

# M.D.



M E D I C I N A E   D O C T O R

Anno XXX, numero 5 - 2023

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

## IN QUESTO NUMERO

### PROSPETTIVE 9

**Serve una formazione medica al passo con la contemporaneità**

### CONTRAPPUNTO 16

**Mmg e software cartelle computerizzate: una storia tutta italiana**

### MONITOR 33

**Il progetto genoma a 20 anni dal suo completamento: ricadute cliniche**

### RASSEGNA 35

**Il paziente iperteso difficile o complicato: un razionale percorso di empowerment per il Mmg e per lo specialista**



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



## Roberto Romizi

*Presidente e Socio Fondatore dell'Associazione Italiana Medici per l'Ambiente - ISDE Italia*

**Salute e ambiente, un binomio inscindibile  
L'impegno dei medici sentinella**

## M.D. Medicinae Doctor

Anno XXX numero 5 giugno-luglio 2023

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

### Direttore Editoriale

Dario Passoni

### Direttore Responsabile

Nicola Miglino

### Comitato di Consulenza di M.D.

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

### Redazione

Anna Sgritto (Caposervizio)  
Livia Tonti  
Elisabetta Torretta

### Grafica e impaginazione

Rossana Magnelli

### Pubblicità

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**  
Sull'avvenire dei Mmg tutto e il contrario di tutto ..... 5
- **Intervista**  
Salute e ambiente, un binomio inscindibile. L'impegno dei medici sentinella ..... 6
- **Prospettive**  
Serve una formazione medica al passo con la contemporaneità ..... 9
- **Note stonate**  
Rivoluzione nella medicina territoriale: todos caballeros ..... 12
- **Contrappunto**  
Mmg e software cartelle computerizzate: una storia tutta italiana ..... 16
- **Riflessioni**  
La colpa persecutoria e le sue conseguenze ..... 18
- **Convegni**  
Medicina burocratizzata, che fare? ..... 20

## AGGIORNAMENTI

- **Allergologia**  
Esposizione accidentale ad allergeni rari o nascosti ..... 22
- **Cardiologia**  
Valori elevati di C-Hdl non sempre sono protettivi ..... 23
- **Dermatologia**  
Congresso SIdMaST: le nuove direzioni della dermatologia ..... 24
- **Diabetologia**  
Annali Amd: migliorata la qualità delle cure erogate ..... 25
- **Farmaci**  
Nuovo approccio contro il mal di testa cronico ..... 26
- **Prevenzione**  
Trattare la depressione riduce il rischio di eventi CV ..... 27

## CLINICA E TERAPIA

- **Clinica**  
Gestione delle comorbidità nel paziente nefropatico ..... 28
- **Congressi**  
Congresso Asco 2023: le attuali direzioni dell'oncologia ..... 30
- **Monitor**  
Il progetto genoma a 20 anni dal suo completamento: ricadute cliniche ..... 33
- **Rassegna**  
Il paziente iperteso difficile o complicato: un razionale percorso di empowerment per il Mmg e per lo specialista ..... 35
- **Riflessioni cliniche**  
Terapia estrogenica e rischio di ipertensione arteriosa ..... 42
- **Rassegna da Nutrienti e Supplementi** ..... 43

# Sull'avvenire dei Mmg tutto e il contrario di tutto

■ Anna Sgritto

La pandemia da Covid ha svelato molte delle contraddizioni del nostro Ssn, in primis, ha fatto percepire l'importanza della medicina territoriale e del ruolo di medici e operatori sanitari preposti alla sua attuazione. Un'importanza sbandierata da sempre più a parole che dai fatti. E le parole sul futuro dell'assistenza territoriale si sono poi profuse a iosa grazie al Pnrr e alla *Mission 6* in esso contemplata. Così a garantire una medicina di prossimità, che potesse prendere in carico a 360 gradi le cronicità e le fragilità di una popolazione che invecchia sempre più, sarebbero state le Case di Comunità (CdC) con medici di famiglia, specialisti e infermieri che avrebbero offerto assistenza 7 giorni su 7 a orario continuato. Ma questo progetto è ancora tutto in discussione. Come ha ribadito il sottosegretario alla Salute, **Marcello Gemmato**, non ci sono risorse né personale per poter confermare la realizzazione delle previste 1.350 CdC. Motivo per cui, per garantire l'assistenza territoriale sarebbe meglio ripartire dalle reti dei Mmg e delle farmacie già strutturate. Ma nel frattempo alcune Regioni hanno già inaugurato quelli che potremmo definire gli 'scheletri' delle CdC, perché, al momento, il personale che dovrebbe farle funzionare è rimasto sulla carta, non solo per una questione di risorse, ma anche perché su ruoli, funzioni e profili contrattuali di tale personale la discussione è aperta. A tale proposito, in queste settimane a tenere banco è stata sicuramente la controversa questione sulla possibile dipendenza dal Ssn dei Mmg, profilata dal ministro della Salute, **Orazio Schillaci**, durante un'intervista ad un noto quotidiano. Una questione che sembrava accantonata e che ha visto un'alzata di scudi da parte dei rappresentanti di categoria, anche se con innumerevoli distinguo. C'è chi ha sospeso il giudizio e, pur dichiarandosi contrario alla dipendenza, ha chiesto un colloquio con il ministro, chi invece ha mostrato delle aperture, c'è chi invece ha manifestato una granitica contrarietà. Non è un caso, quindi, che il ministro della Salute nelle successive interviste abbia glissato su tale argomento. Ma forse la sua reticenza potrebbe essere anche attribuita al fatto che sul futuro 'giuridico contrattuale' dei Mmg la voce del governo non è unanime. La proposta di dipendenza, infatti, mal si concilia con il disegno di legge 227, presentato dalla Lega, che prevede sì nuove regole di ingaggio dei medici di assistenza primaria per garantire la certezza di continuità e prossimità, ma all'interno della cornice convenzionale, puntando sul ruolo unico dei medici di assistenza primaria. Intanto la penuria dei medici di medicina generale incombe e moltissimi cittadini faticano a trovare un medico di riferimento. Se dovessimo catapultarci in una realtà parallela, non sarebbe difficile immaginare che il futuro dei Mmg si stia discutendo sulle rive del fiume Eufrate, nel Senaar dove, secondo il libro della Genesi, si pensò di edificare la Torre di Babele.

# Salute e ambiente, un binomio inscindibile

## L'impegno dei medici sentinella

Il presidente dell'ISDE, Roberto Romizi, si appella alle istituzioni politiche affinché ascoltino la voce del mondo scientifico e adottino con urgenza azioni utili sia a ridurre l'inquinamento atmosferico sia a mitigare il cambiamento climatico. "I due fenomeni, infatti, agiscono sinergicamente sulla salute umana, contrastando o riducendo l'efficacia delle terapie"

Anna Sgritto

**L**e conseguenze del cambiamento climatico e dell'inquinamento ambientale sono ormai evidenti anche nel nostro Paese, come ci mostra il disastro avvenuto di recente in Emilia Romagna, così come l'emergenza sanitaria che accompagna questi fenomeni. I Medici per l'Ambiente (ISDE) sono impegnati da anni su questo fronte anche attraverso ricerche epidemiologiche che hanno mostrato evidenti correlazioni tra questi fenomeni e l'aumento di specifiche patologie. Su tali problematiche abbiamo intervistato il presidente ISDE **Roberto Romizi**.



**Perché possiamo affermare che la crisi climatica è una crisi sanitaria?**

“C'è un legame indissolubile tra ambiente, salute e la necessità impellente di trattare le questioni sanitarie, allargando lo sguardo a problematiche di tipo ambientale, sociale ed economico. È infatti ancora troppa la distanza tra le evidenze scientifiche oggi disponibili sull'importanza fisiopatologica delle alterazioni ambientali e il loro concreto utilizzo nella pratica clinica. Ciò avviene nonostante la rilevanza dei fattori ambientali in ambito clinico e preventivo sia ormai libera da ogni dubbio. La crisi climatica, infatti, è inevitabilmente una crisi anche sanitaria, che alimenta le epidemie, contribuisce a tassi più elevati di malattie non trasmissibili e minaccia di sopraffare la nostra forza lavoro sanitaria e le infrastrutture sanitarie. L'aria inquinata, come noto da anni, aumenta i casi di ictus e infarti, oltre a peggiorare le malattie respiratorie come allergie (per l'aumento di pollini), asma e BPCO. Gli eventi meteorologici estremi, come incendi e uragani, provocano così tanto stress e ansia da scatenare di-

sturbi post-traumatici da stress e, a lungo termine, anche suicidi. Inoltre numerosi studi scientifici dimostrano come modificazioni climatiche, inquinamento, squilibrio demografico e disuguaglianze influenzino la diffusione delle malattie infettive nelle comunità vulnerabili, riducendo la loro capacità di resilienza. Motivo per cui l'approccio di gestione auspicabile è quello integrato *One Health*, basato sulla concezione della salute dell'uomo, dell'ambiente e degli animali come una sola salute, come d'altronde si evince dal rapporto speciale dell'OMS *The Health Argument for Climate Action* sul cambiamento climatico”.



**Il nostro Paese ha un'adeguata percezione di tali rischi?**

“L'Italia è tra i Paesi europei con la più bassa percezione dei rischi ambientali e, nello specifico, con una bassa consapevolezza della correlazione tra fattori ambientali e salute umana. È proprio per questo motivo che durante le Giornate Mediche per l'Ambiente (GIMA) 2023, svoltesi di recente a Pisa, insieme alla FNOMCeO e alle altre Società Scientifiche che vi hanno partecipato, su nostra proposta e dell'Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE), abbiamo chiesto alle autorità politiche di ascoltare la voce del mondo scientifico e di adottare senza ritardi delle azioni utili sia a ridurre l'inquinamento atmosferico sia a mitigare il cambiamento climatico. I due fenomeni, infatti, agiscono sinergicamente sulla salute umana, contrastando o riducendo l'efficacia delle terapie. Attraverso questo appello, in definitiva, chiediamo che si prenda atto dei principali danni sanitari e quindi di evitare nuove attività inerenti i combustibili fossili, scartando soluzioni irrealistiche o illusorie, di promulgare una normativa che



**Roberto Romizi**

*Medico di medicina generale, specialista in Neurologia. Presidente dell'Associazione Medici per L'ambiente - ISDE Italia. Membro della Task Force per il coordinamento e l'integrazione delle politiche e delle azioni nazionali e regionali in campo ambientale e sanitario del Piano Nazionale della Prevenzione, area centrale del Ministero della Salute.*

preveda l'addebito alle compagnie elettriche delle cosiddette "esternalità" (costi legati agli impatti sull'ambiente e sull'uomo, che sono ora totalmente a carico della società civile), di accogliere le proposte europee relative al superamento degli autoveicoli inquinanti, promuovere la transizione verso le energie rinnovabili e non verso il metano (anch'esso fossile e climalterante), di disincentivare la diffusione massiva del biometano e l'uso di biomasse e di promulgare una normativa che agevoli più speditamente ed efficacemente l'installazione di impianti per le fonti rinnovabili ».



**I medici, quindi, possono avere un ruolo significativo in un tale contesto?**

« I medici ed i pediatri possono svolgere una importante opera di sensibilizzazione nei confronti dei propri pazienti. Ad esempio non c'è sufficiente consapevolezza dei rischi sanitari derivanti dall'inquinamento atmosferico, in particolare per le fasce più deboli, bambini, anziani, malati. Secondo il report *'Air pollution and children's health'* pubblicato dall'Agenzia Europea per l'Ambiente, occorre fare di più per proteggere la salute

dei bambini e degli adolescenti dagli impatti negativi dell'inquinamento atmosferico. L'inquinamento atmosferico causa oltre 1.200 decessi prematuri all'anno nelle persone di età inferiore ai 18 anni in Europa e aumenta significativamente il rischio di malattie in età avanzata. Nonostante i miglioramenti degli ultimi anni, il livello dei principali inquinanti atmosferici in molti Paesi europei rimane al di sopra dei valori raccomandati dalle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, e in Italia c'è la situazione peggiore. La stessa Agenzia Europea per l'Ambiente aggiorna ogni anno i dati sulle morti premature causate dall'inquinamento atmosferico e l'Italia è tristemente in cima a questa 'classifica', nel 2020 sono state quasi 70 mila le persone che nel nostro Paese hanno terminato la propria vita prima del tempo a causa dell'esposizione a polveri sottili, biossido di azoto, ozono. Per questo ISDE, insieme a tante altre associazioni, si sta battendo perché non venga 'annacquata' la proposta di Direttiva della Commissione Europea in materia di inquinamento atmosferico ».



**Medici sentinella: quanto la prevenzione primaria può incidere sui fattori di rischio ambientali?**

« La maggioranza degli indicatori epidemiologici viene raccolta in ambito ospedaliero o specialistico ed è spesso assente la valutazione sul territorio degli indicatori del *burden*, della qualità della prestazione e delle eventuali cause ambientali delle patologie riscontrate. Nasce quindi l'esigenza di un sistema di sorveglianza in grado di monitorare il quadro epidemiologico sul territorio, basato sull'attività di *reporting* dei medici di medicina generale, ovviamente con il supporto di un 'Centro' che raccolga, elabori e restituisca i risultati ai medici periferici e alle istituzioni, che hanno il diritto/dovere di essere informate (Assessorati Sanità, Ministero della Salute, Agenzie Regionali della Sanità, ecc.). Il termine 'medico sentinella', o meglio 'rete di medici sentinella' deriva principalmente dalla funzione di 'guardia' che tale figura deve assumere per tutelare la popolazione dai rischi legati alla salute, ma anche da quella di 'osservatorio privilegiato' per le istituzioni sanitarie pubbliche. La prevenzione primaria è la forma di prevenzione principale, basata sulla riduzione di fattori di rischio per evitare che una patologia si manifesti in individui sani. Si stima che il 24% delle malattie e il 23% delle morti possano essere attribuite ai fattori ambientali e che più di un terzo delle patologie nei bambini sia dovuto a fattori ambientali modificabili. Il compito dei

medici sentinella è proprio quello di informare i cittadini sui rischi e possibili interventi preventivi, supportando inoltre le istituzioni nell'opera di sorveglianza ”.



**La medicina generale è un setting privilegiato per poter svolgere un'efficace azione di prevenzione primaria?**

“ I Mmg/Pls sono in grado di rilevare precocemente e tempestivamente, nello svolgimento della loro attività, anomale frequenze di eventi avversi, rilevando direttamente le malattie causate dagli inquinanti introdotti nell'ambiente. Inoltre, individuano e monitorano i potenziali fattori di rischio accertati e/o sospetti. Non va, infatti, sottovalutata la funzione del medico di famiglia anche di vera e propria 'sentinella sul territorio' per rilevare "segnali deboli" che possono rivelare "grandi problemi". Basti pensare, ad esempio, al caso dei PFAS in Veneto, dove sono stati contaminati acquedotti in un'area di centinaia di chilometri quadrati e conseguentemente queste sostanze sono state ingerite dalle persone. Sono occorsi decenni prima che emergesse un caso sconvolgente di inquinamento. Si tratta di una famiglia di sostanze chimiche utilizzata in molti settori diversi, per produrre prodotti antiaderenti o impermeabilizzanti. Non si degradano nell'ambiente e sono molto mobili, quindi possono essere rilevati in acqua, aria, pioggia, lonte e merluzzi, uova sode ed esseri umani. I PFAS sono legati al cancro, all'infertilità e a una dozzina di altre malattie. Attraverso l'analisi: *The cost of inaction: A socioeconomic analysis of environmental and health impacts linked to exposure to PFAS* è stato stimato che il PFAS grava ogni anno dai 52 agli 84 miliardi di euro sui sistemi sanitari europei. Secondo una

recente indagine (*The Forever Pollution Project*), più di 17.000 siti in tutta Europa sono contaminati dai PFAS ”.



**L'approccio One Health, impone un cambio di paradigma nella formazione dei medici?**

“ Non c'è ancora una sufficiente consapevolezza sugli effetti dell'inquinamento ambientale sulla salute umana e molti medici non sono formati sulle patologie collegate ai determinanti di salute. Questo accade, perché il binomio ambiente-salute è scarsamente considerato nelle facoltà di Medicina. Per questo è necessario modificare gli attuali percorsi formativi per i futuri medici di medicina generale, istituendo programmi di formazione omogenei su tutto il territorio nazionale. Bisogna considerare che la formazione del Mmg prevede un iter complesso. In Italia, a differenza di altri Paesi europei, non esiste un core curriculum nazionale per il Mmg e il triennale Corso di formazione specifica in medicina generale (CFSMG) non è equiparato a una scuola di specializzazione. Inoltre, la qualità dei CFSMG è poco indagata e i dati sono difficilmente reperibili/frammentati. Di conseguenza c'è anche la necessità di un miglioramento della trasparenza e della valutazione nell'ambito dei CFSMG, attraverso un sistema di monitoraggio periodico e pubblico che riporti indicatori specifici (quantitativi e qualitativi). Sarebbe auspicabile il ripristino/l'istituzione di un osservatorio indipendente nazionale sulla formazione in medicina generale. Serve modificare gli attuali percorsi formativi per i futuri medici di medicina generale con l'introduzione di nuovi metodi più semplici e meno complessi ”.

