

M.D.



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

Anno XXX, numero 7 - 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

FOCUS ON 9

**Le sfide per i medici
di medicina generale
al centro del Congresso Fimmg**

RIFLETTORI 11

**Il paziente e l'accettazione
attiva del percorso di cura
nel setting della MG**

CONGRESSI 34

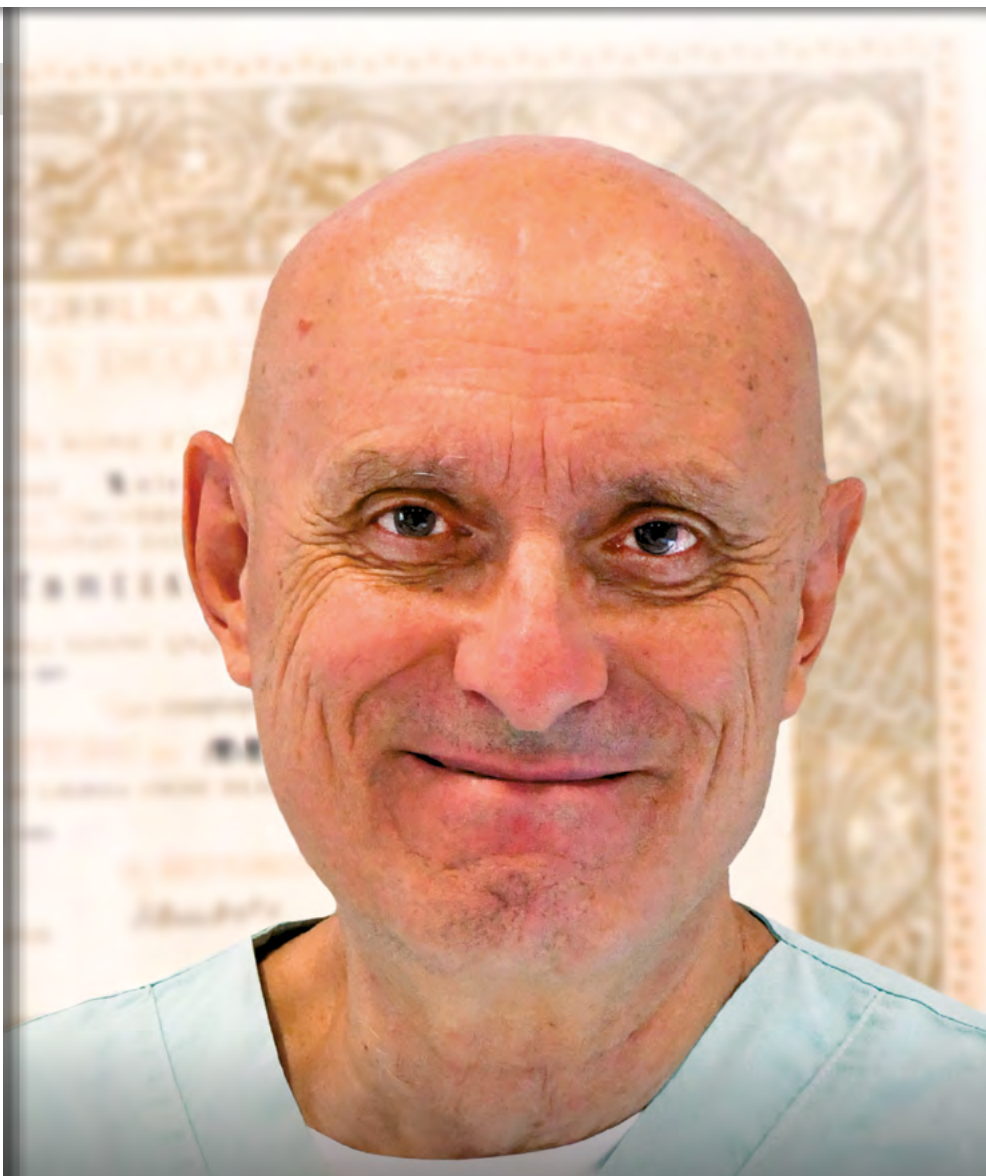
**Immunoterapia dei tumori:
a che punto siamo?**

RASSEGNA 36

**Sarcoidosi:
una malattia enigmatica
dai molteplici aspetti**



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



Antonio Infantino

*Vice-Presidente Società Italiana Interdisciplinare
per le Cure Primarie (SIICP)*

**I medici delle cure primarie
tra ruolo giuridico e futuro professionale**

M.D. Medicinae Doctor

Anno XXX numero 7 ottobre 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**
Ssn, quel che resta di un'eccellenza italiana 5
- **Intervista**
I medici delle cure primarie tra ruolo giuridico e futuro professionale 6
- **Focus on**
Le sfide per i medici di medicina generale al centro del Congresso Fimmg 9
- **Riflettori**
Il paziente e l'accettazione attiva del percorso di cura nel setting della MG 11
- **Riflessioni**
Società e Medicina, un legame imprescindibile 15
- **Tribuna**
Il funerale di Ippocrate 18
- **Note stonate**
Liberiamoci dal complesso di inferiorità 19
- **Informatica**
I dati dei pazienti italiani non sono completamente al sicuro 20

AGGIORNAMENTI

- **Epatologia**
La steatosi epatica è più aggressiva nella donna 22
- **Farmaci**
Nuovi approcci terapeutici alla malattia renale: chelanti del K 23
- **Oncologia**
A Pavia i killer dei tumori si chiamano adroni 24
- **Lipidologia**
L'AHA valuta la riduzione del C-Ldl e i rischi neurologici 26
- **Rassegna**
Quanto sono efficaci i farmaci e le e-cig per smettere di fumare? 27
- **Stile di vita**
Attività fisica, per il controllo del peso meglio al mattino 28

CLINICA E TERAPIA

- **Linee guida**
Linee guida Kdigo su diabete e Mrc 30
- **Terapia**
Una consensus per una medicina di precisione del diabete 32
- **Congressi**
Immunoterapia dei tumori: a che punto siamo? 34
- **Rassegna**
Sarcoidosi: una malattia enigmatica dai molteplici aspetti 36
- **Management**
Covid: centrale il ruolo del Mmg nella gestione dei pazienti fragili 42
- **Rassegna da Nutrienti e Supplementi** 43

Ssn, quel che resta di un'eccellenza italiana

■ Anna Sgritto

Secundo la recente indagine eseguita sull'opinione pubblica e sul personale medico dall'**Istituto Piepoli** per **FNOMCeO**, presentata a Roma nel Convegno "*Valore salute: Ssn volano di progresso del Paese. I 45 anni del Servizio Sanitario Nazionale, un'eccellenza italiana*", per tre italiani su quattro la sanità deve essere pubblica e deve essere una priorità del Governo. Purtroppo, però, bisogna prendere atto che questa desiderata sono ben lontani dalla realtà. Basta dare uno sguardo all'ultimo Annuario statistico del Ssn per farsi un'idea di quanto la sanità privata 'pesi' sui conti del nostro Ssn. I fondi integrativi coprono quasi un quarto dei cittadini italiani, costretti a pagare per curarsi (più di 40 mld di out of pocket), la sanità pubblica è sempre meno finanziata e quella privata sempre più defiscalizzata.

D'altronde l'elevato costo del Ssn ha fatto sì che, indipendentemente dai governi che si sono succeduti dopo l'istituzione del Servizio Sanitario Nazionale, la sanità abbia rappresentato un'entità da scaricare dal bilancio di Stato dando così il via a una sorta di 'privatizzazione non programmata'. Tutti, indistintamente, hanno dimenticato che la quantità di spesa pubblica che s'intende destinare all'assistenza sanitaria è una scelta politica prima che il risultato di valutazioni economiche. Oggi una certezza c'è: gli investimenti sulla spesa sanitaria pubblica danno una spinta all'intera economia del Paese (Censis). Nel frattempo l'Italia, per la quantità di risorse dedicate al comparto, continua a collocarsi nello spettro più basso dei Paesi dell'Unione europea e dei Paesi Ocse.

Attualmente sono moltissime le voci che, con dovizia di particolari e analisi certoline, si alzano dalla società civile, dall'associazionismo per denunciare che il Ssn è al capolinea. Alle denunce seguono anche 'le terapie' per la sua salvezza. Ma la sostenibilità del Ssn richiede che esso possa evolvere e crescere secondo le necessità proprie di un sistema moderno, al passo con l'evoluzione della scienza, della tecnologia e quindi della Medicina. E tenendo conto dei cambiamenti in atto in questi campi, ci si chiede come sia possibile declinare un diritto fondamentale e istitutivo della nostra Repubblica, il diritto alla salute, ormai irrimediabilmente compromesso, senza pensare ad una Riforma complessiva del nostro sistema sanitario che abbia una visione di futuro.

I medici delle cure primarie tra ruolo giuridico e futuro professionale

Il futuro è ancora pieno di incognite e il dibattito su quale sia il profilo professionale più adeguato a rispondere ai nuovi bisogni assistenziali della medicina territoriale anima la categoria. Tra tutti spicca la contrapposizione tra chi ritiene indispensabile e chi no che il Mmg diventi a tutti gli effetti dipendente del Ssn. Ne abbiamo parlato con il Vice Presidente della SIICP Antonio Infantino che, a livello personale, è favorevole a tale prospettiva

Anna Sgritto

Visto lo scalpore suscitato dall'articolo: "Quale futuro per i Mmg? La posta in gioco è altissima" (*M.D. Digital n.30*) a firma di **Antonio Infantino** Vice Presidente SIICP, che vede la dipendenza dei Mmg dal Ssn come una necessità ineludibile, abbiamo chiesto all'autore di approfondire la questione.

Perché la dipendenza dei Mmg dal Ssn, che lei ritiene necessaria, è un argomento così divisivo?

“ Per evitare di banalizzare il concetto di dipendenza, riducendolo ad un mero cambiamento contrattuale del Mmg, tengo a precisare che la dipendenza oltre ad essere un radicale cambiamento dello *status* giuridico professionale, è un passaggio che si riflette in un diverso stile di vita professionale e personale del medico e inoltre si traduce in un differente modello organizzativo delle cure territoriali che esige un nuovo iter formativo. Si tratta di un argomento che è stato ed è oggi particolarmente divisivo: sono tante le figure, istituzionali e non, che si sono espresse sul tema ed è purtroppo nata una contrapposizione fortemente ideologica fra i *pro* e i *contro* che non giova ad una serena e necessaria discussione, viste le criticità che attanagliano il nostro Ssn e che di fatto mostrano l'urgenza di superare la divisione fra convenzione e dipendenza, sia per migliorare le condizioni di lavoro del medico, con le dovute tutele e diritti, ma soprattutto per il bene della cittadinanza. Fra i contrari, spicca su tutti la ferma e dura posizione della **Fimmg**, sindacato che ha una significativa rappresentatività tra i Mmg italiani sindacalizzati. Ma anche **Snami** e **Smi**, sono sulla stessa lunghezza d'onda. In verità la posizione dello **Smi** appare un po' meno granitica. Contro si sono espressi anche il presidente dell'**Enpam**, il Presidente della **FNOMCeO**, il Sottosegretario alla Salute **Marcello Gemmato** e una parte più in generale della politica ”.

Quali sono le motivazioni di chi dice no alla dipendenza?

“ Le motivazioni, dichiarate un po' da tutti, in nome dell'interesse dei cittadini sono riconducibili alla solita triade di concetti: il rapporto di fiducia medico-paziente, la libera scelta del Mmg da parte del cittadino e la capillarità dell'assistenza, valori che solo il Mmg libero professionista parasubordinato convenzionato sarebbe in grado di garantire. Queste posizioni, diventate negli anni un vero mantra, appaiono piuttosto un pretesto corporativo per mantenere lo status quo in considerazione delle prove concrete sul fatto che la condizione di dipendenza del Mmg dal Ssn non inficia assolutamente tali aspetti. E tale dimostrazione non può che venire da quei Paesi come Spagna e Portogallo nei quali i Mmg sono dipendenti dei loro Ssn. Infatti in questi Paesi la libera scelta del medico da parte del paziente è regolarmente consentita così come la ricasazione (<https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/libre-eleccion-sanitaria>). Relativamente al rapporto di fiducia, ho smesso ormai di crederci da molto tempo perché, salvo casi sporadici, tale relazione è andata logorandosi nel tempo, trasformandosi in un rapporto di convenienza da parte del paziente subordinato all'ottenimento di prescrizioni di comodo e come tale non ha più motivo di essere valorizzato più di tanto. Ma in ogni caso, potendosi scegliere il proprio Mmg, il rapporto di fiducia può comunque instaurarsi senza problemi. Più interessante è l'insistente richiamo alla capillarità dell'assistenza garantita solo dal Mmg convenzionato tanto più nelle zone montane e disagiate. Al riguardo ricordo che in Spagna le infrastrutture pubbliche che ospitano i Mmg si dividono in *Centros de Salud* e *Consultorios locales*, quest'ultimi sono piccoli centri di salute ubicati nei paesi con meno di 15.000 abitanti, zone montane comprese, lì dove sono rappresentati in grande concentrazione ”.



Da chi provengono invece i pareri favorevoli?

“Dalla parte dei pro troviamo la **Cgil** che, senza giri di parole, chiede la dipendenza dei Mmg da sempre e ancora tantissime associazioni dalla composizione trasversale e multiprofessionale che fanno capo all'**Alleanza per la Riforma delle Cure Primarie in Italia**, numerosissimi Mmg rappresentati dal movimento spontaneo **Mmg per la Dirigenza** che annovera medici sindacalizzati e non, il **Dipartimento Politiche della Salute dell'Istituto Mario Negri** e nell'ambito politico-amministrativo i **Presidenti di Regione** all'unanimità.

In tutto questo scenario va fatta comunque rilevare la posizione sibillina a metà strada del Ministro **Orazio Schillaci** fra Aft e obbligatorietà della dipendenza per tutti i giovani medici che intendano intraprendere la carriera di Mmg. Se c'è veramente la volontà di avviare una riforma seria, concordo con l'obbligo della dipendenza dal Ssn per tutti i nuovi medici in possesso del titolo abilitante in MG a cui dovrà essere consentito di lavorare all'interno delle Case di Comunità (CdC), nelle loro diverse declinazioni territoriali, con la qualifica di Dirigente Medico, previo concorso pubblico. Ritengo anche che sia giusto, su base volontaria, consentire a tutti quei Mmg, già in servizio e in convenzione che lo richiedano, di esercitare la professione nelle CdC; tale opzione andrebbe a mio parere incentivata. Ma per salvaguardare le scelte e gli investimenti già effettuati dovrà anche essere possibile continuare a svolgere l'attività di Mmg in convenzione con il Ssn nel proprio studio professionale privato per quanti esercitano già la professione e non intendano avvalersi dell'opportunità di cui sopra”.



Su ruolo e funzioni dei Mmg si interroga anche la società civile?

“In effetti bisogna dire che il dibattito è abbastanza 'autoreferenziale' e il confronto con i cittadini su tale questione è marginale se non inesistente. Certe posizioni si sono cristallizzate piuttosto nell'interesse dei medici tanto che di questo si sono già occupati diversi giornalisti (Gabanelli, Ranucci, Russo, Pecoraro, ecc.) con dei risvolti non proprio gratificanti per la nostra categoria”.



C'è però anche un altro problema, quello delle risorse...

“Non vi è dubbio che quello della sostenibilità economica di tale cambio di paradigma debba fare i conti con le risorse sempre limitate e per di più ulteriormente erose da accadimenti eccezionali come la pandemia e la concomitanza di eventi bellici, ma è anche vero che una opportunità quale quella offerta dal Pnrr è altrettanto eccezionale e non va assolutamente perduta. Una riforma come quella proposta basata sulle CdC animate da Mmg dipendenti dal Ssn apparentemente può sembrare più dispendiosa,



Antonio Infantino

Vice Presidente Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie (SIICP) e Presidente con delega all'Area Gestionale, Responsabile Nazionale dell'Area Respiratoria; Mmg Asl di Bari; dal 1999 in forma associata con

il modello organizzativo della "Medicina di SuperGruppo" fino a giugno 2018 e con il modello organizzativo del "Centro Polifunzionale Territoriale" da luglio 2018. Casa della Salute - Casamassima (BA)

ma si presta anche ad un recupero di risorse legato verosimilmente alle possibili economie di scala e ad una più efficace azione di *gatekeeping* da parte dei Mmg. Considerazioni le mie comunque da non addetto ai lavori. Ma al di là di queste valutazioni, il problema resta politico e cioè legato alla volontà di considerare il Ssn una risorsa su cui investire piuttosto che da tagliare, pensando di delegare sempre più al privato i servizi sanitari”.



Tra la dipendenza e la convenzione oggi c'è una terza via: le CdC spoke, proposte dall'Enpam...

“Questa notizia a mio parere colpisce non tanto per la disponibilità dell'Enpam di fare da finanziatore di questo progetto che, a mio parere, anche dalla parte del finanziatore non è scevro da rischi, quanto per l'idea di voler trasformare il Mmg in un imprenditore di se stesso creando un'impresa 'diffusa' sul territorio. La reazione a caldo dei medici è stata di indignazione. Non è una novità che qualche medico faccia imprenditoria sanitaria, la novità è che si vuole trasformare tutta la categoria in imprenditori, a prescindere dalla vocazione dei singoli. Tale impostazione spingerebbe tanti, pur non volendo, a dover entrare forzatamente in una competizione dal profilo di rischio sempre più alto”.



Ma il rischio d'impresa non è già insito nell'attività del Mmg convenzionato?

“Sì, a carico del medico di medicina generale oggi ci sono pressoché tutte le spese necessarie all'erogazione del servizio fin dal primo giorno di attività a quota capitaria zero. Tale rischio di impresa è tanto più alto quanto maggiore è l'investimento in modo particolare in infrastrutture ed organizzazione. Bisogna tenere presente che la nostra attività non è assimilabile a quella di un vero libero professionista perché è un rapporto di lavoro parasubordinato, regolato da ben due accordi, nazionale e regionale, e con un tetto al numero di assistiti, i guadagni non possono crescere ol-

tre un certo limite. Basti pensare a come, di fronte ad una fase di inflazione, un vero libero professionista possa tutelarsi aumentando le tariffe professionali, possibilità che resta preclusa al Mmg. Il rischio d'impresa aumenta ancora considerevolmente se l'investimento è fatto in associazione/società con altri investitori in ragione della possibile instabilità di tali aggregazioni. Il modello del medico-imprenditore non è una novità nel panorama europeo e il Regno Unito è il paradigma di questa figura, inserita all'interno di un sistema Beveridge, peraltro con molti più vantaggi rispetto al modello italiano che si prospetta. Ma tale modello è in pieno declino con il numero di partner che diminuisce di anno in anno, perché essere un partner spesso comporta un onere amministrativo significativo e rischi finanziari che molti GPs non sono né formati ad affrontare, né predisposti a gestire, pertanto sempre più medici, soprattutto fra i più giovani, preferiscono il rapporto di lavoro dipendente ʹʹ.



Visto quanto guadagnano i medici ospedalieri, ai Mmg conviene passare alla dipendenza?

