

M.D.

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

Anno XX, numero 3 - 20 marzo 2013

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

PROPOSTE

6

Come cambiare la Medicina di Famiglia in cinque mosse

CONTRAPPUNTO

10

Le conseguenze di non avere voluto imparare dagli errori

RASSEGNA

28

Acido folico e omocisteina nella salute della donna



Roberta Chersevani

Coordinatrice Consulta Deontologica Nazionale FNOMCeO

**Il Codice di Deontologia Medica
prossimo venturo**

M.D.

MEDICINAE DOCTOR

M.D. Medicinae Doctor

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

Direttore Responsabile

Dario Passoni

Comitato di Consulenza di M.D.

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

Redazione: Patrizia Lattuada, Anna Sgritto

Grafica e impaginazione

Manuela Ferreri, Rossana Magnelli

Produzione: Giancarlo Oggioni

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: medicinae.doctor@passonieditore.it
 www.passonieditore.it

Amministratore unico: Dario Passoni

Abbonamento

 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

Testata associata a

A.N.E.S.

 ASSOCIAZIONE NAZIONALE
 EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA


CONFINDUSTRIA


 Testata volontariamente sottoposta a certificazione
 di tiratura e diffusione
 Per il periodo 1/1/2012 - 31/12/2012
 Periodicità: 15 numeri all'anno
 Tiratura media: 30.507 copie
 Diffusione media: 30.158 copie
 Società di Revisione: RIA Grant Thornton

I dati relativi agli abbonati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'articolo 7 del D.lgs del 30 giugno 2003 n.196, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare e cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Passoni Editore srl, Responsabile Trattamento Dati, Via Boscovich 61 20124 Milano

Assistenza h 24 e necessità di declinare un "tempo umano"

L editoriale apparso sul *British Medical Journal* il 20 febbraio scorso, a firma di Iona Heath, non è passato inosservato. Particolare enfasi vi ha dato la stampa di settore sottolineandone la dura presa di posizione contro l'introduzione dell'assistenza h 24 e 7 giorni su 7 per i medici di famiglia proposta dal governo inglese. Le analogie con quanto sta accadendo nel nostro Paese e l'autorevolezza delle argomentazioni redatte da un ex membro delle Commissioni Etiche del Royal College of General Practitioners e del *British Medical Journal* hanno sicuramente avuto l'eco meritata. Ma c'è un ma... Su quanto asserito dalla Heath ci si è particolarmente soffermati sugli aspetti negativi di carattere politico economico inerenti le scelte di riforma della *Primary Care* messe in campo dai governi britannici in questi ultimi anni. È stato dato risalto ad alcune frasi come: *"Abbiamo imparato da molti dei centri "Darzi" destinati alla salute che tenere aperti i centri sanitari di comunità per 24 ore, sette giorni su sette, aveva costi proibitivi e simili iniziative non hanno avuto seguito"* e su questi aspetti si sono focalizzate le domande rivolte a esponenti della medicina generale italiana affinché esternassero le loro opinioni.

Ma, permetteteci di affermare che l'editoriale della Health è andato molto al di là di una semplice contestazione all'assistenza h 24, ha mostrato le antinomie di un modello di sviluppo in cui l'imposizione di ritmi di lavoro continuativi sembra essere l'unica risposta alle contraddizioni di un sistema che non si riesce più a governare e a sostenere.

"È stato predetto nella seconda metà del ventesimo secolo - scrive Iona Heath - che la meccanizzazione e lo sviluppo tecnologico avrebbero aumentato la percentuale del tempo libero umano, ma sembra che sia accaduto l'opposto, mentre allo stesso tempo i ritmi lavorativi sono diventati sempre più frenetici...". Tornare a declinare un "tempo umano" che permetta di conciliare quel che si è con quel che si fa è questa la sfida per tutti e non è affatto un aspetto marginale, ma sostanziale e che riguarda tutte le professioni. Forse non è un caso che una simile richiesta e sottolineatura nasca da una donna. Le donne hanno un rapporto peculiare con il tempo, un rapporto che oggi definiremo di genere in cui la capacità di conciliare lavoro e privato è un aspetto fondante del loro "poter essere".

Nuovo Codice Deontologico: a che punto siamo?



Medicina difensiva, *Cybermedicines*, rapporti con le altre professioni sanitarie: sono solo alcuni dei temi contemplati nella revisione del nuovo Codice di Deontologia Medica che dovrebbe essere approvato entro l'estate. È quanto si augura Roberta Chersevani, Coordinatrice della Consulta deontologica nazionale FNOMCeO e presidente OMCeO della provincia di Gorizia

► **Anna Sgritto**

Lo sviluppo delle conoscenze scientifiche e delle tecnologie applicate alla medicina ha posto in questi ultimi anni la professione medica ad affrontare questioni continuamente nuove e complesse che hanno avuto importanti ripercussioni su ruolo, competenze, responsabilità del medico e anche sul rapporto medico-cittadino, reso sempre più "impersonale" dalla burocratizzazione del sistema sanitario. Tutto ciò ha palesato la necessità di dover aggiornare il Codice di Deontologia Medica che rappresenta uno strumento vivo e di riferimento indispensabile per la professione. D'altronde, la deontologia medica "è la dottrina che contempla le essenziali regole di comportamento cui il medico è tenuto ad attenersi in ottemperanza all'ordinamento giuridico-sociale, uniformando la propria condotta professionale al rispetto dei fondamentali diritti personali e delle norme relazionali tra medicina e società e curando correttamente e

coscientemente l'armonia tra buona condotta tecnica e rispetto del paziente, dell'ordinamento sanitario e dell'ordine professionale" (M.Barni, Diritti - doveri - responsabilità del medico. Dalla bioetica al biodiritto, Giuffrè, Milano, 1999, pp.40-41).

Medicina difensiva, *Cybermedicines*, rapporti con le altre professioni sanitarie: sono solo alcuni dei temi contemplati nella revisione del nuovo Codice di Deontologia Medica che dovrebbe essere approvato entro l'estate del 2013. Questo è almeno quanto si augura **Roberta Chersevani**, Coordinatrice della Consulta Deontologica Nazionale della FNOMCeO e presidente OMCeO di Gorizia.

"La Consulta è stata ricostituita l'anno scorso - precisa Chersevani - ed è stata arricchita nel numero di presenze di medici, odontoiatri, presidenti, past president o consiglieri di Ordini. Fanno parte della Consulta anche degli esperti, delle figure non mediche tra cui un ex

magistrato e una giovane laureata in filosofia con un master di bioetica. Con le loro competenze ci permettiamo di arricchire il nostro ragionamento consentendoci di capire meglio come ci stiamo muovendo. Nelle nostre riunioni abbiamo esaminato dettagliatamente tutti gli articoli dell'attuale Codice, aggiungendone di nuovi e valutando quali ulteriori documenti possano essere allegati come note esplicative. È stata presa in considerazione anche la stesura di un glossario, per rendere gli articoli stessi più incisivi e di rapida consultazione. La finalità è quella di mettere a disposizione dei medici norme chiare, di facile comprensione e applicabilità. I futuri passaggi per approdare alla stesura definitiva sono molteplici: devono seguire le valutazioni e proposte del Comitato Centrale, dei Consigli Direttivi degli Ordini provinciali e la definitiva approvazione da parte del Consiglio Nazionale. Mi auguro di arrivare al traguardo entro l'estate del 2013".

► **Dal 1912, data di nascita del Codice di Deontologia, sono stati realizzati numerosi aggiornamenti, l'ultimo è del 2006...**

“L'ultima revisione del Codice di Deontologia Medica risale al 2006 e le modifiche apportate lo rendono ancora un Codice valido che contempla i principi fondamentali che regolano la professione: principio di giustizia e non discriminazione, di beneficenza e non maleficenza, autodeterminazione della persona assistita e principio di autonomia e responsabilità medica. Resta però il fatto che la società è in continuo cambiamento e la medicina evolve con essa, cambiano i parametri di riferimento sia etici, sia di costume, sia di organizzazione, proprio per questo il Codice è stato concepito per essere in aggiornamento permanente. Negli Stati Uniti, per esempio, l'*American Medical Association* lo integra ogni due anni con nuove note, questa potrebbe essere un'ipotesi per il futuro. Il Codice attuale ha 75 articoli e due linee guida riferite alla pubblicità e al conflitto d'interessi, si amplierà con articoli nuovi atti a contemplare l'attualità”.

► **Tra i nuovi articoli, uno sarà dedicato alla Cybermedicina?**

“Sì. È un argomento su cui ci stiamo confrontando da tempo. La *Cybermedicina*, è ormai penetrata in tutti i percorsi della professione: dalla diagnostica alla terapia, dall'informazione alla formazione, fino ad incidere sulla relazione tra medico e paziente. È una categoria concettuale che, come più volte ha sottolineato il vicepresidente della FNOMCeO, **Maurizio Benato**, non solo definisce un nuovo modo di intendere la medicina e la sanità, ma a sua volta le modifi-

ca, in termini bioetici, filosofici, scientifici, applicativi. Oltre all'articolo che annuncia le regole, stiamo infatti vagliando una serie di principi pratici inerenti al comportamento professionale. C'è l'esigenza di capire quali possono essere i vantaggi di questo tipo di evoluzione perché è vero che la tecnologia ci aiuta nel nostro lavoro, ma ha anche ricadute problematiche. Penso, per esempio, alla telemedicina: dobbiamo capirne bene l'utilizzo, dobbiamo rispondere a domande sul come e su quanta telemedicina è necessaria e quali ne siano gli ambiti. Non dobbiamo dimenticare che per poter attuare una buona medicina l'azione del medico deve essere estremamente mirata e al centro deve rimanere l'alleanza terapeutica con il paziente che, nell'era della tecnologia, rischia di essere stemperata dalla mediazione informatica”.

► **L'alleanza con il paziente sarà elemento centrale del futuro Codice?**

“Cambiano gli strumenti delle conoscenze, aumentano i progressi delle scienze, ma non cambia il concetto di relazione terapeutica, che è, e rimane, la più antica radice della medicina. Questa relazione oggi è fortemente in crisi, a testimoniare è la crescita del fenomeno dei contenziosi e con essi della medicina difensiva. Oltre metà delle denunce nei confronti dei medici è conseguenza della cattiva informazione ricevuta dal paziente o dal familiare. Se si vuole assicurare la salute della popolazione e la sostenibilità del sistema sanitario pubblico, il cui finanziamento diminuisce sempre più, diventa indispensabile stabilire una forte alleanza tra professionisti della salute e cittadini. È quindi necessario riappropriarsi di quello strumento fonda-

mentale per la cura che è il tempo medico dedicato all'ascolto del paziente. Nell'attuale revisione del Codice si è cercato di dare più spazio, rispetto al Codice precedente, a quella che è la decisione del paziente al suo consenso e dissenso, puntualizzando sul fatto che il consenso informato è un atto medico e come tale deve essere trattato”.

► **Il nuovo Codice sarà integrato anche con una sezione dedicata alla medicina militare?**

“L'intento c'è e d'altra parte in questi ultimi due anni la Federazione ha dedicato particolare attenzione a questo argomento. Nel *workshop* su sanità civile e sanità militare, organizzato da FNOMCeO e dalla Federazione Regionale degli Ordini dei Medici della Sardegna, è stata proposta una riflessione a tutto campo che, partendo dalla rievocazione storica della Sanità Militare, ha affrontato le sfide mosse ai medici che operano in tale ambito sotto il profilo etico, culturale e professionale. In questo consesso sono state gettate le fondamenta di una Carta etica del medico militare, un documento frutto di un lavoro di ricerca, elaborazione e confronto mai sperimentato a livello internazionale. La sezione *ad hoc* che nella nuova stesura del Codice si vorrebbe dedicare alla medicina militare, dovrebbe riassumerne i contenuti”.

www.qr-link.it/video/0313



► Puoi visualizzare il video di approfondimento anche con smartphone/iphone attraverso il presente QR-Code

Cambiamento in cinque mosse

La riforma delle cure primarie non può prescindere da una rigorosa riqualificazione professionale, orientata al territorio e alla persona, capace di coinvolgere tutti i professionisti, a partire dal Mmg

Vincenzo Contursi

Presidente SIICP - Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie

Equità, sostenibilità economica, qualità e continuità delle cure, interdisciplinarietà, sono ovunque nel mondo i temi al centro del dibattito politico-sanitario e, nelle linee strategiche da seguire, le cure primarie rappresentano il tassello centrale del mosaico su cui è necessario puntare nel ridisegnare l'assetto organizzativo dei Sistemi sanitari, in linea con quanto l'Oms, nel documento *"The World Health Report 2008 - Primary Health Care (Now More Than Ever)"*, indica fermamente.

In Italia, in un Ssn di tipo *Beveridge* in quanto sostenuto dalla fiscalità generale, le cure primarie sono inserite in un sistema gerarchico-normativo sempre più ingombrante, nel cui contesto la Medicina di Famiglia svolge la funzione a lei richiesta di *gatekeeper*. Inoltre alla stessa, a tutt'oggi, non è concesso di avvalersi in modo adeguato di standard organizzativi e tecnologici che consentano di espletare efficacemente tale funzione anche sul versante clinico e pertanto consoni al maggiore carico assistenziale derivante dalla crescente domanda di salute (spesso in acuzie), dall'invecchiamento progressivo, dalla prevalenza delle malattie croniche, dall'orientamento alla prevenzione delle malattie ed alla promozione della salute, dal continuo progresso scientifico e tecnologico, e non ultimo, dalla concomitante crescita culturale della popolazione. In questo contesto il compenso dei Mmg, costituito da una quota capita-

ria (a paziente), da una quota variabile in funzione del raggiungimento di certi obiettivi (generalmente di raccolta dati e mai di outcome clinici) e da una quota variabile in funzione di certe prestazioni (nella gran parte di competenza infermieristica), risulta inadeguato, non meritocratico e non incentivante riguardo alla qualità delle prestazioni e alla capacità/volontà di investire nella professione.

