

Agosto 2014 anno 13
numero **37**

Rivista medico-scientifica
dell'Ordine dei Medici
Chirurghi e degli Odontoiatri
della Provincia di Arezzo



IL CESALPINO

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

- Trombosi venosa profonda degli arti inferiori: percorso diagnostico-terapeutico ed esperienza della zona Valdichiana.

ESPERIENZA OSPEDALE TERRITORIO

- "Direct link" Ospedale - Territorio: la proposta del Laboratorio per fruire delle informazioni TAO orientate all'assistenza

AMBIENTE E SALUTE

- Ambiente e Salute per uno Sviluppo sano, equo e duraturo: da Modena alcune esperienze e proposte.

MEDICINA E SALUTE PUBBLICA

- La sfida degli oncologi medici italiani per ridurre l'impatto ambientale della loro attività professionale

Sommario

Editoriale

- 2 ■ Lorenzo Droandi

Riflessioni

- 3 ■ “Pillole amare”.
M. Bardi

Percorso diagnostico-terapeutico

- 4 ■ **Trombosi venosa profonda degli arti inferiori: percorso diagnostico-terapeutico ed esperienza della zona Valdichiana.**
R. Migliacci, C. Corbacelli, A. Salvicchi,
S. Faenzi, G.A. Porciello, G. Migliacci

Epigenetica

- 9 ■ **Epigenetica cerebrale, i segni dell'ambiente e della società nel cervello.**
F. Bottaccioli

Esperienza ospedale territorio

- 14 ■ **“Direct link” Ospedale - Territorio: la proposta del Laboratorio per fruire delle informazioni TAO orientate all'assistenza**
M. Borgogni

Medicina di genere

- 19 ■ **“La medicina di genere: dalla metodologia della ricerca al socioculturale”**
A. Frullini

Storia della medicina

- 24 ■ **Il primato degli italiani**
N. Magnavita

Ambiente e salute

- 27 ■ **Ambiente e Salute per uno Sviluppo sano, equo e duraturo: da Modena alcune esperienze e proposte.**
P. Lauriola
- 31 ■ **Plankthotrix rubescens: il caso di studio del lago di Vico**
A. Litta
- 35 ■ **Cambiamenti climatici, profughi ambientali e salute: verso quale futuro?**
A. Sannella
- 37 ■ **Il principio di sostituzione per gli interferenti endocrini: il progetto europeo LIFE-EDESIA**
S. Lorenzetti, A. Mantovani

Medicina e salute pubblica

- 41 ■ **La sfida degli oncologi medici italiani per ridurre l'impatto ambientale della loro attività professionale**
G. Porcile, S. Palazzo, C. Olini, S. Crispino, S. Bretti,
M. Clerico, D. Cova, A. Bonaldi, R. Romizi

Lettera al Direttore

- 44 ■ **Tonno, inquinamento marino e promozione della salute.**
C. Brini

IL CESALPINO

*Rivista medico-scientifica
dell'Ordine dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri
della Provincia di Arezzo*

Agosto 2014
anno 13 - numero 37

Comitato editoriale e redazione
Consiglio provinciale dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri
Presidente: Lorenzo Droandi

Direttore responsabile
Roberto Romizi

In redazione
Angiolo Agnolucci, Amedeo Bianchi,
Giovanni Casi, Alberto Cinelli,
Giovanni Falsini, Giovanni Iannelli,
Salvatore Lenti, Giovanni Linoli,
Giulio Ozzola, Piero Pieri, Mauro Sasdelli.

Coordinamento redazionale
Cesare Maggi, Isabella De Napoli

**Segreteria redazionale e
progetto grafico**
Simona Ghezzi
redazionecesalpino@gmail.com
c/o Ordine dei Medici Chirurghi e
degli Odontoiatri
Viale Giotto, 134 - 52100 Arezzo
tel. (+39) 0575 22724
fax (+39) 0575 300758
chirurgi@omceoar.it
odontoiatri@omceoar.it
www.omceoar.it

Aut. Trib. n°7 - 2001
del registro stampa n° 522/2001
La informiamo che secondo quanto
disposto dall'art. 13, comma 1, della
legge 675/96 sulla “Tutela dei dati
personali”, Lei ha diritto, in qualsiasi
momento e del tutto gratuitamente, di
consultare, far modificare o cancellare i
Suoi dati o semplicemente opporsi
al loro trattamento per l'invio
della presente rivista.

In copertina:
ANDREA CESALPINO
(Arezzo 1519 - Roma 1603)
Medico, botanico, filosofo aristotelico,
medico di Papa Clemente VII;
importantissime furono le sue
osservazioni sulla circolazione del sangue.

Retro copertina:
Piazza Grande di Arezzo
Fotografia di Marco Cerofolini®

Approvato il nuovo codice deontologico.

LORENZO DROANDI

Presidente Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Cari Colleghi,

il nuovo Codice Deontologico è realtà, e presenta alcune novità di concreta rilevanza. Vi sono articoli completamente nuovi (artt. 76, 77, 78 e 79), come nuovi sono gli indirizzi applicativi allegati agli artt. 30, 47 e 78, e la riformulazione del Giuramento Professionale.

Le critiche sono state, e saranno, moltissime, ma credo che esse facciano parte del corretto dibattito in seno alla professione e del confronto con la società civile in cui la professione opera. Ciascuno di noi si farà, giustamente, la propria opinione; la cosa fondamentale, a mio giudizio, è che tale opinione discenda dalla consapevolezza che il nostro agire è profondamente cambiato nel corso di pochi lustri e che ancora e forse più rapidamente e radicalmente, cambierà nei prossimi anni. E che ai vertici della professione è richiesta lungimiranza, e non certamente di combattere battaglie di retroguardia. L'iter procedurale è stato lungo e complesso. Dopo circa due anni di lavoro della Consulta Deontologica e del Comitato Centrale, il Consiglio Nazionale ha discusso e votato articolo per articolo per poi procedere alla approvazione del testo del Codice Deontologico nella sua interezza (Torino, 18 maggio 2014), del Giuramento Professionale e degli allegati agli artt. 30, 47 e 78 (Bari, 13 giugno 2014).

Al di là delle novità, che lascio alle considerazioni di ciascuno, vorrei soffermarmi su alcuni aspetti più generali.

L'approvazione dei documenti suddetti è avvenuta quasi sempre a maggioranza, anche se molto ampia, intorno al 90%, mentre l'unanimità si è raggiunta solo sull'art. 67 (lotta all'abusivismo).

Considero questo comportamento da parte del Consiglio Nazionale un irrinunciabile arricchimento, un segno di grande democrazia e vitalità, di appassionata partecipazione di tutti i Presidenti di Ordine, di straordinario desiderio di costruire un Codice che raccogliesse la miriade di contributi espressi. Le diversità

di opinione, le diverse proposte, il dibattito acceso ed appassionato sono stati e sempre saranno il sale della democrazia e la strada maestra per la crescita: non solo devono essere rispettati ma se ne deve anche riconoscere l'importanza e la insostituibile funzione di controllo e di stimolo. Detto tutto questo, però, devo aggiungere che avrei comunque preferito che la votazione finale sul Codice in toto avesse raggiunto l'unanimità del Consiglio Nazionale, ciò che avrebbe presentato alla società civile, cioè allo Stato ed ai cittadini che in noi ripongono fiducia, una categoria unita, compatta e indisponibile alle divisioni.

Attualmente vi sono, da parte di alcuni Ordini, comportamenti (rifiuto di ratificare il nuovo Codice) ed iniziative in corso (ricorsi al TAR), pur assolutamente legittimi sotto tutti gli aspetti (ricordo che ciascun Ordine è sovrano nel proprio ambito territoriale), che non condivido, e su cui voglio esprimere la mia opinione.

Discutere, dibattere, perorare le proprie idee, lottare aspramente, talora anche alzare la voce fanno parte del diritto-dovere di ciascun Presidente di Ordine in quanto rappresentante dei propri iscritti. Tuttavia, le iniziative in corso sembrano non riconoscere la legittimità delle decisioni assunte sulla base di una amplissima maggioranza in seno al Consiglio Nazionale, nel corso del quale gli esponenti di minoranza hanno potuto esprimere il proprio dissenso e votare in maniera contraria. Credo che in democrazia sia necessario accettare le decisioni della maggioranza, anche quando esse collidano con le proprie idee, e continuare a combattere la propria battaglia dall'interno e all'interno del contesto democratico in cui si opera. Certe iniziative, soprattutto se diffuse sui media, non aiutano la categoria ma anzi sono deleterie poiché ne dimostrano platealmente la divisione, ne minano la credibilità, offrendo il fianco ad ulteriori attacchi da parte di politica, magistratura, professioni sanitarie in genere e via dicendo.

“Pillole amare”.

La rivista *Pillole di buona pratica clinica per medici*, già edita da CIS, come la linea parallela *Pillole di educazione sanitaria per assistiti*, ora edita dalla Fondazione Allineare Sanità e Salute (www.allinearesanitaesalute.org), ha affrontato più volte il tema dell'efficacia di ezetimibe. Nei numeri 69, 81 e 85 delle *Pillole per medici* il direttore editoriale Dott. Alberto Donzelli, che dirige anche il Servizio Educazione all'Appropriatezza ed EBM dell'ASL di Milano, ha rivalutato criticamente i dati sull'efficacia e sicurezza di ezetimibe, la cui prescrizione è soggetta alla Nota AIFA 13. Oggi il rimborso è previsto per la terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia non “a target” con statine da sole, o per i quali le statine non siano indicate o tollerate.

In accordo con quanto riportato anche in altre riviste, il messaggio di *Pillole* è così riasumibile: “ezetimibe riduce un esito surrogato, la colesterolemia LDL, del 15-20% sia da solo, sia in associazione a una statina. Da solo, però, non ha mai dimostrato risultati su esiti clinici non surrogati, e in associazione non ha mai dimostrato di ridurre tali esiti al di là di quanto ci si poteva aspettare dalla statina da sola. Il tutto senza dati certi di sicurezza a lungo termine e con un costo molto maggiore”. In effetti l'unico grande RCT, SHARP, su pazienti nefropatici in cui ezetimibe+20 mg di simvastatina hanno ridotto di un significativo 17% gli eventi cardiovascolari, non ha mostrato risultati migliori rispetto al sottogruppo di nefropatici del RCT HPS, in cui simvastatina da sola ha ridotto tali eventi del 28%. Inoltre in SHARP la mortalità totale nel gruppo con ezetimibe è stata del 2% maggiore (sia pure in misura non significativa) rispetto al gruppo placebo, e la stessa cosa è accaduta nell'altro grande RCT di simvastatina-ezetimibe contro placebo, SEAS (mortalità totale +5% rispetto al placebo, differenza sempre non statisticamente significativa). Nel febbraio 2014 l'Unità italiana della Casa farmaceutica Merck Sharp&Dohme (MSD) ha inviato una lettera di diffida a Donzelli, con l'accusa di cattiva condotta e violazione dell'etica medica. MSD ha lamentato una perdita di 1,3 milioni di Euro per ridotte vendite di ezetimibe nell'ASL di Milano, e ha minacciato di fare causa a Donzelli e di richiedergli un risarcimento. E ha inviato un esposto al Presidente dell'Ordine dei Medici di Milano, Dott. Roberto Carlo Rossi. Tuttavia l'Ordine, esaminato l'esposto e acquisite le controdeduzioni di Donzelli, che ha dichiarato di esercitare il proprio ruolo e il diritto di comunicare ai medici quanto era emerso da un'analisi scientifica rigorosa e approfondita, ha ritenuto di non dovergli imputare nulla e ha archiviato l'esposto. A fine maggio, MSD ha inviato una seconda lettera di diffida a Donzelli, riportando una lista di numerose agenzie internazionali e società scientifiche che invece supportano l'uso di ezetimibe. La Dott.ssa Nardini, direttore medico di MSD Italia, ha dichiarato che non c'era stato modo di avere un dialogo utile con il dottore, e di intendere di procedere per vie legali senza ulteriore avviso, a meno che Donzelli non smettesse “la sua attività gravemente lesiva dell'immagine e reputazione di MSD Italia e di Ezetimibe, nonché dannosa sotto il profilo economico”.

Non è chiaro in che modo MSD abbia determinato il suddetto danno, se non come differenza rispetto ai trend di spesa in crescita lombardi e italiani per ezetimibe, dato che Donzelli ha tra l'altro risposto che le prescrizioni di ezetimibe in Milano sono (invece) rimaste sostanzialmente stabili nei recenti anni. Questa controversia ha suscitato una crescente e forte presa di posizione da parte della comunità scientifica a favore di Donzelli e della libertà di critica scientificamente motivata. Prima si è mossa la comunità italiana (Evoluzione Medica, CSeRMPEG, Centro Studi COS, SMI regionale, i Bollettini indipendenti di informazione sui farmaci aderenti all'ISDB, Slow Medicine, FIMMG di Milano e Provincia, ISDE, Partecipasalute, Il Pensiero Scientifico, NoGraziePagoIo, Medico e Bambino, Presidenti di Sezioni provinciali e regionali e una lettera del Presidente Nazionale SIMG...); e a ciò ha fatto seguito la dichiarazione del portavoce mondiale di MSD sul fatto che MSD è a favore di un confronto trasparente, che non ha alcuna intenzione di procedere legalmente nei confronti di voci critiche, e che si è trattato di un incidente di percorso in Italia. Per altro non è la prima volta che MSD propone un simile schema. Anni fa una vicenda analoga l'ha vista protagonista in Spagna, e il decorso era stato simile, con una causa civile che si è conclusa a favore degli accusati, con caduta delle accuse, e infine anche ritiro del farmaco (Vioxx/rofecoxib) dal mercato. In un ulteriore articolo sul BMJ MSD si scusa ancora per il comportamento e per la tattica intimidatoria usata dal loro settore italiano verso il dottor Donzelli. Nel frattempo l'AIFA ha attuato un'ulteriore modifica della Nota 13, che prevede il rimborso per ipolipemizzanti (dunque anche per ezetimibe) in prevenzione primaria per gli anziani da 66 a 80 anni, citando a sostegno in particolare lo studio PROSPER, che tuttavia ha utilizzato solo pravastatina in monoterapia. Anche in PROSPER, tuttavia, che ha reclutato solo pazienti anziani, di età media 75 anni, nel sottogruppo in prevenzione primaria pravastatina ha ridotto gli eventi cardiovascolari, ma aumentato la mortalità per cancro, e in tendenza la mortalità totale (+8%). Pensiamo che la decisione dell'AIFA alimenterà altre dispute scientifiche.

MAURIZIO BARDI
Medico di Medicina Generale
e ISDE Milano

Trombosi venosa profonda degli arti inferiori: percorso diagnostico-terapeutico ed esperienza della zona Valdichiana.

RINO MIGLIACCI*,
CECILIA CORBACELLI*,
AMOS SALVICCHI*,
SILVIA FAENZI*,
GIOVANNI ANTONIO PORCIELLO*,
GIULIA MIGLIACCI**

* S.C. Medicina Interna, Nuovo Ospedale della Valdichiana "S.Margherita", USL 8 Arezzo

** Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale, Regione Toscana

Per corrispondenza:
rino.migliacci@tin.it

Parole chiave: Trombosi venosa profonda arti inferiori, ecografia venosa con compressione (CUS), anticoagulanti orali.

Abstract

Tra le malattie dell'apparato cardiocircolatorio, la malattia tromboembolica venosa (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) è la terza causa di morte, dopo la cardiopatia ischemica e la vasculopatia cerebrale. Il percorso diagnostico del paziente con trombosi venosa profonda (TVP) è quasi esclusivamente ambulatoriale, al contrario, la gestione del paziente con sospetto clinico di embolia polmonare è di pertinenza ospedaliera. Alla luce delle recenti evidenze su diagnosi e trattamento della TVP, abbiamo effettuato una revisione retrospettiva della casistica afferente all'ambulatorio della Medicina Interna dell'Ospedale "S.Margherita" della Valdichiana relativa al periodo 2007-2013. In 1321 pazienti inviati con il sospetto clinico di TVP secondo un percorso condiviso con i Medici di Medicina Generale, la diagnosi è stata confermata nel 19,3% dei casi, percentuale analoga ai dati della letteratura in casistiche ambulatoriali comparabili. Il percorso e l'algoritmo diagnostico utilizzati sembrano efficaci e sostenibili nell'attuale modello di integrazione ospedale - territorio della Valdichiana.

■ Epidemiologia e presentazione clinica

La malattia tromboembolica venosa (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) è la terza causa di morte, dopo la cardiopatia ischemica e la vasculopatia cerebrale, tra le malattie dell'apparato cardiocircolatorio.

L'incidenza di trombosi venosa profonda (TVP) degli arti inferiori è stimata a circa 1.6 per 1000 ed aumenta con l'au-

mentare dell'età^{1,2}.

L'eziologia divide la condizione in due categorie di pazienti: trombosi venosa profonda "provocata", ovvero secondaria a fattore di rischio noto e TVP "non provocata" o "idiopatica". I principali fattori di rischio per TVP provocata (secondaria) sono rappresentati da: recente trauma, intervento chirurgico nel mese precedente, condizioni che determinano una immobilizzazione prolungata, età avanzata, presenza di neoplasie maligne, terapia estroprogestinica, gravidanza e post partum, storia personale e/o familiare di tromboembolismo venoso, malattie intestinali infiammatorie croniche, malattie infettive e reumatologiche acute, insufficienza respiratoria acuta, scompenso cardiaco congestizio, varici con insufficienza venosa cronica degli arti inferiori.

La TVP non provocata è di regola secondaria ad uno stato trombofilico, sia diagnosticabile con test di laboratorio o genetici (trombofilia congenita) che ipotizzato ma a tutt'oggi in alcuni casi non diagnosticabile ("idiopatica").

In una minoranza di pazienti, la TVP è la prima manifestazione di una neoplasia occulta che si manifesterà di regola entro il primo anno dalla diagnosi. La sintomatologia e la obiettività clinica della TVP (tumefazione, dolore, eritema, turgore delle vene superficiali) consentono al medico di avanzare il sospetto diagnostico. L'accuratezza della diagnosi posta in base a segni e sintomi isolati è di per sé inaffidabile³. Tuttavia, la combinazione di segni, sintomi e fattori di rischio, consente di suddividere i pazienti con malattia "improbabile" da quelli con malattia "probabile"⁴.

Questa stratificazione del rischio può essere posta dal clinico su base implicita (secondo la propria esperienza)⁵ o su base esplicita, utilizzando score clinici che consentono così di stabilire la probabilità pre-test di malattia. Tra questi,

Caratteristiche cliniche	Punteggio
Neoplasia attiva (terapia in corso o negli ultimi 6 mesi o cure palliative)	1
Paralisi, paresi o recente immobilizzazione gestata della gamba	1
Recente allettamento per un periodo ≥ 3 gg o intervento chirurgico maggiore nelle ultime 12 settimane in anestesia totale o locale	1
Dolorabilità localizzata lungo il sistema venoso profondo	1
Edema dell'intero arto	1
Circonferenza del polpaccio ≥ 3 cm rispetto al lato asintomatico (misurata 10 cm sotto la tuberosità tibiale)	1
Edema improntabile limitato alla gamba sintomatica	1
Presenza di vene superficiali collaterali (non varicose)	1
Precedente episodio documentato di TVP	1
Diagnosi alternativa altrettanto probabile quanto la TVP	-2
Punteggio totale ≥ 2 : TVP probabile Punteggio totale < 2 : TVP improbabile	

Tabella 1: Score di Wells modificato (da 6, adattato)

lo score di Wells (Tab. 1) è il metodo più validato e utilizzato: uno score < 2 indica un basso rischio (trombosi improbabile) mentre uno score ≥ 2 indica un rischio elevato di malattia (trombosi probabile)⁶.

■ Algoritmi diagnostici e percorsi nel paziente con sospetta TVP

La diagnosi di TVP si basa sulla combinazione della probabilità clinica, dell'uso di un test di laboratorio marker di trombosi in atto (d-dimero) e sull'impiego degli ultrasuoni (ecografia venosa, ecocolordoppler). L'ecografia venosa è considerata il test diagnostico più accurato ed è quello impiegato nella pratica clinica per la conferma del sospetto⁷. Il gold standard diagnostico, che era rappresentato dalla flebografia, verso la quale le metodiche ultrasonografiche sono state validate, non viene più utilizzato. Raramente, in caso di sospetta trombosi iliaca o cavale (vasi di difficile visualizzazione ecografica) si ricorre a tecniche diagnostiche di secondo livello come la TAC con contrasto, che dimostra il difetto di riempimento endoluminale, o la risonanza magnetica che consente la visualizzazione diretta del trombo. Il sospetto diagnostico di TVP sintomatica viene di regola posto dal Medico di Medicina Generale (MMG) che visita il paziente in ambulatorio e lo invia allo specialista secondo un percorso condiviso.

In linea generale, l'algoritmo diagnostico varia in base

alla categoria di appartenenza del paziente (sintomatico al primo episodio, sintomatico per recidiva, asintomatico ad alto rischio), alla disponibilità dei test diagnostici ed alla esperienza dell'esaminatore. In caso di paziente sintomatico il MMG può valutare la probabilità di malattia, di regola con lo score di Wells, o inviare direttamente il paziente allo specialista. Nel primo caso, in presenza di bassa probabilità di malattia (score di Wells < 2), il paziente può essere inviato al laboratorio per la determinazione del d-dimero. La negatività del d-dimero, in paziente con bassa probabilità clinica di malattia, ha un valore predittivo negativo del 97,7% e consente di escludere la TVP senza ulteriori indagini, con un uso ottimale delle risorse^{6,8,9}. Il paziente affetto da neoplasia rappresenta una eccezione e dovrebbe essere inviato direttamente ad ecografia venosa^{8,9}.

In caso di positività del d-dimero (che non implica la presenza di TVP per la bassa specificità dell'esame che si positivizza in numerose altre condizioni) il paziente viene inviato allo specialista, come nel caso in cui il MMG non usi quale primo approccio la stima della probabilità di malattia. In effetti, applicare lo score di Wells, sebbene validato anche nella pratica della Medicina Generale, richiede una certa esperienza nell'attribuire il punteggio che identifica la "presenza di condizione clinica altrettanto probabile rispetto alla TVP" (Tab. 1) e questo giustifica la titubanza del medico nella sua applicazione sistematica.

In presenza di d-dimero positivo, di elevata probabilità clinica di malattia o di mancato utilizzo dello score, il MMG invierà il paziente allo specialista, eventualmente prescrivendo eparina a basso peso molecolare a dosi terapeutiche in attesa della valutazione.

■ Gestione nell'ambulatorio specialistico

La diagnosi di TVP mediante ecografia venosa con compressione (CUS) è semplice ed alla portata di tutti medici che abbiano familiarità con la metodica ecografica ed un minimo di training e di esperienza⁷. La presa in carico del paziente con sospetta TVP è tuttavia una peculiarità dei medici che hanno competenze su diagnosi e trattamento del tromboembolismo venoso in tutti i suoi aspetti (tipicamente l'internista).

Il criterio diagnostico principale è la mancata comprimibilità della vena sotto la pressione della sonda ecografica. L'algoritmo diagnostico prevede l'utilizzo, oltre che della probabilità clinica, di due diverse strategie.

La CUS "semplificata" o "2 punti" prevede lo studio della vena femorale comune e della sua biforcazione all'inguine e della poplitea, comprendendo la triforcazione al cavo popliteo. L'ecografia venosa con compressione di tutto l'arto (CUS completa) prevede l'estensione dell'esame ai vasi sottopoplitei con l'impegno dell'ecocolordoppler per facilitare il riconoscimento degli stessi, mantenendo la non comprimibilità come criterio diagnostico. In caso di positività della CUS "semplificata" si pone diagnosi di TVP prossimale e si inizia l'immediato trattamento. In caso di negatività, nel sospetto di TVP sottopoplitea o "distale", che potrebbe diventare prossimale, si possono utilizzare due strategie. La prima prevede il

dosaggio del d-dimero, in caso di negatività la diagnosi viene esclusa mentre in caso di positività la CUS viene ripetuta a distanza di 5/7 giorni con esclusione di malattia in caso di secondo esame negativo. Nella seconda, l'esecuzione di una CUS completa, se negativa, consente di escludere la diagnosi in un solo tempo (con risparmio di risorse sanitarie e con chiaro vantaggio del paziente), con la stessa sicurezza della strategia precedente. Purtroppo la visualizzazione dei vasi distali, oltre che "time consuming" (al contrario della CUS semplificata, di rapida esecuzione) è operatore dipendente (richiede un training adeguato) e non è sempre tecnicamente eseguibile in maniera completa (visualizzazione non ottimale di tutti i vasi della gamba). Pertanto questa strategia diagnostica non può essere, nel mondo reale, impiegata su tutti i pazienti.

In caso di diagnosi di TVP distale il clinico ha due opzioni. La prima è quella della sorveglianza con esami ripetuti a distanza (opzione suggerita dalle linee guida più autorevoli) e trattamento in caso di progressione prossimale, la seconda è quella del trattamento (quando la progressione è ritenuta molto probabile)¹⁰. L'algoritmo diagnostico adottato in Valdichiana e condiviso tra medicina interna, pronto soccorso e MMG (Tab. 2) è una sintesi tra le Linee Guida NICE (National Institute for Health and Care Excellence) e ACCP 9 (American College of Chest Physicians)^{10,11}, implementate secondo l'esperienza del clinico.

In base a questo algoritmo, lo specialista ospedaliero prende in carico il paziente fino a completamento dell'iter diagnostico (prescrizione del d-dimero, even-

tuale seconda CUS). In caso di positività viene iniziato il trattamento e programmato l'accesso in Day-Service, nel caso in cui sia necessario il completamento dell'iter diagnostico (es. per lo screening di neoplasia occulta).

■ Trattamento

Il trattamento della TVP ha come obiettivo la prevenzione dell'estensione della trombosi, la prevenzione dell'embolia polmonare, il controllo dei sintomi, la prevenzione della s. post-trombotica e delle recidive.

Il trattamento anticoagulante si può suddividere in 3 fasi: fase acuta (5-10 giorni), fase "long term" (minimo 3 mesi) e fase "extended" (indefinita). Il trattamento della fase acuta è classicamente effettuato con anticoagulante parenterale: eparina a basso peso molecolare (EBPM), che ha soppiantato l'eparina non frazionata, o Fondaparinux. L'anticoagulante parenterale viene embricato con anticoagulante orale anti-vitamina K (principalmente warfarin), il più precocemente possibile. L'EBPM o il Fondaparinux verranno sospesi non prima di 5 giorni e quando l'INR sarà nel range terapeutico (valore compreso tra 2 e 3) per almeno 2 giorni consecutivi. Il trattamento "long term" con warfarin ha una durata non inferiore a 3 mesi per la TVP "provocata". In caso di TVP "non provocata", allo scadere dei 3 mesi di trattamento viene rivalutato il rapporto rischio/beneficio (rischio di recidiva /rischio emorragico) per decidere se procedere al trattamento "extended" che può essere anche "sine die"¹². La preferenza del paziente dovrebbe essere sempre tenuta in considerazione di fronte alla necessità di una "extended therapy"^{10,13}.

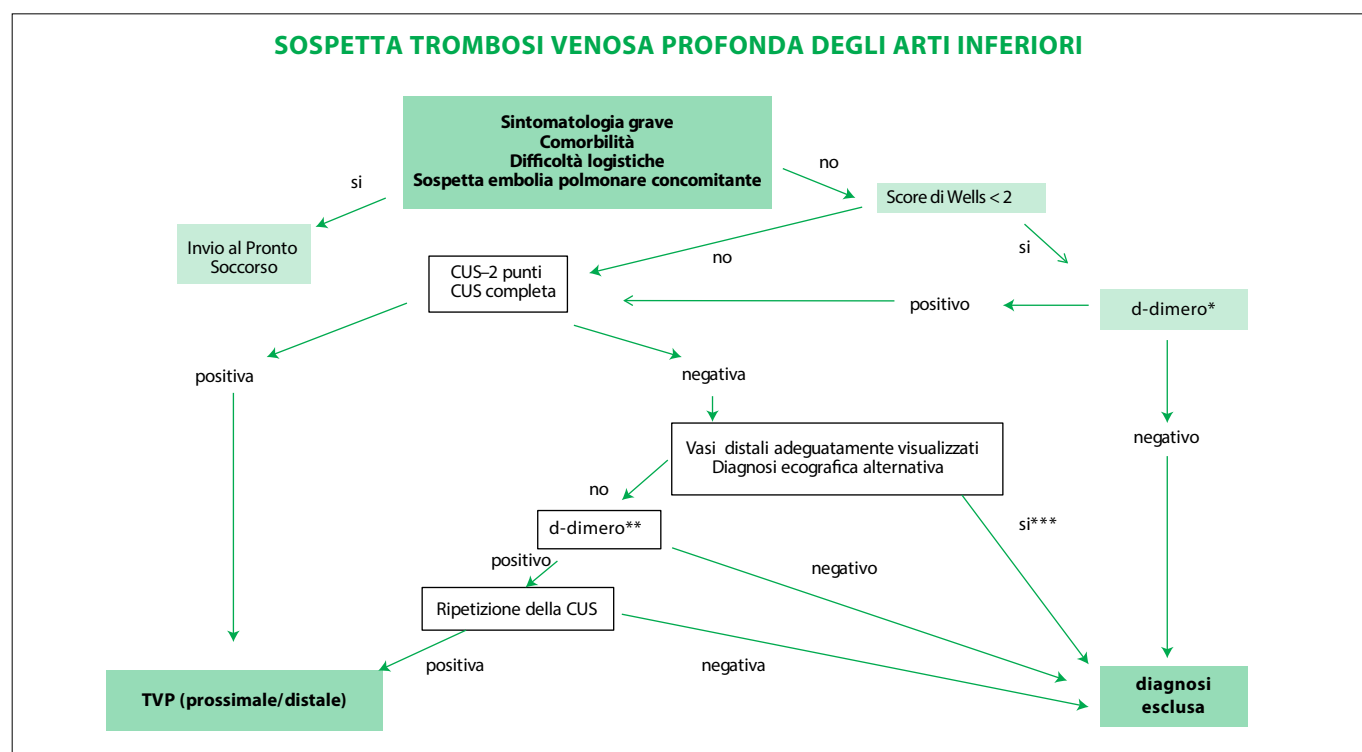


Tabella 2: Algoritmo diagnostico nel paziente ambulatoriale con sospetta TVP degli arti inferiori.