ʹʹ I guadagni faraonici del Mmg sono un altro falso mito di sfatare. Al netto delle spese al massimalista resta più o meno lo stesso stipendio medio di un medico ospedaliero, ma senza tredicesima e Tfr. D'altra parte va rilevato che fino ad oggi la condizione di massimalista riguarda solo una parte della categoria. Molti colleghi sono o sono stati bloccati per anni su quote capitarie di gran lunga inferiori al massimale con il risultato di arrivare a mala pena a coprire le spese e/o a dover limitare gli investimenti in personale di studio. Verosimilmente in futuro questo *gap* si ridurrà per effetto della carenza dei Mmg sul territorio. Ma oggi il sistema di pagamento a quota capitaria dimostra tutti i suoi limiti ed è a mio parere inaccettabile ʹʹ.

Le spese fisse a carico dei Mmg

- Acquisto/Affitto studio professionale
- Avviamento studio (arredo, attrezzature, ristrutturazione, climatizzazione, etc.)
- Acqua/fogna
- Gas
- Energia elettrica
- Telefono (fisso e cellulare)
- Internet (ADSL, Fibra...)
- TARI e Rifiuti speciali
- Pulizie ordinarie studio
- Personale (Segretario/a Infermiere/a)
- Manutenzione (ordinaria, straordinaria)
- Sanificazione studio
- Adempimenti Privacy (redazione GDPR)
- Hardware studio (acquisto, noleggio, manutenzione, materiale di consumo)
- Software studio (acquisto licenza, canone annuale per assistenza/aggiornamento)
- Piattaforme informatiche per teleconsulto e/o telemonitoraggio
- Commercialista
- Consulente del Lavoro
- Assicurazione RC studio
- Costituzione e conduzione di ev. soggetto giuridico (Cooperativa, Srl...)
- DPI (per sè e per il personale)
- Materiale per medicazione, farmaci...
- Cancelleria (carta...)
- Sostituto in caso di assenza (ferie, gravidanza, assistenza ai minori, malattia, infortunio, aggiornamento...)
- Carburante (di particolare rilievo per i Mmg che si spostano tra più paesini montani)



Un tema sembra non dividere la categoria: la necessità che la MG diventi specialità

ʹʹ Anche su questo argomento ci sono dei distinguo, ma in linea di massima c'è una convergenza. Oramai è improcrastinabile che la formazione del Mmg transiti in un corso di specializzazione accademica equiparandosi così alla gran parte dei paesi europei. Nell'università italiana esiste già un corso di specializzazione orientato alla medicina generale e alle cure primarie nel senso più ampio del termine, che è la Scuola di Specializzazione in Medicina di Comunità e delle Cure Primarie (MCCP). Tale percorso formativo ha già i requisiti minimi europei per l'esercizio della medicina generale, ma oggi si propone che in esso confluisca il CFSMG, implementandolo e portando alla creazione di una scuola di specializzazione unica e pertanto alla Scuola di Specializzazione in Medicina Generale, di Comunità e delle Cure Primarie per una formazione uniforme e certificata dei futuri medici del territorio e di assistenza primaria, consentendo così l'unificazione delle carriere tra Mmg e specialisti in MCCP perché ad oggi il CFSMG è per legge il solo titolo abilitante alla professione di Mmg. Si potrebbero così ampliare e diversificare gli sbocchi di carriera, formalizzando un percorso di crescita professionale oggi fuori dalle prospettive dei Mmg ʹʹ.



A proposito di formazione cosa pensa della formazione-lavoro per il Mmg?

ʹʹ In effetti, crea perplessità la proposta di offrire ai medici del CFSMG la possibilità di svolgere assistenza primaria "a ciclo di scelta" in autonomia prima ancora di aver concluso l'iter formativo e verificato l'acquisizione delle competenze. Questa possibilità, fino ad oggi espressamente negata, verrebbe invece consentita ed addirittura paradossalmente enfatizzata per motivi che nulla hanno a che fare con l'interesse formativo del corsista, etichettandola come 'formazione-lavoro'. Tale metodologia formativa non è facilmente applicabile al contesto della MG perché, per ovvi motivi, dovrebbe essere svolta in stretta connessione temporospaziale (supervisione diretta) con la figura del formatore, cosa non semplice da realizzare negli studi diffusi. È di tutta evidenza che una formazione-lavoro che non preveda un affiancamento non consentirebbe la graduale crescita professionale del corsista e la sua graduale assunzione di responsabilità e potrebbe recare pregiudizio alla sicurezza dei pazienti ed al diritto costituzionale del cittadino di fruire di un servizio sanitario sicuro e di qualità ʹʹ.

Le principali insoddisfazioni dei Mmg

1. Carenza dei diritti e tutele dei lavoratori.
2. Ricatto dell'assistito dovuto alla quota capitaria.
3. Difficoltà a trovare sostituti
4. Eccesso di burocrazia.
5. Nessuno scatto di carriera o anzianità.

Le sfide per i medici di medicina generale al centro del Congresso Fimmg

Nel titolo dell'81° Congresso della Fimmg: 'La Medicina Generale al bivio tra mura e cura', come ha tenuto a sottolineare il segretario generale nazionale Silvestro Scotti, "c'è tutto il senso della sfida che i Mmg hanno di fronte". Ma per affrontarla servono anche risorse dedicate al comparto e un processo di defiscalizzazione delle indennità accessorie della MG affinché gli studi dei medici di famiglia possano garantire una maggiore offerta diagnostica e orari di apertura più lunghi

Servono risorse per rendere attrattiva anche la Medicina Generale (MG)". A sottolinearlo, in un passaggio della sua relazione annuale al 81° Congresso Nazionale Fimmg, svoltosi di recente a Villasimius (Cagliari), è il segretario generale nazionale **Silvestro Scotti** che dice no alla dipendenza dei Mmg, ma sostiene la necessità che i loro studi possano garantire una maggiore offerta diagnostica e orari di apertura più lunghi. Per centrare tale obiettivo serve un processo di defiscalizzazione delle indennità accessorie della MG che permetterebbe di migliorare l'assistenza.

"Da anni - chiosa Scotti - chiediamo interventi di defiscalizzazione dei fattori di produzione della Medicina Generale. È essenziale che il Governo dia risposte concrete alle esigenze di tutti i professionisti che nel pubblico sono impegnati a tutela del diritto alla salute dei cittadini. Avviare oggi un processo di defiscalizzazione delle indennità accessorie della MG, così come prospettato per l'area della dipendenza, ci metterebbe in condizione di migliorare l'assi-

stenza quotidianamente resa ai cittadini e ci sosterebbe nella gestione dei costi".

► Prossimità e capillarità

Il leader Fimmg auspica un provvedimento che "dovrà necessariamente trovare risorse per la sanità, guardando anche alla medicina del territorio per il ruolo chiave che svolge nell'assicurare una risposta alle esigenze di salute dei cittadini". La Medicina Generale rappresenta nei fatti il sistema di 'sanità diffusa' più vicino alle persone sia in termini fisici sia di adeguatezza alle richieste.

La realtà della MG è ben descritta dai numeri: 60.000 studi di medici di famiglia distribuiti in tutto il Paese e la capacità di rispondere alla quasi totalità (97,6%) di richieste di consultazione di un medico da parte dei cittadini (oltre 600 milioni/anno) a fronte degli accessi ai Pronto soccorso che sono circa 14,5 milioni (2,4%). Il medico di famiglia resta un presidio capillare sul territorio, un riferimento imprescindibile per una popolazione composta al 25% da ultra65enni con un'alta prevalenza di patolo-

gie cronico degenerative e che per il 17% risiede in comuni con meno di 5.000 abitanti.

"Una mole enorme di lavoro - ricorda Scotti - i cui fattori di produzione (collaboratori di studio, strutture, tecnologie e utenze) gravano, oggi più che mai, sui singoli professionisti. Defiscalizzare questi fattori equivarrebbe ad immettere nuova linfa nel sistema, rendendo la professione anche più attrattiva per quei giovani medici che sono il futuro della professione. Sarebbe un sostegno essenziale nella gestione dei costi dei nostri studi, che sono presidio del Servizio Sanitario Nazionale".

► Liberi professionisti convenzionati

"Per Fimmg - ribadisce Scotti - è imprescindibile la conferma dell'attuale stato contrattuale di Convenzione oggi previsto". Il segretario conferma l'assoluta contrarietà alla trasformazione dei sistemi territoriali convenzionati verso la dipendenza o sistemi misti. "Appare però necessario - chiarisce - che la Medicina Generale si interroghi al proprio

interno sulla impellente necessità di organizzare una risposta degli studi medici a maggiore intensità di offerta (diagnostica di primo livello) e temporale (H12 e H16) rendendolo sostenibile e compatibile con un soddisfacente equilibrio tra vita privata e vita lavorativa”.

“Questa organizzazione - continua - deve trovare risposte di relazione e coordinamento con i modelli di sviluppo delle Case di Comunità Hub e Spoke, delle Centrali Operative Territoriali e con gli Ospedali di Comunità, ricordando che il DM 77 sostiene tali modelli come integrativi e non sostitutivi dell'attuale offerta di Medicina Generale”. In altre parole, per Fimmg le Case di Comunità possono rappresentare un'ulteriore opportunità solo se realizzeranno un'offerta assistenziale integrativa e non sostitutiva nel sistema attuale delle cure territoriali.

Motivo per cui propone: “Si potrebbero prevedere interventi normativi che possano modificare i contenuti dell'art. 8 comma 1 del D.Lgs 502/1992, riportando alla contrattazione nazionale l'identificazione dei livelli massimali e ottimali, di compatibilità tra svolgimento dell'attività oraria e di scelta (ruolo unico), senza trascurare lo sviluppo della capacità di libera professione dei medici convenzionati. Vanno definiti gli standard minimi di composizione, organizzazione e strumenti che rendano coerente l'offerta assistenziale/territoriale all'estensione in km² dell'area di assistenza sia per la risposta del singolo medico (area disagiata) sia per i medici appartenenti alle stesse Aggregazioni Funzionali Territoriali (concetto di medico/medici per km²)”.

► Aft: soggetto contrattuale

“L'Aggregazione Funzionale Territoriale (Aft) - evidenza - diventerebbe pertanto soggetto contrattuale nella organizzazione complessa, sia per l'erogazione diretta di servizi aggiuntivi rispetto alle attività ordinarie previste per il singolo studio medico, sia nel rapporto con le attività previste nelle Case di Comunità Hub e Spoke. Serve uno strumento normativo e contrattuale che dia forma alla Aft come soggetto monoprofessionale medico, capace pertanto di erogare prestazioni sanitarie e caratterizzandosi come una forma giuridica di interesse sociale e pubblico”.

“Ci troviamo ad affrontare un bivio importante - conclude Scotti - ed è nostro compito trovare la strada per una Medicina Generale che fortifichi sempre più il rapporto con i pazienti, a prescindere dallo strumento tecnologico che la intermedierà. Dobbiamo fare in modo che il paziente possa sempre riconoscere in noi il proprio medico”.

► Mmg e trasformazione digitale

La Medicina Generale, sebbene sia stata la prima categoria medica ad informatizzarsi in Italia già molti anni fa, e ha continuato a farlo, si trova ad un bivio anche rispetto al percorso di innovazione digitale da intraprendere. Proprio la pandemia ha dimostrato l'evidenza che l'ICT rappresenta un potente strumento di gestione dell'assistenza e del rapporto con i pazienti in grado di migliorare la qualità dell'assistenza erogata se correttamente utilizzata. Dalla ricetta dematerializzata, al videoconsulto all'invio dei dispositivi multiparametrici, alle applicazioni

per la organizzazione delle attività di studio, il tradizionale rapporto medico-paziente con questi strumenti si è rafforzato, confermando nella sua fondamentale importanza il concetto di fiduciarità, fornendo una possibilità di rinnovamento e rafforzamento, fidelizzando i cittadini alle competenze professionali del medico che si aggiornano e sviluppano costantemente.

È inarrestabile quindi quel processo di cambiamento radicale che deve determinare un nuovo scenario con nuove opportunità di relazione, di cura e di accesso alla salute per il cittadino, per il medico di medicina generale e per tutto il sistema. “Va mantenuto e sviluppato un forte legame fiduciario nei processi assistenziali soprattutto nell'area delle cure primarie - ha affermato **Nicola Calabrese**, vice segretario nazionale Fimmg durante la tavola rotonda congressuale 'Digitalizzazione fiduciaria e personalizzazione delle cure' - il legame fiduciario è il fulcro del nostro ruolo professionale specifico all'interno del Sistema Sanitario Nazionale”.

“Come in tutti i settori - ha affermato **Fiorenzo Corti**, vice segretario nazionale Fimmg - anche la Medicina Generale va supportata nella consapevolezza che una buona digitalizzazione della sanità può solo comportare un miglioramento del rapporto medico-paziente; certo bisogna abbandonare vecchi schemi ormai obsoleti, promuovendo nuovi percorsi all'interno di nuovi scenari, ma con grande attenzione alla riservatezza dei dati dei nostri pazienti e alla sicurezza che deve essere garantita dagli strumenti digitali che fanno parte ormai della nostra quotidianità professionale”.

Il paziente e l'accettazione attiva del percorso di cura nel setting della MG

Possiamo affermare con certezza che l'aderenza terapeutica è un tematica estremamente rilevante per chi esercita la professione di medico di medicina generale.

A testimoniare sono alcuni contributi spontanei che sono arrivati all'attenzione della redazione dopo la pubblicazione sul numero 6 di M.D. *Medicinae Doctor* dell'intervista al vice **presidente della Simg, Ovidio Brignoli**, su tale problematica che implica molteplici competenze: gestionali, cliniche, farmacologiche ed empatiche. Ma la persistenza terapeutica, soprattutto nella cronicità, rappresenta una vera emergenza in tutti i campi della medicina. Di seguito proponiamo una sintesi di due articoli sull'argomento, corredati da QR CODE per scaricare il PDF dell'articolo integrale inviatici

L'aderenza terapeutica nella pratica del medico di famiglia

■ A cura di **Saffi Giustini** già *Mmg Pistoia e consulente Regione Toscana; Docente Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale - Firenze*

Il contesto nel quale "facciamo" assistenza. I prossimi anni saranno cruciali sia per il futuro della Medicina di Famiglia (Mdf/MG) sia, più in generale, per quello del sistema della assistenza primaria. Il centro dell'assistenza si è già spostato fuori dall'ospedale, costretto ad una forte cura dimagrante, con la diminuzione del numero dei posti letto e dei giorni di degenza.

Questo cambiamento, già in atto in alcune regioni non potrà certo essere gestito dal Mmg che lavori singolarmente e in modo isolato, ma governato da una organizzazione molto più complessa di quella finora realizzata e di cui si cominciano solo ora a vedere elementi iniziali e di sistema (Aft, Case di Comunità, Infermieri di Famiglia).

È prevedibile che il Mmg resterà come l'unico professionista "generalista" in una professione ormai fatta solo di tecnici e solo se inserito in un team specializzato all'assistenza ter-

ritoriale che sia in grado, in un contesto organizzativo multiprofessionale, di prendere in carico i pazienti cronici, potrà garantire una buona sanità a costi compatibili con la sopravvivenza del servizio sanitario pubblico.

L'attuale evoluzione demografica in Italia è caratterizzata da una persistente bassa natalità e da una longevità sempre più marcata. All'allungamento dell'età media di vita consegue un aumento delle malattie croniche: il 65% della popolazione anziana con più di 65 anni ha una o più malattie croniche, come l'ipertensione, il diabete mellito, le cardiopatie, le malattie renali, la bronchite cronica ostruttiva.

Le due componenti principali nel *management* delle malattie croniche sono le prescrizioni farmacologiche e l'efficacia dei farmaci.

I benefici a lungo termine di queste dipendono fortemente dall'aderenza alle prescrizioni.

Alla fine rimangono sul campo proble-

mi che già conoscevamo come:

- assente definizione di chi debba essere diversamente assistito in quanto malato "complesso" o affetto da "multimorbilità";
- implementazione di diversi modelli assistenziali a seconda dei bisogni espressi;
- assenza di figure intermedie (*care-manager*, per es) operative in percorsi codificati istituzionalmente;
- necessità di una formazione per il Mmg dedicata al paziente complesso, con particolare riguardo alla politerapia.

Infatti, il rischio di interazione tra farmaci cresce con il numero dei farmaci assunti ed aumenta anche la probabilità di sviluppare reazioni avverse, che necessitano di ospedalizzazione e che nella maggior parte dei casi sono evitabili (*tabella*).

Dagli anni novanta, sono stati sviluppati degli strumenti per aiutare il medico nella scelta di una prescrizione

TABELLA

Numerosi fattori concorrono a determinare una condotta non-aderente

Tipi di non-aderenza	Fattori correlati a				
	Paziente	Farmaco	Prescrittore	Farmacista	Sistema Sanitario
Non segue la terapia	✓		✓	✓	✓
Dimentica di prendere il farmaco	✓	✓			✓
Assume una dose non corretta	✓		✓	✓	
Assume il farmaco all'ora sbagliata	✓	✓		✓	
Sospende la terapia troppo presto	✓	✓	✓		✓

Tabella modificata

appropriata per il paziente anziano, come i criteri di Beers, partendo da semplici domande:

- ci sono duplicazioni (esempio farmaci della stessa classe)?
- è ancora presente l'indicazione per la quale il farmaco è stato prescritto originariamente?
- sono stati valutati i rischi e i benefici del farmaco?
- si può sospendere il farmaco che ha originato la reazione avversa?
- si può adattare la posologia in rapporto alla funzionalità renale?

Nella pratica quotidiana, sembra/è più facile aggiungere un farmaco che toglierne uno.

► La plethora di linee guida

Ci troviamo di fronte a una plethora di linee guida specifiche per ciascuna patologia, spesso inapplicabili a pazienti anziani con multiple comorbidità. Ed il sistema non aiuta il Mmg in quanto si trova a affrontare:

- Indicatori di qualità e meccanismi incentivanti (*pay-for-performance*) derivati dalle stesse linee guida.
- Eccessive aspettative di pazienti e familiari.
- Limitate conoscenze di farmacologia e tossicologia geriatrica.
- Attenzione terapeutica concentrata sulla condizione acuta, trascurando la rivalutazione dei farmaci già prescritti per patologie croniche.
- Reazioni avverse interpretate erro-

neamente come nuove malattie da trattare con ulteriori farmaci.

I pazienti a rischio maggiore di reazioni avverse (ADR) sono quelli a cui viene prescritto il numero più elevato di farmaci (82% di rischio per chi assume ≥ 7 farmaci) o che assumono antitrombotici, insulina, ipoglicemizzanti orali, farmaci cardiovascolari o per il sistema nervoso centrale, ad alto rischio di eventi avversi. I medici devono identificare segni di pre-esistente tossicità farmacologica (cadute, confusione mentale, letargia), spesso impropriamente attribuiti all'età avanzata.

L'utilità di un farmaco si colloca in un *continuum* tra due estremi:

- da utilità elevata (benefici provati e misurabili in tutti i pazienti anziani virtualmente eleggibili, facilità di somministrazione e monitoraggio, potenziali effetti avversi limitati);
- a bassa utilità (indicazioni discutibili, difficoltà di somministrazione e monitoraggio, elevato rischio di effetti avversi in molti o addirittura tutti i pazienti).

All'aumentare del numero dei farmaci prescritti, aumenta sia il rischio di potenziali ADR, sia la probabilità di non compliance (sino a 85%).