Tale realtà si contrappone all'esigenza, oramai inderogabile, di una ristrutturazione delle cure primarie, oggi più che mai in virtù di un crescente divario tra domanda e risorse disponibili, che oltre a creare allarme per la sostenibilità del Ssn, rischia di mettere in crisi uno dei diritti fondamentali del cittadino: il diritto alla salute.

Forme associative complesse, ambulatori per la cronicità, Case della Salute, Ospedali di Comunità, assistenza h. 24, Drg territoriali, *pay for performance* o *pay for results* sono solo alcuni dei possibili strumenti innovativi da mettere in campo in questo complesso processo di ristrutturazione.

Ma tutto ciò non può prescindere da un processo di rigorosa riqualificazione professionale, orientata al territorio ed alla persona, che si rivolga a tutti i professionisti delle cure primarie, a partire dal medico di famiglia.

Lo spostamento sul territorio di parte considerevole del carico assistenziale globale, in particolare per quanto riguarda i soggetti affetti da patologie croniche, richiede al medico di fami-

glia competenze cliniche di alto profilo e importanti capacità organizzative e gestionali per attuare la medicina di iniziativa attraverso la strutturazione di un vero *"Team interdisciplinare delle Cure Primarie"*, che include tutte le professionalità sanitarie e non, indispensabili a rendere efficienti ed efficaci le cure territoriali, quali assistenti sociali, collaboratori di studio, dietisti, fisioterapisti, infermieri, medici specialisti ambulatoriali e psicologi, senza escludere in una visione più ampia del *team* anche i pediatri, i farmacisti e i medici dell'emergenza territoriale.

► Specialista delle cure primarie

Queste considerazioni inevitabilmente investono il tema dell'insegnamento universitario e della Formazione specifica post-laurea della Medicina di Famiglia. Non si può più prescindere dalla figura di un Mmg vero specialista delle Cure Primarie, cui si garantisca l'acquisizione di un *core curriculum* disciplinare e di un titolo analogo a quello di tutte le altre specialità accademiche, cominciando dal colmare il vuoto del mancato insegnamento pre-laurea e dal rimuovere quell'odiosa discriminazione giuridico-economica che pone ancora oggi i giovani aspiranti medici di famiglia in una condizione formativa di "serie B" (che inevitabilmente si riverbera negativamente sulla loro futura attività professionale, sulla "percezione esterna" della professione stessa e, conseguentemente-

te, sugli equilibri del sistema in cui si troveranno ad operare), per finire con il garantire sbocchi professionali e di carriera differenziati (pratica clinica, insegnamento, ricerca, ecc.) al passo con l'Europa e il mondo intero.

► Le principali azioni

- 1.** Qualificare i medici di famiglia con l'acquisizione del titolo di Specialista e con lo svolgimento di una Formazione Professionale Continua che preveda l'apprendimento ed il mantenimento delle abilità cliniche e gestionali necessarie alle Cure Primarie.
- 2.** Favorire e incentivare le prestazioni diagnostiche di primo livello eseguite direttamente dal Mmg o sotto la sua supervisione (*il near patient testing*: Ecg, ecografia, ecc.) e la costituzione di Ambulatori dedicati per

patologia, impiegando anche l'enorme quanto inutilizzato patrimonio delle competenze specialistiche accademiche o curriculari già ora in possesso a molti medici di famiglia, così come offrendo ai giovani medici di medicina generale interessati a qualificarsi in alcuni aspetti di ambito specialistico utili alle Cure Primarie, la possibilità di integrare il proprio percorso formativo generale con Corsi Master *ad hoc* atti ad accreditare il loro "speciale interesse".

- 3.** Qualificare gli infermieri di famiglia e di comunità e tutti i professionisti coinvolti nella costituzione del *Team* delle Cure Primarie con percorsi specialistico-interdisciplinari a livello dipartimentale, prevedendo l'inserimento strutturato all'interno del Ssn di quelle figure fra loro, non ancora riconosciute.
- 4.** Qualificare la figura del collabora-

tore di studio con specifici corsi di formazione, per alleggerire al massimo le incombenze burocratiche in capo al medico di famiglia e ottimizzare l'organizzazione amministrativa e gestionale del lavoro.

- 5.** Remunerare i professionisti sulla base dei risultati introducendo criteri di valutazione differenziata per tipologia e qualità delle prestazioni. Queste azioni, agendo sulle Cure Primarie, sarebbero un volano potentissimo per tutto il Sistema sanitario nazionale e porterebbero ad una totale ridefinizione dei livelli di cura. Darebbero inoltre dignità e ruolo ad una vera e propria Disciplina liberando allo stesso tempo le energie migliori, restituirebbero autonomia, indipendenza e reale responsabilità, stimolerebbero la ricerca originale al pari dell'ambito internazionale.

Le conseguenze di non avere voluto imparare dagli errori

La medicina difensiva appare più funzionale a parare i colpi di giudici ed avvocati che non a tutelare gli assistiti dal concreto rischio di errore, specie se di natura cognitiva, purtroppo e per certi versi inevitabile. Forse se la classe medica avesse messo in pratica per tempo il consiglio di Karl Popper di imparare dagli errori, oggi non ci troveremmo a dover arginare una marea montante di cause giudiziarie per malpratica e la conseguente medicina difensiva

Giuseppe Belleri
Medico di medicina generale
Brescia

Sono passati tre decenni da quando il filosofo della scienza **Karl Popper** ammoniva i medici a non nascondere l'errore ma a convertirlo in occasione di apprendimento: "il nostro atteggiamento verso gli errori deve cambiare. È qui che deve cominciare la riforma etica (...). Il nostro nuovo principio dev'essere imparare dai nostri errori, così che possiamo evitarli in futuro; questo dovrebbe avere la precedenza sull'acquisizione di nuove informazioni. Nascondere gli errori dev'essere considerato come un peccato mortale. Ci sono voluti oltre tre lustri perché la medicina facesse tesoro dell'insegnamento "fallibilista" e mettesse a fuoco l'importanza dell'errore nell'evoluzione della scienza e delle pratiche mediche. Nel frattempo si è sviluppato, forse come conseguenza del precedente occultamento, una propensione ad affrontare il problema per via giudiziaria, cercando colpevoli e rei anche dove probabilmente non vi sono responsabilità individuali civili o penali. Eppure le odierne conoscenze biomediche e le pratiche terapeutiche sono incomparabilmente più avanzate ed efficaci rispetto a quelle di trent'anni fa. Così paradossalmente è cresciuta una sorta di "persecuzione giudiziaria" dell'errore medico, che costituisce il principale ostacolo culturale per la prevenzione del fenomeno, ovvero sia l'esame razionale, pubblico e autocritico, di limiti, sbagli, insufficienze e distorsioni delle procedure mediche, specie quelle diagnostiche.

► Una questione di fiducia

La propensione dei medici alla medicina difensiva da un lato, per prevenire accuse di malpratica, e quella degli assistiti a percepirla e denunciarla dall'altro sono fenomeni speculari, le due facce della stessa medaglia. L'atteggiamento difensivo è evidentemente il frutto di una relazione distorta antitetica rispetto a quel clima di fiducia reciproca dominante fino a qualche decennio fa. È il segno della deriva di un relazione diadica di cui entrambi gli attori sono per certi versi prigionieri, con il contributo non secondario degli operatori della giustizia. Il guaio è che il sistema rischia di auto-mantenersi in un classico circolo vizioso, difficile da riconvertire in *loop* virtuoso: più l'assistito è guardingo, informato, "esigente" e pregiudizialmente dubbioso più il medico sarà propenso a difendersi dai rischi medico legali, parandosi dietro una sfilza di accertamenti. È infine il sintomo del lento sfilacciamento della relazione fiduciaria, sulla quale si riverberano sospettosità e paura reciproca, fino a pregiudicarne la stabilità.

La diffidenza pregiudiziale e il timore di avere a che fare con professionisti non all'altezza del compito alimentare, a loro volta, la spasmodica ricerca dei centri d'eccellenza e ultra-specialistici e sono il terreno favorevole alla privatizzazione dei servizi, in base all'equazione che il pagamento della prestazione significhi di per sé qualità e sicurezza del servizio.

Sullo sfondo del fenomeno medicina difensiva stanno:

- il conflitto di interessi originario, nel senso del "peccato originale", descritto dall'economista sanitario elvetico **Gianfranco Domenighetti**, ovvero la mitizzazione "dell'efficacia dell'arte e della pratica medico-sanitaria presso la società (...) che concede a tutti i professionisti della salute, alle istituzioni ed alle imprese che operano sul 'mercato' sanitario una 'rendita' di posizione sulla quale si inseriranno poi tutti gli altri conflitti di interesse";

- la sopravvalutazione cognitiva della potenzialità e dell'efficacia dell'apparato medico-sanitario nel combattere le malattie e nel garantire quel completo benessere psichico, fisico e sociale implicitamente promesso dall'Oms con la definizione di salute del lontano 1946;

- le conseguenti attese irrealistiche dei pazienti/esigenti verso una medicina, rappresentata e percepita come scienza esatta e incontrovertibile, fonte di certezze e sicurezze e non invece gravata da zone grigie, esiti probabilistici, limiti pratici, effetti collaterali e imprevisi, in definitiva margini più o meno ampi di incertezza decisionale e circa gli esiti attesi. Al lato pratico il timore di sbagliare o di andare incontro ad un contenzioso legale minano il rapporto medico-paziente e costituiscono un catalizzatore negativo per l'alleanza terapeutica tra chi chiede aiuto e chi per dovere professionale deve portare soccorso.

Fare appello ai principi dell'etica per contenere la medicina difensiva potrebbe avere scarsi effetti. A differenza di quanto si potrebbe pensare in base ad un concezione *naïf* non è detto che i principi cardine dell'etica deontico-normativa, a tutti noti, siano sempre e necessariamente in

armonia o coerenti tra loro, quasi per definizione. Anzi nella realtà delle decisioni pratiche i conflitti tra principi e norme deontologiche, ognuno singolarmente corretto e ineccepibile, non sono infrequenti ed anzi sono motivo di dibattiti e confronti argomentativi dialettici per risolvere il dilemma tra buone ragioni, ma di opposto significato pratico, come appunto nel nostro caso. Infatti se il principio di giustizia (distributiva) impone un oculato ed appropriato ricorso alla tecnologia biomedica, per favorire il corretto utilizzo delle risorse pubbliche finalizzato al maggior beneficio sociale e collettivo, gli atti difensivi potrebbero essere giustificati da un altro principio etico ben più vicino all'esperienza dei singoli assistiti.

► Il principio di beneficiabilità

Mi riferisco al principio di beneficiabilità che impone di fare il massimo sforzo a vantaggio della salute degli assistiti e che potrebbe essere invocato dal medico a sua "difesa". D'altra parte gli stessi assistiti, di cui si invoca sovente la condivisione delle decisioni o perlomeno il consenso informato, messi di fronte all'alternativa tra il fare un esame in più e l'astensione propendono generalmente per l'azione. Inoltre con le prescrizioni di esami a scopo difensivo il medico si tutela dalla sinergia tra due fonti di incertezza: quella insita in ogni atto medico, sia a livello di esiti di una terapia che di corsi d'azione inattesi o contro-intuitivi, a cui si aggiunge quella legata al rischio di dover affrontare un doloroso ed emotivamente pesante contenzioso giudiziario per malpratica. Perché anche il giudice, come l'assistito, solitamente propende per l'azione, piuttosto che per l'attendi-

smo, nel senso che l'esecuzione di un accertamento in più o in meno può fare la differenza nella sua valutazione dei fatti e quindi nell'esito finale del dibattimento, spingendo ancor più il medico sulla difensiva.

I risultati delle ricerche sociologiche sul comportamento dei medici e delle indagini demoscopiche sulle opinioni degli assistiti fotografano il clima di reciproca diffidenza che investe da anni l'ambiente ospedaliero, specie in alcune regioni, ma che comincia ad estendersi anche al territorio e alla medicina generale. Se la fiducia, come affermano i sociologi, è il cemento delle relazioni sociali e del vivere comunitario il suo venire meno nel delicato settore medico-sanitario rappresenta una sconfitta per tutti, anche se occorre sempre considerare la tara della rappresentazione mediatica del fenomeno, inevitabilmente "clamorosa" ed enfatica. D'altra parte se la paura - dell'ignoto, del rischio, dell'incertezza - sembra ormai il tratto distintivo delle società occidentali globalizzate non si capisce come la sfera sanitaria possa restarne immune. C'è da riflettere sull'efficacia degli anticorpi elaborati dai medici per difendersi dal virus dell'errore, tanto scotomizzato in passato quanto messo in piazza oggi sui media (ma spesso occultato negli ospedali per via di una riprovevole cultura del biasimo e della colpevolizzazione del singolo operatore, anche quando le sue radici affondano nelle dinamiche organizzative). D'altra parte la medicina "difensiva" è evidentemente la naturale risposta ad un "attacco" portato alla classe medica sul piano giudiziario, che alimenta come effetto perverso atteggiamenti di chiusura, reticenza ed arroccamento culturale rispetto alla soluzione razionale del problema indicata da Popper.