**“GLI ESSERI UMANI SONO RESPONSABILI PER L'AMBIENTE, I MEDICI LO SONO DUE VOLTE”**



ISDE Italia è nata nel 1989 da un gruppo di medici italiani, consapevoli che se tutti gli esseri umani sono responsabili per l'ambiente, i medici lo sono due volte. Per ISDE la salute dell'ambiente è particolarmente rilevante per il medico, proprio perché influisce anche sulla salute dei pazienti. I medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta quindi si dovrebbero occupare anche di prevenire e promuovere la salute, con l'informazione, l'educazione, e la difesa del paziente con un approccio scientifico, integrato e orientato alla comunità. Lo sottolinea altresì il Codice Deontologico che, nella nuova formulazione, ha voluto ampliare l'articolo 5, dedicato proprio alla "Promozione della salute, ambiente e salute globale", che ora così recita: "Il medico, nel considerare l'ambiente di vita e di lavoro e i livelli di istruzione e di equità sociale quali determinanti fondamentali della salute individuale e collettiva, collabora all'attuazione di idonee politiche educative, di prevenzione e di contrasto alle disuguaglianze alla salute e promuove l'adozione di stili di vita salubri, informando sui principali fattori di rischio. Il medico, sulla base delle conoscenze disponibili, si adopera per una pertinente comunicazione sull'esposizione e sulla vulnerabilità a fattori di rischio ambientale e favorisce un utilizzo appropriato delle risorse naturali, per un ecosistema equilibrato e vivibile anche dalle future generazioni".

L'impegno di ISDE in tal senso continua anche attraverso il Congresso Nazionale 2023 che si terrà in provincia di Arezzo, a Sansepolcro, dal 20 al 22 Ottobre dal titolo evocativo: "Inquinamento atmosferico e mutamenti climatici: ruolo del medico imparziale, ma non neutrale".

# Serve una formazione medica al passo con la contemporaneità

La laurea in Medicina e Chirurgia abilitante impone l'introduzione nel curriculum formativo di nuovi obiettivi didattici e di nuove metodiche di insegnamento. L'intelligenza artificiale e i nuovi strumenti a disposizione prevedono competenze e abilità inedite, assolutamente necessarie per garantire risultati, sicurezza e professionalità al passo con la contemporaneità

**Giuseppe Maso**

*Prof. di Medicina di Famiglia. Facoltà di Medicina e Chirurgia. Università di Udine  
Past President SIICP*

Tutte le professioni per essere esercitate hanno bisogno di conoscenze, organizzazione, strumenti e abilità. Caratteristiche assolutamente imprescindibili e interdipendenti. La professione medica non fa eccezione.

La medicina moderna è molto di più di una strategia clinica: è un sistema organizzato che ha come fine la promozione, il mantenimento e, quando possibile, la restituzione della salute a comunità e singoli. Essa si compone essenzialmente di tre sottosistemi integrati che sono (figura 1):

- Il sottosistema della modalità d'erogazione delle cure (Sistemi Sanitari).
- Il sottosistema delle conoscenze scientifiche, delle applicazioni

tecnologiche e delle abilità.

- Il sottosistema delle scienze umane. La grande divisione tra cultura scientifica ed umanistica, delineatasi nel XIX secolo e aggravatasi nel XX, ha provocato gravi conseguenze per l'una e per l'altra e ha impoverito notevolmente il "sottosistema delle scienze umane" essenziale, importantissimo, imprescindibile per la medicina.

La cultura scientifica tende a separare i campi della conoscenza, è protagonista di importanti scoperte, formula teorie, ma riflette poco sul destino umano e sul futuro della scienza stessa.

La scienza non pensa più in maniera globale e diviene spesso incapace di riflettere su se stessa e

sui problemi umani e sociali che essa stessa pone. È necessaria alla medicina una formidabile iniezione di inter-poli-trans-disciplinarietà. Questa iniezione non potrà che migliorare le interazioni fra i sottosistemi che definiscono la professione, contribuendo in maniera significativa alla qualità delle cure.

## ► L'accelerazione del cambiamento

La professione medica è cambiata nel giro di pochi decenni e sta cambiando talmente velocemente che senza che ne accorgiamo ci ritroveremo presto di fronte a dei professionisti e a dei sistemi di erogazione delle cure totalmente diversi da quelli che conosciamo. I macro fattori che stanno condizionando il cambiamento sono:

1. La tecnica.
2. La politica.
3. Il mercato.

**1** La tecnica sta cambiando velocemente le modalità diagnostiche e terapeutiche, l'intelligenza artificiale sta sostituendo la

FIGURA 1

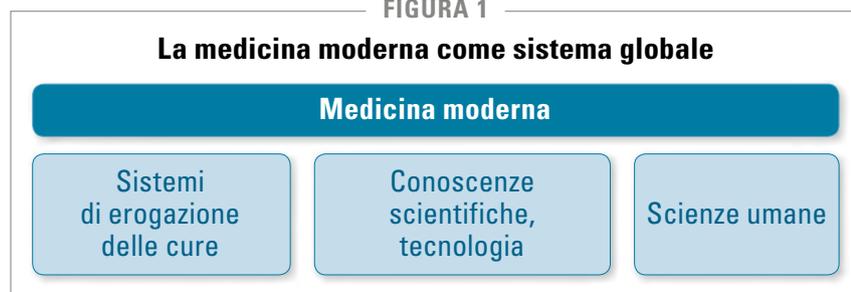


figura del medico in molti campi e i *device* a disposizione dei singoli pazienti gestiranno autonomamente prevenzione e molte patologie.

**2 La politica.** I sistemi di erogazione delle cure, frutto di decisioni politiche ed economiche, sono e saranno fondamentali nel determinare l'area di intervento della medicina e la libertà professionale.

**3 Il mercato** cercherà di soddisfare sempre di più la domanda di intervento sanitario non esaudita dai sistemi di erogazione delle cure in atto.

Questi cambiamenti condizioneranno, modificheranno e faranno scomparire molte specialità mediche; si dovrà recuperare il ruolo gerarchico-professionale di gestione della professione, riconsiderare totalmente le aree "specialistiche", recuperare le abilità cliniche e le *humanities*.

Si dovrà sviluppare il *near patient testing* e il *far patient testing*, la conoscenza della *mobile economy* e delle *app* sanitarie, prepararsi ad una *Mobile Health*, formarsi sulla genetica e costruire una nuova alleanza medico-paziente.

### ► Medicina e tecnologia

La rapidissima evoluzione della tecnologia e la sua inarrestabile applicazione in campo medico stanno definendo quindi una nuova figura di professionista e nuovi modelli di erogazione dell'assistenza medica. Per questo è necessario un nuovo profilo di formazione universitario. Un medico oggi utilizza strumenti che i colleghi che l'hanno preceduto pochi anni fa non potevano nemmeno immaginare.

Nel nostro Paese la necessità di un nuovo approccio formativo si è fat-

ta ancora più necessaria da quando la laurea in Medicina e Chirurgia è divenuta abilitante (Abilitazione all'esercizio della professione di Medico-Chirurgo. Art. 102 Decreto Legge 17 marzo 2020, n.18).

Adesso i giovani colleghi possono intraprendere la professione appena laureati. Di quale conoscenza, di quali strumenti e di quali abilità necessitano fin da subito per esercitare in sicurezza? In quale mondo professionale si trovano?

In particolare coloro che si trovano nel mondo delle cure primarie hanno bisogno fin da subito di dimestichezza con:

1. I programmi gestionali.
2. Le attrezzature e gli strumenti.
3. Le abilità di base (*clinical skills* e abilità professionali).

**1 I programmi gestionali.** Ormai sono passate diverse decadi da quando il computer è entrato negli ambulatori medici. Dapprima lo abbiamo utilizzato come archivio per i dati dei nostri pazienti sostituendo le cartelle cartacee, appena trasformate da cartelle ospedaliere in cartelle orientate per problemi, scomparse in poco tempo dai nostri studi. Questo ci permet-

teva di richiamare in tempo reale i dati che ci servivano per la clinica ma anche per l'audit e per la ricerca facendoci fare così un salto epocale (fase informatica). Ben presto con l'affermarsi di Internet il computer è diventato indispensabile per accedere a banche dati e biblioteche e per comunicare tra colleghi e con i pazienti (fase telematica).

I nostri programmi gestionali si sono poi evoluti riuscendo a fare ciò che prima solo un dottore poteva fare: interpretare dati, seguire linee guida, assistere il processo diagnostico, aiutare nelle prescrizioni, gestire strumenti e tecnologie diagnostici, seguire nel tempo alcune malattie, gestire la formazione continua e lo sviluppo professionale, gestire conferenze virtuali, gestire il budget dello studio etc. (fase robotica).

### • Le ricadute sulla professione

Senza rendercene conto abbiamo vissuto e stiamo vivendo un cambiamento talmente grande che potrà travolgere in maniera definitiva la nostra professione di medici. Questo stravolgimento, per quanto è possibile ora percepire, porterà con sé dei pro e dei contro. In teo-



ria dovrebbe portare ad un ridimensionamento della specialistica in generale: sono diventate a portata ambulatoriale procedure diagnostiche impensabili fino a qualche anno fa. Anzi, sono diventate a portata di singolo paziente; era inimmaginabile che una persona potesse monitorare da sola la glicemia o il suo stato coagulativo e che potesse gestire la terapia seguendo un programma informatizzato.

La miniaturizzazione e il basso costo della robotica ha moltiplicato le possibilità ambulatoriali (quando non sono bloccate solo da vincoli economici, burocratici e normativi). Con la robotica stanno scomparendo funzioni finora prerogativa della medicina specialistica come l'ambulatorio per l'ipertensione, per il diabete, per le malattie della tiroide, per l'osteoporosi, per la menopausa, per la contraccezione etc. sostituiti da applicazioni dello smartphone.

Il computer è diventato robot e tale robot cresce rapidamente, si evolve, e come un cucciolo di mammifero ha bisogno di educazione e di regole, pena la perdita di libertà delle persone e dei medici.

L'evoluzione delle risorse informatiche e telematiche in medicina condurrà inevitabilmente verso una robotica avanzata.

La pluralità dell'offerta, la libera scelta e il controllo dell'evoluzione da parte dei medici assumono quindi un'importanza strategica fondamentale per la sopravvivenza e la libertà della professione, ma soprattutto per la libertà delle persone che a essa si affidano.

Non sappiamo come la tecnologia e l'IA cambieranno il nostro lavoro, sappiamo che il nostro lavoro sicuramente cambierà così come le cartelle cliniche elettroniche hanno cambiato il nostro lavoro nell'ultimo decennio.

Rispetto agli esseri umani, i computer possono elaborare le informazioni in modo più sistematico, prendere decisioni in modo più coerente e rispondere ai cambiamenti più rapidamente.

Dobbiamo incorporare l'informatica nei *curricula* delle scuole di medicina e nella formazione medica continua in modo che la prossima generazione di medici abbia familiarità con l'IA. Se la professione non gestirà i robot qualcun altro gestirà la professione.

## 2 Le attrezzature e gli strumenti.

Attrezzature e strumenti sono indispensabili: definiscono il campo di azione del professionista, diminuiscono le possibilità di errore, forniscono risposte rapide alle domande, impediscono l'appropriazione di funzioni e compiti, limitano il ricorso ad altri professionisti, stabiliscono i valori, esaltano il prestigio della disciplina, permettono di investire ed inventare e consentono un modello strategico professionale. La disponibilità di strumenti a basso costo e miniaturizzati ha incrementato le possibilità diagnostiche a letto del paziente e negli studi medici. Elettrocardiografi, spirometri, ecografi, saturimetri, diatermocoagulatori, otoscopi, dermatoscopi ecc. sono entrati nella pratica quotidiana. *Near patient testing* e *far patient testing* fanno parte del bagaglio pratico di ogni medico. La formazione al loro utilizzo è assolutamente necessaria.

**3 Le abilità di base.** La professione di medico non può prescindere dalla conoscenza delle abilità cliniche di base (*clinical skills*) e dalle abilità professionali gestionali. Le manovre semeiologiche di base e le manovre terapeutiche sono fondamentali per gestire una disciplina senza bisogno di delegare. Saper fare una esplorazione rettale, una palpazione delle mammelle, inserire un catetere urinario, applicare un ago cannula, fare un prelievo ematico, suturare una ferita, fare un'iniezione intramuscolare, endovena o intrarticolare ecc. dovrebbero essere bagaglio conoscitivo di ogni laureato in medicina e chirurgia. Così come dovrebbero essere familiari abilità professionali come le competenze manageriali, le tecniche di comunicazione, le tecniche di risoluzione dei problemi, il lavoro in team e il *decision making*.

## ► Nuovi obiettivi

La laurea in Medicina e Chirurgia abilitante impone l'introduzione nel curriculum formativo di nuovi obiettivi didattici e di nuove metodiche di insegnamento. L'intelligenza artificiale e i nuovi strumenti a disposizione prevedono competenze e abilità inedite, assolutamente necessarie per garantire risultati, sicurezza e professionalità al passo con la contemporaneità. L'Università per mantenere l'indispensabile missione muterà inevitabilmente forma e organizzazione.

## BIBLIOGRAFIA

1. Maso G. Il medico in gabbia. Filippi Editore, Venezia; 2011.
2. Maso G. la Disciplina Invisibile. Passoni Editore, Milano; 2009.
3. Maso G. L'ultimo Paziente. Dialogo sul futuro della cura. Gabrielli Editori, Verona; 2021.
4. Liaw W., Kakadiaris I. A. Artificial Intelligence and Family Medicine: Better Together. *Fam Med* 2020;52:8-10.
5. Maso G. Un codice per la robotica in medicina di famiglia. *Medicinae Doctor* 1996; 25: 13-14.

# Rivoluzione nella medicina territoriale: todos caballeros

“Si rivoluzionerà il modo di lavorare dei medici di famiglia. Aumenteranno le ore per gli specialisti ambulatoriali e le ex guardie mediche saranno impiegate per le visite domiciliari”. Non poco, miei cari lettori: entrino i cavalieri e squillino le trombe! Il Ministro della Salute ha annunciato una sorta di rivoluzione nella medicina generale che non solo vedrebbe cambiare le regole del gioco, ma gli stessi giocatori e lo stesso campo di gioco

**Alessandro Chiari**

*Segretario Fismu Emilia Romagna*

In una recentissima intervista il Ministro della Salute **Orazio Schillaci** annuncia un epocale cambiamento nel campo della medicina generale attraverso cui si tenterebbe di ridisegnare il ruolo, non solo del medico di famiglia, ma anche quello dello specialista ambulatoriale e del medico di continuità assistenziale. In ogni caso, se “ridisegnassimo” il territorio, non potremmo non considerare questi attori e tutte le “figure paramediche” che vi recitano e vi giostrano sopra. Ricordiamoci che nel territorio tutti vorrebbero viaggiare in prima classe, tutti vorrebbero il loro posto al sole o sotto i riflettori. Spesso alla vigilia di annunciate rivoluzioni sanitarie si è respirato l’annuncio stigmatizzabile nella storica annunciazione dei *todos caballeros*, la mitica affermazione, attribuita a Carlo V di Spagna, che estendeva i privilegi nobiliari a tutti, *urbi et orbi*.

## ► Schillaci dixit

La via per attuare la riforma in modo veloce, almeno così pensa

il Mastro Sanitario, è quella di farne uscire le linee guida attraverso decreti: in questa maniera, crediamo, si formeranno le barricate nella categoria, ed altro che *caballeros*, ma forse sarebbe più opportuno parlare di guerra civile, con una grande incazzatura della categoria medica. L’obiettivo primario è sempre quello di realizzare le Case di Comunità, sconvolgendo il ruolo e i compiti del medico di famiglia. Non menzionando il problema della carenza del numero di medici, quelli più giovani passerebbero dalla convenzione, che lascia ai colleghi ancora un residuo di libertà sull’apertura dei loro studi, ad un rapporto di dipendenza dentro le Case della Salute/Comunità, dove lavorerebbero le loro otto ore al giorno in *team* con gli specialisti ambulatoriali delle Asl. Alla fine, verrebbero così tutti portati al massimale orario di 38 ore a settimana.

In poche parole, quindi, chi uscirà dal percorso formativo in medicina generale diventerà dipendente del Ssn e lavorerà nelle Case della Comunità. Agli attuali medici di

famiglia, o almeno, a quelli sopravvissuti finora, sarà data la possibilità di scegliere se passare alla dipendenza o se rimanere in convenzione. I convenzionati andrebbero, a questo punto, ad esaurimento fino a scomparire. Finalmente con la parola “scomparsa”, quando parliamo di una specie, inquadriamo la tappa cruciale che caratterizza l’evoluzione. Infine il progetto poi menzionerebbe i colleghi di continuità assistenziale a cui verrebbe affidato il compito di effettuare le visite a domicilio, con il coordinamento degli Mmg o di centrali operative. *La via del fare è l’essere* diceva Lao Tze; per un Puffo un ciuffo d’erba potrebbe essere una *foresta inaccessibile* diciamo Noi. Come già annunciato dallo stesso Schillaci presto arriveranno novità anche nella formazione dei medici di famiglia: la MG diventerebbe una specializzazione universitaria, mentre oggi ci si specializza dopo la laurea con corsi triennali regionali. Mi sa che dobbiamo denunciare il Ministro per plagio perché mi sembra riprendere molte idee

da noi enunciate. Purtroppo, però, quello che farà la differenza sarà il come applicare i progetti piuttosto che come idearli.

#### ► Un déjà vu

Dopo quindici anni di vacanza contrattuale, con un enorme perdita del potere di acquisto da parte del medico di medicina generale, a causa di stipendi non più all'altezza, e massacrati da una tassazione iniqua, ma soprattutto, dall'aumento delle utenze e delle altre spese gestionali ambulatoriali, nonché dall'aumento del costo della vita, ecco l'annuncio di una nuova grande riforma. Ma qui il problema reale rimane la burocratizzazione della medicina generale, generata da una deriva aziendale che sempre di più e sempre più velocemente continua a caricare la medicina generale di compiti che dovrebbe essere svolti nei meandri delle Asl da dipendenti amministrativi e non da medici di famiglia. Senza parlare del fatto che siamo sempre più convinti che la medicina generale debba essere pensata da chi vi lavora internamente piuttosto che da chi ne annuncia rivoluzioni senza una reale comprensione della complessità che caratterizza il territorio. Ogni giorno abbiamo a che fare con questa complessità e nostro malgrado la gestiamo: come nella bibbia, le colpe dei padri ricadono sui figli, anche se, nella medicina generale, bisognerebbe dire che le colpe dei legislatori/decisori ricadranno sugli Mmg. O forse c'è chi pensa ancora che il medico del territorio sia come *John Wayne* o come il tarantiniano mr. *Wolf* che risolvono tutti i problemi.