Una volta condiviso con il paziente il processo di *de-prescription*, i farmaci selezionati possono essere sospesi, o gradualmente ridotti, uno alla volta, mantenendo uno stretto monitoraggio per verificare eventuali recidive della malattia o l'insorgenza di sin-

dromi da astinenza o da *rebound*.

Gli anziani sono particolarmente esposti al rischio di patologia da farmaci: nel 2001, le persone di età superiore ai 65 anni rappresentavano il 16% della popolazione e consumavano il 39% dei farmaci prescritti nelle aree urbane.

A oltre 13 anni di distanza la situazione fotografata dallo studio condotto dal Geriatrics Working Group (GWG) dell'Aifa ci riferisce che:

- un anziano su due, oltre i 65 anni, assume dai 5 ai 9 farmaci al giorno;
 - quasi il 60% della popolazione ultra-65enne manifesta scarsa aderenza alle terapie per malattie come depressione, ipertensione, diabete e osteoporosi;
 - 36.000 anziani sono esposti a possibili rischi per assunzione di 2 o più farmaci aritmogenici;
 - 22.000 sono esposti a pericoli di sanguinamento per uso contemporaneo di 3 farmaci pro-emorragici;
 - 85.000 anziani sono a rischio di insufficienza renale per uso contemporaneo di 3 farmaci dannosi per i reni.
- Ed è con queste informazioni, con questi dati che ci alziamo la mattina e andiamo in ambulatorio.



Attraverso il presente QR-Code è possibile scaricare con tablet/smartphone il pdf dell'articolo originale di Saffi Giustini

Aderenza terapeutica: una sfida per il medico

■ A cura di **Arcangelo Minei** Medico di medicina generale, Taranto

La questione della aderenza alla terapia è una problematica che riguarda tutti i campi della medicina, molto spesso trascurata dal personale sanitario e si riferisce non solo alla terapia farmacologica. Rappresenta una sfida per il medico, specie per il medico di medicina generale.

Le patologie croniche colpiscono circa 24 milioni di persone e più della metà di queste ha già più di una patologia cronica. Il prossimo trentennio sarà caratterizzato da un aumento delle patologie croniche e della multimorbilità che incideranno notevolmente sull'economia e sulla sostenibilità del Ssn. La non aderenza terapeutica rappresenterà un motivo di danno clinico e socio-economico non trascurabile. Tale aspetto già oggi, ma soprattutto in prospettiva, richiede l'attenzione e l'impegno di tutti. L'OMS ha affermato che "aumentare l'efficacia di adesione alla terapia potrebbe avere un impatto molto maggiore sulla salute della popolazione di qualsiasi miglioramento medico specifico". Molto spesso vengono utilizzati in modo improprio, sia dai clinici sia dai pazienti, termini come aderenza, *compliance*, persistenza, concordanza. Bisogna fare chiarezza, è bene definire il significato dei termini per utilizzarli in modo corretto.

► Uso corretto dei termini

Il termine aderenza dal latino *Adhaerere* significa aggrapparsi, restare vicini o rimanere costanti. Nell'*Oxford English Dictionary* è definito come *persistenza in una pratica o principio; costante osservanza o mantenimento*. Tale definizione evoca la tenacia che i pazienti devono avere attenendosi a un regime terapeutico. Secondo l'OMS l'aderenza terapeutica può essere definita come il "grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante". Le tradizionali bar-

riere all'adesione alla terapia comprendono la complessità del regime e l'incapacità da parte del paziente di comprendere l'importanza dell'aderenza, che, a sua volta, può derivare da una scarsa comunicazione da parte del sanitario. Fattori predittivi di aderenza terapeutica sono:

- **fattori legati al paziente** (attitudini, abitudini, convinzioni, contesto socio-economico);
- **fattori legati al prescrittore** (competenza, conoscenza, attitudini, convinzioni, contesto professionale);
- **fattori inerenti il Sistema Sanitario di riferimento** (accessibilità ed equità delle cure).

L'aderenza alle prescrizioni farmacologiche rappresenta un comportamento individuale che comprende:

- l'assunzione dei farmaci nelle dosi e nei tempi indicati dal medico (posologia corretta);
- persistenza terapeutica, ossia la prosecuzione della cura per il periodo di tempo consigliato dal medico.

I due aspetti possono essere disgiunti. Il paziente può essere persistente (prosegue la cura nel tempo), ma non aderente (assume il farmaco in dosi inferiori a quelle prescritte).

La non aderenza terapeutica può essere distinta in intenzionale:

- il paziente comprende cosa dovrebbe fare ma decide diversamente per convinzioni errate circa la natura della malattia, per dubbi circa il valore delle terapie farmacologiche o per paura dei possibili effetti avversi o degli effetti collaterali dei farmaci.

E non intenzionale caratterizzata da difetti di comunicazione tra medico e paziente:

- il paziente non comprende completamente la necessità della cura, il paziente non è in grado di seguire le prescrizioni o dimentica di assumere il farmaco nella modalità prescritta.

Bisogna tener presente che gran parte della popolazione anziana assume da 5 a 9 farmaci quotidianamente. In totale 7,5 milioni di italiani anziani assumono 5 o più farmaci al giorno. La scarsa aderenza alla terapia causerebbe 194.500 morti all'anno in Europa con un costo di circa 125 miliardi di euro/anno sempre in Europa, costo stimato negli USA circa 300 miliardi di dollari/anno. L'aderenza risulta più elevata quando il paziente è ben informato sulla propria condizione per cui deve assumere uno o più farmaci, ha un dialogo aperto con il proprio medico curante in cui ripone la sua fiducia, crede nell'efficacia del trattamento prescritto, per esempio, perché ne rileva i benefici.

Compliance. *Compliance* deriva dal latino *Complire* (riempire, completare un'azione, una transazione, un processo). Nell'*Oxford English Dictionary* la definizione è *l'agire in accordo con, o il cedere ad una richiesta desiderio, condizione ecc.* Secondo alcuni questa parola è usata per definire il comportamento di una persona che vuole compiacere o conformarsi ai desideri dell'altro. L'atteggiamento attuale nei confronti di questo termine è che *tradisce un atteggiamento paternalistico nei confronti del paziente da parte di chi prescrive la terapia*. In campo clinico le dimensioni della compliance sono individuate in modo approssimativo, all'interno di quel *continuum* che presenta ad un estremo la massima "ubbidienza" alle direttive di chi prescrive la terapia e a quello opposto il completo rifiuto del trattamento: *sopra l'80% è alta, sotto il 40% è bassa e dal 20% in giù si parla di resistenza*.

Concordance significa *essere d'accordo o l'essere concorde*. Il concetto di concordanza sottende che prescrittore e paziente dovrebbero raggiungere un accordo sul regime della terapia che il paziente assumerà. Ne deriva che i pazienti dovrebbero assumersi maggiori responsabilità nella loro gestione, anche se non tutti sono disposti a farlo. La differenza fondamentale rispetto alla *compliance* è che la *concordance* richiede la partecipa-

zione attiva di due soggetti: l'operatore sanitario e il paziente. La concordanza necessita del coinvolgimento attivo del paziente da parte del medico. Un approccio interamente centrato sul medico è responsabile, con elevata probabilità, di non aderenza. Un approccio centrato sul paziente facilita l'identificazione e la gestione delle condizioni di rischio. Una buona comunicazione migliora l'aderenza, la soddisfazione e la prognosi clinica.

La persistenza terapeutica. Dal latino *per-sistere* (persistere, protrarsi nel tempo per una durata notevole) di una situazione che nello specifico riguarda la terapia. La persistenza terapeutica è il mantenimento nel tempo di una terapia farmacologica.

Persistenza al trattamento: *"tempo intercorrente fra l'inizio e l'interruzione di un trattamento farmacologico prescritto"*. Gli indicatori di aderenza e persistenza si possono calcolare per periodi di tempo estremamente brevi ed è necessario seguire il soggetto nel tempo. Vari studi, ai quali si rimanda, si sono occupati del problema che è diverso per aree geografiche, categoria terapeutica, genere, fascia di età ecc.

Il tema dell'aderenza/persistenza diventa un problema in particolare *quando il paziente diventa fragile*: il paziente deve essere informato della sua malattia, motivato all'assunzione del farmaco e percepire chiaramente sicurezza da parte del medico che conosce il farmaco e ha esperienza del suo utilizzo. È altresì importante spiegare con parole semplici come assumere un farmaco e perché, illustrare l'uso di un eventuale *device*, dire al paziente che cosa esattamente ci si aspetta da quella terapia e perché, cercare di anticipare al paziente cosa succederà dopo l'inizio della terapia, informare sui tempi di comparsa dell'effetto, su eventi avversi comuni e il loro andamento nel tempo. In occasione di ogni visita di controllo deve essere dedicato un po' di tempo alla verifica dell'intera terapia in corso (ricognizione).

Il termine empowerment è difficile da tradurre in italiano. Il concetto che si avvicina maggiormente alla parola inglese è il *"dare potere"* ossia il permettere a qualcuno di impossessarsi di qualcosa che lo rende più capace, forte, resistente o felice. L'empowerment per la salute è il processo attraverso il quale le persone e le comunità acquisiscono un maggiore controllo circa le decisioni e le azioni che riguardano la propria salute. Obiettivi primari sono:

- *promuovere l'equità sanitaria*: opportunità uguali per tutti verso la salute, in termini di accesso a servizi e struttura sanitarie;
- *stimolare la crescita e l'espressione delle potenzialità della persona e della comunità di cui fa parte*.

L'**engagement** termine inglese entrato nella pratica clinico/terapeutica, significa *coinvolgimento dell'utente in problemi sociali, politici e, nella fattispecie, sanitari*. Parlare di *patient engaged* significa parlare di una persona consapevole dei suoi diritti e dei suoi doveri di salute, in grado di interloquire con il sistema sanitario in modo più costruttivo e proattivo. L'*engagement* del paziente non è uno strumento, ma l'obiettivo finale di un nuovo modo di concepire i percorsi di prevenzione, assistenza e cura che può determinare maggiore sostenibilità economica ed efficacia. Sicuramente per arrivare all'implementazione di un modello assistenziale partecipativo in ambito sanitario è necessario un cambiamento socio-culturale in cui il paziente diventa parte attiva del percorso di cura.

In ambito sanitario il concetto dell'*engagement* riguarda in modo particolare il settore della cronicità e della fragilità in cui bisogna considerare altri elementi importanti:

- la capacità del paziente di interagire con il sistema di cura e gestire la sua condizione di salute (*patient activation*);
- la capacità del paziente di raggiungere conoscenze, abilità personali e fiducia in sé stessi (*Health Literacy*) in grado di mi-

gliorare la salute propria e, con la modifica degli stili e delle condizioni di vita individuali, coinvolgere la Comunità,

- la possibilità da parte del paziente di essere coinvolto nella prescrizione terapeutica con la consapevolezza di scegliere, in modo condiviso, un indirizzo in presenza di varie opzioni terapeutiche (*Shared decision making*).

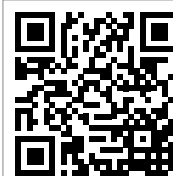
È necessario quindi, in una visione olistica qual è quella della Medicina Generale, passare dal concetto dell'*empowerment* a quello di *engagement* che permetta, soprattutto nell'ambito della cronicità, di passare dal modello centrato sulla cura della malattia e dal modello centrato sul paziente e sulla gestione della cura nel contesto sanitario, al modello centrato sulla persona e sulla gestione della cura in un contesto allargato.

In conclusione, l'aderenza e la persistenza terapeutica, soprattutto nella cronicità, sono una emergenza in tutti i campi della Medicina. Il successo dell'adesione alle terapie deriva da un impegno quotidiano non solo del medico curante, ma anche di tutti i componenti del servizio sanitario che, operando in sinergia, coinvolgeranno il paziente nella ottimizzazione del percorso di cura.

► I doveri del medico

Il medico deve:

- agire precocemente per prevenire o ritardare l'insorgenza di patologie croniche;
- favorire l'uso di combinazioni farmacologiche che migliorino l'impatto terapeutico, economico e sociale del paziente;
- semplificare la modalità di comunicazione per la migliore sensibilizzazione e comprensione da parte del paziente per il percorso di cura.



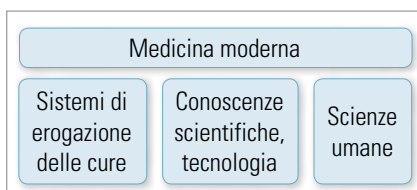
Attraverso il presente **QR-Code** è possibile scaricare con tablet/smartphone il pdf dell'articolo originale di Arcangelo Minei

Società e Medicina, un legame imprenscindibile

La salute, la qualità della vita e la longevità non dipendono soltanto dall'applicazione delle conoscenze scientifiche e tecnologiche, ma sono strettamente collegate alla organizzazione dei sistemi di erogazione delle cure e alle scienze umane. La medicina continuerà ad esistere come scienza e soprattutto come espressione professionale solo se capirà e governerà i cambiamenti sociali che la riguardano

Giuseppe Maso - Past-President SIICP, insegnamento Medicina di Famiglia Università di Udine

Non ci sono automatismi tra innovazione tecnologica e il benessere della popolazione. Il progresso dipende dall'uso che della tecnologia viene fatto, da chi la gestisce e da chi ne può far uso. Certo è che la tecnologia e la politica influenzano enormemente idee, principi e comportamenti della società. E le abitudini, le convinzioni, i diritti e la cultura in generale dei singoli componenti della società civile condizionano in maniera determinante il rapporto con i sistemi di erogazione delle cure e con i singoli medici.



Infatti la domanda di intervento sanitario è molto cambiata negli ultimi decenni sia sul piano quantitativo sia su quello qualitativo proprio perché è cambiata la società. I motivi di questo cambiamento sono molteplici: demografici, culturali, politici e tecnologici. Nel mondo occidentale il vertice della piramide demografica si allarga sempre più, mentre la base si restringe progressivamente. Il peso relativo della componente giovane attiva diminuisce a causa di una fecondità che non permette il rimpiatto generazionale. Se oggi la popola-

zione più anziana non ha dimestichezza sufficiente con l'*information technology* e ha ancora bisogno di un rapporto diretto con il medico, fra qualche anno la stragrande maggioranza di coloro che necessiteranno di intervento sanitario avranno avuto lo *smartphone* nella culla e cercheranno la risposta alle loro domande nel cyberspazio. Con la longevità e il calo demografico aumenterà ancor più la solitudine e con essa il bisogno di contatti frequenti e continui. La tecnologia permette consulto continui e multipli attraverso motori di ricerca. L'individuo oggi è più egoista, ogni desiderio e ogni bisogno deve essere subito soddisfatto e così la relazione con il medico viene corrotta. L'intelligenza artificiale fornisce risposte, conosce già il profilo comportamentale e psicologico del paziente, lo *smartphone* si comporta come un dispositivo psicometrico di registrazione, il *profiling* psicometrico permette di prevedere i comportamenti di ciascuno, mentre i *Big Data* e l'intelligenza artificiale hanno, a loro volta, già condizionato il comportamento delle persone a un livello che è al di sotto della soglia di coscienza, conoscono (come scrive Byung-Chul Han) *'l'inconscio digitale'* di ciascuno. Intanto, numero, contenuti e qualità dei contatti con medici, motori di ricerca e intelligenza artificiale risentono sempre di più dell'informazione sanitaria offerta dall'industria, dalla pubblicità e

dalle teorie più varie che passano attraverso le piattaforme digitali.

La domanda sanitaria aumenta con l'aumento del potere dei media e il circolo vizioso domanda-risposta si allarga sempre più, impedendo di fatto che in un prossimo futuro, possa essere un medico *umano* l'artefice della risposta. La crescita esponenziale dei contatti e l'inflazione di informazioni rischiano di far scomparire quello che conta, problemi importanti e problemi irrilevanti sono posti sullo stesso piano, i livelli di cura sono confusi e le regole che li gestiscono rese inefficaci. Già ora i sistemi di erogazione delle cure e i medici sono intasati da richieste che esigono sempre di essere evase in tempo reale, scavalcando qualsiasi regola di priorità per le necessità da soddisfare con urgenza. Sono avvenute mutazioni antropologiche, lo *smartphone* ha cambiato il comportamento umano e quindi la società. La vita è diventata scambio di informazioni, le informazioni non hanno confini, i valori diventano universali e la società diventa omogenea. Sta nascendo, sotto spinte economiche e tecnologiche, un sistema sanitario universale su piattaforme di rete globali guidate dalla intelligenza artificiale. La medicina continuerà ad esistere come scienza e soprattutto come espressione professionale solo se capirà e governerà i cambiamenti sociali che la riguardano.

Il funerale di Ippocrate

Siamo testimoni di come la medicina generale sia continuamente sotto attacco da più parti e come sia lacerata dai dubbi, che nascono in maggior parte dai colleghi più giovani sul rapporto di lavoro dipendente. Ma soprattutto è il rapporto univoco, proprio del nostro sistema, medico-paziente, ad essere messo in gioco

Alessandro Chiari

Segretario Fismu Emilia Romagna

Tutti noi abbiamo accettato il giuramento di Ippocrate come guida di precetti morali e deontologici nell'affrontare la nostra professione medica. Il giuramento è costituito da una serie di obblighi, indicazioni e consigli che suggeriscono al medico i criteri per una buona pratica professionale che i medici dovrebbero seguire. Non è un caso che il testo "classico" del Giuramento parta da una invocazione ad Esculapio padre della medicina, fulminato da Zeus per aver violato il principio della morte, riportando in vita i pazienti, oltrepassando la barriera concessa all'uomo, prettamente propria degli dei, ovvero il confine tra vita e morte. Noi crediamo che la medicina generale ed il suo strumento, i Mmg, siano la figura professionale medica che più incarna l'ideale del medico ippocratico, essendo l'unica che crea un rapporto con il paziente che il medico segue dalla culla alla morte. Questo rapporto peculiare del nostro Ssn regge tuttora agli attacchi incrociati ed ai tentativi di svuotarlo delle sue caratteristiche.

► Il precetto

"Prima di amare la medicina bisogna amare l'uomo". Nel post Covid abbiamo visto come i messaggi di

solidarietà che circolavano erano solo frutto di propaganda e buonismo: finita l'emergenza, ma badate bene, il virus è ancora presente tra noi, abbiamo assistito ad una maggiore criticità del 'parco' pazienti, dove ognuno, esasperato dai *lockdown*, pensa solo a se stesso. Nell'era del medico virtuale, del telemedico, o peggio, del medico algoritmico sostituito dall'intelligenza artificiale, nell'era del ribaltamento dei valori e della verità soggettiva, poco contano i principi, e infatti siamo spettatori di un nuovo fenomeno, quello che vede vincente chi la sa raccontare meglio. Così i detrattori della medicina generale hanno buon gioco, anche se vediamo come la politica sia più interessata e preoccupata dal problema delle liste di attesa che non siamo certo noi a creare. Il sistema regioni/aziende continua comunque, in un'ottica ciecamente barbara, ad attribuire alla medicina generale tutte le colpe, invocando una riforma, dove anche un osservatore sprovveduto, capirebbe che, se riforma fosse fatta, dovrebbe interessare l'intero sistema. Ed i nodi principali partono dall'ingresso a medicina, passando per la formazione universitaria, la libera professione intramuraria e tutti gli altri nodi che conosciamo

bene come difficili da sciogliere e da sempre da noi prontamente denunciati.

