

# M.D.

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

Anno XXVIII, numero 8 - 2021

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: Dario Passoni - ISSN 1123 8631

## IN QUESTO NUMERO

### PROSPETTIVE 6

**Pnrr: assistenza ai cronici e ai non autosufficienti, rischi e limiti**

### TRIBUNA 14

**J'accuse: la presunta crisi della Medicina di Famiglia**

### RICERCA 32

**Diagnosi precoce delle demenze in Medicina Generale**

### FARMACI 37

**Nuovi antivirali contro il Covid**



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



## Mario Baruchello

*Medico di medicina generale e Senior editor Rivista QQ*

**Mmg ad un bivio: comprimari o protagonisti del cambiamento?**



### M.D. Medicinae Doctor

Anno XXVIII numero 8 novembre-dicembre 2021

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

### Direttore Responsabile

Dario Passoni

### Comitato di Consulenza di M.D.

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

### Redazione

Patrizia Lattuada  
Anna Sgritto  
Livia Tonti  
Elisabetta Torretta

### Grafica e impaginazione

Rossana Magnelli

### Pubblicità

Teresa Premoli  
Sara Simone

### Passoni Editore s.r.l.

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

### Amministratore unico

Dario Passoni

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

Stampa: Tiber SpA - Brescia



RCP Ciproxin

# In questo numero

## ATTUALITÀ

■ <b>Prima pagina</b>	Mmg ad un bivio: comprimari o protagonisti del cambiamento? .....	5
■ <b>Prospettive</b>	Pnrr: assistenza ai cronici e ai non autosufficienti, rischi e limiti .....	6
■ <b>Riflettori</b>	Cure domiciliari in calo durante la pandemia .....	8
■ <b>Appunti</b>	L'evoluzione di una professione nelle mani di chi non la conosce .....	10
■ <b>Tribuna</b>	J'accuse: la presunta crisi della Medicina Generale .....	14
■ <b>Salute e ambiente</b>	Aiutiamo l'Enpam a fare la scelta giusta .....	16
■ <b>Formazione</b>	Health+, un percorso formativo riservato solo ai medici di famiglia .....	21
■ <b>Professione</b>	La PCR point of care: uno strumento utile nello studio del Mmg .....	22
■ <b>Indagini</b>	Ansia e depressione dei medici italiani .....	24

## AGGIORNAMENTI

■ <b>Cardiologia</b>	Valutazione e diagnosi del dolore toracico .....	26
■ <b>Farmacologia</b>	Acido bempedoico e alto rischio cardiovascolare .....	27
■ <b>Geriatria</b>	Livelli plasmatici di acido ippurico come marker per la fragilità? .....	28
■ <b>Prevenzione</b>	Rischio CV e renale associato al prediabete .....	29
■ <b>Psichiatria</b>	Presenza in carico del paziente con depressione .....	30
■ <b>Reumatologia</b>	Nuovo approccio di trattamento per l'algodistrofia .....	31

## CLINICA E TERAPIA

■ <b>Ricerca</b>	Diagnosi precoce delle demenze .....	32
■ <b>Quesiti clinici</b>	Lupus eritematoso sistemico .....	34
■ <b>Pratica medica</b>	Tachicardia ortostatica posturale .....	35
■ <b>Terapia</b>	Se la compliance è fragile .....	36
■ <b>Farmaci</b>	Nuovi antivirali contro il Covid .....	37
■ <b>Osservatorio</b>	2021: l'anno del back pain .....	38
■ <b>Rapporto medico-paziente</b>	Il senso delle parole in oncologia .....	42
■ <b>Rassegna da Nutrienti e Supplementi</b>	.....	43

# Mmg ad un bivio: comprimari o protagonisti del cambiamento?

La Medicina Generale dopo l'esperienza con la emergenza Covid-19 non sta pianificando nuovi modelli, nuovi contenuti, nuovi tipi di formazione, di certificazione, di riaccreditamento. Così in uno spazio lasciato vuoto di progettualità ha passato la mano all'iniziativa di altri professionisti".

A pensarla così **Mario Baruchello**, medico di medicina generale e senior editor della *Rivista QQ*.

"Alla vigilia di importanti riforme finanziate con i fondi del Pnrr - dichiara a *M.D. Medicinae Doctor* - in un momento di svolta epocale della sanità italiana, a quasi 30 anni di distanza dalla riforma sanitaria 502 del 1992, i medici di Distretto avanzano proposte rivoluzionarie con la "Carta di Matera per la sanità", gli infermieri prospettano la figura di un "Infermiere di Comunità - Case Manager", ma sono soprattutto i farmacisti che stanno occupando spazi professionali tipicamente medici con una inusitata accelerazione. Dapprima il farmacista si è trovato a creare migliaia di *Point of Care* e a fare il laboratorista (e tutti possono vedere le code per i tamponi ai gazebo), poi è diventato vaccinatore (contro il Covid-19 e non per la più semplice influenza) ed ora ha ampliato il *Doctor Office* ad attività cliniche importanti".

"In una Asl del Veneto - tiene a precisare Baruchello - è in atto una sperimentazione che coinvolge quasi il 50 % delle farmacie, e che prevede 'visite semplici' promettendo mirabolanti annullamenti delle code, riduzione dei ricorsi inappropriati ai Pronti Soccorsi ed applicazioni di telemedicina per i cittadini con un sospetto problema di salute relativi all'apparato cardiorespiratorio, o con sintomi non ben identificati come mal di gola o disturbi alle orecchie o ancora problematiche cutanee. Quando si verifica una carente risposta a bisogni sanitari vecchi o nuovi, la mancanza di progetti organizzativi che vedano la Medicina di Famiglia come protagonista e non solo comprimaria, affiorano vecchie idee per eliminare la Medicina Generale convenzionata e far transitare l'intero comparto alla dipendenza".

"C'è chi rispetto a tale prospettiva ha sottolineato gli enormi finanziamenti occorrenti alla statalizzazione, ma il vero problema è la natura epistemologica stessa della Medicina Generale patrimonio d'Europa. Uno dei suoi canoni fondativi è il rapporto di fiducia personale fra un paziente e un medico. Per capire l'importanza di tale fondamento basta soffermarsi per un attimo su quanto accade negli ospedali e nella specialistica dove il malato è costretto a subire un continuo cambiamento dei riferimenti sanitari".

"Il 14 settembre 2019 in Ministro Giorgetti si è permesso di affermare che " (...) è vero che mancheranno 45.000 medici di base nei prossimi 5 anni. Ma chi va più dal medico di base ?...". Invece tutti i giorni milioni di cittadini accedono presso i nostri studi, cercando di ricomporre una relazione terapeutica che le norme anti Covid hanno logorato. Questo accade mentre la nostra area professionale è in profonda crisi: centinaia di medici vanno anticipatamente via dalla professione per gli effetti devastanti della sindrome da stress post traumatico da pandemia e soprattutto per un contesto operativo che li ha di fatto trasformati in medici di Sanità Pubblica, senza onori e privi di tutela legale. La conferma di tale realtà viene dalle giovani generazioni che non scelgono la scuola di specialità lasciando privi di assistenza non solo paesini di montagna o di isolata campagna, ma interi quartieri di operose città. Non ci possiamo più esimere, partendo da tali riflessioni, a sviluppare queste tematiche così da poter dare risposte appropriate per la nascita di una nuova Medicina Generale italiana".

"La nostra professione - conclude Baruchello - deve affrontare senza più alcun indugio: la riforma degli studi universitari e della Scuola di Formazione Specifica, la necessità di una vera formazione permanente riqualificante, un nuovo rapporto con il Ssn, la libera professione (unica area medica senza questa opportunità) e gli investimenti pubblici e privati nel settore, la tecnologia al servizio dei cittadini e dei generalisti, algoritmi e Big / small data, i rapporti interprofessionali: una collaborazione necessaria fra continuità delle cure e sicurezza del paziente, i programmi nazionali di Audit clinico".



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

# Pnrr: assistenza ai cronici e ai non autosufficienti, rischi e limiti

Gli stanziamenti previsti dal Pnrr sembrano suggerire che la tecnologia possa contribuire in modo significativo alla cura delle persone con polipatologie croniche e non autosufficienza. Ma, probabilmente, il presumibile declino della pandemia riporterà in primo piano il tradizionale contatto medico-paziente domiciliare che ha un valore aggiunto sul piano relazionale, clinico e psicologico analogo alla differenza qualitativa tra DAD e didattica in presenza

**P**er quanto riguarda l'assistenza domiciliare e la telemedicina gli stanziamenti previsti dal Pnrr sembrano suggerire che la tecnologia possa contribuire in modo significativo alla cura delle persone con polipatologie croniche e non auto-sufficienza. Più che un generico intervento di assistenza domiciliare servirebbe un piano specifico di sostegno alla non autosufficienza come esplicitamente richiesto da più parti. Per l'assistenza domiciliare bastano periodici accessi del medico di medicina generale (Mmg) in ADP e un'ADI prevalentemente infermieristica, per controlli periodici di parametri clinici, aderenza ed educazione terapeutica, medicazioni/prelievi etc. mentre saranno pochi coloro che usufruiranno di una telemedicina di non agevole utilizzo. In realtà questa fetta di popolazione anziana ha soprattutto bisogno di assistenza sociale, di interventi *ad personam* per l'accudimento e il soddisfacimento dei bisogni primari della vita, ovvero di badanti e supporto ai *caregiver* familiari. Il rapporto tra pazienti di ADI e ADP è di 1 a 9 circa, nel senso che la stragrande maggioranza dei pazienti polipatologici, fragili, più o meno autosufficienti, è seguito dalla ba-

dante e/o con il supporto della famiglia e non ha bisogno di altri interventi sanitari, se di sporadica assistenza infermieristica e/o del Mmg (1-2 accessi al mese). Quasi tutti necessitano di assistenza continuativa *ad personam* durante le 24 ore, che si può garantire con la migliore tecnologia, poco attinente ai veri bisogni socio-assistenziali di una fetta di popolazione (2-3% circa) composta da persone spesso sole e/o in precarie condizioni economiche.

## ► L'assistenza sociosanitaria

L'ADI prevede assistenza domiciliare del Mmg e di altro operatore sanitario per bisogni clinico-sanitari complessi, ovvero infermiere, fisioterapista, specialista etc... L'assistenza sociosanitaria significa prima di tutto accudimento, compagnia per le persone sole, soddisfacimento di bisogni primari, relazioni di cura, stimolazione cognitiva etc. A questo proposito nel documento sull'attuazione del Pnrr prodotto da un gruppo di economisti sanitari si propone "l'istituzionalizzazione dell'assistenza erogata dalle badanti (e dai *care giver*), prevedendo una adeguata e qualificata formazione e l'istituzione di una specifica procedura di accredita-

mento" per incentivarne la professionalizzazione e l'inserimento in cooperative o società di servizi. Nel Pnrr mancano riferimenti alla parte sociale, essenziale per i cronici e per sostenere la famiglia, come ad esempio un programma per la non autosufficienza. Non sarà però la tecnologia della telemedicina a vicariare i bisogni relazionali e di supporto *ad personam*.

## ► La prossimità

Rispetto alla prima versione del Piano vi è stato un significativo spostamento delle risorse dalle Case di Comunità (CdC) all'assistenza domiciliare che spiega il dimezzamento delle strutture fisiche, passate da 2.564 a 1.280, con il raddoppio della popolazione afferente. Assieme alle CdC le Centrali Operative Territoriali (COT) previste ogni 100mila abitanti costituiscono un distanziamento rispetto alla dimensione di prossimità, spesso evocata e promossa a parole, ma meno nei fatti. L'assistenza domiciliare è supportata dalle strutture fisiche in cui si realizza l'integrazione tra i professionisti dell'assistenza sanitaria e quelli del settore sociosanitario che supportano anche il necessario coordinamento per l'e-

rogazione dei servizi in sinergia con le amministrazioni locali.

► **La dimensione virtuale del COT**

La dimensione virtuale del COT non può sostituire in toto quella dell'incontro e dello scambio di informazioni ed esperienza in presenza all'interno della struttura a livello locale. Ne è una dimostrazione l'esperienza delle Case della Salute emiliano-romagnole grazie alle quali è stata registrata una significativa riduzione delle ospedalizzazioni per condizioni sensibili al trattamento ambulatoriale come diabete, scom-

penso cardiaco, broncopneumopatia cronica ostruttiva, polmonite batterica (-2,4%) grazie all'incremento degli episodi di assistenza domiciliare (+9,5%) "perché nei territori serviti dalle Case della comunità si è intensificata nel tempo (+5,5%) l'assistenza domiciliare al paziente, sia infermieristica che medica" (Agenas, Monitor 45/2021, p. 24). A riprova che la Casa di Comunità, a patto che abbia uno stretto legame sociale con il proprio territorio, è un volano per tutte le forme di assistenza extra-ospedaliera. Infine l'incentivazione della telemedicina viene spesso associata all'assi-

stenza domiciliare. Tuttavia le altre forme di telemedicina, come il teleconsulto specialistico, sono altrettanto valide a livello ambulatoriale e nell'ordinaria attività clinica. Anche perché il presumibile declino della pandemia riporterà in primo piano il tradizionale contatto medico-paziente domiciliare che ha un valore aggiunto sul piano relazionale, clinico e psicologico analogo alla differenza qualitativa tra DAD e didattica in presenza.

- *Articolo tratto da Guida alla Riforma del Servizio Sanitario in Lombardia e al Pnrr. Opportunità e rischi per il futuro dell'assistenza primaria*

**Opportunità e limiti per il futuro dell'assistenza primaria**

*Il libro, da cui è tratto questo articolo, offre una panoramica sulle opportunità offerte dalla revisione della Legge Regionale N.23/2015 della Lombardia in relazione alle innovazioni previste dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza o Pnrr per il rilancio della medicina del territorio. Il testo parte dall'analisi degli esiti della riforma lombarda del 2015, con particolare riferimento alla Presa in Carico della fragilità e cronicità e alla gestione della pandemia da Covid-19, per prospettare i possibili sviluppi a livello di assistenza primaria. Entro la fine del 2021 infatti dovrà terminare*

*l'iter legislativo e regolamentare dei due provvedimenti destinati a segnare una cesura a livello nazionale con ricadute a livello regionale: da un lato la messa in opera del Pnrr e, dall'altro, la revisione della legge 23 del 2015 arrivata al termine del periodo di sperimentazione a fine 2020.*

*Le due iniziative vanno nella stessa direzione e possono inaugurare un ciclo virtuoso per la sinergia tra interventi istituzionali centrali e concrete realizzazioni periferiche, nel segno del rafforzamento del network di strutture sanitarie territoriali in alcune regioni o per colmare un deficit organizzativo e di governance come in Lombardia. La misura 6 del Pnrr prevede interventi per lo sviluppo delle reti di assistenza domiciliare, della telemedicina e di strutture come gli Ospedali e le case della comunità dell'assistenza primaria. Dopo anni di politiche che hanno privilegiato le cure ospedaliere*



*il Pnrr promette di invertire tale tendenza a livello regionale, anche per compensare le carenze emerse nella gestione della pandemia da Covid-19 e della presa in carico della cronicità e fragilità.*

*Il testo si compone di dieci capitoli, suddivisi in due parti, e un'appendice; nella prima parte si analizza la situazione attuale dell'assistenza primaria in Lombardia, mentre nella seconda si tratteggiano i possibili sviluppi alla luce delle novità previste nel Pnrr. Il primo capitolo espone alcune coordinate teorico-pratiche delle politiche pubbli-*

*che e alla loro valutazione secondo la teoria del cambiamento e l'analisi theory-oriented. Il secondo capitolo è dedicato alla riforma Maroni e all'impatto del quasi mercato a livello di cure primarie; i successivi sono dedicati alla riforma della cronicità e sulla gestione dell'emergenza Covid-19, con il confronto tra risposta organizzativa ospedaliera e territoriale. La prima parte termina con il capitolo sul bilancio e sulle prospettive della legge 23, alla luce delle DGR che delineano la sua evoluzione normativa nei prossimi mesi. Nella seconda parte viene proposta una panoramica dell'organizzazione territoriale dell'assistenza primaria in Italia; gli ultimi due capitoli espongono le novità introdotte dal Pnrr, per quanto riguarda l'assistenza territoriale, con un commento e una lettura critica finale.*

*Pagine 208, versione cartacea su Amazon € 9,59  
versione ebook sugli altri store € 4,99*

# Cure domiciliari in calo durante la pandemia

L'emergenza sanitaria ha mandato in tilt la rete dei servizi territoriali e le cure domiciliari non hanno fatto eccezione. Attualmente i cronici over-65 assistiti al proprio domicilio sono 385mila ne mancano all'appello almeno 1 milione. A sottolinearlo è l'indagine "Long-term care in Italia: verso una rinascita?" presentata nel corso della sesta edizione degli Stati Generali dell'assistenza a lungo termine

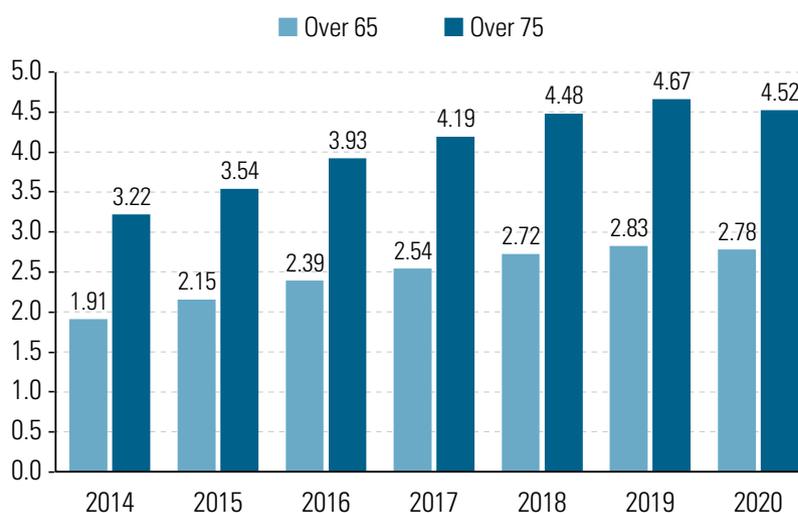
Con la pandemia c'è stata una battuta d'arresto delle cure domiciliari dopo un trend di crescita positivo registrato nel quinquennio pre-Covid. A farne le spese sono coloro che più di altri necessitano di cure domiciliari: gli anziani fragili, che hanno bisogno di cure e monitoraggio continui a causa della presenza di patologie croniche concomitanti, la cosiddetta multimorbilità, specie se accompagnata da disabilità, non autosufficienza ed esclusione sociale.