Riformare sì, ma senza stravolgere

In un Ssn in declino chiediamo ai responsabili politici di non gettare via le scialuppe di salvataggio e ripotenziare gli ospedali che sono al collasso. Quanto all'assistenza territoriale il paziente l'ha riscoperta, forse l'ha sempre apprezzata, confidiamo che i politici non la stravolgano. Va bene così, meglio non cambiarla se farlo vuol dire depotenziarla o eliminarla

Giuseppe Mittiga
Medico di medicina generale, Roma

Da decenni tecnici, politici e sindacati affermano che il nostro Ssn deve uscire dall'ottica "ospedalocentrica" e ristrutturarsi attorno alle cure primarie e domiciliari in particolare in riferimento alle patologie croniche. Roboanti dichiarazioni da più parti promettono un'assistenza h 24 che già esiste: progetti locali, quasi mai di portata regionale e mai nazionale reinventano qualcosa che già c'è. Il dibattito sull'assistenza h 24 ha comunque veicolato il messaggio che il Mmg è un medico a cui i cittadini possono rivolgerci anche per qualcosa che a loro appare urgente. Bisogna però fare i conti con la crisi in senso generale, il taglio dei posti letto ospedalieri, il blocco del *turn over* e altri provvedimenti che di fatto hanno avuto ripercussioni considerevoli sull'assistenza primaria e sui professionisti che la esercitano. Per esplicitare meglio questo pensiero, descrivo tre episodi accaduti di recente nell'esercizio della mia attività di Mmg.

1. Paziente maschio over75 con polipatologia viene in studio per dispnea e tosse: gruppo di rantoli sonori basali dx, polipnea, saturazione ossigeno 92%. Reputo utile un Rx torace, per cui lo invio in Pronto soccorso. Mi guardo bene dal suggerire al collega cosa fare, ma descrivo il caso. Il paziente torna alla mia attenzione con un'emo-gasanalisi negativa e senza Rx. La tosse però persiste e a sue spese esegue un Rx torace che evidenzia una polmonite franca. In ragione della sua età e delle patologie, dispongo un ricovero che l'assisti-

to rifiuta per sfiducia nella struttura ospedaliera dove si è recato in precedenza. Le terapie che gli prescrivo non danno però i risultati immediati sperati e dopo 48 ore il mio paziente riesce a ottenere un ricovero recandosi in un altro Pronto soccorso.

2. Paziente femmina over80 in terapia anticoagulante orale accusa persistenti dolori addominali per i quali si è recata ben due volte in Pronto soccorso, ma senza beneficio. Eseguo visita domiciliare, e per non praticare terapie "alla cieca", chiedo in urgenza una ecografia che i sistemi di prenotazione riservati al Mmg non riescono ad erogare e che quindi viene eseguita a pagamento. Il referto evidenzia una massa renale.

3. Paziente femmina over65, ipertesa mi telefona dal Pronto soccorso dove si è recata per cefalea, vertigini e valori pressori 200/110 mmHg. Aspetta da troppo tempo, sta già andando via e mi chiede cosa fare. Le dico di recarsi subito da me e che avrà la precedenza sui pazienti in studio. La valuto, la tratto e la controllo tra una visita e l'altra, la trattengo in studio finché la PA non si è stabilizzata su valori consoni (135/85 mmHg), ci vedremo a breve per approfondire. La paziente preferirà poi consultare il suo cardiologo di fiducia che non modifica la mia terapia e che richiede ulteriori accertamenti che ovviamente non nego.

In conclusione, basta tagli, e soluzioni locali regionali, serve una rivisitazione nazionale e complessiva del nostro sistema sanitario.

AGGIORNAMENTI di clinica e terapia



■ **DIABETOLOGIA**

Autocontrollo glicemico e strategie di cure complesse

■ **EMATOLOGIA**

Appropriatezza lombarda per diagnosi e cura dei linfomi

■ **OCULISTICA**

Retinite pigmentosa: è possibile recuperare la vista?

■ **ONCOLOGIA GINECOLOGICA**

*Un'alleanza per poter agire efficacemente
sul tumore dell'ovaio*

■ **PNEUMOLOGIA**

Asma e BPCO, gestione terapeutica a 360 gradi

■ DIABETOLOGIA

Autocontrollo glicemico e strategie di cure complesse

■ Elisabetta Torretta

I destinatari delle "Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico" sono il Servizio Sanitario Nazionale e Regionale, in particolare le Aziende Sanitarie, le Strutture di Diabetologia, i Servizi di Medicina di Laboratorio, nonché l'industria dei diagnostici. La finalità è quella di favorire l'impiego di strumenti e di procedure idonei ad ottenere risultati sicuri e a ridurre il potenziale rischio connesso ad un non appropriato autocontrollo glicemico nel paziente diabetico (www.aemmedi.it).

L'autocontrollo è da intendersi come un vero e proprio strumento terapeutico da prescrivere secondo precise indicazioni e modalità e con la scelta degli strumenti ritenuti più idonei da parte del diabetologo e/o del Mmg dove sia stato istituito un regime di assistenza integrata; tale prescrizione deve in ogni caso essere preceduta da un addestramento pratico strutturato da parte del personale sanitario ed accompagnata da un sistema di distribuzione capillare assimilabile, per efficienza, a quello dei farmaci.

Nell'ambito di una strategia di cura complessa, l'autocontrollo glicemico si associa ad un miglioramento del controllo metabolico e le infor-

mazioni fornite sia dall'autocontrollo glicemico che dall'emoglobina glicata (HbA1c) sono gli strumenti migliori per stimarne il livello. Tale pratica, inoltre, rappresenta la modalità più efficace per il controllo dell'iperglicemia post-prandiale e, quindi, per l'adozione della terapia più appropriata e personalizzata del singolo paziente. Infatti, l'iperglicemia post-prandiale è fattore importante per il raggiungimento dei target desiderati di emoglobina glicata, indice del grado di variabilità glicemica, nonché riconosciuto fattore di rischio indipendente di patologia cardiovascolare.

Nel diabete di tipo 1, la maggior parte degli studi clinici ha evidenziato il ruolo centrale dell'autocontrollo nel raggiungimento di un buon controllo glicemico. È pratica clinica ormai radicata consigliare a questo tipo di paziente il controllo della glicemia prima di ogni iniezione di insulina in modo tale da aggiustarne il dosaggio, sia in base al valore della glicemia che al contenuto di carboidrati del pasto successivo. Inoltre l'autocontrollo permette in questi pazienti di adeguare la dose di insulina in rapporto all'attività fisica e di ridurre il rischio di ipoglicemia; pertanto tale pratica rappresenta una

componente essenziale dell'auto-gestione quotidiana di questi pazienti. È infatti possibile ridurre il rischio di complicanze microangiopatiche, evidenza che è verosimilmente trasferibile anche al diabete di tipo 2 insulino-trattato.

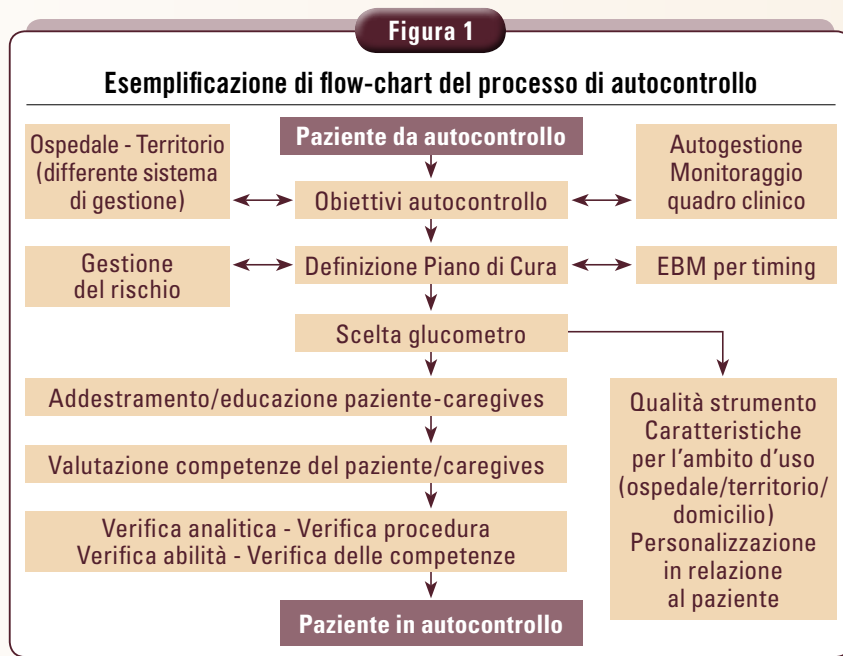
Per quanto riguarda il ruolo dell'autocontrollo nel diabete tipo 2 non insulino-trattato le numerose metanalisi e revisioni pubblicate fino al 2010 sull'argomento hanno sottolineato la difficoltà di stabilire con chiarezza il suo ruolo e la sua efficacia nel migliorare il controllo glicemico nel diabete di tipo 2 in terapia con anti-diabetici orali o con sola dieta.

L'autocontrollo deve essere associato a un'educazione appropriata, soggetta a periodiche rivalutazioni, a una diversa scelta di stile di vita e a modifiche del trattamento farmacologico; in quasi tutti gli studi, invece, c'è un'evidente mancanza di informazioni quasi a testimoniare l'assenza di consapevolezza del ruolo che ha lo stile di vita.

Nuovi dati ottenuti da studi randomizzati hanno dimostrato che l'autocontrollo nei diabetici tipo 2 non in trattamento con insulina è efficace quando strutturato e frutto di uno specifico percorso educativo. In pazienti con diabete di tipo 2 e valori di HbA1c vicino al target ottimale stabilito, indipendentemente da altri fattori, l'uso intensivo e strutturato dell'autocontrollo ha permesso di ottimizzare la terapia del diabete, migliorare lo stile di vita e ridurre l'HbA1c senza aumentare la frequenza di ipoglicemie gravi ed il peso.

L'educazione del paziente comprende l'acquisizione delle abilità necessarie per effettuare la rilevazione della propria glicemia, per interpretare i risultati come base per intra-

prendere una azione, per fare collegamenti tra specifici comportamenti (alimentazione, esercizio fisico) e i risultati della misurazione glicemica, prendendo da questi la motivazione al cambiamento dei comportamenti. Il paziente deve essere in grado di mettere in atto autonomamente comportamenti correttivi, farmacologici e non, in risposta ai risultati delle misurazioni glicemiche, soprattutto per la prevenzione del rischio ipoglicemico. L'uso e la periodicità dell'autocontrollo glicemico devono essere stabiliti sulla base della terapia del diabete (livello di evidenza II, Forza della Raccomandazione B). La frequenza dell'autocontrollo deve essere adattata agli eventi intercorrenti ed intensificata in presenza di situazioni cliniche quali patologie intercorrenti ipoglicemie inavvertite, ipoglicemie notturne, variazioni della terapia ipoglicemizzante (livello di evidenza VI, Forza della Raccomandazione B). Il momento in cui la glicemia viene determinata, infatti, è importante: quelle dopo pranzo, dopo cena e al momento di coricarsi correlano di più con i livelli di HbA1c (livello di evidenza II, Forza della raccomandazione B), rispetto a quelle effettuate a digiuno. La misurazione della glicemia post-prandiale va effettuata tra i 60 e 120 minuti dall'inizio del pasto; il team di cura stabilirà l'intervallo più idoneo in relazione al quadro clinico del singolo paziente e agli obiettivi di trattamento da perseguire. Nell'ambito della strategia di cura del diabete, che seppur cronica non è malattia stabile, per raggiungere un obiettivo a lungo termine il cui esito è incerto, come la prevenzione di complicanze con il controllo della



glicemia, è necessario che venga seguito un metodo. Il paziente deve essere educato per attuare azioni integrate, preventive e correttive, al fine di raggiungere risultati definiti e condivisi nel Piano di Cura individuale. Si tratta di un vero "percorso di assistenza e cura": dalla fase di presa in carico del paziente da parte del team diabetologico, fino al momento in cui il paziente utilizza i presidi per l'autocontrollo ed adotta le azioni necessarie all'autogestione della malattia (figura 1). Il diabetologo certifica la diagnosi e autorizza la prestazione assistenziale, il team diabetologico qualificato si fa carico dell'addestramento-educazione del paziente ed eroga la prestazione nell'ambito dell'educazione terapeutica e secondo le indicazioni per la gestione del rischio clinico. Il diabetologo redige "il piano terapeutico" (definizione degli obiettivi

terapeutici, delle modalità e del timing dell'autocontrollo) e "prescrive", di concerto con il paziente, il dispositivo più appropriato al profilo, clinico e sociale del paziente, che effettua il monitoraggio della glicemia e le registrazioni secondo le indicazioni ricevute e adotta le azioni adeguate. Il team diabetologico, infine, verifica le abilità del paziente e l'efficacia della cura e si fa carico della formazione dei Mmg.

www.qr-link.it/video/0313



Puoi visualizzare il video di approfondimento anche con smartphone/iphone attraverso il presente QR-Code

■ EMATOLOGIA

Appropriatezza lombarda per diagnosi e cura dei linfomi

■ **Angela Walmar**

La Rete Ematologica Lombarda (REL) nasce nel 2008 con lo scopo di garantire ai cittadini lombardi pari opportunità di cura e appropriatezza di interventi in tutte le strutture sanitarie della Regione collegate alla REL, alla luce anche dei nuovi scenari terapeutici di quegli anni caratterizzati dalla disponibilità di farmaci innovativi molto efficaci, gli anticorpi monoclonali *glivec* e *rituximab*.