Legenda: CUS = ecografia venosa con compressione; TVP = trombosi venosa profonda.

* = in presenza di neoplasia inviare il paziente alla CUS senza effettuare il d-dimero

** = se non effettuato in precedenza

*** = in caso di neoplasia, probabilità clinica elevata e assenza di diagnosi alternativa valutare la ripetizione della CUS

I pazienti con neoplasia in fase attiva rappresentano un'eccezione e devono essere trattati con la sola EBPM per un periodo di trattamento di 6 mesi ed essere poi rivalutati per eventuale passaggio al warfarin.

L'introduzione dei nuovi anticoagulanti orali (l'inibitore della trombina Dabigatran e gli inibitori del fattore X attivato Rivaroxaban, Apixaban ed Edoxaban) hanno rivoluzionato il trattamento del tromboembolismo venoso. Tali farmaci, somministrati in dose fissa senza necessità di controllarne l'effetto anticoagulante, si sono infatti dimostrati altrettanto efficaci e più sicuri (riduzione dei sanguinamenti) rispetto al warfarin in studi clinici condotti in ampie casistiche di pazienti. La somministrazione di Dabigatran ed Edoxaban segue un periodo iniziale di trattamento con EBPM, mentre Rivaroxaban ed Apixaban sono stati somministrati dal momento della diagnosi come unico trattamento ("approccio con singolo farmaco")^{12,14}.

Eliminare il periodo di embridazione tra EBPM e warfarin rappresenta una chiara semplificazione del trattamento ed aumenterà la percentuale di pazienti candidati al trattamento domiciliare.

Il Rivaroxaban è al momento l'unico farmaco prescrivibile con piano terapeutico nelle TVP prossimali, a breve seguiranno il Dabigatran e gli altri anticoagulanti orali già disponibili per i pazienti con fibrillazione atriale.

Il trattamento ambulatoriale della TVP, se il paziente non presenta controindicazioni (comorbidità, rischio emorragico elevato, scarsa compliance etc), si è dimostrato sicuro ed efficace quando confrontato con il ricovero, in grado di migliorare la qualità di vita del paziente e di ridurre la spesa sanitaria^{15,16} ed è da anni la scelta consigliata.

■ Analisi retrospettiva della casistica afferente all'ambulatorio della medicina interna

Dal Novembre 2007 sono attive nella USL 8 le classi di priorità per l'accesso alla diagnostica vascolare. In Valdichiana il percorso per i pazienti con sospetta TVP,

attivato con telefonata diretta, era già in atto dal 1993 ed è stato sottoposto negli anni a revisioni periodiche, condivise in momenti di formazione tra specialisti ospedalieri e MMG.

Il MMG, nel sospetto di TVP, può utilizzare un numero telefonico dedicato (in Valdichiana 8-20) e prenotare l'accesso all'ecocolordoppler ed alla visita (non si tratta della sola prestazione diagnostica ma di una presa in carico), che verrà effettuato entro 36-48 ore (Classe di priorità 1). Il maggior numero di richieste viene soddisfatto entro il giorno successivo. Una quota minore di pazienti, che accede al Pronto Soccorso (PS) spontaneamente o inviata dal MMG per la gravità del caso o per le comorbidità, viene valutata in consulenza ed inserita nel percorso dall'internista.

Abbiamo rivalutato la casistica di 1321 pazienti ambulatoriali consecutivi (fig. 1), esaminati da un singolo operatore (R.M.) inviati all'ambulatorio di diagnostica vascolare con sospetta TVP. La casistica è rappresentata prevalentemente da pazienti inviati dal MMG e in una minoranza da casi inviati dal PS (dati non disponibili per difetto di archiviazione).

La prevalenza di TVP diagnosticata con metodica ecografica è risultata pari al 19,3% del totale (255 casi), con un trend stabile negli anni. Il valore è del tutto in linea con i dati della letteratura in casistiche comparabili di pazienti ambulatoriali con sospetta TVP e testimonia l'appropriatezza delle richieste dei MMG della zona.

Su 255 casi totali di TVP diagnosticati, 175 (68,8%) erano TVP prossimali e le rimanenti 80 (31,4%) distali. Per quanto riguarda la strategia diagnostica impiegata, 4 casi (3 TVP prossimali e 1 distale) sono stati diagnosticati con una seconda CUS, eseguita a 5/7 giorni di distanza per decisione dell'operatore (pazienti con elevata probabilità clinica e primo esame ultrasonografico negativo).

Le CUS negative al primo controllo sono quindi pari all'80,7% (1066). In 827 casi (77,6%) la diagnosi è stata esclusa con la prima CUS completa. In 170 casi è stato richiesto il dosaggio ematico del D-dimero che è risultato negativo in 116 casi. In 54 casi di positività del d-dimero la diagnosi è stata esclusa con la ripetizione di una seconda CUS a 5/7 giorni di distanza.

Nella nostra esperienza, in nessun caso di pazienti sottoposti alla seconda CUS per positività del d-dimero è stata diagnosticata una TVP. Infine in 69 casi (6,5%) la diagnosi è stata esclusa con la ripetizione dell'esame, senza ricorrere alla determinazione del d-dimero (Figura 2).

■ Conclusioni

La strategia diagnostica più efficace ed economica, sia per il sistema sanitario che per il paziente, è quella che prevede l'impiego del d-dimero nei pazienti con TVP "improbabile" secondo lo score di Wells (< 2) che consente, nel setting della Medicina Generale, di escludere la malattia senza ricorrere ad ulteriori indagini in circa il 50% dei pazienti con sospetto clinico¹⁷.

Nei casi che necessitano di CUS (TVP "improbabile" con d-dimero positivo" e TVP "probabile") la strategia dia-

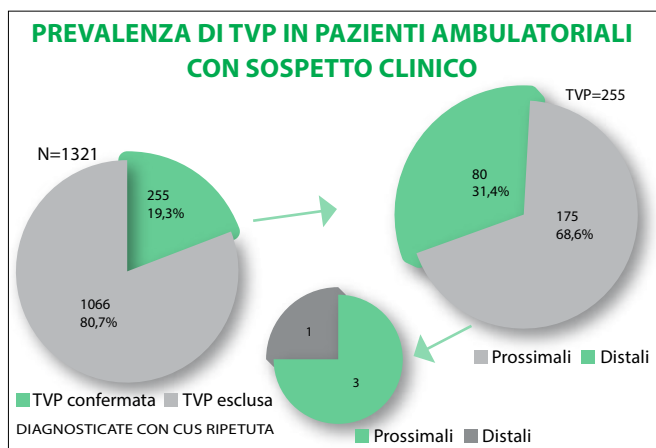


Figura 1: Prevalenza di trombosi venosa profonda (TVP) degli arti inferiori diagnosticata con ecografia venosa in una serie consecutiva di 1321 pazienti ambulatoriali inviati per sospetto clinico (singolo operatore).

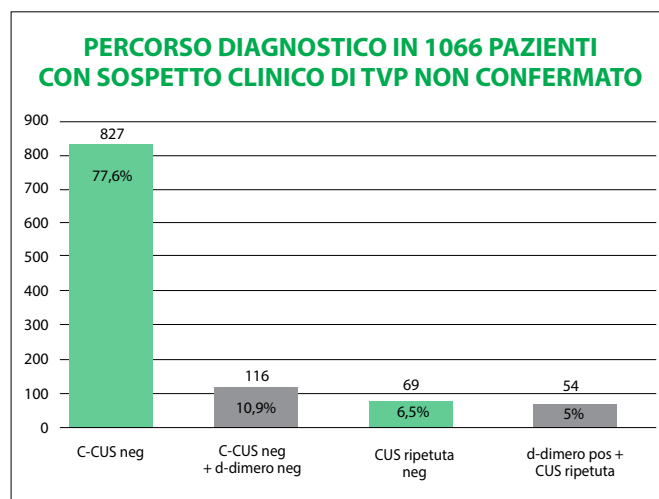


Figura 2: Modalità diagnostiche per l'esclusione di trombosi venosa profonda (TVP) degli arti inferiori in pazienti ambulatoriali con sospetto clinico (singolo operatore).

Legenda: C-CUS= ecografia venosa completa con compressione; CUS= ecografia venosa con compressione "2 punti".

gnostica più efficiente è la CUS completa che consente di confermare la malattia, escluderla o diagnosticare un'altra condizione responsabile della sintomatologia in un tempo solo.

Nella nostra esperienza, l'esclusione della malattia alla prima visita è stata possibile "solo" nell'80% dei casi.

In 116 casi (8,7%) i pazienti hanno dovuto sottoporsi al prelievo del d-dimero, effettuato comunque subito dopo l'esecuzione dell'esame (quindi in un tempo solo, senza un secondo accesso ambulatoriale).

Un totale di 123 pazienti (9,3%), di cui 54 con d-dimero positivo, hanno dovuto sottoporsi all'ecografia di controllo con un secondo accesso ambulatoriale a distanza di 5/7 giorni. Di questi solo 4 (3,2%) sono risultati affetti da TVP al termine del percorso. Non siamo a conoscenza di dati in letteratura che consentano un confronto con altre esperienze, è ovvio che operatori "più bravi" avrebbero potuto individuare i 4 casi al primo esame, evitando di sottoporre ad ulteriori indagini gli altri 119 pazienti, con ottimizzazione dell'efficienza del percorso diagnostico.

In attesa di un improbabile "miglioramento" degli operatori nell'impiego della CUS, una prevalenza di TVP del 3,2% al secondo esame ecodoppler non ci consente di abbandonare questo approccio in quanto in letteratura un percorso "sicuro" prevede una percentuale di falsi negativi, definiti come pazienti con eventi sintomatici al follow-up di 3 mesi, inferiore al 2%⁹. Nella nostra casistica non ripetere la CUS a distanza comporterebbe un mancata diagnosi ogni 33 CUS evitate.

Oltre che dal miglioramento della efficacia di questo percorso, una riduzione del numero di ecodoppler del circolo venoso in questa patologia potrebbe essere raggiunta con una maggiore appropriatezza delle richieste in particolari circostanze, come suggerito anche dall'iniziativa "Choosing Wisely"¹⁸ ("scegliere saggiamente"), che raccomanda di non sottoporre ad ecodoppler pazienti con sospetta TVP a bassa probabilità clini-

ca e d-dimero negativo, di non ripetere la CUS durante il trattamento anticoagulante se non vi sono indicazioni cliniche e di non eseguire l'esame di screening in soggetti asintomatici ad alto rischio sottoposti a proflassi (es. chirurgia ortopedica maggiore).

I professionisti coinvolti si impegnano a continuare l'adeguamento del percorso diagnostico-terapeutico della TVP, in tempo reale, sulla base di eventuali nuove evidenze scientifiche.

Bibliografia

1. Strijkers RH, Cate-Hoek AJ, Bukkems SF, Wittens CH. Management of deep vein thrombosis and prevention of post-thrombotic syndrome. *BMJ*. 2011;343: d5916.
2. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1): I22-30.
3. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*. 2006 Jan 11;295(2):199-207.
4. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997 Dec 20-27;350(9094):1795-8.
5. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H. Clinical assessment of suspected deep vein thrombosis: comparison between a score and empirical assessment. *J Intern Med*. 2000 Feb;247(2):249-54.
6. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003 Sep 25;349(13):1227-35.
7. Gornik HL, Sharma AM. Duplex ultrasound in the diagnosis of lower-extremity deep venous thrombosis. *Circulation*. 2014 Feb 25;129(8):917-21.
8. Geersing GJ, Zuithoff NP, Kearon C, Anderson DR, Ten Cate-Hoek AJ, Elf JL, Bates SM, Hoes AW, Kraaijenhagen RA, Oudega R, Schutgens RE, Stevens SM, Woller SC, Wells PS, Moons KG. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2014 Mar 10;348: g1340. doi: 10.1136/bmj.g1340.
9. Iorio A, Douketis JD. Ruling out DVT using the Wells rule and a D-dimer test. *BMJ*. 2014;348: g1637.
10. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl): e419S-94S.
11. NICE clinical guideline 144. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. Issued: June 2012.
12. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. *JAMA*. 2014 Feb 19;311(7):717-28.
13. Krahn M, Naglie G. The next step in guideline development: incorporating patient preferences. *JAMA*. 2008 Jul 23;300(4):436-8.
14. Verhamme P, Bounameaux H. Direct oral anticoagulants for acute venous thromboembolism: closing the circle? *Circulation*. 2014 Feb 18;129(7):725-7.
15. Othieno R, Abu Affan M, Okpo E. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3): CD003076.
16. Lozano F, Trujillo-Santos J, Barrón M, Gallego P, Babalis D, Santos M, Falgá C, Monreal M; RIETE Investigators. Home versus in-hospital treatment of outpatients with acute deep venous thrombosis of the lower limbs. *J Vasc Surg*. 2014 May;59(5):1362-7.e1.
17. Büller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, Joore MA, Moons KG, Oudega R, Prins MH, Stoffers HE, Toll DB, van der Velde EF, van Weert HC. Safely Ruling Out Deep Venous Thrombosis in Primary Care. *Ann Intern Med*. 2009;150(4):229-235.
18. <http://www.choosingwisely.org/> accesso 03/07/2014.

Epigenetica cerebrale, i segni dell'ambiente e della società nel cervello.

Abstract

È in corso un cambiamento radicale nella tradizionale visione della "genetica comportamentale", che si proponeva di individuare nei geni le cause certe delle caratteristiche individuali, comportamentali e anche di patologie psichiatriche gravi. Dalla ricerca in campo epigenetico emerge che il genoma cerebrale viene modulato nella sua espressione da meccanismi epigenetici che mediano le influenze dell'ambiente fisico e sociale sul cervello e sull'organismo nel suo insieme. Lo studio dell'epigenetica cerebrale ci consente una nuova visione anche di patologie psichiatriche gravi come i disturbi autistici, aprendo nuove strade per un approccio integrato ed efficace alla cura.

Fino a pochi anni fa l'epigenetica era definita come lo studio dei cambiamenti ereditabili nell'espressione genica che non sono causati da cambiamenti nella sequenza del DNA. Oggi, possiamo dire, con più precisione, che è lo studio dei cambiamenti nell'espressione genica che non sono causati da mutazioni genetiche e che possono essere ereditabili (Sweatt, Meaney, Nestler, Akbarian 2013, cap. 1)¹. Questo significa che i cambiamenti nell'espressione genica possono intervenire anche in cellule che non hanno eredi, che cioè non si dividono, come per esempio i neuroni e i linfociti maturi. L'epigenetica quindi più in generale indica un determinato assetto dell'espressione genica che condiziona l'insieme delle attività della cellula in risposta agli stimoli ambientali. Si tratta cioè di un cambiamento adattativo. Per esempio, i neuroni usano meccanismi epigenetici per l'apprendimento, la memoria, quindi per attività fisiologiche, ma il cervello può ricevere una "segnatura" epigenetica anche in condizioni patologiche, come nel caso di un disturbo mentale (depressione o altro).

Questo tipo di segnatura, legata allo stato di salute di un organismo, può essere reversibile, a differenza della segnatura che interviene nella formazione dell'organismo (ontogenesi), che è caratterizzato da cellule che, per forma e funzioni, sono molto diverse tra loro, pur venendo tutte dallo stesso patrimonio genetico costituito dall'ovulo fecondato (zigote).

Come è possibile, infatti, che da una unica cellula, dotata di un unico patrimonio genetico, possa sorgere l'enorme diversità interna che troviamo in un organismo? Il mistero è spiegabile con la segnatura epigenetica permanente, che, senza cambiare i geni di quella cellula che diventerà un neurone, o dell'altra che diventerà un epatocita o una cellula cutanea, ne modula l'espressione genica segnando permanentemente il loro destino.

Possiamo quindi dire che i meccanismi epigenetici, con modalità e stabilità diverse, intervengono in diversi contesti, o, meglio, in tutte le fasi della vita: dalla formazione dello zigote (ovulo fecondato) allo sviluppo dell'embrione fino alla vita dell'organismo sviluppato (vedi box):

Box L'epigenetica nelle diverse fasi della vita².

I meccanismi epigenetici intervengono:

- Nell'imprinting del genoma. Questo tipo di segnatura può essere parzialmente reversibile. Il caso più rilevante e noto è quello della riattivazione di uno dei due cromosomi X che viene silenziato, con meccanismi epigenetici, nelle prime fasi della vita delle femmine
- Nello sviluppo dell'embrione, segnando il destino delle diverse cellule che andranno a formare i diversi tessuti e organi. Questo tipo di segnatura è permanente ed è trasmessa alle cellule figlie (ereditarietà mitotica).
- Nella vita dell'organismo sviluppato, segnando in modo stabile processi di adattamento o di disadattamento agli stimoli ambientali. Questa segnatura è stabile ma è reversibile. Al tempo stesso può essere trasmessa, con dimensioni e caratteristiche ancora non sufficientemente chiarite, attraverso le generazioni (ereditarietà meiotica o transgenerazionale).

(da Bottaccioli F. (2014) *Epigenetica e Psiconeuroendocrinoimmunologia. Le due facce della rivoluzione in corso nelle scienze della vita*, Edra, Milano)

FRANCESCO BOTTACCIOLI

Direzione Master II livello in
"Psiconeuroendocrinoimmunologia e
Scienza della cura integrata"
Dipartimento Medicina clinica
e scienze della vita Università
dell'Aquila. Società Italiana di
Psiconeuroendocrinoimmunologia
(SIPNEI), Roma

Per corrispondenza:
bottac.fra@gmail.com

■ Epigenetica delle prime fasi della vita

Di notevole interesse, anche per i suoi risvolti pratici, gli studi che da anni conduce il Laboratorio diretto da Michael Meaney alla McGill University a Montreal, centrati sulle relazioni materne e ambientali delle prime fasi dello sviluppo e l'assetto dell'asse dello stress (asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene, HPA) dei giovani ratti oggetto delle sperimentazioni. Cuccioli allevati da madri "poco premurose" rispetto ad altri allevati da madri "premuose", presentavano una ipermetilazione a livello

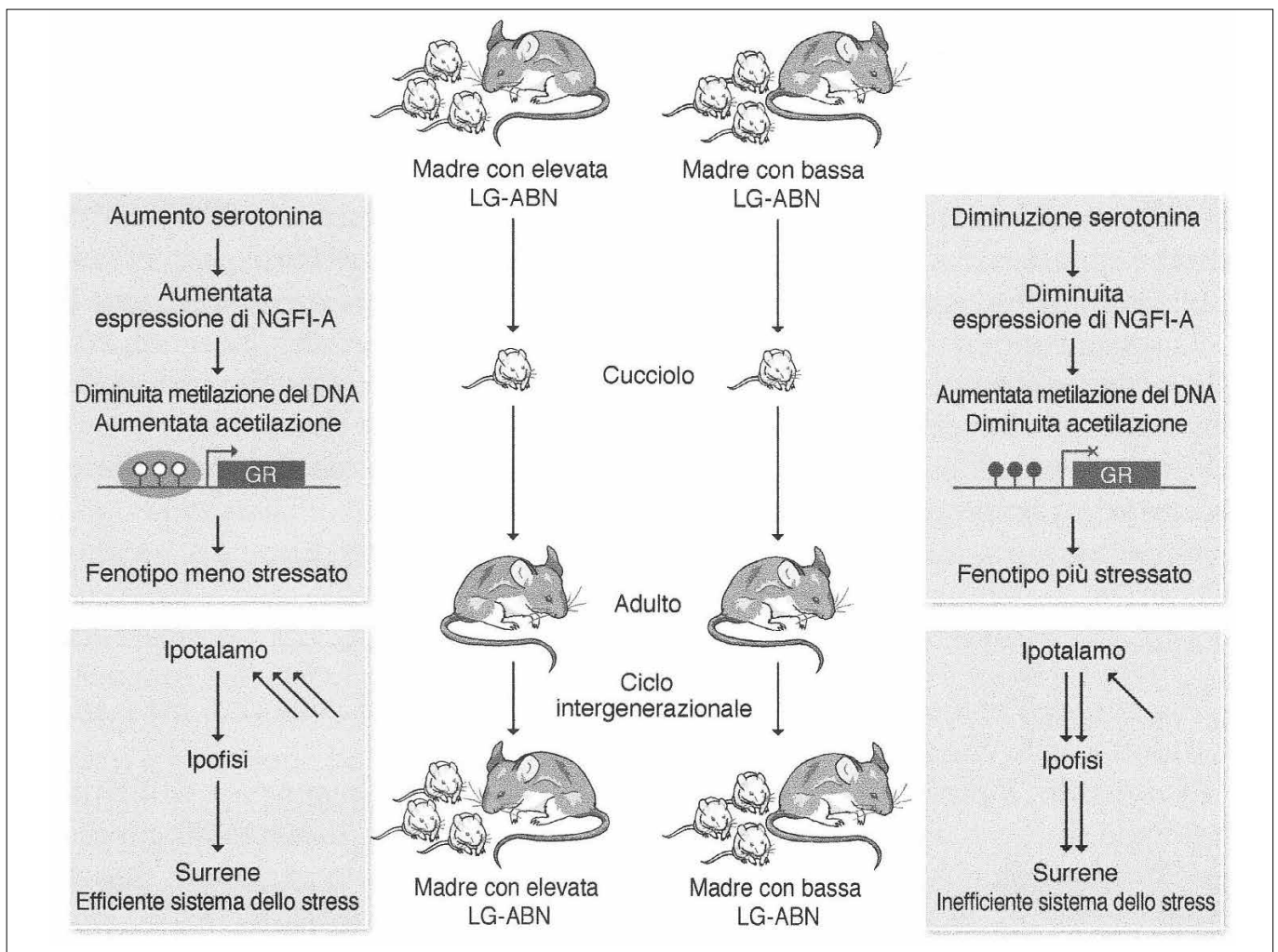
della citosina e degli istoni del promotore del gene del recettore per i glucocorticoidi (GR) dell'ippocampo.

Questi animali, nel corso dello sviluppo, presentavano una alterazione della risposta di stress rispetto a ratti allevati con maggiore cura e, il dato più importante, le femmine degli animali, allevati da madri poco amorevoli, presentavano lo stesso epigenoma delle madri e quindi riproducevano lo stesso comportamento, poco amorevole, sui loro figli (vedi Fig).

A sinistra cuccioli allevati da madri ad alto livello di cura; a destra cuccioli allevati da madri a basso livello di cura. Nel primo caso l'aumento della serotonina nel cervello dei cuccioli accuditi determina l'aumento di un fattore di trascrizione cellulare (NGFI-A) che attiva (tramite la diminuzione della metilazione del DNA e l'aumento dell'acetilazione) il gene che comanda la produzione dei recettori per il cortisolo: ne risultano animali con un efficiente sistema dello stress (Ipotalamo-Ipofisi-Surrene) e, tra di loro, le femmine riproducono questo comportamento con i propri figli. Nel caso opposto si ha un blocco dell'espressione genica (ipermetilazione) che determina animali che hanno un sistema dello stress inefficiente con la riproduzione del comportamento materno di scarso accadimento.

Legenda: High-LC, High licking and grooming, Elevata attitudine a leccare e pulire (la prole)
NGFI-A, nerve growth factor-inducible clone A Clone A da fattore di crescita nervoso inducibile

Fonte: McGowan, Meaney, Szyf 2008 (modificata)



Un'infusione centrale di un inibitore dell'acetilasi istonica rimuoveva le differenze nell'acetilazione istonica, nella metilazione del DNA, nell'espressione del Recettore per i Glucocorticoidi (GR) e nella risposta dell'asse HPA allo stress.

Infine, che sia il comportamento materno a indurre la segnatura epigenetica e non una predisposizione genetica è dimostrato dal fatto che, quando i cuccioli nati da madri accidenti venivano fatti allevare da madri scarsamente accidenti, nell'ipotalamo dei cuccioli si registra la metilazione del gene per il GR e quindi questi animali si comportano come i cuccioli nati da madri poco accidenti.

Insomma, abbiamo la dimostrazione che un comportamento segna epigeneticamente un meccanismo biologico chiave per la salute e per il comportamento, come ribadiscono gli autori di questo fondamentale studio: "Noi abbiamo mostrato che lo stato epigenetico di un gene può essere stabilito attraverso un programma comportamentale e che è potenzialmente reversibile"³.

Ma che prove epigenetiche abbiamo negli esseri umani? Gli studi istologici in vivo negli umani sono ovviamente interdetti, per questo sono stati avviati, in anni recenti, complessi studi, che hanno come capofila la McGill University, che hanno esaminato i cervelli di persone morte di suicidio raccolti nel Quebec Suicide Brain Bank, una "banca" che custodisce ad oggi più di 3000 cervelli umani.

Il gruppo della McGill University ha cercato nell'ippocampo umano i riscontri di quanto trovato nell'ippocampo degli animali e ha trovato nelle persone morte suicide, con una storia di maltrattamenti nell'infanzia, un incremento, rispetto alle persone suicide senza storia di maltrattamenti, della metilazione dell'esone 1F, (che è l'equivalente umano dell'esone 17, che è ipermetilato nei ratti che ricevono scarse cure materne) che è cruciale per la codifica del recettore per il cortisolo⁴.

Ma abbiamo un'ulteriore cruciale conferma in vivo: un recentissimo lavoro di un gruppo dell'Università del Wisconsin ha documentato un'alterazione simile nel sangue di ragazzi tra gli 11 e 14 anni con una storia di maltrattamenti fisici⁵.

Del resto, la ricerca epidemiologica, da tempo, lega il sostegno familiare e la cura parentale alla salute del bambino e dell'adulto, segnalando che la qualità della cura familiare è fortemente dipendente, anche se non esclusivamente, dalle condizioni socio-economiche della famiglia. L'insicurezza familiare rende più insicuro lo stile di attaccamento del bambino, per dirla con lo psicologo ed etologo inglese John Bowlby, costruendo una personalità insicura, epigeneticamente basata su un sistema dello stress fragile, che la espone a malattie anche di tipo psichiatrico.

Una verifica epigenetica è stata pubblicata dal gruppo di Moshe Szyf, sempre della McGill University, utilizzando i dati del British Birth Cohort Study che ha coinvolto oltre 17.000 persone seguite, con regolari prelievi di sangue, alla nascita, avvenuta nel marzo del 1958, e poi

a intervalli regolari nell'infanzia, nella adolescenza e a 45 anni di età. I ricercatori, applicando ad un gruppo di loro l'analisi della metilazione del DNA, hanno trovato una differenza significativa tra le persone appartenenti ai gradini più alti della scala sociale rispetto a quelli che vivono in condizioni economico sociali più disagiate. Rilevante è anche il fatto che forte è la correlazione tra i livelli socio economici dell'infanzia e la metilazione nell'età adulta⁶. Relazione confermata da altri studi, tra cui uno realizzato a Vancouver in Canada da un gruppo di ricercatori della Università della British Columbia⁷. Insomma, l'epigenetica delle prime fasi della vita può lasciare segni rintracciabili anche nell'età adulta. Vediamo come è applicabile l'approccio epigenetico all'analisi di un tipico disordine dello sviluppo cerebrale come l'autismo

■ Nuove idee sull'autismo

I disordini dello spettro autistico (ASD) sono un complesso di disordini dello sviluppo cerebrale caratterizzati da alterazioni nelle interazioni sociali, nelle comunicazioni e negli interessi correlati, con comportamenti ripetitivi e stereotipati, che vanno da livelli di intensità lieve e moderata, che non compromettono il funzionamento sociale (Asperger ad alto funzionamento), fino a disabilità mentale grave.

La eziopatogenesi, nonostante la reiterata enfasi⁸ sull'origine genetica del disturbo, rimane non chiarita, mentre aumenta notevolmente la documentazione sulle componenti ambientali ed epigenetiche dei ASD. Documentazione che proviene sia da studi epidemiologici che da ricerca sperimentale.

A livello epidemiologico si è riscontrato, negli ultimi quarant'anni, un incremento di dieci volte della diagnosi dei ASD, passando da 4:10.000 negli anni '60 a 40:10.000 agli inizi del secolo presente. In California solo nel 2006 si sono registrate più di 3000 nuove diagnosi di autismo contro i 205 del 1990⁹.

Ora, anche scontando il miglioramento della diagnosi o, come dice un critico autorevole, "l'inflazione diagnostica" in corso in tutti i disturbi psichiatrici¹⁰, una certa percentuale di incremento è reale ed è calcolata attorno al 2-3% su base annua¹¹. Stando così le cose, l'incremento di ASD non può quindi essere addebitato alla genetica bensì alla modulazione epigenetica.