Se tra il 2014 e il 2019 gli over-65 assistiti a domicilio sono passati da poco più di 250mila a oltre 390mila (in media un aumento di 25mila unità all'anno), pari al 2,83% dei quasi 14 milioni di anziani residenti in Italia<sup>1</sup>, nel 2020 questo trend ha cominciato a decrescere, attestandosi a poco più di 385mila unità, ovvero il 2,7% degli over-65 e il 4,5% degli over-75, con Regioni in grado di garantire cure domiciliari a più del 3,5% degli anziani e altre che stentano a raggiungere tassi di copertura dell'1% (figura 1). Complessivamente, siamo a meno di

un terzo da quel 10% fissato dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (Pnrr) per adeguarci, entro il 2026, alle buone prassi europee, che vedono punte fino al 13% in Germania (percentuale che arriva al 29% per gli ultra-ottantenni), e i Paesi del Nord Europa dove addirittura 1 over-80 su 3 è assistito in ADI. Non va meglio per le cure residenziali (RSA), che garantiscono la continuità della presa in carico dei pazienti non

autosufficienti, di cui beneficiano poco più di 2 anziani su 100. Inoltre l'offerta di cure domiciliari, in particolare relative all'Assistenza Domiciliare Integrata, varia estremamente tra le Regioni e Province Autonome italiane, con divari relativi dell'ordine di 10 volte. Le Regioni che nel 2020 hanno riportato un più alto tasso di anziani assistiti in ADI sono Abruzzo (4,35% degli over 65 e 7,03% degli over 75), Sicilia (3,97% e 6,56%), Vene-

**FIGURA 1**  
Percentuale di anziani assistiti in ADI. Serie storica 2014-2020



Fonte: Ministero della Salute (2021). Elaborazione di Italia Longeva

1. Istat, *Le condizioni di salute della popolazione anziana in Italia, anno 2019*. Pubblicato il 14/07/21

to (3,80% e 6,20%), Basilicata (3,70% e 6,14%) e Emilia Romagna (3,59% e 5,79%). I tassi di copertura più bassi sono stati invece riportati da Provincia Autonoma di Bolzano (0,47% tra gli over 65 e 0,71% tra gli over 75), Valle D'Aosta (0,47% e 0,73%), Calabria (1,01% e 0,73%), Puglia (1,85% e 3,10%) e Lazio (2,19% e 3,72%).

### ► L'indagine

A scattare questa fotografia è l'indagine "Long-term care in Italia: verso una rinascita?", curata per Italia Longeva da **Davide Vetrano**, ricercatore al Karolinska Institutet di Stoccolma, in collaborazione con la Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute. La ricerca è stata presentata nel corso della sesta edizione degli Stati Generali dell'assistenza a lungo termine - "Long-Term Care SIX", l'appuntamento annuale di Italia Longeva che riunisce tutti gli attori che, ai vari livelli, si occupano di programmare e gestire l'assistenza agli anziani.

### ► Uno scenario stravolto

Le vicissitudini degli ultimi due anni hanno stravolto lo scenario della *long-term care* in Italia, da un lato generando una fortissima crisi del sistema, che talvolta è andato incontro ad una implosione, dall'altro promuovendo un'accelerazione nello sviluppo e implementazione di numerose iniziative che hanno contribuito a snellire i processi e a renderli più efficienti. Secondo Italia Longeva è da queste iniziative che bisogna ripartire, mettendole a sistema e investendo in nuove tecnologie, sfruttando l'ondata di

cospici investimenti che sta interessando questo settore della salute pubblica.

"Gli anziani fragili sono doppiamente vittime della pandemia, che ha fermato anche quella timida ma in risalita tendenza che vedeva la *long-term care* del nostro Paese in progressiva espansione, sebbene lontana dal soddisfare i reali bisogni di assistenza della popolazione anziana, e con notevoli divari regionali - afferma **Roberto Bernabei**, Presidente di Italia Longeva. Oggi abbiamo l'occasione per dare una spinta a quel processo di modernizzazione dell'assistenza territoriale atteso da tempo, ma la disponibilità di risorse da sola non basta per gestire in maniera efficace la multimorbilità dell'anziano moderno e il passaggio dalla fragilità alla disabilità. È tempo di uniformare il sistema ispirandosi ai migliori *standard* di valutazione del bisogno per permettere il migliore *management* clinico assistito dalla più moderna tecnologia. Peggio di questa crisi, come ha sottolineato Papa Francesco, c'è solo il rischio di sprecarla, noi questo rischio eticamente e professionalmente non possiamo assolutamente correrlo".

A tale riguardo va sottolineato che gli obiettivi della Missione 6 sono il potenziamento del Ssn, allineando i servizi ai bisogni delle comunità e dei pazienti; il rafforzamento delle strutture e dei servizi sanitari di prossimità e i servizi domiciliari; il superamento della frammentazione e della mancanza di omogeneità dei servizi sanitari offerti sul territorio; lo sviluppo di soluzioni di telemedicina avanzate a sostegno dell'assistenza domiciliare.

### ► Le Case della Comunità

Accanto ai due pilastri della *long-term care*, ADI e RSA, il Pnrr prevede l'introduzione delle Case di Comunità, collegate a presidi periferici secondo il modello *Hub & Spoke*, e degli Ospedali di Comunità quali presidi intermedi tra l'assistenza a domicilio e quella in ospedale. Per realizzare un sistema di cure facilmente accessibile ed evitare che il paziente 'si perda' durante i molteplici contatti con i diversi snodi della rete territoriale, sarà necessario snellire i processi e renderli più efficienti, e integrare gli interventi sociosanitari in risposta ai bisogni sociali, oltre che clinici, dell'anziano fragile.

"Definire con esattezza chi fa cosa, come lo fa e con quali strumenti - continua il Prof. Bernabei - sarà il banco di prova per la costruzione della *long-term care* del terzo millennio, in risposta ai bisogni di salute di una popolazione sempre più anziana, e al passo con le innovazioni tecnologiche, dalla telemedicina ai dispositivi *wearable* per il monitoraggio dei parametri vitali del paziente, che consentono di gestire quotidianamente a distanza, in modo efficace e tempestivo, e con costi contenuti, il percorso di cura di un gran numero di anziani".

"Qualsiasi dotazione di risorse rischia di rivelarsi un'occasione persa - ribadisce il presidente di Italia Longeva - se si pensa di riorganizzare la medicina del territorio senza dotarla di queste tecnologie e senza investire sulla formazione del personale coinvolto".



Attraverso il presente QR-Code è possibile scaricare con tablet/smartphone il PDF dell'indagine di Italia Longeva

# L'evoluzione di una professione nelle mani di chi non la conosce

È questo il vero paradosso che connota l'impianto della riforma della Medicina Generale declinata dal Pnrr che, di fatto, marginalizza il nostro lavoro, incasellandolo all'interno di forme di gestione da pubblica dipendenza che non hanno mai caratterizzato il ruolo storicamente svolto, in Italia, dalla Medicina di Famiglia

Luciano Tarquini - *Medico di medicina generale, Roma*

Il principale problema della riforma della Medicina Generale - che sembra inevitabile dopo le carenze attribuiteci in modo più o meno diretto durante questa pandemia da Covid - è il fatto che coloro che vogliono o debbono mettere mano al cambiamento di questa professione non la conoscono e non la stimano. Non la conoscono perché non la stimano e non la stimano perché non la conoscono.

Il lavoro di noi medici di medicina generale (Mmg), ma potremmo unire alla nostra categoria professionale anche i pediatri di libera scelta (Pls), escludendo però il resto della medicina del territorio, cioè la Specialistica ambulatoriale e la Guardia medica, lo conosce solo chi lo esercita quotidianamente e chi ogni giorno lo utilizza con fiducia. A parte noi medici (Mmg e Pls), sono infatti ben consci del nostro ruolo e del nostro lavoro i nostri pazienti. In altre parole, ci possono stimare, o eventualmente disstimare, e lo fanno a ragion veduta, solo coloro che frequentano quotidianamente i nostri studi, cioè una ampia categoria di persone spesso, ma non sempre, di reddito medio basso che in un modo o in un altro si rivolgono a noi tutti i giorni.

## ► La contraddizione

Paradossalmente proprio i giornalisti, i politici, i professori universitari e i dirigenti a vario titolo della pubblica amministrazione, che sembrerebbero essere le voci più qualificate e titolate per tracciare la riforma della nostra professione, proprio costoro, non hanno neanche lontanamente idea della enormità e della qualità del lavoro da noi svolto, non conoscono e non stimano una professione che però vorrebbero incasellare dentro degli schemi del tutto sconnessi con la reale domanda assistenziale e di salute a cui risponde la Medicina Generale. È dunque ben comprensibile, leggendo la bozza della Conferenza Stato-Regioni, (*Modelli e standard per lo sviluppo della assistenza territoriale nel Servizio Sanitario Nazionale*) la percezione contemporanea di una certa pretesa di gestire tutti i bisogni di salute dei cittadini, associata a una astratta gabbia ideologica che vuole marginalizzare il nostro lavoro, incasellandoli di fatto all'interno di forme di gestione da pubblica dipendenza che non hanno mai fatto parte del ruolo storicamente svolto dalla Medicina di Famiglia.

## ► Il rapporto di fiducia

Se vogliamo parlare con senso di responsabilità verso i cittadini, non solo guardando alla eventuale comoda prospettiva di Mmg dipendenti del Sistema Sanitario Nazionale o regionale che sia, dobbiamo prendere in considerazione come e quanto potrà incidere sulla salute degli italiani la progressiva marginalizzazione, fino alla definitiva eliminazione, del rapporto fiduciario medico-paziente dai futuri contratti. Colmare questo vuoto di conoscenza circa il lavoro da noi quotidianamente svolto è la vera questione. Probabilmente i nostri rappresentanti sindacali non solo non sono riusciti a riempire di significato questo vuoto, ma ne sono in buona parte anche responsabili. Diventa quindi sempre più impellente far comprendere le pesanti conseguenze, per la salute dei cittadini e per il funzionamento dell'intero Ssn, dell'abolizione del rapporto fiduciario medico paziente. Dovremmo impegnarci a porre rimedio a questo *deficit* e a smantellare un vero e proprio pregiudizio che connota la percezione che i decisori della "Cosa Pubblica" hanno della nostra professione, sempre che ci sia ancora del tempo e qualcuno disposto ad ascoltarci.

# J'accuse: la presunta crisi della Medicina Generale

Prendo a prestito il titolo dell'editoriale scritto da Émile Zola con cui denuncia i nemici "della verità e della giustizia" per denunciare a mia volta la campagna, montata ad arte nel nostro Paese, falsamente ed aggressivamente denigratoria, sulla Medicina Generale e su chi la esercita

**Alessandro Chiari**

*Segretario Regionale Fismu Emilia Romagna  
Segretario del CSPS (Centro Studi Progettazione Sanitaria)*

**L'**ambulatorio della Medicina Generale (MG), anche prima della Pandemia di Covid, è, da sempre, stato un luogo difficile da gestire per le complessità che afferivano dal territorio, sia dal punto di vista clinico sia organizzativo. In verità tutto il territorio si deve leggere come un insieme di complessità cliniche e sociosanitarie che si intrecciano in maniera drammatica e confusionale e che il medico di medicina generale deve gestire e possibilmente risolvere. La campagna denigratoria, verso chi esercita tale professione, nasce dalla formulazione che, durante la pandemia, il Mmg non sia stato all'altezza della situazione e quindi, tutto il territorio, sia stato deficitario e

poco efficace. In realtà se analizzassimo correttamente i fatti, senza demagogie e cattivi intenti, il territorio ha retto benissimo la tempesta perfetta, malgrado ci sia stata una conduzione catastrofica della crisi da parte della politica. Moltissime valutazioni errate sono nate proprio dal Ministero e dalle distorte stime delle Regioni. La competenza dei professionisti nasce, giorno dopo giorno, dal loro lavoro quotidiano dall'imparare dagli errori (*trial by fire*), dall'esperienza, dalla scienza, che conoscono ed applicano nell'espletamento della loro professione, ed anche dalla cittadinanza che si affida a loro tramite un rapporto fiduciario biunivoco.

## ► Il "kaos" delle risposte assistenziali

Il peccato originale, oltre che nell'esiguo numero di professionisti formati dall'Università e dal corso post laurea della MG, sta nel non comprendere, per ignoranza o peggio per avversione, il reale paradigma della medicina detta di base con errate letture dei fenomeni e delle situazioni, anche statisticamente corrette, a causa

di quei sistemi di pesatura e valutazione nati in ambito ospedaliero e igienistico, che non sono applicabili al lavoro dei Mmg. Abbiamo a che fare con un sistema di analisi tarato male, che non tiene conto della complessità e delle criticità della materia assistenziale territoriale e che finisce per dare delle chiavi di lettura assolutamente inesatte e inservibili, molto pericolose per l'interpretazione a cascata che poi comportano.

I Mmg sono geneticamente determinati ad affrontare, risolvere e/o gestire la complessità in base all'esperienza, cimentandosi continuamente con una medicina basata sull'evidenza regolata, nel contempo, da principi scientifici e ben validate linee guida, che non devono lasciare spazi rischiosi ad improvvisazioni personali che possono diventare un'alternativa antiscientifica rischiosa per medico e paziente. La chiave di lettura del sistema aziendale/regionale si basa, invece, su teoriche interpretazioni lineari nei confronti del lavoro della MG. Quindi in base a questo postulato anche il medico, viene valutato su risposte lineari. Ma non esiste questo ordine lineare sul



territorio sia che ci riferiamo ai carichi di lavoro come alle prestazioni ed alle risposte del Mmg.

Le prestazioni territoriali originano risposte non lineari che generano un ambiente di richieste impazzite, che come molecole eccitate, si spostano in un ambiente caotico creando caos dal caos. Facendo un esempio fisico, potremmo pensare ad un sistema in cui co-esitano i differenti stati della materia, che si generano a caso in una sorta di impazzita campana di Andrews, in cui il punto di equilibrio dei tre stati (solido, liquido e gassoso) cambia continuamente in base alle sollecitazioni non lineari dell'ambiente. Particelle che improvvisamente accelerano, si frenano, deviano, si scontrano con altre come in un *flipper* impazzito. Questo è il caos di richieste e di risposte che, generandosi nell'ambiente dell'ambulatorio, chiedono comunque una risposta clinico sociale ed economica al medico di medicina generale.

