza al cancro e all'esposizione a radiazioni del mediastino o della mammella, o a chemioterapie o immunoterapie specifiche.

Un cenno va fatto a quei fattori di rischio per la Cad sottoriconosciuti, compresi i fattori psicologici, sociali, economici e culturali. Le donne, soprattutto quelle appartenenti a popolazioni minoritarie, sono colpite in modo sproporzionato dalle disparità in termini di ricchezza, istruzione e accesso alle risorse con impatti sulla salute cardiovascolare.

Gli studi hanno rilevato che uno status socioeconomico inferiore - compreso il basso reddito, i bassi livelli di istruzione e la vita in aree

svantaggiate - risulta fortemente associato al rischio di malattie cardiovascolari nelle donne. La forte associazione tra condizioni di salute mentale e malattie cardiovascolari è stata sempre più riconosciuta, con rilevanza sia per le donne che per gli uomini.

Un sonno considerato di durata e qualità sufficienti è associato a un minor rischio di malattie cardiovascolari, mentre al contrario la scarsa qualità è stata associata a ipertensione, aritmie, ictus, infarto miocardico e insufficienza cardiaca congestizia. Le donne, in particolare, sembra che abbiano una maggiore probabilità rispetto agli uomini di segnalare una durata del sonno insufficiente.

La ricerca ha compiuto grandi progressi nell'identificazione e nella gestione sia della Cvd che dei suoi fattori di rischio, con conseguente miglioramento della mortalità aggiustata per età, anche se i progressi nella riduzione del carico di malattie cardiovascolari nelle donne viaggiano a velocità rallentata. La sottostima del rischio Cvd rimane una questione importante e sono necessari sforzi continui per aumentare la consapevolezza del rischio Cvd tra gli operatori sanitari e le donne.

• Graya MP, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in women. *Climacteric* 2024; 27: 104-112. DOI:10.1080/13697137.2023.2282685



# NUTRIENTI e SUPPLEMENTI

INFORMAZIONE QUALIFICATA DA FONTI QUALIFICATE



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



## SCHIZOFRENIA: PROBIOTICI E VITAMINA D SINERGICI NEL CONTRASTO AL DEFICIT COGNITIVO



## RUOLO PROTETTIVO DEL LICOPENE IN CASO DI MALATTIA EPATICA



## VITAMINA D E FATIGUE: A CAMERINO SI STUDIA NUOVO NUTRACEUTICO

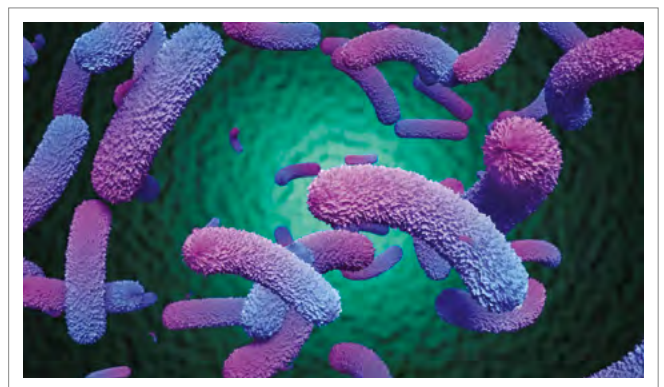


## PROTEINE DEL SIERO DI LATTE: STRATEGIA VINCENTE CONTRO SARCOPENIA NEGLI ANZIANI

## Schizofrenia: probiotici e vitamina D sinergici nel contrasto al deficit cognitivo

La **combinazione probiotici/Vitamina D** si candida a strategia efficace nel migliorare la funzione cognitiva in soggetti con **schizofrenia**. Questo quanto sostenuto dai risultati di uno studio clinico pubblicati su *Neuropsychopharmacology reports*, nel quale 70 adulti affetti da schizofrenia sono stati randomizzati a ricevere, una volta al giorno per 12 settimane, un placebo o integratore probiotico/Vitamina D (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus paracasei*, *Bifidobacterium longum*, *Bacillus coagulans* -  $2 \times 10^9$  - Cfu) e 400Ui di vitamina D). Due le scale utilizzate per misurare la funzione cognitiva: *Positive and negative syndrome scale (Panss)* e *Montreal cognitive assessment (MoCa)*. Un totale di 69 pazienti ha completato lo studio. Il punteggio MoCA è aumentato di 1,96 unità nel gruppo "integratori" rispetto al placebo. Inoltre, la percentuale di pazienti con punteggi MoCA pari