Le attività principali sono state: la formazione e l'aggiornamento del personale sanitario, anche mediante la condivisione delle esperienze sull'uso degli innovativi anticorpi monoclonali. Una formazione specifica è stata dedicata ai temi della farmacovigilanza e alla gestione del rischio clinico. Sono state istituite Commissioni tecniche per l'elaborazione di percorsi diagnostico-terapeutici ed assistenziali condivisi e sono stati creati Registri di patologia per studi epidemiologici e ricerche cliniche.

I centri afferenti alla rete sono 107, comprendono le 12 Divisioni specialistiche di Ematologia della Regione e tutte le altre strutture

presenti sul territorio regionale dotate di settori e personale dedicati alla diagnosi e alla cura delle malattie del sangue.

"L'arrivo degli anticorpi monoclonali ha significato moltissimo, tanto da poter affermare che queste molecole costruite con l'ingegneria genetica hanno rivoluzionato l'approccio terapeutico ai linfomi", ha commentato **Giuseppe Rossi**, Direttore Struttura Complessa di Ematologia e Dipartimento Oncologia Medica, AO Spedali Civili, Brescia. L'anticorpo monoclonale più noto e più usato soprattutto nei linfomi non Hodgkin (LNH) è *rituximab*, autorizzato al momento per somministrazione endovenosa, che si lega all'antigene CD20 presente sulla membrana di tutte le cellule B, normali e linfomatose, inducendo la morte selettiva di queste cellule.

"Oltre allo studio di nuove molecole - ha proseguito Rossi - sono stati fatti studi su nuove modalità di somministrazione degli anticorpi monoclonali. In particolare si studia la possibilità di somministrare *rituximab* per via sottocutanea. I risultati iniziali indicano indubbi vantag-



gi: maggiore accettazione della terapia meno invasiva e più rapida, a fronte delle 5-6 ore di infusione endovenosa sono sufficienti dieci minuti, risparmio di tempo per il paziente, minore ospedalizzazione e costi ridotti per il Centro".

Al tempo stesso proseguono gli studi su altri anticorpi monoclonali, quali il nuovo anticorpo anti-CD20 GA101, che si spera possa risultare ancora più efficace di *rituximab*, o *brentuximab-vedotin*, che si lega a un altro recettore di membrana, il CD30, e porta direttamente dentro la cellula tumorale la sostanza tossica. In fase iniziale di sperimentazione sono le cosiddette "small molecules" (*ibrutinib*, CAL-101), piccole molecole somministrate per via orale che spengono il segnale intracellulare di attivazione di cui hanno bisogno i linfociti B per funzionare e che è costantemente "acceso" in alcuni linfomi.

www.qr-link.it/video/0313



Puoi visualizzare il video di approfondimento anche con *smartphone/iphone* attraverso il presente QR-Code

■ OCULISTICA

Retinite pigmentosa: è possibile recuperare la vista?

Scienza e tecnologia si sono alleate e hanno rivoluzionato l'approccio alla retinite pigmentosa, malattia degenerativa dell'occhio che porta alla cecità: a Pisa sono stati effettuati con successo i primi impianti di protesi retinica e otto italiani resi ciechi dalla retinite pigmentosa hanno recuperato funzionalità visiva.

Secondo le stime, ogni anno 30 italiani perdono la vista a causa della malattia e finora per loro non esistevano soluzioni. Prima nel mondo, l'Italia ha introdotto il sistema di protesi retinica della californiana Second Sight, che permette di restituire funzionalità visiva ai pazienti.

“Un successo e un primato per il nostro Paese di cui siamo orgogliosi - dichiara **Stanislao Rizzo**, Direttore del reparto di Chirurgia oftalmica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana - perché finora non esistevano opzioni di trattamento di efficacia scientificamente provata per i pazienti affetti da retinite pigmentosa. Con la protesi retinica, i fotorecettori danneggiati sono sostituiti da un microcomputer in grado di trasformare e trasmettere l'impulso luminoso, ricevuto da una telecamera montata sugli occhiali del paziente, alle cellule nervose della retina anco-

ra attive. I pazienti, quindi, imparano a interpretare questi stimoli recuperando funzionalità visiva: da una cecità totale riacquisiscono una certa autonomia e possono vedere naturalmente la differenza tra giorno e notte, la forma degli oggetti, la sagoma di una persona, di una porta”.

È di circa un mese fa l'approvazione della Food and Drug Administration (FDA) statunitense per l'avvio degli impianti protesici anche negli Stati Uniti.

Un esempio di eccellenza scientifica, tecnologica e sanitaria, che avrà come prossimo passo la realizzazione di un modello di governance innovativo, per garantire accessibilità e rimborsabilità dell'impianto a tutti i pazienti italiani che possono trarne beneficio. Fino a oggi l'Azienda Ospedaliera di Pisa ha sostenuto i primi interventi, ma in futuro non potrà continuare a gestire i costi della tecnologia per i pazienti di tutta Italia. Per questo motivo il Comitato Scientifico ha avviato un percorso di lavoro con la Regione Toscana per definire i migliori criteri di accessibilità e rimborsabilità dell'impianto presso il centro pisano.

Non solo accessibilità ma anche informazione chiara e corretta sulla nuova tecnologia, questa la richiesta



di Retina Italia Onlus. È importante che tutti i pazienti e i loro familiari ricevano al più presto informazioni e riferimenti chiari su questa nuova opportunità: in che cosa consiste l'intervento, chi può sottoporsi all'impianto protesico, come avviene la riabilitazione e quali sono i risultati ottenibili. Nel lavoro sul campo vicino ai pazienti e alle loro famiglie c'è l'impegno a dare un supporto concreto e aiutarli a non arrendersi nella battaglia quotidiana contro questa malattia poco conosciuta e a volte dimenticata. Con questi obiettivi, Retina Italia Onlus insieme al neonato Comitato Scientifico, realizzerà nei prossimi mesi una serie di incontri informativi sulla protesi retinica dedicati a pazienti e familiari in tutta Italia.

www.qr-link.it/video/0313



Puoi visualizzare il video di approfondimento anche con smartphone/iphone attraverso il presente QR-Code

■ ONCOLOGIA GINECOLOGICA

Un'alleanza per poter agire efficacemente sul tumore dell'ovaio

■ Liria Rame

Ad una relativamente bassa diffusione questo tipo di tumore associa, purtroppo, caratteristiche di grande insidia in quanto privo di sintomi specifici e di uno screening efficace. L'aggressività e la diagnosi, spesso tardiva, condizionano fortemente la prognosi: infatti, solo il 41% delle donne colpite da carcinoma ovarico nella prima metà degli anni 2000 risulta ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi (72% a un anno e 50% a 3 anni).

Fortunatamente si sta diffondendo sempre più la consapevolezza che solo la collaborazione multidisciplinare possa garantire una continuità di cura adatta ad incidere positivamente sulla prognosi di molte pazienti.

Ed è in quest'ottica che va letta la recente alleanza che hanno stretto tre società scientifiche - Società di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), Società Italiana Oncologia Ginecologica (SIOG) - con l'elaborazione di un documento ufficiale. In esso sono raccolte proposte concrete per favorire la

creazione di veri e propri team collegiali, un numero minimo di interventi per essere indicati come centri di riferimento e la collaborazione tra le diverse strutture.

"Sul modello delle *breast unit* per il cancro alla mammella - ha spiegato **Paolo Scollo**, presidente SIOG - sono stati definiti una serie di indicatori per i centri di riferimento dove sia presente un'equipe multidisciplinare dedicata, con professionisti in grado di lavorare fianco a fianco in perfetta integrazione". Il documento tecnico fissa competenze ben precise all'interno dei team di intervento. Sono stati predisposti degli indicatori che le Unità Operative di riferimento sul territorio dovranno rispettare. Per esempio, ogni chirurgo ginecologo-oncologo dovrà trattare almeno 10 casi di carcinoma ovarico all'anno e non potranno passare più di 14 giorni dal primo contatto con lo specialista all'intervento. I nuovi casi di ginecologia oncologica non trattati in precedenza, che fanno riferimento ad una specifica Unità Operativa, dovranno essere almeno 100 all'anno.

Le modalità organizzative sono funzionali ed hanno come obiettivo la strutturazione e l'attivazione di percorsi di diagnosi precoce, di rilevamento delle forme sintomatiche e la terapia delle neoplasie ovariche. Le diverse attività si possono riassumere così:

- sviluppo e diffusione delle conoscenze sulla patologia ovarica nell'ambito territoriale (consultori, Medici di medicina generale);
- consulenza genetica nel sospetto di malattia su base eredo-familiare (ambulatorio di *counselling* genetico);
- diagnostica delle donne sintomatiche (ambulatorio multidisciplinare dedicato);
- sviluppo e applicazione di tecniche chirurgiche innovative;
- consulenze per terapie conservative nei carcinomi ovarici;
- applicazione di protocolli di terapie mediche in accordo con le linee guida riconosciute;
- discussione di tutti i casi clinici che deve avvenire con cadenza quindicinale;
- ricerca in tutti gli ambiti;
- sviluppo di un modello di integrazione multidisciplinare.

www.qr-link.it/video/0313



Puoi visualizzare il video di approfondimento anche con smartphone/iphone attraverso il presente QR-Code

■ PNEUMOLOGIA

Asma e BPCO, gestione terapeutica a 360 gradi

■ Angela Walmar

Uno studio a firma italiana pubblicato sul primo numero di *Lancet Respiratory Medicine* (Papi A et al, *Lancet Resp Med* 2013; 1: 23-31) segna un importante passo avanti nella gestione del paziente asmatico. Lo studio è stato disegnato da un pool di italiani, realizzato in doppio cieco in 183 centri di 14 nazioni europee e ha testato una nuova terapia su 1714 pazienti con asma non completamente controllato. "Si tratta delle medesime molecole utilizzate da tempo per la prevenzione delle riacutizzazioni - ha commentato il prof. **Leonardo Fabbri**, Direttore della Clinica di Malattie Respiratorie dell'Università di Modena-Reggio Emilia - vale a dire una combinazione tra un corticosteroide inalatorio (beclometasone) e un beta2-agonista *long acting* (formoterolo) che però entrano in campo al momento del bisogno, sostituendo il classico broncodilatatore. Un trattamento d'attacco alla crisi asmatica che riduce le riacutizzazioni e il numero dei ricoveri ospedalieri". Il problema delle riacutizzazioni

ha un peso sociale ed economico enorme, che mina la qualità di vita dei pazienti, soprattutto nelle stagioni intermedie. La primavera è infatti uno dei momenti peggiori per chi soffre d'asma, in quanto porta con sé pollini di fiori e piante che possono scatenare grossi problemi, soprattutto nei bambini: riniti, congiuntiviti, oltre a disturbi respiratori più severi. Un italiano su 5 è infatti allergico e circa il 40% dei pazienti affetti da rinite allergica presenta un'asma clinica. "L'uso di questa combinazione di molecole, o SMART (*Single maintenance and reliever therapy*) - ha proseguito **Fabbri** - riduce di un terzo i ricoveri in ospedale e del 36% il rischio di riacutizzazione. È evidente quindi che i risultati del nostro lavoro hanno portato alla definizione di un nuovo standard terapeutico, che si inquadra nel livello di eccellenza raggiunto nel nostro Paese nel trattamento delle malattie respiratorie". "La pneumologia italiana - ha affermato il prof. **Francesco Blasi**, Presidente della *European Respiratory Society* (ERS) e professore

ordinario di Malattie Respiratorie dell'Università di Milano - è infatti una delle più quotate al mondo. Oltre al giusto riconoscimento nella pubblicazione del lavoro sulla rivista *Lancet Respiratory Medicine*, un'ulteriore testimonianza della sua validità è confermata dalla capacità di attrarre fondi europei e dal fatto che numerose cariche di rilievo della *European Respiratory Society* sono ricoperte da personalità italiane".

L'impegno dei ricercatori italiani si concentra nei confronti dei 3.7 milioni di italiani colpiti dalla malattia, che interessa, soprattutto nelle fasi più acute i giovani e gli anziani. I primi vengono colpiti dalla patologia nel periodo più attivo della vita, risentendo anche dal punto di vista psicologico delle restrizioni imposte; gli over 65 anni presentano invece altre comorbidità respiratorie come la BPCO che complicano la gestione dell'asma. Il mancato controllo farmacologico delle forme persistenti può portare ad un aggravamento della patologia, con importanti ripercussioni sullo stato di salute generale.

www.qr-link.it/video/0313



Puoi visualizzare il video di approfondimento anche con smartphone/iphone attraverso il presente QR-Code

La trombosi venosa superficiale dal punto di vista del Medico di Medicina Generale

Gualtiero Palareti

Direttore Responsabile UO Angiologia e Malattie della Coagulazione "Marino Golinelli"
Policlinico S.Orsola-Malpighi - Bologna

Si tratta di un evento frequente, che coinvolge in oltre il 60% dei casi la vena grande safena. Il rischio di complicanze tromboemboliche venose sintomatiche richiede un adeguato trattamento che i risultati di uno studio recente indicano in un approccio che prevede la somministrazione di una dose intermedia di eparina a basso peso molecolare per una durata di almeno 30 giorni

La trombosi venosa superficiale (TVS, dizione attuale), o tromboflebite o flebite (termini da abbandonare), di frequente riscontro nell'attività clinica del medico di medicina generale (MMG), è un processo trombotico-infiammatorio che colpisce prevalentemente (ma non esclusivamente) le vene superficiali degli arti inferiori. Le TVS sono sicuramente molto frequenti, ma gli studi disponibili così limitati che in realtà le nostre informazioni sulla loro reale incidenza sono molto scarse. Il sesso femminile è più frequentemente colpito, probabilmente a causa della maggior presenza di fattori di rischio (gravidanza, puerperio, terapie ormonali e vene varicose).