La risposta lineare un'esiste, in realtà, perché richiederebbe un sistema che risponde linearmente ipotizzando un ordine che però non resiste al caos entropico assistenziale. Il paradigma è il *kaos* e la situazione lineare non è quindi applicabile ad un'entropia carica di criticità continua ed imprevedibile. In trent'anni di lavoro non so ancora che problema mi presenterà il paziente, anche abituale, quando varca la porta del mio studio. I sistemi isolati evolvono spontaneamente verso le configurazioni a entropia maggiore, che sono quelle con un grado minore di ordine. Non può comprendere la Medicina Generale chi non professa questo lavoro. Poi è anche drammaticamente vero che molti nostri rappresentanti di categoria hanno una

visione molto personalizzata della professione pensando più ai loro interessi piuttosto che a coloro che rappresentano, tanto che si crea un'immagine della Medicina Generale distopica ed inquietante, e, in ogni caso, non rivendicando quelle situazioni critiche in cui ci troviamo ad operare; basti pensare al carico di ulteriori compiti burocratici che ci sono stati scaricati addosso con la pandemia.

### ► Universi a parte

Ogni paziente è in realtà un universo a parte e richiederebbe rapporti e soluzioni personalizzate. Pensiamo al rapporto biunivoco, ma non lineare, tra medico e paziente, particolare ed unico per ogni relazione con il cittadino. Ad esempio, il caso dei *pazienti no vax* crea una serie di grosse turbative sul tale rapporto: diventa molto difficile cercare di applicare la scienza per curare una persona che nel suo ragionamento rifiuta, prioritariamente, quanto il medico prescrive e consiglia. Molti nostri Colleghi si trovano in difficoltà a trattare con questo tipo di convinzione paranoicale, per cui forse non si potrebbe ritenere del tutto sbagliato se il medico ricusasse questo tipo di paziente che si pone in una prospettiva di scontro con la formazione, la conoscenza e la professione medica. C'è anche una problematica generata dai *medici no vax*, ma non è il caso di affrontarla in tale sede per la sua complessità. Al di là dei provvedimenti disciplinari, ci dovremmo interrogare su come mai alcune teorie pervadano anche la nostra professione. Una faccenda che potremmo definire grottesca se non fosse tragica ed inquietante. Altrettanto paradossali sono alcune discussioni che alimentano l'attuale dibattito sul futuro della professione che di-

ventano di difficile lettura interpretativa per chi non lavora nella Medicina Generale.

### ► Mmg nel limbo

I medici, tutti, sono in attesa di risposte al momento lasciate nel limbo, come la definizione di atto medico, senza la quale si è allargato troppo il grandangolo della professione medica. In questo vuoto hanno trovato larghissimo spazio argomenti pretestuosi che pongono ai margini le questioni sostanziali, sia teoriche, sia organizzative, per una vera riforma della nostra Disciplina.

Prendiamo, per esempio, la controversia sulla dipendenza dei Mmg. Al riguardo si consolida sempre più la convinzione che essa sia nata dalla necessità di creare un terrore territoriale per impedire che il cittadino e gli stessi Mmg iniziassero a chiedere conto alla politica delle responsabilità, che questa ha avuto, nel periodo iniziale della pandemia.

Lo *tsunami* che la pandemia ha generato non ha però cambiato la percezione che i cittadini hanno dei medici di medicina generale, del loro ruolo all'interno del Ssn. I nostri assistiti credono ancora, varcando la soglia dei nostri studi, di essere in una sorta di *supermarket* assistenziale nel quale è possibile accedere liberamente agli scaffali chiedendo ed ottenendo ogni tipo di prestazione sanitaria. Siamo ancora ben lontani da quella coscienza assistenziale che dovremmo insegnare al cittadino e che quest'ultimo dovrebbe apprendere e saper utilizzare, gestito dal proprio medico. Il resto è *fumo negli occhi* per confondere la gente sulle qualità delle cure primarie su fantomatiche riforme che non hanno ancora un progetto.

# Aiutiamo l'Enpam a fare la scelta giusta

Appello all'Ente Nazionale di Previdenza ed Assistenza dei Medici e degli Odontoiatri da parte dall'Associazione Medici per l'Ambiente - ISDE Italia a disinvestire i propri investimenti dalle società legate alle fonti fossili e di sostenere le eccellenze italiane nel campo delle rinnovabili, per la transizione ecologica

ISDE Italia ha lanciato un appello al Consiglio di Amministrazione dell'Enpam affinché l'Ente ri-consideri interamente gli investimenti della struttura del "Portafoglio Strategico Italia" chiedendo a Eurizon (gruppo Intesa Sanpaolo), gestore finanziario di fiducia di Enpam, una riallocazione che porti al disinvestimento da tutti i combustibili fossili, nello specifico dalle società carbonifere (secondo la Global Coal Exit List) e dell'Oil&Gas, per l'intera catena di valore, e sostenga la transizione alle energie rinnovabili.

## ► Le motivazioni della richiesta

La transizione energetica è oggi una urgenza della massima importanza. Transizione energetica significa decarbonizzazione, cioè riduzione dei consumi, abbandono delle fonti fossili, e passaggio alle rinnovabili. Risultano ad oggi investiti col nome di "Portafoglio Strategico Italia", da parte di Enpam, 179 milioni di euro nella società Eni S.p.A. e 248 milioni in non meglio precisate "Electric Utilities" che potrebbero includere la produzione di energia derivante da carbone e gas. Il piano industriale di Eni è ancora oggi ritenuto da molti analisti ed osservatori, non in linea con le

richieste degli accordi di Parigi e responsabile di un rallentamento della transizione energetica del nostro paese<sup>1,2,3,4</sup>. Lo scorso mese di maggio il rapporto dell'Agenzia internazionale dell'energia (Lea) "Net zero by 2050" ha indicato come tappa fondamentale per raggiungere l'obiettivo decarbonizzazione la necessità di abbandonare già da ora qualsiasi nuovo investimento in combustibili fossili.

Lo scorso mese di agosto gli analisti di InfluenceMap<sup>5</sup> hanno dimostrato come anche Eurizon, gestore di fondi scelto da Enpam, compia ancora oggi investimenti non allineati con gli accordi della COP21 di Parigi. Durante la recente COP26 di Glasgow l'ONU ha

annunciato di aver raccolto ad oggi l'adesione di oltre 450 banche e fondi, rappresentanti il 40% dei capitali finanziari mondiali, ad impegnarsi seriamente e non per *greenwashing* ad adottare linee guida basate sulla scienza per raggiungere zero emissioni di carbonio. Anche Enpam, uno dei maggiori fondi pensione al mondo, potrebbe e dovrebbe fare la sua parte. Siamo convinti che la transizione energetica possa e debba avvenire grazie ad un *mix* di fonti rinnovabili. In diversi di questi settori l'industria italiana è *leader* mondiale (si veda ad esempio il solare termodinamico) e, se sostenuta, potrebbe avere uno sviluppo formidabile.

## Note

1. La "nuova Eni". La strategia del gruppo Eni fino al 2050. [https://www.greenpeace.org/static/planet4-italy/stateless/2020/05/85f676a0-ex\\_sum\\_la\\_strategia\\_del\\_gruppo\\_eni\\_fino\\_al\\_2050.pdf](https://www.greenpeace.org/static/planet4-italy/stateless/2020/05/85f676a0-ex_sum_la_strategia_del_gruppo_eni_fino_al_2050.pdf)
2. "Follow the green: la narrazione di Eni alla prova dei fatti" - <https://asud.net/follow-the-green-la-narrazione-di-eni-alla-prova-dei-fatti/>
3. <https://www.ilfattoquotidiano.it/2021/02/26/nel-piano-eni-zero-emissioni-entro-il-2050-greenpeace-investe-poco-in-rinnovabili-e-non-riduce-il-consumo-di-combustibili-fossili/6113611/>
4. <https://www.recommon.org/cop26-nuovo-studio-di-greenpeace-e-recommon-eni-si-conferma-la-peggiore-azienda-italiana-per-gas-serra-intesa-sanpaolo-continua-a-finanziare-la-criasi-climatica/>
5. <https://influencemap.org/report/Climate-Funds-Are-They-Paris-Aligned-3eb83347267949847084306dae01c7b0>

# Health+, un percorso formativo riservato solo ai medici di famiglia

A metterlo a punto Novartis, Mip Politecnico di Milano Graduate School of Business e un board scientifico di Mmg. La finalità è quella di consentire ai Mmg di accogliere e gestire le trasformazioni in corso inerenti alla medicina territoriale e, soprattutto, di esserne attori consapevoli e promotori del cambiamento

La medicina territoriale e di prossimità dovrà avere un ruolo centrale nella trasformazione e nel rafforzamento della sanità italiana, per favorire e sostenere questo cambiamento, Novartis, Mip Politecnico di Milano Graduate School of Business e un board scientifico di Mmg hanno messo a punto *Health+*, un innovativo percorso formativo riservato esclusivamente ai medici di medicina generale, che consentirà loro non solo di accogliere e gestire la trasformazione in corso, ma di farne attori consapevoli e promotori.

Sono 250 i Mmg che parteciperanno al corso di formazione, avviato a fine ottobre si concluderà ad aprile 2022. Si tratta di Mmg caratterizzati da una forte motivazione all'innovazione e un'apertura mentale al cambiamento, qualità tali da farne catalizzatori del cambiamento stesso in tutto il contesto della Medicina Generale.

Quattro i moduli in cui si svilupperà *Health+*: nuovo ecosistema salute (panoramica sugli scenari della 'nuova' sanità); *innovation* e change management (caratteristiche dei processi di innovazione e cambiamento per quanto riguarda il medico e la relazione medico-paziente); telemedicina e medicina digitale (le sfide e le opportunità

della rivoluzione digitale in medicina); *big data* e approccio *data driven* (contenuti di un approccio basato all'utilizzo dei *big data* al fine di diffondere una cultura orientata al dato e al suo valore). Per favorire la migliore contestualizzazione possibile di questi ultimi nel panorama della medicina di base, saranno coinvolti nelle sessioni anche *opinion leader*, rappresentanti delle associazioni di pazienti ed esperti di Novartis.

## ► Digitalizzazione e innovazione tecnologica

“L'emergenza Covid ha reso evidente che per vincere le grandi sfide per la salute è indispensabile ripensare i modelli sanitari assistenziali, riconsegnando alla medicina di territorio e di iniziativa un primato che negli anni era andato perduto - afferma **Gianluca Ansalone**, *Head of Public Affairs & Sustainability* di Novartis Italia - Da questa consapevolezza, condivisa da Governo nazionale, istituzioni locali e operatori del settore, discende l'esigenza di intervenire sull'organizzazione stessa della sanità e di sostenere l'evoluzione professionale dei medici di medicina generale, chiamati a responsabilità ancora maggiori rispetto al passato. Novartis, attivamente coinvolta in

questo processo, crede fermamente nel valore di iniziative come *Health+*, che promuovono lo sviluppo e la diffusione di soluzioni digitali avanzate, irrinunciabili per una medicina territoriale all'altezza delle esigenze attuali e future, capace di contribuire alla crescita del Paese”. “Il Politecnico di Milano è orgoglioso di essere al fianco di Novartis - aggiunge **Angela Tumino**, *Associate Dean for Corporate Education al Mip* - in questo progetto, specialmente in un momento storico come quello che stiamo vivendo. Siamo infatti felici di poter mettere il nostro *know-how* accademico e la nostra propensione per l'innovazione al servizio della medicina territoriale, e più in generale del sistema salute. Un ambito nel quale, come ci ha ricordato l'emergenza sanitaria che stiamo vivendo, la digitalizzazione e l'innovazione tecnologica diventano fondamentali per rispondere alle grandi sfide presenti e future”.



# La PCR point of care: uno strumento utile nello studio del Mmg

Grazie a una sperimentazione, avviata dalla Fimmg di Padova, che ha portato la tecnologia diagnostica nei nostri studi e nelle case dei pazienti fragili, ho potuto toccare con mano le potenzialità di molti dispositivi diagnostici. In particolare, riporto le mie considerazioni sulla misurazione della Proteina C Reattiva (PCR) in ambulatorio, strumento che ha cambiato l'approccio alla gestione delle problematiche acute e croniche nei nostri studi

**Enrico Peterle** - *Medico di medicina generale, Noale (VE)*

**D**urante la pandemia la limitazione dell'accesso alla rete ospedaliera e alla specialistica ambulatoriale, unitamente alla paura dei pazienti, ha reso difficoltoso l'accesso da parte dei cittadini ad alcune prestazioni diagnostiche. Ciò ha provocato dei veri e propri ritardi diagnostici e ha costretto i medici delle cure primarie a operare in un contesto clinico caratterizzato da una elevata incertezza.

Questa pressione ha determinato una accelerazione in alcuni contesti operativi come quello della Medicina Generale. Per far fronte a questa emergenza e al fine di dotare i medici di medicina generale della strumentazione necessaria ad affrontare anche l'aumento del numero dei pazienti cronici che avverrà nei prossimi anni, Fimmg Padova ha avviato una sperimentazione con l'obiettivo di portare la tecnologia diagnostica negli ambulatori dei medici di medicina generale e nelle case dei pazienti fragili.

Durante questa sperimentazione ho potuto toccare con mano le potenzialità di molti dispositivi diagnostici, la dotazione iniziale com-

prendeva due elettrocardiografi, Holter ECG, un apparecchio per il monitoraggio della pressione arteriosa nelle 24 ore e un dermatoscopio, successivamente sono arrivati anche un ecografo portatile, un laboratorio point of care e uno spirometro.

È stato interessante valutare l'impatto di alcuni di questi dispositivi nella pratica clinica, in particolare riporto le mie considerazioni sulla misurazione della Proteina C Reattiva (PCR) in ambulatorio in quanto è stato uno degli strumenti che ha cambiato l'approccio alla gestione delle problematiche acute e croniche nello studio del Mmg. Tale metodica è già ampiamente diffusa non solo a livello Europeo, ma anche nelle cure primarie Italiane in particolar modo tra i Pediatri di libera scelta che utilizzano già da anni questa metodica nei loro studi.

Andando al pratico la misurazione della *PCR point of care* richiede tre minuti e può essere effettuata durante la visita medica attraverso un prelievo di sangue capillare. Essa può essere effettuata dal medico durante la visita con il paziente in studio, solitamente dopo aver rac-

colto una anamnesi suggestiva per un problema infettivo e prima dell'esame obiettivo. Al termine della valutazione dell'obiettività il risultato sarà pronto per essere letto e contestualizzato con le informazioni che ci ha fornito la nostra visita. In casi particolari la misurazione può essere effettuata anche da prelievo venoso, tuttavia un grosso punto di forza di questa tipologia di esame è proprio la possibilità di essere effettuato senza incidere nelle tempistiche della visita. Avendo a disposizione il personale infermieristico, risulta comodo delegare ad esso l'esecuzione dell'esame, lasciando al medico solo la lettura e l'interpretazione del risultato.

## ► Identikit della proteina C-reattiva

La proteina C-reattiva è una proteina prodotta dal fegato, essa presenta una struttura pentamerica e normalmente nei soggetti sani i livelli di PCR si attestano su valori inferiori a 8 mg/L, anche se va considerato che tale limite tende ad aumentare lievemente con l'età.

È stata scoperta negli anni '30 del secolo scorso, nel siero di pazienti

affetti da polmonite e deve il suo nome proprio al fatto che essa reagiva con l'antigene polisaccaridico C di *Streptococcus Pneumoniae*.

Inizialmente si pensò che la PCR potesse essere una proteina patogenetica, poiché si erano osservati valori elevati anche in pazienti con altre malattie come il cancro e questa parentesi storica ci ricorda come la PCR sia un indicatore sensibile ma poco specifico. Infatti, innalzamenti del valore della PCR possono avvenire anche in corso di patologie neoplastiche, autoimmunitarie e infettive ed è importante tenere conto di questo aspetto nella valutazione e interpretazione dei risultati.