o superiori a 26 (che indicano una funzione cognitiva normale) è aumentata significativamente nel gruppo di intervento. Le differenze tra i gruppi nei punteggi Panss non



sono risultate significative. In aggiunta, nel gruppo attivo, si sono riscontrate diminuzioni di **Proteina C-reattiva, c-Tot, c-Ldl, glicemia e trigliceridi**.

“Interventi sul microbiota intestinale da parte dei probiotici possono essere utili per alleviare le malattie gastrointestinali, migliorare il profilo lipidico e l’infiammazione e attenuare i sintomi psichiatrici nei pazienti schizofrenici”, commentano gli Autori. “I **probiotici** possono modificare l’equilibrio del microbiota intestinale e prevenire risposte immunitarie inappropriate agli agenti dannosi. La regola-

zione delle risposte infiammatorie è il meccanismo d’azione proposto per i probabili effetti terapeutici dei probiotici nella schizofrenia. Dal canto suo, anche la **vitamina D** può regolare i processi antinfiammatori. Nella patogenesi della schizofrenia, la carenza di vitamina D è un fattore importante. Pertanto, una sua correzione nei pazienti schizofrenici è cruciale, soprattutto in casi di grave deficit”.

*Nicola Miglino*

*Fonte: Neuropsychopharmacology Reports. 2024;00:1-10*

## Ruolo protettivo del licopene in caso di malattia epatica

■ L’utilizzo del **licopene** come integratore, da solo o in combinazione con altri alimenti, potrebbe presto rivelarsi una strategia utile per contrastare la steatosi epatica. A suggerirlo, *i dati di uno studio osservazionale, da poco pubblicato su Nutrients*, condotto da un gruppo di ricerca dell’Irccs Saverio de Bellis di Castellana Grotte (Ba). Ce ne parla **Rossella Donghia**, prima firma del lavoro.

### ► D.ssa Donghia, da quali premesse nasce l’idea del vostro studio?

L’idea nasce da osservazioni epidemiologiche basate sull’aderenza alla Dieta mediterranea, che nel territorio del sud est barese, è ancora molto alta. Questa aderenza si traduce con un largo consumo di prodotti a base vegetale. Un esempio semplice è la salsa di **pomodoro**, e/o i

pomodori che sono tra gli alimenti alla base della piramide alimentare. Quindi, l’idea era quella di valutare come un antiossidante quale il licopene, presente sia nella salsa di pomodoro, cotta e, quindi, molto biodisponibile, che nel pomodoro, potesse avere un ruolo protettivo nei confronti di patologie epatiche molto diffuse.

### ► Che tipo di ricerca avete condotto?

L’Irccs “S. de Bellis” di Castellana Grotte ha la fortuna di avere a disposizione le informazioni derivanti da studi epidemiologici che si sono susseguiti nel tempo. A livello scientifico si tratta di un vero e proprio tesoro che ci consente di valutare le abitudini alimentari, ma anche l’andamento nel tempo di patologie largamente diffuse nella popolazione. Infatti, questo lavoro è basato su uno studio osservazionale, su una coorte chiamata **Nutrihep**.

### ► Quali evidenze sono emerse dall’analisi dei dati?

Abbiamo potuto verificare come il licopene derivante dal pomodoro, sotto forma di salsa e a fresco, abbia un ruolo molto **protettivo** nello sviluppo della malattia epatica, ovvero fegato grasso e alcolico. Inoltre, abbiamo calcolato quale potrebbe essere la dose ottimale giornaliera per avere l’effetto migliore, pari a 9,50 mg.