Nel mirino innanzitutto l'inquinamento ambientale, in particolare i cosiddetti Interferenti endocrini, che vanno dai pesticidi alle sostanze contenute nella plastica. L'ultima ricerca pubblicata, in ordine di tempo (pubblicata online il 23.06.2014 sulla Rivista del National Institute of Environmental Health Sciences), è il cosiddetto Charge Study (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment), realizzato da un gruppo di ricerca di alto profilo dell'Università della California, basato su uno studio caso-controllo che ha valutato il livello di esposizione ai pesticidi in gravidanza e le nascite di bambini con ASD e ritardo nello sviluppo.

Circa un terzo delle madri dello studio sono vissute, du-

rante la gravidanza entro un raggio di 1,5 km dall'applicazione di pesticidi in agricoltura. La vicinanza all'esposizione a organofosfati è risultata associata ad un incremento del rischio di ASD del 60%, che diventa del 100% se l'esposizione è intervenuta nel terzo trimestre della gravidanza. Stessi risultati nel ritardo dello sviluppo¹².

Altri studi hanno documentato una associazione diretta tra parametri di inquinamento ambientale, stabiliti dalla Agenzia di Protezione Ambientale statunitense (EPA), e autismo, in particolare inquinamento da traffico urbano e polveri sottili (PM_{2,5} e PM₁₀).

Uno dei composti più studiati è il Bisfenolo A largamente presente nelle plastiche. Lavori sperimentali documentano un'azione del composto sull'RNA messaggero (mRNA) di alcuni geni che codificano per proteine fondamentali, come il recettore per gli estrogeni, per l'ossitocina e la vasopressina, che sono mediatori importanti del comportamento sociale e dei meccanismi empatici (studi riassunti da Siniscalco et al. 2013)¹³.

Da lavori sull'animale emergerebbe un profilo epigenetico dell'ASD contrassegnato da un'ipermetilazione sia dei geni che codificano per recettori per neuropeptidi e anche per segnali fondamentali nello sviluppo come l'acido retinoico (RORA retinoid acid receptor-related orphan receptor), ma anche per geni antiapoptotici come il BCL-2.

Altri studi segnalano ampie modificazioni epigenetiche a livello delle code istoniche con alterate metilazioni a livello della corteccia prefrontale in geni e loci implicati nella regolazione della connettività neurale, del comportamento sociale e della cognizione¹⁴.

Infine, sotto indagine lo stile di vita della madre, non più, in particolare, dal punto affettivo (la cosiddetta "madre frigorifero" secondo la contestatissima antica definizione dello psicanalista Bruno Bettelheim), quanto dal punto di vista alimentare, di condizioni generali di salute e di uso di farmaci in gravidanza.

I livelli di vitamina D della madre potrebbero influire, se carenti, sul macchinario epigenetico incrementando il rischio di ASD: il dato emerge da evidenze epidemiologiche¹⁵ e da lavori sperimentali¹⁶ che hanno interessato non solo le madri, ma anche bambini con autismo e altre patologie psichiatriche, i quali hanno una maggiore prevalenza di ipovitaminosi D rispetto ai coetanei senza disturbi psichiatrici¹⁷.

Infine, diversi lavori sul sistema immunitario meritano attenzione.

Una serie di studi su donne, in particolare durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, ha documentato che un'attivazione immunitaria, con conseguente incremento dell'infiammazione segnalata da un aumento delle citochine e da altri marker, aumenta il rischio di sviluppo di sindromi dello spettro autistico nei bambini¹⁸. Uno studio su oltre 10.000 casi di autismo, realizzato in Danimarca, ha trovato una significativa associazione tra infezioni virali nel primo trimestre della gravidanza e autismo¹⁹. Infine una serie di studi, realizzati post-

mortem, su persone con disordini dello spettro autistico, documenta una infiammazione cerebrale diffusa con forte attivazione della microglia²⁰. Le cellule microgliali sono i macrofagi del cervello, sono cellule immunitarie a tutti gli effetti e quindi anche forti produttrici di citochine infiammatorie, che sono state ritrovate nei reperti cerebrali indicati.

Negli ultimi anni è diventato chiaro che le citochine e le chemiochine, che collettivamente sono le molecole di comunicazione del sistema immunitario, non solo possono giungere dal resto del corpo al cervello²¹, ma vengono anche prodotte direttamente nel cervello, con funzioni varie, fisiologiche e patologiche. Per esempio le interleuchine 1 e 6 (IL-1, IL-6) sono essenziali per i processi di memorizzazione che si realizzano nell'ippocampo, l'area cerebrale deputata alla formazione dei ricordi. Da quello che sappiamo, le citochine prodotte dalla microglia, nel cervello in sviluppo, sono essenziali per la formazione delle connessioni, le sinapsi tra neuroni e astrociti (che sono un'altra importante classe di cellule nervose). Ora, è intuibile che, se queste stesse citochine (o altre) sono in eccesso, viene prodotta una infiammazione cerebrale che danneggia la formazione delle sinapsi²². E l'autismo, nelle sue diverse forme, è proprio un'alterazione nelle connessioni tra aree cerebrali, posto che il funzionamento del cervello richiede proprio questa continua capacità di connettere aree anche molto lontane tra loro.

Neuroinfiammazione significa anche aumento dell'ossidazione e della produzione delle specie reattive dell'ossigeno da parte degli organelli cellulari deputati al metabolismo e alla produzione di energia come i perossisomi e i mitocondri. E così il circolo si chiude: l'infiammazione danneggia i mitocondri che, a loro volta, aumentano la produzione di sostanze ossidanti che danneggeranno neuroni e cellule gliali incrementandone l'infiammazione.

Ma la storia non finisce qui, non può finire qui perché stiamo parlando non di un sistema cellulare, ma di una persona in sviluppo che ha un cervello connesso al resto dei sistemi biologici e che soprattutto comincia a produrre funzioni psichiche e mentali. Queste ultime, nel momento in cui emergono dall'attività nervosa, acquisiscono una loro dimensione che ha un ruolo centrale nello sviluppo del cervello medesimo. È l'emergenza di una dimensione psichica, sempre più articolata, che costituisce il principale volano per lo sviluppo del cervello del bambino. Il cervello del bambino autistico verso la fine del primo anno di vita, quando inizia l'esplorazione sempre più diretta del mondo, soffre del deficit di architettura delle connessioni nervose che rende imperfetta o assente la produzione di funzioni mentali complesse, le quali, a loro volta, faranno mancare al cervello gli input essenziali per l'ulteriore incremento della complessità dei circuiti cerebrali.

Queste linee di ricerca, sommariamente riassunte, che presuppongono una visione unitaria del disturbo autistico, già orientano pratiche cliniche di prevenzione e

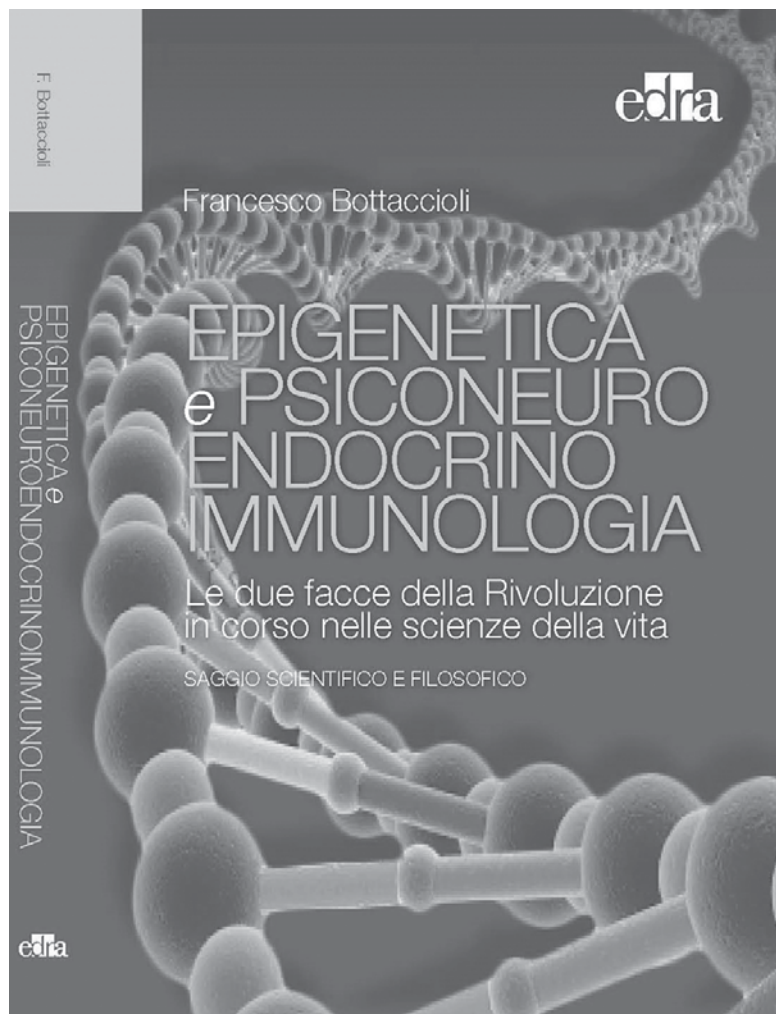
cura.

Cura del sistema immunitario della gestante, la quale non deve solo difendersi dai virus, ma anche da fenomeni infiammatori sotto traccia derivanti per esempio da sovrappeso, da alimentazione infiammatoria, da preesistenti disordini metabolici o anche psichiatrici (ansia e depressione, per esempio, che spesso si accompagnano a un aumento dell'infiammazione). Cura del sistema immunitario del bambino fin dalla nascita, passando dal binomio novecentesco vaccini-antibiotici a una visione integrata che, per lo sviluppo equilibrato del sistema immunitario, coglie il ruolo dell'alimentazione²³, del tipo di cure che il bambino subisce, della qualità dei rapporti familiari e sociali.

In questo quadro ha un posto rilevante l'aiuto all'emergenza delle funzioni psichiche complesse del bambino da realizzare precocemente tramite specifici programmi di tipo cognitivo e comportamentale, di cui iniziamo ad avere i primi resoconti²⁴.

Bibliografia

1. Sweatt JD, Meaney MJ, Nestler EJ, Akbarian S (2013) Epigenetic regulation in the nervous system, Academic Press, Elsevier, Amsterdam
2. Bottaccioli F. (2014) Epigenetica e Psiconeuroendocrinoimmunologia. Le due facce della rivoluzione in corso nelle scienze della vita, Edra, Milano
3. McGowan P.O., Meaney M., Szyf M. (2008) Diet and the epigenetic reprogramming of phenotypic differences in behaviour, Brain Research 1237:12-24
4. Zhang Y et al. (2013) Epigenetic Mechanisms for the Early Environmental Regulation of Hippocampal glucocorticoid Receptor Gene Expression in Rodents and Humans, Neuropsychopharmacology Reviews (2013) 38, 111–123
5. Romens S. E. et al (2014) Associations between early life stress and gene methylation in children, Child Development DOI: 10.1111/cdev.12270
6. Borghol N (2012) Associations with early-life socio-economic position in adult DNA methylation International Journal of Epidemiology 41:62-74
7. Lam LL et al. (2012) Factors underlying variable DNA methylation in a human community cohort PNAS 109, suppl. 2 :17253–17260
8. Plomin R et al. (2013) Behavioral Genetics, sixth ed., Worth Publisher, New York
9. Hertz-Picciotto I, Delwiche L (2009) The rise in autism and the role of age at diagnosis, Epidemiology 20(1):84-9
10. Frances A. (2013) trad. it. Primo non curare chi è normale, Cortina
11. Newschaffer CJ, Falb MD, Gurney JG. (2005) National autism prevalence trends from United States special education data, Pediatrics.115(3):e277-82
12. Shelton JF. Et al. (2014) Neurodevelopmental Disorders and Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticides: The CHARGE Study, Environmental Health Perspectives, DOI:10.1289/ehp.1307044.
13. Siniscalco D et al (2013) Epigenetics finding in autism: new perspectives for therapy, Int J Environ Res Public Health 10: 4261-4273
14. Shulha HP et al (2012) Epigenetic signatures of autism: trimethylated H3K4 landscapes in prefrontal neurons, Arch Gen Psychiatry 69(3):314-24
15. Grant WB, Soles CM (2009) Epidemiologic evidence supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592795" \o "Dermato-endocrinology."Dermatoendocrinol 1(4):223-8.
16. Zhang M. et al (2013) Do children with mental disorders have higher prevalence of hypovitaminosis D? F1000Res. 2:159
17. Whitehouse AJ et al (2013) Maternal vitamin D levels and the autism phenotype among offspring, J Autism Dev Disord.43(7):1495-504
18. Patterson P.H. (2009) Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal model, Behavior Brain Research 204: 313-321
19. Atladottir H.O. et al. (2010) maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders J Autism Dev Disord 40: 1423-1430
20. Morgan JT et al. (2010) Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism, Biological Psychiatry 68:368-376
21. Bottaccioli F. (2008) Il sistema immunitario la bilancia della vita, Tecniche Nuove, Milano
22. Onore C., Careaga M., Ashwood P. (2012) The role of immune system in the pathophysiology of autism, Brain Behavior and Immunity 26: 383-392
23. Critchfield J.W. et al. (2011) The potential role of probiotics in the management of childhood autism spectrum disorders. Gastroenterol Res Pract. 2011;2011:161358. Epub 2011 Oct 26
24. Dawson G. et al. (2010) Randomized, Controlled Trial of an Intervention for Toddlers With Autism: The Early Start Denver Model, Pediatrics 125:e17



“Direct link” Ospedale - Territorio: la proposta del Laboratorio per fruire delle informazioni TAO orientate all’assistenza

MASSIMO BORGOGNI

Laboratory Information System Management
U.O. S. Analisi Chimico Cliniche Zona Valdarno
(Dipartimento Diagnostica per Immagini e Patologia Clinica)

Per corrispondenza:
m.borgogni@usl8.toscana.it

Riassunto

Lo sviluppo delle tecnologie informatiche user-friendly e la loro capillare diffusione tra la popolazione, permette oggi un più rapido contatto anche tra i professionisti del settore sanitario.

Nella qualità di responsabile dell’U.O. P. Diagnostica di Laboratorio dell’Azienda U.S.L. 8 ho proposto al Direttore del Presidio Ospedaliero della Zona Valdarno, al rappresentante dei Medici di Medicina Generale e Pediatri di libera scelta (MMG e Pls) ed al personale del servizio di attuare in forma sperimentale un “filo diretto” con il clinico del territorio, coinvolto in prima persona nella prescrizione e nel monitoraggio delle terapie per il paziente anti coagulato. Sperimentale nella nostra realtà, ciò di fatto mette in pratica quanto emanato e richiesto dalla Regione Toscana attraverso i decreti degli ultimi anni (figura 1).

Questo studio di fattibilità si pone l’obiettivo di ricercare e mettere in evidenza punti di forza (strengths) e di debolezza (weaknesses) del sistema routinario di comunicazione Laboratorio – Clinico e/o Laboratorio – Utente. L’attività è volta al superamento della

comunicazione a voce dei risultati a favore di una modalità automatica, l’invio per posta elettronica (e-mail).

La sperimentazione ha avuto inizio con l’anno 2012 e con cadenza giornaliera, sono stati classificati e archiviati i risultati del test Tempo di Protrombina (PT) ed INR prescritto ai pazienti in terapia TAO, organizzandoli in formato tabellare e associandoli ai vari professionisti richiedenti.

Queste elaborazioni incrementali sono state messe a disposizione dei MMG territoriali e, per coloro che ne avessero fatto espressamente richiesta, si è provveduto all’invio per e-mail di un documento immutabile e protetto durante il periodo settimanale della loro attività (dal lunedì al venerdì).

I vantaggi che ci si aspettano sono, per l’utente, il superamento delle difficoltà di comprensione comune a molti, rendendo più agevole e veloce la ricezione corretta delle informazioni e, per il laboratorio, la maggior fruibilità del servizio per le altre necessità.

Parole chiave

Terapia Anticoagulante Orale (TAO), International Normalized Ratio (INR), Information and Communication Technology (ICT), Risk Management

Introduzione

Uno dei trattamenti di crescente importanza per la cura e la prevenzione delle complicanze delle patologie vascolari in genere è, senza dubbio, la terapia con anticoagulanti orali (TAO). Questa pratica terapeutica, che viene stimato coinvolga attualmente nel territorio nazionale oltre un milione di pazienti sia colpiti da ictus cerebrale, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, infarto del miocardio, sia affetti da particolari aritmie cardiache (fibrillazione atriale) o con vasculopatia ecc., è riconosciuta



Figura 1: Interfaccia dell’applicativo progettato dall’U.O. P. Diagnostica di Laboratorio

come “salvavita” e l’uso dei farmaci che i soggetti assumono giornalmente costituisce un trattamento che spesso dura per tutta la vita¹.

Considerato che gli antagonisti dei fattori coagulativi vitamina K dipendenti presentano una ristretta finestra terapeutica, per garantire un apporto ottimale del farmaco variabile da soggetto a soggetto, i pazienti devono sottoporsi a controlli diagnostici periodici (PT, con il risultato espresso in INR – International Normalized Ratio) con i quali monitorare il livello di anticoagulazione, in modo da renderlo né eccessivo (aumento del rischio emorragico) né scarso (ridotta protezione dalla trombosi), aggiustandone eventualmente la dose giornaliera²⁻³. Questo processo clinico, mirato alla gestione del rischio e sicurezza del paziente con specifici interventi per il miglioramento dell’appropriatezza dell’assistenza e delle cure, identificato dagli esperti come “sorveglianza dei pazienti anticoagulati”, è affidato ai MMG e Pls, che focalizzano la prevenzione degli errori in terapia attraverso la prescrizione e l’analisi delle specifiche indagini, coadiuvati, anche, dai supporti proposti nel progetto Regionale “Farmamemo”⁴, un libretto personale in cui è riportata una guida alla TAO per i pazienti, nato con lo scopo di diventare un vademecum da utilizzare in tutta la Regione.

Per fornire al paziente anticoagulato una idonea sorveglianza, che viene effettuata dal clinico non solo grazie alla conoscenza del risultato di laboratorio del singolo prelievo, ma con lo studio dell’andamento dei valori nel tempo (sensibili, ad esempio, a variazioni nella dieta o a interazioni farmacologiche oltre ad eventuali condizioni patologiche intercorse nel periodo tra la determinazione di un INR e l’altro), il servizio di Diagnostica di Laboratorio della Zona Valdarno ha progettato, elaborato e strutturato un processo informatico di estrazione, formattazione, aggregazione e relazione dei dati dei pazienti in terapia TAO di ciascun MMG e Pls, da inviare attraverso e-mail ai professionisti che ne avessero fatto espressamente richiesta.

È nota da studi scientifici recenti, anche relativi alla realtà italiana, la dimostrazione che le complicanze emorragiche o trombotiche siano più frequenti nel caso in cui la sorveglianza dei pazienti anticoagulati non sia effettuata in modo adeguato e come questo fattore di rischio per i pazienti rappresenti anche una causa di sprechi di

risorse e di aumento dei costi per il SSR⁵ (ricoveri, indagini diagnostiche e terapie necessarie nella fase acuta delle complicanze che avrebbero potuto essere evitati ecc.).

Per quanto fin qui riportato abbiamo creduto di porci in maniera proattiva verso l’osservanza dei dettati, delle deliberazioni e dei decreti emanati dalla Regione Toscana proponendo la presente sperimentazione.

In questi atti, tra l’altro, viene indicato che “i risultati degli esami INR - attività protrombinica, alla luce del sempre più diffuso utilizzo della trasmissione per via web o mediante telefonia cellulare dei dati, dovranno essere inviati mediante sms al paziente ed al medico di medicina generale oppure mediante e-mail al solo medico di medicina generale (possibilmente in orario di ambulatorio) entro e non oltre il giovedì (se non festivo). Ciò al fine di consentire la prescrizione della terapia entro e non oltre le 12 ore della giornata successiva rispetto a quella di consegna del risultato.” tutto questo per raggiungere i requisiti minimi di sicurezza e qualità per tutti i pazienti in TAO della Regione siano essi eseguiti in strutture centralizzate che in periferia^{4,6}.

Metodo

In considerazione del fatto che nel Sistema Informatico di Laboratorio (LIS) vengono registrati anche i codici dei medici, il luogo e la data del prelievo oltre ai dati che identificano l’utente e la prescrizione stessa, al termine del processo analitico le informazioni sono disponibili per il personale abilitato e possono essere elaborate attraverso interrogazioni nei database.

L’esecuzione di istruzioni in linguaggio di programmazione in un foglio di calcolo interattivo, programma che opera su dati rappresentati come celle di una matrice organizzate in righe e colonne, permette di associare a ciascun medico richiedente quei pazienti che in quella giornata si sono sottoposti a prelievo ematico per la determinazione del PT e INR.

Nel particolare, la sequenza dei comandi in Visual Basic messi a punto nel Laboratorio del Valdarno, permette, nel momento in cui sia terminata la fase analitica dei materiali inviati dai singoli presidi territoriali dove l’utente si è rivolto per la prestazione del prelievo ematico, di estrarre i risultati di quei test, prenotati dai CUP in specifici punti di erogazione (agenda TAO), organiz-

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
	IDPaziente	Cognome	Nome	Data nascita	IDMedico	Medico	Telefono	e-mail	Punto prelievo	Data prelievo	IDRichiesta	PT	INR
2	1006502			10990					1908	31-gen-14	345220	14	4,65
3	1012232			22/04/1933					1903	31-gen-14	330234	31	2,2
4	1012353			14953					1912	31-gen-14	347050	34	2,04
5	1012394			20/12/1927					1912	31-gen-14	350740	20	3,23
6	1014036			16/06/1934					1903	31-gen-14	330216	21	3,15
7	1016626			8716					1903	31-gen-14	330172	47	1,51
8	1020792			10779					1903	31-gen-14	330273	26	2,57
9	1031534			16/06/1924					1912	31-gen-14	348707	31	2,19
10	1038793			28/04/1943					1912	31-gen-14	348759	23	2,94
11	1569199			16134					1912	31-gen-14	275348	19	3,45

Figura 2: Registrazione dei dati negli archivi dei MMG

SS1 Servizio Sanitario della Toscana	USL8 U.O. S. Analisi Chimico Cliniche Zona Valdarno	T.A.O.	Rilevazione INR																														
Gent.mo Dott.		e-mail:																tel:															
ID	INR	1-ag	2-lug	3-lug	4-lug	5-lug	6-lug	7-lug	8-lug	9-lug	10-lug	11-lug	12-lug	13-lug	14-lug	15-lug	16-lug	17-lug	18-lug	19-lug													
1042306	1.74	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.83	-	-	-	-	-	-	-	-					
1549244	-	-	-	3.49	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
1042196	-	-	-	-	-	-	-	2.52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.92	-					
1021556	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3.87					
1012483	2.52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.43					
1031784	-	1.91	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.04					
1028754	-	-	-	-	-	2.23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.34					
1549633	-	-	-	-	-	-	-	-	4.25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.94					
1655832	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
1031227	-	-	-	-	2.46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.42					
1014527	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
1019998	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.75	-					

Figura 3: Tabulato inviato come allegato a MMG registrati

zarli per medico richiedente e quindi utilizzare quelle informazioni per aggiornare ogni archivio, registrando per singolo paziente la data del prelievo ed il risultato dell'indice INR. (figura 2)

La conclusione del processo vede la preparazione, in forma tabellare, di un documento in formato pdf, quindi immutabile, che verrà in automatico spedito come allegato, tramite un account di posta, all'indirizzo del medico che ne abbia fatto richiesta. (figura 3)

In questo allegato è possibile leggere, lungo una linea orizzontale, oltre ai riferimenti dei pazienti, i valori dell'indice INR in corrispondenza delle giornate in cui sono stati sottoposti ad indagine, con lo scopo di acquisire un qualche andamento correlabile con la terapia, come meglio descritto nella informativa che assieme al Direttore dell'U.O. S. Analisi Chimico Cliniche è stato pensato di inviare ai potenziali clienti del servizio, MMG e Pls., chiedendone il consenso (figura 4).

L'applicativo inoltre permette al Tecnico di monitorare, tramite un'interfaccia appositamente predisposta, quei valori che eccedono i limiti fissati per un corretto range di anticoagulazione, in modo da prenderne immediata coscienza e di conseguenza poter tempestivamente avvisare telefonicamente il clinico di riferimento.

Risultati

Considerata la quota dei pazienti in terapia TAO nella dimensione nazionale (oltre un milione) e la casistica Regionale di circa 30.000 unità⁴, i dati delle attività che vengono di seguito proposti documentano la dimensione del problema a livello locale in una popolazione di circa 150.000 abitanti.

Nell'anno 2013 sono stati effettuati, nei Laboratori dell'Azienda U.S.L. 8, un totale di 56498 determinazioni di Tempo di Protrombina di cui 29391 in soggetti di sesso femminile e 27107 in soggetti di sesso maschile i cui rapporti zonalì sono riportati nella tabella 1. L'andamento delle determinazioni, ricavato dall'analisi degli ultimi cinque anni, conferma il trend positivo compatibile con un incremento dei pazienti sottoposti a terapia anticoagulante orale (figura 5).

La particolare forma del tracciato, riferito alla zona Casentino, dimostra come l'aumento ciclico delle determinazioni nei periodi estivi possa essere dovuto all'incremento degli utenti villeggianti che si rivolgono a quel servizio sanitario zonale (figura 6).

U.O. S. Analisi Chimico Cliniche
Ospedale "S.Maria alla Guercia" VALDARNO

Gentile collega,
con la presente Ti informiamo che stiamo sperimentando una modalità di trasmissione dei dati dell'INR (International Normalized Ratio) affinché sia possibile monitorare quotidianamente l'effetto della dose di farmaco anticoagulante somministrata ai Tuoi pazienti.

A questo scopo, se lo riterrai proficuo e perciò ne farai richiesta all'Amministratore di Sistema del Laboratorio di Analisi, Ti verrà inviato per e-mail un tabulato, in formato Acrobat (.pdf) protetto da password, contenente gli indici dosati dal Laboratorio sui campioni di sangue dei soggetti a cui avrai richiesto il test Tempo di Protrombina.

Al suo arrivo non dovrai fare altro che aprire l'allegato, introdurre il codice che Ti verrà fornito ed ispezionare i valori come sotto riportato:

ID Paziente	Nome	Cognome	Data prelievo	INR	1-ag	2-lug	3-lug	4-lug	5-lug	6-lug	7-lug	8-lug	9-lug	10-lug	11-lug	12-lug	13-lug	14-lug	15-lug	16-lug	17-lug	18-lug	19-lug		
1042306	INR	colore	12-nov-23	-	2.46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.58	
1042700	INR	colore	24/04/2013	3.3	-	-	3.94	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4.32	5.38

Per aderire alla sperimentazione è necessario far tornare una e-mail indirizzata a m.borgogni@usl8.toscana.it del form in allegato a questa comunicazione.

Per ogni altro eventuale chiarimento puoi contattarci ai numeri seguenti.

Dott. M. Borgogni 0559105621

P.S.: si ricorda che i pazienti, per entrare a far parte delle rilevazioni e successivo invio per e-mail dei valori di INR, devono aver effettuato una prenotazione, presso gli sportelli CUP, in agende appositamente create identificate come "Agende TAO".

Figura 4: Documento illustrativo delle finalità della sperimentazione

	2010		2011		2012		2013	
	Esami	Pazienti	Esami	Pazienti	Esami	Pazienti	Esami	Pazienti
Zona Casentino								
♀	4488	509	4343	561	4336	466	3951	441
♂	4280	526	4506	614	4477	518	4311	496
Zona Valtiberina								
♀	2670	324	2625	369	2727	330	2844	345
♂	2445	272	2611	316	2932	333	3045	357
Zona Valdichiana								
♀	3894	638	4387	717	4411	641	4701	662
♂	2887	513	3216	567	3324	565	3499	596
Zona Arezzo								
♀	8824	1063	9596	1256	10352	1143	10349	1207
♂	6802	876	7715	1025	8500	1044	8371	1061
Zona Valdarno								
♀	6589	706	6891	846	7123	723	7547	751
♂	7223	788	7657	936	8105	823	7882	810

Tabella 1: Test TAO eseguiti nei Laboratori Zonali dell’Azienda U.S.L. 8 di Arezzo

Il contributo che i Tecnici del Laboratorio di Analisi hanno inteso offrire ai Clinici di un territorio così esteso e di varia tipologia ambientale, quale quello del Valdarno, spesso non sufficientemente servito dalle infrastrutture, è stato quello di portare tempestivamente (ogni giorno feriale dal lunedì al venerdì intorno alle ore 14:00 solo dopo poche ore dal prelievo ematico) negli studi medici, e non solo, quelle informazioni preziose per il supporto alla terapia anticoagulante dei rispettivi pazienti.

In effetti, questa categoria di professionisti si dimostra vincente nella misura in cui partecipa attivamente alla soddisfazione dei bisogni dei cittadini utenti.

Ad oggi, la struttura di questa attività si compone di 137 archivi all’interno dei quali vengono gestiti 1962 pazienti.

Ogni archivio è identificato con il codice regionale del medico richiedente, recuperato dalle informazioni contenute nella prenotazione informatica, oppure con un identificativo personale.