Forse qualcuno pensa che Noi non abbiamo diritto ad una vita

sociale né agli affetti o famiglia, e che viviamo nell'oscurità degli ambulatori. Ma forse, più semplicemente qualcuno pensa che l'ambulatorio sia una sorta di supermarket sanitario a cui ordinare tutto ciò che si vuole e che traborda dagli scaffali. Il paziente, che non ha imparato nessuna lezione dalla pandemia e da tutto il caos che si è generato, continua a chiedere al medico di fare questo o quello, mentre il Mmg fatica a dirigere e gestire la mole di richieste che non provengono da un reale bisogno di salute. Ma il medico generalista per riappropriarsi del proprio ruolo deve gettare a mare quella zavorra burocratica che, come già abbiamo detto, il sistema continua a caricare.

#### ► Cambiare tutto per non cambiare nulla

In fondo non vedo un sostanziale cambiamento dalle enunciazioni dell'allora Ministra **Livia Turco** che già nel 2008 individuava il Mmg come il pilastro fondamentale di un sistema che apriva alle farmacie in una Casa della Salute che pretendeva di offrire anche delle piccole postazioni di Ps. Ma gli addetti ai lavori sembrano non avere memoria storica dei progetti e delle rivoluzioni enunciate: chi è in pista dal '92, come me, ha ormai sentito tutto ed il contrario di tutto, ma la cosa bella è che ciò che viene sempre enunciato per nuovo pare sempre essere un qualcosa di riciclato da precedenti fallimenti. Questo ruolo di testimoni del tempo diventa molto scomodo perché a tutti Noi non fa che aumentare il disagio e diminuire la motivazione professionale. Basta, non ne possiamo più, abbiamo sguazzato

nel fango della pandemia e ora che la guerra è finita torniamo a casa, ma non riconosciamo né i nostri ambulatori o la gente e nemmeno noi stessi!

Questo si chiama disturbo post traumatico da stress che insieme al fisiologico *burnout* medico diventa un *mix* velenoso micidiale che inghiottiamo ogni giorno. Adesso sembra pure che non manchino le risorse anche se non abbiamo ancora visto chi ha pagato, in questi anni, il medico, per il surplus lavorativo. Vabbè che, come dice qualche altro addetto ai lavori, in modo assolutamente geniale, "si può sempre reclutare gli infermieri" che costano meno. Quindi parlando del contratto dei medici si rischia di andare a foraggiare, in realtà, una serie di altri contratti, continuando però ad assumersi carichi di lavoro che ora svolgono altri colleghi non Mmg che sarebbero felicissimi, così come da dichiarazioni pubbliche post pandemiche, di mollarci altre moli di lavoro non rendendosi conto che siamo già oltre il limite della sopravvivenza. Ve lo ricordate l'h24 di balduzziana memoria che prevedeva gli ambulatori dei Mmg aperti anche di notte? Ora come allora diremmo no, assieme a tutti i Colleghi, a queste pericolose *escalations*. Eppure, c'è sempre qualche noto *influencer*, molto tonto o molto furbo, che sembra cadere e ricadere in queste trappole, facendo clamorose dichiarazioni sul futuro della medicina generale, e non sto parlando del Prof. Schillaci, che comunque mi sta diventando simpatico. Diceva **Moretti** nei suoi film "mah, continuiamo a farci del male". I nostri nemici sono dietro di noi urlava invece *Gian Maria Volonté* in *Uomini Contro*.

# Mmg e software cartelle computerizzate: una storia tutta italiana

La situazione del rapporto tra scelta a pagamento del software di gestione delle cartelle da parte del Mmg e/o dotazione di quello messo a disposizione dalle Asl o dalle regioni è diventata arlecchinesca. A seconda dei territori troviamo medici di famiglia che hanno acquistato in prima persona software rodati da tempo e altri che invece hanno in dotazione software di cartelle computerizzate donati dagli enti pubblici, oppure dominate dai cloud su cui però i Mmg non hanno alcun controllo

**Francesco Del Zotti**

*Autore del libro "La Rete e l'attacco alla Medicina Confidenziale - cause e contromisure"  
Direttore di Netaudit ([www.netaudit.org](http://www.netaudit.org))*

**I**l 9 giugno ho letto sul sito nazionale di Fimmg un grido di allarme del segretario provinciale di Savona, il dottor **Giuseppe Noberasco**: *"Risolvere blackout informatico Asl, medici siano liberi di scegliere sistema senza vincoli"* dopo che per due giorni consecutivi il blocco informatico della Asl ha reso impossibile la visione delle cartelle cliniche e dei risultati degli esami fatti in ospedale o di emettere ricette elettroniche. *"Al di là del caso specifico - spiega Noberasco - che auspichiamo venga risolto presto, crediamo sia venuto il momento di affrontare il tema informatico: abbiamo già avanzato una richiesta affinché anche nell'Asl savonese, così come avviene in tutte le altre aziende, i medici possano scegliere quale sistema informatico usare, senza essere vincolati a un unico operatore"*. *"Al secondo giorno la situazione è insostenibile - ha aggiunto Noberasco, secondo quanto riporta il quotidiano La Stampa - I colleghi che usano il sistema informatico aziendale onesys sono ancora bloccati, praticamente non riescono a fare nulla: un vero disastro, anche per-*

*ché spesso i pazienti non capiscono che il disagio non dipende dal medico e si arrabbiano con noi"*.

## ► Una realtà da approfondire

Venuto a conoscenza di tale situazione, mi sono messo in contatto con alcuni colleghi di medicina generale del savonese per approfondire la situazione. I colleghi mi hanno confermato che circa dieci anni fa vi fu un accordo tra sindacato e Asl che ha spinto buona parte dei medici di medicina generale ad abbandonare il proprio software di cartella per abbracciare onesys, il software ospedaliero dell'azienda Asl, tentando di integrare, nel software pensato per gli ospedalieri, le funzioni della cartella computerizzata dei Mmg.

Il tutto è stato favorito dalla cessione gratuita, per cui i Mmg non hanno così più pagato il loro software originario. In altre zone della Liguria i colleghi hanno avuto più margini di manovra nella scelta del software desiderato, che sarà poi pagato dalla regione.

La situazione del rapporto tra scelta

a pagamento del software di gestione delle cartelle da parte del Mmg e/o dotazione di quello messo a disposizione dalle Asl o dalle regioni è diventata arlecchinesca. In altre regioni i colleghi hanno maggiore autonomia e comprano software, rodati da tempo, a tariffa piena (circa 1.000 euro).

Nel frattempo si sono anche sviluppati software che aziende private regionali offrono solo in cloud ad un prezzo inferiore.

Sia i software 'gratuiti' regionali o di Asl, sia quelli locali in cloud hanno una caratteristica in comune: in genere non consentono ai Mmg un'agevole estrazione (*Nota tecnica: in modalità booleana o SQL*) che permetterebbe il self-Audit o audit volontari in gruppo. Questi Audit sono fondamentali non solo per analizzare, in un gruppo di cartelle estratte, il comportamento del Mmg rispetto ad alcune variabili importanti (*ad es la glicata e LDL nei diabetici; o la frequenza e risultati degli INR nel gruppo dei pazienti in Coumadin*); ma anche per ritornare alla singola cartella con due metodi:

**a.** mediante la visualizzazione dei nominativi dei pazienti che nella tabella presentano omissioni o imperfezioni;  
**b.** o con la creazione di avvisi che si diffondono in ogni cartella individuale, che il Mmg visionerà al primo ritorno del paziente in studio per una visita o una prescrizione.

### ► Un po' di storia

Ho seguito le vicende dell'informatica medica in Italia dalla sua nascita. Già nei primi anni '90 l'unica informatizzazione medica in Italia era quella creata e gestita dai Mmg. L'informatica delle Regioni e delle Asl è sopraggiunta dopo almeno dieci-quindici anni. Avevamo un vantaggio importante rispetto alle istituzioni.

Ricordiamo in particolare tra i primi *software* della Medicina Generale: Megnet-millewin, Profim, Medico2000, tutti acquistati per intero dai medici di medicina generale. Negli anni successivi sorse il fenomeno dei *software* 'regalati' da alcune industrie farmaceutiche, che parecchi di Noi criticarono: era in gioco l'indipendenza dei Mmg, uno dei cardini del Codice Deontologico. E tra l'altro quei *software* sponsorizzati avevano minore capacità estrattive e statistiche rispetto ai non-sponsorizzati, come dimostrammo in una ricerca *ad hoc* del 2006: "Qualità delle funzioni di Data mining e delle statistiche di 12 cartelle computerizzate dei medici di famiglia italiani" (QQ 2006; vol XI n. 2 pag 9 -10).

### ► Una questione di etica

A distanza di anni ora assistiamo ad un fenomeno analogo, ma questa volta derivante dalle istituzioni: *software* 'gratuiti' forniti ai Mmg da parte di Asl o regioni.

Si crea di nuovo un problema etico. Come può il Mmg, medico convenzionato e non dipendente, accetta-

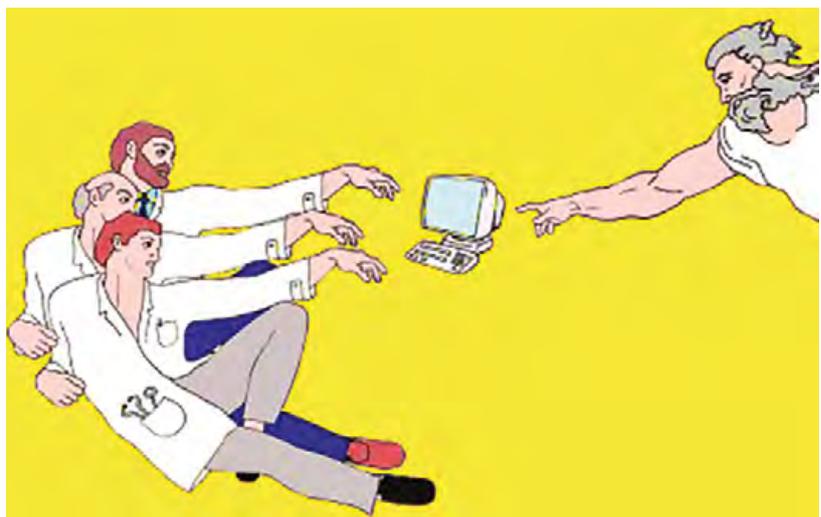
re di non pagare una parte così importante della professione: la cartella computerizzata? Si crea non solo un problema di coscienza, ma anche di funzionalità. Quando sono nate le prime cartelle create e gestite dai Mmg, il loro miglioramento continuo era garantito dal rapporto stretto tra i Mmg che lo adoperavano in periferia ed alcuni Mmg che, in rapporto continuo con la direzione, avevano il potere di approvare le modifiche più richieste o giudicate più importanti. Oggi in genere i Mmg devono chiedere la miglioria non più ad altri Mmg, ma agli informatici e ingegneri dipendenti dalle Asl o dalle regioni. Stessa dipendenza si realizza per l'estrazione-dati: deve essere richiesta ai tecnici (non medici) delle istituzioni o ai dirigenti delle suddette aziende private regionali.

Ritengo che sia necessario che i Mmg valorizzino la loro storia nell'informatica medica italiana. E che riprendano in mano il controllo delle cartelle computerizzate e di

una funzione essenziale in genere sacrificata dalle cartelle pubbliche o da quelle solo in *cloud*: la possibilità di poter effettuare da soli o in piccoli gruppi l'estrazione dati.

Dopo 10-20 anni di lavoro, i Mmg accumulano una miniera d'oro: migliaia di storie longitudinali nelle cartelle computerizzate. Quella miniera è inesplorabile se al medico non viene fornita la 'scaletta' per potervi accedere e così svolgere le essenziali funzioni di self-audit o netaudit in gruppo, e non solo per progetti-obiettivo rispetto alle Asl e regioni, ma anche in piena autonomia.

Compito delle istituzioni sanitarie non è quello di 'donare' il loro *software*, ma quello eventualmente di incrementare il rimborso informatico ai Mmg e di valutare, tenendosi ad una certa distanza, che i *software* scelti dai medici di famiglia abbiano alcuni standard suggeriti da gruppi referenziati ed internazionali di Mmg (il Wonca con tutte le sue società europee, di medici di medicina generale, affiliate).



Logo del sito della Lista italiana Netaudit che ha la finalità di fornire una serie di mezzi e servizi pratici ai medici di medicina generale che vogliono intraprendere semplici ricerche e Audit e quindi pubblicarle sia in italiano sia in inglese sulla rivista [www.rivistaqq.org](http://www.rivistaqq.org)

# La colpa persecutoria e le sue conseguenze

I gravi fatti di cronaca che si sono verificati nel rapporto medico paziente negli ultimi anni spingono ad un'attenta riflessione su come prevedere la possibile furia a volte anche omicida del paziente

**Antonio Malena**

*Psicologo, Psicoterapeuta - Specializzato in Medicina Psicosomatica, Roma*

La psichiatra **Barbara Capovani**, uccisa il 21 aprile di quest'anno a sprangate davanti al suo ospedale, il Santa Chiara di Pisa, era uscita dall'ospedale e si apprestava a prendere la sua bicicletta, quando ha subito l'aggressione, da parte di un suo ex paziente, che ne ha determinato successivamente la morte. Questo triste fatto di sangue mi ha richiamato alla memoria, altri gravi fatti avvenuti negli ultimi 20 anni in Italia.

**La strage di Guidonia, cittadina vicino Roma.** Un ex ufficiale in pensione dal suo attico di casa, trasformato in una base armata, spara sulla folla nella piazza uccidendo purtroppo due persone e ferendone gravemente molti altri. Dagli articoli dei giornali riferiti al caso emerge la presenza di gravi sentimenti di persecuzione.

**Altri psichiatri uccisi.** Il grave fatto di sangue successo ad un Centro di Salute Mentale di Bari, in cui un paziente uccide una brava Psichiatra che lo ha in cura.

Un altro caso è successo oltre venti anni fa a Roma sempre ad un Centro di Salute Mentale su via Casilina, dove un paziente dopo le vacanze si mette in fila con gli altri per essere ricevuto e accoltella, uccidendo lo psichiatra che lo ha in cura.

Ripeto, questi ed altri gravi fatti di

cronaca che sarebbe lungo menzionare, che si sono verificati nel rapporto medico paziente negli ultimi anni mi hanno spinto ad un'attenta riflessione sfociata nella stesura di questo lavoro: "La colpa persecutoria e le sue conseguenze", come prevenirla o meglio come prevedere la possibile furia a volte anche omicida del paziente.

Mi auguro che in questo modo, abbia potuto fare un servizio ai colleghi medici che sono quotidianamente esposti nel rapporto medico-paziente.

## ► Le radici

La colpa persecutoria nasce in età molto precoce e si trova sotto il primato di *Thanatos*, l'istinto di morte. Gli individui in cui questo tipo di colpa è schiacciante, hanno tendenze autopunitive che possono spingerli a provocarsi delle vere mutilazioni se non addirittura il suicidio, come avviene in alcuni gravi casi di melanconia.

Tale colpa raggiunge la sua massima espressione negli stadi più regressivi, in cui l'angoscia e la persecuzione, sono vissute molto intensamente, durante e dopo esperienze di perdita e frustrazione, a causa di fantasie inconsce ad esse correlate e, poiché tale colpa investe l'Io con grande forza, questo sente la necessità di ricorrere a di-

fese primitive come, la scissione, l'onnipotenza, l'idealizzazione e la negazione.

## ► La regressione psichica

Con la scissione e conseguente proiezione all'esterno si cerca di separare l'oggetto pericoloso introiettato, di cui si teme la rappresaglia, da quello vissuto come idealmente buono. Questo meccanismo è la conseguenza di una forte regressione psichica inconsce, infatti fu la Psicoanalista inglese Melanie Klein che scoprì che, durante la fase di allattamento, i bambini piccoli nel rapporto col seno materno, a seconda che lo vivevano in senso buono o cattivo, attraversavano tutti, più o meno intensamente, una fase dello sviluppo definita dalla psicoanalista "fase schizoparanoide". La Klein scrive: "*L'insieme dei desideri istintuali e delle fantasie inconsce fanno sì che al seno vengano attribuite delle qualità che vanno ben oltre il nutrimento che esso in realtà fornisce. (...) tutto ciò viene avvertito dal neonato in modo molto più primitivo di quanto il linguaggio possa esprimere*".

La fase schizoparanoide, se non superata con il successivo passaggio alla fase depressiva, in cui il bambino coglie l'unità dell'oggetto e rico-

nosce che la madre è “un oggetto altro da sé” e in relazione con gli altri, potrebbe essere considerata una delle cause prime responsabile dell’angoscia persecutoria. Per liberarsi di tale angoscia, chi ne è affetto proietta inconsciamente parti del proprio sé vissute in modo negativo su una persona o su un oggetto. Se si tratta di una persona, questa rischia di diventare a sua volta un persecutore che incute timore in quanto si teme la rappresaglia.

Nei casi meno gravi, l’Io cerca di rivestire l’oggetto (la persona) su cui è avvenuta la proiezione a scopo liberatorio di parti del sé considerate cattive, di qualità straordinarie, quasi a convincersi che non si è potuto danneggiarlo, egli infatti spesso si sente in colpa per le sue proiezioni e sono proprio i suoi sensi di colpa che gli fanno temere una rappresaglia dell’oggetto.

### ► I meccanismi inconsci

Poiché il bambino piccolo non differenzia la fantasia dalla realtà, gli atti fantastici di incorporazione (seno, latte, aria ecc.) e di espulsione (feci urina, ecc.) sono equivalenti a quelli reali. Ciò può portarlo alla convinzione che ha danneggiato o distrutto realmente sua madre (nella sua fantasia inconscia) e provandone colpa, si convince che sarà perseguitato dalla sua stessa aggressività proiettata e collocata sull’oggetto (madre o parti di sé).