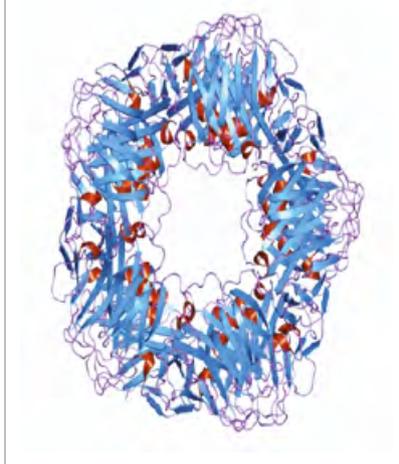
L'innalzamento dei valori ematici della PCR è conseguenza dell'aumento di interleuchina 6, che è prodotta principalmente dai macrofagi. La PCR opsonizzando, cioè rivestendo la superficie dei microbi e delle cellule morte o irrimediabilmente danneggiate, funge da complesso di attacco per le proteine del complemento e stimola ulteriormente la fagocitosi mediata dai macrofagi.

In merito all'interpretazione è utile conoscere che la PCR è una proteina di fase acuta che si eleva 4-8 ore dopo l'inizio di processi flogistici.

Un punto di forza della PCR è invece rappresentato dal suo elevato valore predittivo negativo, se i livelli non sono elevati è poco probabile che vi siano in corso dei processi flogistici.

La PCR è utile per guidare le nostre decisioni terapeutiche nel trattamento delle infezioni batteriche, il problema è come quel dato possa essere interpretato per suggerire se ci troviamo d'innanzi ad un quadro che merita una prescrizione antibiotica. Le linee guida

### Struttura proteica della PCR



NICE sulla polmonite avevano suggerito un utilizzo pratico di questo parametro nel trattamento delle patologie infettive:

- PCR <20 mg/L: non prescrivere in prima battuta antibiotici
- PCR = 20 e =100 mg/L: prescrivere un antibiotico raccomandando al paziente di assumerlo nei giorni successivi in caso di mancato miglioramento, oppure il giorno dopo in caso di peggioramento dei sintomi
- PCR >100 mg/L: prescrivere un antibiotico

Il dato quantitativo che ci fornisce la PCR deve essere comunque inserito nel contesto clinico e il singolo professionista non può esimersi dal considerare tale dato come una parte del proprio processo diagnostico e terapeutico.

Paradossalmente i risultati estremi sono quelli più semplici da interpretare infatti in caso di risultati molto elevati si sarà portati a pensare ad un processo flogistico acuto, molto probabilmente alimentato da un'infezione batterica. Nei casi in cui invece il test sia negativo, sarà poco probabile che il problema a noi presentato dal paziente sia determinato

da un processo flogistico.

La difficoltà aumenta nel caso di risultati intermedi dove invece è utile ripetere l'esame nelle giornate successive per monitorarne l'andamento e in caso di persistenza risultati intermedi e dove bisognerebbe pensare anche a problematiche autoimmunitarie e oncologiche.

### ► Una chance contro l'antibioticoresistenza

La PCR è utile anche per monitorare l'efficacia del trattamento antibiotico nelle infezioni batteriche e nelle patologie autoimmuni permette di individuare eventuali riattivazioni di malattia.

La combinazione delle diverse possibilità diagnostiche permette di gestire patologie addominali, renali, polmonari che precedentemente avrebbero richiesto l'invio in Pronto Soccorso per la conclusione del percorso diagnostico, e il ricovero per il monitoraggio della risposta alla terapia somministrata. Sempre rimanendo sul versante diagnostico, il ruolo della PCR è permetterci di individuare precocemente le patologie infiammatorie dei pazienti fragili, in cui nelle fasi precoci di malattia i segni e sintomi classici di malattia non sono rilevabili.

Tale metodica se introdotta su larga scala all'interno degli ambulatori dei medici di medicina generale potrebbe incidere anche sulla riduzione dell'antibiotico-resistenza. Infatti l'utilizzo di tale metodica di laboratorio è utile nel guidare la prescrizione antibiotica, migliorando l'appropriatezza prescrittiva e riducendo l'utilizzo di antibiotici in tutte le declinazioni della Medicina Generale (Ambulatoriale, a Domicilio, nelle Case di Riposo) e diffondendo nella popolazione la cultura dell'utilizzo appropriato dell'antibiotico.

# Ansia e depressione dei medici italiani

Uno studio conferma ancora una volta come i medici italiani siano stati in prima linea nella lotta al coronavirus e abbiano pagato un grande tributo che probabilmente avrà ripercussioni negli anni a venire

In una delle prime analisi transnazionali sul benessere mentale degli operatori sanitari durante la pandemia Covid-19 sono stati registrati alti livelli di ansia e depressione. Il dato significativo è che i medici del nostro Paese sono stati più colpiti durante le prime due ondate pandemiche rispetto agli operatori di altri Paesi.

Lo studio *"Anxiety and Depression among Medical Doctors in Catalonia, Italy, and the UK during the COVID-19 Pandemic"*, pubblicato su *Plos One*, ha misurato il benessere mentale dei medici di Catalogna, Italia e Regno Unito (n = 5.275) in due diversi momenti della pandemia: a giugno 2020 (verso la fine della prima ondata) e a novembre/dicembre 2020, cioè durante la seconda ondata, per comprendere in particolare la prevalenza di ansia e depressione, nonché i fattori di rischio associati. Lo studio è tra le prime analisi transnazionali sul benessere mentale durante la pandemia che coinvolge diverse figure professionali: medici di famiglia, specialisti ospedalieri e dei servizi socio-sanitari, specializzandi, liberi professionisti.

## ► Risultati

Dai dati raccolti (la tecnica di campionamento si è basata sulle mailing list istituzionali delle organizzazioni mediche) ed elaborati dai ricercatori è emerso che un medico italiano su quattro ha manifestato sintomi di ansia sia a giugno che a dicembre 2020. In Catalogna invece il 16% dei medici interpellati ha affermato di avere avuto sintomi di ansia e il 17% di depressione, mentre nel Regno Unito la per-

centuale è scesa al 12% di medici con sintomi di ansia e 14% con sintomi di depressione. Non è stata segnalata alcuna differenza nella prevalenza di ansia e depressione tra il primo e il secondo round dell'indagine, quindi non si può ignorare che le ripercussioni sulla salute mentale della pandemia possano essere persistenti.

In tutte le tre aree geografiche il rischio più elevato di sintomi si riscontra tra le donne, nei professionisti con età minore di 60 anni, in quelli che si sentono vulnerabili ed esposti al virus e in quelli in cattive condizioni di salute.

Dagli studiosi è stata individuata infatti una correlazione tra la percezione della sicurezza sul lavoro e la salute mentale: quasi la metà dei medici italiani, rispondendo alle domande dei ricercatori a giugno 2020, non era d'accordo con l'affermazione: "Il mio posto di lavoro mi fornisce i DPI necessari". A dicembre 2020 però la percentuale dei medici italiani che si lamentavano di non avere sufficienti dispositivi di protezione individuale è scesa al 30%. In generale nelle tre aree geografiche i medici che sostenevano di non sentirsi al sicuro, di sentirsi vulnerabili o troppo esposti al virus sul posto di lavoro, avevano tutti maggiori probabilità di manifestare sintomi di ansia e depressione. Questa probabilità è risultata più alta anche tra coloro che avevano uno stato di salute non ottimale, ossia sotto il 3 in una scala da 1 a 5, e tra coloro che avevano lavorato 50 ore o più nella settimana precedente.

Questi fattori di rischio associati forniscono alcune possibili ragioni per la variazione della prevalenza di ansia e de-

pressione tra i Paesi. Ad esempio, la percentuale di intervistati che segnalano la mancanza di DPI necessari e riferiscono di sentirsi vulnerabili ed esposti al lavoro sono più alte in Italia, dove anche i tassi di ansia e depressione sono più alti. I risultati sono coerenti con altri studi che hanno esaminato i tassi di ansia e depressione tra gli operatori sanitari durante la pandemia. In Italia, Rossi et al trovano che tra i 1.379 intervistati (31,4% medici, 77,2% donne) a marzo 2020, la prevalenza della depressione (PHQ-9 $\geq$ 15) e dell'ansia (GAD-7 $\geq$ 15) era del 24,7% e del 19,8%.

## ► Conclusioni

"La pandemia di Covi-19 è stata classificata come un evento traumatico, con gli operatori sanitari che hanno l'esposizione più diretta e più lunga a questa malattia. Il nostro studio contribuisce a monitorare il benessere mentale dei medici - scrivono gli autori e i risultati potrebbero essere generalizzabili ad altri contesti europei. Questo studio conferma ancora una volta come l'Italia sia stata in prima linea nella lotta al coronavirus e abbia pagato un grande tributo che probabilmente si farà sentire negli anni a venire".

P.L.

## BIBLIOGRAFIA

- Quintana-Domeque C et al. Anxiety and depression among medical doctors in Catalonia, Italy, and the UK during the COVID-19 pandemic. *PLoS One* 2021; 16(11): e0259213.
- Rossi R et al. Mental health outcomes among frontline and second-line health care workers during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic in Italy. *JAMA Netw Open* 2020; 3(5): e2010185.
- [www.gla.ac.uk](http://www.gla.ac.uk)

# AGGIORNAMENTI



## ■ **CARDIOLOGIA**

*Valutazione e diagnosi del dolore toracico*

## ■ **FARMACOLOGIA**

*Acido bempedoico e alto rischio cardiovascolare*

## ■ **GERIATRIA**

*Livelli plasmatici di acido ippurico come marker per la fragilità?*

## ■ **PREVENZIONE**

*Rischio CV e renale associato al prediabete*

## ■ **PSICHIATRIA**

*Prescrizione del paziente con depressione*

## ■ **REUMATOLOGIA**

*Nuovo approccio di trattamento per l'algodistrofia*

## ■ CARDIOLOGIA

### Valutazione e diagnosi del dolore toracico

**I**l dolore toracico è il sintomo principale riportato per un infarto od un evento cardiaco, tuttavia, ci sono momenti in cui gli episodi di dolore toracico non sono correlati ad un evento cardiaco. Su questa base l'American College of Cardiology e l'American Heart Association (AHA) hanno elaborato linee guida cliniche concentrandosi esclusivamente sulla valutazione e la diagnosi di pazienti adulti con dolore toracico.

Nello specifico forniscono raccomandazioni e algoritmi per condurre valutazioni iniziali, considerazioni generali per i test cardiaci, scelta del percorso giusto per i pazienti con dolore toracico acuto e per la valutazione dei pazienti con dolore toracico stabile.

Le innovative metodiche come la TC coronarica, la valutazione del "coronary artery calcium (CAC) scores", la risonanza magnetica cardiaca (RMC) sono state integrate e messe a confronto con le tecniche convenzionali, promuovendo una selezione della metodica di imaging corretta in base al contesto clinico ed al rischio CV del paziente.

Le linee guida presentano "un approccio basato sull'evidenza alla stratificazione del rischio e al workup diagnostico per la valutazione del dolore toracico", incorporando anche considerazioni costo-valore nei

test diagnostici e nel processo decisionale condiviso con i pazienti.

I punti salienti includono un focus su segni e sintomi e l'importanza della cura precoce per i sintomi acuti. "Il dolore toracico significa più del dolore toracico", è uno dei principali take-away delineati nel riepilogo esecutivo, insieme alla chiamata immediata ai servizi di emergenza-urgenza. "Questo approccio standard fornisce ai medici la guida per valutare meglio i pazienti con dolore toracico, identificare i pazienti che potrebbero avere un'emergenza cardiaca e quindi selezionare il test o il trattamento giusto per il paziente giusto", ha affermato Martha Gulati, prima firmataria del documento.

#### ► **Appropriatezza dei test**

Nelle LG si raccomanda l'uso di troponine cardiache ad alta sensibilità come standard preferito per stabilire una diagnosi di biomarcatori di IMA, consentendo un rilevamento e un'esclusione più accurati della lesione miocardica. Inoltre, i test diagnostici urgenti per sospetta malattia coronarica non sono necessari nei pazienti a basso rischio con dolore toracico acuto o stabile. Gli autori, osservano che "i pazienti con dolore toracico acuto o stabile che sono a rischio intermedio o da intermedio ad alto rischio di malattia coronarica ostruttiva, rispettivamente,

trarranno il massimo beneficio dall'imaging cardiaco e dai test".

"Mentre non esiste un 'miglior test' per ogni paziente, le LG enfatizzano i test che possono essere più appropriati, a seconda della situazione individuale, e quali non forniranno ulteriori informazioni; pertanto, questi test non dovrebbero essere fatti solo per il gusto di farli" - ha affermato Gulati. "I test appropriati dipendono anche dalla tecnologia e dai dispositivi di screening disponibili".

Tra tutti gli adulti che arrivano in PS con dolore toracico, solo circa il 5% avrà una sindrome coronarica acuta. Più della metà alla fine sarà diagnosticata con una ragione non cardiaca, tra cui cause respiratorie, muscolo-scheletriche, gastrointestinali, psicologiche e di altro tipo. Valutare la gravità e la causa del dolore toracico è fondamentale. Viene consigliato ai medici di utilizzare valutazioni del rischio standard per determinare se un paziente è a basso, intermedio o alto rischio di avere un evento cardiaco. Inoltre si evidenzia che le donne sono uniche quando presentano sintomi ACS. Il dolore toracico è il sintomo dominante e più frequente sia per gli uomini che per le donne, tuttavia, le donne possono avere maggiori probabilità di mostrare anche sintomi di accompagnamento come nausea e mancanza di respiro.

#### BIBLIOGRAFIA

- Gulati M et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021; Online ahead of print.

■ FARMACOLOGIA

## Acido bempedoico e alto rischio cardiovascolare

■ a cura di: **Pasquale De Luca**, con la collaborazione di **Antonio De Luca, Michele Carella, Vito Sollazzo, Angelo Benvenuto**

Dipartimento Internistico Multidisciplinare  
Ospedale "T. Masselli-Mascia" San Severo ASL Foggia

In occasione del Congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC) 2021 sono stati annunciati i dati iniziali del "Santorini", il primo studio osservazionale europeo che ha lo scopo di valutare la gestione dei pazienti cardiovascolari ad alto e altissimo rischio che richiedono una terapia ipolipemizzante dopo la pubblicazione delle linee guida ESC 2019 sulla gestione della dislipidemia. Le linee guida ESC 2019 sulla gestione delle dislipidemie hanno stabilito che, per i pazienti con rischio CV alto e molto alto, più bassi sono i livelli di C-LDL più si riduce il rischio di eventi CV. Il colesterolo LDL è infatti un importante fattore di rischio modificabile per la prevenzione di infarti, ictus e altri eventi CV che possono portare alla morte.

Una delle terapie che abbiamo a disposizione per ridurre il colesterolo è un farmaco chiamato acido bempedoico, un trattamento *first-in-class*, che riduce i valori del C-LDL e può essere associato ad altri trattamenti orali per abbassare ulteriormente i livelli. L'acido bempedoico è un nuovo ipolipe-

mizzante con un meccanismo d'azione complementare rispetto all'ezetimibe. L'associazione di acido bempedoico ed ezetimibe ha il vantaggio di ridurre significativamente i livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità senza aumentare il rischio di eventi avversi. Inoltre, dai risultati degli studi finora disponibili l'acido bempedoico

emerge come opzione terapeutica particolarmente rilevante per il trattamento dell'ipercolesterolemia in contesti clinici con aumentato rischio CV, quali il paziente con alterato metabolismo glucidico, l'anziano, il paziente con progressiva sindrome coronarica acuta, ed il paziente con ipercolesterolemia familiare. I risultati dello studio "Santorini" suggeriscono che il trattamento con acido bempedoico, in aggiunta alle statine alla massima dose tollerata, potrebbe portare a una riduzione assoluta del 3,3% del rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni rispetto alle sole statine.

L'obiettivo è quello di contribuire a ridurre il rischio CV per i pazienti a rischio alto e molto alto e, in definitiva, a ridurre l'impatto delle malattie cardiovascolari per i sistemi sanitari.

### BIBLIOGRAFIA

1. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GB, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018; 277: 195-203.
2. Colivicchi F, Di Fusco SA, Scicchitano P, et al. Updated clinical evidence and place in therapy of bempedoic acid for hypercholesterolemia: ANMCO position paper. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2021; 22(3): 162-171.
3. Engel BJ, Preusch K, Brown C, et al. Measurement of bempedoic acid and its keto metabolite in human plasma and urine using solid phase extraction and electrospray LC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2020; 1154: 122291.
4. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR Wisdom randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 1780-8.
5. Laufs U, Banach M, Mancini GB, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011662.
6. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *NEJM* 2019; 380: 1022-32.