► Sedi più frequenti ed epidemiologia

Per quanto riguarda la sede, in oltre il 60% dei casi, le TVS coinvolgono la vena grande safena, che dalla superficie mediale della caviglia sale lungo la parete interna della gamba fino a raggiungere l'inguine dove si immette nella vena femorale a livello della giunzione safeno-femorale. La vena piccola safena, che dal

lato esterno della caviglia sale lungo la superficie laterale della gamba fino a raggiungere la vena poplitea tramite la giunzione safeno-poplitea, è meno frequentemente coinvolta come pure lo sono altre vene collaterali. Con una frequenza non irrilevante di casi (5-10%) le TVS sono bilaterali [1]. Le TVS si verificano frequentemente in sedi di vene varicose, che rappresentano infatti un fattore di rischio molto rilevante. Nello studio Calisto [2], che ha arruolato più di 3.000 pazienti con TVS, la comparsa di TVS era associata a vene varicose nell'88% dei casi. Anche nello studio prospettico osservazionale POST [3] e in quello di intervento terapeutico STEFLUX [4] la presenza di varici era il fattore di rischio più frequente, pur in associazione ad altri fattori.

► Fisiopatologia e fattori di rischio

Le TVS condividono con le trombosi venose profonde (TVP) gli stessi meccanismi fisiopatologici e fattori di rischio. L'importanza patogenetica della Triade di Virchow (alterazioni ematiche con ipercoagulabilità, alterazioni della parete venosa e stasi venosa) trova un pieno ri-

scontro nella patogenesi delle TVS. Le alterazioni coagulative di tipo trombofilico che si associano ad un incremento del rischio trombotico sono ugualmente presenti sia nelle TVS che nelle TVP. Quelle congenite sono rappresentate dalle rare alterazioni che comportano una ridotta attività degli inibitori fisiologici della coagulazione (riduzione dell'antitrombina, proteina C o proteina S), o dalle molto più frequenti mutazione del fattore V Leiden o mutazione G20210A del gene della protrombina, che si associano ad un aumento della coagulabilità del sangue. Condizioni acquisite di ipercoagulabilità si verificano in associazione a diverse condizioni, quali la presenza del fenomeno "lupus anticoagulant" (LAC) e/o di livelli aumentati di anticorpi antifosfolipidi, e a numerose situazioni cliniche, quali interventi chirurgici, traumi e fratture, gravidanza e puerperio, cancro, policitemia, trombocitemia, chemio-ormonoterapia. Le alterazioni della parete venosa sono possibili per traumi, infezioni, alterazioni dell'endotelio, malattie autoimmuni. La stasi venosa costituisce un *trigger* particolarmente rilevante in corrispondenza di vene varicose ed è presente anche in al-

tre condizioni quali allettamento prolungato, immobilità, gessi, obesità, insufficienza cardiaca congestizia.

► Diagnosi clinica e accertamenti

La diagnosi di TVS è fatta su base clinica, per l'evidenza di arrossamento e gonfiore della vena superficiale, che è dura e dolente sia spontaneamente che al tatto. Tuttavia un accertamento diagnostico obiettivo, costituito dall'esame ecocolordoppler, è raccomandato per diversi motivi quali confermare la diagnosi e aiutare nella diagnosi differenziale, ma soprattutto per verificare la vera estensione del trombo (la testa del trombo è solitamente molti centimetri più prossimale rispetto ai segni e sintomi clinici), misurare la distanza della testa del trombo dalla giunzione safeno-femorale o safeno-poplitea (situazioni che costituiscono un rilevante rischio di estensione al circolo venoso profondo e che richiedono un trattamento anticoagulante simile a quello delle TVP) ed escludere la presenza di una TVP ancora asintomatica. Per tutti questi motivi, di fronte all'evidenza clinica di una TVS è raccomandato che il Mmg indirizzi con una certa urgenza il paziente ad eseguire l'esame ecocolordoppler; questa indagine può probabilmente essere evitata in caso di varicoflebite, specie se limitata al coinvolgimento di un importante gavocciolo varicoso, o di coinvolgimento di vene collaterali e di modesta estensione (< 4-5 cm).

► Complicanze della TVS

Questa indicazione diagnostica, cui conseguono più aggressivi risvolti terapeutici, è giustificata dal fatto che le TVS non sono esenti da complicanze tromboemboliche venose clinicamente rilevanti. Esse hanno tendenza all'estensione, che può avvenire in entrambe le direzioni, come pure dal sistema venoso superficiale a quello profondo (ma anche vi-

Tabella 1

TVS: storia naturale e rapporto con TEV
► Tendenza alla progressione
► Estensione al circolo profondo cross safeno-femorale cross safeno-popliteo vene comunicanti
► Complicanze emboliche
► Associazione con TVP occulta

ceversa) per continuità tramite la giunzione safeno-femorale o safeno-poplitea o attraverso le vene perforanti (tabella 1). Lo studio prospettico osservazionale POST, che ha incluso e seguito più di 500 pazienti con TVS [3] ha dimostrato che nell'arco temporale di tre mesi dall'inizio di una TVS, complicanze tromboemboliche venose clinicamente rilevanti si erano verificate nell'8.3% dei pazienti ed eventi asintomatici in un altro 2.1% di pazienti. In dettaglio, le complicanze sintomatiche sono state: TVP nel 2.8%, embolia polmonare nello 0.5%, e recidiva o estensione di TVS nel 5.2% dei pazienti (tabella 2). Già nel

1999 Veriato et al. [5] hanno dimostrato che 1/3 dei pazienti con TVS di grande safena alla coscia presentava un quadro di scintigrafia polmonare ad alta probabilità di presenza di embolia polmonare, anche se asintomatica nella quasi totalità dei casi.

► La profilassi farmacologica

I pazienti con TVS isolata degli arti inferiori sono quindi a rischio di complicanze tromboemboliche venose sintomatiche e richiedono un adeguato trattamento. Tuttavia, finora la terapia più idonea delle TVS non ha ricevuto un adeguato approfondimento di studi clinici appropriati e, conseguentemente, le raccomandazioni delle linee-guida sono state deboli e i comportamenti terapeutici molto variabili.

Lo studio randomizzato, doppio-cieco, controllato verso placebo, denominato Calisto [2] ha recentemente dimostrato l'efficacia e la sicurezza di un trattamento con fondaparinux (2.5 mg s.c. 1 volta al dì per 45 giorni). Lo studio ha randomizzato al trattamento suddetto o a placebo, e seguito per un ulteriore mese circa 3.000 pazienti con TVS di gamba nei quali era stata

Tabella 2

Incidenza a tre mesi di eventi tromboembolici in pazienti con TVS all'inclusione	
Evento tromboembolico (n=586)	Incidenza, n (%)
► Ogni	58 (10.2)
► Sintomatiche	46 (8.3%)
• EP o TVP	18 (3.3)
• TVP	15 (2.8%)
- Proximale	7
- Distale	8
• EP	3 (0.5)
• TVS	
- Recidiva	10 (1.9)
- Estensione	18 (3.3)
► Asintomatiche	12 (2.1)

EP = embolia polmonare
TVP = trombosi venosa profonda
TVS = trombosi venosa superficiale

Decousus H et al, Ann Intern Med 2010; 152: 218-224

esclusa TVP o embolia polmonare sintomatica. Complicanze tromboemboliche venose si sono verificate nello 0.9% dei pazienti trattati con fondaparinux e nel 5.9% di quelli che avevano ricevuto placebo (riduzione del rischio $p < 0.001$). Una complicanza emorragica maggiore si è verificata in un solo paziente in ciascuno dei due gruppi di trattamento. Questo studio ha quindi dimostrato che una dose profilattica di fondaparinux somministrata per 6 settimane è stata più efficace del placebo nel trattamento della TVS.

► Lo studio STEFLUX: le implicazioni pratiche

La dose ottimale di eparina a basso p.m. (EBPM) e la durata del trattamento nella TVS rimanevano comunque incerte. Più recentemente lo studio STEFLUX ha esaminato pazienti con TVS trattandoli con l'EBPM parnaparina (Fluxum, Alfa-Wassermann, Bologna), confrontando diverse dosi di parnaparina e durata del trattamento. Lo STEFLUX è uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, al quale hanno partecipato 16 centri ospedalieri italiani (figura 1). Nello studio sono stati inclusi più di 660 pazienti ambulatoriali con TVS acuta sintomatica degli arti inferiori, confermata mediante ecodoppler e con esclusione dei casi con TVP o con TVS estesa entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale o safeno-poplitea. I pazienti inclusi consecutivamente nei vari Centri sono stati randomizzati a ricevere in doppio cieco: A) parnaparina 8.500 UI aXa o.d. per 10 giorni seguiti da placebo per altri 20 giorni (dose intermedia di EBPM per 10 giorni); B) parnaparina 8.500 UI aXa o.d. per 10 giorni seguiti da 6.400 UI aXa una volta al dì per 20 giorni (dose intermedia di EBPM per 30 giorni); o C) parnaparina 4.250 UI aXa o.d. per 30 giorni (dose profilattica di EBPM per 30 giorni). I pazienti sono stati invitati ad indossare calze elastiche (al ginocchio o alla coscia) a compressione

Figura 1

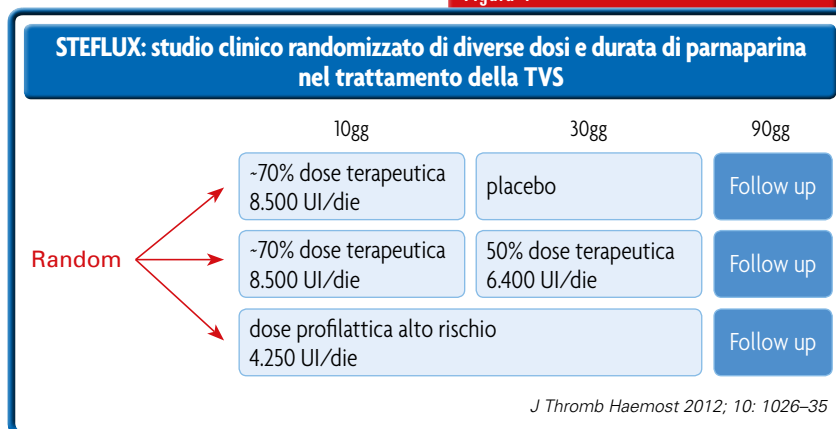
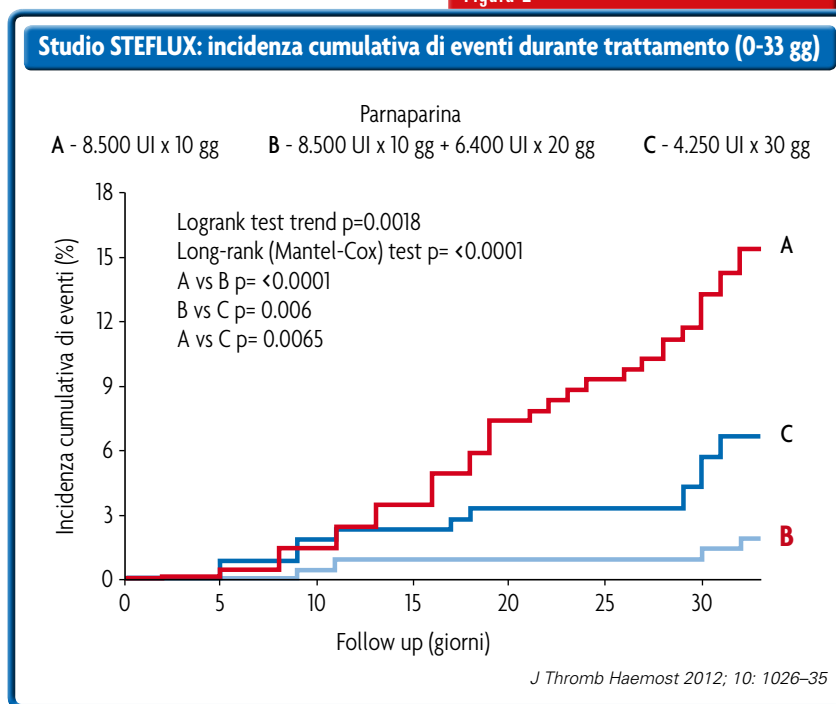


Figura 2

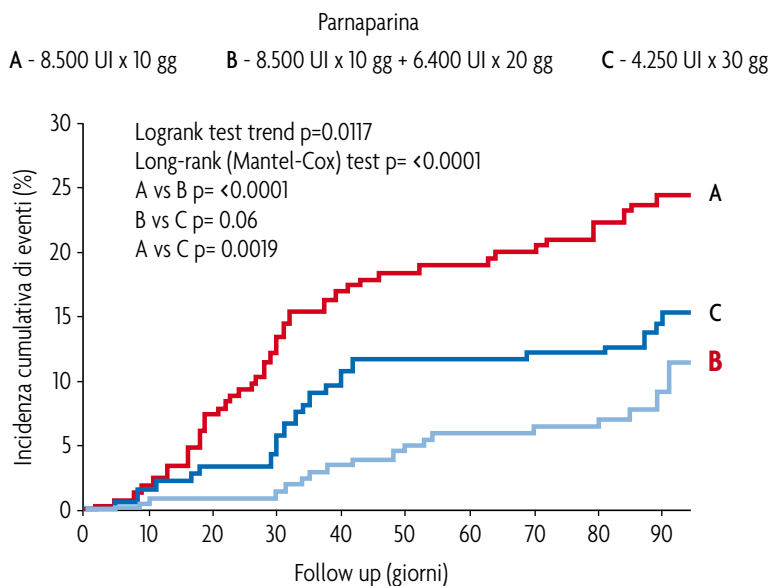


graduata (20 mmHg alla caviglia). I pazienti sono stati esaminati al momento dell'inclusione (T0), a 10 (T10) e a 30 ± 3 giorni (T30) e sono stati seguiti fino a 90 giorni dall'inclusione (T90). Nell'ambito dei 30 giorni di durata del trattamento le complicanze tromboemboliche venose oggetto dello studio si sono verificate nei tre gruppi in: A 33/212 (15.6%), B 4/219 (1.8%) e C 16/217 (7.3%), con una riduzione del rischio assoluto di B verso A

del 13.7% ($p < 0.0001$), di B verso C del 5.5% ($p = 0.006$) e di C verso A del 8.2% ($p = 0.0065$) (figura 2). Considerando l'intero periodo di osservazione dello studio (giorni 0-93), l'incidenza di eventi è risultata più alta nel gruppo A (22.6%) che nei gruppi B (8.7%, $p = 0.0001$) o C (14.3%, $p = 0.0019$) (figura 3). Nell'insieme dello studio non si sono verificate emorragie maggiori, né casi di piastrinopenia da eparina.