► Il nostro funerale quotidiano

La medicina generale rimane la prima linea di difesa territoriale, nonché il presidio dello Stato, assieme alla continuità assistenziale, vicina ai cittadini perché ubicata sul territorio con una facile accessibilità, caratteristica comune agli studi dei Mmg. Ricordiamo ancora i nostri morti di Covid e le nostre armi date da mani nude e mascherine fatiscenti durante lo scoppio della pandemia. Ma la memoria è facile a morire, la storia viene seppellita dalla cronaca, dalla falsa informazione, ed i ricordi evaporano nel nulla. Ed è così che il sistema ogni giorno seppellisce Ippocrate.



Liberiamoci dal complesso di inferiorità

Malgrado il tasso di gradimento sia alto nel Paese, noi Mmg continuiamo a vivere senza orgoglio la professione, alimentando una sorta di complesso di inferiorità inconscio, che tra l'altro mina i tavoli delle trattative degli Accordi Collettivi Nazionali

Giuseppe Mittiga - *Medico di medicina generale, Roma*

Come medici di medicina generale siamo più preparati rispetto a 45 anni fa eppure ciò non è percepito dalla popolazione generale, dal sentir comune. Nel chiuso dei nostri studi, nelle elaborazioni del Censis il nostro tasso di gradimento è elevatissimo, ma restiamo nell'immaginario collettivo medici di serie B. Penso che ciò derivi proprio dal fatto che il Mmg vivi ancora senza orgoglio la professione e crede che il medico vero lavori in corsia. Una sorta di complesso di inferiorità inconscio, che mina i tavoli delle trattative Acn.

Sentiamo i nostri pazienti come estremamente fiduciosi nei nostri confronti, pronti a prender le nostre difese se qualcuno ci attacca, ma pieghiamo spesso la testa quando quasi giornalmente il nostro contratto di lavoro viene cambiato *ope legis* e non al tavolo con la parte pubblica.

Fare sindacato non è facile e giocare al ribasso spesso giova, ci fa vincere. Ma uno scatto d'orgoglio non sarebbe cosa peregrina. I più attenti ricorderanno il decreto Lorenzin che limitava di fatto le richieste di esami base come transaminasi e colesterolo, tanto che alcuni gestionali ancora - se non diversamente impostati - pongono una nota accanto a tali analisi. Sempre i

più attenti ricorderanno che le sigle sindacali minacciarono un cartello da affiggere a studio con indicato chi negava che cosa. Seguì una rettificata, una nota ministeriale che ammorbidiva l'intento sanzionatorio per il medico. Fu l'ultimo atto sindacale forte, preceduto solo dalla manifestazione a Roma che avvenne prima della firma Acn 2005. Lo Stato cercò di dirci cosa fare per chi e decidemmo di opporci. Alcuni colleghi (viva la libertà) presero la palla al balzo e si trasformarono in medico-poliziotto, 'il medico del no', rompendo il rapporto fiduciario. Ma ogni medico può fare il medico come crede, fino a trasformarsi nel medico 'da ricetta' incollato alla sedia. Ma questa è un'altra storia.

► Costruire ponti

Vogliamo affondarci da soli? Buttare a mare l'Acn per sperare negli accordi regionali? Siamo o non siamo tra i peggio pagati d'Europa?

Poi ci chiediamo perché i giovani non scelgono di fare i Mmg. Il nostro interlocutore sono i sindacati che dobbiamo ringraziare per aver arginato e arginare ogni giorno invasioni di campo sulla clinica, l'informatica, sulle diagnosi e sulla terapia. Siamo noi a dover uscire dal complesso di inferiorità, anche perché il quadro magistralmente dipin-

to da Alberto Sordi non esiste più da molti anni.

Facciamo i medici, aiutiamo i sindacati da iscritti e non iscritti, non neghiamo a chi ha bisogno, smettiamola con la paura in senso lato che vedo, purtroppo, serpeggiare tra le nuove leve.

Se perseguiamo il benessere del paziente, se privilegiamo la clinica, se ci consideriamo lavoratori e la parte pubblica il nostro maggior cliente, se colloquiamo coi dirigenti territoriali, se ascoltiamo l'utenza e la accompagniamo verso una strada, difficilmente la paura e la stanchezza prevalgono, dobbiamo costruire ponti e non muri. Stress, disaffezione e abbandono (materiale e non) dalla professione che vediamo ogni giorno sono figli della debolezza, del non saper delegare e applicare il buon senso fino a sfociare in forme fobiche a sfondo legale vere e proprie, sindromi da persecuzione e dell'errore. Oggi i giovani medici non solo non scelgono la nostra professione, ma se lo fanno, preferiscono sostituire minimalisti per 3-4 giorni e stop, mentre medici anziani mostrano ancora una forza leonina. In molti hanno smarrito il pilastro fondante della nostra disciplina: il rapporto fiduciario. Non tocchiamolo, non toccatelo.

I dati dei pazienti italiani non sono completamente al sicuro

Secondo i dati dell'ultimo rapporto sulla digitalizzazione dei canali di vendita nel settore della Pubblica Amministrazione e della Sanità, realizzato dagli Osservatori Digital Innovation del Politecnico di Milano, circa un'azienda sanitaria su cinque non presta abbastanza attenzione al tema cruciale che riguarda la sicurezza dei dati sanitari dei pazienti, dichiarando di svolgere solo occasionalmente le attività di valutazione della sicurezza

I dati dei pazienti italiani non sono completamente al sicuro. Infatti, sebbene l'82% delle aziende sanitarie abbia implementato processi e test per evitare possibili vulnerabilità sfruttabili da criminali come porta di accesso ai sistemi aziendali, il 18% non ha stabilito una chiara strategia per identificare le vulnerabilità delle applicazioni e delle infrastrutture, non svolgendo periodicamente attività di valutazione della sicurezza, ma solo occasionalmente, quando necessario. Sono questi alcuni dei dati dell'ultimo rapporto sulla digitalizzazione dei canali di vendita nel settore della Pubblica Amministrazione e della Sanità, realizzato dagli Osservatori Digital Innovation del Politecnico di Milano in collaborazione con Minsait.

Stando al rapporto, circa un'azienda sanitaria su cinque non presta abbastanza attenzione al tema cruciale che riguarda la sicurezza dei dati sanitari dei pazienti, dichiarando di svolgere solo occasionalmente le attività di valutazione della sicurezza.

Dal punto di vista organizzativo, solo il 7% delle aziende sanitarie italiane ha una funzione preposta alla *cybersecurity*, mentre nella maggior

parte dei casi i dipartimenti incaricati della gestione della sicurezza e della protezione dei dati degli utenti sono quelli di *legal/compliance*, nel 32% dei casi, e dell'IT nel 25%.

Gli strumenti utilizzati con maggiore frequenza per garantire la sicurezza e la protezione dei dati sono il Backup & recovery nel 95% delle strutture sanitarie, seguiti da quelli per la Data discovery & classification e le soluzioni di Cloud data protection (entrambi all'82%).

“La sicurezza delle informazioni nelle aziende sanitarie è un'imprescindibile priorità, soprattutto in una fase di transizione al digitale. Mentre la maggior parte delle aziende del settore mostra un'impostazione consapevole verso il tema, è necessario che anche le aziende sanitarie che sono rimaste indietro rafforzino il loro impegno per proteggere i propri sistemi tecnologici, le proprie infrastrutture e, di conseguenza, i dati sensibili dei pazienti”, afferma **Giuseppe Catarinuzzi**, direttore del mercato Pubblica Amministrazione e Sanità di Minsait in Italia.

► La conoscenza dei pazienti

Secondo il Report, solo una struttura sanitaria su quattro conosce

appieno i propri pazienti. Il 64% delle strutture intervistate, invece, ha iniziato a costruire una vista unica sul paziente con alcuni dati a propria disposizione, mentre il 9% ha appena iniziato a lavorarci e il 4% non ha in programma di farlo.

Tra le strutture sanitarie analizzate, l'82% offre già ai cittadini la possibilità di prenotare *online* il proprio posto in coda allo sportello. Il 36% ha implementato sistemi tecnologici per raccogliere e integrare le informazioni degli utenti, al fine di creare una vista unica sul cittadino-paziente.

I principali canali presidiati e utilizzati nella relazione con i clienti sono il sito *web* per la totalità delle strutture sanitarie, l'azienda sanitaria/CUP per il 98%, l'*email* per l'89% e i *social network* per l'86%. Le organizzazioni stanno sempre più realizzando l'importanza di stabilire un rapporto a lungo termine con i cittadini-pazienti al fine di ottenere commenti e suggerimenti utili per migliorare costantemente l'esperienza e i servizi offerti.

• Il rapporto è disponibile a questo link: <https://www.minsait.com/en/news/insights/pa-health-digitalization-relationship-citizen>

AGGIORNAMENTI



■ EPATOLOGIA

La steatosi epatica è più aggressiva nella donna

■ FARMACI

Nuovi approcci terapeutici alla malattia renale: chelanti del K

■ ONCOLOGIA

A Pavia i killer dei tumori si chiamano adroni

■ LIPIDOLOGIA

L'AHA valuta la riduzione del C-Ldl e i rischi neurologici

■ RASSEGNA

Quanto sono efficaci i farmaci e le e-cig per smettere di fumare?

■ STILE DI VITA

Attività fisica, per il controllo del peso meglio al mattino

■ EPATOLOGIA

La steatosi epatica è più aggressiva nella donna

Uno studio pubblicato su *Nature Medicine* e condotto da ricercatori del Policlinico di Milano e dell'Università degli Studi di Milano, ha messo in luce i meccanismi molecolari alla base di una forma rapidamente progressiva di steatosi epatica nelle donne in menopausa. Alla base della steatosi epatica (SLD) c'è l'interazione di diversi fattori: stili di vita e regimi alimentari scorretti, alcune patologie (per es. diabete, obesità), predisposizione ereditaria, aumento di colesterolo e trigliceridi, ipertensione arteriosa e sovrappeso. A complicare il quadro è la "silenziosità" del fegato grasso, spesso sospettato solo dopo un riscontro occasionale di esami del sangue alterati (transaminasi), ma anche il fatto che non siano ancora disponibili terapie per contrastare la progressione a forme avanzate. Si ritiene che nei prossimi dieci anni diventerà la principale causa di cirrosi, trapianto e tumore del fegato, in particolare nel sesso femminile. Nonostante durante l'età fertile gli estrogeni proteggano le donne dall'SLD, si è visto che dopo la menopausa alcune pazienti presentano una forma più grave di questa malattia. Per chiarire questo aspetto, i ricercatori hanno sviluppato uno studio che ha visto

la partecipazione di diversi centri internazionali, con più di 4mila pazienti affetti da SLD. Inoltre, è stata studiata una coorte di quasi 5mila donatori di sangue, che fanno parte dei programmi di prevenzione cardiometabolica della Medicina Trasfusionale del Policlinico, diretta da Daniele Prati. Grazie a moderne tecniche di laboratorio, come sequenziamento genetico di nuova generazione, organoidi e CRISPR-Cas9, è stato possibile mettere in evidenza un'interazione specifica tra il sesso femminile e la variante genetica PNPLA3 p.1148M nel determinare l'insorgenza e la severità della SLD. Precedenti studi avevano già dimostrato l'associazione di questa mutazione con un rischio aumentato di cirrosi e tumore epatico a causa della produzione di una proteina alterata che non è in grado di eliminare i trigliceridi dagli epatociti. I ricercatori hanno però osservato che la proteina PNPLA3 "mutata" è presente soprattutto nel fegato delle donne rispetto a quelli degli uomini. Una differenza da attribuire alla presenza di una specifica sequenza di DNA di questo gene alla quale si legano i recettori degli estrogeni e che inducono l'espressione del gene PNPLA3 anche in risposta a bassi livelli ormonali. Con le modifica-

zioni ormonali e metaboliche legate alla menopausa, dunque, il rischio di SLD aumenta nelle donne portatrici della variante p.1148M, portando a infiammazione e fibrosi epatica. "Questa pubblicazione sottolinea l'importanza di coinvolgere, insieme a grandi collaborazioni multicentriche e biobanche capaci di raccogliere i dati genetici di vaste popolazioni, i donatori di sangue nei progetti di ricerca sulle patologie di natura genetica e metabolica. Le coorti di donatori, oltre a fornire dati di riferimento fondamentali per gli studi genetici, permettono di monitorare e definire le fasi subcliniche delle malattie, facilitando la progettazione di programmi mirati di prevenzione e terapia" commenta **Luca Valenti**, professore associato di Medicina Interna dell'Università degli Studi di Milano e responsabile del Centro di Risorse Biologiche del Policlinico di Milano. "Lo studio, oltre a definire un meccanismo molecolare chiave nella progressione della SLD nelle donne, suggerisce nuovi trattamenti terapeutici che tengono conto sia della variabilità genetica che della storia clinica del paziente. Questi nuovi approcci di medicina di precisione potrebbero rivelarsi particolarmente efficaci nelle donne che sviluppano la steatosi soprattutto dopo la menopausa", spiega **Alessandro Cherubini**, ricercatore del team della Medicina Trasfusionale e primo autore dell'articolo.

• Cherubini A, et al. *Nat Med* 2023; 29: 2643-55.

■ FARMACI

Nuovi approcci terapeutici alla malattia renale: chelanti del K

■ Livia Tonti

Nell'ambito del 64° Congresso della Società Italiana di Nefrologia (SIN), tenutosi a Torino dal 4 al 7 ottobre, si è tenuta una Tavola Rotonda sui nuovi approcci terapeutici alla malattia renale. Oltre agli antialdosteronici come il finerenone e gli SGLT2 inibitori, una relazione è stata dedicata ai nuovi chelanti del potassio, che hanno l'intento di ridurre il rischio di una delle complicanze più frequenti e problematiche che si trovano ad affrontare sia lo specialista nefrologo che il Mmg, cioè l'iperpotassiemia legata alla malattia renale.

L'intervento è stato affidato al dottor **Ernesto Paoletti**, Dirigente medico presso l'UO Clinica Nefrologica Dialisi e Trapianto del Policlinico San Martino di Genova Irccs.

► Farmaci innovativi

I nuovi chelanti del potassio, patiromer e sodio zirconio ciclosilicato, hanno rappresentato un'innovazione importante, perché consentono la correzione dell'iperpotassiemia in cronico, consentendo, quindi, di essere utilizzati sistematicamente.

Questo innanzitutto permette di poter aprire la strada all'uso di

altri farmaci, fondamentali per la protezione nella malattia renale e la prevenzione cardio renale, come per esempio gli inibitori del sistema Renina Angiotensina Aldosterone, che, com'è noto, possono causare iperpotassiemia.

Gli studi pubblicati, trial randomizzati e controllati, hanno confermato la validità e l'efficacia dei chelanti del potassio anche nelle condizioni più difficili, perché hanno riguardato non solo pazienti affetti da malattia renale cronica, ma anche coloro che, oltre a questa patologia, presentavano scompenso cardiaco e diabete mellito, situazioni relativamente frequenti negli ambulatori specialistici e del Mmg.

► Migliore qualità di vita

Oltre all'efficacia, che sembra eccellente, i nuovi chelanti del potassio hanno dimostrato anche un rassicurante profilo di sicurezza rispetto ai farmaci del passato, associati a complicanze importanti, soprattutto di tipo gastrointestinale. Questi farmaci sembrano infatti ben tollerati, e possono essere usati con una certa sicurezza.

Tra gli aspetti più importanti vi è

anche quello legato ad un'altra questione, che riguarda la qualità di vita. Com'è noto, i pazienti con malattia renale cronica sono infatti inibiti nella possibilità di ricorrere a una dieta "libera", ricca in vegetali, come per esempio la cosiddetta dieta mediterranea. È un tipo di alimentazione che si è dimostrata efficace non solo nel ridurre la pressione arteriosa e nel rallentare la progressione della malattia renale, ma anche nel ridurre la mortalità. Si tratta però di diete difficili da consentire ai pazienti con malattia renale perché sono ad alto rischio di iperpotassiemia.

Il ricorso a questi nuovi farmaci consente di avere una dieta più ampia, da condurre sempre con le dovute attenzioni e dietro indicazione medica, grazie alla presenza di vegetali e frutta e quindi più ricca di potassio.

Questo può avere un effetto clinico importante, come già detto, in termini di rallentamento di progressione della nefropatia, della riduzione della mortalità e di un miglior controllo pressorio, ma può anche permettere l'accesso a un'alimentazione sicuramente più gradevole e varia per i pazienti, che quindi vedono un miglioramento non insignificante anche della qualità della vita.



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

■ ONCOLOGIA

A Pavia i killer dei tumori si chiamano adroni

■ Nicola Miglino

La fisica dei quanti al servizio dell'oncologia. Così potremmo definire l'**adroterapia**, una forma avanzata di radioterapia per trattare tumori difficilmente operabili o resistenti alla radioterapia convenzionale. Rispetto a quest'ultima, che impiega fotoni (raggi X), l'adroterapia si avvale di particelle pesanti, i **protoni** e gli **ioni carbonio**, detti, appunto, **adroni**. In caso di protoni si parla più nello specifico di protonterapia, in caso di ioni carbonio di *carbon-ion radiotherapy* (Cirt). Su questo fronte, la struttura di riferimento in Italia è a Pavia e si chiama **Cnao** (Centro nazionale di adroterapia oncologica).

"A differenza della radioterapia tradizionale, l'adroterapia è non solo più precisa, concentrando la sua azione sul tumore e preservando i tessuti

sani circostanti, ma anche più efficace, in particolare quella con ioni carbonio, soprattutto per le forme radioresistenti", afferma **Sandro Rossi**, direttore generale Cnao.

Per colpire con efficacia il tumore, gli adroni devono subire una grandissima accelerazione tramite un acceleratore di particelle in grado di scomporre gli atomi. "Al Cnao questo processo avviene all'interno del **sincrotrone**, un anello di 80 metri e con un diametro di 25, in grado di erogare sia protoni che ioni carbonio", spiega Rossi. "Una volta accelerati, protoni e ioni carbonio sono molto più selettivi nel colpire la massa tumorale rispetto ai normali raggi X".

Come ci riescono? "All'inizio del suo tragitto attraverso il tessuto, il fascio di adroni è veloce, quindi la probabilità che interagisca con la materia è

più bassa e, di conseguenza, il fascio procura un danno minimo alla porzione di tessuto che attraversa", prosegue Rossi. "Man mano che penetra i tessuti del paziente, però, il fascio di adroni perde energia, fino al punto in cui le particelle cessano di muoversi. In questo punto, tutta l'energia residua delle particelle viene rilasciata e il **danno provocato** ai tessuti bersaglio è massimo".

L'adroterapia, e in particolare quella con ioni carbonio, ha un ulteriore asso nella manica: quando le radiazioni raggiungono la cellula, provocano una serie di rotture nei legami chimici presenti nel **Dna**. Quest'ultimo ha la proprietà di ripararsi ma, se il danno subito è molto importante, i meccanismi di riparo non sono più efficaci e la cellula muore.