In un primo momento il sistema di ricezione della e-mail è stato affidato ad un numero limitato di MMG, reclutati per validare il processo, oggi è composto di 24 professionisti territoriali nel Valdarno e di 15 in Casentino.

In aggiunta, ci siamo fatti carico di provare a gestire due tipologie di eventualità: la prima è quella che accomuna più pazienti in strutture del tipo RSA, per i quali si è operata la duplicazione dell’invio delle informazioni, da una parte al medico curante e dall’altra all’indirizzo della struttura di accoglienza, considerandolo come un ipotetico studio associato; per seconda l’esigenza di singoli utenti, con terapia già stabilizzata e debitamente formati a provvedere alla propria gestione posologica del farmaco, che, con motivazioni particolari (servizio territoriale fruibile solo un giorno alla settimana, località raggiungibili con tempi di latenza elevati per un servizio di recapito postale, pur sempre richiedibile, anziani affidati a badanti di nazionalità non italiana ecc.), erano in grado di ricevere le informazioni attraverso un account di un parente stretto (es: figlia/o, moglie/marito).

Con queste caratteristiche, oggi, inviamo i risultati dei

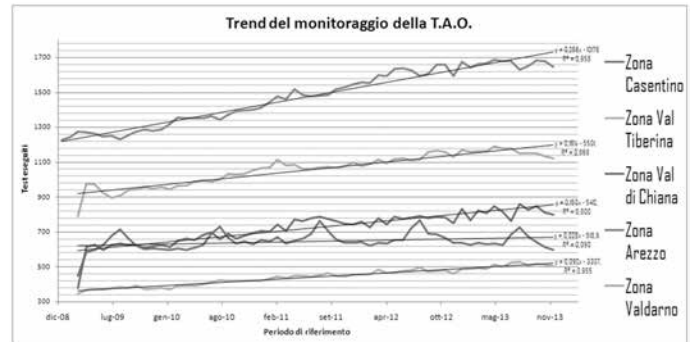


Figura 5: Progressione del numero dei test effettuati negli anni

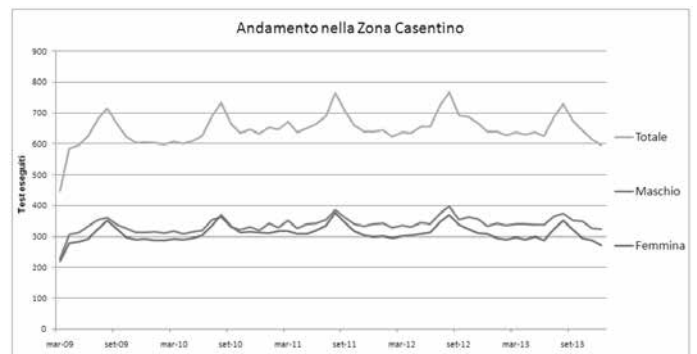


Figura 6: Particolare del trend della zona

dosaggi ad una RSA con 7 pazienti ed anche a 41 singoli utenti.

Alcune informazioni, marginali per il progetto ma utili per un’attenta sorveglianza, possono essere desunte dall’analisi dei dati raccolti durante il primo anno di sperimentazione e consolidate nel secondo; queste vanno dal numero minimo e massimo dei pazienti per medico richiedente, che oscilla tra 4 e 52, ai parametri statistici della frequenza con cui vengono effettuati i controlli, che vedono una media generale di 14 determinazioni/anno, una mediana di 14 e una moda di 20, in un intervallo che oscilla tra un minimo di 2 ed un massimo di 47 dosaggi.

Se fosse possibile rilevare, tramite un’analogia indagine statistica, indici sul servizio diagnostico intimamente associato all’attenta prescrizione e assunzione farmacologica, potremmo certamente affermare che alla popolazione della Zona è offerta una alta qualità ed un basso rischio di incorrere in inconvenienti che diminuiscano la sicurezza nella cura; questo considerando che, in media, il valore di INR è stimato pari a 2,537, con un coefficiente di variazione pari a 0,8038, una mediana di 2,42 ed una moda di 2,29.

Un dato che possiamo permetterci di consigliare, circa la frequenza dei dosaggi, è quello che vede il minor indice di ridondanza nelle informazioni, e che ben si correla con le esigenze di economia imposte dalle situazioni re-

gionali e nazionale, identificabile nell'intervallo temporale tra un controllo di PT ed il successivo, che potrebbe oscillare da un minimo di 12 ad un massimo di 25 giorni.

■ Considerazioni

È noto come l'uso dei farmaci antagonisti dei fattori coagulativi vitamina K dipendenti o le eparine non siano privi di effetti imprevedibili sia per le interazioni farmacologiche sia per le interferenze con alcuni alimenti (prezzemolo, verdure come spinaci, cavoli, broccoli ecc.), e in aggiunta hanno una finestra terapeutica ristretta, necessitando così di un continuo monitoraggio dell'assetto coagulativo con test di laboratorio.

Considerato che in associazione a tali cause anche il rischio emorragico correlato ha un'alta imprevedibilità in quei soggetti, i nuovi farmaci, anticoagulanti diretti orali (DAO) che hanno azione diretta, selettiva e reversibile sul fattore X attivato (Xa) o la trombina (fattore IIa) si presentano con finestra terapeutica indubbiamente più ampia⁷. Questo vantaggio, che include anche la non necessità del monitoraggio laboratoristico incoraggiandone la sostituzione nei piani terapeutici, è pur sempre oggettivamente controbilanciato sia dalla notevole variabilità inter-individuale sia dalla mancanza di antidoti in caso di sovradosaggio o eventuali emorragie, sia dalla difficoltà del controllo dell'aderenza al piano terapeutico dei pazienti e dalla difficoltà di correlazione con i routinari test di laboratorio attualmente in uso.

Anche se l'utilizzo dei DAO propone un miglioramento della qualità della loro gestione, con minori disagi per i pazienti, non sono ancora state effettuate esperienze di lunga durata.

Il consolidamento e l'integrazione delle attività di laboratorio, attraverso uno sfruttamento sempre più intensivo delle nuove tecnologie analitiche e informatiche promuove l'affermazione della responsabilità ed autonomia del Tecnico di Laboratorio Biomedico, peraltro corrispondente all'aumentato livello delle competenze professionali e culturali maturate con gli studi di livello universitario. Ciò ha permesso di analizzare le problematiche inerenti un servizio di invio attraverso e-mail di tabulati contenenti informazioni cliniche dei pazienti in terapia TAO. Questo processo non si limita alla realizzazione della documentazione, ma si fa carico, oltre alla certificazione dei risultati (di precisione inter-serie compresa tra l'1,5 ed il 2,2%), attraverso rigorosi controlli della qualità interni ed esterni (QC Biorad, programma VEQ Regionale), della loro sorveglianza quantitativa, avvisando prontamente il Clinico di riferimento ogni qual volta venga superata la soglia dei "valori di panico" oltre la quale possa essere posta a rischio la sicurezza del paziente.

■ Conclusioni

L'esperienza, che è arrivata ad oltre due anni di sperimentazione e che ha visto coinvolti autorevoli esponen-

ti della categoria dei Clinici territoriali, oltre ad alcuni singoli utenti, che per oggettive difficoltà logistiche non potevano ricevere in tempo utile i risultati delle determinazioni diagnostiche e per questo accolti nel pool, ha trovato positivamente sensibile anche la Direzione del Presidio Ospedaliero della Zona Valdarno, che ha favorito i rapporti con i rappresentanti dei MMG e Pls.

Confortati dai risultati intravediamo in questa filosofia del "filo diretto" con il clinico, una potenzialità estendibile alle altre realtà zonali, al momento è iniziata una collaborazione con i professionisti del Casentino. L'esperienza risulta inoltre estendibile ad altri monitoraggi di stati clinici patologici, come, ad esempio, nel diabete il riscontro dei dati di Emoglobina glicata (HbA1c) e, per i pazienti in terapia oncologica dei parametri ematologici.

La soddisfazione, dimostrata da quei Clinici utenti che convergono nelle RSA, fa ben sperare sullo sviluppo del servizio anche per quelle neo forme organizzative individuate come punti di forza per la qualità e sicurezza delle cure rivolte alla popolazione (Aft e Uccp).

Anche la ragionevole tranquillità, offerta ai singoli cittadini con difficoltà di varia natura, nel recuperare le informazioni cliniche, ci convince della qualità del servizio offerto, che pur nulla vuole togliere alla possibilità di utilizzo dei canali informativi Regionali legati al Fascicolo Sanitario Elettronico della Tessera Sanitaria, nel quale è già attivo il trasferimento di ogni informazione diagnostica ufficialmente richiesta alle strutture laboratoristiche dell'Azienda U.S.L. 8.

Per meglio qualificare la sperimentazione è stato pensato di somministrare nei prossimi mesi, ai singoli utenti del servizio, un questionario di gradimento che permetta al tempo stesso di rilevare critiche e proporre suggerimenti o eventuali correzioni.

Bibliografia

1. M. Basileo - A. Iorio: Il processo di validazione clinica di un algoritmo computerizzato per il monitoraggio della TAO EsaDia Roche n. 39 - Giugno 2011: 4-9.
2. Lee A, Crowther M. Practical issues with vitamin K antagonists: elevated INRs, low time-in-therapeutic range, and warfarin failure. *J Thromb Thrombolysis* 2011 Apr;31(3):249-58.
3. Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJ. Subtherapeutic oral anticoagulant therapy: frequency and risk factors. *Thromb Haemost* 2009 Mar;101(3):552-6.
4. Delibera Giunta Regionale Toscana n. 46 del 28/01/2008 e Allegato A Indirizzi alle aziende sanitarie per la gestione della qualità e della sicurezza nella terapia anticoagulante orale (TAO)
5. G. Palareti: Linee guida per il monitoraggio della terapia anticoagulante Riv Med Lab - JLM, Vol. 2, S.1, 2001
6. Decreto R.T. n° 2718 del 1/7/2011 Indicazioni operative alle aziende sanitarie per la gestione della qualità e sicurezza nella terapia anticoagulante (ex DRG n.46/2008)
7. AIFA Agenzia Italiana del Farmaco. Nota informativa importante sui nuovi anticoagulanti orali Eliquis, Pradaxa, Xarelto (11/09/2013) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii_aifa_implementation_IT.pdf

“La medicina di genere: dalla metodologia della ricerca al socioculturale”

La Medicina di Genere: sfida e obiettivo strategico per la formazione del personale sanitario è stato un evento proposto nel piano di Piano di Formazione Aziendale 2014 dell'USL 8 di Arezzo il 13 giugno 2014.

Una delle lezioni magistrali aveva come titolo “La medicina di genere: dalla metodologia della ricerca al socioculturale”. Questo articolo ne riporta i punti salienti.

La medicina di genere è strumento di appropriatezza clinica, principio di equità delle cure e risponde ai bisogni di salute della donna e dell'uomo, dei bambini e degli anziani. Dà migliori chiavi di lettura delle dimensioni cliniche e propone, per ciascun paziente, diagnosi e terapia su misura, con farmaci adeguati per qualità e dosaggio, con bilancio positivo tra benefici, rischi, costi. Non è la medicina del sesso femminile, né una nuova branca specialistica.

È una dimensione trasversale della medicina, che ha aspetti culturali, sociali ed economici.

L'approccio di genere non è ancora diventato parte integrante della nostra pratica sanitaria, nonostante le considerazioni in ambito scientifico e il grande interesse culturale.

Ragionare in termini di medicina di genere è pratica recente: nel 1998 l'Organizzazione Mondiale della sanità ha preso atto delle differenze di genere e nel 2002 ha chiesto che considerazioni di genere fossero integrate in tutte le politiche sanitarie. In Italia si è avviato un Progetto ministeriale per la salute della donna nel 2005.

Si erano evidenziate segnalazioni sulle differenze di genere già nel 1932, alla Yale University quando si osservò che la dose di barbiturici ipno-inducente era nelle femmine di ratto del 50% inferiore rispetto a quella necessaria per i ratti maschi. Alla segnalazione non fu data grande rilevanza. Per molto tempo si

continuò a sostenere che non vi fossero differenze importanti nel metabolismo dei farmaci legate al sesso e che non fossero necessari aggiustamenti terapeutici per le differenze sesso-dipendenti riscontrate.

Dovevano passare oltre ottanta anni perché dalla sinergia delle agenzie regolatorie, - FDA, EMA e AIFA¹- fossero emanate, nel 2013, le prime indicazioni posologiche di genere. Riguardano lo zolpidem, un farmaco ipnotico che ha mostrato nelle donne, per la più lenta eliminazione, una ridotta capacità di attenzione al mattino. La dose raccomandata è stata dimezzata per le donne, sia per i prodotti a rilascio immediato sia per quelli a rilascio prolungato.

Conviene ricordare come in precedenza le differenze uomo-donna riguardassero solo gli organi riproduttivi. La storia di questo passaggio culturale è ben percorsa in un volume del 2003 edito dal Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria della Presidenza del Consiglio dei Ministri, promosso dalla Commissione Nazionale per la parità e le pari opportunità tra uomo e donna: *La mente, il cuore, le braccia e... Guida alla salute delle donne* (esaurito in libreria) è reperibile al sito http://www.pariopportunita.gov.it/images/stories/documenti_vari/UserFiles/Servizi/Pubblicazioni/salute_delle_donne_intero.pdf.

¹ FDA Food and Drug Administration, EMA.: *European Medicines Agency*, AIFA Agenzia Italiana del Farmaco

ANNARITA FRULLINI

Coordinatrice Osservatorio FNOMCeO
professione femminile

Per corrispondenza:
annarita.frullini@tin.it

Sono particolarmente legata a questo volume che fu presentato nel convegno "Dalle leggi alle risorse per la pari opportunità e la salute" nel settembre 2003 realizzato a Pescara città dove vivo, dal locale Omceo e dalla Commissione Nazionale Pari Opportunità. In quell'incontro, che divenne l'ultima uscita della Commissione Nazionale Pari Opportunità, erano presenti sia Marina Piazza allora presidente della Commissione sia Elena Marinucci, che della Commissione nazionale era stata la prima presidente nel 1984.

Il manuale nasceva dal lavoro del gruppo di ricerca "Una salute a misura di donne" voluto nel 1999 da Laura Balbo, allora ministro per le Pari Opportunità, e voleva arrivare alle donne e ai loro medici per ridurre le disuguaglianze di genere, spesso nascoste e difficili da scoprire, e migliorare le condizioni di salute delle donne.

Quel volume dimostrava come il corpo delle donne non fosse solo utero, ma mente cuore e braccia, non solo capacità riproduttiva, ma anche produttiva, organizzativa, decisionale. Come vi fosse nelle donne "compresenza" di un corpo psichico, fisico e sessuato.

Scriveva Marina Piazza nella prefazione del volume. "Occorre pensare ad azioni che promuovano la partecipazione e il benessere femminili. Lavorare per realizzare pari opportunità non annulla nessuna differenza, non riduce nessuna complessità".

L'informazione proposta doveva aiutare a svelare pregiudizi - il maschile come modello e misura della salute, della malattia e del corpo femminile - mettere a fuoco vecchi e nuovi fattori di rischio e promuovere la salute. Per la prima volta si affrontavano temi di medicina partendo dalla cultura delle donne capace di mettere insieme conoscenze ed esperienze, intrecciare corpi, menti e sentimenti, entrare nel mondo scientifico portando con sé bagaglio ed esperienza della vita quotidiana.

■ Ricerca in medicina di genere

A distanza di oltre dieci anni abbiamo molti dati e ricerche nel grande contenitore della medicina di genere e studiare differenze di genere e sesso-specifiche è particolarmente complesso.

Partiamo dalla ricerca preclinica su cellule. Solo da poco si è capito quanto sia importante conoscere il sesso delle cellule sulle quali si sperimenta. È del novembre 2013 un articolo su *Am J Physiol Cell Physiol* intitolato *Do you know the sex of your cells?* Sappiamo anche che le cellule staminali, cordonali, hanno un diverso effetto e una differente efficacia in base al sesso del donatore e al sesso del ricevente e risentono anche del tipo cellulare utilizzato, del tipo di malattia da curare e di fattori ambientali, immunologici ed endocrinologici.

Da anni Walter Malorni -Direttore Reparto Malattie degenerative, invecchiamento e medicina di Genere, Istituto Superiore di Sanità - studia il destino cellulare in una prospettiva di genere. Ha dimostrato che le linee cellulari diventano contenitori tutti uguali, perdendo la "memoria" della loro origine sessuale solo dopo decine di passaggi. Si occupa anche dello stress ossidativo che è uno stimolo alla base di numerose patologie: infarto,

diabete, processi neurodegenerativi, invecchiamento, infiammazione.

Su linee primarie cellulari con pochi passaggi o cellule ex vivo con prelievo dal sangue periferico Malorni ha studiato quali effetti lo stress ossidativo producesse su cellule di origine maschile o femminile e cosa determinasse la morte cellulare. A parità di stimolo le cellule isolate, provenienti da organismi maschili o femminili, hanno mostrato differente suscettibilità con la possibilità di andare incontro a destini diversi. Esposte a stress ossidativo le differenze di genere si amplificano: "Le cellule provenienti da femmine hanno una maggiore plasticità comportamentale, una maggiore capacità di adattarsi ai cambiamenti del microambiente che le circonda. Le cellule maschili appaiono più inclini all'apoptosi, mentre le cellule femminili sono inclini all'autofagia una strategia di citoprotezione e sopravvivenza al danno cellulare -dice Walter Malorni- Se l'uomo è un essere sociale e la sua salute è condizionata dal suo contesto, anche le cellule hanno il loro sistema sociale". Vi sono studi che dimostrano come i mitocondri abbiano un ruolo particolare nello studio delle differenze di genere e della longevità. Il DNA mitocondriale, per definizione entità materna, è ereditato per via matrilineare. I mitocondri usati in laboratorio provengono da organismi maschili e femminili. Non esiste caratterizzazione sessuale dei mitocondri e poco sappiamo circa le caratteristiche legate alla provenienza dei mitocondri. Si è cercato di capire come funzionino i mitocondri inseriti in diverso contesto citoplasmatico a provenienza xx e xy. Si è visto che il milieu cellulare è assolutamente decisivo e prevalente sulle caratteristiche del mitocondrio. Prendendo lo stesso mitocondrio e ponendolo in citoplasmi diversi il destino della cellula cambia.

Anche la ricerca preclinica su animali ignora la disparità di genere. La discriminazione inizia quando si sperimenta la molecola terapeutica sulle cavie, quasi sempre di sesso maschile. Le cavie femmine, se usate, sono giovani e non hanno mai avuto una gravidanza. Nella sperimentazione clinica la popolazione femminile è poco rappresentata in tutte le fasi. Dovrà essere previsto l'arruolamento delle donne negli studi clinici, in particolare per lo studio dei farmaci anche in fase clinica I e II.

Le differenze uomo/donna vanno oltre le differenze ormonali. Tuttavia dobbiamo parlare di tante donne per le variazioni ormonali che avvengono nelle donne. È dimostrato che alcuni farmaci hanno un diverso effetto a seconda della fase mestruale. Inoltre vi sono modificazioni nella risposta ai farmaci indotte sia dai contraccettivi sia dalla "tempesta ormonale" che si verifica dopo una gravidanza. Molto ancora deve essere fatto circa le interazioni farmacologiche: in Italia, un anziano su due oltre i 65 anni assume dai cinque ai nove farmaci al giorno e quasi tutta la ricerca si basa su singole malattie ed esclude pazienti complessi e anziani. Oggi la popolazione tra gli 80 e i 90 anni cresce numericamente e più rapidamente di altre. Si stima che gli ultra 65enni, attualmente intorno al 20% della popolazione, diverranno il 33% nel 2030. Anche persone in altre fasce di età, se introdotta nella rete specialistica e multidisciplinare vi-

vono differimenti e continue intersezioni. La medicina di genere potrebbe essere l'occasione per superare l'eccessiva frammentazione specialistica, rifocalizzandosi sull'unità della persona.

Con lo sviluppo di temi clinici nella medicina di genere è comparso anche il concetto di pregiudizio di genere. Ci si riferisce solitamente a malattie sottorappresentate in un sesso. Paradigmatica è l'osteoporosi che nel sesso maschile, pur in presenza di una incidenza complessiva di fratture più bassa, presenta un più elevato tasso di morbilità e mortalità.

Ma vi sono altri settori da analizzare per capire come quanto studiato su di un sesso sia trasferibile a beneficio dell'altro sesso. Dal 1951 anno della morte dei Henrietta Lacks, la donna dalle cellule uterine immortali, si continua a studiare su cellule "HeLa". Queste cellule posseggono 82 cromosomi e sono portatrici di una mutazione, indotta da un Papillomavirus, a carico delle telomerasi. Il paradigma della medicina "testato sull'uomo, valido per tutta la popolazione" con il Modello HPV è stato sovvertito, utilizzando il modello sperimentato per le donne su tutta la popolazione.

■ Dimensione sociale della medicina di genere.

Esiste anche una dimensione sociale della medicina di genere. I temi che si affrontano sono quelli della violenza, delle migrazioni e delle disuguaglianze sociali. Grande attenzione si pone nel mondo sanitario per evidenziare quelli che possiamo chiamare segnali deboli della violenza domestica e di genere. Va ricordato che nel 2009 il Nobel della medicina fu assegnato a tre ricercatori statunitensi, per aver scoperto come i telomeri, strutture terminali che stabilizzano le estremità dei cromosomi, modulassero l'invecchiamento cellulare. È stato anche dimostrato che la lunghezza dei telomeri nelle persone maltrattate, adulti e bambini, è significativamente più breve rispetto ai controlli perché lo stress psicologico cronico può accelerare l'invecchiamento a livello cellulare e influenzare la risposta immunitaria agendo sui telomeri.

In un'ottica di genere possiamo anche chiederci come cambiano nel tempo le disuguaglianze di salute. Si è evidenziato, come unica eccezione alla "legge naturale" che condanna lo svantaggio sociale a influenzare negativamente la salute, come donne più istruite e in carriera registrassero un aumento di mortalità per il ritardo dell'età al primo figlio e l'effetto, a lungo termine, dell'epidemia da fumo.

Rientra in un'ottica di medicina di genere anche il considerare le condizioni di vita, i supporti familiari e comunitari: da questi elementi dipendono la possibilità di cura e di guarigione di una persona, come evidenziato dall'OMS con la Classificazione Internazionale del Funzionamento, Disabilità e Salute (ICF, 2001). Il concetto di funzionamento, che descrive lo stato di salute delle persone in relazione agli ambiti e ai contesti essenziali, evidenzia come le persone possano convivere con la loro patologia e come si possa agire per migliorare

la qualità della loro vita se coesiste un supporto accogliente e di sostegno. Appare quindi evidente come la medicina di genere possa avere ampi spazi di sviluppo in tutti gli ambiti socio-sanitari. Si potrebbe dire che le evidenze della medicina di genere devono essere considerate sempre una in relazione all'altra, mai una alla volta. Diventano così configurazioni di evidenze dove centrale è il riferimento al genere della persona, alla sua età, alle sue caratteristiche.

■ Far interagire ricerca, applicazione, formazione, divulgazione.

È importante capire come far interagire ricerca, applicazione, formazione, divulgazione delle conoscenze intorno alla medicina di genere. Senza che questa richiesta di equità della cura produca aumento della diagnostica per individuare diversità fra il manifestarsi delle patologie. Personalmente credo che alcuni modelli per una medicina più vicina alle esigenze delle persone debbano convergere. Auspico un incontro fra l'appropriatezza e l'equità che ricerca la medicina di genere con la medicina sobria, rispettosa e giusta che propone la Slow Medicine. Per entrambi l'obiettivo potrà essere quello di aumentare la "capacità di ciascun individuo di prendersi cura di sé stesso, di badare alle proprie fragilità e vulnerabilità e di controllare i propri comportamenti e stili di vita" come afferma Antonio Bonaldi presidente di Slow Medicine.

Fare della buona prevenzione significherà quindi condividere conoscenza, informazioni e dati, sia nella ricerca scientifica sia nella pratica clinica, favorendo l'empowerment del paziente e della sua famiglia in una dimensione comunicativa, individuando anche indicatori per valutare la qualità dei servizi sanitari.

Può essere utile ricordare come l'esigenza di una buona interazione fra scienza e comunicazione sia fortemente sentita. Se ne è parlato anche nella riunione annuale della Associazione Alessandro Liberati - Network Italiano Cochrane - Gli amori difficili - titolo mutato da un libro di Italo Calvino.

Quanto detto in questa recente riunione può essere tradotto nel campo della medicina di genere. "La comunicazione deve essere continuativa e non episodica, facile e comprensibile, basata su dati e non opinioni. (...) Comunicare equivale a raccontare una storia: per comunicare serve conoscenza (bisogna sapere di cosa si parla), tempestività (occorre essere rapidamente disponibili per gli altri), sintesi (è necessario saper distinguere tra cose essenziali e di secondario rilievo), chiarezza (si deve saper ragionare costruendo immagini, immaginando come costruirle per aiutare gli altri a ragionare). - ha concluso il sociologo Davide Bennato - Soprattutto serve onestà. Essendomi proposta di collegare le tante tessere dell'ottica di genere in medicina aggiungo anche qualche parola sulla medicina narrativa, strumento che ha già evidenziato differenze fra i generi. Sono emerse infatti, documentate da Antonio Sassu² differenze rilevanti, fra

² Antonio Sassu professore ordinario di politica economica all'università degli studi di Cagliari. Ha curato come primo autore il volume *Genere e sa-*

uomini e donne, circa la salute percepita e le narrazioni di malattia. Le donne mostrano una capacità introspettiva e riflessiva più accorta nel ricercare un nuovo equilibrio di fronte alla discontinuità che la malattia produce nella vita. Gli uomini soffrono particolarmente la malattia come discontinuità verso il ruolo sociale e l'attività lavorativa. Nello spazio della relazione terapeutica vi sono possibili narrazioni e possibili mascheramenti: la medicina narrativa consente di svelare e accogliere il rapporto della persona con la propria realtà, la percezione della malattia che si insinua dentro di noi. La narrazione dell'esperienza personale - ri-elaborata, condivisa e partecipata - può trasformarsi, con la comprensione del linguaggio razionale, emozionale e valoriale, in risorsa. La medicina narrativa può dare quindi significato sia all'essere malato sia al curare, perché la narrazione potrà essere per l'operatore strumento terapeutico e di autoriflessione sulla propria pratica professionale.

■ Complessità della visione della medicina di genere

Come spesso accade, più ci si addentra in un argomento più si rimane colpiti dalla sua vastità e profondità. Parlare di complessità della visione della medicina di genere non significa operare semplice sommatoria o coordinamento delle conoscenze.

Proviamo ad oscillare fra riduzionismo, che tende a vedere un sistema come il solo insieme delle parti di cui è formato, e olistico che tende a vedere il tutto senza saper individuare le parti.

L'approccio riduzionistico prevede una catena di esclusioni, e l'approccio alla complessità richiede la capacità di includere i tanti diversi rilevanti elementi presenti.

La medicina di genere, con il suo fermento di approfondimento a diversi livelli d'indagine può essere un modo per creare sia collegamento fra discipline specialistiche, sia nuove relazioni con il non scientifico. Se ben utilizzata può consentirci di comprendere, senza ridurre né il tutto alle parti né le parti al tutto, e di costruire dialogo, interazione e alleanza dei saperi e metodi della ricerca. Per superare la frammentazione delle specializzazioni proviamo a pensare, secondo principi ologrammatici, che la parte è nel tutto e il tutto è nella parte.

Anche le teorie di Santiago di Humberto Maturana e Francisco Varela³ alla fine anni '80 ci invitava a credere che ogni "parte" fosse in relazione di causalità diretta con altre "parti" e in relazione di causalità circolare con l'intero universo. Credo che questa sia una logica con la quale confrontarsi per evitare di essere sommersi da un parlare incontenibile sulla medicina di genere che non sarà utile né a una definizione della stessa né a noi che ci sforziamo di comprenderla e praticarla.

Chiediamoci se per governare un sistema complesso occorra avere grande varietà di possibili comportamenti o serva cercare di ridurre la complessità. Forse potremmo

lute in Italia aspetti socioeconomici

3 Humberto Maturana 1928 biologo e filosofo cileno; Francisco Varela 1946 2001. È stato biologo filosofo neuroscienziato ed epistemologo cileno

essere d'accordo nel ritenere che, nel paradigma della complessità, sia la semplicità il sigillo della verità. Si tratta di un principio metodologico -il Rasoio di Occam- già espresso nel XIV secolo da William de Ockham (1285-1349) filosofo e frate francescano inglese che diceva "La pluralità va ipotizzata solo quando è necessaria.

- Non moltiplicare gli elementi più del necessario. - A parità di fattori la spiegazione più semplice è da preferire " Ma cosa può significare nello specifico il semplificare nella medicina di genere? Possiamo cominciare con il disaggregare tutti i dati per genere e fasce di età. Sarà un primo passo semplice e di grandi ricadute.

Quando si parla di genere bisognerà considerare non solo l'osservato, il paziente o l'oggetto della ricerca, ma anche la popolazione medica: la compliance rispetto alle indicazioni terapeutiche varia in relazione al rapporto con i medici e al loro genere. La medicina di genere non può esistere a prescindere dal soggetto che la pratica e dalla relazionalità del percorso di cura.