Figura 3

Studio STEFLUX: incidenza cumulativa di eventi durante trattamento e follow-Up (0-93 gg)



J Thromb Haemost 2012; 10: 1026-35

KEY POINTS

La diagnosi di TVS è fatta su base clinica, ma l'ecodoppler venoso è comunque raccomandato, specie se la TVS è clinicamente più estesa di 4-5 cm e in particolare se al di sopra del ginocchio.

Perché fare l'ecodoppler venoso?

- confermare la diagnosi
 - aiutare nella diagnosi differenziale
 - verificare la vera estensione del trombo
 - misurare la distanza della testa del trombo dalla giunzione safeno-femorale o safeno-poplitea
 - escludere la presenza di TVP
- Se presente TVP o se testa del trombo entro 3 cm dalle giunzioni occorre anticoagulazione piena (inizialmente con EBPM embricata con Coumadin) e applicazione di calza elastica classe II° di compressione.

Dopo la diagnosi, una volta escluse le condizioni precedenti, occorre:

- accertarsi della funzionalità renale (clearance della creatinina: >50 ml/min), eseguire emocromo completo con conta piastrine (> 80.000/mm³)
- iniziare la terapia con EBPM, seguendo lo schema del miglior trattamento dimostrato con lo studio Steflux: Fluxum, 8.500 UI sc 1 volta al dì x 10 giorni, seguito da 6.400 UI sc 1 volta al dì per almeno altri 20 giorni
- prescrivere calza elastica classe II° di compressione, a gambaletto per TVS sotto il ginocchio o, altrimenti, alla coscia (salvo presenza di arteriopatia obliterante)
- prescrivere controllo dell'emocromo con conta piastrine intorno alla 10ª giornata di terapia, con gli scopi principali di controllare il livello di Hb ed escludere la rara patologia denominata "Piastrinopenia da eparina", da sospettare in caso di riduzione delle piastrine ad almeno la metà rispetto al controllo di base.

► Conclusioni

I risultati dello studio evidenziano che la dose intermedia di EBPM, per almeno 30 giorni, sia la più efficace nel trattamento della TVS. Se si considera l'appropriatezza terapeutica in base alle indicazioni e posologie riportate nelle caratteristiche di prodotto delle EBPM, nessuna riporta specificamente l'indicazione terapia della TVS, bensì questo rientra nella profilassi del TEV del paziente medico, poiché la TVS può complicarsi con una TEV. Secondo i risultati dello studio STEFLUX il dosaggio previsto per la profilassi dell'alto rischio (4.250 UI/die) potrebbe non essere sufficiente in alcuni tipi di TVS. La buona pratica clinica deve tenere certamente conto delle modalità d'uso dei farmaci definite dai dossier regolatori ma a queste vanno affiancate le innovazioni introdotte dai trial clinici. Necessita anche evidenziare che non tutte le tipologie di TVS richiedono il trattamento sopra descritto. Nel caso di TVS poco estese su vene collaterali potrebbe presumibilmente essere sufficiente una dose profilattica, sui 4.000-4.500 UI/die, per un periodo più breve, di una-due settimane.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Decousus H, Epinat M, Guillot K, et al. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 393-7.
2. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010; 363: 1222-32.
3. Decousus H, Quere I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 218-24.
4. Cosmi B, Filippini M, Tonti D, et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial Thromboembolism and Fluxum). *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1026-35.
5. Verlato F, Zucchetto P, Prandoni P, et al. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg* 1999; 30: 1113-5.

www.qr-link.it/video/0313



Puoi visualizzare il video di approfondimento anche con smartphone/iphone attraverso il presente QR-Code

Ipertensione mascherata identificata per la presenza di microalbuminuria

L'esperienza clinica riportata descrive un tipico caso di ipertensione mascherata, scoperto solo dopo che il medico si è insospettito per la presenza di microalbuminuria in un paziente apparentemente normoteso. Studi clinici hanno dimostrato che l'ipertensione mascherata si associa a un notevole incremento del rischio cardiovascolare, anche perché la diagnosi viene in genere posta tardivamente. Appare evidente dunque la necessità di un approccio basato su un'accurata definizione del profilo di rischio e delle caratteristiche cliniche del paziente

Dario Manfredotto

*Direttore UOC Medicina Interna
Ospedale "S. Giovanni Calibita"
Fatebenefratelli Isola Tiberina - Roma*

► Anamnesi e storia clinica

AM è un uomo di 41 anni, impiegato di banca.

Le abitudini di vita sono regolari. Beve un bicchiere di vino al giorno, ma spesso, in occasioni sociali, arriva a superare il mezzo litro. Non beve superalcolici, non fuma, consuma 2-3 caffè al giorno. Attualmente fa una vita sedentaria, ma in passato ha svolto attività sportiva (nuoto) a livello agonistico. La digestione e l'alvo sono regolari così come la diuresi.

La madre è affetta fin dalla menopausa da ipertensione arteriosa. Il padre è in cura ormonale per una neoplasia della prostata.

Non ricorda di aver sofferto in passato di malattie di rilievo. Non è mai stato sottoposto ad interventi chirurgici. Non è affetto da calcolosi della colecisti né renale.

Da quando ha cominciato a lavorare, AM accusa frequentemente, in particolare nel fine settimana, una forma di fastidiosa cefalea nucale e temporale per la quale fa uso regolarmente di farmaci antinfiammatori non steroidei. La cefalea compare in genere nel pomeriggio o nella serata, non si accompagna a nausea, né a vomito, né a disturbi della vista e non è preceduta da sintomi tipo aura emicranica.

Avendo a disposizione a casa un apparecchio per la misurazione della pressione, che la madre ipertesa utilizza abitualmente, il paziente controlla occasionalmente la pressione arteriosa, sia in occasione degli episodi di cefalea, sia in occasione di momenti di tensione nervosa.

In varie occasioni, i valori pressori sono risultati superiori alla norma, con sistolica intorno a 140-150 mmHg e diastolica fra 90-95 mmHg e in qualche occasione 100 mmHg.

In un momento di particolare tensione emotiva, in seguito a un forte stress familiare, la pressione ha raggiunto 170/100 mmHg.

Avendo trovato questi valori elevati, AM si è recato un paio di volte dal medico curante per una verifica della sua situazione pressoria e clinica generale, ma nel corso della visita i valori della PA erano risultati normali: 120/80 mmHg in un'occasione, 130/85 mmHg in un'altra.

Per tale motivo, e anche in considerazione della giovane età, non è mai stato ritenuto necessario cominciare un trattamento antipertensivo.

Durante una vacanza estiva in una zona collinare, con altitudine modesta (intorno ai 700 metri), il paziente ha accusato un malessere, con cefalea più marcata rispetto alle crisi abituali e con sensazione di cardiopalmo ritmico. Anche in questo caso ha misurato la pressione ed ha trovato un valore di 170/105 mmHg. Il medico della località estiva, informato della situazione, ha prescritto un farmaco (enalapril 20 mg associato a idroclorotiazide 12.5 mg) e delle analisi di laboratorio. Però il paziente ha preferito non cominciare la terapia, per paura di possibili effetti indesiderati, e al ritorno dalla vacanza, trascorsa per fortuna senza altri problemi e con il ritorno della pressione ai livelli abituali, si rivolge nuovamente al suo medico curante.



► Prima valutazione clinica

• **Esame obiettivo:** il peso corporeo risulta di 88 kg, per un'altezza di 173 cm. Il BMI è 29.4 kg/m² e la circonferenza addominale cm 100. La pressione arteriosa, misurata ad ambedue le braccia, è pari a 130/80 mmHg, la frequenza cardiaca 80 bpm. Non si apprezzano soffi vascolari cardiaci, né reperti auscultatori cardiaci di rilievo, ove si eccettui un discreto rinforzo del II tono. L'addome presenta un abbondante pannicolo adiposo, il fegato è palpabile a circa 3 cm dall'arcata costale, con margine anteriore arrotondato e di consistenza teso-elastica. Non è presente soffio addominale periombelicale. I polsi periferici sono presenti e simmetrici.

• **Indicazioni per gli accertamenti:** nonostante il valore della pressione arteriosa normale anche in questa occasione, il medico curante indica al paziente la necessità di effettuare alcuni accertamenti. La familiarità per ipertensione, l'eccesso ponderale e il rilievo in varie occasioni di valori pressori elevati all'automisurazione domiciliare, oltre ovviamente al recente episodio di malessere riferito da AM, sono elementi che impongono di valutare meglio il caso in considerazione delle linee guida ESC/ESH e del profilo di rischio.

Effettuati gli esami richiesti, il paziente torna dal medico curante.

• **Esami di laboratorio:** AST e ALT 35/52 UI/L, gammaGT 70 UI/L, verosimile effetto dell'abituale consumo di vino. La creatininemia è pari a 1 mg/dL. Il filtrato glomerulare stimato con la formula MDRD risulta pari a 88 ml/min/1.73 m². L'uricemia è di 4.8 mg/dL. La glicemia, il colesterolo HDL e LDL sono nella norma, mentre i trigliceridi sono 214 mg/dL.

• **Esame delle urine:** nella norma, ma con microalbuminuria pari a 100 mg/24 ore.

Il medico considera attentamente i dati di laboratorio. Il paziente è sovrappeso,

fa vita sedentaria ed è un abituale consumatore di vino. L'epatomegalia rilevata all'esame fisico si correla bene con l'aumento delle transaminasi, della gammaGT e dei trigliceridi. Un dato di particolare rilievo, a fronte di una funzione renale normale, è la presenza della microalbuminuria.

È necessario a questo punto passare ad esami di secondo livello, vista la discrepanza tra:

- valori pressori normali alla visita clinica, ma elevati all'automisurazione in varie occasioni

- presenza di microalbuminuria (indicatore di danno renale e più generalmente di un danno endoteliale diffuso che si correla con danno degli organi bersaglio).

Prescrive infatti l'esecuzione di ecocardiogramma, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa e di una ecografia epatica e renale.

Visto però il quadro clinico, il medico preferisce non aspettare il completamento dell'iter diagnostico e prescrive l'inizio della terapia antiipertensiva con il farmaco che era stato consigliato, ma non assunto, in precedenza: enalapril 20 mg associato a idroclorotiazide 12.5 mg. Fornisce altresì alcune raccomandazioni riferite allo stile di vita come la dieta ipocalorica allo scopo di ridurre il peso corporeo e blandamente iposodica; l'astensione dall'assunzione di vino e un'attività fisica moderata, dinamica, come per esempio camminare a passo svelto 30 minuti al giorno per almeno tre giorni la settimana.

► Rivalutazione clinica

- **Ecocardiogramma:** mostra un quadro di modesta ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) e una disfunzione diastolica di II grado.

- **Monitoraggio ambulatoriale della PA:** documenta un profilo pressorio nella norma, con regolare riduzione della pressione durante il sonno notturno, ma con valori mediamente

elevati, nonostante la terapia in corso, anche se incominciata da pochi giorni 161/94 mmHg nelle 24 ore, 168/97 mmHg nelle ore diurne e 145/85 mmHg durante il periodo notturno.

- **Ecografia epatica e renale:** mostra fegato aumentato di volume con segni ecografici di steatosi; reni di dimensione e morfologia normale con piccoli spot iperecogeni riferibili a microlitiasi bilaterale.

► Interpretazione e diagnosi

Gli esami strumentali forniscono un apporto fondamentale all'interpretazione del quadro clinico. Il paziente ha un'ipertrofia ventricolare sinistra, a conferma di una condizione di ipertensione arteriosa verosimilmente presente da molto tempo, come conferma anche la presenza di microalbuminuria.

Il monitoraggio della pressione nelle 24 ore mostra valori stabilmente elevati, anche durante le ore notturne, nonostante il regolare calo durante il sonno ("paziente dipper").