Se questi meccanismi inconsci persistono, e molto spesso così accade, la conseguenza inevitabile sarà l’apparizione di angoscia e colpa, che lo condurranno a diversi processi difensivi patologici con diversi gradi di intensità che restringeranno notevolmente la possibilità di una vita relativamente normale.

Infine, bisogna tener presente che la colpa persecutoria può schiac-



*Ingresso dell’ospedale, Santa Chiara di Pisa, dove il 21 aprile di quest’anno è stata uccisa a sprangate da un suo assistito la psichiatra **Barbara Capovani***

ciare il soggetto fino al punto di fargli tentare il suicidio, oppure si può liberare di parti del sé vissute come persecutorie proiettandoli inconsciamente all’esterno, su persone luoghi o cose. Allora, può capitare che egli li tema.

In quest’ultimo caso teme, in modo specifico, le conseguenze dovute ad una rappresaglia dell’oggetto investito inconsciamente dalle sue proiezioni, e delle stessi parti del sé, proiettati all’esterno in senso liberatorio.

Se queste proiezioni riguardano più parti del sé in modo massiccio, ci si può sentire perseguitati da uno o più nemici, o addirittura circondati da nemici, in entrambi i casi non è difficile dedurne le conseguenze, come la messa in atto di azioni inconsulte che possono provocare aggressioni anche mortali.

### ► Gli indizi per il medico

Essendo questo lavoro rivolto ai medici nel difficile rapporto quotidiano con i loro pazienti, diventa importante chiedersi quali indizi può cogliere per capire le intenzioni negative a volte aggressive dei propri assistiti/pazienti:

- Fare attenzione all’atteggiamento

dei paziente dopo le vacanze. Pazienti gravemente disturbati e anche meno, possono sentirsi durante il periodo delle vacanze, specialmente quelle estive che sono più lunghe, abbandonati dal medico e possono meditare una vendetta.

- Se il loro rapporto non è positivo, fare attenzione se cerca nuovamente di instaurarlo, specialmente se è passato del tempo anche anni che non viene in visita dal medico.
- Fare attenzione in caso di saluto di rispondere sempre, magari con un sorriso o un gesto benevolo.
- Fare attenzione alla sua presenza in posti poco opportuni come la propria abitazione, ma anche nei pressi del posto in cui si lavora. Nelle situazioni elencate o altri simili e ripetitivi è necessario prendere le precauzioni opportune per la salvaguardia della propria incolumità personale.

### BIBLIOGRAFIA

- Grimberg L. Colpa e depressione Ed. Il Formichiere, 1971, Milano
- Klein M. Scritti 1921-1958, Boringhieri, Torino
- Adler A. Il temperamento nervoso, C.E. Astrolabio, Roma 1967

# Medicina burocratizzata, che fare?

Questo è stato il tema al centro dei lavori del recente incontro, organizzato dall'Associazione G. Dossetti: "Registri e piani terapeutici: prescrizioni di Medicina burocratizzata. Governance o limite per l'accesso alle cure per i cittadini? Parola d'ordine semplificazione", svoltosi nella cornice della Sala del Refettorio della Camera dei Deputati

Il "principale problema di sburocratizzazione in medicina è presente soprattutto nell'ambito dei piani terapeutici". Così **Pierluigi Russo**, Dirigente Ufficio Registri di Monitoraggio dell'Aifa ha concluso l'incontro svoltosi a maggio dal titolo: *Registri e piani terapeutici: prescrizioni di Medicina Burocratizzata. Governance o limite per l'accesso alle cure per i cittadini? Parola d'ordine oggi: semplificazione*", organizzato dall'Associazione "Giuseppe Dossetti: i Valori - Sviluppo e Tutela dei diritti".

Come ha tenuto a evidenziare durante l'incontro, **Silvio Gherardi**, Presidente del Comitato Scientifico dell'Associazione G. Dossetti, i piani terapeutici e i registri sono stati implementati con lo scopo di monitorare l'utilizzo di terapie innovative, registrando gli effetti che queste hanno sui pazienti. Le autorità nazionali e regionali utilizzano i piani tera-

peutici e i registri anche come un metodo di controllo di spesa. "Questa tendenza alla burocrazia del controllo - ha sottolineato Gherardi - può essere, in molti casi, limitante l'accesso ad alcune terapie ai pazienti, oltre a incidere sull'attività giornaliera del medico prescrittore".

## ► La parola al Mmg

Proprio su questa problematica si è incentrato l'intervento di **Walter Marrocco** Responsabile scientifico Fimmg che ha ricordato come gli strumenti dell'iter prescrittivo messi a disposizione dei medici, soprattutto dei medici di medicina generale, siano obsoleti e dedicati più al controllo della spesa che dell'appropriatezza, rendendo farraginoso anche il percorso assistenziale dei pazienti. "Ma c'è voluta la pandemia - ha dichiarato Marrocco - per farcelo capire. Tant'è che, durante la pandemia, guarda caso, ci siamo resi conto che anche il territorio poteva gestire determinati farmaci per cui l'Aifa ha prorogato la validità dei piani terapeutici. Questi comunque dovevano essere sotto la sorveglianza del medico di famiglia, visto che la specialistica, spesso presente negli ambiti ospedalieri, aveva un po' chiuso l'accesso per motivi di sicurezza. E poi dalla proroga della validità dei piani terapeutici si è passati anche a concedere al territorio la prescrivibilità di farmaci che erano prima appannaggio

dei piani terapeutici. I primi sono stati gli anticoagulanti orali".

E ora cosa sta accadendo? Secondo Marrocco l'impianto che l'Aifa sta dando, in particolare, alle sue nuove note è un impianto molto interessante perché non è soltanto meramente regolatorio, ma dà delle indicazioni anche di gestione clinica. Il che potrebbe essere utile se contemporaneamente, nel percorso prescrittivo dei Mmg, ma anche degli specialisti, non si dovrebbe tener conto di altre condizioni da gestire prima di arrivare a distillare la prescrizione: linee guida nazionali e regionali, aziendali. "Poi - ricorda Marrocco - ci sono i piani nazionali regionali, qualche volta addirittura distrettuali e alla fine le note e i piani terapeutici".

In tutto questo percorso c'è un grande *handicap*: "ogni istituzione presa di per sé esprime esattamente un contenuto coerente con il proprio mandato, ma non è in interazione con il contenuto e il mandato degli altri enti che comunque legiferano. Per cui spesso non è infrequente che per rispettare le linee guida forse i medici non seguano le note perché queste non sono sempre coerenti con le linee guida visto che hanno altri obiettivi". Altro piccolo problema è l'aspetto tecnologico, le piattaforme utilizzate sono variegate e, *dulcis in fundo*, il Mmg non ha accesso alla piattaforma Aifa per prescrivere un farmaco.

A.S.



# AGGIORNAMENTI



## ■ ALLERGOLOGIA

*Esposizione accidentale ad allergeni rari o nascosti*

## ■ CARDIOLOGIA

*Valori elevati di C-Hdl non sempre sono protettivi*

## ■ DERMATOLOGIA

*Congresso SIDeMaST: le nuove direzioni della dermatologia*

## ■ DIABETOLOGIA

*Annali Amd: migliorata la qualità delle cure erogate*

## ■ FARMACI

*Nuovo approccio contro il mal di testa cronico*

## ■ PREVENZIONE

*Trattare la depressione riduce il rischio di eventi CV*

## ■ ALLERGOLOGIA

### Esposizione accidentale ad allergeni rari o nascosti

**I**l costante timore di un'esposizione accidentale ad allergeni rari o nascosti porta a un deterioramento della qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie. Può essere la causa di una dieta poco variata, che espone a carenze nutrizionali o isolamento sociale. Gli allergeni rari o nascosti sono responsabili di oltre il 20% delle reazioni anafilattiche nelle persone di età superiore ai 14 anni.

#### ► Esposizione per ingestione

L'ingestione accidentale di allergeni rari o nascosti si verifica quando si consumano prodotti etichettati in modo errato o come risultato di un cambiamento nel potenziale allergico di un alimento durante il processo di lavorazione. Potrebbe essere una reazione a un additivo nascosto, la cui prevalenza è inferiore all'1% negli adulti, ma superiore al 2% nei bambini.

Può anche essere una reazione a un colorante nascosto, agli addensanti o ad alcuni conservanti utilizzati in alimenti industriali, cosmetici o prodotti farmaceutici.

Tra le spezie o erbe, il pepe e il fieno greco possono fungere da allergeni nascosti, così come la senape, l'origano o la salvia. L'esposizione accidentale alle proteine del latte provoca gravi reazioni: la loro presenza è stata rilevata nel vacci-

no antipolio orale o nei probiotici. Inoltre le reazioni allergiche possono essere scatenate dalla presenza di residui di antibiotici in alcuni alimenti, da diverse specie di acari presenti nella farina o da allergeni *Anisakis simplex*. Le proteine LPT (proteine di trasferimento dei lipidi), ampiamente presenti nel regno vegetale, in particolare nei frutti, possono, se associate a cofattori, essere causa di reazioni allergiche. Infine, le proteine GRP (Gibberellin-regulated protein), recentemente identificate nella frutta (pesche, albicocche) dovrebbero essere ricercate dopo reazioni sistemiche successive al consumo di frutta.

Tra gli allergeni alimentari rari ricordiamo anche l' $\alpha$ -1,3-galattosio (alpha-gal), che può essere la causa di una reazione di ipersensibilità ritardata dopo l'ingestione di carni di mammiferi non primati, che a volte compaiono diversi anni dopo una puntura di zecca. Oppure la sindrome gatto-maiale, che può colpire persone allergiche sensibilizzate all'albumina attraverso le vie respiratorie, provocando una reazione allergica quando si mangia carne di maiale o di manzo. L'allergia alla carne di pollame è anche questa un'allergia crociata, che comparirebbe dopo la sensibilizzazione per via aerea attraverso uccelli domestici o allergia all'uovo nei

bambini piccoli. Infine, va notato che un più facile accesso a prodotti alimentari "esotici" potrebbe portare alla scoperta di nuovi allergeni.

#### ► Inalazione, iniezione e contatto

In alcuni casi, si verificano reazioni allergiche quando vengono inalate le proteine alimentari. È il caso, per esempio dell'inalazione dei vapori di cottura o del rilascio di piccole quantità di cibo in polvere dopo la macinatura. Può trattarsi anche dell'inalazione del lattosio presente in polvere fine negli inalatori per l'asma e che, in casi del tutto eccezionali, può "veicolare" le proteine del latte. La contaminazione da lattosio si riscontra anche nei corticosteroidi destinati a iniezione, ma altri farmaci iniettabili espongono a rischi di allergia: alcune penicilline iniettabili contengono come eccipienti lecitina che può essere contaminata da proteine della soia, o paracetamolo iniettabile contenente mannitolo.

L'esposizione a un allergene da solo potrebbe non causare anafilassi, ma può essere scatenata se presenti alcuni co-fattori quali esercizio fisico, alcol, ciclo mestruale, stress e Fans.

Le reazioni ad allergeni rari o nascosti sono per definizione molto difficili da diagnosticare e richiedono sempre indagini rigorose e dettagliate per identificare l'allergene responsabile.

E.T.

• Tomei L, et al. Hidden and Rare Food Allergens in Pediatric Age. *Nutrients* 2023; 15: 1386. <https://doi.org/10.3390/nu15061386>

■ **CARDIOLOGIA**

## Valori elevati di C-Hdl non sempre sono protettivi

**Q**uello che si sa è che elevati livelli di C-Hdl sono associati a un minore rischio cardiovascolare.

Eppure, da qualche tempo stanno emergendo alcune evidenze che sembrano suggerire che non esista una correlazione lineare, ma che oltre certi livelli di Hdl si possa registrare addirittura un rischio aumentato. Questo fenomeno è stato evidenziato anche dall'osservazione che l'inibizione della proteina di trasferimento dell'estere del colesterolo (CETP), che aumenta i livelli di C-Hdl, non riduce il rischio cardiovascolare (CV). Inoltre, le varianti genetiche associate a C-Hdl non sono collegate al rischio di malattia CV. Recenti studi epidemiologici in popolazioni non affette da malattia CV del Nord Europa e del Canada hanno collegato livelli molto elevati di C-Hdl a un rischio di mortalità più elevato. Non era inoltre chiaro se livelli di C-Hdl molto elevati nei pazienti con malattia coronarica (CAD) siano associati al rischio di mortalità.

A conferma della legittimità di questi dubbi, giungono ora i risultati di un nuovo studio, pubblicato su *JAMA Cardiology*, che hanno evidenziato come livelli molto elevati di C-Hdl siano effettivamente associati a un rischio di

mortalità più elevato negli individui con CAD.

► **Lo studio**

La ricerca ha avuto lo scopo proprio di esplorare l'associazione tra livelli di C-Hdl >80 mg/dl e mortalità in pazienti con CAD e indagare se ci fosse un'associazione tra i genotipi noti di C-Hdl ed esiti di alti livelli di C-Hdl.

Lo studio prospettico, multicentrico, di coorte, condotto dal 2006 ad oggi nel Regno Unito e dal 2003 ad oggi ad Atlanta, in Georgia, ha reclutato pazienti con CAD rispettivamente dalla UK Biobank (UKB) e dalla Emory Cardiovascular Biobank (EmCAB). I pazienti senza CAD confermata sono stati esclusi dallo studio. Le analisi dei dati sono state condotte dal 10 maggio 2020 al 28 aprile 2021.

L'outcome primario era la morte per tutte le cause, quello secondario la morte cardiovascolare.

► **Una correlazione a U**

Sono stati inclusi nello studio 14.478 partecipanti (età media 62.1; 11.034 uomini [76.2%]) dall'UKB e 5467 (età media 63.8; 3632 uomini [66,4%]) dall'EmCAB. Nel corso di un follow-up mediano di 8.9 anni nell'UKB e di 6.7 anni nell'EmCAB, è stata os-

servata un'associazione a U che documentava un rischio più elevato in soggetti con livelli di C-Hdl bassi o molto elevati rispetto a quelli con valori medi.

Livelli molto elevati di C-Hdl (>80 mg/dL) sono stati associati ad un aumentato rischio di morte per tutte le cause (hazard ratio [HR], 1.96; 95% CI, 1,42-2,71;  $p < 0.001$ ) e morte cardiovascolare (HR, 1.71; 95% CI, 1.09-2.68;  $p = 0.02$ ) rispetto a livelli di C-Hdl nell'intervallo tra 40 a 60 mg/dl (dati UKB dopo aggiustamento per fattori confondenti). Questi risultati sono stati replicati nell'EmCAB.

Queste associazioni persistevano dopo l'aggiustamento per il punteggio di rischio genetico per C-Hdl all'interno dell'UKB. Le analisi di sensibilità hanno dimostrato che il rischio di mortalità per tutte le cause nel gruppo con C-Hdl molto alto era più elevato tra gli uomini rispetto alle donne nell'UKB (HR, 2.63; 95% CI, 1.75-3.95;  $p < 0.001$  vs HR, 1.39; 95% CI, 0.82-2.35;  $p = 0.23$  rispettivamente).

I risultati di questo studio di coorte suggeriscono quindi che negli individui con CAD livelli molto elevati di C-Hdl sono paradossalmente associati a un rischio di mortalità più elevato. Questa associazione era indipendente dai comuni polimorfismi associati ad alti livelli di C-Hdl.

L.T.

• Liu C, et al. Association Between High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Adverse Cardiovascular Outcomes in High-risk Populations. *JAMA Cardiol* 2022; 7: 672-80.

## ■ DERMATOLOGIA

### Congresso SIDeMaST: le nuove direzioni della dermatologia

**S**i è recentemente svolto, presso la Mostra d'Oltremare a Napoli, il 97° Congresso nazionale della Società Italiana di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmesse (**SIDeMaST**), che ha visto per 4 giorni i dermatologi italiani confrontarsi sulle principali tematiche scientifiche della dermatologia e sulle nuove terapie per contrastare le patologie cutanee. Particolare attenzione si è dedicata alla comunicazione con il paziente, ma anche alle terapie innovative, per melanoma e malattie autoimmuni, senza tralasciare le tecniche avanzate di dermatologia estetica.

#### ► Cura della relazione

In campo dermatologico la relazione medico paziente è particolarmente preziosa, perché la presenza di patologie visibili a tutti, può provocare una sorta di stigmatizzazione sociale che impatta negativamente sulla qualità di vita delle persone. La comunicazione e l'accoglienza del medico, in questi casi, diventano cruciali anche per la riuscita del percorso diagnostico-terapeutico: il paziente ha bisogno di sentirsi accolto, compreso e supportato, prima di intraprendere ogni terapia, proprio come accade per pazienti cardiopatici od oncologici.

#### ► Cure innovative

A dare un supporto alla comunità scientifica ci sono anche terapie sempre più innovative, a partire da quelle contro il melanoma, ma anche contro molte patologie dermatologiche immuno-mediate come la psoriasi, la dermatite atopica e l'idrosadenite suppurativa. I farmaci oggi a disposizione sono in grado di offrire un notevole e rapido beneficio clinico in un'elevata percentuale di pazienti e migliorarne la qualità di vita. La sfida di oggi è quella di poter garantire sempre più una medicina personalizzata e quindi basata sulle caratteristiche genetiche e cliniche del singolo individuo.

#### ► Tumori cutanei

Per **melanoma** e "**non-melanoma skin cancer**" il panorama di opzioni diagnostiche si è ampliato notevolmente, partendo dal semplice esame clinico all'uso del dermatoscopio. Inoltre, le tecniche di diagnosi non invasiva a disposizione dei dermatologi sono diventate sempre più sofisticate e precise, tra queste la microscopia confocale in vivo e la Line-field Confocal Optical Coherence Tomography che permettono di diagnosticare la natura benigna o maligna di una lesione cutanea

con un'accuratezza simile a quella di un esame istologico ma senza il trauma dovuto alle tecniche chirurgiche.