► Indicazioni e trattamento

Nel box a pagina 25 sono descritte le patologie per le quali l'adroterapia è inserita nei **Lea** e, quindi, erogata dal Ssn. "Prima di iniziare il trattamento, il paziente si sottopone a **Tac e risonanza magnetica** per individuare e delimitare con precisione l'area da colpire, stabilire intensità e frequenza



Il sincrotrone, l'acceleratore che trasforma le particelle subatomiche in "proiettili" contro i tumori



Il paziente collocato sul lettino di trattamento



La sala d'attesa dei pazienti pediatrici



La maschera termoplastica personalizzata che consente precisione dell'irraggiamento e riproducibilità durante ogni singola seduta

del trattamento, definire caratteristiche e potenza del fascio di particelle, confezionare una maschera termoplastica personalizzata che consentirà precisione dell'irraggiamento e riproducibilità durante ogni singola seduta e, infine, definire per ciascun paziente la corretta posizione sul lettino", dice **Ester Orlandi**, responsabile del dipartimento clinico dello Cnao. "Ultimati visite ed esami preliminari, il paziente torna da noi per iniziare il trattamento. Dopo averlo collocato sul lettino nella posizione definita, si avvia l'irraggiamento dei tessuti che dura alcuni minuti. I tempi di un **ciclo completo** dipendono dalla scelta della particella: con ioni carbonio, quattro sedute alla settimana per un massimo di quattro settimane, con protoni cinque sedute alla settimana per sette settimane. Le radiazioni dell'adroterapia non sono dolorose. Per tutta la durata della terapia, vengono effettuate ogni tre mesi, con esami clinici e strumentali volti a valutare l'eventuale tossicità acuta o tardiva e la risposta alla terapia".

► Il progetto di espansione

Si stima che, ogni anno, in Italia circa 5 mila pazienti potrebbero trarre beneficio dalla protonterapia e mille dal-

la Cirt. Il Cnao è uno dei soli sei centri al mondo, e l'unico in Italia, nei quali è possibile effettuare sia la protontoterapia sia la Cirt. A oggi, sono stati trattati oltre 4.700 pazienti e ogni anno ne vengono curati 600 di nuovi, pazienti affetti da tumori rari e difficili. Le sfide, però, non si fermano qui. Sono, infatti, in fase di costruzione un nuovo edificio e un nuovo bunker, che ospiteranno **un altro acceleratore e un cosiddetto Gantry per protoni**. "Il macchinario consentirà di ruotare il fascio, rendendo ancora più preciso ed efficace il trattamento dei tumori in sedi difficili e dei tumori nei pazienti pediatrici", dice **Monica Necchi**, re-

sponsabile del progetto di espansione. Inoltre, Cnao ha avviato, per primo in Italia, un progetto per l'utilizzo di una terapia sperimentale, la *Boron neutron capture therapy* (Bnct). "Con la **Bnct** - prosegue Necchi - nelle cellule tumorali sarà veicolato un farmaco contenente un atomo di Boro-10. L'atomo verrà poi colpito da un fascio di neutroni che lo scinderà, generando energia. Questo processo dovrebbe portare alla distruzione selettiva delle cellule neoplastiche, dove il Boro-10 si accumula in misura maggiore, con il vantaggio di poterle raggiungere in sedi diverse, come accade nel caso delle lesioni metastatiche".

Indicazioni al trattamento con adroterapia previste nei Lea

- Cordomi e condrosarcomi della base del cranio e del rachide
 - Tumori del tronco encefalico e del midollo spinale
 - Sarcomi del distretto cervico-cefalico, paraspinali, retroperitoneali e pelvici
 - Sarcomi delle estremità resistenti alla radioterapia tradizionale (osteosarcoma, condrosarcoma)
 - Meningiomi intracranici in sedi critiche (stretta adiacenza alle vie ottiche e al tronco encefalico)
 - Tumori orbitari e periorbitari (ad esempio seni paranasali), incluso il melanoma oculare
 - Carcinoma adenoideo-cistico delle ghiandole salivari
 - Tumori solidi pediatrici (nei quali è cruciale ridurre al minimo la dose ai tessuti sani per limitare il rischio che i bambini, una volta adulti, possano sviluppare tumori secondari)
 - Tumori in pazienti affetti da sindromi genetiche e malattie del collagene associate ad un' aumentata radiosensibilità
 - Recidive che richiedono il ritrattamento in un'area già precedentemente sottoposta a radioterapia
- Lea a parte, presso il Cnao sono trattabili anche tumori di: encefalo, base cranica, midollo spinale, addome, arti e colonna vertebrale, testa/collo e prime vie respiratorie, pelvi, torace, tumori solidi pediatrici.

■ LIPIDOLOGIA

L'AHA valuta la riduzione del C-Ldl e i rischi neurologici

Una dichiarazione scientifica recentemente pubblicata dall'American Heart Association (AHA) si è concentrata sull'impatto della riduzione aggressiva del colesterolo a bassa densità (C-Ldl) sul rischio di demenza e ictus emorragico.

"Il cervello è l'organo più ricco di colesterolo del corpo e la comunità scientifica si è chiesta se una riduzione aggressiva del colesterolo Ldl non induca cambiamenti strutturali e funzionali anomali", ha affermato il gruppo di studio, guidato da Larry Goldstein, presidente del Dipartimento di Neurologia dell'Università del Kentucky.

Il documento dell'AHA, intitolato "Aggressive C-Ldl Lowering and the Brain: Impact on Risk for Dementia and Hemorrhagic Stroke", è stato pubblicato online sulla rivista *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

L'obiettivo dei ricercatori era quello di valutare le prove contemporanee che supportano o confutano l'ipotesi secondo cui la riduzione aggressiva del colesterolo Ldl o più in generale della riduzione dei lipidi eserciterebbe effetti tossici sul cervello, portando a deterioramento cognitivo o demenza o ictus emorragico.

Il team ha utilizzato revisioni della letteratura, riferimenti a studi clini-

ci ed epidemiologici pubblicati, linee guida cliniche e di salute pubblica, dichiarazioni autorevoli e opinioni di esperti per riassumere le prove più recenti e identificare le lacune nelle conoscenze attuali.

Sono giunti a quattro conclusioni principali.

- In primo luogo, i dati disponibili mostrano "coerentemente" che la riduzione del colesterolo Ldl riduce il rischio di eventi correlati alla malattia cardiovascolare aterosclerotica nei gruppi ad alto rischio.

- In secondo luogo, sebbene alcuni vecchi studi retrospettivi, caso-controllo e prospettici longitudinali, suggeriscano che le statine e la riduzione del colesterolo Ldl siano associati a deterioramento cognitivo o demenza, la "preponderanza" degli studi osservazionali e dei dati provenienti da studi randomizzati non supporta questa conclusione, almeno tra quelli studi con follow-up medio fino a 6 anni. Il gruppo afferma che sono necessari ulteriori studi per garantire la sicurezza cognitiva per periodi di tempo più lunghi. Per ora, concludono i ricercatori, le linee guida contemporanee che raccomandano il raggiungimento degli obiettivi di riduzione dei lipidi in base al rischio sono "ragionevoli".

- In terzo luogo, il rischio di ictus emorragico associato alla terapia con statine in pazienti senza una

storia di malattia cerebrovascolare è "basso e costantemente non significativo". Non hanno trovato prove che gli inibitori di PCSK9 o l'ezetimibe aumentino il rischio di sanguinamento. Inoltre, non vi è "alcuna indicazione" che i pazienti o le popolazioni con bassi livelli di C-Ldl per tutta la vita abbiano una maggiore vulnerabilità all'ictus emorragico, e ci sono "poche prove" che il raggiungimento di livelli molto bassi di C-Ldl aumenti tale rischio. Ciò che è chiaro, afferma il gruppo di autori, è che livelli più bassi di C-Ldl sono correlati a un minor rischio di ictus complessivo e di recidiva di ictus, per lo più correlato a una riduzione dell'ictus ischemico. "La preoccupazione per il rischio di ictus emorragico non dovrebbe dissuadere un medico dal trattare il C-Ldl secondo gli obiettivi stratificati di rischio raccomandati dalle linee guida", affermano gli autori.

- In quarto luogo, il gruppo ha osservato che i dati che riflettono il rischio di ictus emorragico con la terapia con statine tra i pazienti con una storia di ictus emorragico non sono robusti. Gli inibitori di PCSK9 non sono stati adeguatamente testati in pazienti con precedente ictus emorragico. La riduzione dei lipidi in queste popolazioni richiede studi più mirati.

- Goldstein LB, et al. *Aggressive LDL-C Lowering and the Brain: Impact on Risk for Dementia and Hemorrhagic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023 Oct;43(10):e404 e442. doi: 10.1161/ATV.000000000000164.*

- *AHA Reviews Impact of Aggressive Ldl Lowering on the Brain* Megan Brooks

■ RASSEGNA

Quanto sono efficaci i farmaci e le e-cig per smettere di fumare?

Alcuni farmaci e sigarette elettroniche (e-cig, dispositivi portatili che funzionano riscaldando un liquido che solitamente contiene nicotina e aromi) possono aiutare le persone a smettere di fumare per sei mesi o più. Queste le principali conclusioni dell'ultima revisione Cochrane sull'utilità di medicinali e sigarette elettroniche nella disassuefazione dal fumo.

Il punto di partenza di questa analisi è che il fumo di tabacco fa male alla salute e smettere di fumare può portare a significativi miglioramenti. La maggior parte delle persone vorrebbe smettere di fumare e per questo sono disponibili sia medicinali che sigarette elettroniche per aiutare le persone a farlo. Tra questi la cosiddetta terapia sostitutiva della nicotina, citisina, vareniclina, bupropione e nortriptilina, che possono essere forniti insieme al supporto comportamentale e al counseling. Nell'intento degli autori, fornire maggiori informazioni su come questi trattamenti si confrontano tra loro, potrebbe aiutare a decidere le strategie più adatte per aiutare le persone a smettere di fumare.

► L'analisi

L'analisi ha riguardato gli studi che hanno esaminato le strategie volte ad aiutare gli adulti a smettere di

fumare e a questo scopo sono stati passati in rassegna trial randomizzati e controllati, in cui i trattamenti ricevuti dalle persone fossero stati decisi in modo casuale. Sono stati poi confrontati tutti i trattamenti tra loro utilizzando una network metanalisi. La ricerca è stata effettuata nell'aprile del 2022.

Sono stati così considerati 319 studi, che confrontavano gli effetti dei diversi approcci per aiutare a smettere di fumare:

- senza farmaci/sigarette elettroniche
- sigarette non contenenti nicotina
- placebo
- altri tipi di approccio, farmaci o sigarette elettroniche

► I risultati

I risultati hanno mostrato che le sigarette elettroniche, vareniclina e citisina sembrano avere maggiori probabilità di aiutare le persone a smettere di fumare: per ogni 100 persone, è probabile che da 10 a 19 lo facciano usando la sigaretta elettronica; da 12 a 16 utilizzando vareniclina; e da 10 a 18 utilizzando la citisina, rispetto alle 6 persone su 100 che potrebbero smettere senza usare medicinali/sigaretta elettronica o placebo.

Le persone che utilizzavano due forme di terapia sostitutiva della nicotina contemporaneamente, ad

esempio una combinazione di cerotti e gomme alla nicotina, sembravano avere tassi di abbandono simili a quelli delle persone che utilizzavano sigarette elettroniche, vareniclina e citisina. I cerotti alla nicotina da soli, un'altra forma di terapia sostitutiva della nicotina da sola (come gomme da masticare, pastiglie) e il bupropione sembrano aiutare meno persone a smettere, ma funzionano comunque meglio di nessun medicinale/sigaretta elettronica o placebo (8, 9 e 9 persone su 100, rispettivamente). Sembra che la nortriptilina abbia avuto come risultato il minor numero di persone che hanno smesso di fumare: per ogni 100 persone che la usano, da 6 a 11 hanno probabilità di smettere. Per tutti i trattamenti, i risultati suggeriscono che pochissime persone sperimentano danni gravi quando li utilizzano.

Gli autori concludono quindi che le e-cig e i farmaci citisina e vareniclina sembrano aiutare la maggior parte delle persone a smettere di fumare, seguiti dall'uso di due tipi di terapia sostitutiva della nicotina contemporaneamente (cerotto alla nicotina e un altro tipo, come gomme o pastiglie).

Tuttavia, sottolineano come sarebbero utili ulteriori prove sul confronto tra questi trattamenti, in particolare in relazione ai possibili danni.

L.T.

- Lindson N, et al. *Pharmacological and electronic cigarette interventions for smoking cessation in adults: component network meta-analyses*. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2023*; 9. Art. No.: CD015226. DOI: 10.1002/14651858.CD015226.pub2.

■ STILE DI VITA

Attività fisica, per il controllo del peso meglio al mattino

In un'ottica di controllo del peso corporeo, il momento della giornata in cui si svolge l'attività fisica può fare la differenza.

È quanto suggerisce una nuova ricerca che ha rilevato come gli adulti che abitualmente si impegnavano in esercizi da moderati a vigorosi (MVPA) al mattino presto avevano meno probabilità di essere in sovrappeso o obesi rispetto a quelli che si allenavano più tardi nel corso della giornata.

► Lo studio su persone in sovrappeso

Per approfondire la questione, lo studio ha monitorato lo stato di obesità tra quasi 5.300 uomini e donne adulti. Tutti sono stati arruolati nel National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) statunitense, tra il 2003 e il 2004 o tra il 2005 e il 2006. Ciascuno dei partecipanti indossava un accelerometro ogni volta che era sveglio per un periodo compreso tra quattro e sette giorni consecutivi, compreso almeno un giorno durante il fine settimana.

Sulla base delle routine di attività fisica, i partecipanti sono stati poi classificati in tre gruppi: mattina (n=642), mezzogiorno (n=2.456) o sera (n=2.187).

Sono state poi misurate le circonferenze vita e calcolati i valori di BMI. Quello che è emerso è che svolgere un'attività fisica da moderata a

vigorosa tra le 7:00 e le 9:00 del mattino è risultato associato a un rischio inferiore di sovrappeso o obesità rispetto all'esercizio fisico svolto più tardi nel corso della giornata. I partecipanti erano tutti in sovrappeso (BMI compreso tra 25 e 29.9 kg/m²), ma mentre quelli del gruppo mattutino avevano un BMI medio di 25.9, quelli dei gruppi di esercizi di mezzogiorno e della sera avevano un BMI medio di 27.6 e 27.2, rispettivamente.

Allo stesso modo, mentre la circonferenza vita media osservata tra gli atleti mattutini era fissata a circa 91.5 cm, nei gruppi di mezzogiorno e sera tale misura era compresa tra 94 e 99 cm.

Tra i gruppi di mezzogiorno o sera, l'MVPA era associata ad obesità in modo curvilineo, con un'ulteriore diminuzione minima o nulla del BMI e della circonferenza vita oltre i 150 minuti/settimana di MVPA raccomandati dalle linee guida sull'attività fisica. Al contrario, nel gruppo mattutino è stata riscontrata un'associazione lineare tra MVPA e obesità, come evidenziato da una continua diminuzione di BMI e circonferenza vita con livelli più elevati di MVPA senza una soglia apprezzabile. Quando si divideva l'MVPA in modo dicotomico (≥ 150 min/settimana rispetto a < 150 min/settimana), le differenze tra i gruppi in BMI e circon-

ferenza vita erano evidenti solo in coloro che raggiungevano 150 min/settimana di MVPA, mentre erano simili tra i partecipanti che non raggiungevano 150 minuti di MVPA.

► Attività fisica e stile di vita

Inaspettatamente, lo studio ha anche mostrato che i partecipanti al gruppo di esercizi mattutini trascorrevano la maggior parte del tempo sedentari, suggerendo una conferma a precedenti osservazioni che avevano mostrato come una singola sessione di esercizio fisico mattutino sia in grado di aumentare il tasso metabolico per diverse ore a causa del consumo in eccesso di ossigeno post esercizio. Gli autori sottolineano come lo studio fornisca un nuovo strumento per esplorare i pattern di attività fisica diurna e approfondire l'impatto sulla salute. *L.T.*

• *Ma T, Bennett T, Lee C-D, Wicklow W. The diurnal pattern of moderate-to-vigorous physical activity and obesity: a cross-sectional analysis. Obesity 2023; 31: 2638-47.*



Linee guida Kdigo su diabete e Mrc

Uno dei compiti delle società scientifiche è quello di fornire indicazioni sulle “buone pratiche”, al fine di garantire un utile strumento per un rapido trasferimento delle conoscenze dalla ricerca alla pratica clinica. In ambito nefrologico, le linee guida Kdigo sono tra quelle di maggiore riferimento. Le più recenti riguardano la malattia renale nel diabete e la Mrc

Concetta Gangemi - UOC Nefrologia AOUI Verona - Società Italiana di Nefrologia (SIN)

Uno dei compiti delle società scientifiche è quello di fornire indicazioni sulle “buone pratiche” nella propria disciplina, al fine di garantire un utile strumento per un rapido trasferimento delle conoscenze, elaborate dalla ricerca biomedica, nella condotta clinica quotidiana. In ambito nefrologico, nel 2003, con la crescente consapevolezza che la malattia renale cronica fosse divenuto un problema sanitario mondiale, è stata fondata la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Kdigo)* con la missione di “migliorare la cura e gli esiti dei pazienti con malattie renali in tutto il mondo promuovendo il coordinamento, la collabo-

razione e l’integrazione di iniziative per sviluppare e attuare linee guida per la pratica clinica”. Da allora il lavoro di gruppi di esperti in ambito nefrologico ha contribuito a redigere le indicazioni per una gestione più uniforme delle problematiche renali. Nel novembre 2022, tenuto conto della prevalenza del diabete nella popolazione mondiale e considerando che circa il 40% o più della popolazione diabetica svilupperà malattia renale cronica (Mrc), con necessità di eventuale trattamento sostitutivo (dialitico e/o trapianto), sono state pubblicate le nuove **linee guida (LG) sulla gestione della Mrc in corso di malattia diabetica**, alla luce dei

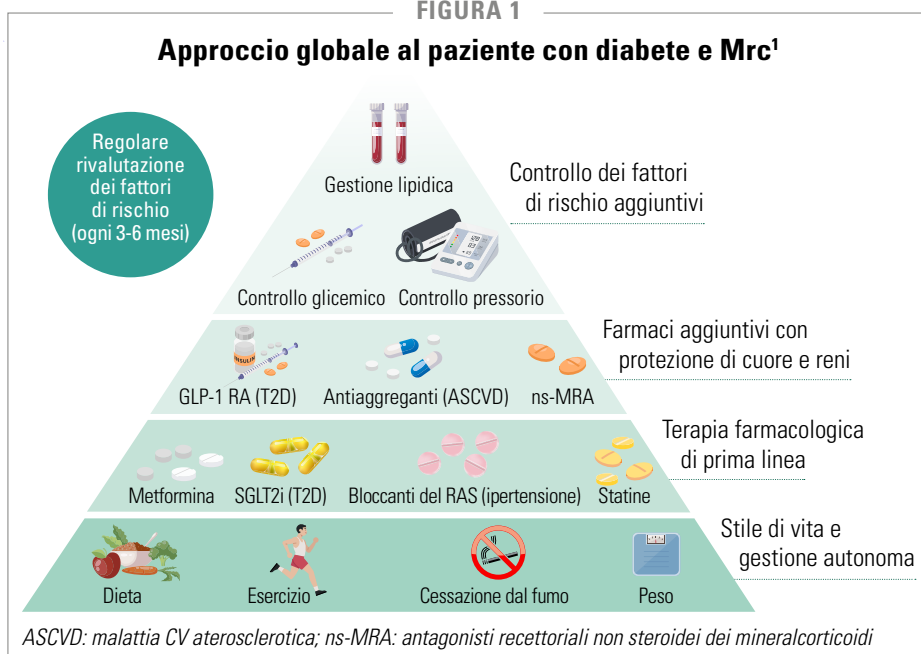
nuovi farmaci a disposizione. Già nel 2012 era stato chiaramente descritto come lo stadio della Mrc ed il grado di albuminuria si associassero ad un diverso rischio di progressione della malattia renale. Tenendo presente ciò, le LG redatte in questi anni hanno sempre avuto come obiettivo quello dell’individuazione del paziente a rischio e della scelta terapeutica atta al rallentamento della progressione della malattia.