L'ecografia mostra un quadro di steatosi del fegato, espressione di una sofferenza epatica sicuramente legata all'abuso cronico di vino, come ipotizzato dall'aumento delle transaminasi e della gammaGT.

La forte discrepanza fra valori pressori sempre normali durante la visita medica, ma elevati sia all'automisurazione e ancor più al monitoraggio delle 24 ore fa finalmente porre diagnosi di "ipertensione mascherata". Visto questo dato e in considerazione della IVS, viene eseguito anche un esame eco-doppler delle carotidi.

- **Eco-doppler delle carotidi:** mostra ispessimento della parete arteriosa con spessore intima-media (IMT) di 1.1 mm, senza segni di stenosi.

Viene consigliato al paziente di proseguire la terapia già iniziata con enalapril e idroclorotiazide e di tornare al controllo in ambulatorio dopo tre mesi di trattamento.

► Follow-up dopo terapia

Come previsto, dopo 3 mesi il paziente torna all'attenzione del medico. Al controllo ambulatoriale la pressione arteriosa è ai limiti superiori (140/95 mmHg) e a domicilio il paziente ha automisurato valori oscillanti fra 140-150 mmHg di sistolica e 90-95 mmHg di diastolica. Ha assunto con regolarità la terapia e si è attenuto alle raccomandazioni alimentari e di stile di vita, con un modesto calo di peso. Si è però verificato uno spiacevole effetto collaterale della terapia, soprattutto in una persona di giovane età, ossia una netta riduzione della potenza dell'erezione. Il medico decide pertanto di modificare la terapia e di prescrivere un'associazione fissa, in unica compressa, di lercanidipina 10 mg ed enalapril 20 mg.

La nuova terapia mira a migliorare il controllo pressorio, data la notevole sinergia terapeutica fra le due molecole, a contrastare il deficit erettile verosimilmente provocato dal diuretico, ad agire contestualmente sulla progressione del danno renale, e limitare il danno endoteliale e la rigidità e l'ispessimento della parete carotidea, con l'aggiunta del farmaco calcioantagonista.

Peraltro, l'ipertrigliceridemia e la steatosi epatica impongono la somministrazione di farmaci con un profilo metabolico favorevole come il calcioantagonista, laddove il diuretico interferisce notoriamente sul metabolismo lipidico e glicidico. Dopo ulteriori due mesi AM torna a controllo. Ha perso circa 4 kg di peso e ha ricominciato a nuotare in piscina due volte la settimana. Non ha interrotto, ma ridotto a mezzo bicchiere al giorno l'assunzione di vino. La pressione clinica risulta 120/80 mmHg, e anche il monitoraggio delle 24 ore fornisce finalmente dei valori medi quasi normali: 130/80 mmHg nelle 24 ore, 140/80 mmHg di giorno e 120/75 mmHg di notte.

Anche il deficit erettile è regredito e il paziente ha potuto riprendere

una normale attività sessuale.

Il medico raccomanda di proseguire con regolarità tutta la terapia farmacologica e non farmacologica e di tornare a controllo dopo sei mesi.

► Discussione clinica

Questa esperienza clinica descrive un tipico caso di ipertensione mascherata, scoperto solo dopo che il medico si è insospettito per la presenza di microalbuminuria in un paziente apparentemente normoteso. L'ipertensione mascherata è il fenomeno in cui la pressione arteriosa è normale quando viene misurata nello studio del medico (pressione "clinica"), ma risulta elevata quando è misurata con il monitoraggio ambulatoriale o a casa del paziente. Per tale motivo viene anche definita "ipertensione ambulatoria isolata" e rappresenta il quadro clinico opposto alla "ipertensione clinica isolata", o "ipertensione da camice bianco", nella quale, al contrario, i valori sono elevati soltanto nello studio del medico.

L'ipertensione mascherata è presente approssimativamente in circa il 10-15% dei pazienti adulti considerati normotesi, in base ad una misurazione pressoria occasionale ed è associata alla ipertrofia ventricolare sinistra, un marker ben documentato di rischio cardiovascolare.

L'ipertensione da camice bianco viene stimata intorno al 15-20% della popolazione generale.

L'associazione tra ipertensione mascherata e IVS è stata per la prima volta descritta da Liu et al. nel 1999. Studi clinici hanno dimostrato che l'ipertensione mascherata si associa a un notevole incremento del rischio cardiovascolare, anche perché la diagnosi viene in genere posta tardivamente, e soltanto quando il medico viene messo in allarme dalle ripetute misurazioni domiciliari elevate riferite dal paziente, oppure dal rilievo inatteso di segni di danno d'organo. Di

questi l'ispessimento della parete arteriosa appare uno dei principali.

Come ricordato nelle linee guida della Società Europea della Ipertensione, la relazione tra spessore intima-media carotideo (IMT) e incidenza di eventi cardiovascolari è stata rafforzata dai dati dello studio ELSA, che hanno mostrato che lo spessore intima-media carotideo predice gli eventi cardiovascolari in maniera indipendente dalla PA (clinica e ambulatoriale). Tale dato prognostico è confermato sia per il valore di IMT a livello della biforcazione carotidea sia per il valore di IMT a livello dell'arteria carotide comune.

Inoltre, è stato evidenziato un significato prognostico negativo anche per quanto riguarda la rigidità arteriosa. In alcuni studi un'aumentata velocità dell'onda di polso (>12m/s) era associata con un incremento del 50% del rischio di eventi cardiovascolari.

Infine, indici indiretti di rigidità aortica e del fenomeno dell'onda riflessa, come il valore della PA centrale e dell'augmentation index, sono stati convalidati come predittori indipendenti di eventi cardiovascolari.

Comunque, è doveroso sottolineare che, nella maggior parte degli studi disponibili, il valore predittivo aggiuntivo della PA centrale oltre quello della pressione brachiale appare limitato, lasciando ad ulteriori ricerche il compito di dirimere la questione: la misurazione della PA centrale dovrebbe essere regolarmente considerata nel profilo clinico dei pazienti ipertesi? Al momento la risposta sembra ancora essere negativa. In vari studi la microalbuminuria (valore di albumina urinaria da 30 a 300 mg nelle 24 ore) è stata convalidata come un importante predittore di eventi cardiovascolari, con un rischio relativo, rispettivamente di 2.15 volte e 3.10 volte più elevato nei pazienti con microalbuminuria rispetto a quelli senza. Nello studio di Gubbio, l'associazione della microalbuminuria con un basso VFG aveva un effetto multi-

plicativo. L'associazione di microalbuminuria e di un valore di VFG minore di 60 ml/min (per 1.73 m²) porta a un incremento supplementare di 3.2 volte per gli eventi cardiovascolari, 5.9 volte per la mortalità cardiovascolare e 22.2 volte per gli eventi renali. La presenza di microalbuminuria deve in altre parole essere considerata alla stregua di un indicatore di una patologia più complessa, al di là del solo danno renale, come indicatore di una disfunzione endoteliale diffusa, che porta ad un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari.

► Conclusione

Le ultime linee guida delle Società Europea dell'Ipertensione raccomandano fortemente l'impiego di associazioni fisse di farmaci, allo scopo di migliorare l'osservanza della terapia e di ottenere una forte sinergia fra molecole che potenziano i loro effetti terapeutici e riducono gli effetti collaterali.

Le nuove e le vecchie evidenze indicano chiaramente che la terapia di combinazione è la strategia più efficace per il controllo della pressione e

perciò raccomandano un approccio terapeutico ampiamente basato sull'aggiunta di un farmaco di una classe differente rispetto a quella inizialmente prescritta, qualora il controllo pressorio non sia stato raggiunto, eccetto quando il farmaco iniziale non sia cambiato a causa degli effetti collaterali o dall'assenza completa di una riduzione della pressione.

Esse suggeriscono che la combinazione di due farmaci antipertensivi potrebbe offrire vantaggi anche come trattamento di prima scelta, in particolare in pazienti a elevato rischio cardiovascolare nei quali un precoce controllo pressorio sarebbe preferibile.

L'associazione calcioantagonista e ACE-inibitore ha mostrato in molti studi clinici, come ASCOT e ACCOMPLISH, un eccellente controllo dei valori pressori e una riduzione degli eventi clinici.

In particolare, nello studio ACCOMPLISH, nel gruppo che ha ricevuto la combinazione ACE-inibitore e calcioantagonista, l'incidenza dell'endpoint primario (un endpoint composito di diversi eventi cardiovascolari fatali e non fatali) è stato del 20% minore

che nel gruppo che ha ricevuto la combinazione ACE inibitore e diuretico, con una significativa riduzione anche di eventi specifici, in particolare dell'infarto del miocardio.

La scelta del farmaco o ancor meglio dell'associazione farmacologica, deve sempre basarsi su un'accorta definizione del profilo di rischio e delle caratteristiche cliniche del paziente, scegliendo quindi le molecole che possano garantire la maggiore efficacia, la più omogenea copertura nelle 24 ore e il minor rischio di effetti collaterali.

Bibliografia

- Bang LM, Goa KL. *Drugs* 2003; 63(22): 2449.
- Bangalore S et al. *Am J Med* 2007; 120(8): 713.
- Dahlöf B et al, ASCOT Investigators. *Lancet* 2005; 366: 895.
- Gupta AK et al. *Hypertension* 2010; 55: 399.
- Jamerson K et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417.
- Liu E et al. *Ann Intern Med* 1999; 131: 564.
- Mancia G et al. *J Hypertens* 2007; 25(6): 1105.
- Kario K. *Hypertens Res* 2009; 32: 537.
- Parati G et al. *Prev Cardiovasc* 2008; 15: 63.
- Parati G et al. *Journal of Hypertension* 2008; 26(8): 1505.
- Parati G et al. *J Hum Hypertens* 2010; 24(12): 779.
- Sehestedt T et al. *J Hypertens* 2009; 27: 1165.
- Sever PS et al, ASCOT investigators. *Lancet* 2003; 361: 1149.
- Sever P et al, ASCOT Steering Committee Memberset. *Eur Heart J* 2006; 27: 2982.
- Sever PS et al, on behalf of the ASCOT Investigators. *J Hypertens* 2009; 27: 947.
- Zanchetti A et al. *Circulation* 2009; 120: 1084.
- Zanchetti A et al. *J Hypertens* 2007; 25: 2463.
- Zanchetti A et al. *Circulation* 2002; 106: 2422.
- Zhao P et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 5(10): CD004184.

Acido folico e omocisteina nella salute della donna

L'incidenza di difetti del tubo neurale dei neonati potrebbe essere efficacemente ridotta se le donne in età fertile assumessero acido folico prima della gravidanza e nei tre mesi successivi. La sua supplementazione, riducendo i livelli di omocisteina, mostra anche un effetto protettivo su tutte le donne e può potenzialmente contribuire a ridurre il rischio di diverse patologie

Lino Del Pup
SOC Ginecologia Oncologica
Istituto Nazionale Tumori, CRO, Aviano

L'acido folico (AF), o acido pteroilglutammico, interviene come coenzima, nel "ciclo della metilazione" ovvero nelle "reazioni di trasferimento dell'unità monocarboniosa", insieme alle vitamine B6 e B12. Folati è il termine generico per indicare tutti i diversi composti con questa attività vitaminica. L'acido folico è il composto precursore, mentre l'acido folinico è la forma attiva da cui derivano i coenzimi folici, che sono attivi nel metabolismo degli acidi nucleici e degli aminoacidi e sono principalmente coinvolti nella sintesi delle cellule ematiche e di componenti del sistema nervoso centrale (SNC). L'omocisteina è un aminoacido la cui concentrazione ematica aumenta se vi è uno scarso apporto di folati. Il suo eccesso, detto iperomocisteinemia (tabella 1), può essere anche dovuto ad alterazioni genetiche degli enzimi coinvolti nel suo metabolismo.

L'omocisteina è probabilmente il mediatore degli effetti negativi sulla gravidanza della carenza di folati che sono: difetti del tubo neurale, malformazioni, aborti ricorrenti, ri-

dotta crescita fetale, distacco di placenta, preeclampsia e parto pretermine (tabella 2). La prevenzione dei difetti del tubo neurale è il beneficio meglio documentato.

► Riduzione del rischio di difetti del tubo neurale

In carenza di folati aumenta il rischio di malformazioni congenite, quali per esempio la spina bifida e l'anencefalia. Queste malformazioni, dette globalmente difetti del tubo neurale (DTN), riguardano circa uno-due su mille nati nel mondo.

In Italia l'incidenza è minore che in altri Paesi ed è stimabile in circa 0.75 per mille, ovvero circa 400 casi di DTN su circa 530.000 gravidanze all'anno. Più in particolare l'incidenza feto-infantile è di 0.35/1.000 per l'anencefalia e di 0.40/1000 per la spina bifida. In coppie che hanno già avuto figli affetti il rischio è di 10-20 volte maggiore.

I difetti del tubo neurale rappresentano solo il 7% delle malformazioni, ma sono responsabili del 30% della mortalità da questa cau-

Tabella 1

Classificazione dell'iperomocisteinemia in base ai livelli plasmatici

Iperomocisteinemia	Omocisteinemia in micromoli/L
Lieve	16-30
Moderata	31-100
Severa	>100

Tabella 2

**Carenza di folati,
iperomocisteinemia
ed effetti in gravidanza**

- Difetti del tubo neurale
- Malformazioni in genere
- Aborti ricorrenti
- Ridotta crescita fetale
- Distacco di placenta
- Preeclampsia
- Parto prematuro

sa. I fattori di rischio comprendono: polimorfismi genetici, stati di alterazione metabolica complessi associati all'equilibrio endocrino e all'alimentazione, come diabete di tipo 2, obesità, ipotiroidismo e il

fumo di sigaretta. Inoltre il rischio è aumentato dall'effetto di specifici farmaci, per esempio, antitumorali e antiepilettici, e da contaminanti, per esempio il metilmercurio.