■ Medicina di genere e cultura di genere

Spesso diciamo con convinzione che la medicina di genere non è la medicina delle donne. Tuttavia sono soprattutto le donne che si sono impegnate perché la medicina di genere si sviluppasse.

Per questo vorrei proporre di riflettere sul significato di parole come genere e cura, differenza di genere ed etica della cura. Credo sia in gioco l'essenza stessa della professione medica, non solo il rapporto fra genere e medicina.

Può essere utile andare dalla pretesa di oggettività alla valorizzazione della soggettività, dal partire da sé, che le donne hanno introdotto in questi decenni, alla soggettività irripetibile del malato.

Carol Gilligan⁴ negli anni settanta, dall'ascolto delle donne, ha fatto emergere un modo alternativo di concepire la maturità morale. Ha confrontato l'etica della giustizia e dei diritti con l'etica della cura e della responsabilità. Scriveva nel 1982 *In a different voice* "Il mio approccio è consistito nell'ascoltare voci differenti, seguire flussi di coscienza, cogliere rotture nella narrazione, tracciare l'interazione fra interiorità e esteriorità." Non voleva creare un nuovo stereotipo femminile/maschile: donne orientate verso i bisogni delle persone e la cura degli altri, uomini orientati in termini di principi astratti di giustizia. Proponeva un'utopia di integrazione tra due diversi ideali di rapporto interpersonale: etica della giustizia ed etica del prendersi cura.

Semplificando si potrebbe dire che l'etica della giustizia prevedeva equità per trattare con uguali diritti astratti ogni essere umano. Secondo l'etica della cura era la responsabilità verso ciascuno che prefigurava un mondo dove nessuno fosse lasciato solo e fatto soffrire.

Non esiste una scelta predefinita di genere: fra diritti e responsabilità un terzo delle donne preferisce orientarsi verso la cura, un terzo verso la giustizia e un terzo adot-

4 Carol Gilligan 1936 psicologa e scrittrice statunitense di fama internazionale, studiosa di etica e di studi di genere. Ha insegnato ad Harvard, Cambridge e New York

ta un sistema misto.

Nel 2011, ancora usando intervista e ascolto, Carol Gilligan ha scritto *Joining the resistance*, tradotto nel 2014 con il titolo *La virtù della resistenza*.

Protagoniste del libro, dove la voce è pensiero incarnato, trama e sostegno dell'agire, sono adolescenti, ragazze e anche ragazzi. Il sottotitolo del volume è *Resistere, prendersi cura, non cedere* dove, attraverso testimonianze, fra resistenza politica e resistenza al disagio, Carol Gilligan mostra come - ancora oggi in America - le giovani donne debbano resistere a stereotipi di femminilità definiti da norme culturali e sociali.

Scriva Carol Gilligan «In una cornice patriarcale la cura è un'etica femminile, in una cornice democratica la cura è un'etica dell'umano. (...) Prendersi cura esige attenzione, empatia, ascolto, rispetto (...). È un'etica relazionale basata su una premessa di interdipendenza. Non è altruismo».

La categoria del «genere» diventa elemento rinforzante di caratteristiche identitarie.

La differenza del "sentire" femminile potranno essere elementi di trasformazione nella cultura dominante prevalentemente maschile, e potranno come elemento di innovazione aiutare uomini e donne a riscoprire le qualità umane nella loro totalità.

È già successo un innesto proficuo quando, nella cultura del secolo scorso, si è riscoperto il ruolo dei sentimenti. Fondamentali in questo percorso sono stati gli studi di Antonio Damasio⁵ "Le emozioni giocano un ruolo nel processo decisionale e portano alla creazione di circostanze vantaggiose per l'organismo che le esibisce" e di Martha Nussbaum⁶ "Le emozioni "sono" pensiero, una forma di intelligenza e di discernimento, al centro della vita individuale e sociale, come motore delle relazioni interpersonali".

■ Cura e genere

Letizia Paolozzi⁷ con altre pensatrici nel "gruppo del mercoledì" ha sviluppato il volume *Prenditi cura* del 2013, affrontando il tema della cura, dimensione del buon vivere, rimasta per secoli in mani femminili.

Letizia Paolozzi in questo lavoro pone in parallelo la cura declinata nelle vite femminili come subalternità, dedizione, costrizione, servizio, accudimento e destino e la cura che nel pensiero femminile fa riferimento a responsabilità, relazioni, risposte ai bisogni. Dimostra come per il pensiero femminile continuo soprattutto le relazioni interpersonali con persone concrete, dove il prendersi cura significa cogliere e alleviare i problemi reali e riconoscibili del quotidiano.

Il prendersi cura dell'altro (o dell'altra o degli altri come insieme) è presupposto dell'amore, della relazione, della socialità. La coscienza/conoscenza di sé (sì te stesso/a) è premessa necessaria per una responsabilità verso gli

5 Antonio Damasio 1944 neurologo neuroscienziato e saggista portoghese

6 Martha Nussbaum 1947 filosofa e scrittrice statunitense insegna Ethic and Law presso l'Università di Chicago

7 Letizia Paolozzi, 1938. Giornalista e scrittrice

altri e per ciò che è altro da noi. Alla cura si può dare nuovo valore e significato attribuendo diversa considerazione al rapporto tra la libertà e la dipendenza.

Da donne destinate alla cura tradizionale, non riconosciuta socialmente e invisibile, come medici donna abbiamo rielaborato il senso della cura, sperimentando nel quotidiano manualità e correlazioni, capacità organizzativa e gestionale, ponendo attenzione alle relazioni e alle ricadute delle proprie azioni.

Come medici donna potremmo meglio riscoprire i concetti di cura e conciliazione, dopo aver preso distanza da ruoli obbligati e predefiniti all'interno della famiglia e della società.

E potremmo affermare con forza che la cura non potrà essere, nella società e nella sanità, pensata semplicemente una questione di donne.

La contaminazione fra i saperi, medicina di genere e cultura di genere, potrà apportarci conoscenza e nuove sensibilità ed opportunità.

"La "cura del mondo" chiede troppo spesso alle donne il sacrificio della "cura di sé". Rovesciare l'idea di cura produce un cambiamento di senso. L'autodeterminazione femminile -sono io che scelgo, io che decido, io che non mi sacrifico- può essere trasformata in "paradigma di interesse generale, garante della qualità dei rapporti e dei legami".

Letizia Paolozzi

"Non si vuole proporre di un'etica femminile al posto di quella maschile, sostituire una unilateralità con un'altra unilateralità. Non dobbiamo considerare le donne portatrici di un rinnovamento morale e di una missione civilizzatrice, né la sola risorsa dell'umanità. È già politica quella che porta nuove consapevolezze, che modifica la vita quotidiana, che cerca nuove forme di lavoro, di solidarietà, di sapere."

Lea Melandri⁸

"...imparare a badare anche al mio benessere privilegiando la qualità delle relazioni e diffidando dell'impegno oblativo (...) perché l'altruismo sistematico impoverisce i rapporti".

Luisa Muraro⁹

Se il corpo della donna può essere metafora della ciclicità e del divenire, la medicina di genere potrà generare un sostanziale cambiamento di cultura e di organizzazione. Mi piace pensare che la medicina di genere possa essere l'intelligenza connettiva capace di sostenersi e accrescersi attraverso la connessione con altri saperi, affidandosi a moltiplicazione dei campi di interesse piuttosto che alla loro somma.

8 Lea Melandri 1941 saggista e giornalista. ha diretto le riviste L'erba Voglio e Lapis è stata promotrice dal 1987 della Libera Università delle Donne di Milano.

9 Luisa Muraro 1940 scrittrice e filosofa all'università degli studi di Verona ha fondato la comunità filosofica femminile "Diotima" e nel 1975 la Libreria delle Donne di Milano

Il primato degli italiani

NICOLA MAGNAVITA

Istituto di Sanità Pubblica,
Università Cattolica del Sa-
cro Cuore, Roma

Per corrispondenza:
nicolamagnavita@gmail.com

Riassunto

L'Italia ha un indiscutibile primato in diversi campi della salute e sicurezza sul lavoro. Il fondatore della medicina del lavoro, l'italiano Bernardino Ramazzini (n. 1633 Carpi MO - m. 1714 PD), è stato il primo medico a scoprire la causa delle malattie occupazionali, e ad indicare correttamente le modalità di prevenzione primaria.

In Italia è nata la solidarietà sociale e lo Stato ha reso obbligatoria l'assicurazione contro gli infortuni e le malattie professionali, con grande anticipo rispetto ad altri paesi. Le leggi sulla tutela della salute dei lavoratori sono in Italia le più numerose e le più avanzate del mondo. In Italia la medicina del lavoro ha sviluppato uno specifico modello di azione, che fa del medico competente la figura responsabile della corretta comunicazione del rischio.

L'unico campo nel quale il nostro paese non può vantare un primato è quello della partecipazione democratica alla gestione del rischio. L'onere sanzionatorio che grava sulle figure della prevenzione potrà essere alleviato potenziando proprio la partecipazione dei lavoratori.

Parole chiave: medicina del lavoro, prevenzione, partecipazione.

■ Introduzione

Oltre centocinquanta anni addietro, un saggio pubblicato a Bruxelles da un italiano in esilio¹ che trattava del primato morale e civile del nostro popolo, otteneva un incredibile successo nella pubblica opinione europea e poneva con straordinaria evidenza le ragioni che

avevano consentito, nell'arco dei secoli e dei millenni, la realizzazione di tale primato culturale e morale.

È forse il caso di domandarsi cosa, di questo primato, resiste nel campo della salute e sicurezza del lavoro.

■ La scoperta della medicina del lavoro

Senza alcun dubbio, resiste la figura di Bernardino Ramazzini e l'orgoglio di aver dato i natali a colui che è il padre riconosciuto della medicina del lavoro. Ramazzini era un grande medico della sua epoca, fondatore di società scientifiche e autore di trattati dei quali si è persa la memoria: troppo ampia è la distanza tra i metodi e le conoscenze scientifiche dell'epoca e quelli attuali. Tuttavia su almeno un aspetto, l'opera di Ramazzini risulta superiore a quella dei più acclamati internisti della nostra epoca: l'augusto carpigiano era solito visitare personalmente tutti i suoi pazienti, anche quelli meno abbienti. Non che egli fosse insensibile agli aspetti materiali dell'arte medica e ai proventi che da essa possono derivare: al contrario, pare che Ramazzini fosse criticato dai suoi contemporanei per le parcelle molto onerose, e la puntualità con la quale ammonisce i medici suoi lettori, a non voler praticare cure troppo costose ai lavoratori, perché questi non possono permetterselo², ci induce a credere che le maldicenze non fossero del tutto prive di fondamento: era certamente una persona attenta al costo delle cure mediche o a quello che modernamente chiamiamo "rapporto costo/beneficio".

Eppure conservava l'abitudine di visitare tutti i suoi pazienti, anche quelli che non avrebbero potuto permetterselo,

un'abitudine che non tutti i nostri luminari, purtroppo, hanno coltivato.

Se insistiamo su questo aspetto della sua attività, è perché è stata questa attitudine a consentire la realizzazione di quella straordinaria opera di "epidemiologia di strada" che è il "De Morbis Artificum Diatriba", "Le malattie dei lavoratori", un libro stampato nel 1700. La clamorosa intuizione del Ramazzini circa l'origine occupazionale delle malattie, non avrebbe mai potuto formarsi se l'autore non avesse constatato personalmente che tutti coloro che avevano la stessa patologia svolgevano lo stesso lavoro.

A tre secoli di distanza, la scoperta di Ramazzini non cessa di stupirci per la sua radicale novità. All'epoca, nulla si sapeva circa l'origine delle malattie; la teoria scientifica più diffusa attribuiva la responsabilità eziologica ai "miasmi". Seguendo Ippocrate e Galeno si riteneva che i disturbi della salute derivassero da una cattiva mescolanza (discrasia) dei quattro umori, sangue, flemma, bile gialla e bile nera. Se una prevalenza della bile nera (melaina cholé), fredda e secca, predispone alla melanconia (da qui l'origine della parola), un'eccedenza di sangue, umore caldo-umido, sta a indicare il pericolo di putrefazione degli organi interni, che nella convinzione dei medici dell'epoca rappresentava l'agente causale della peste. Si pensava che questa putrefazione entrasse nell'organismo attraverso l'aria o il cibo. La corruzione dell'aria veniva spiegata con le esalazioni (miasmi) la cui origine e composizione non era però certa. Nello stesso modo dell'aria, alcuni cibi facili alla putrefazione, come ad esempio del pesce andato a male, potevano infettare stomaco e intestino. Un clima afoso e umido, così come i temuti venti del sud, venivano considerati particolarmente pericolosi, addirittura la fonte "classica" di pericolo. Allo stesso modo l'aria al di sopra delle acque stagnanti e degli acquitrini era sospettata di favorire la diffusione dei miasmi.

Oggi queste opinioni possono far sorridere, ma occorre considerare che la scienza dell'epoca accettava ancora acriticamente la teoria della germinazione spontanea della vita, che poteva contare sull'autorevolezza aristotelica ("ipse dixit") e sulla conferma della Scolastica.

Dunque, la medicina del lavoro è stata la prima specialità medica in grado di identificare correttamente la causa delle malattie e proporre, di conseguenza, le misure di prevenzione primaria.

Tutte le altre scoperte eziologiche della medicina sono arrivate dopo: la circolazione del sangue era appena stata scoperta da un ex studente di Padova quasi coevo di Ramazzini, William Harvey, mentre si sarebbe dovuto attendere fino all'ottocento per la nascita della psichiatria e psicoanalisi, dell'igiene, dell'infettivologia e al novecento per l'endocrinologia e la biologia molecolare. Quindi, il primato della medicina del lavoro, scoperta italiana, non è in discussione.

■ La solidarietà sociale

L'intuizione del Ramazzini è stata così in anticipo sui tempi, da scavalcare il diciottesimo secolo e rivelarsi in

tutta la sua attualità all'inizio della rivoluzione industriale, quando il suo manuale sulle malattie dei lavoratori, nonostante i quasi duecento anni di età, era l'unico libro ad uso dei primi "medici di fabbrica".

Le condizioni di lavoro, per gli operai della prima rivoluzione industriale, erano spaventose: orari di lavoro di quindici o sedici ore giornaliere anche per donne e bambini, in ambienti di lavoro altamente inquinati, senza alcuna misura di sicurezza.

È facile immaginare lo sconforto che può avere colpito i non pochi operai che, a seguito di un incidente da lavoro, avessero subito un esito invalidante. L'impossibilità di lavorare rappresentava una condanna a morte, per sé e per i propri familiari.

Chi sa quante tragedie sono state necessarie perché negli altri lavoratori scaturisse l'impulso di solidarietà, e poi perché dal singolo gesto si arrivasse ad una sistematica raccolta di fondi destinati all'assistenza delle vittime degli infortuni.

Ancora una volta, a questo proposito, il nostro paese è pervenuto prima di altri alla realizzazione di un sistema nazionale per l'assicurazione obbligatoria contro gli infortuni e le malattie professionali. Un primato, raggiunto più di un secolo fa, con la costituzione dell'Inail.

La tutela dello Stato si applica in Italia a tutti i lavoratori.

Un obiettivo di sicurezza sociale che per Paesi anche più ricchi del nostro è al giorno d'oggi del tutto irraggiungibile.

■ Le relazioni ternarie del medico del lavoro

Nel nostro paese il medico del lavoro ha maturato negli anni la convinzione di dover svolgere un ruolo del tutto originale nella medicina, con specifiche attribuzioni e caratteristiche etiche³.

In luogo del tradizionale rapporto binario medico-paziente, sul quale è imperniata tutta la medicina clinica, il medico del lavoro ha sviluppato un sistema di relazioni ternario, con una sostanziale equidistanza dalle altre due figure-chiave, il datore di lavoro ed il lavoratore. Il medico del lavoro è un consulente del datore di lavoro, dal quale è direttamente o indirettamente retribuito; ma al tempo stesso la sua opera clinico-epidemiologica si svolge a favore dei lavoratori. Proprio la coscienza dell'importanza di tale equidistanza, e l'attenzione rivolta ai bisogni dei lavoratori, può spiegare perché la medicina del lavoro nel nostro paese abbia raggiunto risultati difficili da ottenere nei paesi ad economia ultra-liberista.

La difficoltà intrinseca nella necessità di comunicare il rischio professionale in termini comprensibili e accettabili tanto al datore di lavoro che ai lavoratori, rendono ragione della speciale "competenza" che è attribuita, fin dal nome, al medico competente.

L'estrema complessità delle relazioni ternarie, infine, ha motivato l'elaborazione di principi etici specifici per le attività di prevenzione, non essendo sufficienti quelli della medicina e chirurgia, che si riferiscono ad un rapporto binario tra medico e paziente.

■ Leggi per la tutela della donna e del bambino

L'attenzione del nostro legislatore per la salute e sicurezza dei lavoratori si è tradotta negli anni nella più copiosa produzione di norme dell'intera comunità umana. Oltre mille leggi del lavoro (nessuno è più in grado di conoscerne l'esatto numero) in vigore nel nostro paese, ci hanno indubbiamente consentito un assoluto primato legislativo.

Non tutte le leggi in vigore, per la verità, sono nate con lo specifico scopo di controllare i rischi professionali. Le norme per la tutela della salute della donna e del fanciullo, che prevedono tra l'altro l'astensione obbligatoria dal lavoro nell'ultimo periodo della gravidanza e nel primo periodo di puerperio e allattamento, così come le norme che vietano a donne e fanciulli i lavori gravosi, il lavoro notturno, i lavori insalubri e usuranti, sono nate sin dagli anni '30 talora con finalità assai diverse, ma si sono rivelate così intrinsecamente valide, da essere mantenute e confermate fino ai giorni nostri. Ancora una volta, possiamo osservare che non tutti i paesi industrializzati sono ancora riusciti a garantire un simile livello di tutela.

■ Le direttive europee

La Comunità europea, nell'intento di armonizzare le condizioni di lavoro di 27 paesi per realizzare condizioni che consentano la circolazione non solo delle merci, ma anche dei lavoratori all'interno dell'Unione economica, ha emanato nel 1989 la Direttiva-quadro e successivamente un elevato numero di direttive attinenti ai singoli rischi professionali.

Sarebbe stato lecito attendersi che per il nostro paese, così ricco di leggi, fosse assai facile adeguarsi alle direttive. Ma così non è stato. Il recepimento nazionale della Direttiva-quadro è avvenuto nel nostro paese solo nel 1997, quando è entrato in vigore il D. Lgs 626/94; una latenza eccessiva, che sottende problemi non di natura giuridica, ma politica.

In realtà, a trovare difficoltà di applicazione nel nostro paese non è la specifica direttiva, ma piuttosto la mentalità che essa sottende.

L'impostazione europea delle problematiche di salute e sicurezza lavorativa è stata mutuata da quella scandinava, che si è rivelata altamente efficiente e si è gradualmente estesa a vari paesi del Nord Europa. In tale modello, la strategia decisionale è di tipo partecipativo, scaturisce dal confronto tra il responsabile del servizio di prevenzione aziendale ed il rappresentante dei lavoratori. Nei paesi del Nord, tale rappresentante non è un sindacalista, ma un tecnico dell'ambiente che lavora per i sindacati. Tra le due parti sociali, datoriale e lavorativa, non c'è divario culturale. Il confronto, tra chi detiene il potere economico e chi realizza il progetto produttivo, è un fondamentale atto democratico, che non coinvolge lo Stato o i suoi organi di vigilanza, se non nei casi in cui si dovesse malauguratamente verificare una frattura irrimediabile.

La differenza tra questa prospettiva, di tipo orizzontale, democratico, partecipativo, e la tradizionale impostazione verticistica, gerarchica e autoritaria propria dei paesi mediterranei è del tutto palese. Da questa discrepanza origina il ritardo nell'emanazione delle leggi di recepimento, ma più ancora la difficoltà a tradurre in pratica le leggi in vigore.

L'insufficiente esercizio della pratica democratica nel nostro paese è la principale causa per la scarsa applicazione delle norme di sicurezza. Il timore che le normative europee venissero disattese ha fatto sì che nel nostro paese (e solo nel nostro paese) tutte le disposizioni prevedessero sanzioni penali. In questo modo lo Stato, che nel disegno scandinavo interviene solo eccezionalmente nelle relazioni industriali, ne diviene in Italia il garante e in certa misura l'artefice. Si determina in tal modo per di più un "onere sanzionatorio", a carico dei datori di lavoro e delle altre figure coinvolte dal processo di prevenzione, che non trova riscontro negli altri paesi europei.

L'attivazione dell'azione punitiva dello Stato è, in Italia, automatica ad ogni omissione, indipendentemente dalla realizzazione di un danno. L'estensione di questo processo si è subito rivelata così pervasiva, che è stato necessario prevedere una specifica normativa per "depenalizzare" le sanzioni comminate in materia di salute e sicurezza del lavoro ed evitare che le risorse da destinare alla prevenzione fossero per questa via interamente prosciugate.

Nei paesi europei gli interventi degli organi di vigilanza si concludono, nella stragrande maggioranza dei casi, con una serie di consigli o disposizioni per l'attuazione di miglioramenti delle procedure di sicurezza. In Italia essi si traducono, in più del 90% dei casi, in sanzioni penali.

Quest'ultimo primato degli italiani non è certo quello di cui andiamo più fieri. Ci auguriamo, al contrario, che l'evoluzione del nostro paese verso forme di sempre più consapevole partecipazione democratica possa in futuro rendere sempre più sicuri e sani gli ambienti di lavoro e meno frequente l'evenienza di azioni sanzionatorie.

Bibliografia

1. Gioberti V. Del primato morale e civile degli Italiani. Batelli Editore, Napoli, 1848.
2. Ramazzini B. Opere. Firenze Libri, Reggello (FI) 2007.
3. Greco E, Osnato OU, Magnavita N. Fabbisogni formativi per l'esercizio del ruolo di Medico Competente. IAS Istituto per gli Affari Sociali, Roma 2010.

Ambiente e Salute per uno Sviluppo sano, equo e duraturo: da Modena alcune esperienze e proposte*

■ Premessa

La gestione dei problemi ambientali e delle connesse politiche per la salute richiede capacità di governo dei territori sotto molteplici aspetti. L'integrazione tra settori, istituzioni, organizzazioni, culture, competenze, diventa indispensabile per una programmazione e un governo efficaci del territorio (piani urbanistici, piani dei trasporti, piani dei rifiuti, politiche per le energie rinnovabili, ecc.).

Questa strategia, per avere successo, richiede fin dall'inizio del processo, oltre al coinvolgimento dei responsabili istituzionali e dei portatori di interesse, una valutazione convincente delle evidenze disponibili sull'impatto che le politiche hanno sulla salute e sull'efficacia delle azioni specifiche.

In questo contesto l'opportunità che si presenta, in ragione delle gravi sfide che l'attuale grave crisi ci propone, ma anche delle innovazioni sociali, culturali e tecnico-scientifiche del nostro tempo, è epocale ed ha diverse dimensioni. In particolare, aspetti che più volte sono stati ribaditi come essenziali per un rinascita economica e culturale rappresentano la cifra sostanziale di una nuova stagione di politiche sociali. In tal senso, fornire strumenti di competizione in una prospettiva di tutela dell'ambiente e della salute non solo qualifica l'impresa e tutela il cittadino, ma può rappresentare il volano di nuove politiche di sostegno allo sviluppo. In altre parole, la salute e l'ambiente devono diventare asset fondamentali per lo sviluppo sociale ed economico, perché sono alla base dell'attaccamento verso un territorio delle forze economiche e sociali e contribuiscono ad attirare investimenti non solo economici, ma di innovazione e partecipazione sociale. In

definitiva sono elementi fondamentali per la coesione sociale e la sostenibilità ambientale in un contesto in continuo cambiamento.






Tali tematiche saranno oggetto di attenzione da parte delle Organizzazioni mediche che intendono avviare iniziative concrete per la conoscenza e la *governance* sostenibile e competitiva del territorio. Tra queste in particolare l'ISDE che è molto legata ai diversi territori ed intende dare il proprio contributo per creare un clima di coesione sociale generale e locale nella prospettiva della Salute e della Sostenibilità.

In questo senso ISDE è coinvolta in una serie di iniziative che mirano a definire e consolidare il ruolo del MMG nel rapporto ambiente e salute in particolare;

PAOLO LAURIOLA

CTR "Ambiente e Salute", ARPA ER

Per corrispondenza:
plauriola@arpa.emr.it

In collaboration with:
 Regione Emilia-Romagna, Comune di Modena, AUSL Modena, Rete Città Sane-OMS

Workshop
"Environmental Public Health Tracking to Advance Environmental Health"
Modena, Italy, 14th - 15th May, 2014
 Sala del Consiglio Comunale
 Municipality of Modena

* Si ringrazia del prezioso contributo il Dott. Roberto Bertolini (OMS-Bruxelles)



una iniziativa che si svolgerà a Arezzo il prossimo 11 ottobre 2014 dal titolo "Oltre I Medici Sentinella Dall'azione di sorveglianza e monitoraggio a quella di advocacy". Anche in collaborazione con ISDE il 14-15 maggio u.s., a Modena, si è svolto un workshop, intitolato "Environmental Public Health Tracking to Advance Environmental Health", organizzato da: ARPA Emilia-Romagna, PHE (*Public Health England*), US-CDC (*United States Centers for Disease Control*), InVS (*Institute de Veille Sanitaire*), ECDC (*European Center for Disease Control*), in collaborazione con l'Assessorato alle Politiche per la Salute della Regione Emilia-Romagna, il Comune di Modena, la Azienda USL di Modena e il Coordinamento Rete Città Sane - OMS.

In quella occasione si è convenuto sulla opportunità di costituire una rete internazionale per promuovere, in modo coordinato, un'attività di sorveglianza ambientale e sanitaria attraverso iniziative di *Environmental Public Health Tracking*. La realizzazione, sistematica e continua, di queste attività può rappresentare uno strumento utile per la progettazione e la conduzione di interventi di prevenzione rispetto ai determinanti ambientali sulla salute, ma al contempo può rappresentare un'opportunità informativa per i *polycymer* in una prospettiva di sviluppo di politiche orientate alla sostenibilità, salubrità e competitività (www.epiprev.it/INPHET/home).

A tale rete, denominata INPHET (*International Network On Public-Health & Environmental Tracking*), hanno già manifestato il loro interesse a partecipare rappresentanti di 20 paesi (8 europei, 12 extraeuropei).

La rete INPHET si è così presa l'impegno di inviare alla Presidenza Italiana del Consiglio UE un position paper che illustra nel dettaglio le proprie proposte e considerazioni (www.epiprev.it/INPHET/PP2014) (vedi box)

■ Alcune considerazioni

1. La sanità è un importante volano per l'economia. Il 10% del PIL dei paesi europei è in media legato alla sanità. Questo settore occupa centinaia di migliaia di operatori, spesso di alta formazione e competenza tecnica

2. La sanità è spesso vissuta come un costo da ridurre o contenere. Da più parti, inclusa la Commissione Europea, al contrario, si è affermato il principio che l'investimento in salute è una spesa produttiva. Ridurre con politiche di prevenzione scientificamente dimostrate l'incidenza delle patologie più frequenti (e costose), comporta un guadagno complessivo per la società in termini di riduzione delle spese sanitarie, delle pensioni di invalidità, delle giornate di lavoro perdute. Oggi in Italia solo lo 0.5% della spesa sanitaria globale è investita nella prevenzione, rispetto a una media europea del 2.9 % con punte fino al 6.2 % in alcuni paesi¹.
3. Una efficace politica di lungo periodo per la prevenzione si attua realizzando programmi orientati alla salute nei diversi settori economici: dall'ambiente alla nutrizione; dai trasporti alla produzione di energia. In questo quadro salute e benessere diventano indicatori della bontà delle politiche dell'insieme del governo piuttosto che delle autorità sanitarie.
4. Uno dei temi più studiati, e su cui si sono sviluppate alcune delle conoscenze più solide, riguarda l'effetto dell'ambiente sulla salute. Su questo tema l'Italia ha svolto un ruolo importante negli anni passati, sia attraverso la conduzione di studi di rilevanza internazionale, sia organizzando, nel 2010, la Conferenza di Parma, che ha tracciato l'agenda europea sull'ambiente e la salute per gli anni successivi.
5. Sul tema Ambiente e Salute tuttavia sembra progressivamente calata l'attenzione sia in Italia che in Europa; nessuno dei Direttorati europei è oggi responsabile di questo tema che rimane orfano di attenzione nel dibattito comunitario.
6. In Italia il tema della protezione ambientale a fini di tutela della salute è rimasto confinato a pochi casi eclatanti (Taranto, Terra dei Fuochi, Savona) e rara-

¹ OECD (2012), *Health at a Glance: Europe 2012*, OECD Publishing. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264183896-en>

mente è diventato oggetto di approccio sistematico o di discussione politica e quindi di decisione informata. Rappresenta un'eccezione quanto si sta recentemente realizzando in tema di inquinamento atmosferico nel bacino padano. È infatti in corso di sottoscrizione, da parte delle ARPA delle regioni Piemonte, Lombardia, Veneto ed Emilia-Romagna, un protocollo condiviso per la conduzione di indagini analitiche sull'aerosol atmosferico. Questa iniziativa potrebbe essere il primo passo per affrontare in modo sistematico e multidisciplinare il problema dell'impatto sulla salute dell'inquinamento atmosferico della Pianura Padana (uno dei luoghi più inquinati d'Europa).