### ► Quali i limiti dello studio?

L’unica limitazione, è che si tratta di uno studio osservazionale. Come scritto nell’articolo, in futuro per dimostrare ulteriormente questi dati, sarà necessario condurre



studi interventistici al fine di testare direttamente l'effetto di questa molecola e poterla, chissà, consigliare nelle diete sotto forma di alimento o integratore.

#### ► Quali conclusioni se ne possono trarre?

Possiamo affermare che i prodotti della nostra terra di origine vegetale si riconfermano essere estremamente utili ed efficaci per la prevenzione anche di malattie molto complesse. Questo studio conferma ulteriormente che una **dieta variegata** e, soprattutto, equilibrata basata sui prodotti nella nostra terra, ha un ruolo protettivo nei confronti di molte condizioni patologiche.

#### ► Quali scenari di aprono su questo fronte e quali i filoni di ricerca più promettenti da indagare?

Il futuro è sicuramente in **analisi molecolari** complesse. Pertanto, riuscire a testare l'efficacia di questa molecola su grandi numeri e successivamente valutarne i sottoprodotti e come questa agisca a livello molecolare, fa sperare nell'individuazione di nuove vie metaboliche coinvolte nei processi derivanti dalle assunzioni alimentari.

Nicola Miglino

Fonte: *Nutrients* 2024, 16, 562

## Vitamina D e Fatigue: a Camerino si studia nuovo nutraceutico

■ Una recente review pubblicata su *Nutrients* ha voluto fare il punto sulle attuali conoscenze dei meccanismi fisiopatologici alla base della **fatigue** e sulle modalità in cui la **vitamina D** è implicata in questi processi. A parlarcene, **Gianni Sagratini**, direttore della Scuola di Scienze del farmaco e dei prodotti della salute presso l'Università di Camerino (Mc), tra gli Autori del lavoro.

#### ► Prof. Sagratini, da quali premesse nasce l'idea della vostra ricerca?

Nonostante la vitamina D sia stata sempre idealmente associata al metabolismo osseo e a tutti i fattori che lo regolano, nel corso degli anni sono emerse via via nuove e crescenti evidenze che ne indicano il coinvolgimento in diversi processi fisiologici e fisiopatologici, potenzialmente associati ad altri fattori e in grado di fornire un contributo all'insorgenza di **numerose patologie**, cardiovascolari e neurodegenerative, reumatologiche, fertilità, cancro, diabete o condizione di affaticamento.

#### ► Che tipo di analisi avete condotto?

Questa review rappresenta lo *state of art* che indaga le attuali conoscenze sui meccanismi fisiopatologici alla base della **fatigue** e le modalità attraverso le quali la vitamina D è coinvolta in questi processi. Sono stati esaminati studi scientifici nei database di PubMed, Scopus e Web of Science, concentrandosi sui fattori che giocano un

ruolo nella **genesi** della **fatigue**, dove l'influenza della vitamina D è stata chiaramente dimostrata.

#### ► Quali evidenze sono emerse?

Nell'ambito dei meccanismi patogenetici legati all'insorgenza della **fatigue**, nei quali si riconosce l'influenza della vitamina D, sono stati individuati fattori biochimici legati allo **stress ossidativo** e alle **citochine infiammatorie**. È stato dimostrato anche un ruolo nel controllo dei neurotrasmettitori **dopamina** e **serotonina**: uno squilibrio nel rapporto tra questi due neurotrasmettitori è legato alla genesi della **fatigue**. Inoltre, la vitamina D è implicata nel controllo dei canali del **calcio** e del **cloro** voltaggio-dipendenti.