## ■ GERIATRIA

### Livelli plasmatici di acido ippurico come marker per la fragilità?

Uno studio condotto dai ricercatori dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS ha messo in luce il ruolo dell'acido ippurico - metabolita di derivazione polifenolica - come indicatore della fragilità nell'anziano in base al consumo di frutta e verdura in una popolazione italiana.

L'obiettivo principale dello studio metabolico è stato quello di individuare se nel plasma umano fosse presente qualche metabolita che fosse in relazione con il fenotipo "fragile".

Lo studio, a partire dal 2012, ha valutato 433 persone di età compresa tra 76-78 anni, divisi equamente tra maschi e femmine e fragili e non fragili. Per ogni partecipante è stato prelevato un campione di sangue per svolgere indagini biochimiche, biologiche e per l'estrazione del DNA. Tramite un questionario somministrato da intervistatori formati sono state invece raccolte le informazioni riguardanti sesso, età, livello di scolarità e alcune abitudini alimentari e sociali dei partecipanti.

I risultati hanno evidenziato come la concentrazione, più o meno alta, nel sangue di acido ippurico, una molecola di derivazione alimentare, sia in grado di predire lo sviluppo della fragilità in una po-

polazione italiana anziana.

Attualmente, il procedimento per diagnosticare la fragilità di un individuo è particolarmente lungo dal punto di vista clinico. La fragilità, infatti, viene valutata secondo 33 indicatori, risultanti da test cognitivi, fisici e anamnesi clinica del soggetto. Anche se la fragilità è strettamente legata ai processi di invecchiamento umano, il grado con cui questa si manifesta varia notevolmente tra persone della stessa età. Per questa ragione identificare rapidamente persone anziane a rischio di fragilità prima che questa si manifesti è una importante necessità della tenuta del sistema sanitario.

#### ► Commenti degli autori

"L'associazione tra le abitudini alimentari e l'indice di fragilità - spiega **Laura Brunelli**, Coordinatrice della ricerca e Ricercatore dell'Unità di Bioindicatori Proteici e Metabolici dell'Istituto Mario Negri - è riconosciuta da tempo. È recente infatti la dimostrazione che la diminuzione dell'assunzione di polifenoli e, più in generale, la diminuzione dell'assunzione di frutta e verdura sia un evento sfavorevole nelle persone fragili. Nel nostro studio, attraverso l'utilizzo di tecnologie sofisticate, come la spettrometria di massa, abbiamo iden-

tificato l'acido ippurico come possibile indicatore oggettivo dell'assunzione di frutta e verdura".

"Il nostro studio - aggiunge **Roberta Pastorelli**, Capo dell'Unità di Bioindicatori Proteici e Metabolici - mostra che nelle persone fragili vi è una significativa riduzione dei livelli plasmatici di acido ippurico e che questi sono associati ad una diminuzione del consumo di frutta e verdura. Abbiamo inoltre osservato che, nell'arco di quattro anni, gli anziani che avevano alti livelli plasmatici di acido ippurico non sono divenuti fragili al monitoraggio del quarto anno".

La prospettiva futura è di arricchire questo risultato allargando lo studio ad altre popolazioni anziane italiane e andando a investigare se l'acido ippurico stesso possa essere un determinante biochimico e abbia un ruolo fisiologico nel contrastare l'insorgenza di questa sindrome geriatrica.

La ricerca è stata sviluppata all'interno della "mission" dell'Italian Institute For Planetary Health (IIPH), in collaborazione con la Fondazione Golgi Cenci e la Fondazione Mondino e finanziato dalla Fondazione Cariplo, con il bando "Research on Ageing diseases".

#### BIBLIOGRAFIA

- Brunelli L et al. Plasmatic hippuric acid as a hallmark of frailty in an Italian cohort: the mediation effect of fruit-vegetable intake. *J Gerontology: Biological Sciences* 2021; 12: 2081-89.
- [www.marionegri.it](http://www.marionegri.it)

■ PREVENZIONE

## Rischio CV e renale associato al prediabete

L'alterazione glicemica in assenza di diabete di tipo 2 - prediabete o ridotta tolleranza glucidica - è più comune rispetto al diabete; negli Stati Uniti colpisce più di un adulto su tre e un adolescente su cinque. Un interessante lavoro di Honigberg e coll. afferma che, sebbene le linee guida per il trattamento del prediabete si focalizzino sul controllo glicemico e la prevenzione della progressione a DM2, i pazienti possono andare incontro a eventi cardiovascolari e renali anche senza progressione a franco DM2, e questo dovrebbe essere fortemente tenuto in considerazione nella valutazione e nella prevenzione del rischio cardiovascolare.

Lo studio della UK Biobank ha esplorato gli esiti cardiovascolari e renali associati a normoglicemia, prediabete (criteri USA, HbA1c 39-47 mmol/mol) e diabete di tipo 2. Il DT2 e il prediabete erano entrambi associati in modo indipendente a un rischio significativamente aumentato di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD), malattia renale cronica (CKD), insufficienza cardiaca e mortalità per tutte le cause. Valori di HbA1c di 39-47 mmol/mol, rispetto a valori <39 mmol/mol, sono stati anche associati ad un aumento del rischio per le stesse patologie e di mortalità.

### ► Identificazione precoce e prevenzione

L'aumento del rischio di queste comorbidità e mortalità anche nella popolazione prediabetica suggerisce che ci si dovrebbe concentrare sull'identificazione e la riduzione di ASCVD, CKD, insufficienza cardiaca e mortalità, e non solo sulla progressione verso il diabete franco.

Ciò è supportato dal fatto che nello studio complessivamente solo il 14% dei soggetti con prediabete è progredito al DT2 nell'arco di 11 anni e, in molti casi, non si è verificato fino a dopo un esito di malattia cardiovascolare aterosclerotica o malattia renale cronica. Lo sviluppo di un primo evento cardiovascolare o renale ha aumentato sostanzialmente il rischio di ulteriori eventi, anche entro 12 mesi, evidenziando l'importanza dell'identificazione precoce e della pronta prevenzione primaria e secondaria.

### ► Analisi post-hoc

Un'analisi post-hoc ha esplorato se fosse possibile individuare un sottogruppo "prediabete ad alto rischio".

Gli autori hanno identificato che i fumatori attuali o ex fumatori, gli ipertesi (PAS  $\geq 133$  mmHg in terapia), ipercolesterolemici e sog-

getti con valori di PCR  $\geq 2,1$  mg/L potrebbero essere definiti come prediabetici ad alto rischio. L'incidenza cumulativa di ASCVD e insufficienza cardiaca era simile nelle persone con prediabete ad alto rischio rispetto a quelli con DT2. I prediabetici ad alto rischio, rispetto a quelli con altro prediabete, avevano un rischio quasi doppiamente aumentato di ASCVD, CKD, insufficienza cardiaca o mortalità complessiva. Questi risultati, incluso il nadir per il rischio di malattie cardiache e renali con HbA1c circa 5% o 31 mmol/mol, ben al di sotto della diagnosi di prediabete, suggeriscono che vi potrebbe essere la necessità di individuare in futuro diverse soglie di HbA1c. Gli autori hanno segnalato alcune limitazioni dello studio. Ad esempio, la coorte della Biobanca del Regno Unito può essere più sana della popolazione del Regno Unito in generale e, sebbene l'HbA1c è stato misurato all'arruolamento e sono state identificate nuove diagnosi di diabete di tipo 2, durante lo studio non erano disponibili misurazioni per quantificare la regressione.

### BIBLIOGRAFIA

- Honigberg MC et al. Cardiovascular and kidney outcomes across the glycemic spectrum: insights from the UK Biobank. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78(5): 453-464.
- Brown P. Editorial: Prioritising prevention: focusing on reducing complications, not just progression. *Diabetes & Primary Care* 2021; 23: 3.

## ■ PSICHIATRIA

### Presenza in carico del paziente con depressione

La depressione è considerata la prima causa di disabilità a livello globale. In Italia i sintomi depressivi interessano circa 3,5 milioni di pazienti, di cui 1,3 milioni con un disturbo depressivo maggiore, con un rapporto donna:uomo di 2:1. A causa della pandemia i sintomi depressivi si sono complessivamente quintuplicati nel nostro Paese.

Proprio per favorire una presa in carico precoce, appropriata e omogenea su tutto il territorio nazionale dei pazienti affetti da depressione è stato di recente presentato il documento "Raccomandazioni nazionali per la presa in carico del paziente con depressione", promosso da Fondazione Onda, Osservatorio nazionale sulla salute della donna e di genere. Tre gli asset principali: educazione e formazione come presupposto imprescindibile per la conoscenza della patologia; prevenzione per consentire un ricorso precoce e appropriato a diagnosi e supporto medico; cura con una rete nazionale per un accesso a servizi e opportunità di trattamento opportunamente diversificate.

#### ► Commenti

"La depressione, ancor più in pandemia, cresce rapidamente, più del 20% in 11 anni, sempre con una predominanza di genere e ad esserne più colpiti sono gli adolescenti e

gli anziani, secondo dati ISS, con significativo impatto negativo sulla cognitività ha affermato **Claudio Mencacci**, Presidente SINPF, Società Italiana di Neuropsicofarmacologia. Aumenta la sofferenza, ma ancora pochi raggiungono rapidamente le cure appropriate. Il ritardo nella diagnosi, i trattamenti medici e/o psicoterapici non adeguati facilitano nel 40% dei casi l'instaurarsi di una condizione di cronicità (prima malattia cronica in Europa) che impatta sulla qualità e quantità di vita. Solo un precoce e rapido approccio multidisciplinare potrà dare riposta ai tanti bisogni insoddisfatti. Le Raccomandazioni nazionali che vengono condivise sono uno strumento importante per una presa in carico appropriata e omogenea sul territorio dei pazienti con depressione".

"Non poteva esserci momento migliore per diffondere queste Raccomandazioni sulla depressione elaborato e condiviso da operatori sanitari, sociali e dalle associazioni dei cittadini - ha commentato **Ovidio Brignoli**, Vicepresidente SIMG, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie. La patologia psichiatrica e in particolare l'ansia e la depressione sono la principale causa di accesso al medico di medicina generale da qualche anno. Durante e dopo la pandemia la situazione si è ulteriormente

aggravata e diffusa non solo alle persone anziane che già abitualmente frequentano gli studi dei medici di famiglia, ma ha coinvolto giovani adulti e adolescenti. È quindi estremamente utile diffondere e condividere un documento di consenso che allerti gli operatori sanitari e fornisca loro utili suggerimenti per la presa in carico delle persone con depressione. La partecipazione di figure diverse inoltre vuole ricordare la necessità di intervenire sulle persone con depressione con un approccio integrato che sia efficace ed efficiente pur rispettando le attese di pazienti".

"La depressione è una patologia pesantemente invalidante peggiorata durante il lockdown: i pazienti non vengono presi in carico in maniera uniforme sul territorio nazionale per carenza di medici e di fondi", ha spiegato **Massimo Di Giannantonio**, Presidente SIP, Società Italiana di Psichiatria. Per questo le Raccomandazioni per una presa in carico precoce e uniforme del paziente con depressione realizzate da Fondazione Onda con il patrocinio della SIP, costituiscono un punto di riflessione e di ripartenza per assicurare un'uniformità di assistenza nazionale. Obiettivi prioritari devono quindi diventare la diagnosi precoce, la lotta contro l'interruzione precoce del trattamento, la recovery come golden standard delle terapie intraprese.



Attraverso il presente QR-Code è possibile scaricare con tablet/smartphone il PDF "Depressione: le raccomandazioni nazionali"

■ REUMATOLOGIA

## Nuovo approccio di trattamento per l'algodistrofia

L'algodistrofia - o meglio "Sindrome Dolorosa Regionale Complessa di tipo I (CRPS-I)" - è caratterizzata da importante dolore spesso di difficile gestione e riguarda generalmente gli arti e prevalentemente mani e polsi, piedi e caviglie. "L'affinarsi delle metodiche diagnostiche, soprattutto con un maggior ricorso alla RM, sembra confutare la presunta rarità dell'algodistrofia (l'attuale incidenza stimata è di 50 casi ogni 100.000 persone/anno). Tuttavia questa malattia dolorosa è spesso sotto-diagnosticata o diagnosticata tardivamente, viceversa anche per la disponibilità di un trattamento efficace, una diagnosi puntuale può evitare complicanze talora irreversibili e causa di gravi disabilità" - afferma **Maurizio Rossini**, Presidente SIOMMMS e Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona. "È infatti ben documentata da un trial del 2013 l'efficacia di neridronato per via endovenosa, validata dall'approvazione da parte di Aifa come unica terapia specifica per il trattamento della CRPS-1. Oggi la novità è rappresentata dalla pubblicazione di un nuovo studio, che dimostra l'efficacia di neridronato non solo con

cicli di infusione endovenosa, ma anche con iniezioni intramuscolari. Nei pazienti con CRPS-1 le iniezioni im di neridronato sono state associate a benefici clinicamente rilevanti rispetto ai controlli con placebo".

► **Lo studio italiano**

"Lo studio clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo ha dimostrato un miglioramento robusto e clinicamente significativo nei pazienti trattati con neridronato intramuscolo - spiega **Massimo Varena**, Direttore del Centro per diagnosi e il trattamento dell'osteoporosi e delle malattie osteometaboliche, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano. Sono stati analizzati 78 adulti con algodistrofia, con durata di malattia non superiore a 4 mesi, con documentata iperattività scintigrafica. Ai pazienti è stato somministrato neridronato per via im 25 mg/die per 16 giorni consecutivi. I risultati hanno dimostrato che il profilo di efficacia di neridronato im al dosaggio di 400 mg - identico allo schema terapeutico per via ev - è sovrapponibile alla somministrazione con cicli di infusione endovenosa sul controllo della sintomatologia dolorosa e delle altre manifestazioni cliniche di malattia.

Un ulteriore aspetto oggetto di studio è stato quello di valutare i dati relativi all'estensione del trattamento a distanza di 12 mesi. I dati preliminari (in corso di pubblicazione) dimostrano che i risultati in fase acuta vengono non solo mantenuti, ma addirittura amplificati a 12 mesi dall'inizio del trattamento, con una percentuale di remissione che supera il 90% a distanza un anno".

Imperativa è però la necessità che la diagnosi sia fatta il più precocemente possibile. È inequivocabile che tanto più la diagnosi è precoce e tanto prima viene iniziato un trattamento appropriato si possono evitare complicanze talora irreversibili. La somministrazione di neridronato im facilita la pratica clinica: evita il disagio per i pazienti di ricorrere ai servizi ospedalieri, elude il ricorso ad altri approcci non evidence base medicine e permette una riduzione dei costi per il Ssn.

BIBLIOGRAFIA

- Varena M et al. Intramuscular neridronate for the treatment of complex regional pain syndrome type 1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2021;13:1759720X211014020.



Attraverso il presente **QR-Code** è possibile ascoltare con tablet/smartphone i commenti di Maurizio Rossini e Massimo Varena

# Diagnosi precoce delle demenze

Nel contesto della medicina generale questo studio è volto alla valutazione del Mini Mental State Examination (MMSE) come test di screening della popolazione ultra sessantacinquenne

**Daniele Musotto** - Medico Chirurgo in formazione, Udine

**Giuseppe Maso** - Medico di medicina generale, Venezia  
Insegnamento di Medicina di Famiglia Università di Udine; Responsabile Nazionale Area Geriatrica SIIICP

L'incidenza delle sindromi da demenza è destinata a crescere negli anni, rendendo questi disturbi sempre più onerosi dal punto di vista umano ed economico. Il percorso diagnostico per la precoce presa in carico di un paziente con deficit cognitivo parte dall'ambulatorio del MMG, che può individuare i segni iniziali della malattia attraverso test cognitivi validati. Con questo studio (di cui pubblichiamo una sintesi) si vuole investigare l'efficacia del Mini-Mental State Examination nell'identificazione dei disturbi cognitivi in soggetti senza diagnosi di demenza o MCI in un contesto di assistenza primaria. Vengono inoltre prese in esame le variabili demografiche, le terapie farmacologiche e le patologie croniche dei pazienti, per capire come queste influenzino il punteggio ottenuto al MMSE.