7. Spesso il tema della salute e dell'ambiente è sollevato in modo improprio e confuso come nei casi della TAV, delle onde elettromagnetiche e di quelle tematiche che di volta in volta emergono all'attenzione dell'opinione pubblica sulla base di un'agenda non sempre dettata dalle evidenze scientifiche.

■ Alcune proposte:

Il semestre europeo potrebbe diventare un'occasione: per dare all'Italia un rinnovato ruolo di leadership per la promozione della salute attraverso un'attiva spinta verso la prevenzione a tutti i livelli. In altre parole, tradurre in impegno politico le evidenze e fare di questo tema un volano per l'innovazione, lo sviluppo e la leadership politica e tecnologica.

Basti pensare agli enormi problemi ambientali che esistono in Cina e che tecnologie, modelli e strategie esportati dall'Europa potrebbero contribuire a risolvere o anche soltanto a mitigare.

Per un rilancio dell'azione europea sul tema ambiente e salute nelle istituzioni comunitarie attraverso una chiara attribuzione di responsabilità e una politica più determinata e innovativa sull'inquinamento atmosferico e le emissioni di gas serra.

La Pianura Padana potrebbe diventare un'area di azione "intensificata" europea cioè un laboratorio dove mettere in pratica le nuove politiche integrate per la salute.

Perché una sorveglianza Ambientale e Sanitaria?

Il Position Paper di Modena per la Presidenza Italiana del Consiglio Europeo "per un migliore ambiente e per una migliore salute"

*Traduzione a cura di: Paolo Lauriola, Bianca Gherardi, Giulia Tommaso (ARPA Emilia-Romagna, Centro Tematico Regionale "Ambiente e Salute")

■ Introduzione

L'ambiente in cui viviamo e lavoriamo ha importanti effetti sulla nostra salute, oltre che altri e significativi impatti, quali quello sulla economia. In un momento come quello attuale, in cui questi effetti vengono riconosciuti con sempre maggiore chiarezza, ma soprattutto proprio quando la crisi economica e finanziaria in un contesto globale richiede una sempre maggiore competitività, siamo convinti che un migliore controllo dell'ambiente e dei suoi effetti sulla salute possano aiutare a raggiungere l'obiettivo di una migliore salute delle popolazioni in un'economia più sana. Tuttavia le sfide sono varie e complesse. Poiché i Governi non hanno risorse illimitate, essi devono fissare delle priorità e precisi programmi di attività. I governi e in particolare i loro ministri delle finanze, mettono a confronto le diverse opzioni di spesa e di ritorno sia economico che politico. In media, la spesa per la salute ammonta a circa il 9% del PIL del 2010 (Organizzazione Mondiale della Sanità- OMS Europa, 2013). Solitamente i ministri delle finanze vedono questa spesa come un semplice costo, piuttosto che un investimento volto a migliorare la salute e il benessere generale, così da ridurre i costi dei trattamenti e migliorare la produttività. Alla luce di questi vantaggi, la sorveglianza ambientale sanitaria (*Environmental and Public Health Tracking – EPHT*), si pone come obiettivo principale quello di analizzare e interpretare i rischi ambientali, le esposizioni e i dati sullo stato di salute². I decisori possono usare questi dati in modo tempestivo ed accurato per informare le popolazioni e sviluppare politiche per ridurre il peso delle malattie prevenendole in modo efficiente ed efficace. Inoltre la sorveglianza può anche essere vista come un utile strumento per far fronte alla crescente preoccupazione delle popolazioni rispetto ad inquinamento di origine puntuale (ad es inceneritori e discariche) e contribuisce a dare risposte precise agli obblighi di diversi paesi membri per la sorveglianza ambientale e sanitaria.

Migliorare l'ambiente e ridurre il suo impatto sulla salute dovrebbe quindi essere visto come un'opportunità per sostenere la competitività Europea e la sua economia, poiché la salute e la sostenibilità sono due pilastri del benessere e della produttività essendo alla base della coesione sociale, soprattutto in un momento di crisi socio-economica e culturale. Ciò è stato anche asserito nella dichiarazione alla conclusione della 5° Conferenza Ministeriale su Ambiente e salute (Dichiarazione di Parma, 2010), "... questa crisi porta nuove opportunità che dovrebbero essere utilizzate sia per migliorare la nostra economia, sia per creare nuovi posti di lavoro nei settori della salute e dell'ambiente, così come nella legislazione, per regolare e ridurre gli effetti negativi a lungo termine delle emissioni incontrollate delle sostanze e delle tecnologie pericolose". Per raggiungere questi obiettivi l'OMS-Europa sostiene che un approccio essenziale consiste nel fornire servizi di sanità pubblica in risposta ai rischi ambientali; ciò richiede un'ampia e completa strategia che imponga l'utilizzo di strumenti che vanno dalla

2 L'EPHT è un processo continuo e sistematico di raccolta, analisi, interpretazione di dati sui rischi ambientali, sulle esposizioni a fattori di rischio ambientali e sui loro potenziali effetti sulla salute. Esso favorisce la diffusione di informazioni ottenute da questi dati e la realizzazione di strategie ed azioni mirate a promuovere e a tutelare la salute dei cittadini (USA, Centri per il Controllo delle malattie, 2003)

regolamentazione a favore della promozione della salute al focalizzare l'attenzione delle popolazioni sui rischi ambientali anche con attività educative. Il Dr Marc Danzon, già Direttore dell'OMS Europa, ha dichiarato: "La storia delle crisi ambientali ha insegnato che occorre utilizzare al meglio gli strumenti scientifici per sostenere le decisioni politiche. Gli effetti sulla salute, per esempio, dell'olio tossico, la BSE e questioni estremamente attuali come i cambiamenti climatici, sono così stringenti che i leader necessitano di strumenti per identificare le misure più appropriate per affrontarli e per dare risposte alle preoccupazioni delle popolazioni"

■ Due proposte

1. **Promuovere la creazione di una rete internazionale di EPHT per fare fronte ai problemi di salute pubblica, mediante la creazione da parte dell'Unione Europea di un gruppo di lavoro europeo.** INPHET ha come obiettivo quello di sostenere la definizione, lo sviluppo, e la valutazione di iniziative nazionali in questo ambito. Essa fornisce l'occasione per gli operatori di sanità pubblica e ricercatori di definire strategie e modalità organizzative su come monitorare i rischi ambientali, i dati di esposizione e gli effetti sulla salute. INPHET intende anche favorire il miglioramento delle capacità nazionali di realizzare sistemi di EPHT mediante il supporto all'analisi sistematica di dati ambientali e sanitari. Tutto questo permetterà di rafforzare le relazioni tra paesi a diversi livelli ad es. tra i governi, le agenzie, ma anche con il settore privato e le comunità. La creazione di una rete internazionale su EPHT potrebbe essere utile per affrontare situazioni di crisi ambientale e sanitaria come quelle che si sono verificate in Italia e in altri paesi europei. Troppo spesso, la protezione ambientale sanitaria è stata chiamata in causa solo per far fronte a situazioni di crisi, come i drammatici episodi con un impatto politico significativo spesso in seguito a proteste popolari³, senza mai diventare l'oggetto di un approfondito dibattito politico cui dovrebbe seguire un'efficace opera di prevenzione degli effetti a livello sanitario e sociale. Per esempio nell'area in cui si è svolto questo workshop, la valle Padana (una delle aree più inquinate d'Europa), malgrado i numerosi studi negli ultimi 20 anni, non è mai stata realizzata un'iniziativa realmente adeguata alla complessità del problema, in modo sistematico e multidisciplinare. Le questioni di salute pubblica connesse con l'ambiente stanno diventando sempre più complesse. La globalizzazione e l'aumento demografico di popolazione stanno ponendo problemi significativi per l'ambiente, laddove emergono problematiche di tipo cronico, infettivo, ma anche a seguito di incidenti tra cui atti di terrorismo. Per far fronte a queste problematiche per la salute pubblica, le organizzazioni nazionali e locali devono mirare ad una sempre più forte collaborazione e partnership. Oggidì, questioni che riguardano l'ambiente e la salute devono essere considerate in modo attento perché la visione della Società da parte dell'Europa è basata sulla sostenibilità, sull'equità e sul benessere, e questi concetti dovranno essere i punti di riferimento per la nuova idea di Europa che la Presidenza Italiana potrebbe adottare e promuovere in nome degli altri stati membri.

2. Supportare la ricerca e il monitoraggio dei rischi ambientali per la salute. Il nuovo piano di azione ambientale per la UE, intitolato "Vivere bene, entro i limiti del nostro pianeta" guiderà le politiche ambientali fino al 2020. L'obiettivo prioritario n.3 "salvaguardare i cittadini dalle pressioni ambientali dai rischi per la salute e per il benessere" intende stimolare la ricerca negli anni futuri. Una rete internazionale **sulla sorveglianza ambientale sanitaria dei rischi ambientali, dovrebbe essere considerata come uno strumento essenziale** per questo programma, poiché consentirà di capire meglio queste complesse problematiche, ma anche e soprattutto di documentare le decisioni, migliorare la confrontabilità dei rischi tra i paesi ed infine di favorire la trasparenza e la fiducia tra istituzioni, enti privati e cittadini.

Approvato a Modena il 30 maggio, 2014

da *International Network on Public Health & Environment Tracking* (INPHET)

A nome di INPHET

Lina Balluz, Centers for Disease Control and Prevention, United States

Kees de Hoogh, Swiss Tropical and Public health Institute, Switzerland

Tony Fletcher, Public Health England, United Kingdom

Paolo Lauriola, ARPA Emilia-Romagna, Italy

Giovanni Leonardi, Public Health England, United Kingdom

Sylvia Medina, Institut de Veille Sanitaire, France

Lisbeth Knudsen, Department of Public Health, Denmark

Jan Semenza, European Centre for Disease Prevention and Control, Sweden

Brigit Staatsen, National Institute for Public Health and Environment (RIVM), The Netherlands

Tale documento è il frutto della discussione e del confronto di idee e proposte scambiate in occasione del Workshop di Modena del 14-15 Maggio 2014, ma anche di altri contributi che sono stati offerti precedentemente, particolare del Dott Roberto Bertollini (B) e Patrick Saunders (UK). Questo documento riflette le idee degli autori e non necessariamente quello delle loro organizzazioni di appartenenza.

Per ulteriori informazioni, consultare il sito
www.epiprev.it/inphet/home

3. Per esempio in Italia gli episodi di insediamenti industriali come Taranto e Savona; tali eventi e altri sono stati sperimentati anche in molti altri paesi

Plankthotrix rubescens: il caso di studio del lago di Vico

Abstract

Fin da quando l'umanità ha compreso l'assoluta importanza dell'acqua per la propria sopravvivenza e sviluppo ha cercato di proteggerne le caratteristiche di salubrità con una serie di norme igienico-sanitarie e in epoche più recenti anche con leggi promulgate con questa finalità.

In Italia, il Decreto legislativo 31/2001 è la legge di riferimento più importante in materia di tutela dell'acqua erogata ad uso umano.

L'articolo 4 afferma: "1. Le acque destinate al consumo umano devono essere salubri e pulite. 2. Al fine di cui al comma 1, le acque destinate al consumo umano: a) non devono contenere microrganismi e parassiti, né altre sostanze, in quantità o concentrazioni tali da rappresentare un potenziale pericolo per la salute umana".

(<http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/01031dl.htm>).

Il rispetto di questo Decreto è parte fondamentale e condizione minima e necessaria per la tutela della salute.

■ Inquinamento, eutrofizzazione e Cianobatteri: un problema sempre più rilevante

Il crescente fenomeno dell'eutrofizzazione - riduzione del quantitativo di ossigeno, aumento della clorofilla, dei nutrienti e della biomassa algale - nei corpi idrici utilizzati anche per l'approvvigionamento di acque erogate ad uso umano sta determinando situazioni di alterazioni degli ecosistemi acquatici che minacciano anche la salute delle persone.

Un elemento rappresentativo d'inquinamento e degrado delle acque superficiali è costituito non dalla presenza ma dalle fioriture massive del microorganismo *Plankthotrix rubescens*, detta

comunemente alga rossa per il tipico colore rossastro che esse determinano nelle acque interessate da questo fenomeno.

Questo microorganismo appartiene al phylum dei Cianobatteri, la sua presenza soprattutto nei laghi, nei bacini artificiali e nei fiumi a lento scorrimento ha origine naturale e svolge un ruolo fondamentale in quanto contribuisce alla fissazione dell'azoto atmosferico.

Solitamente sono gli uccelli acquatici che fanno da vettori trasportandone i filamenti da siti già colonizzati.

La sua enorme capacità di sviluppo è legata essenzialmente alla grande disponibilità di composti azotati e in misura minore a quella di fosfati (in particolare gli ortofosfati), composti che perlopiù arrivano nei corpi idrici per dilavamento da aree agricole circostanti trattate con fertilizzanti chimici, da scarichi fognari e altre fonti di inquinamento; anche la temperatura e la luce sono elementi che condizionano lo sviluppo algale.

La presenza di Cianobatteri tossici è stata segnalata nel Nord Europa, in Asia, Africa, Australia, nell'America del Nord, in quella del Sud, e dalla fine degli anni 70, in numero sempre più crescente, in molti invasi e laghi italiani, tra questi il lago di Albano, il lago di Nemi e quello di Vico nella Regione Lazio.

Il crescente inquinamento antropico delle matrici fondamentali per la vita ovvero l'acqua, l'aria e i suoli, in particolare con alterazione dei naturali livelli di azoto e fosforo, è parte determinante dei processi di eutrofizzazione che favoriscono e al tempo stesso sono alimentati dalle fioriture algali massive, durante le quali la loro densità cellulare può raggiungere milioni di cellule per litro e il cui risultato macroscopico è la colorazione di un rosso intenso delle acque coinvolte, mentre il risultato microscopico consiste nella produzione e rilascio di cianotossine-microcistine, sostanze

ANTONELLA LITTA

Medico di medicina generale, specialista in reumatologia, referente dell'Associazione italiana medici per l'ambiente (International Society of Doctors for the Environment - Italia)

Per corrispondenza:
isde.viterbo@gmail.com

tossiche e cancerogene per l'habitat acquatico e per la salute umana.

Attualmente si conoscono oltre novanta varianti di microcistine prodotte da un numero di specie appartenenti a non più di dieci generi cianobatterici e tutti i lavori scientifici concordano sulla necessità di approfondire studi e indagini per meglio comprendere le loro complesse e ancora in parte sconosciute dinamiche patologiche.

Queste microcistine sono prodotte e contenute all'interno delle cellule e vengono rilasciate all'esterno per fenomeni di senescenza e lisi cellulare (e questo può avvenire anche a seguito dei processi di clorazione per la potabilizzazione) contaminando così un'ampia gamma di organismi acquatici e le acque.

Il cianobatterio *Planktothrix rubescens* produce numerosi tipi di tossine - eptapeptidi ciclici a basso peso molecolare - dette microcistine a valenza epatotossica, gastroenterica e con possibile azione cancerogena.

In particolare una tossina, la microcistina LR, è stata la prima di cui si è documentata la capacità di determinare gravi patologie per la salute umana e danno alla flora e fauna.

Come riportato da una sempre più corposa letteratura scientifica le microcistine determinano danni istologici a carico del fegato, organo bersaglio principale, dei polmoni e dei reni, e fungono anche da promotori tumorali, ed è stata segnalata inoltre la loro azione come fattori di interferenza endocrina (endocrine disrupt) e genotossica.

Un ben studiato e confermato meccanismo d'azione con cui le microcistine esplicano la loro azione patologica e oncogena è quello mediato dalla attivazione della fosforilasi A e dalla inibizione delle fosfatasi proteiche tipi 1 (PP1) e tipo 2 (PP2).

Gli effetti della microcistina LR sulle persone e gli animali possono così essere riassunti:

- epatotossicosi acuta per ingestione diretta;
- polmoniti allergiche ed epatotossicosi se respirate, nel corso di attività ricreative e sportive in sistemi idrici contaminati da alghe in fase di fioritura;
- promozione di tumori, se ingerite in dosi sub-acute per diverso tempo (in particolare tumori epatici, gastrointestinali, epiteliali).

Questa stessa microcistina è classificata dall'Agenzia internazionale di ricerca sul cancro-IARC (International Agency Research on Cancer) come elemento cancerogeno di classe 2b e pertanto secondo il Principio di Precauzione l'unico livello veramente protettivo dovrebbe essere la sua totale assenza nelle acque e negli alimenti. Le persone possono essere esposte alle tossine attraverso l'ingestione di acqua ad uso potabile contaminata, tramite la balneazione, l'inalazione di aerosol durante attività ricreative in prossimità delle aree di fioritura dell'alga, con l'assunzione di alimenti trattati e realizzati con acque contaminate (la microcistina non è termolabile), durante i trattamenti di emodialisi.

La fauna ittica che vive nei bacini e negli invasi contaminati è anch'essa esposta alle tossine così come gli animali, nel caso vengano abbeverati con acque contaminate dalle microcistine, e le specie vegetali irrigate con le stesse.

La flora e la fauna contaminata da queste microcistine possono divenire così ulteriori vettori di esposizione per le persone in quanto entrano a far parte della catena alimentare.

■ Il caso del lago di Vico

Il lago di Vico in provincia di Viterbo per la sua bellezza e le particolari e pregiate caratteristiche del suo ecosistema è stato classificato come Sito d'importanza comunitaria - Sic - n. IT6010024 e Zona di protezione speciale - ZPS - n. IT6010057.

Proprio per proteggere questo delicato ecosistema nel 1982 veniva istituita la Riserva naturale regionale del lago di Vico (legge regionale del 28 settembre 1982 n. 47 e successiva legge regionale del 24 dicembre 2008 n. 24) che tra gli svariati compiti avrebbe dovuto anche "preservare l'equilibrio biologico del lago e l'effettiva potabilità delle sue acque" a tutela del diritto alla salute delle popolazioni che da questo lago attingono acqua ad uso umano.

Questa protezione non sembra essere stata adeguata e sufficiente come dimostrato dal fatto che il lago continua da anni ad essere affetto da un gravissimo processo di eutrofizzazione caratterizzato da una marcata riduzione del quantitativo di ossigeno nelle sue acque e in particolare da frequenti ed importanti fioriture proprio del cianobatterio *Planktothrix rubescens*; fioriture che solo di recente si sono un po' attenuate per la mitezza dei periodi invernali e per una altrettanto lieve riduzione del quantitativo di fosforo presente nei fertilizzanti utilizzati nelle vaste aree circostanti adibite in particolare alla agricoltura intensiva e chimica del nocciolo. Come già rappresentato in più circostanze e negli ultimi sette anni di documentazione e studio su questa vicenda dall'Associazione italiana medici per l'ambiente - Isde (International Society of Doctors for the Environment - Italia), continuano ad essere forti i motivi di preoccupazione per il rischio sanitario delle popolazioni che vivono nei due Comuni rivieraschi di Caprarola e di Ronciglione poiché i loro acquedotti sono riforniti in misura preponderante da acque captate proprio da questo lago.

Nei due Comuni viterbesi si susseguono da anni ordinanze di non potabilità delle acque che attestano il potenziale rischio per la salute dei cittadini che possono essere esposti, e ormai da lungo periodo, alle sostanze tossiche e cancerogene presenti in esse ovvero: attraverso il loro uso come bevande, preparazioni alimentari, per fini igienico-sanitari e con il consumo di fauna ittica proveniente dal lago e prodotti orto-frutticoli di colture irrigate con acque captate dal lago.

Dall'archivio di documentazione dell'Isde di Viterbo e dai risultati delle analisi eseguite nel corso del 2013

dall'ArpaLazio- sezione di Viterbo e dall'Istituto superiore di Sanità sulle acque erogate ad uso umano nei due Comuni si evince ancora l'inadeguatezza dei sistemi di potabilizzazione attualmente in uso nel garantire costantemente, completamente ed efficacemente acque che rispondano alle caratteristiche di potabilità e salubrità secondo quanto previsto dal già citato Decreto legislativo 31/2001.

Nel 2010, nel corso dei lavori di un tavolo tecnico ad hoc presso la sede della Provincia di Viterbo convocato sul tema "*Attività di contrasto al degrado della qualità delle acque del lago di Vico*", sono stati presentati inoltre dati allarmanti che hanno evidenziato anche la presenza di altre sostanze tossiche e cancerogene, di norma estranee alle acque del lago (mercurio, idrocarburi policiclici aromatici: IPA), e nei suoi sedimenti alte concentrazioni di Arsenico, Cadmio e Nichel, sulla cui presenza e provenienza sempre l'Isde di Viterbo ha più volte chiesto l'avvio di specifiche indagini.

La gravità della situazione di degrado e inquinamento del lago di Vico ha dato origine a indagini della magistratura, a numerosissime interrogazioni di deputati, senatori, europarlamentari e consiglieri regionali.

Il Commissario all'Ambiente dell'Unione Europea è stato costantemente informato del perdurare di questa situazione ed è intervenuto più volte richiamando al rispetto degli obblighi di legge in materia ambientale e sanitaria e delle norme comunitarie anche in vista degli obiettivi di qualità per le acque di superficie da raggiungere entro l'anno 2015 (<http://ec.europa.eu/environment/pubs/pdf/factsheets/wfd/it.pdf>).

L'Isde di Viterbo insieme al Coordinamento-Isde dell'Alto Lazio è intervenuta costantemente con appelli, segnalazioni ed esposti presso le competenti Istituzioni ed ha promosso convegni scientifici ed incontri di informazione ed ha inoltre elaborato una serie di interventi per avviare una bonifica e un vero risanamento dell'ecosistema del lago di Vico e per la tutela della salute delle popolazioni. Questi interventi, fatte salve le specifiche peculiarità di ogni area territoriale e corpo idrico affetto da questa problematica, possono essere di riferimento generale.

In sintesi:

- drastica riduzione dell'uso di fitofarmaci in tutta la conca del lago di Vico con progressiva riconversione al biologico di tutte le attuali forme di coltivazioni agricole;
- controllo e verifica di tutti gli scarichi fognari delle utenze private e pubbliche poste in prossimità del lago;
- verifica e contrasto della possibile azione di inquinamento esercitata da agenti contaminanti individuati nel sottosuolo del dismesso Magazzino Materiali di Difesa Nbc (nucleare, batteriologico, chimico)

di Ronciglione, ubicato anch'esso in prossimità delle sponde del lago e in attesa da anni di bonifica;

- controllo e repressione delle possibili attività illecite condotte all'interno e in prossimità della Riserva naturale;
- abbandono immediato della captazione di acqua dal lago di Vico e contestuale reperimento di fonti alternative di approvvigionamento idrico per i cittadini, le scuole, gli esercizi pubblici e le industrie alimentari di Caprarola e Ronciglione;
- ricerca immediata di fonti idriche definitive ed alternative a quelle lacustri (costruzione di nuovi pozzi e potenziamento della captazione da quelli già esistenti da dotare di dearsenificatori);
- immediata installazione di impianti pilota per lo studio di una potabilizzazione extralacustre veramente efficace delle acque in relazione alle loro criticità e ricerca di nuove falde di captazione;
- costante monitoraggio, almeno con frequenza mensile, di tutte le sostanze tossiche e cancerogene che possono contaminare le acque destinate a consumo umano, la fauna e la flora lacustre;
- biomonitoraggio per sostanze inquinanti della fauna lacustre, della flora lacustre e i prodotti ortofrutticoli coltivati nelle aree prossime al lago;
- informazione ampia e diffusa ai cittadini, negli studi medici, nelle scuole, negli ambulatori della Asl e presso l'ospedale di Ronciglione;
- inizio immediato di un monitoraggio di lungo periodo relativo allo stato di salute delle persone e in particolare dei bambini;
- screening gratuiti per le popolazioni esposte al cosiddetto "effetto cocktail" determinato dall'esposizione contemporanea a più cancerogeni e sostanze tossiche presenti nelle acque del lago, in particolare: arsenico, metalli pesanti, pesticidi e microcistine algali.

■ Conclusioni

Per ridurre ed ostacolare fenomeni di inquinamento e degrado come quelli del lago di Vico è necessario prima di tutto un profondo ripensamento in tutti i settori dell'economia.

La logica dominante di sfruttamento ed inquinamento delle risorse del pianeta, a servizio di una economia cieca e priva di etica, deve essere abbandonata e sconfitta attraverso il riconoscimento del primato e del rispetto di quella rete della vita che comprende la biosfera e tutte le specie viventi e di cui l'acqua salubre e pulita è un nodo di importanza cruciale e insostituibile.

Un ruolo di grande rilevanza spetta quindi anche al settore agricolo che deve essere tra i principali protagonisti nella difesa dei beni comuni: acqua, territorio, paesaggio,

salute e diritto al lavoro.

I millenari saperi della tradizione agricola devono tornare protagonisti assoluti anche attraverso una sempre maggiore estensione delle coltivazioni biologiche e biodinamiche e riducendo così, con convinzione e celerità, l'utilizzo di fertilizzanti e pesticidi di sintesi chimica dannosi per la salute e l'ambiente.

È l'acqua che ha permesso la vita sul pianeta Terra e che ancora permette la vita di tutte le specie. Essa deve essere salubre e non deve essere trasformata in una minaccia perché inquinata e contenente miscele di sostanze tossiche e cancerogene.

Essa è una risorsa non illimitata che va protetta con il risparmio e la razionalizzazione della sua distribuzione, con la salvaguardia e il risanamento degli ecosistemi e dei bacini idrici utilizzati per approvvigionamento di acque potabili, con il miglioramento del sistema degli acquedotti, del trattamento delle acque reflue e con il loro riciclo, e con concrete politiche di tutela e risanamento ambientale e una convinta lotta ad ogni forma di inquinamento.

È necessario inoltre che le vigenti leggi in materia di salubrità delle acque siano applicate con rigore e in senso sempre maggiormente cautelativo per una concreta protezione di salute e ambiente.

Per approfondire

- Bruno M., *Le alghe tossiche marine e d'acqua dolce: impatto sanitario e strategie di controllo*. Roma, Istituto Superiore di Sanità; (Rapporti ISTISAN 00/31).
- Bruno M., Mazza R., Capelli G., Teoli P., Di Corcia A., Messineo V., Melchiorre S., *Toxin Contamination of Surface and Subsurface Water Bodies Connected with Lake Vico's Watershed (Central Italy)*. In: Drinking Water: Contamination, Toxicity and Treatment. J.D.Romero and P. S. Molina Eds. Nova Science, New York, USA: Nova Publishers Inc. dec. 2008, pp. 1-100.
- Bruno M., Messineo V., Mattei D., Melchiorre S., *Dinamica di specie algali tossiche nei laghi di Albano e Nemi*. Roma, Istituto Superiore di Sanità; (Rapporti ISTISAN 04/32).
- Bruno M., Gallo P., Messineo V., Melchiorre S., *Health Risk Associated with Microcystin Presence in the Environment: the Case of an Italian Lake (Lake Vico, Central Italy)*. International Journal of Environmental Protection(IJEP) Vol. 2 No. 4 2012 PP. 34-41 www.ij-ep.org
- Burch M.D., *Effective doses, guidelines e regulations*. Adv Exp Med Biol. 2008; 619: 831-53.
- Capra F., Luisi P.L., *Vita e Natura una visione sistemica*. International Lectures on Nature and Human Ecology, Aboca Ed., 2014
- Chen T., Wang Q., Cui J., Yang W., Shi Q., Hua Z., Ji J., Shen P., *Induction of apoptosis in mouse liver by microcystin-LR: a combined transcriptomic, proteomic, and simulation strategy*. Mol cell proteomics.2005 jul; 4(7): 958-74.
- Dias E., Louro H., Pinto M., Santos T., Antunes S., Pereira P., Silva M.J., *Genotoxicity of Microcystin-LR In Vitro and In Vivo*. Experimental Models., Biomed Res Int. 2014; 2014: 949521.
- Donohue J., Orme-Zavaleta J., Burch M., Dietrich D., Hawkins B., Lloyd T., Munns W., Steevens J., Steffensen D., Stone D., Tango P., *Risk Assessment Workgroup report*. Adv Exp Med Biol. 2008; 619: 759-829.
- IARC. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans*. Volume 94 <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol94/mono94-7.pdf>

- Falconer I.R., Humpage A.R., *Health risk assessment of cyanobacterial (blue-green algal) toxins in drinking water*. Int J Environ Res Public Health. 2005 Apr; 2(1):43-50.
- Falconer I.R., *Health effects associated with controlled exposures to cyanobacterial toxins*. Adv Exp Med Biol. 2008;619:607-12.
- Fleming L.E., Rivero C., Burns J., Williams C., Bean J.A., Shea K.A., Stinn J., *Blue green algal (cyanobacterial) toxins, surface drinking water, and liver cancer in Florida*. Harmful Algae, Vol.1, N. 2, June 2002, pp. 157-168(12).
- Havens K.E., *Cyanobacteria blooms: effects on aquatic ecosystems*. Adv Exp Med Biol. 2008; 619:733-47.
- Isde sezione di Viterbo, *Archivio di documentazione sul lago di Vico*
- Lankoff A., Krzowski Ł., Głb J., et al., *DNA damage and repair in human peripheral blood lymphocytes following treatment with microcystin-LR*. Mutation Research. 2004;559 (1-2):131-142.
- Li X.B., Zhang X., Ju J., Li Y., Yin L., Pu Y., *Alterations in neurobehaviors and inflammation in hippocampus of rats induced by oral administration of microcystin-LR*. Environ Sci Pollut Res Int. 2014 Jun 18.
- Litta A., *Agricoltura responsabile e di qualità per la salubrità delle acque e per un ambiente sano a tutela della salute*. "Bioagricultura", n. 139 maggio/giugno 2013 pag.15-16
- Litta A., *Problematiche sanitarie derivanti dal degrado e dall'inquinamento delle acque destinate a consumo umano*. "Giornale Medico della Toscana" rivista medico-scientifica dell'Ordine dei medici e odontoiatri di Viterbo, n.3 /2012 pag. 6 - 12.
- Nascetti G., Dipartimento di Scienze Ecologiche e Biologiche Università della Tuscia, *"Stato ecologico del Lago di Vico"*, seminario del 21 maggio 2013, Aula Magna del Rettorato S. Maria in Gradi, Viterbo.
- Nishiwaki-Matsushima R., Ohta T., Nishiwaki S., et al. *Liver tumor promotion by the cyanobacterial cyclic peptide toxin microcystin-LR*, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 1992;118(6):420-424.
- NCEA-C-1765. Nov.2006. *Toxicological Reviews of Cyanobacterial Toxins: Microcystins LR, RR, YR and LA*.
- Ohta T., Sueoka E., Iida N., Komori A., Sugauma M., Nishiwaki R., Tatematsu M., Kim S.J., Carmichael W.W., Fujiki H., *Nodularin, a potent inhibitor of protein phosphatases 1 and 2A, is a new environmental carcinogen in male F344 rat liver*. Cancer Res. 1994 Dec 15; 54(24): 6402-6.
- Paerl H., *Nutrient and other environmental controls of harmful cyanobacterial blooms along the freshwater-marine continuum*. Adv Exp Med Biol. 2008;619:217-37.
- Rogers E.D., Henry T.B., Twiner M.J., Gouffon J.S., McPherson J.T., Boyer G.L., Saylor G.S., Wilhelm S.W., *Global gene expression profiling in larval zebrafish exposed to microcystin-LR and microcystin reveals endocrine disrupting effects of Cyanobacteria*. Environ Sci Technol. 2011 Mar 1; 45(5):1962-9.
- Romero-Oliva C.S., Contardo-Jara V., Block T., Pflugmacher S., *Accumulation of microcystin congeners in different aquatic plants and crops--a case study from lake Amatitlán, Guatemala*. Ecotoxicol Environ Saf. 2014 Apr; 102:121-8.
- Van Apeldoorn M.E., Van Egmond H.P., Speijers G.J., Bakker G.J., *Toxins of cyanobacteria*. Mol Nutr Food Res. 2007 Jan 51 (1):7-60
- Volterra L., *Alghe e acque potabili*. Biologia ambientale n.3 /1997
- Welker M., Von Döhren H., *Cyanobacterial peptides - nature's own combinatorial biosynthesis*. FEMS Microbiol Rev. 2006 Jul; 30(4): 530-63.
- Žegura B., Štraser A., Filipič M., *Genotoxicity and potential carcinogenicity of cyanobacterial toxins - a review*. Mutation Research. 2011; 727: 16-41.
- Zhou L., Yu H., Chen K., *Relationship between microcystin in drinking water and colorectal cancer*. Biomed Environ Sci. 2002 Jun; 15(2): 166-71.