Un'attenzione particolare è stata rivolta alla riduzione del rischio di tumori cutanei, per cui è nota una predisposizione genetica, ma può essere di grande aiuto anche la fotoprotezione.

#### ► Dermatologia estetica e alopecia

Negli ultimi anni si è assistito ad un vero *boom* dei trattamenti di medicina e chirurgia estetica nel nostro Paese e la richiesta è in continuo aumento; ma non essendoci una regolamentazione precisa in materia, il rischio è quello di imbattersi in figure professionali improvvisate o addirittura non autorizzate.

Per questo motivo, la SIDeMaST punta sulla formazione. L'obiettivo è dotare gli esperti di tutti gli strumenti per assicurare il benessere del paziente, prestando particolare attenzione anche alla valutazione psicologica dei candidati al trattamento estetico, soprattutto quando si tratta di ragazzi e donne, sempre più ossessionati dai canoni di bellezza imposti dai social.

Al congresso si è anche parlato ampiamente dei farmaci biologici per l'**alopecia areata**, oltre che di terapie innovative di medicina rigenerativa per il follicolo pilifero - indicate soprattutto per l'**alopecia androgenetica** e per la caduta di capelli stagionale o legata a fattori scatenanti.

L.T.

■ **DIABETOLOGIA**

## Annali Amd: migliorata la qualità delle cure erogate

**M**igliorano la qualità dell'assistenza e gli outcome di salute delle persone con diabete tipo 2 assistite nei centri diabetologici italiani: degli oltre 500mila pazienti monitorati ogni anno attraverso l'iniziativa Annali Amd, l'analisi dell'andamento dei fattori di rischio ha evidenziato che più della metà (54.6%) ha valori di emoglobina glicata a target (Hb1Ac  $\leq$ 7%), il 23% ha buoni valori di pressione arteriosa (<130/80 mmHg) e il 34.3% di colesterolo LDL (<70 mg/dl). Bene l'accesso alle cure farmacologiche più innovative: rispetto alla precedente rilevazione Annali Amd, cresce la quota di pazienti in trattamento con SGLT2i dal 9.5% al 29%; dal 5.8% al 27.5% con GLP1-RA.

È questa la fotografia scattata dagli Annali Amd 2022, l'estrazione periodica realizzata dall'Associazione Medici Diabetologi (Amd) che dal 2006 consente di monitorare l'andamento dell'assistenza erogata alla popolazione con diabete in Italia. Quest'anno la rilevazione ha coinvolto 295 centri di diabetologia - pari ad un terzo del totale nazionale - e complessivamente più di 500mila persone con diabete tipo 2, 37mila con diabete tipo 1 e, per la prima volta, 11mila donne con diabete gestazionale (GDM).

I risultati sul diabete tipo 2 sono stati oggetto di una pubblicazione

su Diabetes Research & Clinical Practice, che evidenzia un progressivo e continuo miglioramento della qualità delle cure erogate nel nostro paese. Aspetto questo particolarmente rilevante dal momento che gli standard e i parametri di riferimento utilizzati per la misurazione sono diventati molto più stringenti, in accordo con le linee guida internazionali.

“Di particolare rilevanza il dato sull'accesso ai farmaci innovativi, gli SGLT2i e GLP1-RA, dalla comprovata efficacia in termini di riduzione del rischio cardiovascolare e renale. Si riduce inoltre la prescrizione e l'utilizzo di sulfaniluree e secretagoghi; mentre il farmaco più prescritto resta la metformina (72%) - dichiara **Giuseppina Russo**, coordinatrice del Gruppo Annali Amd. - Possiamo quindi affermare che la comunità diabetologica italiana ha intrapreso un percorso sempre più diretto a contrastare l'inerzia terapeutica. I medici prescrivono con maggiore favore i cosiddetti farmaci innovativi che supportano medici e pazienti a ridurre l'impatto delle complicanze cardio-renali nelle persone con diabete non controllato a beneficio della loro salute e qualità di vita con la malattia”.

Il progressivo miglioramento delle cure e trattamenti erogati nei cen-

tri diabetologici monitorati dagli Annali Amd emerge anche guardando i risultati del Q-score, l'indice che misura la qualità dell'assistenza. Infatti, più del 60% delle persone con diabete tipo 2 ha un Q-score >25 che corrisponde ad un adeguato livello di assistenza con benefici diretti sulla salute complessiva e sulla riduzione delle complicanze per i fattori di rischio. “Siamo davvero molto orgogliosi che il lavoro degli Annali abbia ricevuto il giusto riconoscimento con la pubblicazione su Diabetes Research & Clinical Practice - dichiara **Graziano Di Cianni**, Presidente Nazionale dell'Associazione Medici Diabetologi. - Dal 2006 gli Annali Amd ci danno la possibilità di toccare con mano i risultati delle attività che quotidianamente svolgiamo sul territorio e anche di orientare le strategie terapeutiche grazie all'implementazione dei dati con l'Intelligenza Artificiale e il *machine learning*. Il lento, ma progressivo miglioramento dei parametri, l'incremento dell'utilizzo dei farmaci innovativi e la migliore qualità di vita sono elementi che ci rendono particolarmente soddisfatti. Allo stesso tempo - conclude Di Cianni - è necessario fare un ulteriore sforzo per migliorare l'aderenza alle terapie e ridurre ancora di più il rischio cardiovascolare, che rappresenta la prima causa di morte nelle persone con diabete”.

- Russo G, et al, on behalf of the Amd Annals Study Group. The Amd ANNALS: A continuous initiative for the improvement of type 2 diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract* 202; 199: 110672. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110672.

## ■ FARMACI

### Nuovo approccio contro il mal di testa cronico

**D**iversi studi clinici hanno dimostrato che la ketamina per via endovenosa è efficace per il mal di testa cronico. Ma in genere richiede il contributo di uno specialista del dolore per regolare la dose e monitorare gli effetti collaterali, limitando così il suo uso nelle cliniche ambulatoriali, affermano i ricercatori.

E mentre ci sono alcune prove che la ketamina per via endovenosa può essere utilizzata per alcuni disturbi, come l'emicrania e la cefalea a grappolo, non è chiaro se possa essere tranquillamente utilizzata anche per l'emicrania cronica resistente al trattamento.

Per far luce su ciò, uno studio ha esaminato retrospettivamente i risultati e le esperienze delle persone a cui è stato somministrato spray nasale di ketamina per l'emicrania cronica refrattaria tra gennaio e febbraio 2020 in un centro per le cefalee.

Durante questo periodo, a 242 persone è stato prescritto uno spray nasale alla ketamina, 169 delle quali (80% donne; età media 44 anni) hanno accettato di essere intervistate.

La maggior parte dei soggetti ha dichiarato di soffrire quotidianamente di mal di testa (67.5%) e in quasi l'85% dei casi erano stati utilizzati più di 3 tipi di farmaci preventivi.

Le motivazioni a sostegno dell'uso della ketamina spray nasale includevano risposte parziali agli antidolorifici (59.2%) e ai farmaci preventivi (31%), precedente beneficio dalla ketamina per via endovenosa (22.5%) e fallimento della terapia endovenosa con lidocaina (13%).

Al 25% e al 28% dei pazienti è stato offerto lo spray nasale di ketamina rispettivamente prima e dopo l'infusione endovenosa di ketamina; il 47% non aveva mai ricevuto ketamina per via endovenosa.

Complessivamente, hanno affermato di aver usato lo spray nasale 6 volte, per una media di 10 giorni al mese. Quasi la metà (49%) ha affermato che lo spray è stato "molto efficace", mentre il 39.5% lo ha trovato "abbastanza efficace". Oltre un terzo (35.5%) ha affermato che la qualità della propria vita era "molto migliorata".

Rispetto ad altri farmaci antidolorifici, il 43% dei soggetti pensava che lo spray nasale fosse "molto meglio" e il 29.5% riteneva che fosse "un po' meglio".

Quasi tre quarti hanno affermato di aver usato meno farmaci antidolorifici durante l'uso di ketamina spray nasale. Al momento dell'intervista, quasi due terzi (65%) utilizzavano ancora lo spray.

Quasi 3 soggetti su 4 (74%) hanno riportato almeno un effetto collate-

rale, di cui l'affaticamento e la visione doppia/offuscata erano i più comuni, seguiti da effetti cognitivi, come confusione/dissociazione, sogni vividi, allucinazioni. Ma questi erano per lo più temporanei.

Lo studio era basato su un singolo centro per le cefalee e comprendeva principalmente giovani donne bianche, quindi i risultati potrebbero non essere più ampiamente applicabili, hanno specificato i ricercatori. Aggiungendo che la maggior parte dei partecipanti ha utilizzato lo spray insieme ad altri farmaci, rendendo difficile valutare il beneficio terapeutico dello spray da solo.

Resta inoltre da determinare anche la dose più efficace e sicura in assenza di linee guida cliniche anche in considerazione che, al momento della stesura del lavoro, lo spray nasale alla ketamina non era stato formalmente approvato per il mal di testa o il dolore.

La dipendenza è un potenziale svantaggio, aggiungono i ricercatori, sottolineando che il loro studio ha mostrato che 23 persone hanno usato lo spray quotidianamente e 37 lo hanno usato più di 15 giorni al mese.

I medici dovrebbero quindi prendere in considerazione l'uso di un farmaco potenzialmente avvincente come la ketamina solo per i pazienti significativamente disabili con emicrania.

• Yuan H, et al. Real-world study of intranasal ketamine for use in patients with refractory chronic migraine: a retrospective analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2023. doi:10.1136/rapm-2022-104223

■ PREVENZIONE

## Trattare la depressione riduce il rischio di eventi CV

I pazienti che gestiscono la loro depressione attraverso la terapia psicologica hanno un ridotto rischio di malattie cardiovascolari. Il dato emerge da un ampio studio di coorte condotto nel Regno Unito e pubblicato sull'European Heart Journal. Il miglioramento dei sintomi di depressione dopo la terapia riduceva dal 10% al 15% la probabilità di sperimentare un evento cardiovascolare. I dati dello studio mostrano che esiste un'interazione bidirezionale tra depressione e malattie cardiovascolari, dove una condizione contribuisce all'altra e viceversa.

"Il rischio di malattie cardiovascolari è superiore di circa il 72% tra le persone con disturbi depressivi maggiori", ha dichiarato l'autrice principale Céline El Baou dell'University College London. "Il nostro studio suggerisce che i risultati positivi degli interventi psicologici basati sull'evidenza possono estendersi oltre la salute psicologica e avere benefici per la salute fisica a lungo termine, in particolare per le persone di età inferiore ai 60 anni". Sono stati analizzati i dati di 636.955 adulti che avevano ricevuto un ciclo di psicoterapia (ad esempio, terapia cognitivo comportamentale) per la depressione e che inizialmente erano senza malattie cardiovascolari.

L'età media era di 55 anni e due terzi erano donne.

Il miglioramento dei sintomi della depressione è stato misurato come riduzione ( $\geq 6$  punti) nel punteggio del Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) senza un peggioramento dei sintomi dell'ansia. Quest'ultimo criterio aveva lo scopo di evitare che la terapia fosse considerata riuscita se un miglioramento della depressione coincideva con un peggioramento dell'ansia. Il follow-up del paziente è iniziato 1 anno dopo l'ultima sessione di terapia e si è protratto per una mediana di 3.1 anni, fino a un massimo di 7 anni.

I sintomi della depressione sono migliorati nel 59% dei soggetti. Gli eventi cardiovascolari si sono verificati in 49.803 soggetti e 14.125 sono deceduti. Il miglioramento della depressione è stato associato a una riduzione del 12% del rischio di malattie cardiovascolari.

Il rischio di malattia coronarica (CHD) era inferiore dell'11% e il rischio di ictus era inferiore del 12%. La mortalità per tutte le cause era inferiore del 19% nei pazienti con sintomi migliorati rispetto a quelli la cui psicoterapia non aveva avuto successo.

L'associazione tra il miglioramento della depressione e il rischio di malattie cardiovascolari era più evidente nelle persone di età comprese

tra 45 e 60 anni. Per questo gruppo, il miglioramento della depressione è stato associato a una diminuzione del 15% delle malattie cardiovascolari. Nei pazienti di età superiore ai 60 anni, si è verificata solo una diminuzione del 6%.

Inoltre, rispetto alla mortalità per tutte le cause, le persone di età compresa tra 45 e 60 anni hanno beneficiato maggiormente di una riduzione dei sintomi della depressione. Il loro rischio di mortalità ha subito una riduzione del 22%. Questa riduzione era solo del 15% negli adulti oltre i 60 anni.

Questi risultati, commentano gli autori, sono coerenti con una ricerca precedente, e mostrano che gli interventi di riduzione del rischio cardiovascolare in generale possono essere meno efficaci negli anziani.

Gli adulti più anziani possono trovare più difficile condurre una vita più attiva, anche in caso di miglioramento dei sintomi depressivi, ma ne varrebbe comunque la pena.

Due sono le teorie proposte dai ricercatori per spiegare i risultati: da un lato il fatto che migliorando la depressione, migliora anche lo stile di vita del paziente. Ciò vale in particolare per l'attività fisica. Ma c'è anche la teoria secondo cui la depressione incoraggia i processi infiammatori dell'organismo, incluso l'apparato cardiocircolatorio.

E.T.

- El Baou C, et al. Psychological therapies for depression and cardiovascular risk: evidence from national healthcare records in England. *Eur Heart J* 2023; 44: 1650-1662. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad188>

# Gestione delle comorbidità nel paziente nefropatico

Trattare il paziente con malattia renale cronica (Mrc) attraverso un approccio integrato crossfunzionale e un team multidisciplinare significa offrirgli una migliore qualità di vita. In questo il Mmg ha un ruolo centrale, a partire dall'individuazione dei sintomi o segnali d'allarme per una diagnosi precoce al referral al nefrologo, al fine di gestire al meglio un paziente che presenta generalmente tante comorbidità di cui è necessario tenere conto

## Giuseppe Cianciolo

*Uo di Nefrologia Dialisi e Trapianto - Ospedale Sant'Orsola, Irccs Aou di Bologna  
Presidente del Gruppo di Progetto di CardioNefrologia della Società Italiana di Nefrologia (Sin)*

## Antonio De Pascalis

*Uo di Nefrologia Dialisi e Trapianto - Ospedale V. Fazzi, Asl Lecce  
Segretario del Gruppo di Progetto di CardioNefrologia della Società Italiana di Nefrologia (Sin)*

**L**e malattie renali, sia primitive sia secondarie, quando si cronicizzano si complicano con problematiche che interessano organi e apparati diversi: apparato cardiovascolare, apparato scheletrico, sistema ematopoietico ed immunologico, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico. Quella della **comorbidità** è una caratteristica peculiare del paziente nefropatico che lo rende particolarmente vulnerabile, poiché presenta un'alta possibilità di complicazioni e mortalità per altre cause: ictus, infarto, calcificazioni vascolari, anemia, malattie neoplastiche e infettive. In particolare, la malattia renale è molto spesso complicanza di diabete, malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, patologie del metabolismo minerale e tumori.

### Mrc e... diabete

#### **Il diabete è una delle principali cause di Malattia Renale Cronica**

*Circa un terzo dei pazienti diabetici è a rischio di grave insufficienza renale. Il diabete può infatti danneggiare i*

*vasi sanguigni e causare disfunzioni renali permanenti.*

*Per prevenire l'insorgere della nefropatia nei diabetici è importante tenere i livelli glicemici sotto controllo. Si raccomanda dunque ai pazienti con diabete di seguire una dieta specifica per diabetici, fare regolare attività fisica, evitare di fumare e di bere alcolici, ma anche di misurare la pressione ed effettuare esami delle urine e del sangue secondo quanto stabilito dal medico di riferimento.*

Il Mmg svolge un ruolo fondamentale, insieme con il diabetologo, poiché il link tra diabete e coinvolgimento renale è molto frequente. Così come il paziente diabetico che ha complicanze oculari viene inviato dall'oculista per retinopatia, così dovrebbe essere inviato al nefrologo quando il tempo di insorgenza tra diabete e nefropatia è precoce- cioè i sintomi del danno renale compaiono entro i 5 anni dall'insorgenza del diabete. In questo caso è possibile che non si tratti di "semplice" coinvolgimento renale in corso di diabete, ma di altra nefropatia che ri-

chiede comunque l'intervento e la gestione costante dello specialista. Ad esempio, quando il paziente non risponde al trattamento standard o ha una proteinuria importante è necessaria una presa in carico del nefrologo con il team multidisciplinare, così da mettere in campo tutte le competenze necessarie. Se il paziente ha un quadro stabile, invece, non ha bisogno di essere seguito dal nefrologo (ad esempio, con una microalbuminuria e se sta già facendo un trattamento adeguato) in maniera costante, ma basterà un controllo periodico, una volta all'anno per esempio. L'intervallo si riduce a 6 mesi se il quadro nefrologico sta evolvendo verso una sindrome nefrosica conclamata (proteinuria >3.5 g/die), al fine di potenziare la terapia antiproteinurica. Il trattamento della nefropatia diabetica oggi ha a disposizione molti più farmaci di quanti non ne avesse in passato, alcuni dei quali potrebbero essere prescritti dal medico di medicina generale, come gli Sglt2. È chiaro che dovrebbe esserci sempre una triangolazione tra Mmg, diabetologo e nefrologo.

### ... ipertensione arteriosa

#### **Più della metà dei pazienti affetti da malattia renale cronica soffre di ipertensione arteriosa**

*Il rapporto tra malattia renale cronica e ipertensione è a doppio senso:*

- *Non solo l'ipertensione arteriosa può contribuire allo sviluppo della nefropatia, ma è una delle sue maggiori cause; col tempo, infatti, i vasi sanguigni vengono danneggiati con conseguente apporto minore di sangue a diversi organi, tra i quali i reni. L'ipertensione, inoltre, può determinare un aggravamento della malattia renale e determinare complicanze cardiache*
- *Allo stesso modo, la malattia renale cronica può essere causa di pressione alta; i reni sono infatti responsabili della regolazione della pressione sanguigna*

Anche in questo caso il Mmg è fondamentale nell'individuare precocemente l'insorgenza della malattia renale. Il paziente iperteso dovrebbe effettuare almeno una volta l'anno l'esame della creatinina, l'esame delle urine e degli elettroliti, oltre agli esami del sangue.