► Gestione di diabete e CKD

Una delle prime indicazioni delle LG 2022 per la gestione del Diabete e della Mrc¹ è quello di una strategia globale che deve ridurre il rischio di progressione della malattia renale e prevenire la malattia cardiovascolare (*figura 1*). Questo tipo di approccio include modifiche dello stile di vita; controllo del peso corporeo; regolare esercizio fisico (è raccomandata un’attività fisica di almeno 150 minuti a settimana, o al livello compatibile per la situazione cardiovascolare del paziente); una dieta normalizzata per il carico proteico (0.8 g/kg/die di proteine), iposodica (<5 g di sodio cloruro al giorno) ed ipoglicidica. Una volta che è stato ottenuto ciò, vanno inseriti i farmaci di prima linea per il controllo glicemico: la metformina e gli inibitori del SGLT2, per i pazienti con diabete di tipo 2 (T2D); l’insulina, per i pazienti con diabete di tipo 1 (T1D). L’utilizzo della metformina deve essere riservato ai pazienti che hanno ancora un filtrato glomerulare (eGFR) ≥ 30 ml/min/1.73 mq e gli inibitori di SGLT2 do-

FIGURA 1

Approccio globale al paziente con diabete e Mrc¹



vrebbero essere iniziati se l'eGFR fosse ≥ 20 ml/min/1.73 mq e continuati il più a lungo possibile, se tollerati. Nei pazienti T2D se la metformina e l'i-SGLT2 non fossero utilizzabili o non fossero sufficienti per un controllo a target della glicemia, andrebbe associato l'agonista recettoriale per Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1 RA).

Gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (ns-MRA) possono essere associati alla terapia di prima linea nei pazienti T2D e con un rischio elevato di progressione della malattia renale oltre che con un aumentato rischio cardiovascolare. Per il controllo pressorio sono indicati gli inibitori del RAS; l'inizio della terapia con l'ACE-inibitore o con il blocco del recettore dell'angiotensina II (ARB) devono essere iniziati in tutti i pazienti con diabete, ipertensione ed albuminuria, il loro dosaggio dovrebbe essere titolato e usata la maggior dose tollerata. Le statine sono raccomandate per il controllo lipidico e gli antiaggreganti per la prevenzione secondaria del rischio cardiovascolare.

► Linee guida sulla Mrc

Sono attualmente in corso di revisione le nuove LG relative alla valutazione e gestione della Mrc, definita come un'alterazione della funzione renale presente da almeno 3 mesi, con implicazioni sullo stato di salute del paziente. Quando è presente un danno renale possiamo ritrovare alterazioni del sedimento urinario, presenza di albuminuria, alterazioni elettrolitiche per difetti tubulari, alterazioni della morfologia renale oltre che riduzione del GFR. Questo perché l'eziologia della Mrc può essere molteplice; può dipendere da un danno a livello glomerulare, da una patologia tubulare o tubulo-interstiziale; può essere di natura vascolare o essere conseguenza di una patologia ereditaria. Ancora oggi la consapevolezza della malattia renale rimane molto bassa ed anche in tutto il mondo solo il 6% della popolazione generale e solo il 10% della popolazione ad alto rischio sono consapevoli dello stato della loro malattia renale cronica².

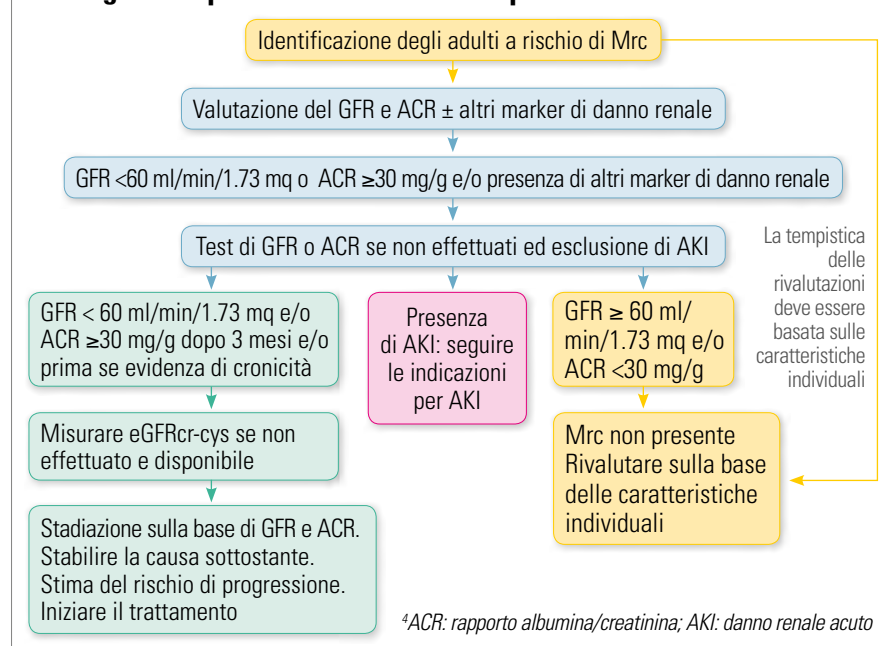
Pertanto diviene importante diagnosticare quanto prima ed indirizzare il paziente con Mrc ad una consapevolezza della propria patologia. Tra le nuove indicazioni delle LG è suggerito un semplice algoritmo che possa aiutare il clinico all'individuazione del paziente a rischio⁴ (figura 2).

Non ci sono ancora dati sufficienti a stabilire ogni quanto tempo vada eseguito lo screening per la malattia renale, ma nella popolazione a rischio la valutazione del filtrato glomerulare e dell'albuminuria o della proteinuria sono gli esami che devono essere eseguiti periodicamente.

Le LG, inoltre, raccomandano l'esecuzione della biopsia renale, che rimane il gold standard per la diagnosi istologica di una patologia renale. L'esame ci aiuta a definire se la patologia sia su base immunologica e coinvolga le strutture glomerulari, oltre al grado di compromissione del comparto tubulo interstiziale e vascolare. Una volta posta la diagnosi di una patologia glomerulare, le LG pubblicate nel 2021 sulle glomerulonefriti, forniscono indicazioni in relazione al trattamento da seguire. Le terapie immunosoppressive (steroidi, ciclosporina, micofenolato, rituximab etc) sono raccomandate nelle specifiche nefropatie come indicato dal risultato dei più recenti studi. Per tutte le glomerulonefriti con proteinuria ≥ 0.5 g/24h, è indicato anche l'uso di un farmaco inibitore del RAS (ACEi/ARB) utilizzato al dosaggio massimo tollerato, al fine di consentire una riduzione della proteinuria e, se presente l'ipertensione arteriosa, un adeguato controllo pressorio (target pressorio PAS 120 mmHg).

FIGURA 2

Algoritmo per l'individuazione del paziente a rischio di Mrc⁴



BIBLIOGRAFIA

1. KDIGO 2022. 102(Suppl 5S), S1-S27
2. Shlipak MG, et al. Kidney Int 2021; 99: 34-47
3. KDIGO 2021. 100, S1-S276
4. KDIGO 2023

Una consensus per una medicina di precisione del diabete

Riassunte le revisioni sistematiche del diabete di tipo 1, tipo 2, gestazionale e monogenico in relazione ai quattro pilastri della medicina di precisione: prevenzione, diagnosi, trattamento e prognosi

È stato redatto da 28 Paesi e 200 esperti il documento di consenso sulla Medicina di precisione nella prevenzione e cura del diabete sostenuto dall'American Diabetes Association (ADA), dall'Associazione Europea per lo Studio del Diabete (EASD) e dalla Fondazione Novo Nordisk appena presentato al 59° Congresso della European Association Study of Diabetes.

Il rapporto è stato pubblicato sulla rivista Nature Medicine e riassume i risultati di 15 revisioni sistematiche delle evidenze pubblicate e delle opinioni di esperti in aree prioritarie della medicina di precisione del diabete, condotte sotto l'egida del Precision Medicine In Diabetes Initiative. La Medicina di precisione è un'evoluzione della medicina contemporanea basata sull'evidenza che cerca di ridurre gli errori e ottimizzare i risultati quando si prendono decisioni mediche e raccomandazioni sanitarie.

“Nel rapporto” spiega il dottor **Mario Luca Morieri**, tra i co-first author della Consensus e della parte su 'diabete tipo 2 e prognosi' “abbiamo riassunto le evidenze ma anche i limiti attuali per l'adozione della medicina di precisione, nella prevenzione, diagnosi, trattamento e prognosi del diabete tipo 1, tipo 2, gestazionale e monogenico. In alcuni ambiti, come nelle forme di diabete monogenico, i vantaggi legati all'adozione della medicina di precisione nella pratica clinica sono già realtà. In altri ambiti ci sono dati promettenti, come l'applicazione di score poligenici per l'identificazione precoce dei pazienti a rischio di diabete tipo 1 o di complicanze cardiovascolari nel diabete tipo 2. Ma la medicina di precisione va oltre la genetica e utilizza diversi marcatori individuali fenotipici, ambientali e sociali al fine di minimizzare gli errori e massimizzare l'efficacia nella diagnosi e cura dei pazienti

con diabete. L'obiettivo del gruppo di lavoro è di arrivare ad una implementazione globale della medicina di precisione del diabete entro il 2030. Proprio per questo nella consensus abbiamo posto grande attenzione anche ai limiti attuali e gli ostacoli da superare per raggiungere questo obiettivo ambizioso”.

Il documento di consenso descrive le lacune ancora presenti nel definire con esattezza il fenotipo del paziente con diabete. Per ognuno dei 4 tipi di diabete, sono state riassunte le revisioni sistematiche riferite ai 4 pilastri della medicina di precisione: prevenzione, diagnosi, trattamento e prognosi.

► One size does not fit all

“La medicina di precisione è di fondamentale importanza nel scegliere la giusta terapia per il giusto paziente dal momento che i pazienti con diabete di tipo 2 hanno

Second international consensus report on gaps and opportunities for the clinical translation of precision diabetes medicine

una fisiopatologia eterogenea e abbiamo comunque numerosi farmaci con meccanismi d'azione diversi. *One size does not fit all come si dice*" ha sottolineato il Professor **Angelo Avogaro**, Presidente SID.

"La medicina di precisione, grazie agli importanti progressi nei test genetici, svolge un ruolo essenziale nella diagnosi e nel trattamento anche del diabete monogenico. In quest'ambito, la medicina di precisione è assai promettente perché è possibile ottenere una diagnosi molto precisa utilizzando la genomica, con conseguenti scelte terapeutiche molto più precise" ha concluso Avogaro.

Attraverso lo screening degli autoanticorpi in individui a rischio elevato di sviluppare il diabete di tipo 1 in base al loro profilo genetico, la medicina di precisione è in grado di fornire le corrette indicazioni per gli interventi che agiscono deprimendo la risposta immunitaria e quindi la distruzione delle beta cellule.

► **Potenzialità nella gestione del diabete gestazionale**

Nella gestione del diabete gestazionale che interessa circa il 6-7% di tutte le gravidanze (pari a circa 40.000 casi ogni anno solo in Italia) sono state identificate specifiche caratteristiche materne come fattori predittivi del successo o del fallimento del trattamento. Tra questi: età, indice di massa corporea e una storia familiare di diabete. Inoltre le evidenze supportano l'idea che variabili materne come BMI, sensibilità all'insulina, secrezione di insulina e dislipidemia possano contribuire a valutazioni diagnostiche più precise.

Focus anche sulla ricerca: serve una migliore progettazione degli studi

La Consensus indica, inoltre, le tematiche su cui dovrebbe concentrarsi la ricerca futura, con un focus particolare sul bisogno di migliori standard di reporting e di progettazione degli studi di medicina di precisione.

L'obiettivo finale è migliorare lo stato di salute dei cittadini affetti da diabete, il rapporto costo-efficacia e l'equità sanitaria ma anche ridurre le complicanze e i decessi evitabili e migliorare la qualità di vita delle persone con dia-

bete e delle loro famiglie.

Il PMDI Precision Medicine In Diabetes Initiative è stato istituito nel 2018 dall'ADA in collaborazione con l'EASD per affrontare le sfide sanitarie ed economiche insostenibili associate alla gestione e alla prevenzione del diabete.



Attraverso il presente **QR-Code** è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Mario Luca Morieri

INFOBOX

Definizioni diagnostiche contemporanee delle forme accertate di diabete

Sulla base degli ADA Standards of Care 2022, il diabete può essere classificato nelle seguenti categorie generali:

- 1 Il diabete tipo 1** è una malattia causata da un danno autoimmune delle cellule beta delle isole pancreatiche produttrici di insulina, che di solito porta a una carenza endogena assoluta di insulina, compreso il diabete autoimmune latente dell'età adulta.
- 2 Il diabete tipo 2** è una malattia caratterizzata da una progressiva perdita di un'adeguata secrezione di insulina da parte delle cellule beta, spesso in presenza di eccesso di adiposità e resistenza all'insulina.
- 3 Il diabete gestazionale** è una malattia caratterizzata da iperglicemia persistente, spesso diagnosticata nel secondo o terzo trimestre di gravidanza, che non è stata identificata come diabete pre-gravidanza.
- 4 Diabete mellito monogenico:** rappresenta una forma rara di diabete dovuta a difetti genetici specifici che causano disfunzione delle cellule β con minimi o nulli difetti nell'azione dell'insulina e includono il diabete neonatale e il diabete dell'età giovanile che insorge in età adulta.
- 5** Vengono poi riconosciute le **forme secondarie di diabete** (non trattate nella consensus), come il diabete dovuto ad altre cause come il pancreas esocrino (ad esempio, fibrosi cistica) e la pancreatite, e il diabete indotto da farmaci o sostanze chimiche (come nell'uso di glucocorticoidi, nel trattamento dell'HIV/AIDS o dopo un trapianto d'organo).

Immunoterapia dei tumori: a che punto siamo?

Il congresso Cicon23, tenutosi a Milano, ha permesso di fare il punto della situazione sull'immunoterapia nella cura dei tumori. Vaccini a mRNA applicati alla prevenzione delle recidive, ruolo del metabolismo e del microbiota e terapie cellulari sono stati gli argomenti di maggiore spicco

Si è aperta il 20 settembre a Milano e per la prima volta in Italia la settima Conferenza internazionale di Immunoterapia (Cicon23), che è stata occasione per fare il punto sulle conoscenze finora acquisite sull'immunologia di base fino alla sua applicazione in clinica in ambito oncologico.

Le informazioni più importanti emerse dal congresso sono derivate essenzialmente da tre ambiti:

- lo sviluppo di specifici vaccini a mRNA ad azione preventiva delle recidive per alcuni tipi di tumore
- ruolo del metabolismo, della dieta e del microbiota, nell'indurre una risposta immunitaria e nel favorire la cura del tumore
- terapie cellulari Car-T

► Vaccini a mRNA contro i tumori

Spiega il prof. **Pier Francesco Ferrucci**, direttore dell'Unità di Bioterapia dei Tumori presso l'Istituto Europeo di Oncologia e presidente del Network Italiano per la Bioterapia dei Tumori (NIBIT): "Nella prima sessione, dedicata ai vaccini ad mRNA, si sono alternati sul palco due dei principali protagonisti di questa storia e cioè la professoressa Özlem Türeci, co-fondatrice dell'azienda biofarmaceutica BioNTech, che studia da più di vent'anni

i vaccini ad mRNA, e il professor Jeffrey Weber, che per conto di Moderna, l'altra azienda che sviluppa questo tipo di vaccini, ha presentato i dati aggiornati di uno studio clinico di fase II sul melanoma. Partendo da questi dati, i vaccini a mRNA hanno la caratteristica di essere personalizzati e personalizzabili, nel senso che l'mRNA funziona un po' come postino, come tramite di informazioni dal nucleo al citoplasma, e all'interno delle cellule tumorali finisce per produrre delle proteine specifiche della cellula tumorale che le danno delle caratteristiche di vantaggio rispetto alle cellule normali. Da qui lo sviluppo del tumore vero e proprio. Con questa tecnologia è stato possibile identificare queste proteine, che sono

praticamente una impronta digitale del tumore, e presentarle al sistema immunitario, in modo che lo stesso sistema immunitario le riconosca come non proprie, quindi non appartenenti al proprio organismo, che deve tutelare, e sviluppi quindi una risposta immunitaria specifica e mirata".

I vaccini antitumorali a mRNA sono quindi progettati 'su misura' con lo scopo di innescare il sistema immunitario ad uccidere selettivamente ed esclusivamente le cellule tumorali in quel paziente e nei pazienti in cui i tumori esprimono la stessa mutazione.

Attualmente sono in corso oltre 40 sperimentazioni cliniche su vaccini basati sull'mRNA in diverse patologie tumorali, come il melanoma,



il tumore della prostata, il tumore polmonare non a piccole cellule, il tumore mammario triplo negativo, il tumore colorettales e altri tumori solidi.

► **Metabolismo, dieta, microbiota**

Particolare interesse ha suscitato anche la sessione dedicata al metabolismo e al microbiota. L'attrattiva in questo ambito è derivata dall'osservazione che non tutti i pazienti rispondono allo stesso modo ai trattamenti antitumorali, suggerendo che la composizione del microbioma intestinale possa svolgere un ruolo nel successo degli approcci terapeutici: i soggetti che ospitano determinati batteri intestinali sembrano infatti rispondere meglio all'immunoterapia rispetto ai pazienti che ne sono privi.

Da tempo è noto che il microbioma è una parte cruciale del sistema immunitario, ma è solo più recentemente che è stato suggerito come la composizione possa essere 'modificata' per influenzare positivamente l'esito dei trattamenti contro il cancro, compresa l'immunoterapia.

Sono infatti stati identificati ceppi di batteri che possono essere favorevoli allo sviluppo del tumore e altri che sono invece protettivi. "Ma non solo -aggiunge Ferrucci- si è riusciti anche a identificare un patrimonio microbico in quei pazienti che hanno una buona risposta al trattamento, per esempio immunologico, suggerendo una serie di studi che prevedono quello che viene chiamato il trapianto fecale, che detta così fa quasi spavento, però si tratta di una procedura che si sta rivelando efficace. Si tratta di una tecnica in cui si prelevano i batteri di un paziente guarito e si riportano in un paziente non guarito o non ri-

spondente all'immunoterapia, riuscendo così ad ottenere una risposta. Pensate quindi quale sia l'impatto di questi batteri sulla protezione anche del nostro organismo".

Una dieta ricca di fibre sembra inoltre poter aumentare le probabilità che il trattamento contro il cancro sia più efficace.