Cambiamenti climatici, profughi ambientali e salute: verso quale futuro?

Abstract

Il fenomeno migratorio, come noto, rappresenta un elemento di fondamentale riflessione nella ridefinizione degli assetti delle strutture sociali e delle agende nelle strategie di policy nei diversi paesi. Tali questioni hanno posto l'attenzione prevalentemente verso le problematiche legate ai migranti cosiddetti 'economici' e alle migrazioni forzate a causa dei numerosi conflitti bellici. Tra le emergenze umanitarie esiste un'altra realtà che si affaccia sul panorama globale ed è quella relativa ai profughi ambientali o 'eco-migranti'. L'impegno comune delle comunità internazionali dev'essere rivolto, per i paesi maggiormente a rischio, alla tutela dell'ambiente e della salute, al rafforzamento dei sistemi sanitari, alla lotta relativa alle disuguaglianze sanitarie e alla povertà, last but not least, all'innalzamento dei determinanti di salute.

Parole chiave: Migrazioni, Salute, Innovazione Tecnologica, Sistemi Sanitari, Povertà,

■ Introduzione

Il profondo mutamento delle società del XXI sec. è identificabile con il dinamismo dovuto al processo di industrializzazione che ha interessato le società a tutti i livelli fino ad essere giunto, in epoca contemporanea, all'era attuale della digital society. Ne discende un quadro particolarmente complesso e articolato che coinvolge, inevitabilmente, non solo i processi economici e politici, ma anche e soprattutto quelli umani e sociali. L'oggetto della nostra riflessione è pertanto rivolto esclusivamente ai processi migratori che assumono un ruolo privilegiato nell'analisi dello scenario post-moderno. Nella società dell'era digitale le migrazioni rappresentano una grande sfida nell'interpretazione degli sviluppi delle società future, soprattutto alla luce di un fenomeno che non può essere interpretato prendendo a scabolate i processi storici. Tra le cause da considerare quindi, nella modifica del-

la struttura del fenomeno sociale delle migrazioni, annoveriamo quelle dovute agli effetti che le variazioni del clima avranno sulla mobilità delle persone e sulla loro salute. Le migrazioni future non coinvolgeranno probabilmente singoli Stati o frontiere delineate dall'uomo, ma vedranno coinvolte intere aree del pianeta a seguito dei mutamenti prodotti dai cambiamenti atmosferici. Eventi che porterebbero a ridurre drasticamente la possibilità di risorse disponibili, generando così l'aumento dei conflitti per le risorse stesse e un incremento delle patologie. Fondamentale è individuare delle strategie di contrasto al cambiamento climatico, innalzare la tutela della salute, aumentare le risorse a disposizione delle popolazioni.

Lo scenario storico - e fluttuante - del secolo scorso, legato alla mobilità umana, è stato rivolto a fronteggiare l'emergenza emigrazione prima, ed immigrazione poi; solo in epoca recente si è posta l'attenzione sull'analisi dei flussi migratori e sulle strategie di policy da attuare, al fine di creare funzionali politiche di accoglienza e adeguati strumenti legislativi. L'attuale panorama internazionale richiama l'attenzione, altresì, sui gravi rischi a cui è esposta la popolazione mondiale rispetto ai cambiamenti climatici. Secondo una stima del 2009 dell'Alto Commissariato per i Rifugiati (United Nations High Commissioner for Refugees U.N.H.C.R.) che mirava ad alertare gli organismi preposti, nel 2050 si potrebbe giungere ad avere tra i 50 e i 200 milioni di profughi ambientali (o migranti ambientali) nel mondo¹. Questi spostamenti, quale processo di adattamento dell'uomo a condizioni difficili, potrebbero esser causati da eventi estremi quali: effetto serra, avanzare della desertificazione, innalzamento del livello dei mari, catastrofi quali inondazioni, mancanza di acqua potabile e di risorse disponibili. Questi potrebbero coinvolgere quasi il 50% della popolazione mondiale in movimento dalle aree povere del mondo verso le aree urbane

ALESSANDRA SANNELLA

Ricercatrice, Docente di 'Sociologia e Politiche sociali', Università degli Studi di Cassino e del Lazio Meridionale

Per corrispondenza:
alessandra.sannella@unicas.it

e dei paesi a economia avanzata. «Non è facile definire in quale misura il cambiamento climatico sia singolarmente la causa della migrazione forzata. (...) mentre il legame c'è, il nesso di causalità sui singoli casi è più difficile da valutare (...) A differenza dei rifugiati politici, i "migranti climatici" non ricevono protezione legale e le agenzie Onu non hanno un chiaro compito per assisterli»². Il rischio è identificabile in un aumento progressivo della vulnerabilità dei gruppi umani, in un disequilibrio demografico di difficile gestione, ma soprattutto nell'insorgere di patologie dovute agli eventi meteorologici estremi e alle epidemie³. Questo quadro metterebbe in serio repentaglio sia la possibilità di raggiungere i traguardi del Millennium Development Goals⁴ nel contrasto alla povertà e nell'accesso all'acqua potabile e ai servizi sanitari; sia la possibilità di ridurre le disuguaglianze⁵, innalzare i determinanti della salute, contrastare le malattie derivanti dall'estrema povertà classificata dall'ICD-10 con il codice Z 59.5⁶. I cambiamenti climatici, infatti, hanno prodotto, e produrranno, rischi sanitari⁷ per la salute delle popolazioni sia diretti che indiretti. Sull'evidenza degli effetti diretti, l'ampia letteratura in materia, ha reso noti i gravi danni che vengono provocati dal peggioramento delle condizioni di vita e l'aggravamento delle emergenze sanitarie. Per quanto concerne gli effetti indiretti invece, provocati dal global warming, possiamo individuare l'innalzamento della vulnerabilità delle popolazioni colpite, l'alta incidenza di malattie provocate dai disastri ambientali, i focolai di malattie infettive, dermatologiche, malattie non trasmissibili, a cui si aggiunge l'invecchiamento della popolazione ecc. Nel Rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Salute dal titolo Atlas of Health and climate del 2012⁸, -che è diviso in tre parti, malattie infettive, emergenze e sfide ambientali- inoltre, si mette in evidenza quanto le condizioni climatiche possano influenzare le malattie e le patologie trasmesse dagli insetti (malaria o dengue) e lumache (es. lumaca-borne in una parte della Cina). In particolare modo, l'Atlante, frutto dell'analisi sulla letteratura in materia, «evidenzia l'obiettivo di fornire una panoramica che permetta ai decisori politici dei vari Paesi, di pianificare le attività di prevenzione verso sei microrganismi: Campylobacter, Cryptosporidium, Listeria, Norovirus, Salmonella e Vibrio non colerico»⁹. Il 12 e 13 marzo 2014 a Sanremo si è tenuta una consultazione in tema di disastri e cambiamenti climatici con il fine di produrre delle buone pratiche per il futuro. L'incontro ha dato luogo al documento Planned relocations, disaster and climate change: consolidating good practices and preparing for the future¹⁰ che raccoglie, nelle intenzioni degli organizzatori, la possibilità di identificare i gap esistenti nella conoscenza del fenomeno.

■ Le azioni da intraprendere

Il 'silenzioso' danno provocato sulle persone dai cambiamenti climatici condurrà all'insorgere di un peggioramento nello stato di salute delle popolazioni¹¹. L'attenzione dev'essere posta senza indugi all'ambiente come bene pubblico, ripartendo dalle azioni sociali per la tutela della salute, orientando le nuove generazioni verso il

rispetto dell'ambiente, rafforzando i sistemi sanitari, innalzando l'innovazione tecnologica dei paesi a maggior rischio ambientale, riconoscendo la figura del rifugiato ambientale (contemplato nel proprio ordinamento normativo solo dalla Finlandia e dalla Svezia). Le azioni da intraprendere, quindi, sono indubbiamente molte, sia a livello di costruzione di adeguate policy sul piano internazionale che dell'azione sociale. «C'è la necessità di riorientare queste politiche alla luce delle nuove conoscenze sulle cause sociali delle disuguaglianze nella salute e dei cambiamenti climatici. E ci sarà un effetto sinergico nel porre nella stessa agenda queste tre grandi battaglie a favore del genere umano: conseguire l'equità nella salute globale, eradicare la povertà, stabilizzare il clima»¹². Il problema è dunque, come esortava Edgar Morin, quello di «ricondere la scienza e la tecnologia a finalità compatibili con l'ambiente e alla necessaria redistribuzione della ricchezza sia a livello locale che globale»¹³. Una dimensione così immaginata, porterebbe a innalzare i determinanti della salute delle popolazioni tenendo fede al principio che « (...) i sentimenti sociali più intensi sono quelli che vincolano l'individuo alla società: è essa stessa il suo vero fine. (...) Con il loro svilupparsi in volume ed intensità le società diventano più complesse, il lavoro si suddivide, le differenze individuali si moltiplicano e vediamo approssimarsi il momento in cui non vi sarà più niente in comune tra i membri di uno stesso gruppo umano se non il fatto di essere tutti uomini»¹⁴.

Bibliografia e sitografia

1. <http://www.unhcr.org/4a1e51eb0.html>
2. Caserini S. (2014), "Migrazioni forzate" in La nuova ecologia, Dossier "Profughi sul Pianeta" Febbraio 2014. Cfr., Caserini S. (2013), Aria Pulita, Mondadori, Milano.
3. <http://www.unhcr.org/4a1e4f0e2.html>. Per un maggior approfondimento sul tema, si veda in tal proposito anche il Protocollo di Kyoto, Convenzione quadro delle Nazioni Unite sui cambiamenti climatici volti a combattere il riscaldamento globale www.kyoto-protocol.com. Rappresenta uno dei più importanti accordi internazionali per la lotta ai cambiamenti climatici. Adottato nel dicembre del 1997 è entrato in vigore solo nel 2005. Nel 2009 avevano ratificato il Protocollo 187 Paesi.
4. <http://www.un.org/millenniumgoals/>
5. Cfr., Giarelli G. (2009), "Modelli esplicativi delle disuguaglianze di salute: una riflessione sociologica", in Costa G., Cislighi C., Caranci N. (2009), Le disuguaglianze sociali di salute, in 'Salute e società', Anno VIII - n.1/2009, Franco Angeli, Milano, pp.24-25.
6. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/Z59.5>
7. Cfr. WHO, 2009, Global health risks: mortality and burden of disease attributable to select major risks, Geneva. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf
8. <http://www.who.int/globalchange/publications/atlas/report/en/>
9. <http://www.epicentro.iss.it/temi/ambiente/AtlanteOms2012.asp>
10. <http://www.unhcr.org/53c4d6f99.pdf>
11. Cfr., Sannella A., (2011), "Migrazioni", in Cipolla C. (a cura di), I concetti fondamentali del sapere sociologico, FrancoAngeli, Milano, pp.219-229; Cfr., Geraci S. La dimensione regionale: prossimità o discriminazioni? Atti del XIII Congresso Nazionale SIMM, Agrigento, 14-17 maggio 2014
12. Vecchi B., "Sinistra errante", in Il Manifesto, 22 febbraio 2011, p.11.
13. Romizi R. (2009), "Cambiamenti climatici e salute" in Salute Internazionale, disponibile on line <http://www.saluteinternazionale.info/2009/09/cambiamenti-climatici-e-salute/>
14. Durkheim E. (1969-1998), Il Suicidio, UTET, Torino, pp. 400-401, [ed. or. (1897), Le suicide, Paris].

Il principio di sostituzione per gli interferenti endocrini: il progetto europeo LIFE-EDESIA

Riassunto

Diversi composti chimici di sintesi, quali plasticizzanti (ftalati e bisfenoli) e conservanti (parabeni), sono molecole utili e dalle molteplici applicazioni industriali (dagli strumenti medici ai prodotti per l'igiene e la cura personale al food packaging); nel contempo creano preoccupazione per la salute sia in quanto Interferenti Endocrini (IE) sia per la loro diffusa esposizione. Il regolamento europeo REACH considera queste sostanze chimiche come "altamente preoccupanti" auspicandone la sostituzione con molecole 'equivalenti' per le quali solidi dati scientifici mostrino un potenziale di interferenza endocrina assente o, almeno, minore. Il progetto europeo LIFE-EDESIA ("Endocrine disruptors *in silico/in vitro* - Evaluation and Substitution for Industrial Applications"; <http://www.iss.it/life>), utilizza un sistema integrato di tossicologia *in silico/in vitro* per tutelare la salute dei cittadini e della generazione futura individuando sostanze chimiche che possano sostituire ftalati, bisfenoli e parabeni, nelle varie applicazioni con migliori caratteristiche di sicurezza.

Parole chiave: Regolamento REACH, LIFE-EDESIA, interferenti endocrini, ftalati, bisfenoli, parabeni

Introduzione

Il principale regolamento europeo sulla chimica attualmente in vigore nei paesi dell'Unione Europea (UE) è il Regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 18 dicembre 2006 concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche, in inglese *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals* - REACH (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:396>

:0001:0849:IT:PDF)¹⁻³.

Allo scopo di realizzare gli aspetti tecnici, scientifici e amministrativi del regolamento e di assicurarne la coerenza, il Regolamento REACH ha istituito l'Agenzia Europea per le Sostanze Chimiche (in inglese *European Chemicals Agency* - ECHA; www.echa.eu)¹.

Il Regolamento REACH ha lo scopo principale di migliorare la conoscenza dei pericoli e dei rischi derivanti da sostanze chimiche già esistenti (introdotte sul mercato prima del settembre 1981) e nuove (dopo il settembre 1981) in modo da assicurare, attraverso la gestione di tali rischi, un elevato livello di protezione della salute umana e dell'ambiente; al contempo il Regolamento ha anche l'obiettivo di tutelare e rafforzare la competitività e le capacità innovative dell'industria chimica europea.

Rispetto alla legislazione precedente, una novità fondamentale del Regolamento REACH è l'inversione dell'onere della prova riassunta nell'assioma *no data, no market*, ossia in assenza di informazioni sulla sicurezza mediante un adeguato dossier tossicologico non è possibile commercializzare una sostanza chimica. L'industria chimica, quindi, ha la responsabilità di presentare le informazioni sulla tossicità/dannosità delle sostanze chimiche e dei prodotti che produce e/o commercializza, in primo luogo sulla base di test standard *in vitro* e *in vivo* in accordo con le linee guida internazionali aggiornate (ad es., tossicità per esposizioni ripetute, cancerogenesi, genotossicità, tossicità riproduttiva, etc.). L'ECHA, con la rete di esperti degli Stati Membri, valuta i risultati di tali test; le informazioni tossicologiche (compresi anche eventuali dati sull'essere umano per sostanze chimiche già in uso) e quelle sulla esposizione (volume di produzione, persistenza e dispersione ambientale, capacità di bioaccumulo, etc.) comporranno la valu-

**STEFANO LORENZETTI
ALBERTO MANTOVANI**

Istituto Superiore di Sanità (ISS), Dipartimento Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Reparto di Tossicologia Alimentare e Veterinaria, Roma

Per corrispondenza:
stefano.lorenzetti@iss.it
alberto.mantovani@iss.it
life.edesia@iss.it

tazione del rischio per i diversi usi proposti; particolare rilievo verrà dato infine ad alcuni scenari, ad esempio, ove vi è una possibile esposizione attraverso la contaminazione degli alimenti della popolazione generale e/o di gruppi vulnerabili come i bambini.

■ Rischi per la salute: gli Interferenti Endocrini

La regolamentazione delle sostanze chimiche ha un rilevante impatto sia sulla sicurezza ambientale che su quella alimentare, poiché attraverso l'eventuale contaminazione di aria, acqua, suolo e delle catene agroalimentari si possono avere importanti ricadute sulla salute umana. Il Regolamento REACH considera come "sostanze particolarmente preoccupanti" (*Substances of Very High Concern/SVHC*) (REACH, Articolo 57), quelle con effetti cancerogeni, mutageni e tossiche per la riproduzione (*Carcinogenic, Mutagenic or toxic for Reproduction/CMR*)¹. Risulta, pertanto, evidente la criticità della tutela della generazione futura: le varie fasi dello sviluppo, dalla prima embriogenesi alla pubertà, vanno considerate come particolarmente vulnerabili e con serie conseguenze a lungo termine anche nella vita adulta. In questo contesto, gli Interferenti Endocrini (IE, per un'informazione dettagliata v. il sito dedicato dell'Istituto Superiore di Sanità, <http://www.iss.it/inte>) hanno acquisito nel tempo una posizione di rilievo poiché la loro attività biologica è associata a molteplici effetti avversi sulla salute degli organismi viventi e della loro progenie mediante l'alterazione del loro sistema endocrino. Infatti, gli IE vengono considerati dal Regolamento REACH come sostanze che causano una "preoccupazione equivalente" ai classici CMR^{1,4}.

La complessità dell'azione degli IE è dovuta principalmente:

- alla molteplicità delle strutture chimiche e dei modi e meccanismi di azione da cui consegue la possibilità di indurre uno spettro di effetti avversi la cui conoscenza è tuttora incompleta^{2,5};
- alla loro diffusa esposizione, la cui sorveglianza è resa maggiormente complessa dalla capacità di persistenza e bioaccumulo di diversi gruppi di IE (ad. es. policlorobifenili, ritardanti di fiamma bromurati, composti perfluorati), nonché alla possibilità di una esposizione combinata attraverso la dieta e l'ambiente a diversi IE con effetti additivi e/o sinergici^{2,6,7};
- alla difficoltà di valutare correttamente il rischio per gli effetti a lungo termine in seguito ad esposizioni precoci (*in utero* o durante le fasi dello sviluppo) sui tessuti endocrino-dipendenti e di conseguenza sulle patologie cronico-degenerative su base endocrina quali quelle metaboliche, del sistema riproduttivo e del sistema nervoso nonché sulla maggiore suscettibilità agli eventi tumorali e alle disfunzioni del sistema immunitario^{7,8};
- alla vulnerabilità a specifici IE a seconda del genere di appartenenza, della fase del ciclo vitale di espo-

sizione, delle abitudini alimentari e più in generale degli stili di vita^{2,5-8}.

Recentemente, considerando le malattie umane nelle quali gli IE hanno un ruolo dimostrato da molteplici studi sperimentali e/o epidemiologici, la *Health and Environment Alliance* (HEAL) ha calcolato che in Europa si potrebbero risparmiare decine di miliardi di euro per anno se le legislazioni comunitarie e nazionali promuovessero la prevenzione dell'esposizione agli IE associati a patologie quali i disordini riproduttivi femminili e maschili legati al rischio di infertilità, alle anomalie congenite del sistema riproduttivo (ad es., ipospadia e criptorchidismo), ai tumori della prostata, della mammella e dei testicoli, ai disturbi dello sviluppo neuro-comportamentale e cognitivo (tra cui anche forme di autismo) e - *last but not least* - ai disordini metabolici come l'obesità e il diabete di tipo II³⁻⁷. Tale approccio però tiene conto principalmente di alcuni gruppi di IE molto studiati come alcune categorie di pesticidi o gli ftalati, o anche di singole sostanze come il bisfenolo A (BPA), mentre per molte altre sostanze chimiche i dati tossicologici sono limitati e l'Unione Europea attualmente tenta di promuovere un'efficiente strategia *in silico/in vitro* per identificare eventuali IE finora non caratterizzati sperimentalmente¹⁻².

Un altro aspetto critico per l'applicabilità del "principio di sostituzione" (vedi paragrafo successivo) è l'indubbia utilità da un punto di vista produttivo di alcuni IE come i già citati ftalati e BPA, che si usano come additivi nelle plastiche, compresi molti materiali a contatto con gli alimenti, o come diversi pesticidi che hanno effetti endocrini (per es., triazoli e dicarbossimidi) ma che svolgono un ruolo molto importante per la difesa delle coltivazioni. In questi casi, più che il divieto di utilizzo potrebbe essere appropriata la sostituzione con sostanze chimiche equivalenti con un migliore profilo tossicologico. Il rischio è che in nome del principio di precauzione si sostituiscano sostanze con un profilo tossicologico "allarmante" con sostanze non adeguatamente studiate che potrebbero creare a *posteriori* problemi di sicurezza ugualmente preoccupanti⁹.

■ Il principio di sostituzione: dal Regolamento REACH al progetto LIFE-EDESIA

Il Regolamento REACH, sostiene l'obbligo di sostituzione dei composti pericolosi con alternative più sicure quando disponibili (il "principio di sostituzione"), un requisito essenziale per evitare di continuare ad accumulare sostanze chimiche dannose nel corpo umano e nell'ambiente^{1,9}.

Il "principio di sostituzione" infatti è chiaramente enunciato nel preambolo del Regolamento REACH: "*Uno dei principali obiettivi del nuovo sistema che sarà istituito dal presente regolamento è quello di incoraggiare e, in taluni casi, di garantire la sostituzione a termine delle sostanze che destano maggiori preoccupazioni con sostanze o tecnologie meno pericolose, quando esistono alternative economicamente e tecnicamente idonee*".

Per quanto riguarda i rischi per la salute, le sostanze chimiche che destano maggiori preoccupazioni sono, come già accennato, quelle identificate sulla base degli effetti, come quelle già citate “cancerogene, mutagene e tossiche per la riproduzione”/CMR (vedi il cosiddetto Regolamento CLP (CE) n. 1272/2008 sulla classificazione, l'etichettatura e l'imballaggio delle sostanze e delle miscele pericolose). A queste si aggiungono le “altamente preoccupanti”/SVHC, identificate come tali soprattutto per le caratteristiche di esposizione degli ecosistemi e della popolazione umana, cioè le sostanze “persistenti, bioaccumulabili e tossiche” (*Persistent, Bioaccumulative and Toxic/PBT*) o “molto persistenti e molto bioaccumulabili” (*very Persistent and very Bioaccumulative/vPvB*). Infine, si contempla un terzo gruppo di sostanze chimiche, in primis gli IE, “di un livello di preoccupazione equivalente a quelle sopra descritte” che vengono individuate, caso per caso, da prove scientifiche come causa di probabili effetti gravi per la salute umana o per l'ambiente^{1,2}.

E proprio tre classi di IE largamente usati in prodotti di consumo, come i plasticizzanti ftalati e bisfenoli e i conservanti parabenici, sono il focus del progetto europeo LIFE-EDESIA, acronimo di *Endocrine Disruptors in silico/in vitro - Evaluation and Substitution for Industrial Applications* (LIFE12 ENV/IT/000633, 2013-2016), coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità con la collaborazione dell'IRCCS “Mario Negri” e dell'Università di Napoli.

LIFE-EDESIA ha come obiettivi principali di:

- applicare “il principio di sostituzione” a IE, quali ftalati, bisfenoli e parabenici, specificamente considerati nell'ambito del Programma REACH come sostanze chimiche che presentano un livello di preoccupazione equivalente alle SVHC sulla base di: i) possibili rischi per la salute umana associati agli effetti endocrini, ii) alti volumi di produzione, iii) uso diffuso e iv) esposizione potenziale della popolazione generale, attraverso alimenti e prodotti di consumo;
- dimostrare l'applicabilità di un'innovativa ed efficiente (in termini di costi e tempi) strategia integrata *in silico/in vitro* per la sostituzione di IE con sostanze chimiche che presentano analoghe caratteristiche tecnologiche e minori pericoli per la salute, promuovendo così le basi scientifiche del “principio di sostituzione” in accordo con i requisiti del REACH;
- dimostrare l'applicabilità della strategia di LIFE-EDESIA anche ad altre applicazioni industriali collegate al regolamento REACH e in generale alla legislazione europea sulle sostanze chimiche.

■ LIFE-EDESIA: programma delle attività e risultati scientifici previsti

Il programma delle attività, suddiviso in Actions, del progetto LIFE-EDESIA è consultabile sul web del progetto stesso (www.iss.it/life). In sintesi, il progetto prevede l'applicazione di metodi *in silico*¹⁰ per creare una *candidate list* di potenziali sostanze chimiche (già esistenti o da sintetizzare *ex novo*) sostitutive degli IE oggetto di studio (ftalati, bisfenoli e parabenici) e di valutarne le loro

proprietà chimico-fisiche nonché di simulare l'interazione tra i ligandi (gli IE oggetto di studio) ed un pannello di recettori nucleari bersaglio degli IE di interesse⁵.

Ottenuto questo iniziale profilo tossicologico *in silico*, LIFE-EDESIA prevede di applicare una *in vitro Integrated Testing Strategy* mediante l'uso di una serie di linee cellulari rappresentative di tessuti umani bersaglio degli IE. In tali linee cellulari - di epitelio umano della prostata^{3,11,12}, di trofoblasto umano¹³ e di epatocita fetale umano¹⁴ - saranno valutati gli effetti tossicologici endocrino-simili sia delle sostanze da sostituire (ftalati, bisfenoli e parabenici di riferimento) che quelle potenzialmente sostitutive (selezionate *in silico dalla candidate list*) mediante: i) l'analisi dell'espressione genica dei recettori nucleari (qPCR) e ii) l'esecuzione di test cellulari (*cell-based bioassays*, ELISA e DELFIA) che caratterizzino l'effetto sulla funzionalità cellulare in modo da effettuare il cosiddetto *phenotypic anchoring*, ossia l'associazione tra marcatori molecolari e marcatori funzionali di uso corrente nella pratica clinica come, nel nostro caso, la secrezione della PSA per l'epitelio della prostata, la secrezione di β hCG per il trofoblasto, e la secrezione di AFP e l'accumulo di lipidi per l'epatocita.

I dati molecolari e funzionali ottenuti saranno, infine, confrontati con i dati dei test attualmente in corso di validazione secondo le linee guida della Organization for Economic Co-operation and Development/OECD sulla valutazione tossicologica *in vitro* delle sostanze chimiche (AR-, ER- e PPAR-*transactivation assays*).