### ... sindromi cardio-renali e scompenso cardiaco

*Importante la correlazione tra nefropatia e malattie cardiovascolari. Chi soffre di malattia renale cronica ha un rischio fino a dieci volte maggiore di infarto.*

*Rischio che aumenta se il danno ai reni è causato da diabete, poiché colpisce anche il cuore ed i vasi sanguigni.*

I pazienti con scompenso cardiaco possono giovare dell'impiego di farmaci che migliorano il quadro clinico e sintomatologico dello scompenso, tuttavia tali farmaci possono

avere una ricaduta sulla funzione renale. Il paziente con scompenso cardiaco ha dunque bisogno di aggiustamenti continui della terapia... ragion per cui si rende necessario un approccio congiunto, perché la terapia va continuamente calibrata. Nel caso di altre sindromi cardiorenali, come l'aterosclerosi, il paziente può necessitare di un approccio non necessariamente congiunto, ma seguirà "a doppio binario", ovvero consultando due diversi specialisti che naturalmente parlano lo stesso linguaggio.

### ... patologie del metabolismo minerale

**Diverse e difficili da diagnosticare le patologie del metabolismo minerale.** Molti degli ormoni che fanno capo all'osso sono alterati nell'insufficienza renale e le conseguenze sono: da un lato, alterazioni di calcio, fosforo, vitamina D, paratormone, Fgf23; dall'altro, maggiore fragilità dell'osso che si frattura con molta più facilità.

Nelle patologie del metabolismo minerale c'è una difficoltà di inquadramento diagnostico perché c'è necessità di indagini particolari, con strumentazioni non disponibili ovunque. I pazienti con fragilità ossea e alterata funzione renale, sia che si tratti di soggetti con patologia renale sia che si tratti di portatori di trapianto (di organo solido: cuore, fegato, midollo..), sono maggiormente esposti a rischio fratturativo, con necessità di approccio congiunto tra nefrologo ed endocrinologo. La diagnosi della patologia ossea nel paziente con malattia renale cronica può rendere necessario il ricorso alla biopsia ossea che per molti aspetti deve essere considerata il "gold standard" nel processo diagnostico delle osteopatie metaboliche nel

paziente con malattia renale cronica. Al momento in Italia esistono due centri hub per la biopsia ossea, individuati dalla Società Italiana di Nefrologia (Sin) e dalla Società Italiana dell'Osteoporosi del metabolismo minerale e delle malattia dello scheletro (Siommms), uno a Verona e uno a Roma.

È importante che il Mmg sia consapevole del fatto che l'approccio diagnostico che si usa nella popolazione generale con fragilità ossea non si può usare nel paziente nefropatico. Ed è questo un discorso che vale anche per gli specialisti, poiché tale condizione richiede un'expertise molto precisa anche per lo stesso nefrologo.

### ... oncologia

**Per i malati oncologici l'insufficienza renale rappresenta un fattore prognostico sfavorevole.** Data la funzione escretrice del rene, un suo malfunzionamento può inoltre compromettere la fattibilità dei trattamenti antitumorali, determinando un aumento di tutte le tossicità farmacorelate. Basti pensare infatti che all'incirca la metà dei farmaci somministrati viene eliminata per via renale e molti farmaci posseggono una nefrotossicità intrinseca. Anche i nuovi farmaci biologici possono causare danni al rene, perché non sono selettivi e vanno ad agire contro bersagli molecolari normalmente espressi anche a livello renale.

Lavorare in maniera sinergica - in team multidisciplinare - è fondamentale nel caso di pazienti oncologici. Lo è ancor di più se questi pazienti presentano un danno renale, laddove resta fermo il diritto di ogni persona di ricevere una cura personalizzata efficace che, allo stesso tempo, non sia lesiva della funzione renale.

# Congresso Asco 2023: le attuali direzioni dell'oncologia

Il congresso Asco ha visto la partecipazione di oltre 40.000 oncologi da tutto il mondo. Con circa 7000 presentazioni, sono stati illustrati dati sulle più diverse patologie tumorali con risultati che vanno tutti nella stessa direzione: bisogna individuare il paziente giusto per la terapia giusta, e questo è reso possibile anche dall'indagine sulle mutazioni genetiche e dalle terapie mirate

La prima settimana di giugno gli oncologi medici da tutto il mondo si sono dati appuntamento a Chicago, dove da qualche anno si svolge il Congresso di oncologia considerato il più importante a livello internazionale, quello della società americana di oncologia (Asco). Commenta **Saverio Cinieri**, Presidente nazionale AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) e Direttore UOC Oncologia Medica e Breast Unit ASL di Brindisi: "Se nel 2019 avevano partecipato circa 40.000 colleghi, nel '20 e nel '21 la pandemia aveva obbligato tutti noi a rimanere online, nel '22 c'era stata una timida ripresa delle presenze, ma quest'anno eravamo circa 43.000, come hanno annunciato

gli organizzatori. Questa è una cosa molto importante, perché finalmente la voglia di sentirsi, di trovarsi, di condividere le esperienze, ha fatto sì che dopo la pandemia, ci si trovasse di nuovo insieme, con 7000 presentazioni, di cui le più importanti sono state quelle in plenaria". Di queste, alcune potrebbero avere un riscontro più immediato nella pratica clinica, per esempio quelle che hanno illustrato nuovi studi sul carcinoma polmonare, il tumore della mammella e il mesotelioma.

## ► Progressi nel trattamento del ca polmonare NSCLC

Nello studio ADAURA (Tsuboi M, et al. abstract #LBA3 e *N Engl J Med* 2023) osimertinib ha dimostrato

una sopravvivenza complessiva senza precedenti e altamente significativa rispetto a placebo in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) dopo completa resezione del tumore, con o senza chemioterapia adiuvante. Si tratta del primo studio di fase III a dimostrare un beneficio statisticamente significativo della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale con un trattamento specificamente indirizzato ai pazienti con questo tipo di tumore in stadio iniziale e mutazione Egfr. Osimertinib ha ridotto la mortalità del 51% rispetto a placebo sia nella popolazione dell'analisi primaria, in stadio II-IIA, sia sulla popolazione globale (stadi IB-IIIa). Nella popolazione dell'analisi primaria si stima che l'85% dei pazienti trattati con il farmaco fosse vivo a cinque anni rispetto al 73% trattato con placebo. Tale percentuale è risultata dell'88% nella popolazione globale del trial (*tabella 1*). Il tumore del polmone è la principale causa di morte per cancro sia negli uomini che nelle donne, e rappresenta circa un quinto di tutte le morti per cancro. La forma NSCLC è quella più comune tra i tumori polmonari. Circa il 10-15% dei pazienti



## I RICERCATORI DEL GEMELLI SI DISTINGUONO A CHICAGO

Quella appena conclusa è stata un'edizione del congresso dell'Asco (American Society of Clinical Oncology) dominata dai progressi tecnologici relativi a nuove terapie molto evolute e intelligenti, anticipate negli scorsi anni scorsi e sulle quali si erano riposte grandi speranze di sviluppo. "E quest'anno - commenta il professor **Giampaolo Tortora**, direttore del Clinical Cancer Center di Fondazione Policlinico Gemelli Ircs e Ordinario di Oncologia all'Università Cattolica - abbiamo assistito ad una grande vetrina di queste nuove terapie (anticorpi bispecifici, immunoterapici, anticorpi-farmaco coniugati, vaccini) ma anche all'evoluzione di farmaci già utilizzati in pratica clinica, secondo nuove indicazioni".

### ► *L'immunoterapia è stata grande protagonista*

Il filo conduttore è l'immunoterapia e il suo potenziamento, attualmente al vaglio di una serie di studi clinici già avviati, dei quali si sentirà molto parlare nel prossimo futuro. "Uno dei campi più promettenti al momento - prosegue il professor Tortora - è quello dei vaccini terapeutici a mRNA, che beneficiano di quanto appreso con il Covid. Questa è stata una delle grandi novità dell'Asco 2023.

### ► *Ambiti di impiego dei nuovi farmaci*

Un'altra interessante area, trasversale a tumori del polmone, della mammella, dell'apparato digerente, dei tumori cerebrali, ha riguardato la definizione, in maniera ancor più precisa, degli ambiti di impiego di nuovi farmaci, ma anche di farmaci a bersaglio molecolare che già utilizzavamo. È il caso di patologie come il tumore del polmone, nel quale gli inibitori di Egfr, che già utilizzavamo in adiuvante (cioè dopo l'intervento chirurgico), hanno mostrato un vantaggio ulteriore se utilizzati anche prima dell'intervento chirurgico (terapia neoadiuvante). E ancora, di patologie difficili come i gliomi di basso grado, nei quali un farmaco mirato contro un nuovo bersaglio, l'Idh, ritarda l'evoluzione della malattia. Un ulteriore tema - spiega il professor Tortora - è stato l'analisi di setting specifici di pazienti". Grande interesse è rivolto ai pazienti che sviluppano un tumore in età giovanile, i cosiddetti *early onset*, nei quali la definizione delle alterazioni genomiche e di alcune alterazioni molecolari diventa particolarmente importante perché aiuta a capire che tipo di difetto, di alterazione

c'è e questo consente di disegnare una strategia terapeutica efficace precocemente. "Come Fondazione Gemelli e Università Cattolica - afferma il professor Tortora - siamo attivamente impegnati in tutte queste aree di sviluppo, come dimostrano i nostri contributi accettati all'Asco 2023.

### ► *Tumori early onset e late onset*

Al Gemelli, abbiamo avviato studi sugli *early onset*, oltre che sui *late onset* (pazienti con comparsa del tumore in età più avanzata) per studiare le differenze tra questi due gruppi, utilizzando i *big data* del progetto Generator, coordinato dal professor Vincenzo Valentini. E stiamo cominciando ad avere risultati importanti, peraltro coerenti con quelli prodotti da altri gruppi, come quello del Vall d'Hebron di Barcellona, dove una nostra specializzanda sta lavorando sui tumori del pancreas *early onset*. Ora stiamo cominciando a lavorare anche sui tumori del colon e sui colangiocarcinomi nei giovani adulti, con collaborazioni internazionali e con la ginecologia oncologica del Gemelli.

### ► *Ruolo dell'intelligenza artificiale*

Un altro nostro contributo presentato all'Asco, sempre in collaborazione con il professor Valentini, verteva sull'impiego dell'Intelligenza Artificiale nei tumori della mammella. Abbiamo elaborato un modello predittivo di risposta completa nelle donne con tumore della mammella. Riuscire ad elaborare algoritmi che ci consentano di anticipare delle informazioni e a dirci se stiamo andando nella giusta direzione con quel trattamento, è un altro campo di ricerca molto di tendenza, che ci vede molto impegnati. Oltre agli studi clinici che stiamo conducendo in diverse patologie tumorali, stiamo sviluppando queste aree di intercettazione precoce di parametri genomici e molecolari, che ci aiutano a capire in anticipo, in maniera predittiva, chi potrà rispondere e chi no ad un determinato trattamento, per consentirci di aggiustare subito il tiro, assegnando ai pazienti le terapie alle quali hanno maggiori chance di risposta".

E.T.



Attraverso il presente QR-Code è possibile scaricare con tablet/smartphone il pdf con i lavori presentati all'ASCO 2023

negli USA e in Europa e il 30-40% dei pazienti in Asia presenta una mutazione Egfr, particolarmente sensibile al trattamento con farmaci

inibitori della tirosina chinasi dell'Egfr (Egfr-TKI) (Cross DA, et al. 2014). Commenta il dott. Cinieri: "Cerchiamo questo gene nei nostri pa-

zienti quando hanno la malattia metastatica, ma adesso dovremo- e già incominciamo a farlo- cercarlo anche nei pazienti che so-

TABELLA 1

**ADAURA: sopravvivenza a 5 anni in pazienti con NSCLC in stadio iniziale trattati con osimertinib**

	Osimertinib	Placebo
<b>Stadio II-IIIa (popolazione primaria)</b>	<b>(n=233)</b>	<b>(n=237)</b>
OS mediana (in mesi)	Non raggiunto	Non raggiunto
Hazard ratio (95.03% CI)	0.49 (0.33-0.73)	
p	0.0004	
Tasso di OS (%) (5 anni) (95% CI)	85 (79-89)	73 (66-78)
<b>Stadio IB-IIIa (popolazione globale)</b>	<b>(n=339)</b>	<b>(n=343)</b>
OS mediana (in mesi)	Non raggiunto	Non raggiunto
Hazard ratio (95.03% CI)	0.49 (0.34-0.70)	
p	<0.0001	
Tasso di OS (%) (5 anni) (95% CI)	88 (83-91)	78 (73-82)

OS: Overall survival (sopravvivenza globale)

Tsuboi M, et al. 2023

no operabili, perché l'assunzione di una compressa al giorno di osimertinib, usato normalmente per la terapia della malattia metastatica mutata per un congruo periodo di tempo dopo la chirurgia, diminuisce il rischio di recidive e aumenta in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza".

► **Ca della mammella endocrino-responsivo**

Per il cancro della mammella endocrino responsivo, che costituisce il 70% dei casi del cancro della mammella, nella malattia metastatica si opta per un trattamento con la "vecchia" terapia endocrina, più, se la donna è in pre menopausa, il blocco dell'attività ovarica; se in post menopausa, non ce n'è bisogno. Gli inibitori delle cicline (ribociclib, palbociclib abemaciclib) rappresentano una nuova classe di farmaci che ha consentito un significativo progresso nel trattamento del carcinoma mammario con recettori ormonali positivi ed HER2-negativo. Nell'ambito del congresso Asco sono stati presentati i risultati pri-

mari dello studio NATALEE, in cui è stato valutato ribociclib insieme alla terapia endocrina come trattamento adiuvante in pazienti con tumore della mammella HR+/HER2- in fase precoce (Abs #LBA500). Ribociclib più terapia ormonale aveva dimostrato un significato beneficio in termini di sopravvivenza in donne in pre- e post menopausa con tumore della mammella HR+/HER2-metastatico. Lo studio NATALEE ha valutato se questo approccio fosse in grado di migliorare gli esiti clinici in pazienti con questo tipo di tumore in stadio II o III e a rischio di recidiva. Durante il congresso sono stati presentati i risultati di un'analisi ad interim che aveva come endpoint primario la sopravvivenza libera da malattia invasiva (iDFS). Il ricorso a ribociclib più terapia ormonale ha dimostrato un significativo aumento della iDFS rispetto alla sola terapia ormonale, di circa il 25% a 3 anni.

► **In conclusione**

Aggiunge il dottor Cinieri: "Questi sicuramente sono i dati più importanti, ma c'è poi una serie più piccola di

studi da un punto di vista conosciuto, ma che ci hanno fatto parlare a lungo, per esempio sull'uso della immunoterapia nel mesotelioma", come tra gli altri sembra suggerire uno studio anglo-canadese e italiano, che ha mostrato come cisplatino/pemetrexed più pembrolizumab possa essere una possibile opzione per pazienti naïve con mesotelioma pleurico non resecabile (Abs LBA8505). In somma sintesi - conclude Cinieri- sono stati presentati dati su tantissime patologie tumorali con risultati non sempre migliorativi ma che vanno tutti nella stessa direzione, cioè bisogna individuare il paziente giusto per la terapia giusta, perché le mutazioni, che continuiamo a scoprire, sono un vantaggio nel momento in cui c'è una terapia completamente mirata".

L.T.



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Saverio Cinieri

**BIBLIOGRAFIA**

- Chu QS, et al. IND227 phase III (P3) study of cisplatin/pemetrexed (CP) with or without pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with malignant pleural mesothelioma (PM): A CCTG, NCIN, and IFCT trial. *J Clin Oncol* 2023; 41 (suppl 17): abs LBA8505
- Cross DAE, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014; 4: 1046-61.
- Slamon DJ, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: Primary results from the phase III NATALEE trial. *J Clin Oncol* 2023; 41 (suppl 17): abs LBA500
- Tsuboi M, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med* 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2304594. Online ahead of print.

# Il progetto genoma a 20 anni dal suo completamento: ricadute cliniche

A 20 anni dal completamento del Progetto genoma, è tempo di bilanci. Dall'ambito oncologico alla pediatria, sono state diverse le sue ricadute cliniche, sia in campo diagnostico che terapeutico, consentendo progressi straordinari che sono tuttora in corso

Livia Tonti

**N**ell'aprile 2003, cioè esattamente vent'anni fa, veniva ufficialmente dichiarato completato il Progetto genoma, che ha consentito di mappare il 92% del Dna umano. Il progetto era stato avviato nel 1990 sotto il coordinamento del National Human Genome Research Institute USA, aveva coinvolto scienziati di 20 istituzioni di sei Paesi diversi (Stati Uniti, Francia, Germania, Regno Unito, Giappone e Cina) e ha rappresentato una svolta epocale per la biologia e la medicina, aprendo la strada a terapie sempre più personalizzate. L'opera è stata completata nel 2022 grazie al consorzio Telomere-to-Telomere (T2T), che ha portato alla luce il contenuto dell'8% che non era stato ancora decifrato.

Questo argomento è stato al centro di una seduta scientifica dal titolo "Le ricadute cliniche del progetto genoma a vent'anni dal suo completamento", tenutasi il 6 giugno 2023 all'Accademia di Medicina di Torino (<https://www.accademiadimedicina.unito.it>), che ha visto come relatori il prof. Enzo Medico, Professore di Istologia all'Università di Torino e Direttore del Laboratorio di Oncogenomica presso l'Istituto oncologico di Candiolo (TO) e il prof. Giovanni Battista Ferrero, Professore di Pediatria presso l'Università degli Studi di Torino e Direttore del Centro

Microcitemie dell'AOU S. Luigi Gonzaga di Orbassano (TO).