Nel 90% dei casi i difetti del tubo neurale si presentano comunque in famiglie senza fattori di rischio noti, quindi la prevenzione è fondamentale. L'effetto protettivo dell'acido folico per i DTN è ampiamente confermato da studi randomizzati e controllati: RR 0.28 (0.15-0.52) secondo la review della Cochrane. Il tubo neurale, struttura embrionale che dà origine al sistema nervoso, completa il suo sviluppo e si chiude già al 28° giorno dal concepimento. Quindi al fine di prevenire i DTN, di almeno il 33%,

l'assunzione di acido folico deve iniziare idealmente tre mesi prima di concepire e proseguire almeno per tutto il primo trimestre. Attualmente questo semplice, economico e innocuo atto preventivo purtroppo si stima venga correttamente attuato soltanto da circa una gravida su 20 in Italia.

Assumendo l'acido folico prima e durante le fasi iniziali della gravidanza il rischio di malformazioni fetali globalmente considerate si riduce del 20% circa. Questo significa circa 1.590-2.120 bimbi malformati in meno su un totale di 530.000 nati all'anno in Italia. L'alimentazione, anche se ricca di vegetali freschi, difficilmente supera i 0.2-0.4 mg/die, mentre la

Tabella 3

Stima della riduzione delle malformazioni congenite in Italia grazie alla supplementazione di almeno 0.4 mg/die di acido folico a tutte le donne, nel periodo precedente e successivo al concepimento

Tipo di malformazione	Incidenza su 1000 senza acido folico	Riduzione relativa del rischio in % assumendo acido folico	Incidenza per 1000 con l'assunzione di acido folico	Ipotesi di riduzione di casi di malformazioni su 530.000 nati/anno in Italia
Spina bifida	0.40	33	0.27	70
Anencefalia	0.35	33	0.24	61
Cardiopatie	6.00	25	4.50	795
Labio palatoschisi	0.60	25	0.45	80
Palatoschisi	0.40	25	0.30	53
Ipo-agenesie degli arti	0.60	40	0.36	127
Difetti renali	1.00	40	0.60	212
Totale delle precedenti malformazioni	9.35	28	6.7	1.398
Tutte le malformazioni esistenti	20	15-20	16-17	1.590-2.120

dose che si è dimostrata efficace per ridurre il rischio di malformazioni è di 0.4-0.8 mg/die. Il beneficio è proporzionale alla dose, ovvero più elevata è la dose assunta maggiore la riduzione delle malformazioni: ad esempio la dose di 5 mg/die assicura benefici più marcati con protezione dai difetti del tubo neurale di circa il 70%. Le linee guida canadesi raccomandano la dose di 5 mg/die particolarmente per le donne a maggior rischio come le obese, epilettiche, diabetiche insulino-dipendenti e in presenza di familiarità.

► **Diminuzione del rischio di altre malformazioni**

L'acido folico può ridurre anche il rischio delle malformazioni del cuore, in particolare di quelle denominate difetti interventricolari,

tetralogia di Fallot e trasposizione di grossi vasi, della labio e/o palatoschisi, difetti del tratto urinario, ipo-agenesie degli arti, onfalocele e atresia anale. Una revisione di uno studio randomizzato controllato e diversi studi osservazionali hanno stimato la riduzione del rischio globale di malformazioni: cardiopatie congenite (34%-58%), labio-palatoschisi e palatoschisi (30%), ipo-agenesie degli arti (46%-81%), difetti dell'apparato urinario (40%-83%) ma questi dati sono ancora controversi o non statisticamente significativi. I benefici indicati dall'AIFA in *tabella 3* sono prudenti, ovvero potrebbero essere superiori a quanto indicato. Va considerato, infatti, che il numero di malformazioni evitate aumenta se è maggiore l'incidenza delle stesse. È probabile che vi sia un beneficio anche per molte

altre malformazioni, non citate in tabella. Inoltre la riduzione relativa del rischio è stata calcolata ipotizzando un'assunzione di 0.4 mg di acido folico al giorno, ma una dose superiore dà una protezione maggiore.

► **Anomalie genetiche del metabolismo e trasporto dei folati**

Gli embrioni che hanno ereditato lievi alterazioni genetiche di un enzima chiave nel metabolismo dei folati ne hanno richieste aumentate e in situazioni di relativa carenza sono più a rischio di malformazioni e delle altre conseguenze del suo deficit.

L'enzima è la 5,10 metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR) di cui esistono varianti meno efficienti a causa di mutazioni. Quella denominata



C677T è presente in circa uno su cinque europei di origine caucasica. Nei soggetti omozigoti per mutazioni MTHFR è probabile che il normale apporto di folati non basti, si ha un incremento dell'omocisteina che si associa ad un rischio maggiore di aborti, distacco di placenta e preclampsia. L'omozigosi è più frequente in Italia che in altre popolazioni ed ha un gradiente Nord-Sud del 15-25%. Questo significa che anche se per motivi climatici le donne Italiane possono disporre più facilmente di vegetali freschi contenenti acido folico rispetto alle donne del Nord Europa, esse hanno più bisogno di acido folico. L'associazione tra varianti dell'enzima

MTHFR e spina bifida si ha, oltre che per l'embrione, anche per la madre, ma non con il padre. Purtroppo solo il 10-15% dei soggetti con spina bifida presentano le alterazioni sopra citate. L'analisi del genotipo materno non è oggi attuabile come *screening*, considerati i costi. Questo in quanto non è sufficientemente predittiva per valutare il rischio di spina bifida, dato che si stima che circa una donna su cinque abbia un rischio raddoppiato di DTN, ma la probabilità in valore assoluto passa da 1/1600 delle eterozigoti a 1/800 delle omozigoti: quindi una variazione minima in valore assoluto. L'entità del rischio di malformazioni di un dato embrione dipende dalla

complessa interazione tra fattori genetici e ambientali. I primi dipendono dall'eventuale presenza di mutazioni della MTHFR nella madre, ma anche e soprattutto dalle varianti fetali, che attualmente non sono valutabili in epoca prenatale, se non con metodiche invasive. I fattori ambientali comprendono l'adeguato apporto di folati, ma anche di vitamine B6 e B12. Quindi da un test molto costoso, come l'analisi genetica materna, si otterrebbe una stima individuale di probabilità generalmente simile a quella della popolazione generale e si potrebbero alimentare eccessive preoccupazioni non ripagate da effettive riduzioni del rischio: è molto meglio diffondere il più possibile il

consiglio di usare l'acido folico e fare un'accurata diagnosi prenatale tramite il dosaggio dell'alfa-feto-proteina e la valutazione ecografica morfologica. L'acido folico associato al ferro permette di prevenire e trattare efficacemente le anemie in gravidanza.

► **Benefici dell'acido folico per le donne non gravide**

Il fatto che l'acido folico prevenga o tratti l'anemia da carenza di folati, detta megaloblastica, è noto da molto tempo, ma oggi l'omocisteina è considerata anche un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari e altre patologie.

L'acido folico alla dosi superiori a 1 mg al giorno sembra infatti ridurre l'ipertensione nelle donne particolarmente in età fertile.

L'acido folico, se associato alle vitamine B6 e B12 riduce il rischio di ictus con RR 0.83 (0.71 - 0.97). Allo stato attuale però non vi sono ancora dati così solidi da proporre l'AF come efficace strategia cardiologica preventiva. L'AF potrebbe ridurre il rischio di cancro mammario, in particolare nelle donne che assumono moderate dosi di alcolici. L'AF è stato valutato anche come misura di prevenzione degli adenomi e del cancro del colon. Le metanalisi sinora disponibili non ne confermano l'efficacia, ma rilevano che sono necessari ulteriori studi con più lungo follow up. L'assunzione di contraccettivi orali può determinare una ridotta concentrazione di folati nel siero per interferenza nell'assorbimento, inibizione della folato-coniugasi intestinale o inibizione enzimatica epatica. A questo proposito è da preferirsi

l'utilizzo della dose più bassa possibile di contraccettivi ormonali. In presenza di mutazioni del fattore V di Leiden il rischio di trombosi è ulteriormente amplificato dalla concomitante iperomocistemia e ridotto dal normale apporto di folati. In postmenopausa le concentrazioni plasmatiche di omocisteina sono di circa un terzo maggiori rispetto alla premenopausa a causa della carenza di estrogeni endogeni e forse anche per il minore apporto medio di folati. Vi è infatti una correlazione negativa tra livelli di estrogeni e di omocisteina. Gli estrogeni infatti la diminuiscono e proteggono dal danno vascolare da omocisteina per effetti sulla parete vascolare: l'HRT si stima riduca di circa il 12% i livelli di omocisteina.

Bassi livelli di folati si associano inoltre a una ridotta performance cognitiva e la loro supplementazione ha permesso di rilevare benefici su parametri quali: memoria, velocità di elaborazione delle informazioni e funzione cognitiva globale. L'assunzione protratta di acido folico riduce l'omocisteina e i rischi correlati.

► **Supplementazione di acido folico**

La dose di acido folico che si è dimostrata protettiva varia da 0.4 a 5 mg/die e in uno studio sulla labiopalatoschisi si sono usati 10 mg/die. È possibile utilizzare anche solo 5 mg due volte la settimana o ogni 5-7 giorni per aumentare la compliance. Non è la posologia migliore, ma è pratica ed è possibile proporla a donne che tendono a interrompere, o sono riluttanti a iniziare la supplementazione, piuttosto che non

farla per nulla.

Nelle donne a rischio o in coloro che desiderano un maggiore livello di sicurezza si possono usare quindi 5 mg/die di AF essendo l'efficacia protettiva dose-dipendente. L'acido folico non è tossico, ma se somministrato a soggetti carenti di vitamina B12, corregge l'anemia megaloblastica, ma permangono e progrediscono mascherate le alterazioni neurologiche.

Anche se l'apporto è quantitativamente normale, le malattie che determinano malassorbimenti, come la gastrite atrofica, la celiachia e il morbo di Crohn possono causare deficit di acido folico.

Il fabbisogno di folati aumenta se è maggiore il ricambio di cellule, come nelle anemie, in cui la perdita o distruzione di globuli rossi obbliga l'organismo a un extra lavoro per la sintesi di nuove cellule. Il fabbisogno aumenta anche in corso di assunzione di farmaci, come metotrexate, difenilidantoina, carbamazepina, acido valproico, trimetoprim, triamterene, anti-tubercolari e contraccettivi estrogeno-progestinici. Il fabbisogno di AF è aumentato nelle fumatrici e nelle donne alcoliste o se vi è un'inconsapevole assunzione di contaminanti come l'arsenico.

Il deficit di acido folico è più marcato nei regimi dietetici restrittivi, come nelle diete vegetariane complete, nonostante l'apporto elevato di vegetali: l'esclusione anche di latte e latticini contribuisce ad accentuare una situazione di carenza. Infine diete sbilanciate o carenti, o modalità di conservazione o cottura del cibo che depauperano il contenuto di sostanze termolabili aumentano il rischio di deficit di acido folico.

L'alimentazione, anche se ricca di

alimenti freschi contenenti folati, fornisce quindi un apporto non più elevato di 0.2-0.4 mg/die, che non copre i fabbisogni di tutte le donne. Il livello eritrocitario dei folati è l'indicatore per valutarne le riserve a lungo termine: essi infatti vengono assunti solamente dai globuli rossi in sviluppo del midollo osseo e non da quelli circolanti, maturi. Per contro, i valori dei folati nel plasma sono indicatori a breve termine, che possono però essere importanti per valutare lo stato di nutrizione nella fase critica periconcezionale. Un indicatore di rischio di grande interesse è l'omocisteina. La supplementazione di AF non serve solo a colmare un deficit di

apporto, ma può essere necessaria per controbilanciare aumentati fabbisogni dovuti ad alterazioni di enzimi o a un deficit dei recettori o dei trasportatori dei folati, non dimostrabili con le comuni analisi. Inoltre l'aggiunta di acido folico riduce i livelli di omocisteina, che può essere considerata una sostanza teratogena. Le donne che hanno rapporti sessuali liberi, anche per lunghi periodi prima di concepire, o che sono infertili e in attesa di espletare le procedure di procreazione assistita, devono assumere supplementi di AF, anche per anni, e possono farlo senza timore di rischi per la salute, ma anzi con potenziali importanti benefici.

Bibliografia

- *Bollettino d'informazione sui farmaci*. Roma 2004; 2: 66-75.
- Botto L.D. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2004 Feb 15;125C(1):12-21.
- Wilson D.R. et al. 2007. *JOGC* 2007; 1003-13
- Peña-Rosas JP, Viteri FE. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD004736. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub3
- Wolff T, et al. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). *Evidence Synthesis* No 702009
- Blencowe H, et al. *International Journal of Epidemiology* 2010; 39(Supplement 1): i110-i121
- De-Regil LM, et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. Art. No.: CD007950. DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub2
- Bazzano LA, et al. *JAMA* 2006; 296(22):2720-2726
- Miller ER, et al. *American Journal of Cardiology* 2010; 106(4): 517-527
- Lee M, et al. *Stroke* 2010; 41(6): 1205-1212
- <http://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/15>