Altre novità hanno confermato il ruolo dei lipidi e del colesterolo in particolare nel favorire lo sviluppo del tumore, mentre altri tipi di informazione sono legate all'obesità, "che in tanti casi ovviamente è considerata una patologia essa stessa, ma che proprio in virtù di un alterato metabolismo dei lipidi, permette in realtà una risposta migliore all'immunoterapia"- spiega Ferrucci.

► **Il punto sulle terapie cellulari**

Le terapie cellulari rappresentano anch'esse un settore in grande sviluppo, grazie alla possibilità di sviluppare cellule con recettori specifici capaci di riconoscere le cellule tumorali. Si tratta dei Car-T, attualmente utilizzati soprattutto per la cura di alcuni tipi di leucemia e di linfomi. Spiega Ferrucci: "Con questi trattamenti si riesce a ingegnerizzare, quindi a modificare, il recettore dei linfociti T e renderlo capace di riconoscere tutte le cellule tumorali che esprimono un certo antigene specifico".

Purtroppo ad ora questo tipo di approccio non è efficace nei tumori solidi, probabilmente perché spesso queste forme presentano cellule non distinguibili dalle cellule normali, e presentano una quantità di mutazioni genetiche talmente alta che non si riesce ad identificare il *primum movens* dello sviluppo della malattia. "E allora -aggiunge Ferrucci- se non hai il bersaglio, non puoi neanche modificare la cellula o il recettore, affinché

possa riconoscere quel bersaglio. Si sta perciò cercando di sviluppare una serie di altre strategie, tra cui quella dell'RNA messaggero, e molte altre, tra cui la ingegnerizzazione dei linfociti che infiltrano il tumore. È possibile espandere questi linfociti - che sono già lì e che hanno in qualche modo riconosciuto le cellule tumorali ma senza riuscire a sviluppare una risposta e quindi ad eliminarle - sensibilizzarli, cioè attivarli, evitare che vengano a loro volta spenti dalle sostanze prodotte dalle cellule tumorali e poi reinfuse nel paziente in modo che siano efficaci nel controllare ed eliminare la malattia".

► **Un congresso ampio**

I 4 giorni del Cicon23 sono stati di intenso dibattito tra i maggiori esperti mondiali di immunoterapia oncologica, con molteplici obiettivi: capire i meccanismi che il tumore usa per sfuggire al controllo del sistema immunitario, individuare strategie capaci di rendere le nuove terapie più efficaci nel maggior numero possibile di pazienti ed identificare il momento migliore per la loro somministrazione. Per questo sono anche state dedicate sessioni alle nuove tecnologie per studiare le singole cellule che compongono il tumore e la loro localizzazione nel tessuto in modo da conoscerlo dettagliatamente. Si è inoltre parlato di Big Data con l'ausilio dell'intelligenza artificiale e di come poter identificare l'opzione immunoterapeutica più adatta al singolo paziente.



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Francesco Ferrucci

Sarcoidosi: una malattia enigmatica dai molteplici aspetti

La sarcoidosi è un'affezione granulomatosa sistemica che si manifesta prevalentemente a carico del polmone ma che può interessare anche tutti gli altri organi. L'eziologia è sconosciuta ("immune dysregulation") e gioca un ruolo importante la predisposizione genetica. Il quadro clinico è difficile da cogliere, variabile da un soggetto all'altro; pertanto è importante che ci sia una stretta collaborazione tra il medico di famiglia e gli specialisti

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Antonio De Luca**², **Laura Bergantino**³, **Vittoria Costa**³, **Alessandra De Serio**³, **Stefano Notarangelo**³, **Anna Rita Tusino**³, **Simone Sorangelo**⁴, **Angelo Benvenuto**¹, **Paride Morlino**³

CASO CLINICO

Paziente di 44 anni, si ricovera per starnutazione, rinorrea e lacrimazione oculare. Vaccinato con tre dosi SARS-CoV-2. Riferisce esposizione a polveri sottili, polveri di farina, cenere e fumi prodotti dalla combustione di legna, ha lavorato come muratore e come fornaio (professione attuale). Ex forte fumatore da circa 8 mesi, uso occasionale di cannabis e di sostanze stupefacenti (cocaina). Assume un bicchiere di birra/die. La HRCT torace (*figura 1*) eseguita in regime di ricovero, documentava diffuso ispessimento dell'interstizio con micronoduli centrolobulari e risparmio delle regioni periferiche

mantellari e submantellari, a formare un'alterazione a vetro smerigliato. FBS: aspirazione di scarse secrezioni mucose; dopo toilette, evidenza di lumi bronchiali esplorabili pervi, di calibro regolare, rivestiti da mucosa sottile; eseguito BAL selettivo del lobo medio per studio delle sottopopolazioni linfocitarie e citospin: macrofagi 25.0% (v.n. 86-94), linfociti 60.0% (v.n. 4-10), neutrofili 14% (v.n. fino a 2), eosinofili 1%, CD4/CD8: 2.4; inviati campioni per esame colturale e germi comuni (positività per *Klebsiella pneumoniae*, trattata con beneficio con betalattamici e aminoglicosidi) e cito-oncologico (negativo). Ecocardiogramma: nei limiti della norma. Curva flusso-volume: nei limiti della norma. DLCO: apnea non mantenuta. Test del cammino: desaturazione ossiemoglobinica significativa al 2° min. (da 95% a 88%). Agli esami ematochimici si segnalava: FR 48.9 UI/ml (v.n. 0-20), IgE 74.1 (v.n. 0-150), VES 23, PCR 13.9, TPA 124.2 (nella norma gli altri markers neoplastici), pannello immunologico negativo. Dimesso con diagno-

si di "Insufficienza respiratoria da sforzo, polmonite da ipersensibilità e sovrainfezione da *Klebsiella pneumoniae*", consigliata terapia steroidea e diuretica. Successivo riscontro endoscopico ambulatoriale di malattia da reflusso gastroesofageo e infezione da *Helicobacter pylori*, per cui ha praticato terapia con inibitori di pompa protonica e antibiotici. Dopo valutazione ambulatoriale, il paziente è stato nuovamente ricoverato per persistenza di dispnea da sforzo e tosse scarsamente produttiva. Durante il ricovero, in cui è risultato positivo ai Prick Test per *Aspergillus fumigatus* e *Dermatophagoides pteronyssinus*, ha ripetuto FBS: a destra, a livello dei rami sub-segmentari del segmento anteriore del lobare superiore, si eseguono biopsie transbronchiali alla cieca e si inviano campioni per esame istologico (frammenti di parenchima polmonare caratterizzati dalla presenza di multipli focolai di flogosi cronica granulomatosa epitelioidica gigantocellulare non necrotizzante, talora confluenti); procedura endoscopica compli-

¹ S.C. Medicina Interna, Dipartimento Internistico Multidisciplinare, Ospedale di S. Severo FG

² S.C. Cardiologia-UTIC, Dipartimento Internistico Multidisciplinare, Ospedale di S. Severo FG

³ S.C. Malattie Apparato Respiratorio, Dipartimento Internistico Multidisciplinare, Ospedale di S. Severo FG

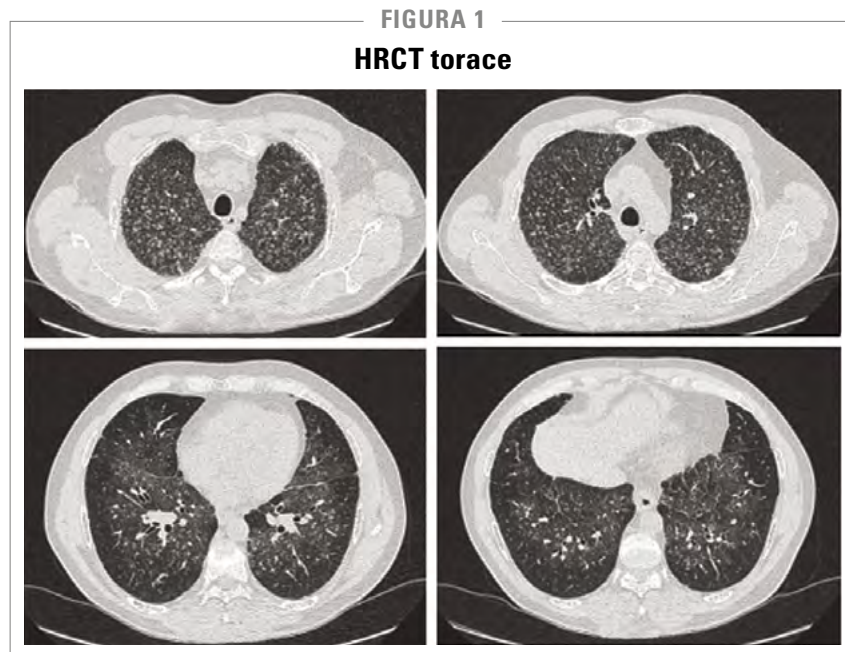
⁴ Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Foggia

cata da pneumotorace, monitorato clinico-radiologicamente fino alla risoluzione pressoché completa. Il paziente è stato quindi dimesso con diagnosi di “Sarcoidosi polmonare. Pneumotorace destro. Insufficienza respiratoria latente”. Consigliata terapia domiciliare con corticosteroide e follow-up clinico-strumentale ambulatoriale.

► **Introduzione**

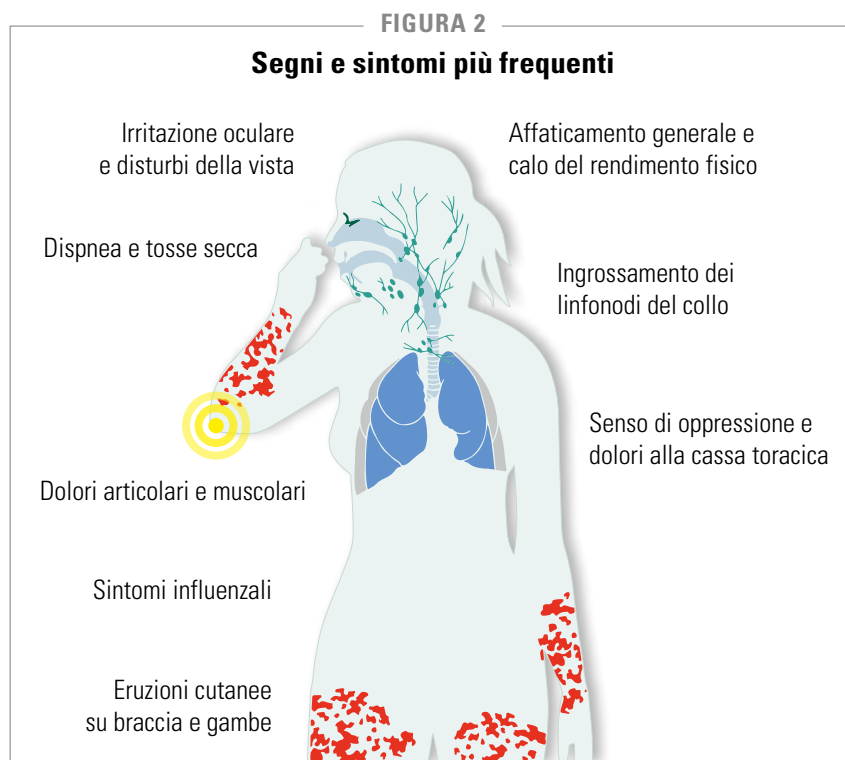
La sarcoidosi (Malattia di Besnier-Boech-Schaumann) è una malattia granulomatosa multisistemica ad eziologia sconosciuta caratterizzata dalla presenza di granulomi non caseosi. Il primo caso di sarcoidosi fu riportato nel 1877 da Jonathan Hutchinson al King's College Hospital di Londra (Regno Unito). Nel 1889, Ernest Besnier descrisse i segni distintivi cutanei della sarcoidosi cronica come lupus pernio. Successivamente, Caesar Boeck usò per la prima volta il termine sarcoide quando ipotizzò che queste lesioni fossero simili al sarcoma, ma benigne. Nel 1924, Jørgen Nilsen Schaumann confermò i risultati di Boech, descrivendo la sarcoidosi come una malattia sistemica che coinvolge diversi organi, e la chiamò lymphogranulomatosis benigna (per differenziarla dal linfoma di Hodgkin o linfogranuloma maligno).

Si tratta dunque di una malattia infiammatoria multisistemica caratterizzata da manifestazioni cliniche aspecifiche che colpisce comunemente il sistema polmonare e altri organi tra cui gli occhi, la pelle, il fegato, la milza, i linfonodi, il cuore, il sistema nervoso (figura 2). La sarcoidosi non è influenzata dal sesso o dall'età, sebbene sia più comune negli adulti (<50 anni) di origine afroamericana o scandinava. La diagnosi può essere difficile a cau-



sa di sintomi aspecifici e può essere verificata solo dopo l'esame istopatologico. Vari fattori, tra cui infezione, predisposizione genetica

e fattori ambientali, sono coinvolti nella patogenesi della sarcoidosi. A causa della sua eziologia sconosciuta, la diagnosi e il rilevamento



precoci sono difficili; tuttavia, l'avvento di tecnologie avanzate, come la biopsia ecoguidata endobronchiale, la tomografia computerizzata ad alta risoluzione, la risonanza magnetica e la tomografia a emissione di positroni, hanno migliorato la nostra capacità di diagnosticare in modo affidabile questa condizione e di prevederne accuratamente la prognosi.

► **Eziopatogenesi e aspetti clinico-strumentali**

L'eziologia della malattia è ancora sconosciuta ma alcuni studi hanno riportato che un antigene non identificato elaborato da macrofagi attivati istiga una risposta immunitaria regolata da cellule T e macrofagi. Queste cellule attivate scaricano vari mediatori, tra cui citochine, chemochine e specie reattive dell'ossigeno che possono essere coinvolte nella progressione della sarcoidosi. Molti studi suggeriscono che non solo gli antigeni sconosciuti sono responsabili di questa malattia, ma anche la suscettibilità genetica, i fattori ambientali e, in alcuni casi, questa malattia può essere il risultato dell'attivazione autoimmunitaria.

La sarcoidosi acuta o sindrome di Löfgren (5% dei casi) interessa soprattutto giovani donne ed è caratterizzata dalla triade tipica di artrite (a carico dell'articolazione tibiotarsica), eritema nodoso e adenopatia ilare, accompagnati da eventuale febbre, tosse ed aumento della VES. La sarcoidosi cronica (95% dei casi) ha un esordio spesso asintomatico ed è caratterizzata tipicamente dalla discrepanza tra reperti soggettivi relativamente scarsi (eventuale tosse e dispnea da sforzo) e reperti oggettivi marcati (radiografia del torace).

Le principali manifestazioni extra-

polmonari interessano la cute (noduli rosso-bluastri, talvolta piccole papule, eritema nodoso sotto forma di chiazze rosso-bluastre dolenti alla superficie estensoria delle gambe), gli occhi (iridociclite, uveite, depositi calcarei corneali e congiuntivali, interessamento delle ghiandole lacrimali), le parotidi (la sindrome di Heerfordt è caratterizzata dalla classica triade costituita da tumefazione parotidea, uveite e paralisi del facciale), le ossa (osteite cistoide multipla cioè trasformazione cistica delle falangi delle dita), il sistema nervoso (paralisi del facciale, diabete insipido, meningite granulomatosa) ed altri distretti (linfonodi, fegato, milza, miocardio, muscolatura scheletrica).

Il laboratorio evidenzia ipergammaglobulinemia con aumento delle IgG, ipercalcemia ed ipercalciuria (con rischio di nefrocalcinosi), eventuale aumento della VES, eventuali leucopenia e linfocitopenia, possibile eosinofilia, test alla tubercolina negativo, aumento dell'ACE e del s-IL-2R. Occorre anche escludere una genesi infettiva (diagnostica batteriologica, micologica e tubercolare).

Rx torace e HRCT (TC ad alta risoluzione), permettono di classificare la sarcoidosi in quattro stadi:

- 1° stadio caratterizzato da linfoadenopatia ilare bilaterale a contorno policiclico;
- 2° stadio che evidenzia linfoadenopatia ilare bilaterale con interessamento polmonare (aspetto reticolo-nodulare);
- 3° stadio che mostra interessamento polmonare senza linfoadenopatia;
- 4° stadio caratterizzato da fibrosi polmonare con compromissione irreversibile della funzione polmonare.

Importante è la dimostrazione istologica di granulomi a cellule epitelioidi, non caseosi: la biopsia transbronchiale dà una percentuale di risultati positivi superiore (95%) rispetto alle biopsie di altri organi, come fegato e linfonodi prescalenici (60-70%).

Al lavaggio broncoalveolare con citologia risulta un'alveolite linfocitaria con rapporto T helper/T suppressor a favore dei T helper (il rapporto CD4/CD8 normale è 2:1, nella sarcoidosi è generalmente > 5:1).

► **Discussione**

La diagnosi di sarcoidosi rappresenta sempre una sfida per i medici. A causa della sua natura multisistemica e dell'eziologia non identificata, la diagnosi di questa condizione può essere difficile ed è spesso ritardata; tuttavia, la diagnosi precoce è indispensabile per la gestione del paziente. La sarcoidosi viene solitamente diagnosticata quando i dati radiologici e clinici tipici sono rafforzati dalla conferma istologica di granulomi non necrotici. Diversi biomarcatori sono stati proposti per la diagnosi di sarcoidosi e il monitoraggio della sua progressione, ma nessuno è stato completamente accettato nella pratica. La difficoltà nell'identificare e valutare i biomarcatori per la sarcoidosi è legata alla sua dubbia eziologia, ai sintomi non specifici e ai molteplici fenotipi della malattia. I biomarcatori sierologici dovrebbero essere l'area di maggior attenzione per i ricercatori in quanto questi sono i meno invasivi e i più accessibili. Sebbene i rapporti più elevati dell'enzima di conversione dell'angiotensina sierica (SACE) e dei linfociti BAL siano ampiamente discussi, la loro utilità è limitata in quanto questi non so-

no specifici della sarcoidosi. Nella sarcoidosi, una decisione sull'intervento appropriato precede la decisione se trattare o meno il paziente. La decisione di trattare un paziente con sarcoidosi è basata sullo sviluppo di sintomi specifici e sulla progressione della malattia evidenziata dal peggioramento dello stato funzionale e dalle anomalie di imaging. Nell'iniziare la terapia, i corticosteroidi orali (prednisone) sono la prima linea di trattamento, essendosi dimostrati affidabili nel fornire sollievo sintomatico e invertire la disfunzione d'organo, ma i rischi correlati al loro uso sono sempre motivo di preoccupazione. Sono considerati trattamenti di seconda linea azatioprina, metotrexato, ciclosporina, ciclofosfamida, leflunomide e idrossiclorochina, ma tutti questi farmaci si sono dimostrati meno efficaci degli steroidi. Il trattamento terapeutico basato sulla patogenesi è l'approccio più avanzato e mirato per il trattamento della sarcoidosi. Diverse citochine svolgono un ruolo fondamentale nell'immunopatogenesi della sarcoidosi. Gli anticorpi monoclonali anti-citochine sono un modo specifico per modulare le reti di citochine, influenzando così la progressione della malattia. Questi trattamenti diretti alle citochine si manifestano come terapie di terza linea. È noto che il TNF- α svolge un ruolo significativo nella formazione dei granulomi associati alla sarcoidosi. L'uso di anticorpi anti-TNF come infliximab o adalimumab ha mostrato alcuni benefici terapeutici, sebbene questi guadagni siano stati relativamente bassi. Altri studi che descrivono il coinvolgimento delle cellule Th17 e delle relative citochine nella patogenesi della sarcoidosi, hanno suggerito che

IL-23 e IL-1 β , induttori della differenziazione Th17, sono utili bersagli per interventi terapeutici. Il trattamento con ustekinumab e canakinumab è stato valutato con risultati contrastanti. Ustekinumab non ha mostrato alcuna efficacia nella sarcoidosi polmonare e non si hanno ancora risultati certi per canakinumab. Infine, ci sono ancora relativamente poche linee guida per l'intervento clinico della sarcoidosi, ma la sorveglianza per 3-12 mesi è tipicamente approvata per determinare il decorso generale della malattia.