Spiega **Enzo Medico**: "Una prima bozza era stata rilasciata già nel 2001 e di fatto da allora conosciamo la sequenza del genoma dell'uomo, cioè il Dna, i 3,3 miliardi di lettere che lo compongono. Questa conoscenza da un lato ha cambiato la modalità di fare ricerca in molti ambiti biomedici, dall'altro ha permesso lo sviluppo di tecnologie che si sono evolute rapidissimamente e che si continuano a evolvere, per cui oggi ripetere ciò che è stato fatto allora, cioè sequenziare un genoma umano, si può fare tranquillamente in uno o due giorni e ha un costo inferiore ai 1.000 €. Chiaramente questo implica il fatto che sia pensabile applicare il sequenziamento del Dna e altri sequenziamenti come quello degli Rna in ambito clinico".

## ► Progressi in oncologia

Quali sono le ricadute di questa enorme evoluzione tecnologica? Continua il prof. Medico. "Innanzitutto la conoscenza delle basi genetiche delle differenze fra gli individui, quella che si chiama la variabilità genetica, il **background genetico**. Oggi come oggi sono milioni i genomi umani sequenziati, abbiamo una visione molto più chiara di che cosa possono indicare alcune varianti an-

che non patologiche ma fisiologiche nella popolazione. La ricaduta di questo è che adesso si comincia a capire molto meglio come il background genetico possa influenzare la **predispozione a malattie complesse e multifattoriali**, come anche a **malattie genetiche**, monogeniche, cioè che inevitabilmente danno origine a una patologia malformativa o a una patologia neoplastica, e anche come le combinazioni di queste alterazioni possano portare a malattie, come per esempio al **cancro**".

Negli ultimi anni sono stati compiuti importanti progressi sulla individuazione di alcuni geni chiave che coordinano i programmi di malignità neoplastica, consentendo lo sviluppo di una serie di terapie mirate ora a disposizione. Aggiunge il dott. Medico: "La conoscenza del background genetico e dei rapporti che questo ha con la biologia dell'organismo ci ha anche consentito di identificare particolari varianti che sono associate a una maggiore o minore responsività ai farmaci o a loro effetti collaterali, per cui oggi come oggi spesso si riesce a capire perché alcune terapie danno effetti tossici ad alcuni pazienti e non ad altri o viceversa sono totalmente inefficaci in alcuni e non in altri. E questo perché è il particolare assetto genetico dell'individuo che determina questo tipo di di risposta".



### ► In futuro

Dal punto di vista dei futuri sviluppi sta prendendo piede sempre più la cosiddetta **biopsia liquida**, cioè la ricerca del DNA mutato derivato dal tumore nel sangue o nei fluidi biologici. “È possibile oggi -aggiunge Medico- in un mare di DNA normale che circola nel nostro sangue, evidenziare qualche mutazione, e questo ha due importantissime implicazioni: la prima è la **diagnosi precoce**, quindi identificare il DNA mutato nel sangue aiuta a capire se c'è in atto un possibile tumore. La seconda è capire se, quando abbiamo operato un paziente di un tumore, siamo riusciti ad asportare tutto. Quindi, anziché fare indagini come quelle radiologiche che richiedono comunque una dimensione delle masse tumorali di qualche millimetro, la biopsia liquida si è dimostrata in grado di rilevare la presenza di cellule neoplastiche nell'organismo, anche con masse tumorali molto piccole”. Quindi può essere una risorsa preziosa per capire precocemente se il paziente è libero da malattia, e se sta rispondendo alla terapia, non vedendo comunque nessun segno di malattia, ed essere quindi, nel caso, più pronti a cambiare regime terapeutico. “E questo - secondo Medico- in particolare è utilissimo farlo quando i

tumori sono molto piccoli, perché si riduce la variabilità genetica del tumore, ed è minore la probabilità che qualche cellula abbia accumulato qualche mutazione che la rende resistente anche agli altri trattamenti”.

### ► Le ricadute in ambito pediatrico

L'applicazione clinica in campo pediatrico delle tecniche che si sono progressivamente sviluppate per l'analisi del genoma umano ha chiaramente rivoluzionato e sta rivoluzionando la possibilità di diagnosticare un numero elevatissimo di patologie rare che esordiscono in età pediatrica. Spiega il prof. **Giovanni Battista Ferrero**: “Le malattie rare rappresentano attualmente una delle grandi sfide della medicina clinica in generale e della pediatria in particolare. Parliamo di circa 6- 7000 condizioni patologiche che fino a qualche tempo fa erano molto difficili da diagnosticare e che invece attualmente, grazie all'utilizzo dell'analisi del genoma, ci è consentito diagnosticare”.

Si tratta di una risorsa preziosa perché permette di ridurre quella che è definita in letteratura, l'“Odissea diagnostica” a cui possono andare incontro questi bambini e le loro famiglie, con innumerevoli analisi, anche invasive, e ricoveri, che grazie all'applicazione di queste tecniche, in un'alta percentuale di casi permettono di porre diagnosi molto rapidamente. “Così rapidamente -aggiunge Ferrero- che queste tecnologie, è stato ipotizzato possano essere utilizzate addirittura in urgenza nei neonati affetti da condizioni critiche, andando anche a rivoluzionare un approccio di utilizzo delle analisi genetiche che fino a qualche tempo fa erano viste come l'ultima risorsa diagnostica al letto dei bambini malati. Oggi queste tecnologie così avanzate possono invece essere proposte in taluni

contesti clinici come uno dei primi esami in questi bambini critici, soprattutto nelle **condizioni rare**, nelle condizioni complesse e caratterizzate da **malformazioni congenite** più o meno gravi o più o meno nel contesto di quadri sindromici e nei **disturbi di sviluppo del sistema nervoso centrale**, quindi, in tutte le patologie caratterizzate da rilevanti sintomi neurologici: l'**epilessia**, la **disabilità intellettiva** e anche alcuni gruppi di **patologie psichiatriche**”.

Di particolare interesse, e molto rilevante dal punto di vista clinico, è anche l'identificazione di mutazioni genetiche che possono essere corrette o modificate grazie a **farmaci molecolari**, che sono in grado di modulare l'effetto delle proteine patologiche che derivano dalle mutazioni geniche. Conclude Ferrero: “Quindi, indubbiamente in pediatria si sta aprendo un nuovo capitolo di utilizzo delle analisi del genoma per la diagnosi, per la diagnosi in urgenza -anche se questo è ancora sperimentale, ma lo possiamo intravedere probabilmente nel giro di qualche lustro- e l'identificazione di anomalie genetiche, quindi, di meccanismi patogenetici che potranno essere affrontati con l'utilizzo della **medicina di precisione**, come già accade in alcuni contesti: posso pensare ai nuovi farmaci per la fibrosi cistica, ai nuovi farmaci per alcune forme di epilessia e anche alla possibilità di utilizzare la terapia genica, quindi di andare a correggere il contenuto genico di alcuni tessuti ed eliminare i difetti, come per esempio stiamo osservando nelle emoglobinopatie di origine genetica e nella talassemia”.



Attraverso il presente **QR-Code** è possibile ascoltare con tablet/smartphone i commenti di Enzo Medico e Giovanni Battista Ferrero

# Il paziente iperteso difficile o complicato: un razionale percorso di empowerment per il Mmg e per lo specialista

Le problematiche relative alla gestione di questi pazienti sono al centro dell'interesse della comunità scientifica. Le linee guida internazionali per la gestione dell'ipertensione hanno chiaramente ribadito che l'azione dei medici deve essere volta non solo alla mera riduzione dei valori pressori ma alla riduzione del rischio cardiovascolare globale del singolo paziente

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

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

Il paziente iperteso "difficile" o "complicato" è un paziente con ipertensione arteriosa che presenta un numero elevato di fattori di rischio (almeno tre) o affetto da alcune condizioni patologiche che peggiorano in maniera significativa il suo profilo di rischio (pregresso infarto miocardico o ictus cerebrale, insufficienza renale, diabete mellito). In tali pazienti le possibilità di andare incontro ad eventi sfavorevoli è considerevolmente aumentata.

## ► Introduzione

Quando un paziente iperteso viene definito "difficile" o "complicato"? Quando alcune comorbilità rendono complicata la normalizzazione dei suoi valori pressori. È il caso del paziente iperteso con insufficienza renale cronica, che richiede spesso l'utilizzo di un monitoraggio della

pressione delle 24 ore, e che necessita di diuretici. Ma anche del paziente obeso, la cui iperattività simpatica richiede l'utilizzo di terapie farmacologiche non sempre ovvie. Infine, del paziente che assume cronicamente farmaci che aumentano i valori pressori, tra i quali Fans, contraccettivi orali, o alcuni nuovi antitumorali.

Le problematiche relative alla gestione del paziente iperteso "difficile" o "complicato" sono al centro dell'interesse della comunità scientifica internazionale. Le linee guida internazionali per la gestione dell'ipertensione hanno chiaramente ribadito, infatti, che l'azione dei medici deve essere volta non tanto e non solo alla mera riduzione dei valori pressori quando questi superano i limiti considerati normali (140/90 mmHg per i pazienti che non hanno un numero di fattori di rischio interessante e/o un evento patologico nella loro storia clinica), ma alla riduzione del rischio cardiovascolare globale del singolo paziente.

Il paziente che presenta maggiori implicazioni dal punto di vista pro-

gnostico, oltre a quello che ha già avuto eventi cardiovascolari, è quello affetto da diabete mellito e/o malattia renale (anche solo con un lieve grado di insufficienza renale) e quello con sindrome metabolica (una particolare confluenza di fattori di rischio presenti in modo anche poco significativo ma che, associati tra loro, determinano un netto incremento delle probabilità di avere eventi avversi nel corso della storia clinica del paziente). In questo paziente i valori pressori non devono superare i 130/80 mmHg.

## ► Quali sono i principali fattori di rischio?

Il calcolo del rischio globale di ogni paziente iperteso è facilmente possibile valutando la presenza dei principali fattori di rischio (età, sesso, diabete, ipercolesterolemia, fumo). Esistono, inoltre, vari fattori predisponenti, oggetto di attenta valutazione nell'ambito della prevenzione cardiovascolare, quali: il sovrappeso, l'inattività fisica, le modeste alterazioni della glicemia a digiuno, lo stress.

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

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

Sulla base di questi presupposti risulta di centrale importanza l'inquadramento clinico del paziente iperteso secondo le linee guida con il corretto riconoscimento del suo peculiare profilo di rischio. Sempre dalle più recenti linee guida viene il richiamo a ricercare segni (markers) di danno d'organo mediante esami di laboratorio o strumentali.

Il danno d'organo è il danno, a volte del tutto iniziale, che si determina su alcuni organi (cuore, carotidi, reni) che ci consente di comprendere che i fattori di rischio stanno danneggiando in vari distretti il nostro organismo.

I temi fin qui descritti hanno importanti ricadute pratiche soprattutto sul trattamento farmacologico più razionale nel paziente iperteso complicato, tenendo presente che la ricerca scientifica sta evidenziando che non tutti i farmaci sono uguali e che, a parità di riduzione della pressione arteriosa, alcune molecole proteggono il cuore, il cervello ed i reni maggiormente di altre.

### ► Evidenze di pratica clinica

Le malattie cardiovascolari costituiscono la causa principale di morte a livello mondiale, buona parte della popolazione non è a conoscenza dei propri fattori di rischio e/o non risulta essere adeguatamente trattata. Il parziale o mancato controllo dei principali fattori di rischio associati ad evento cardiovascolare fatale sottolinea la necessità di un approccio clinico che miri ad intercettare, trattare efficacemente e seguire i soggetti che non risultino essere a target, per limitare probabili conseguenze cardiovascolari a medio e lungo termine. I principali fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione italiana sono riconducibili all'ipertensione arteriosa, all'ipercolesterolemia, al diabe-

te ed all'obesità. Inoltre, l'incidenza dei fattori di rischio cardiovascolare tende ad aumentare con l'età.

Vi è una forte necessità di implementare azioni preventive che possano far raggiungere l'età avanzata nelle migliori condizioni di salute, agendo efficacemente sui fattori di rischio cardiovascolare. Dati epidemiologici mostrano come individui ipertesi differiscano dai normotesi non solo per gli alti valori pressori. Esiste una tendenza dell'ipertensione a manifestarsi in concomitanza con altri fattori, tutti indipendentemente associati con un aumentato rischio di patologie cardiovascolari. I risultati dello studio Framingham riportano che meno del 20% delle ipertensioni si manifestano in assenza di uno o più fattori di rischio, compresi elevati valori di trigliceridi e lipoproteine a bassa densità (Ldl), intolleranza al glucosio, iperinsulinemia e obesità. Secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità, l'ipertensione arteriosa colpisce in media il 33% degli uomini ed il 31% delle donne e circa il 30-40% delle persone tra i 35-74 anni di età non sa di presentare uno o più fattori di rischio cardiovascolare.

I benefici a livello cardiovascolare di attività fisica e scelte alimentari sane sono stati ampiamente dimostrati. Inoltre, attualmente è disponibile una vasta gamma di terapie atte a ridurre drasticamente l'incidenza di eventi e malattie cardiovascolari sia in pazienti sintomatici, sia in soggetti asintomatici e - apparentemente - sani ma ad alto rischio. Tuttavia, l'adozione di uno stile di vita sano e l'aderenza ai farmaci nel lungo termine, rimangono un bisogno clinico insoddisfatto in medicina preventiva, ma non solo. È noto infine che i pazienti con patologie croniche hanno rinviato la ricerca di assistenza clinica durante il

periodo di emergenza sanitaria dovuta alla pandemia di Covid, per la paura di contrarre infezione da coronavirus nei luoghi di cura. Inoltre, si è verificato da parte dei medici di medicina generale (Mmg) un passaggio rilevante dall'assistenza diretta al triage ed ai consulti telematici. I medici stessi hanno segnalato una compromissione della loro capacità di assistenza. Le cure per patologie croniche sono state spesso rinviate con conseguenze tangibili nel medio e lungo termine. Anche per quanto riguarda le terapie farmacologiche, è stata riportata una generale tendenza da parte dei pazienti a non recarsi presso le farmacie pur avendo prescrizioni ripetute, riducendo la continuità e l'aderenza ai trattamenti.

### ► Discussione

Dai risultati degli studi più recenti condotti su scala mondiale emerge come il controllo di alcuni importanti fattori di rischio per le problematiche cardiovascolari, presenti in tutti i pazienti arruolati alcune criticità. Infatti, ampia parte dei partecipanti non presentava i target definiti per pressione arteriosa, glicemia e colesterolo Ldl, con livelli di rischio cardiovascolare elevati o molto elevati. In particolare, quasi la metà dei soggetti esaminati presentava un rischio cardiovascolare alto o molto alto con una probabilità di incorrere in un evento cardiovascolare fatale a 10 anni dal 5% a oltre il 10%. Più recentemente sono state introdotte due nuove carte del rischio cardiovascolare (SCORE2 e SCORE-OP) che valutano nella popolazione europea rispettivamente al di sotto e al di sopra dei 70 anni, il rischio a 10 anni di malattie cardiovascolari fatali e non; sulla base di questo aggiornamento la percentuale dei pazienti inclusi nello studio ad alto o molto

alto rischio di incorrere ad eventi cardiovascolari, fatali e non, aumenterebbe notevolmente.

Risulta evidente l'importanza del controllo dei fattori di rischio nei soggetti in trattamento antipertensivo per intercettare coloro i quali sottovalutano o non sono a conoscenza dei potenziali danni a cui sono esposti. Per quanto riguarda l'aderenza alla terapia antipertensiva, è emerso che oltre il 40% dei pazienti risulti solo parzialmente aderente e questo può condizionare l'efficacia dei trattamenti stessi determinando un parziale o mancato controllo dei parametri pressori.

Per quanto riguarda i partecipanti in trattamento con diagnosi di ipercolesterolemia, solo il 40.7% è risultato essere a target per i valori di Ldl, confermando quanto già evidenziato dallo studio "DA VINCI" il quale

ha dimostrato nel complesso un ancor più basso numero di pazienti (33%) che ha raggiunto i più rigorosi obiettivi Ldl delle linee guida ESC/EAS del 2019 rispetto quelli indicati nel 2016.

### ► Conclusioni

Le malattie cardiovascolari rimangono la principale causa di morte a livello globale. I trattamenti farmacologici possono ridurre sostanzialmente morbilità e mortalità cardiovascolare, ma l'efficacia di tali interventi è limitata nel caso di non aderenza o di interruzione precoce della terapia. Le linee guida europee stesse raccomandano un approccio diagnostico-terapeutico da adattarsi alle singole caratteristiche di questi pazienti complessi con un focus mirato sulla stratificazione del rischio cardiovascolare e

sulla semplificazione dello schema terapeutico ove possibile. D'altro canto, l'indagine condotta sui pazienti ipertesi ha restituito una fotografia preoccupante dello stato di salute post pandemia da Covid di questa popolazione, suggerendo la necessità di una sorveglianza che preveda più attori quali medico specialista, Mmg e farmacista, oltre ad una maggiore consapevolezza da parte del paziente stesso del rischio che corre. Il parziale o mancato controllo dei principali fattori di rischio cardiovascolare, sottolinea la necessità di un approccio clinico che miri ad identificare, trattare efficacemente e seguire nel tempo i soggetti che non risultino essere a target per tali fattori, al fine di contenere probabili conseguenze cardiovascolari a medio e lungo termine.

### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Abegaz TM, Shehab A et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2017;96(4):e5641.
- Arnett DK, Blumenthal RS et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):1376-414.
- Bhatt DL, Steg PG et al. Cardiovascular risk reduction with Icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22.
- Cortesi PA, Fornari C et al. Trends in cardiovascular diseases burden and vascular risk factors in Italy: The Global Burden of Disease study 1990-2017. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(4):385-96.
- Cosentino F, Grant PJ et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2020;41:255-323.
- Gerstein HC, Colhoun HM et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121-30.
- Kotseva K, De Backer G et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:824-35.
- Mach F, Baigent C et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41:111-88.
- Peacock E, Krousel-Wood M. Adherence to Antihypertensive Therapy. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):229-45.
- Ray KK, Molemans B et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(11):1279-89.
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439-54.
- SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2455-67.
- Williams B, Mancia G et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104.

# Terapia estrogenica e rischio di ipertensione arteriosa

Gli estrogeni orali risulterebbero associati a un rischio di ipertensione maggiore del 14% rispetto alle creme a base di estrogeni transdermici e maggiore del 19% rispetto alle creme o supposte a base di estrogeni vaginali. L'estradiolo non orale alla dose più bassa e per il periodo di tempo più breve è stato associato al minor rischio di sviluppare questa condizione

**U**no studio condotto su più di 100.000 donne di età pari o superiore a 45 anni che assumevano una terapia ormonale estrogenica per via orale per la menopausa ha rilevato che questa terapia può essere associata a un aumentato rischio di ipertensione rispetto all'uso di estrogeni transdermici e vaginali. Lo studio è stato pubblicato *Hypertension*.

La terapia ormonale può essere prescritta per alleviare i sintomi della menopausa, nelle cure che affermano il genere e nella contraccezione, e studi precedenti avevano scoperto che alcune terapie ormonali possono ridurre il rischio di malattie cardiovascolari nelle donne in menopausa di età inferiore a 60 anni o che sono in menopausa da meno di 10 anni. Gli autori di questo studio hanno notato che mentre l'ipertensione è un fattore di rischio modificabile per le malattie cardiovascolari, i potenziali effetti di diversi tipi di terapia ormonale sulla pressione arteriosa nelle donne in menopausa rimangono incerti.

“Sappiamo che gli estrogeni assunti per via orale vengono metabolizzati attraverso il fegato, e questo è associato a un aumento dei fattori che possono portare a un aumento della pressione arteriosa”, ha affermato l'autrice principale dello studio Cindy Kalenga, dell'Università di Calgary nell'Alberta, Canada.

“Sappiamo che le donne in post-menopausa hanno un rischio maggiore di ipertensione rispetto alle donne in premenopausa, inoltre, studi precedenti hanno dimostrato che tipi specifici di terapia ormonale sono stati associati a tassi più elevati di malattie cardiache”, ha detto Kalenga. “Abbiamo scelto di approfondire i fattori associati alla terapia ormonale, come la via di somministrazione (orale o non orale) e il tipo di estrogeni, e come possono influenzare la pressione arteriosa”.

## ► Obiettivi e risultati dello studio

Questo studio ha coinvolto un ampio gruppo di oltre 112.000 donne, di età pari o superiore a 45 anni, con almeno due prescrizioni consecutive (un ciclo di sei mesi) di terapia ormonale a base di soli estrogeni tra il 2008 e 2019. L'esito principale di ipertensione è stato identificato tramite le cartelle cliniche. In primo luogo, i ricercatori hanno studiato la relazione tra la via di somministrazione della terapia ormonale a base di soli estrogeni e il rischio di sviluppare ipertensione un anno dopo l'inizio del trattamento. Le 3 diverse vie di somministrazione della terapia ormonale erano orale, transdermica e vaginale.

Le due forme più comuni di estrogeni utilizzate dai partecipanti allo studio erano l'estradiolo - una forma sintetica di estrogeno che imita più da vicino

quello prodotto naturalmente - e l'estrogeno equino coniugato, una forma di estrogeno di origine animale. L'analisi ha rilevato che:

- le donne che assumevano una terapia orale con estrogeni avevano un rischio maggiore del 14% di sviluppare ipertensione rispetto a quelle che usavano estrogeni transdermici e un rischio maggiore del 19% rispetto a quelle che usavano creme o supposte a base di estrogeni vaginali. Dopo aver tenuto conto dell'età, è stata osservata un'associazione più forte tra le donne di età inferiore ai 70 anni rispetto alle donne di età superiore ai 70 anni;
- rispetto all'estradiolo, l'estrogeno equino coniugato è stato associato a un aumento dell'8% del rischio di sviluppare ipertensione.

L'assunzione di estrogeni per un periodo di tempo più lungo o l'assunzione di una dose più elevata è stata associata a un maggior rischio di ipertensione, hanno osservato gli autori. Secondo Kalenga, i risultati dello studio suggeriscono di utilizzare una terapia ormonale con estrogeni a minore impatto sui rischi cardiovascolari.

## BIBLIOGRAFIA

- Kalenga CZ, et al. Association Between the Route of Administration and Formulation of Estrogen Therapy and Hypertension Risk in Postmenopausal Women: A Prospective Population-Based Study. *Hypertension* 2023. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19938>



# NUTRIENTI e SUPPLEMENTI

INFORMAZIONE QUALIFICATA DA FONTI QUALIFICATE



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



## GLI INTERNISTI: RESTRIZIONE CALORICA, ELISIR DI LUNGA VITA



## TAURINA PRESIDIO ANTI-AGING: SU SCIENCE PRIME EVIDENZE, MA SERVONO STUDI CLINICI



## NON SOLO PROTEINE: IN TERZA ETÀ, FLAVONOLI PROTETTIVI CONTRO LA FRAGILITÀ

## Gli internisti: restrizione calorica, elisir di lunga vita

La Società Italiana di Medicina Interna interviene nel dibattito di questi giorni sul tema digiuno/longevità, con una nota in cui tende a fare chiarezza sul ruolo che la **restrizione calorica** può giocare nella protezione delle funzioni cellulari. Ne abbiamo parlato con **Giorgio Sesti**, presidente Simi e **Alessandro Laviano**, associato di Medicina interna alla Sapienza, Università di Roma.

### ► Prof. Sesti, che ruolo gioca l'alimentazione nei processi di invecchiamento?

I meccanismi responsabili dell'invecchiamento sono in gran parte noti e si cominciano a mettere a punto anche alcune strategie per contrastarlo e modularlo. Tra queste, una delle più importanti è proprio l'alimentazione o, meglio, l'**alimentazione contenuta**, cioè mangiare meno, senza arrivare alla denutrizione e privarsi di nutrienti es-

senziali. I meccanismi di protezione finora individuati sono tutti legati alla restrizione calorica. Limitare l'apporto di cibo, infatti, fa entrare le cellule in **modalità protezione** e questo consente loro di resistere meglio agli insulti esterni. Allo stesso tempo, le cellule a dieta soddisfano le proprie necessità attraverso una sorta di auto-cannibalismo, definito **autofagia**, delle componenti invecchiate e poco funzionali. In pratica, dunque, la restrizione calorica attiva una sorta di pulizia interna che, oltre a rimuovere componenti deteriorati e potenzialmente pericolosi, stimola anche la **rigenerazione cellulare**.

### ► Cosa si intende esattamente per restrizione calorica?

Per ottenere effetti benefici, è sufficiente ridurre del 20-40% le calorie introdotte con la dieta. Mangiare di meno, ma sempre in modo controllato, induce un reset del no-



stro metabolismo a un livello più basso e, consumando di meno, si determina minor usura. Da un punto di vista pratico, la restrizione calorica si può attuare secondo **diversi approcci**, da adattare alle esigenze del singolo e alle sue possibilità. Va, però, detto che si tratta di estrapolazioni teoriche di quanto osservato su **modelli cellulari e animali** oltre che su marcatori surrogati di longevità in salute. Al momento, infatti, per nessuno di questi approcci esiste la dimostrazione scientifica che ne documenti in modo definitivo l'efficacia nell'allungare la vita in salute, perché i risultati degli studi in corso si potranno osservare solo tra qualche decennio. Alcune evidenze preliminari che questo accada anche nell'uomo vengono dallo **studio Calerie** di recente pubblicato su Nature aging: una restrizione calorica del 25% rallenta i processi di metilazione del Dna, legati a tanti processi di invecchiamento, già dopo appena due anni.

► **Quali sono, allora, oggi, le strade percorribili, alla luce dei dati a disposizione?**

Innanzitutto, va sottolineato come il cibo, al di là delle calorie, abbia anche un elevato valore simbolico. Per non parlare del suo effetto consolatorio: questo rende molto difficile seguire un regime di stretta restrizione calorica per lunghi periodi di tempo. Per questo, gli scienziati di settore sono alla ricerca di modalità alternative e meno penalizzanti. Una di queste è la **restrizione selettiva degli alimenti ultra-raffinati**: numerose evidenze epidemiologiche suggeriscono che una dieta ricca di alimenti ultra-raffinati è associata ad aumentato rischio di sviluppare malattie cronico-degenerative e precoce declino cognitivo. Un'altra possibile strada è quella del **digiuno intermittente**, attualmente di gran moda per la perdita di peso. Nell'ottica della restrizione calorica anti-aging, un approccio efficace potrebbe essere quello di alternare

giorni di quasi digiuno, a giorni in cui ci si alimenta in quantità normale, per esempio secondo la formula 5:2. L'argomento è al centro di tante controversie, anche non strettamente scientifiche, ma è serissimo, tanto da trovare spazio anche su pubblicazioni del gruppo Nature. C'è poi la via della **dieta mima-digiuno**, che consiste nell'effettuare ogni 3-4 mesi, cicli di 5 giorni di una dieta ipocalorica, formulata in modo da riprodurre gli effetti metabolici del digiuno. Questo faciliterebbe l'aderenza alla prescrizione dietetica.

► **Prof. Laviano, tra le proposte emergenti c'è il time-restricted eating. Di che si tratta?**

Visto che il primo induttore di attività cellulare è la luce, questo approccio suggerisce di **restringere la finestra temporale** nella quale ci si può alimentare a meno di 12 ore, meglio se a 8-10 ore, sincronizzandola con la luce solare. Il tutto almeno 5 giorni a settimana. È noto che mangiare tardi la sera si associa a un maggior rischio di patologie cronico-degenerative, mentre **mangiare con la luce naturale sembra ridurre lo stato infiammatorio e potrebbe facilitare il dimagrimento**. Un recentissimo lavoro sperimentale, suggerisce inoltre che potrebbe essere proprio la fame ad attivare i meccanismi di protezione, ma non è chiaro se questo succeda anche nell'uomo.

► **Prof. Sesti, quanto è pericoloso, in quest'ambito, il fai da te?**

Modificare la dieta e il proprio peso corporeo può anche sortire effetti opposti e influenzare negativamente la propria età biologica. È il motivo per cui questi approcci, soprattutto i più sperimentali, devono essere sempre adottati su indicazione del medico e da lui monitorati per avere una visione globale dei rischi e dei benefici.

► **Che conclusioni si sente di trarre?**

La dieta anti-aging è soprattutto una dieta restrittiva in termini di calorie, da assumere in una finestra temporale ristretta. Non ci sono invece grandi prove scientifiche dell'esistenza di **alimenti anti-aging**, con l'eccezione dell'acqua e degli alimenti ricchi di poliamine quali, per esempio, formaggi fermentati e germe di grano. Al contrario, non si dispone al momento di prove relative all'effetto anti-aging di tanti alimenti di moda come il **kefir, le bacche di Goji o di Açai**. Insomma, in linea con i dettami del galateo, quando ci si siede a tavola, se si vuole augurare lunga vita ai nostri commensali, dovremmo astenerci dall'augurare buon appetito.

## Taurina presidio anti-aging: su Science prime evidenze, ma servono studi clinici

■ Un deficit di **taurina**, aminoacido prodotto dal nostro organismo e presente in molti alimenti, potrebbe essere un fattore scatenante i processi di invecchiamento. A suggerirlo, uno studio pubblicato su *Science*, condotto su **modelli animali** e che apre nuovi scenari sulla comprensione dei fenomeni di senescenza cellulare.

Già lavori precedenti del team di ricerca avevano evidenziato, in topi, scimmie ma anche nell'uomo, come la concentrazione ematica di taurina diminuisca sostanzialmente con il tempo: negli esseri umani, intorno ai 60 anni di età, i livelli di taurina nel sangue sono **un terzo** di quelli trovati nei bambini di 5 anni.

Da qui, l'idea di mettere in correlazione tale deficit con i processi di invecchiamento, avviando, innanzitutto, un grande esperimento sui topi. I ricercatori hanno iniziato con circa 250 topi, femmine e maschi di 14 mesi (pari a circa 45 anni per l'uomo). Ogni giorno, fino al decesso, metà riceveva un bolo di taurina o una soluzione placebo di controllo. A fine dell'esperimento, il gruppo con taurina ha registrato un aumento della durata media della vita del 12% nelle femmine e del 10% nei maschi, ovvero da tre a quattro mesi in più, equivalenti a circa **sette o otto anni nell'uomo**. Non solo quantità di tempo guadagnata, ma anche qualità dello stesso, nel momento in cui i ricercatori hanno potuto verificare, nei topi coinvolti, benefici generali sulla salute, con miglioramento del funzionamento di **ossa, muscoli, pancreas, cervello, intestino e sistema immunitario**, indicando un aumento complessivo della durata della salute. Stesso risultato osservato nelle scimmie. Per verificare l'azione su altre specie, hanno testato lieviti (unicellulari) e vermi. Nessun risultato nel primo caso, conferma, invece, nei vermi.

Indagando i possibili meccanismi cellulari con cui la taurina è in grado di esercitare questi effetti, i ricercatori ne hanno notato la capacità di contrastare il **deficit di telomerasi e la disfunzione mitocondriale, proteggere il Dna da danneggiamenti e ridurre lo stato infiammatorio**.

Sull'uomo, ovviamente, bisogna indagare con **studi**

**specifici**, anche se i ricercatori hanno condotto **due esperimenti** che suggeriscono possibili conferme.

Da una parte, hanno esaminato la relazione tra i livelli di taurina e circa **50 parametri di salute** in 12 mila adulti europei di età pari o superiore a 60 anni. Nel complesso, le persone con livelli di taurina più elevati sono risultate più sane, con meno casi di diabete di tipo 2, livelli di obesità inferiori, ipertensione ridotta e livelli inferiori di infiammazione. Nel secondo studio, hanno verificato un aumento dei livelli di taurina in seguito a **esercizio fisico**, suggerendo che proprio l'aminoacido possa svolgere un'azione benefica se si mantiene l'organismo in attività.

"Solo uno studio clinico randomizzato potrà fornirci risposte realmente indicative", concludono gli Autori. "Attualmente, sono in corso studi sull'impiego della taurina nell'obesità, ma nulla è in calendario per indagarne gli effetti su un'ampia gamma di indicatori di salute. Noi pensiamo che la taurina andrebbe valutata con attenzione in studi sull'invecchiamento, anche perché presenta **diversi vantaggi**: è prodotta naturalmente dal nostro organismo, può essere ottenuta con la dieta o con l'integrazione, è sicura e può essere potenziata dall'esercizio fisico".

Fonte: SCIENCE 9 Jun 2023 Vol 380, Issue 6649



## Non solo proteine: in terza età, flavonoli protettivi contro la fragilità

■ Mele e more, ma anche cioccolato fondente, pesche e pomodori. Tutti alimenti ricchi di **flavonoli** e, in particolare, **quercetina**, che un nuovo studio pubblicato sull'*American journal of nutrition* indica come fattore protettivo dal rischio di fragilità negli anziani.

“Potrebbe esserci del vero nel vecchio detto che una mela al giorno toglie il medico di turno”, sottolineano gli Autori. “I nostri risultati, infatti, suggeriscono che per ogni **10 mg** in più di flavonoli consumati ogni giorno, il rischio di fragilità si riduce del 20%. Consumare una tale quantità è semplice: basta, appunto, **una mela al giorno**”.

Come noto, i flavonoli appartengono alla famiglia dei polifenoli, un ampio gruppo di composti presenti nel mondo vegetale in grado di apportare diversi benefici per la salute, da **effetti antiossidanti** sino al **miglioramento della funzione endoteliale**.

I ricercatori hanno preso in esame una coorte di **1.700 partecipanti** al Framingham heart study. Età media, 58 anni e nessuna condizione di fragilità in corso. Seguiti per 12 anni, sono stati valutati per la correlazione tra assunzione, valutata tramite questionario, di **flavonoidi, flavonoli e quercetina** e comparsa di fragilità, testata attraverso il cosiddetto **modello di Fried**, che prende in esame parametri quali perdita involontaria di peso, stress psico-emotivo individuale, diminuzione della forza mediante la misurazione della presa (hand grip), lentezza nel cammino e scarsa attività fisica.

L'assunzione complessiva di flavonoidi non ha fatto emergere dati significativi, mentre quella di flavonoli sì, con il dato che si accennava all'inizio: rischio di fragilità ridotto del 20% per ogni 10 mg di flavonoli assunti, in particolare quercetina. Nessun altro sottotipo

di flavonoidi ha mostrato differenze significative.

“Il consumo di cibi ricchi di flavonoli può ridurre il rischio di sviluppare fragilità”, commentano gli Autori. “Alimenti ricchi di quercetina, possono giocare un ruolo chiave in ottica di prevenzione. Circa il 10-15% degli anziani soffre di fragilità, una sindrome che comporta un maggior rischio di cadute, fratture, disabilità, ospedalizzazione e mortalità. Le attuali raccomandazioni dietetiche si concentrano principalmente sull'assunzione di proteine. Tuttavia, ci sono molti altri alimenti che possono avere benefici per la salute. I nostri dati suggeriscono che potrebbero esserci **particolari sottoclassi** di flavonoidi con il maggior potenziale per un'azione di profilassi nei confronti della fragilità in età avanzata”.

Fonte: *The Journal of Nutrition* Volume 153, Issue 2, February 2023, Pages 409-425



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

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

Per ricevere gratuitamente la newsletter settimanale: [www.nutrientisupplementi.it](http://www.nutrientisupplementi.it) • [info@nutrientisupplementi.it](mailto:info@nutrientisupplementi.it)