## ► Materiali e metodi

Per questo studio sono stati reclutati in totale 212 soggetti di età  $\geq 65$  anni, senza diagnosi di demenza o precedente valutazione clinica per disturbi cognitivi, selezionati tra i pazienti giunti in ambulatorio di MG per altri motivi. I dati demografici della popolazione reclutata sono riassunti nella *tabella 1*. Ai soggetti reclutati è stato fornito un foglio informativo sulle caratteristiche dello studio ed è stata concessa la pos-

sibilità di porre domande per chiarire eventuali dubbi. Tutti i partecipanti hanno firmato il modulo del consenso informato.

Lo studio ha previsto la somministrazione del MMSE.

I dati ottenuti dall'intervista includono sesso ed età del soggetto, anni di scolarizzazione, punteggio totale grezzo e aggiustato per le variabili demografiche (età e anni di scolarizzazione) e punteggi nelle singole sezioni del test. L'esame viene considerato positivo se il punteggio totale aggiustato risulta minore di 24. Tutti i soggetti positivi sono stati sottopo-

sti ad indagini ematochimiche, come previsto dal MMSE: emocromo, dosaggio di vitamina B12 e folati, dosaggio del TSH (con TSH reflex).

Al termine dell'esecuzione del test, sui partecipanti è stata condotta una breve anamnesi patologica prossima e farmacologica, entrambe integrate con dati tratti dalle rispettive schede cliniche.

## ► Risultati

### • Positività al MMSE

Su un totale di 212 soggetti sottoposti al MMSE, 13 hanno ottenuto un punteggio aggiustato minore di 24 e sono dunque risultati positivi. Il punteggio più basso registrato è di 19,5. La sezione del MMSE in cui i soggetti positivi hanno ottenuto risultati peggiori è quella della rievocazione (*tabella 2*). Nonostante i punteggi alti nel campo della registrazione, questi soggetti hanno dimostrato di non essere in grado di ripetere a breve distanza di tempo tutte le parole enunciate precedentemente. Molti dei pazienti positivi hanno inoltre avuto difficoltà nella sezione dell'orientamento.

### • MMSE e patologie

Sono state prese in analisi le patologie croniche che possono rappresentare una causa o un fattore di ri-

TABELLA 1

### Dati demografici

		Num.	%
Sesso	M	96	45,3
	F	116	54,7
Età	65-69	55	25,9
	70-74	53	25,0
	75-79	44	20,8
	80-84	32	15,1
	85-89	23	10,8
	$\geq 90$	5	2,4
Scolarizzazione (anni)	0-4	7	3,3
	5-7	62	29,2
	8-12	76	35,8
	13-17	48	22,6
	$\geq 18$	19	9,0
Totale		212	100,0

TABELLA 2

## Punteggi ottenuti dai soggetti positivi nelle singole sezioni del test

Orientam. (max 10)	Registraz. (max 3)	Attenzione e calc. (max 5)	Rievocaz. (max 3)	Linguaggio (max 8)	Prassia costr. (max 1)	Totale Ponderato
6	3	1	1	7	0	19,5
9	3	5	0	6	0	20,7
9	2	5	1	6	1	22
5	3	5	0	7	1	22,4
6	3	5	0	7	0	22,5
8	3	4	0	7	1	22,7
7	3	5	0	7	1	22,7
10	3	5	1	5	1	23
9	3	5	0	7	1	23,1
9	3	4	1	6	0	23,4
7	3	4	1	8	1	23,7
10	3	3	1	6	1	23,7
10	2	5	1	8	0	23,7

schio per l'insorgenza di deficit cognitivi: ipertensione, diabete, BPCO, sindromi da apnee ostruttive del sonno, disturbi d'ansia e insonnia, disturbi depressivi, ipotiroidismo, FA.

Tra tutte le patologie poste in analisi, solo la depressione ha dimostrato una correlazione statisticamente significativa ( $p=0,031$ ) con l'esito del test. In questo campione, soggetti con disturbi depressivi sembrano più pronti a ottenere una positività al MMSE (tabella 3). Sono state prese in analisi anche le terapie che possono rappresentare una causa o un

fattore di rischio per l'insorgenza di deficit cognitivi (rimandiamo alla lettura dell'articolo completo).

### ► Conclusioni

Lo scopo principale di questa sperimentazione è quello di comprendere se il MMSE sia un test appropriato per condurre uno screening sulla popolazione ultra65enne, alla ricerca di deficit cognitivi lievi o conclamati. Una più sicura risposta a questo quesito sarebbe stata possibile con un attento follow-up dei pazienti sottoposti al test e una valutazio-

ne neurologica specialistica dei soggetti risultati positivi. I tempi e le risorse impiegati per lo svolgimento di questo studio, purtroppo, sono stati limitati e non hanno permesso di completare in questo senso la sperimentazione. Le evidenze riscontrate sono quindi state integrate con studi simili trovati nella letteratura scientifica, in particolar modo con una review sistematica di Creavin et al. pubblicata su Cochrane nel 2016. Negli studi analizzati da questa review si riscontrano diversi valori di sensibilità e specificità del MMSE sulla base del punteggio utilizzato come soglia per la positività e sulla base del contesto in cui il test è stato somministrato: su soggetti asintomatici in contesto di comunità, con una soglia di 24 (punteggio aggiustato per età e scolarizzazione), il MMSE ha dimostrato una sensibilità di 0.97 (95% CI 0.83 to 1.00) e una specificità di 0.70 (95% CI 0.50 to 0.85).

Sulla base delle evidenze riscontrate in questo studio e delle considerazioni riportate dalla review di Creavin et al. si può giungere alla conclusione che il MMSE rappresenta un utile strumento per lo screening dei deficit cognitivi e delle demenze in fase preclinica nella popolazione anziana in contesto comunitario o di assistenza primaria, a patto che esso venga inserito in un più ampio percorso diagnostico e che non venga utilizzato da solo per escludere o confermare una possibile diagnosi.

• *Articolo pubblicato anche in IJPC - Italian Journal of Primary Care*



Attraverso il presente QR-Code è possibile scaricare con tablet/smartphone il PDF dell'articolo originale

TABELLA 3

## Risultati dei test di analisi tra patologie ed esito al MMSE

	Positivo al MMSE (N=13)	Negativo al MMSE (N=199)	p
Ipertensione	6 (46.1 %)	136 (68.3 %)	0.128
Diabete	1 (7.7 %)	22 (11.1 %)	1.000
Bpco/Osas	1 (7.7 %)	14 (7.0 %)	1.000
Ansia/insonnia	1 (7.7 %)	49 (24.6 %)	0.309
Depressione	2 (15.4 %)	3 (1.5 %)	0.031
Ipotiroidismo	0 (0.0 %)	26 (13.1 %)	0.376
Fibrillazione atriale	3 (23.1 %)	23 (11.6 %)	0.205

# Lupus eritematoso sistemico

Alcune condizioni cliniche rappresentano una sfida. Tra queste il LES, malattia complessa che si può presentare con manifestazioni cliniche diverse da individuo a individuo e, nello stesso individuo, in momenti diversi della storia di malattia

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune caratterizzata da anticorpi contro antigeni nucleari e citoplasmatici, infiammazione multisistemica, manifestazioni cliniche proteiche e un decorso recidivante e remittente. Più del 90% dei casi di LES si verificano nelle donne, spesso a partire dall'età fertile.

Il LES può assomigliare a molte altre condizioni difficili da diagnosticare, tra cui la fibromialgia. L'American College of Rheumatology (ACR) e la European League Against Rheumatism (EULAR) hanno pubblicato i criteri per la classificazione del LES nel 2019, con un'eccellente specificità e sensibilità.

co, mucocutaneo, sieroso, muscolo-scheletrico, renale) (tabella 1) e tre domini immunologici (anticorpi antifosfolipidi, proteine del complemento, anticorpi specifici del LES). Ad ogni criterio vengono assegnati punti, che vanno da 2 a 10. I pazienti con almeno un criterio clinico e 10 o più punti sono classificati come affetti da LES.

## ► Gestione

La gestione del LES dipende spesso dalla gravità della malattia del singolo paziente e dalle manifestazioni della malattia, sebbene l'idrossiclorochina abbia un ruolo centrale

per il trattamento a lungo termine in tutti i pazienti affetti da LES. I farmaci usati per trattare le manifestazioni del LES includono corticosteroidi, DMARDs non biologici, Fans, DMARDs biologici (farmaci antireumatici modificanti la malattia) e/o immunoglobuline ev.

## BIBLIOGRAFIA

- Aringer M et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(9): 1400-12.
- <https://emedicine.medscape.com/article/332244-overview#showall>

## QUIZ

Quale risultato è incluso nei criteri EULAR e ACR?

- Leucocitosi
- Trombocitopenia
- Convulsioni
- Aritmia cardiaca

## ► Classificazione ACR/EULAR

La classificazione ACR/EULAR richiede un titolo di anticorpi antinucleari (ANA) di almeno 1:80 sulle cellule HEp-2 o un test positivo equivalente almeno una volta. Se presente, vengono considerati 22 criteri di classificazione comprendenti sette domini clinici (costituzionale, ematologico, neuropsichiatrico, mucocutaneo, sieroso, muscolo-scheletrico, renale)

TABELLA 1

### Criteri per la diagnosi di LES

Domini clinici	Criteri	Punteggio
Costituzionale	Febbre (>38 °C)	2
Ematologico	Leucopenia	3
	Trombocitopenia	4
	Emolisi autoimmune	4
Neuropsichiatrico	Delirium	2
	Psicosi	3
	Convulsioni	5
Mucocutaneo	Alopecia non indifferente	2
	Ulcere orali	2
	Lupus cutaneo subacuto o discoide	4
	Lupus cutaneo acuto	6
Sieroso	Versamento pleurico o pericardico	5
	Pericardite acuta	6
Muscolo-scheletrico	Coinvolgimento congiunto	6
Renale	Proteinuria > 0,5 g/24 h	4
	Biopsia renale di nefrite lupica di classe II o V	8
	Biopsia renale di nefrite lupica di classe III o IV	10

# Tachicardia ortostatica posturale

Non sempre è noto come un paziente risponderà a un farmaco appena prescritto o ad un cambiamento dello stile di vita. Una corretta revisione della storia clinica e farmacologica è il primo passo fondamentale per fare qualsiasi diagnosi

**U**na donna di 20 anni si presenta dal proprio Mmg per riferire che il giorno precedente al proprio domicilio e da sola ha presentato 2 episodi sincopali a distanza di 10 minuti l'uno dall'altro. Riferisce che in entrambi i casi, prima di perdere conoscenza, ha accusato nausea e vertigini. Ha perso conoscenza per alcuni secondi durante il primo episodio e alcuni minuti durante il secondo episodio. La donna nega digiuno, vomito, diarrea, palpitazioni, dolore toracico, incontinenza, traumi, mal di testa, febbre, brividi o tremori.

## • Anamnesi

Il suo ultimo periodo mestruale è iniziato 3 giorni prima. La paziente assume da circa due settimane sertralina 25 mg 1/die per ansia e depressione e un contraccettivo orale. Ha appena terminato ciclo di 7 giorni di metronidazolo per vaginosi batterica. Nega uso di droghe o alcol, sincope, convulsioni o altre condizioni mediche. La storia familiare è negativa per qualsiasi condizione cardiaca o neurologica.

## • Esame fisico

La paziente appare euvolemica. Nel complesso, la revisione dei sistemi respiratorio, cardiaco e neurologico è negativa. Le misurazioni ortostatiche della PA e della frequenza cardiaca sono: supina, 122/83 mmHg - 67 bpm; seduta,

118/87 mmHg e 60 bpm; in piedi, 123/83 mmHg e 95 bpm. La donna riferisce di sentirsi nauseata durante la transizione in posizione eretta. Un elettrocardiogramma, ottenuto in clinica, ha mostrato un normale ritmo sinusale e un intervallo QT.

## • Indagini ematochimiche

Il work-up di laboratorio ha incluso un pannello metabolico completo, emocromo completo e test ormonale stimolante la tiroide. I risultati hanno mostrato eritrocitosi lieve con ematocrito ed emoglobina rispettivamente del 46,1% e 15,6 g/dL, nonché ipercalcemia lieve (10,4 mg/dL).

## ► Diagnosi e decorso clinico

Un aumento della frequenza cardiaca di oltre 30 battiti/min quando il paziente passa da una posizione seduta a una posizione eretta ha indicato una diagnosi di sindrome da tachicardia ortostatica posturale (POTS). In assenza di altri riscontri si decide di interrompere la terapia con sertralina.

Dopo venti giorni dalla cessazione del farmaco, la paziente torna per il follow-up. La PA e la frequenza cardiaca sono: supina, 112/68 mmHg - 61 bpm; seduta, 113/74 mmHg e 87 bpm; in piedi, 108/74 mmHg e 78 bpm.

I cambiamenti della FC ortostatica erano meno significativi rispetto alla situazione precedente. I segni vi-

tali mostrano un aumento del polso di 26 bpm tra sdraiata e seduta, in assenza di nausea, vertigini o episodi sincopali.

## ► Discussione

La POTS è un tipo di intolleranza all'ortostasi correlata ad un aumento significativo del polso senza conseguente ipotensione. Altri sintomi includono vertigini, visione sfocata e affaticamento. La sincope si verifica in circa il 40% dei pazienti con POTS, che può essere più frequente rispetto ai pazienti con ipotensione ortostatica. Spesso idiopatica, può anche essere causata da effetti avversi dei farmaci, ipovolemia e fattori di stress, tra cui vaccinazioni, infezioni virali, traumi e fattori scatenanti emotivi. Poiché la paziente aveva iniziato ad assumere sertralina circa 10 giorni prima degli episodi sincopali, si sospettava che il POTS secondario all'uso del farmaco fosse la probabile eziologia in questa giovane donna altrimenti sana.

## • Effetti avversi non intenzionali

Gli SSRI sono noti per avere meno effetti avversi cardiovascolari rispetto agli antidepressivi triciclici e gli inibitori delle monoamino ossidasi. Tuttavia, in letteratura viene segnalata un'associazione tra SSRI e sincope e una maggiore variabilità della frequenza cardiaca.

Fonte: *Fam Pract* 2021; 70(5): 247-8.

# Se la compliance è fragile

Contro l'osteoporosi le terapie più efficaci poco possono fare in caso di interruzione del trattamento: ad arginare il problema le formulazioni non gravate da effetti collaterali possono rappresentare una svolta

**A**lcune delle alterazioni più importanti nella composizione corporea che accompagnano l'invecchiamento, come la perdita di massa muscolare e di massa ossea, e la riduzione delle riserve omeostatiche, espongono l'individuo ad un alto rischio di eventi negativi, tra cui le fratture da fragilità. E le stime indicano che le fratture da fragilità sono responsabili di più di 9 milioni di fratture ogni anno in tutto il mondo, possono causare eventi avversi (quali l'aumentata morbosità e mortalità) e contribuire in modo rilevante alla spesa sanitaria: pertanto, costituiscono un serio problema di salute pubblica.

## ► Il ruolo dei bisfosfonati

Nelle donne in postmenopausa i farmaci anti-risassorbimento sono utilizzati come trattamenti di prima linea e includono i bisfosfonati. Tra questi alendronato ha dimostrato di ridurre il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e dell'anca, rispettivamente del 55%, 64% e 47%. C'è tuttavia un rovescio della medaglia che diventa elemento problematico, ed è quello della aderenza al trattamento che, nel primo anno, scende a livelli pari al 50%. Studi di real-life e trial clinici hanno evidenziato che gli effetti indesiderati gastrointestinali rappresentano la principale ragione che determina la sospensione del trattamento, con inevitabile riduzione dell'efficacia antifratturativa e aumento dei costi sanitari.

L'obiettivo di migliorare la tollerabilità gastrointestinale è stato raggiunto con una nuova formulazione nella

quale il principio attivo viene ingerito come alendronato solubile tamponato (ALN-EX); dopo completo dissolvimento la soluzione ha un pH 4.8-5.4 che riduce al minimo il rischio di irritazione gastrointestinale ed elimina il contatto di particelle solide di alendronato con la mucosa esofagea. Una recente valutazione di farmacovigilanza ha indicato che ALN-EX è associato a un numero sensibilmente inferiore di effetti gastrointestinali superiori indesiderati rispetto a quello riportato con le compresse di alendronato (ALNT).