► Conclusioni

Nonostante le approfondite ricerche condotte negli ultimi decenni, gli agenti eziologici della sarcoidosi rimangono sconosciuti. Sono stati identificati numerosi potenziali agenti eziologici e l'ipotesi più recente suggerisce che l'interazione ospite-microbo e i fattori genetici giocano un ruolo importante nella patogenesi di questa malattia quando interagiscono con vari

fattori ambientali, il che si traduce nella presentazione clinica di questa malattia. Per la cura è importante una diagnosi tempestiva. Nuove strategie diagnostiche per la sarcoidosi, incluse le tecnologie HRCT, PET, TBNA ed EBUS, ne hanno rafforzato la prognosi. Maggiore attenzione dovrebbe essere concentrata sullo sviluppo di biomarcatori non invasivi. I corticosteroidi svolgono un ruolo importante nel trattamento della sarcoidosi, ma provocano molti effetti collaterali se usati per un lungo periodo. I trattamenti mirati e di seconda linea potrebbero essere alternative promettenti per il trattamento della sarcoidosi nel prossimo futuro. La medicina di precisione è la nuova speranza in questo campo e dovrebbe essere monitorata attentamente per i progressi verso interventi mirati. Per una migliore gestione della malattia, gli approcci poliedrici rimangono la migliore pratica per garantire un'assistenza competente ed efficace al paziente.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Akten HS, Kilic H, et al. Diagnostic yield of transbronchial biopsy in comparison to high resolution computerized tomography in sarcoidosis cases. *Asian Pac. J Cancer Prev* 2018;19:1029.
- Bennett D, Bargagli E, et al. New concepts in the pathogenesis of sarcoidosis. *Expert Rev Respir Med* 2019;13:981-991.
- Crouser ED, Maier LA, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020, 201.
- De Luca P. *Essentials di Medicina Interna. Principi e Pratica Clinica*. Società Editrice Universo (Roma). 2021, 121-122.
- De Luca P. *Medicina Clinica. Manuale pratico di Diagnostica e Terapia*. Enea Edizioni (Milano). 2016, 367-368.
- Grunewald J, Grutters JC, et al. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:45.
- James WE, Judson MA. Therapeutic strategies for pulmonary sarcoidosis. *Expert Rev Respir Med* 2020;14:391-403.
- Pande A, Culver DA. Knowing when to use steroids, immunosuppressants or biologics for the treatment of sarcoidosis. *Expert Rev Respir Med* 2020;14:285-298.
- Spagnolo P, Rossi G, et al. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med* 2018;6:389-402.

Covid: centrale il ruolo del Mmg nella gestione dei pazienti fragili

Serve consapevolezza che dovremo continuare a convivere con la presenza del virus e che si dovrà essere pronti ad assistere soprattutto i pazienti fragili e defedati, per evitare evoluzioni della malattia che metterebbero a rischio la loro salute e il funzionamento degli ospedali

Il Covid non fa più paura come prima, tuttavia occorre essere consapevoli che il virus continuerà a circolare e che si deve essere pronti ad assistere i soggetti infetti, soprattutto le popolazioni di pazienti fragili e defedati, affinché non vadano incontro a un'evoluzione della malattia, che metterebbe a rischio la loro salute e lo stesso funzionamento degli ospedali. Il tema ha dato vita all'evento "Veneto e Covid nel paziente a rischio di ospedalizzazione. Come ottimizzare i percorsi dalla diagnosi all'accesso alla terapia appropriata", promosso da Motore Sanità e con il contributo incondizionato di Pfizer.

► Percorsi appropriati per pazienti a rischio

"Il Covid non è più una vera pandemia", ha sottolineato **Annamaria Cattelan**, Direttore UOC Malattie Infettive AOU Padova; "conosciamo il virus, non siamo più a livello del 2020, ma siamo di fronte a un'endemia perché i casi continuano comunque ad esserci. Il nostro impegno è quello di evitare conseguenze gravi legate a questa infezione: ridurre quindi l'ospedalizzazione e la mortalità legata al Covid. Per far questo dobbiamo agire precocemente: abbiamo armi farma-

cologiche che stiamo mettendo in atto, come i trattamenti antivirali rappresentati da nirmatrevir/ritonavir, remdesivir e anticorpi monoclonali e i dati di letteratura che abbiamo a disposizione ci dimostrano che affettivamente questi presidi terapeutici, se utilizzati nel paziente giusto e al momento giusto, sono in grado di ridurre in maniera significativa i tassi di ospedalizzazione e mortalità dei soggetti a rischio. Molte sono le condizioni che deter-

minano un aumentato rischio di progressione di infezione da Covid: l'età, le comorbidità, lo stato di immunodepressione e lo stato di vaccinazione. Il diverso peso in ogni soggetto di questi fattori, ovviamente, influisce nel determinare il rischio di progressione verso una malattia grave. Dobbiamo quindi cercare di identificare il nostro paziente che necessita della terapia precoce, al fine di ottenere i nostri obiettivi".





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



MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI: ECCO IL DECALOGO ALIMENTARE



OBESITÀ E SOVRAPPESO: BENEFICI SUL MICROBIOTA CON PROTEINE VEGETALI



SINDROME PREMESTRUALE: UN AIUTO DALLA NUTRACEUTICA

Malattie infiammatorie croniche intestinali: ecco il decalogo alimentare

■ Avere una **malattia infiammatoria cronica** intestinale (o Mici) non significa dover rinunciare al gusto a tavola, anzi: la dieta amica dell'intestino può e deve essere varia, bilanciata e buona. Lo hanno sottolineato gli esperti dell'**Associazione Amici Italia** in occasione della Terrasini Event Night 2023, evento di beneficenza organizzato dallo chef **Giuseppe Costa**, insieme ad altri 10 chef che hanno ottenuto la stella verde' della sostenibilità.

Dalla frutta e verdura ricca di fibre solubili, meglio se cotta e senza buccia, al pesce e carni magre condite con olio d'oliva a crudo: sono tanti i cibi amici del microbiota, senza sottoporsi a restrizioni alimentari inutili.

"L'alimentazione ha un ruolo cruciale nella gestione delle Mici", spiega **Salvo Leone**, direttore generale di Amici Italia. "Nella colite ulcerosa e malattia di Crohn una **valutazione corretta dello stato nutrizionale** e un suppor-

to per le corrette indicazioni alimentari sono imprescindibili. In questi casi, adottare una dieta appropriata può fare la differenza tra il benessere e il disagio: le scelte alimentari possano influenzare direttamente i sintomi e la qualità della vita dei pazienti, che devono essere **supportati e orientati** per saper scegliere i cibi da preferire o evitare nelle diverse fasi di malattia, durante le riacutizzazioni e nei periodi di remissione".

Per aiutare i pazienti nelle scelte, gli esperti hanno raccolto in un **decalogo** le regole base della dieta nelle fasi in cui le Mici non danno sintomi e gli accorgimenti da seguire in caso di riacutizzazioni. Si tratta di indicazioni generali, che devono essere personalizzate dal medico in base alle esigenze specifiche del singolo paziente.

"Rinunciare a intere categorie di alimenti e privarsi inutilmente di alcuni cibi può provocare carenze nutrizionali e



perfino portare a galla veri e propri **disturbi del comportamento alimentare**", specifica **Maria Cappello**, responsabile dell'ambulatorio dedicato alle Ibd della Uoc di gastroenterologia ed epatologia del Policlinico di Palermo. "Le indicazioni devono essere personalizzate e modulate in relazione alla fase di malattia, attiva o in remissione, complicata o no, senza dimenticare che l'alimentazione è anche convivialità, piacere della tavola. È importante che i pazienti non perdano questo aspetto del nutrirsi".

Di seguito, il decalogo messo a punto dagli esperti di Amici:

► **Nelle fasi di "calma" della malattia**

1. Preferire le proteine magre del pesce, che fornisce i grassi 'buoni' Omega-3, e del pollame, cucinate in maniera semplice; sì anche ai tagli magri del manzo e alle uova.
2. Assicurarsi un buon apporto di fibre solubili da frutta e verdura, meglio ancora se cotte e senza buccia; se sono ben tollerate, si può incrementare un po' l'introito di fibre includendo alcuni cibi più ricchi di quelle insolubili come la frutta secca o i cereali integrali come l'avena.

3. Utilizzare sempre l'olio extravergine d'oliva come condimento, limitando e se possibile eliminando il burro e altri grassi solidi.

4. Scegliere preparazioni semplici, evitando le frittore o le pietanze molto elaborate, dando la precedenza a piatti con un numero limitato di ingredienti; acquistando cibi al supermercato, assicurarsi che siano privi di additivi come le maltodestrine, i solfiti, il biossido di titanio o di addensanti come la carbossimetilcellulosa e i carragenani.

5. Bere acqua in abbondanza al posto di bibite zuccherate, alcol e bevande che contengono caffeina come tè o caffè.

► **Nelle fasi acute e con sintomi**

Il fabbisogno proteico aumenta nelle fasi di infiammazione: pesce, pollame, manzo in tagli magri possono essere consumati ma senza aggiungere grassi nella preparazione, così come le uova sode o il tofu.

1. No ai cereali integrali e ai legumi, sì a pietanze 'morbide' che includano fonti di amido con meno di due grammi di fibre per porzione e a vegetali ben cotti, come il purè di patate o le mele cotte, o alla frutta morbida come le banane mature; da evitare i vegetali crudi, la frutta secca e i semi.

2. Limitare tutti i grassi a parte l'olio d'oliva, di cui ci si possono concedere fino a otto cucchiaini da tè al giorno.

3. Introdurre probiotici e prebiotici, calcio e vitamina D attraverso il consumo di latte scremato e semmai privo di lattosio.

4. Mangiare più spesso e porzioni piccole, evitando sempre i cibi che sappiamo possono scatenare i sintomi e ricorrendo a eventuali supplementi su indicazione del medico.

Obesità e sovrappeso: benefici sul microbiota con proteine vegetali

■ Non è importante solo la quantità delle proteine giornaliere assunte ma anche la loro fonte, ovvero se di **origine animale o vegetale**: ciò può fare la differenza in termini di gestione del peso corporeo, riduzione dell'infiammazione di basso grado tipica dell'obesità e migliore prevenzione delle malattie croniche. Queste le conclusioni di una *review pubblicata di recente su Nutrients*. A illustrarcela, Yeganeh Manon Khazrai, Claudia Di Rosa e Ludovica Di Francesco dell'Unità di ricerca in

Scienze alimentari e nutrizione umana all'Università Campus Biomedico di Roma.

► **D.ssa Khazrai, da quali premesse nasce l'idea dello studio?**

Lo studio nasce dalla volontà di valutare se fonti proteiche diverse possano avere un effetto differente sulla modulazione del microbiota intestinale in soggetti in eccesso ponderale. In questi anni la prevalenza dell'obesità

sta rapidamente aumentando e questa crescente epidemia ha portato i professionisti a ricercare la strategia dietetica più efficace per ottenere una sana perdita di peso, prendendo in considerazione anche il miglioramento della composizione del microbiota intestinale. Infatti, studi in letteratura mostrano come un fattore di primaria importanza nella condizione dell'eccesso ponderale sia l'alterazione del microbiota intestinale, nota come disbiosi, che risulta essere coinvolta nella patogenesi dell'infiammazione di basso grado sottesa alla condizione di obesità. D'altro canto però, bisogna considerare un'altra importante variabile, ovvero la fonte di queste proteine e il loro diverso impatto nella modulazione del microbiota intestinale. L'interesse in questo ambito, infatti, ci ha portati anche a condurre uno studio interventistico ancora in corso per valutare l'effetto delle proteine vegetali sulla composizione del microbiota intestinale.

► Qual era l'obiettivo del vostro lavoro?

La revisione della letteratura di recente pubblicazione mirava ad analizzare gli effetti di proteine di origine animale e vegetale sulla variazione della composizione del microbiota intestinale in soggetti in eccesso ponderale.

► D.ssa Di Rosa, che tipo di studi avete incluso nella review?

Sono stati inclusi articoli originali, revisioni della letteratura e metanalisi presenti in letteratura e pubblicati fino a febbraio 2023. Abbiamo preso in considerazione studi su soggetti in eccesso ponderale che prevedevano un quantitativo di proteine superiore al 20% dell'energia totale o maggiore di 1,3 g/kg di peso corporeo al giorno. Sono stati esclusi studi su soggetti normopeso o articoli non ancora pubblicati o pubblicati in lingue diverse dall'inglese o studi in cui il quantitativo di proteine somministrato non era indicato.

► D.ssa Di Francesco, quali risultati sono emersi?

I risultati ottenuti hanno evidenziato che un aumentato apporto delle proteine di origine animale comporta un incremento di batteri quali *Bilophila*, *Bacteroides fragilis* e *vulgatus* e una diminuzione delle specie antinfiammatorie quali *Roseburia* ed *Eubacterium rectale*. Inoltre l'associazione delle proteine di origine animale ad un alto consumo di lipidi e ad un basso consumo di fibra, tipico della Western diet, si è visto essere associato ad un aumento di *Fusobacterium* e delle popolazioni ad **attività pro-infiammatoria**. Al contrario, un consumo di proteine di

origine vegetale promuove l'aumento di specie produttrici di **butirrato**, un acido grasso a catena corta fondamentale nel mantenimento dell'integrità della barriera intestinale. Si è visto, infatti, come pattern alimentari ricchi di proteine di origine vegetale, fibra e grassi insaturi come **le diete mediterranea, vegetariana e vegana**, determinino un aumento delle popolazioni batteriche quali *Prevotella*, *Roseburia*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacteri*, *Anaerostipes*, *Bacteroidetes* e *Bacteroides thetaiotaomicron* e una riduzione dei *Firmicutes* e del *Bacteroides fragilis*, un batterio pro-infiammatorio, generalmente aumentati nei soggetti con obesità.

► D.ssa Khazrai, quali conclusioni e implicazioni se ne possono trarre?

Dalla revisione della letteratura effettuata è emerso che non è importante solo la quantità delle proteine giornaliere assunte ma anche la loro fonte, distinguendole tra animali e vegetali. Inoltre, anche il pattern alimentare gioca un ruolo preponderante. Per esempio, un'alta aderenza alla **dieta mediterranea**, ricca in carboidrati a basso indice glicemico, proteine vegetali, frutta e verdura, con una quota adeguata di grassi, specialmente monoinsaturi, contenuti nell'olio extravergine di oliva e poche proteine di origine animale, determina una **maggiore diversità microbica e un aumento delle specie batteriche anti-infiammatorie**. Il pattern alimentare di tipo mediterraneo, infatti, contribuisce a modulare positivamente le interazioni tra microbiota e ospite determinando non solo una migliore gestione del peso corporeo ma anche la riduzione dell'infiammazione di basso grado tipica dell'obesità e una maggiore prevenzione delle malattie croniche.

Fonte: *Nutrients* 2023, 15(12), 2675



Sindrome premestruale: un aiuto dalla nutraceutica

I nutraceutici hanno un ottimo profilo di sicurezza e sono in grado di alleviare i sintomi della **sindrome premestruale** (Pms) lieve, ma sono necessari ulteriori studi randomizzati controllati con casistiche adeguate per confermarne i reali benefici. Queste le conclusioni dell'intervento di **Lara Tiranini**, specialista in Ginecologia e Ostetricia presso il dipartimento di Scienze clinico-chirurgiche, diagnostiche e pediatriche dell'Università degli Studi di Pavia, al recente congresso nazionale della Società italiana di nutraceutica svoltosi a Bologna. Erbe medicinali come **iperico perforato**, **zafferano** e **curcuma** sono in grado di migliorare sintomi emotivo-comportamentali premestruali, il **gingko biloba** può alleviare la Pms mediante effetto antiossidante e antinfiammatorio, l'**agnocasto** riduce la mastodinia.

“La Pms è un insieme di sintomi fisici, emotivi e comportamentali che compaiono durante la **fase luteale** del ciclo mestruale e si risolvono all'arrivo della mestruazione”, sottolinea Tiranini. “La **prevalenza** è elevata, dal momento che interessa fino al 75% delle donne in età riproduttiva generando impatto sulla qualità di vita e sui costi economici per assenteismo lavorativo e ridotta produttività. L'**eziopatogenesi** è complessa, principalmente riconducibile a una variazione della soglia di vulnerabilità individuale agli steroidi sessuali estrogeni e progesterone. In particolare, il meccanismo patogenetico dei disturbi emotivo-comportamentali sembra essere un'alterata sensibilità del **sistema inibitorio centrale Gabaergico all'allopregnanolone**, un metabolita neuroattivo del progesterone. Anche la riduzione del tono dei **sistemi neurotrasmettitoriali opioidergico e serotoninergico** contribuisce alla genesi della sintomatologia. Studi recenti



hanno indagato l'effetto di **varianti genetiche ed epigenetiche**, oltre al possibile contributo centrale dell'**infiammazione**. In tale contesto, il trattamento delle **forme moderato/severe** richiede la modulazione del sistema serotoninergico o l'inibizione dell'asse riproduttivo ipotalamo-ipofisi-ovaio, mentre nuove prospettive terapeutiche studiano l'impiego di farmaci modulatori del sistema Gabaergico e dei meccanismi di neuro-infiammazione”.

L'approccio terapeutico, secondo Tiranini, è diversificato e, talora, sintomatico: nelle forme più lievi si consiglia esercizio fisico, modificazione della dieta con riduzione di alcol, caffeina e zuccheri semplici e supplementazione nutraceutica con micronutrienti ed erbe medicinali.

“In particolare - prosegue Tiranini - l'integrazione con **magnesio, calcio e vitamine del gruppo B**, che risultano carenti nelle donne con Pms, migliora i sintomi mediante meccanismi di neuromodulazione, mentre la supplementazione con **zinco** può ridurre lo stress ossidativo e l'infiammazione. Erbe medicinali come **iperico perforato, zafferano e curcuma** hanno effetti modulatori sui sistemi neurotrasmettitoriali serotoninergico, dopaminergico, noradrenergico. Pertanto possono migliorare i sintomi emotivo-comportamentali premestruali. Il **gingko biloba**, composto da flavonoidi e terpeni può ridurre la Pms attraverso un effetto antiossidante e antinfiammatorio. Infine, sintomi fisici come la mastodinia possono essere alleviati dall'**agnocasto** per le sue proprietà dopaminergiche che modulano i livelli di prolattina. La supplementazione nutraceutica, dunque, risulta sicura e in grado di alleviare i sintomi della Pms lieve anche se sono necessari ulteriori studi randomizzati controllati per valutarne l'uso più appropriato”.

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

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

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