In estrema sintesi, il fulcro dell'approccio integrato *in silico-in vitro* del progetto LIFE-EDESIA, descritto nelle *Implementing Actions*, è quello di accogliere nella sua totalità la raccomandazione che i tre principali regolamenti comunitari vigenti in materia di sostanze chimiche - oltre al già citato REACH (2006/1907/CE), quelli sui biocidi (PPP, 2009/1107/CE) e sui prodotti cosmetici (2009/1223/CE) - le quali vivamente raccomandano l'uso di metodi alternativi alla sperimentazione animale come approccio prioritario per lo screening e l'identificazione di *Endocrine Active Substances/EAS* (sostanze in grado di modulare l'attività endocrina) che abbiano caratteristiche di interferenza endocrina, cioè che siano in grado, attraverso la modulazione endocrina, di causare effetti avversi per la salute^{2,15}. La distinzione fra EAS e IE è sottile, ma importante: ad esempio, un IE, per essere tale, non si limita a legarsi ad un recettore nucleare per un dato ormone (ad es., il recettore androgeno), ma attraverso tale legame attiva eventi molecolari e cellulari che portano ad un'alterazione patologica².

I risultati scientifici previsti nella presentazione del programma di attività del progetto LIFE-EDESIA sono sia di tipo scientifico che divulgativo e sono riassunti nella lista dei *deliverables* e *milestones* consultabili sul sito web del progetto stesso (www.iss.it/life). In particolare ci si prefigge di ottenere:

- la messa a punto di un sistema integrato *in silico/in vitro* per la valutazione comparata dell'attività di interferenza endocrina e l'identificazione di sostanze

chimiche sostitutive per IE prioritari in accordo al regolamento REACH;

- l'identificazione di circa 15 potenziali sostanze chimiche sostitutive (da 3 a 5 per ogni classe chimica considerate) di parabeni, bisfenoli e ftalati, selezionate sulla base del sistema messo a punto da LIFE-EDESIA e la valutazione del possibile impatto sulla sicurezza dei prodotti negli specifici settori considerati (materiali a contatto con gli alimenti, cosmetici, plastiche utilizzate nei dispositivi medici);
- lo sviluppo delle basi scientifiche del principio di sostituzione nell'ambito del REACH: i risultati di LIFE-EDESIA e le attività di disseminazione permetteranno di valutare le possibili applicazioni della strategia anche ad altri ambiti;
- la divulgazione tramite il sito web e la pagina facebook del progetto, in cui vengono pubblicate anche le *newsletters* del progetto.

■ Conclusioni

È innegabile che lo sviluppo del "principio di sostituzione" sia un modello paradigmatico della complessità delle questioni che si pongono a chi (ricercatore o *decision maker*) si occupa di sicurezza dei prodotti chimici. Accanto al valore prioritario della tutela della salute è infatti necessario affrontare problemi di ordine legale e socio-economico, quali la tutela di attività produttive (e del tessuto sociale che da queste dipendono) e la coerenza e continuità fra le azioni in campo regolamentatorio.

La missione dei *Risk Assessor* è quella di utilizzare le conoscenze scientifiche per raccomandare in modo chiaro e trasparente ai *policy maker* obiettivi e priorità per proteggere la salute dei cittadini, delle generazioni a venire e delle componenti del loro ambiente di vita (alimenti, prodotti di consumo, materiali di abitazione, etc.).

La ricerca sperimentale ha il compito - scientifico ed etico - di fornire le strategie ed i dati scientifici affinché una sostanza chimica "preoccupante", ma che ha una motivata utilità, venga sostituita con un'altra (o altre), la cui maggiore sicurezza per il cittadino sia sostenuta da una solida base scientifica. Questo approccio è *la condicio sine qua non* per un'affidabile ed efficace prevenzione e riduzione dei rischi tossicologici.

Bibliografia

1. Williams ES, Panko J, Paustenbach DJ. The European Union's REACH regulation: a review of its history and requirements. *Crit Rev Toxicol*. 2009; 39:553-75.
2. Rovida C, De Angelis I, Lorenzetti S. Alternative in vitro methods to characterize the role of Endocrine Active Substances (EASs) in hormone-targeted tissues. *ALTEX* 2013; 30:253-5.
3. Lorenzetti S, Altieri I, Arabi S, Balduzzi D, Bechi N, Cordelli E, Galli C, Ietta F, Modina SC, Narciso L, Pacchierotti F, Villani P, Galli A, Lazzari G, Luciano AM, Paulesu L, Spanò M, Mantovani A. Innovative non-animal testing strategies for reproductive toxicology: the contribution of Italian partners within the EU project ReProTect. *Annals Ist Super Sanità* 2011; 47:429-44.
4. Lorenzetti S, Mantovani A. 2014. Reproductive and Developmental Toxicity Testing: issues for 3Rs implementation. In: *Reducing, Refining, and Replacing the Use of Animals in Toxicity Testing* (Chapter 12, pp. 330-347), edited by Dave G Allen and Michael D Waters, RSC Publishing, Cambridge (UK); DOI:10.1039/9781849737920-00330.
5. Lorenzetti S, Narciso L. 2012. Nuclear receptors: connecting human health to the environment. In: *Computational approaches to nuclear receptors* (Chapter 1, pp. 1-22), edited by Pietro Cozzini and Glen E. Kellogg, Drug Discovery series of Royal Society of Chemistry, RSC Publishing, Cambridge (UK); DOI:10.1039/9781849735353-00001.
6. Latini G, Knipp G, Mantovani A, Marcovecchio ML, Chiarelli F, Söder O. Endocrine disruptors and human health. *Mini Rev Med Chem*. 2010; 10:846-55.
7. Martinez-Arguelles DB, Campioli E, Culty M, Zirkin BR, Papadopoulos V. Fetal origin of endocrine dysfunction in the adult: the phthalate model. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013; 137:5-17.
8. Maranghi F, Mantovani A. Targeted toxicological testing to investigate the role of endocrine disruptors in puberty disorders. *Reprod Toxicol*. 2012; 33:290-6.
9. Løkke S. The precautionary principle and chemicals regulation: past achievements and future possibilities. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2006; 13:342-9.
10. Benfenati E, Diaz RG, Cassano A, Pardoe S, Gini G, Mays C, Knauf R, Benighaus L. The acceptance of in silico models for REACH: Requirements, barriers, and perspectives. *Chem Cent J*. 2011; 5:58.
11. Lorenzetti S, Marcocchia D, Narciso L, Mantovani A. Cell viability and PSA secretion assays in LNCaP cells: a tiered in vitro approach to screen chemicals with a prostate-mediated effect on male reproduction within the ReProTect project. *Reprod Toxicol* 2010; 30:25-35.
12. Lorenzetti S, Narciso L, Marcocchia D, Altieri I. A novel in vitro toxicological approach to identify chemicals with a prostate-mediated effect on male reproduction. *JBR* 2012; 1:36-41.
13. Mørck TJ1, Sorda G, Bechi N, Rasmussen BS, Nielsen JB, Ietta F, Rytting E, Mathiesen L, Paulesu L, Knudsen LE. Placental transport and in vitro effects of Bisphenol A. *Reprod Toxicol*. 2010; 30:131-7.
14. Di Masi A, Viganotti M, Antocchia A, Magrelli A, Salvatore M, Azzalin G, Tosto F, Lorenzetti S, Maranghi F, Mantovani A, Macino G, Tanzarella C, Taruscio D. Characterization of HuH6, Hep3B, HepG2 and HLE liver cancer cell lines by WNT/β - catenin pathway, microRNA expression and protein expression profile. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2010; 56 Suppl:OL1299-317.
15. Taylor K, Stengel W, Casalegno C, Andrew D. Experiences of the REACH testing proposals system to reduce animal testing. *ALTEX* 2014; 31:107-28.

La sfida degli oncologi medici italiani per ridurre l'impatto ambientale della loro attività professionale

Abstract

Il CIPOMO (Collegio Italiano Primari di Oncologia Medica Ospedalieri) ha istituito il Gruppo di lavoro *Green Oncology*: da quest'ultimo è stato stilato il *Manifesto di Green Oncology* di CIPOMO. Si tratta del nuovo paradigma, della nuova cifra dell'Oncologia Medica italiana (ma anche quella internazionale è sulla stessa linea d'onda) che identifica l'impegno degli oncologi, a parità di risultati, alla appropriatezza, all'uso oculato delle risorse, alla tutela dell'ambiente e dell'ecosfera nel quotidiano espletamento delle proprie attività professionali. In quest'ottica si impone un nuovo rapporto con il paziente: non più un rapporto a due curante-curato, ma l'équipe medico-sanitaria che si rapporta con la persona assistita ed i suoi familiari in un contesto condiviso che si inserisce in modo sostenibile all'interno della biosfera.

■ Introduzione

La crisi del welfare costringe a scelte urgenti di appropriatezza e sobrietà. Sarebbe miope non accorgersi del fatto che è necessario un nuovo paradigma della medicina in cui le Medical Humanities abbiano un ruolo sullo stesso piano della "Medicina dell'alta tecnologia" e dove si affermi che, se il medico è l'esperto delle malattie, il paziente è esperto della "sua" malattia. Quindi è indispensabile prendere coscienza del fatto che "Una nuova medicina è possibile", mutuando un noto slogan. In questa nuova medicina al centro non è tanto il paziente, ma il rapporto tra curante e curato, la relazione tra medico e malato/cittadino; e questa comunicazione reciproca vuole essere una forma di assistenza senza accanimento né diagnostico né terapeutico.

Tra le diverse specialità della medicina l'Oncologia, in particolare l'Oncologia

Medica, è quella che in questo momento attraversa le difficoltà economiche maggiori. Green Oncology è il nuovo paradigma che si pone il problema della sostenibilità economica ma anche di quella ambientale.

La necessità di un passaggio dal modello biomedico a quello biopsicosociale ed ecologico presuppone conoscenze tecniche in campo ambientale (impronta ecologica, resilienza, ecc.), condivisione di valori etici (responsabilità, ecc.), capacità relazionali con i pazienti, i cittadini e le associazioni di pazienti.

Si tratta a nostro avviso di concetti importanti, per cui li analizzeremo in dettaglio.

■ Il modello biomedico

Cercando di enucleare quello che è il connotato principale, potremmo dire che fino a circa tre decenni fa la medicina ha seguito il modello "biomedico": un modello che si basa sul linguaggio della chimica, della fisica e, più modernamente, su quello della biologia molecolare, con atteggiamenti "riduzionistici" nel senso di intendere in chiave fisico-chimica tutti gli aspetti comportamentali della malattia ed "esclusionisti", sottraendo alla qualifica di "malattie" tutte le situazioni che non potevano essere spiegate in termini scientifici anatomico-chimici. L'approccio metodologico è quello lineare: eziologia (una causa per ogni malattia), prevenzione, diagnosi (una griglia dove classificare come "malattia" la serie di problemi accusati dal paziente), stadiazione, terapia, riabilitazione, *follow-up*, cure palliative, ecc. Il rapporto medico-paziente è un rapporto fortemente personalizzato nel senso che l'individuo "paziente" si relaziona con l'individuo "medico": in sintesi un rapporto che privilegia l'interesse del singolo paziente, quasi configurando un

**GIANFRANCO PORCILE*^o,
SALVATORE PALAZZO*,
CRISTINA OLIANI*,
SERGIO CRISPINO*,
SERGIO BRETTI*,
MARIO CLERICO*,
DARIO COVA*,
ANTONIO BONALDI[^],
ROBERTO ROMIZI^o**

*CIPOMO (Collegio Italiano Primari Oncologia Medica Ospedalieri);
^oISDE-Italia (Medici per l'Ambiente-Italia), Italy;
[^]Slow Medicine

Per corrispondenza:
gianfranco.porcile@fastwebnet.it

“fatto privato” tra malattia (il paziente viene identificato con la sua malattia) e “il” medico (per lo più unica figura assistenziale). La malattia a questo punto diventa un’etichetta che compare nella griglia di caratterizzazione nosologica: tutto è chiaro, schematico, “scientifico”.

Ma ben presto il modello biomedico mostrò i suoi limiti. Come distinguere una mera anormalità biochimica o un sintomo da una malattia vera e propria? Le malattie possono avere gradi di intensità e gravità molto differenti: quando parlare di sintomi, quando di sindrome, e quando classificare come vera e propria “malattia”? Se è comprensibile la definizione di “malattia” in presenza di alterazioni biochimiche associate a sintomi clinici, come affrontare il problema dei disturbi mentali, dei disturbi psicologici, del “disagio”, di malattie come la schizofrenia dove si è sempre postulata l’esistenza di un danno a livello anatomo-patologico, che però non si è mai riusciti a dimostrare?

■ Il modello biopsicosociale

Nel 1977 Engel propose un nuovo modello: il “modello biopsicosociale”¹. Questo nuovo modello voleva tenere conto dei determinanti di malattia (sociali, economici, ecc.), del contesto sociale in cui il malato vive, del ruolo del medico, ma anche del ruolo dell’intero sistema di assistenza sanitaria all’interno del quale si pone il rapporto medico-paziente. In questo modello si tiene conto della “malattia” ma anche di quello che si potrebbe definire “un problema di vita”: spesso il paziente non è in grado di sapere se il suo disturbo configuri una malattia vera e propria (“sono malato”) oppure un senso individuale di “problema di vivere”; il medico deve stabilire se ci si trova di fronte ad una situazione o all’altra, e anche per lui spesso questa discriminante non è assolutamente facile. Si pensi al problema del dolore (“è il dolore una vera e propria malattia o soltanto un sintomo?”) e a come fattori psicologici, culturali, etnici influiscano in maniera sostanziale nel modo di soffrire e di esternare il proprio dolore. E si pensi alla stanchezza (astenia, fatigue) o agli stati depressivi più o meno leggeri o borderline, ecc.

È risaputo che, dopo le ricerche di Sigmund Freud, la medicina ha sviluppato nuove branche come la psicoanalisi, la psicobiologia e la psicosomatica, con nuove interpretazioni di malattie organiche come l’ulcera gastrica, l’asma bronchiale ed anche il cancro.

È ormai divenuto chiaro che, come le molecole sono dentro le cellule e come le cellule costituiscono gli organi, così ogni paziente (ma sarebbe meglio definirlo “persona”) è parte integrante della società civile e che la società fa parte della biosfera.

È un fatto che, nella seconda metà del ventesimo secolo, il mondo cambiò rapidamente, e così la medicina.

Per quanto il modello biopsicosociale non sia ancora estesamente applicato nella pratica medica quotidiana, anch’esso è ormai superato alla luce dei problemi connessi alla sostenibilità economica e all’impatto sull’am-

biente delle attività diagnostiche e terapeutiche di natura medica. È pertanto necessario quello che abbiamo denominato il “Modello ecologico”.

■ Il modello ecologico

Il problema delle “risorse finite” in sanità pone riflessioni pesanti sui criteri di appropriatezza nella allocazione delle risorse. Il concetto di efficacia clinica è affiancato, e spesso sostituito, da quello di “cost-effective”. Non si tratta di un mero aspetto economico: si tratta di una vera e propria emergenza di “sostenibilità”. La richiesta di prestazioni sempre più numerose impone al medico oggi scelte che affondano le loro radici nell’etica oltre che nella giustificazione scientifica. Questo è un aspetto nuovo, che si acuisce sempre più con il passare del tempo: se oggi i problemi sono grandi, le preoccupazioni maggiori riguardano il futuro nel senso che viene messa a repentaglio la stessa esistenza di una medicina pubblica anche nei Paesi dove essa esiste già.

È però fondamentale affermare che il problema della “sostenibilità” non va visto, in Oncologia, soltanto da un punto di vista economico: è invece importante rendersi conto del fatto che si tratta di adoperarsi per una “oncologia sostenibile” in campo ambientale. Se come esseri umani siamo tutti responsabili dell’inquinamento dell’ambiente e del consumo delle risorse, e il nostro impatto negativo può essere calcolato e misurato come “impronta ecologica” (produzione di CO₂, ecc.), come oncologi non possiamo più rimandare il momento di una reale presa di coscienza e di una responsabilità etica e umana che tenda a ridurre il più possibile l’impatto negativo della nostra professione. Ovviamente tutto questo salvaguardando, è pleonastico dirlo, la salute e la qualità di vita dei nostri assistiti: ma, a parità di efficacia e di risultati, è etico ed indispensabile scegliere la terapia ed il setting assistenziale che siano meno costosi in termini economici e meno dannosi per il nostro ecosistema. Ecco quindi che diventa imperativo un nuovo modello in medicina: il modello “ecologico”.

■ “Green Oncology”

Green Oncology è il nuovo paradigma dell’oncologia. Gli oncologi medici devono sentirsi, diventare, essere responsabili nei confronti del loro paziente, ma anche dell’ambiente in cui entrambi, sia il medico sia il paziente, vivono. Senza, in alcun modo, rinunciare agli stessi risultati e alla qualità delle prestazioni, l’oncologo medico si deve interessare della prevenzione, primaria e secondaria, dei costi economici dei trattamenti e dell’impatto sulla biosfera. La Resilienza è la parola chiave per la sostenibilità economica, energetica, ambientale².

Per questo gli oncologi medici aderenti a CIPOMO (Collegio Italiano Primari di Oncologia Medica Ospedalieri) hanno stilato ed approvato il Manifesto di Green Oncology, con l’intento di ottenere la sostenibilità ambientale dell’oncologia pratica mantenendo gli stessi standard

di risultati terapeutici e di qualità delle prestazioni.

■ Il Manifesto di Green Oncology di CIPOMO

Il Manifesto di Green Oncology rappresenta la nuova cifra, concettuale ed operativa, dell'oncologia, che rappresenta, rispetto al tradizionale modello biomedico centrato sull'interesse del singolo paziente e sul suo esclusivo rapporto con il medico, un gradino evolutivo di complessità superiore verso azioni cliniche partecipate con i pazienti, condivise tra i vari operatori sanitari, ed eco-responsabili del potenziale impatto sull'ambiente umano, professionale, strutturale, tecnologico ed organizzativo in cui si originano; nonché sulla biosfera.

Green Oncology opera mediante scelte etico-manageriali che incorporano, oltre ai tradizionali criteri di efficacia, efficienza ed *effectiveness*, anche quello della sostenibilità culturale, economica, ambientale e sociale in quanto realizzabile, equa e vivibile.

Le nostre scelte oncologiche, conformate al principio della sostenibilità ambientale, devono essere pervase di quella "coscienza collettiva", pregna di una jonasiana³ (Hans Jonas, 1903- 1993) responsabilità, caratterizzata dalla consapevolezza circa i possibili effetti presenti e futuri in termini di impatto:

1. Sul contesto economico (es. mediante l'applicazione delle opportunità di rimborso dalle aziende farmaceutiche offerte da strumenti gestionali già esistenti, o la lotta agli scarti dei farmaci ottenibile con la *drug-day therapy* – cioè concentrare nello stesso giorno della settimana tutti i pazienti che devono eseguire la medesima cura);
2. Sul contesto tecnologico: per esempio, consigliando follow-up minimalisti, e ricorrendo alle tecnologie radiologiche in modo mirato, per ridurre l'inquinamento ambientale da radiazioni e la tossicità sul malato;
3. Sul contesto strategico, favorendo la prevenzione primaria e secondaria, l'attenta sorveglianza delle neoplasie a predisposizione ereditaria e la promozione della salute, informando e formando il cittadino/paziente;
4. Sul contesto clinico, privilegiando l'uso di terapie per via orale per ridurre la necessità degli spostamenti con diminuzione del consumo di energia, minor inquinamento atmosferico, minori rischi di incidentalità da trasporto, diminuzione ore di lavoro perse da parte del familiare, minor inquinamento acustico;
5. Sul contesto organizzativo, per esempio favorendo le cure domiciliari, nel rispetto del principio della continuità assistenziale, e l'assistenza in rete, nonché l'uso di comunicazioni telefoniche, e-mail e della telemedicina, quando possibile;
6. Sul contesto socio-sanitario, con un approccio "biopsicosociale" (da George L. Engel, 1977)¹, con partico-

lare riferimento ai pazienti pediatrici e anziani;

7. Sulla biosfera, per esempio facendo attenzione al ciclo vitale dei farmaci citostatici in ogni fase del processo: preparazione, somministrazione e smaltimento;
8. Sulla sperimentazione di nuove forme di aggiornamento a basso consumo energetico come video-conferenze, scambi tramite la rete e così via; implementazione del principio dell'imparare lavorando e "facendo insieme" contemplando sempre la possibilità che anche i pazienti, o i loro rappresentanti, possano partecipare alla discussione del *team* ("comunità di pratica");
9. Sulla creazione dell'"ambulatorio verde", e cioè: uso oculato delle risorse; riciclo e riuso delle materie compatibilmente con le esigenze igieniche e di profilassi del paziente; impiego di detersivi non tossici e non inquinanti per la pulizia dei locali; informatizzazione delle cartelle cliniche per risparmiare sull'impiego della carta, ecc.;
10. Sull'attenzione a forme di chemio-prevenzione dei tumori con farmaci ovviamente non tossici;
11. Sull'attenzione ad evitare tutti gli eventuali rischi di accanimento diagnostico e terapeutico che, oltre ad un danno al malato, configurano anche uno sperpero di risorse economiche inutile e dannoso^{4,5}.

■ Conclusioni

Tra le diverse branche della medicina l'Oncologia è sicuramente quella che, nell'attuale momento di crisi del welfare, incontra le difficoltà economiche più serie. Green Oncology è il nuovo paradigma che si pone il problema della sostenibilità economica ed anche, forse più importante, di quella ambientale.

La sfida è lanciata. L'augurio è che altre discipline della medicina, nella loro particolarità e specificità, vogliano iniziare lo stesso percorso.

Bibliografia

1. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for Biomedicine. *Science* 1977 Apr 8; 196 (4286):129-36.
2. Palazzo S. Per un'oncologia sostenibile. Roma, Il Pensiero Scientifico, 2010.
3. Jonas H. Il principio responsabilità: un'etica per la civiltà tecnologica, a cura di P.P. Portinaro, Torino, Einaudi, 1990.
4. www.cipomo.it
5. www.slowmedicine.it

Tonno, inquinamento marino e promozione della salute.

CARLOBRINI

Consulente Veterinario già ASL di Biella

Per corrispondenza:
carlo.brini@gmail.com

La Promozione della Salute è il processo che conferisce alle persone la capacità di aumentare e migliorare il controllo sulla propria Salute. Glossario OMS

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) propone come obiettivi prioritari per intervenire sul Mondo (One World) la Salute globale (One Health), da conseguire con la Medicina unica (One Medicine), affermando così che non esiste una separazione tra la salute umana e animale e la salute ambientale. Come ha dimostrato il disastro di Chernobyl, l'inquinamento ambientale non conosce confini, mentre le risposte a eventi che coinvolgono più Enti, anche della stessa Regione, stanno diventando sempre più difficili da gestire. Come reagire a questa tendenza? E in base a quali leggi, competenze, compiti istituzionali, si dovrebbe fare tutto ciò? Con quale preparazione? Con quali mezzi? L'unico vero cambiamento parte dall'individuo, utilizzando gli strumenti già disponibili, cioè la propria cultura professionale. Ricordiamoci che i fatti non cessano di esistere solo perché noi li ignoriamo.

Per conseguire degli obiettivi di Salute globale è necessaria una scelta culturale che individui nuove priorità e definisca un metodo operativo comune tra Sanità e Ambiente.

Questo documento propone una sintetica disamina di un recente allarme, scatenato dalla scoperta di una contaminazione radioattiva nel settore alimentare, considerandola alla luce della definizione: "la radioprotezione ha come oggetto la protezione dell'uomo e dell'ambiente dagli effetti nocivi delle radiazioni". Senza una conoscenza di base delle cause, è impossibile garantire la sicurezza alimentare.

Il passaggio successivo consiste nell'individuare le azioni da intraprendere, confrontandosi con le altre forze sociali e tutti i possibili alleati, portando questi temi nelle agende della politica (intesa come polis) e vigilando sull'attività di chi ci rappresenta. Periodicamente ven-

gono diffusi allarmi sulla rete internet, che segnalano la pericolosità del tonno pescato nelle acque contaminate dagli sversamenti in mare di radionuclidi, provenienti dalla centrale di Fukushima, alimentando le polemiche sull'effettiva pericolosità delle radiazioni per la salute umana. Mentre alcuni grandi produttori e distributori si affannano a dichiarare che il loro tonno è quello con le pinne del colore giusto, pescato a dovuta distanza dalla centrale incriminata, senza peraltro che vengano esibiti referti di indagini radiometriche, segnalano alcune informazioni che riguardano altri rischi, reali e altrettanto preoccupanti, ma non vengono adeguatamente percepiti dal pubblico. Nel corso del 2013 si sono avuti vari allarmi alimentari, come la scoperta della radioattività nelle carni di alcuni cinghiali cacciati nell'Arco alpino e in frutti di bosco (mirtilli), respinti all'importazione in Giappone, perché superavano i livelli massimi di radionuclidi consentiti dalla legislazione locale. Anche queste evenienze devono essere approfondite e gestite in prima persona da tutti i professionisti della Sanità, quando quotidianamente si confrontano con pazienti e utenti. Considerata l'importanza dell'alimentazione per disintossicare o ridurre il carico di xenobiotici dell'organismo, è indispensabile informarsi e propagandare informazioni alimentari e nutrizionali semplici, economiche e accettabili, come nel caso dell'inquinamento da mercurio nel tonno, pesce spada o altri pesci di largo consumo.

L'igiene alimentare, cioè la prevenzione dei rischi derivanti dal consumo di alimenti, non è esclusiva competenza di dietologi o nutrizionisti, ma uno strumento culturale per avvicinare il pubblico a chi lotta per il cambiamento, dimostrando un vero interesse per le persone e offrendo loro, oltre a rassicurazioni di comodo, anche un metodo pratico per affrontare queste preoccupazioni quasi quotidiane.

Norme editoriali

Il Cesalpino pubblica i lavori inediti ed originali, di carattere medico scientifico. La rivista ha una periodicità quadrimestrale.

- I lavori devono essere indirizzati a: Redazione "Il Cesalpino" c/o Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo
Viale Giotto 134 - 52100 Arezzo
Tel 0575 22724 Fax 0575 300758
Oppure via mail a:
redazionecesalpino@gmail.com

- Le relazioni dovranno essere scritte in programma Word con massimo di 4/5 pagine comprese tabelle, grafici e fotografie. Inoltre la stesura del testo deve essere conforme a quella abituale dei lavori scientifici: introduzione materiali o casistica, metodologia, risultati e conclusioni.

Il lavoro deve iniziare con il seguente ordine:

- titolo
- autore (nome cognome, titolo accademico e sede di lavoro) indicando, per chi lo ritenesse opportuno, l'indirizzo, mail a cui inviare la corrispondenza
- riassunto (breve testo introduttivo circa 10 righe)
- parole chiave (non superare le sei parole)
- testo (usare font times new roman e comunque caratteri convenzionali in corpo 12). Si precisa che tutte le sigle e acronimi, scritti nel testo, devono riportare la definizione per esteso alla loro prima chiamata.
- bibliografia (le citazioni bibliografiche vanno riportate nel testo in apice¹ o tra parentesi⁽¹⁾ con corrispettivo riferimento alla bibliografia scritta in fondo all'articolo, per un massimo di 15 chiamate).

Per gli articoli di Riviste devono essere riportati il cognome e l'iniziale del nome degli Autori, il titolo del lavoro, la Rivista, il numero, le pagine e l'anno di pubblicazione: es: De Bac C, Stroffolini T, Gaeta GB, Taliani G, Giusti G. Pathogenetic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma. A multicenter italian study. *Hepatol* 1994; 20:1225-1230. Nel caso di libri devono essere citati gli Autori, il titolo, l'edizione, l'editore, la città, l'anno. Per gli articoli su Internet dovrà essere indicato il sito. I lavori non ancora pubblicati

possono essere segnalati con la dizione "in stampa" tra parentesi.

- tabelle, grafici, fotografie devono comprendere le relative didascalie e indicazione di inserimento nell'ambito del lavoro. Ove è possibile, inviare le fotografie ad alta definizione.
- Gli Autori sono tenuti a restituire le bozze corrette nel più breve tempo possibile. Le bozze saranno inviate all'autore (INDICARE mail). Ogni Autore è comunque tenuto a indicare il proprio recapito postale ove poter spedire una copia della rivista pubblicata.
- Le illustrazioni saranno pubblicate in bianco e nero. Qualora gli autori ritengano importante l'utilizzo del colore potranno richiedere, accollandosi le spese, la pubblicazione a colori.
- I lavori accettati sono pubblicati gratuitamente. Sono, invece a carico degli Autori, la spesa per la stampa di eventuali illustrazioni a colori e la spedizione degli estratti stessi. La richiesta di estratti va fatta direttamente a:
redazionecesalpino@gmail.com
- Il Comitato di Redazione, sentito eventualmente il parere degli esperti, accetta i lavori a suo insindacabile giudizio e si riserva di chiedere agli Autori eventuali modifiche al testo e del materiale iconografico. I lavori verranno distribuiti, in rapporto alle intrinseche peculiarità, nelle diverse rubriche in cui si articola la Rivista (ricerche cliniche, casistica clinica, aggiornamento, ecc.).
- La redazione si riserva direttamente la correzione delle bozze quando particolari esigenze editoriali lo rendano necessario.
- I lavori non accettati e gli originali delle illustrazioni pubblicate non vengono restituiti. La proprietà dei lavori pubblicati è riservata e vietata la riproduzione anche parziale degli articoli e delle illustrazioni non autorizzate dall'Editore.
- È prevista, inoltre, una sezione "news": pertanto coloro che vorranno comunicare l'organizzazione di Congressi o altre informazioni di interesse per i colleghi, potranno inviarle alla redazione che, compatibilmente con i tempi di pubblicazione, provvederà ad inserirle.



ORDINE PROVINCIALE DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOLATRI DI AREZZO
Andrea Cesalpino