Uno studio multicentrico, condotto in Italia e Spagna, ha incluso 1028 donne in postmenopausa (PMW) con osteoporosi (naïve ai bisfosfonati) che sono state trattate settimanalmente con una compressa effervescente tamponata di alendronato solubile 70 mg (ALN-EFF) e seguite per 12±3 mesi.

L'incidenza cumulativa di eventi avversi del tratto gastrointestinale superiore correlati all'ALN-EFF (endpoint primario) è stata complessivamente di entità contenuta e, analogamente, la compliance con ALN-EFF è risultata elevata, come riflesso da un punteggio medio Morisky-Green di 92.8±18.6.

La soddisfazione delle pazienti è risultata decisamente elevata (circa il 90%), ambito nel quale le donne si sono espresse in senso favorevole sia per quanto riguarda la facilità di assunzione di ALN-EFF sia anche per la maggiore maneggevolezza di uso rispetto ad altri farmaci (JBMR Plus 2021; DOI: 10.1002/jbm4.10510).

Un'analisi retrospettiva di un database

clinico, che includeva donne con osteoporosi post-menopausale a cui era stato prescritto ALN-EX (n=144) e donne abbinate (ALN-T; n=216) trattate con 70 mg di alendronato in compresse o 70 mg alendronato associato a 70 mcg di colecalciferolo in compresse, ha valutato la persistenza in terapia e le ragioni dell'interruzione.

La persistenza a 6 e 12 mesi è stata del 91% e dell'81% nel gruppo ALN-EX rispetto al 75% e al 69% nel gruppo ALN-T, una differenza che ha raggiunto la significatività statistica sia a 6 (p<0.001) che a 12 mesi (p=0.009). Una percentuale significativamente più alta di pazienti che ricevevano ALN-T ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi gastrointestinali (4% ALN-EX vs. 11% ALN-T; p=0.027) o per decisione della paziente (6% ALN-EX vs. 13% ALN-T; p=0.016). L'odds ratio aggiustato per la persistenza del trattamento con ALN-EX a 12 mesi è stato di 2.02 (p=0.008).

In conclusione questi dati dimostrano che ALN-EX può fornire una maggiore persistenza e una migliore tollerabilità rispetto all'ALN-T, consentendo a questa formulazione di essere una valida alternativa nella gestione dell'osteoporosi.

## BIBLIOGRAFIA

- Diagnosi, stratificazione del rischio e continuità assistenziale delle Fratture da Fragilità. Sistema Nazionale Linee Guida, 2021.
- Giusti A, et al. Aging Clinical and Experimental Research <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01777-9>.
- Minisola S, et al. JBMR Plus 2021; DOI: 10.1002/jbm4.10510

# Nuovi antivirali contro il Covid

Sono stati presentati i risultati di fase 3 riguardanti l'attività clinica di due farmaci contro il Covid di Merck e Pfizer. Di seguito un sintetico confronto sulle loro principali caratteristiche

**Marzio Sisti** - *Infettivologo, Piacenza*

**S**ono stati recentemente presentati da parte di Merck e Pfizer i risultati di fase 3 sull'ottima attività clinica di due farmaci: Molnupinavir di Merck Sharp & Dohme in collaborazione con Ridgeback Biotherapeutics e Paxlovid (PF-07321332 + ritonavir) di Pfizer. Entrambe le società hanno presentato le richieste di autorizzazione

all'uso a FDA ed EMA (up to date novembre 2021). Il farmaco di Merck ha già avuto l'autorizzazione all'uso da parte di MHRA (l'ente della Gran Bretagna). Entrambi sono antivirali ad azione diretta, da assumere per via orale al più presto possibile dal momento dell'insorgenza dei sintomi e vengono assorbiti dallo stomaco. Per entrambi i far-

maci è difficile definire un costo preciso. Certamente, in questa prima fase peserà il costo della ricerca di questi anni. Si ipotizza, per entrambi, circa 700-800 euro per ciclo di terapia (5 giorni). Vedremo. Di seguito un sintetico confronto tra i due farmaci sulle loro principali caratteristiche.

*Bibliografia disponibile a richiesta*

## MOLNUPINAVIR

Molnupinavir è nato anni fa come farmaco contro i virus influenzali umani e animali e contro il virus respiratorio sinciziale (VRS), entrambi virus a RNA. In seguito si è osservata la sua attività verso numerose famiglie di virus ad RNA (Flavivirus, Alphavirus, Togavirus, Coronavirus). Il bersaglio di molnupinavir è l'RNA polimerasi RNA-dipendente (RdRp). La forma attiva funge da substrato competitivo per la RdRp codificata dal virus e, una volta incorporato nell'RNA virale nascente, induce un effetto antivirale attraverso l'accumulo di mutazioni (dannose per il virus) che aumentano con ogni ciclo di replicazione virale, fino a che la replicazione virale scompare.

È, quindi, un analogo nucleosidico e va ad agire sulla RNA polimerasi RNA-dipendente che ha il compito di creare le varie copie virali ed infettare le cellule umane. Uno dei dati più importanti è la presenza di una barriera insolitamente alta contro la resistenza virale. Questo dato, se confermato anche nella *real life*, è un grande punto a favore per una categoria di farmaci in cui la perdita di efficacia, per piccole modificazioni dell'RNA virale, è un frequente "tallone d'Achille".

Uno dei punti deboli potrebbe essere il potenziale mutageno. La-d-N4-idrossicitidina, il metabolita attivo di molnupiravir, non è solo citotossico ma anche mutageno nelle cellule di mammifero.

Nell'ambito degli studi clinici, le donne arruolate dovevano non essere gravide e garantire una adeguata contraccezione così come gli uomini hanno dovuto garantire o l'astinenza per il tempo dell'assunzione del farmaco fino a 4 settimane dopo oppure l'uso continuo e corretto di un contraccettivo. Probabilmente, essendo breve il tempo di assunzione (5 giorni) le probabilità di mutagenesi sono veramente modeste. Vedremo gli enti regolatori quali indicazioni ed autorizzazioni daranno su questo fronte. La dose raccomandata è di quattro capsule da 200 mg assunte ogni 12 ore per 5 giorni. Merck dichiara una efficacia al 50% (il 7,3% dei pazienti che hanno ricevuto molnupiravir è stato ricoverato in ospedale, rispetto al 14,1% dei pazienti trattati con placebo che sono stati ricoverati o sono morti).

## PAXLOVID (PF-07321332 + RITONAVIR)

PF-07321332 ha avuto origine nei laboratori di Pfizer ed è un inibitore delle proteasi di SARSCoV2. Sintetizzato nel 2003, all'epoca della SARS, rimase "nel cassetto" stante la scomparsa di quel virus (SARSCoV1) dalla faccia della terra (questa scomparsa rimane uno dei più grandi misteri della medicina). PF-07321332 inibisce la replicazione virale in una fase nota come proteolisi, che si verifica prima della replicazione dell'RNA virale. Negli studi preclinici non ha dimostrato evidenza di interazioni mutagene del DNA. È quindi un farmaco che possiamo considerare più "specifico" contro i virus SARS.

La co-somministrazione con una bassa dose di ritonavir aiuta a rallentare il metabolismo di degradazione di PF-07321332 a livello epatico, in modo che rimanga attivo nell'organismo per periodi di tempo più lunghi a concentrazioni più elevate, pur assumendo poche pillole.

Ritonavir è stato, negli anni '90, un vero farmaco *game changer* che ha modificato la terapia di HIV/AIDS di quell'epoca. È anch'esso un inibitore delle proteasi, ma di HIV (ha una attività modesta sui Coronavirus). Nel tempo venne evidente una sua capacità di allungare l'emivita di altri farmaci, a cui viene associato, permettendo una minor assunzione di pastiglie al giorno con maggior distanza tra una dose e l'altra.

Ad oggi non è chiara la modalità di somministrazione di questo farmaco, dipenderà molto dalla capacità di produrre pastiglie coformulate. Anche in questo caso dobbiamo aspettare di leggere i dati più completi presentati agli enti regolatori e, soprattutto, le indicazioni all'uso, a quali categorie di pazienti.

Pfizer dichiara una efficacia del 89% (lo 0,8% dei pazienti che hanno ricevuto Paxlovid è stato ricoverato rispetto al 7,0% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo e sono stati ospedalizzati o sono deceduti).

# 2021: l'anno del back pain

L'Associazione Internazionale per lo Studio sul Dolore ha dedicato l'anno mondiale contro il dolore al mal di schiena per supportare i clinici e facilitare i cambiamenti necessari per affrontare il carico globale della disabilità dovuto a lombalgia

L'Associazione Internazionale per lo Studio sul Dolore (IASP) ha dedicato il 2021 al Back Pain, focalizzando l'attenzione su una delle forme di dolore più diffuse a livello globale. L'obiettivo dell'iniziativa è stato quello di aiutare e supportare i medici, gli scienziati e il pubblico a capire la natura del mal di schiena, a prevenirlo e trattarlo con le modalità terapeutiche più adatte. Un dolore lungo la schiena può coinvolgere uno o più tratti della colonna vertebrale: il tratto cervicale, dorsale, lombare o sacrale. Quando il dolore compare nel tratto lombare e/o sacrale, parliamo di lombalgia o *low back pain*, che viene definita come una sintomatologia dolorosa localizzata alla regione posteriore del tronco compresa tra il margine inferiore della XII costa e la plica glutea. La lombalgia è un problema di salute estremamente comune, che può colpire soggetti di tutte le età. Si stima che oltre mezzo miliardo di individui ne siano contemporaneamente affetti in tutto il mondo e che la maggior parte delle persone vivrà prima o poi nella vita almeno un episodio di lombalgia. In base alla durata, la lombalgia può essere considerata acuta se presente da meno di 4 settimane, subacuta se dura tra le 4 e le 12 settimane, cronica se supera i 3 mesi. Nella stragrande maggioranza dei casi, circa il 90-95%, la lombalgia è da inquadrare come aspecifica, cioè non si riescono ad identificare con certezza i meccanismi fisiopatologici alla base della condizione.

## ► Iter diagnostico

Nell'iter diagnostico iniziale di un dolore lombare è comune il riscontro di ri-

chieste di esami quali RX, TC, RMN. Le evidenze disponibili tuttavia indicano che l'imaging è utile solo in un piccolo sottogruppo di pazienti che presentano dei "red flags": fratture, storia di cancro, infezioni, malattie infiammatorie, gravi deficit neurologici. Nei pazienti con lombalgia aspecifica, l'imaging radiologico non è necessario. Secondo le linee guida dell'American College of Physicians, in caso di lombalgia i medici sono tenuti a informare correttamente il paziente e ad adottare un approccio graduale alle cure, che prevede una stratificazione dei pazienti in base della durata dei sintomi.

## ► Management

Nella lombalgia acuta o subacuta, può essere utile iniziare con un trattamento non farmacologico, per esempio calore superficiale, massoterapia, terapie complementari (agopuntura o manipolazioni del rachide).

In caso di scarsa risposta al trattamento non farmacologico, risulta utile utilizzare i farmaci antinfiammatori non steroidei (Fans) o in alcuni casi i miorellassanti. I Fans sono tra i farmaci più utilizzati per il trattamento della lombalgia, sia acuta che cronica, in formulazione orale, parenterale o topica. L'efficacia di questi farmaci nel controllo del dolore si basa sul noto meccanismo di inibizione delle ciclo-ossigenasi COX-1 e COX-2, e conseguente riduzione dell'infiammazione, che si traduce nell'effetto analgesico desiderato. Un'alternativa all'uso sistemico di tali molecole è la somministrazione topica in varie formulazioni, come i cerotti medicati, le creme e i gel.

Le formulazioni topiche vengono applicate a livello della cute sulla regione dolorosa, in modo tale da minimizzare l'assorbimento sistemico del principio attivo, e quindi gli eventi avversi, e permettendo di raggiungere concentrazioni analgesiche efficaci nel sito da trattare. L'assorbimento e la penetrazione attraverso gli strati cutanei del farmaco dipendono sia dal principio attivo che dalla formulazione utilizzata.

In un approccio multidisciplinare, la riabilitazione è importante quando associata alle altre terapie quale quella farmacologica. Gli obiettivi principali della riabilitazione per i pazienti con *low back pain* includono il controllo del dolore, il ripristino della funzionalità, evitare futuri deficit funzionali e, nella lombalgia acuta, prevenire la cronicizzazione. Esistono diversi tipi di strategie riabilitative, da associare alle terapie farmacologiche, per esempio l'esercizio e le terapie fisiche, la manipolazione spinale, la mindfulness, il kinesiotaping.

L'esercizio terapeutico e in particolare gli esercizi di stabilizzazione lombare si sono mostrati efficaci nel migliorare il controllo, la forza e la resistenza dei muscoli del tronco in pazienti affetti da lombalgia sia in fase acuta/sub-acuta che in fase cronica. Gli esercizi di *core stability* si sono dimostrati più efficaci dell'esercizio terapeutico generico in termini di riduzione del dolore e miglioramento dello status funzionale in pazienti affetti da lombalgia cronica.

- Hartvigsen J. et al. *Lancet* 2018; 391: 2356-67.
- Wenger HC. *JAMA* 2017; 318(8): 743-44.
- Qaseem A et al. *Ann Intern Med* 2017; 166:514-30.
- Iolascon G. CIC Edizioni Internazionali 2018.

# Il senso delle parole in oncologia

Attraverso 13 parole chiave Il “Dizionario Emozionale” è uno strumento per migliorare la comunicazione e ridurre la distanza tra medico, paziente oncologico e caregiver

**N**el contesto di una patologia come quella tumorale, condividere e comprendere reciprocamente le parole dette, e anche quelle non dette, non si esaurisce nel dare e ricevere informazioni corrette, ma richiede al medico la capacità di avvicinarsi al vissuto emozionale del paziente.

Il “Dizionario Emozionale - Atlante delle Parole chiave in Oncologia”, curato da Giuseppe Antonelli e Giacomo Micheletti - Linguistica italiana, Università degli Studi di Pavia, nasce proprio per facilitare una migliore comunicazione e comprensione tra medici e pazienti, raccontando 13 parole chiave della relazione di cura a partire dai rispettivi punti di vista. L’iniziativa è nata nell’ambito della campagna “Il senso delle parole - Un’altra comunicazione è possibile”, nata con l’obiettivo di migliorare la qualità delle relazioni tra persone con tumore, medici e caregiver proprio a partire dalla parola. La campagna è promossa da Takeda Italia in partnership con AIL - Associazione Italiana contro le Leucemie-linfomi e mieloma Onlus; AIPaSIM - Associazione Italiana Pazienti con Sindrome Mielodisplastica; Salute Donna Onlus, SIPO - Società Italiana di Psico-Oncologia, Trust Paola Gonzato - Rete Sarcoma Onlus e WALCE onlus - Women Against Lung Cancer in Europe e con il patrocinio della Fondazione AIOM.

Il Dizionario è stato messo a punto sulla base di una consultazione che ha rilevato i significati attribuiti da specialisti, pazienti e caregiver alle 13 parole chiave in oncologia identificate dal board della campagna (prevenzione, diagnosi, tumore, prognosi,

si, percorso, intervento, PET, metastasi, trattamento, remissione, recidiva, cronicizzazione, ricerca).

## ► Il punto di vista dei medici

“Trovare un punto d’incontro tra l’esperienza ‘soggettiva’ di sofferenza del paziente e la visione medico-scientifica ‘oggettiva’ del medico è uno degli aspetti centrali del processo di cura. La comunicazione, oltre a essere semplice e chiara, deve servire a creare un rapporto di assoluta fiducia, deve far emergere le preoccupazioni e i vissuti del paziente e comprenderne i bisogni per mantenere nel tempo quella relazione che è alla base dell’alleanza terapeutica. L’analisi e la riflessione sulle parole chiave contenute nel Dizionario Emozionale offrono indicazioni importanti a noi medici su come ‘usare’ alcuni termini. Per esempio, sappiamo che la comunicazione della diagnosi è un passaggio difficile, ma il Dizionario ci mostra il tipo di associazioni mentali che si sviluppano nel paziente rispetto a questa parola e invita una volta di più noi medici ad adottare una comunicazione trasparente, che non nasconda nulla ma aiuti con delicatezza il paziente a comprendere il percorso di cura” - è il commento di **Sergio Amadori**, Presidente Nazionale AIL.