### ► Quali conclusioni se ne possono trarre?

Sebbene sia stato dimostrato che l'ipovitaminosi D è associata a numerose condizioni patologiche, i dati attuali sugli esiti della correzione dell'ipovitaminosi D sono contrastanti. Ciò suggerisce che, nonostante il significativo coinvolgimento della vitamina D nei meccanismi di regolazione che si associano all'affaticamento, anche **altri fattori** potrebbero svolgere un ruolo e per questo motivo ulteriori studi sono auspicabili.

### ► Quali scenari di aprono su questo fronte e quali i filoni di ricerca più promettenti da indagare?

Grazie alla creazione di un team multidisciplinare che vede l'Università di Camerino in partnership con Ast Mace-

rata, Fondazione "Anello della Vita" e Hospice San Severino Marche, stiamo strutturando uno **studio clinico** volto alla comprensione del reale ruolo della Vitamina D nei complessi meccanismi che regolano la *fatigue* in pazienti ospedalizzati e in terapia oncologica. In aggiunta, grazie al finanziamento Prin 2022 da parte del ministero dell'Università e della Ricerca, stiamo lavorando alla **formulazione di un nutraceutico** a base di Vitamina D a partire da scarti dei prodotti ittici, con relativo studio clinico, in collaborazione con Università del Piemonte Orientale, Università di Bologna, Cnr Irbim, Crea, Enea.

Nicola Miglino

Fonte: *Nutrients* 2024, 16, 221

## Proteine del siero di latte: strategia vincente contro sarcopenia negli anziani

L'integrazione con **proteine del siero di latte** (Wp), abbinata a esercizio fisico di resistenza (Rt), si candida a migliore strategia per contrastare la sarcopenia in età avanzata. A suggerirlo, una metanalisi pubblicata su *Nutrients*, condotta da ricercatori del Taipei Medical University-Shuang Ho Hospital di Taiwan, che ha messo a confronto le proteine del siero di latte con **caseina, carne, soia e proteine delle arachidi**. Sono stati identificati 78 studi, per un totale di 5.272 partecipanti. Tra le sei fonti proteiche prese in esame, l'integrazione con Wp ha prodotto i risultati migliori, rispetto all'efficacia dell'allenamento di resistenza su **massa muscolare, forza della presa e velocità di camminata**. Fattori condizionanti sono risultati **stato di salute, genere e dose di integrazione**. In generale, hanno risposto meglio i partecipanti con condizioni acute (ricoverati in ospedale) o malattie croniche (obesi, sarcopenici, fragili e con mobilità limitata) rispetto ai coetanei relativamente sani. Nelle donne, minore è stato l'effetto sulla forza della presa, mentre l'efficacia della supplementazione ha mostrato una correlazione dose-dipendente e durata dipendente,

con **risultati migliori a sei mesi di follow-up rispetto a tre**. La **compliance** dei partecipanti è risultata paragonabile per tutte le sei fonti proteiche. Tuttavia, è stato notato un rischio relativamente più elevato di insorgenza di eventi avversi con le proteine del siero di latte, in particolare sul fronte gastrointestinale (reflusso, nausea, gonfiore addominale). Gli Autori, però, non mancano di sottolineare alcuni **limiti** della metanalisi, a partire dal fatto che solo 12 trial clinici presi in esame potevano essere classificati a basso rischio di bias, oltre alla grande variabilità esistente nei protocolli di combinazione fonte proteica/esercizio fisico. Pur invitando alla cautela nell'interpretazione dei risultati e sottolineando la necessità di ulteriori ricerche per l'identificazione delle migliori combinazioni tra integrazione ed esercizio fisico, gli Autori concludono che i trattamenti combinati sono risultati superiori alla monoterapia. Inoltre, **Wp + Rt sembra essere l'approccio ottimale** per ottenere aumento della massa muscolare e della forza, nonché per il ripristino della mobilità fisica nei soggetti anziani con elevati rischi di sarcopenia e fragilità.

Nicola Miglino

**Nutrientesupplementi.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.nutrientesupplementi.it](http://www.nutrientesupplementi.it) • [info@nutrientesupplementi.it](mailto:info@nutrientesupplementi.it)