“La comunicazione tra i professionisti della salute e i pazienti è carente sotto molti aspetti. Le cause dell’insuccesso sono molteplici: dalla mancanza di tempo a una deficitaria organizzazione delle strutture di cura e assistenza fino alla difficoltà di relazionarsi con i pazienti in un momento così delicato del-

la loro vita” - è l’opinione di **Jennifer Foglietta**, SC Oncologia Medica e Traslazionale Ospedale Santa Maria di Terni, Consigliere Fondazione AIOM.

“L’evoluzione scientifica in ambito diagnostico e terapeutico fa sì che molto spesso alcuni concetti siano complessi anche per un medico che non si occupa specificatamente di oncologia... figuriamoci per un paziente o un suo familiare. D’altra parte, l’eccessiva semplificazione può portare in egual misura ad un fraintendimento di alcuni concetti chiave. Va trovata una via efficace, lineare ed accessibile di comunicazione. Trovare paragoni, metafore, rimanere fermi su pochi ma chiari concetti, è sicuramente un buon punto di partenza. Ripetere più volte i concetti, anche in presenza dei familiari, è un altro passaggio utile, pur consapevoli che spesso il tempo concesso per una visita è troppo esiguo per parlare compiutamente di diagnosi, test, studi clinici, possibili effetti collaterali, ecc. A maggior ragione l’alleanza terapeutica è fondamentale, perché, banalmente, si crede e si ascolta molto di più una persona di cui ci si fida” - dichiara **Silvia Novello**, Presidente WALCE onlus.

Per tutte le organizzazioni partecipanti alla campagna sarebbe utile inserire programmi all’interno del corso di laurea e specialistico dedicati alla formazione in comunicazione, anche in psico-oncologia, tali da fornire abilità e competenze specifiche in quest’area che riguarda la centralità del paziente.

• Il Dizionario Emozionale-Atlante delle Parole chiave in Oncologia è disponibile su [www.ilsensodelleparole.it](http://www.ilsensodelleparole.it)



# NUTRIENTI e SUPPLEMENTI

INFORMAZIONE QUALIFICATA DA FONTI QUALIFICATE



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



## TRAPIANTO DI MICROBIOTA FECALE NELLE MICI



## INFERTILITÀ FEMMINILE, RUOLO DEGLI INTEGRATORI



## CA MAMMARIO E "NUTRACEUTICI MEDITERRANEI"



## DIETA A "TEMPO RISTRETTO" NEL DIABETE



## TMAO MARKER DI RISCHIO: SÌ O NO?

## Trapianto di microbiota fecale nelle MICI

*Si studia il trapianto di microbiota fecale nella colite ulcerosa e non solo*

■ Grazie a un finanziamento del ministero della Salute, il Policlinico di Milano studierà nei prossimi anni le opportunità offerte dal trapianto di microbiota fecale nei pazienti con colite ulcerosa. L'annuncio, durante il congresso *Current Management and future perspectives in Ibd*, organizzato da Health meetings group, sotto la presidenza di **Maurizio Vecchi**, ordinario di Gastroenterologia, Università degli Studi di Milano.

"Recenti studi dimostrano che se un paziente affetto da Mici, a seguito della terapia, non raggiunge una normalizzazione della componente microbiologica, il rischio di andare incontro a una riacutizzazione nei mesi successivi è più elevato", spiega **Flavio Caprioli**, Fisiopatologia medico-chirurgica e dei trapianti dell'Università degli Studi di Milano.

"Interviene un concetto inedito di guarigione del microbiota, importante a scopo profilattico, che si può raggiungere con approcci terapeutici innovativi come il trapianto

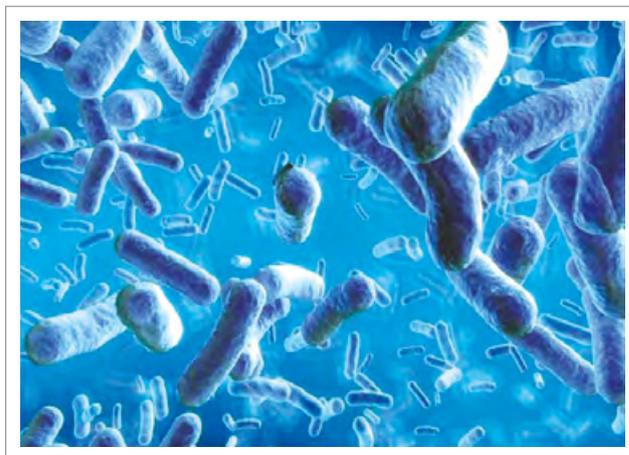
fecale. L'inoculo fecale avviene attraverso un canale endoscopico a livello del colon e con questo approccio il paziente che riceve il trapianto assume un microbiota sano di un'altra persona.

Questo procedimento si è rivelato già efficace per alcune patologie come il *Clostridium difficile* recidivante, ma anche la colite ulcerosa ne può trarre beneficio. Restano dubbi legati al tipo di donatore, alle modalità, alla frequenza e ad altri parametri che devono ancora essere approfonditi". Secondo **Luca Pastorelli**, Associato di Gastroenterologia, dipartimento di Scienze della salute, Università di Milano "alcune composizioni della microflora intestinale possono rendere più aggressivo il nostro sistema immunitario. Imparare a monitorare e modulare il microbiota potrebbe quindi aiutare a controllare l'andamento delle Mici".

Tra le malattie autoimmuni dell'intestino un ruolo sempre più preponderante è quello della celiachia. "Negli ultimi

due decenni le diagnosi di celiachia si sono ampliate notevolmente” sottolinea Pastorelli. “L’assetto genetico che predispone alla celiachia è presente nel 20-30% della popolazione, ma solo l’1% è celiaco.

Probabilmente alcuni tipi di microbiota hanno la capacità di metabolizzare il glutine in maniera protettiva contro lo sviluppo della malattia celiaca: questo presupposto apre la prospettiva di gestire la patologia non solo con una dieta priva di glutine, ma anche modulando il microbiota in modo tale che questo riesca a degradare il glutine rendendolo meno capace di attivare il sistema immunitario, spegnendo quel processo che poi porta allo sviluppo e progressione della malattia.”



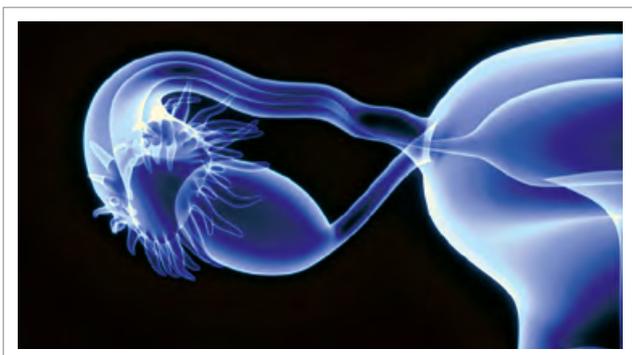
## Infertilità femminile, ruolo degli integratori

*Gli ingredienti di comprovata efficacia dei supplementi nutrizionali sono spesso utilizzati a dosi non efficaci*

■ Un gruppo di ricerca guidato da **Carlo Foresta e Andrea Garolla**, Andrologia e Medicina della riproduzione - Università di Padova, ha valutato in forma critica la composizione dei supplementi nutrizionali per l’infertilità femminile, disponibili nel mercato italiano (*Nutrients 2021; 13: 3552*). In questi prodotti, gli ingredienti di comprovata efficacia sono spesso utilizzati a dosi non efficaci e/o sono combinati con una varietà di nutrienti con effetti non dimostrati sulla fertilità femminile. I dati dovrebbero essere presi in grande considerazione da parte delle aziende che preparano e immettono nel mercato integratori per l’infertilità femminile.

### ► Inositoli

Facilitano i processi ovulatori attraverso un’azione insulino-sensibilizzante. Inoltre, il mio-inositolo esercita



un’azione positiva sulla maturazione in vitro di ovociti di ratti, suggerendo un effetto migliorativo sulla qualità degli ovociti e sullo sviluppo dell’embrione. Può avere un’azione sensibilizzante a carico delle ovaie verso la gonadotropina. I livelli di mio-inositolo nelle varie formulazioni, non erano soddisfacenti. La dose minima efficace, o mED, di 4 g/die, era garantita solo nel 13,4% dei casi.

### ► Acido folico

In quattro integratori, il suo dosaggio non raggiungeva la mED, pari a 400 mcg, anche se l’Oms raccomanda a tutte le donne in età riproduttiva una supplementazione di 400 mcg/die, per prevenire i difetti del tubo neurale (Ntd). Pertanto, quei supplementi che contengono basse dosi di acido folico, inferiori a 400 mcg/die, probabilmente non riducono il rischio di difetti congeniti Ntd e non-Ntd.

### ► Vitamina D3

Modula il reclutamento dei follicoli attraverso la regolazione della secrezione dell’ormone anti-mulleriano ed è coinvolto nella regolazione della proliferazione delle cellule ovariche ed endometriali. Tuttavia, gli effetti della supplementazione di vitamina D3 sulla fertilità femminile sono ancora oggetto di valutazione. Tutti gli integratori analizzati erano sottodosati per quanto riguarda la mED della vitamina D3.

### ► Melatonina

Ha un effetto positivo sulla qualità ovocitaria ed embrionale e sulla funzione luteinica. Tuttavia, l'analisi ha rilevato che, quando la melatonina era presente, la sua concentrazione era tre volte inferiore alla mED, 1 mg vs 3 mg.

### ► N-acetil-cisteina

Migliora l'ovulazione spontanea, anche in donne con sindrome dell'ovaio policistico, la qualità dell'ovocita e

dell'embrione in donne infertili sottoposte a fecondazione in vitro.

### ► Coenzima Q10

Svolge un ruolo importante nella protezione dei gameti femminili dallo stress ossidativo. L'integrazione c'è stata associata a un miglioramento della qualità degli ovociti sia nell'animale che in studi condotti sull'uomo. Sia Nac che CoQ10 erano presenti negli integratori analizzati in concentrazioni che non raggiungevano la mED.

## Ca mammario e "nutraceutici mediterranei"

*Auspicabile testare i composti nutraceutici in combinazione con le terapie standard*

■ In ambito oncologico e in particolare per ciò che concerne il carcinoma mammario negli ultimi anni sono emerse molte evidenze sul ruolo profilattico di diversi composti bioattivi della dieta mediterranea e sul relativo meccanismo d'azione. Un gruppo di ricercatori, guidato da **Daniela Bonofiglio**, docente di Scienze tecniche di medicina di laboratorio, Università della Calabria, ha raccolto in una review i dati disponibili sulla base della letteratura (*Nutrients* 2021, 13; 2557).

La dieta mediterranea è oggi considerato uno dei modelli alimentari più salutari al mondo. Gli effetti benefici nei confronti di un ampio spettro di neoplasie, come i carcinomi del tratto gastroenterico, ma anche del rene, fegato, endometrio e mammella, sono dovuti alla presenza negli alimenti di composti bioattivi, i nutraceutici (polifenoli, catechine, vitamine, acidi grassi polinsaturi) che proteggono le cellule dall'ossidazione e dai processi infiammatori ed esercitano attività antitumorale.

Tali composti sono in grado di inibire l'insorgenza e la progressione del carcinoma mammario in quanto interferiscono con diversi processi biochimici cellulari ed extracellulari responsabili della sopravvivenza delle cellule neoplastiche. Alcuni nutraceutici sono in grado di agire epigeneticamente, tramite metilazione, acetilazione e fosforilazione di diversi promotori genici, modulando l'espressione di geni nelle fasi di promozione e progressione del carcinoma mammario. Altri composti hanno la capacità di inibire l'invasione e la migrazione delle cellule tumorali mammarie, l'angiogenesi e la metastatizzazione. Inoltre, alcune sostanze naturali sono in grado di contrastare il processo infiammatorio che predispone alla carcinogenesi mammaria. Infine, bisogna considerare l'azione si-

nergica di composti presenti in alimenti tipici del pattern mediterraneo che possono modulare positivamente la tumorigenesi.

### ► Nutraceutica da affiancare alle terapie standard?

Sebbene l'uso di queste molecole sia sostenuto principalmente dalle evidenze sperimentali ottenute dai modelli *in vitro* e *in vivo* di carcinogenesi mammaria, appare evidente la necessità di valutare i benefici dei nutraceutici della dieta mediterranea attraverso studi clinici robusti e ben progettati. A tale proposito, scopo dell'onc nutraceutica è studiare l'attività dei composti in associazione con la terapia antitumorale, ma anche valutare una riduzione delle concentrazioni dei farmaci antitumorali e degli effetti avversi delle terapie oncologiche. Sarebbe, dunque, auspicabile testare questi composti nutraceutici in combinazione con regimi chemio- e radioterapici al fine di migliorare l'outcome clinico e la sopravvivenza delle pazienti.



## Dieta a “tempo ristretto” nel diabete

*La dieta limitata temporalmente a 10 ore al giorno apporta benefici nel DT2 e nel sovrappeso*

■ Una dieta limitata temporalmente a 10 ore al giorno, tecnicamente definita *time-restricted feeding* (Trf), è in grado, in soggetti con DT2 e sovrappeso, di migliorare, nel giro di 12 settimane, glicemia, sensibilità all'insulina, determinando anche perdita di peso. Questi i risultati di uno studio clinico, primo a valutare tale approccio dietetico in questo setting di pazienti (*Nutr Metab 2021; 18, 88*).

Sono stati reclutati 120 adulti in sovrappeso con DT2, randomizzati a seguire due schemi di alimentazione: Trf (n = 60) o controllo (n = 60). I pazienti del gruppo Trf hanno seguito per 12 settimane uno schema che prevedeva alimentazione *ad libitum* dalle 8:00 alle 18:00 (10 ore) e digiuno dalle 18:00 alle 8:00. Il gruppo di controllo seguiva la dieta abituale senza alcuna restrizione temporale.

Nelle 12 settimane di intervento l'HbA1c ed il peso corporeo sono diminuiti nel gruppo Trf rispetto ai controlli. Sempre nel gruppo attivo, gli indici Homa-β e Homa-Ir sono cambiati significativamente così come sono migliorati lo score Mes (Medication effects score = do-



se attuale/dose massima) e i livelli di trigliceridi, CT e Ldl. Nessuna differenza per quanto riguarda C-Hdl.

L'analisi ha messo in evidenza come un intervento di Trf sia in grado di ridurre i livelli di glicemia a digiuno del 15% e i valori di HbA1c del 18%, un dato davvero sorprendente. Inoltre, sono stati rilevati notevoli miglioramenti in Homa-β e Homa-IrR, ma servono ulteriori conferme nel lungo termine. Sul fronte dislipidemia, innanzitutto è bene precisare che nessun partecipante era in trattamento con statine o fibrati. Nel gruppo di controllo, colesterolo totale, trigliceridi

e il C-Ldl sono diminuiti, rispettivamente, del 5%, 3% e 6% mentre la riduzione nel gruppo Trf è stata quasi del doppio. I meccanismi alla base degli effetti metabolici del Trf sono tutti da investigare ma, pur consapevoli di alcuni limiti, quali il breve periodo di osservazione, la mancanza di un disegno crossover e la valutazione di una popolazione esclusivamente asiatica, si può affermare che la ricerca apre nuove prospettive sull'applicazione di questa tipologia di approccio nutrizionale anche in pazienti con DT2.

### Tmao marker di rischio: sì o no?

La Tmao (trimetilammina N-ossido) sta attirando l'attenzione dei ricercatori per il suo potenziale ruolo di marker di rischio CV. I dati sulla relazione tra dieta e Tmao sono, però, discordanti e pochi studi di intervento sull'uomo hanno valutato la causalità di questa associazione. Una ricerca pubblicata sull'*American journal of clinical nutrition*, ha verificato gli effetti sulla Tmao plasmatica di diete a base di alimenti ricchi di polifenoli e/o acidi grassi n-3 a catena lunga o cereali integrali, in individui ad alto rischio cardiometabolico. I risultati, che vengono illu-

strati da **Giovanni Annuzzi**, Università Federico II di Napoli, tra gli Autori della ricerca, evidenziano come diete “sane” aumentino significativamente la concentrazione plasmatica di Tmao suggerendo che, probabilmente, questa non sia un biomarcatore universalmente valido del rischio cardiometabolico indipendente dalla dieta di base.



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Giovanni Annuzzi

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

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

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