

M.D.

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

Anno XXXI, numero 4 - 2024

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

IN QUESTO NUMERO

OSSERVATORIO 10

Medici di famiglia: i cittadini chiedono meno burocrazia e più tempo di cura

INDAGINI 11

Intelligenza Artificiale: per i Mmg non è una minaccia

PROPOSTE 30

Malattie tiroidee croniche: più informazione, meno esami inutili

CLINICA 38

Quando sospettare un disturbo bipolare? Il prezioso ruolo del Mmg



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



Roberto Carlo Rossi

Presidente Omceo Milano

Medicina Generale: un futuro a tinte fosche

M.D. Medicinae Doctor

Anno XXXI numero 4 maggio 2024

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

Direttore Editoriale

Dario Passoni

Direttore Responsabile

Nicola Miglino

Comitato di Consulenza di M.D.

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

Redazione

Anna Sgritto (Caposervizio)
Livia Tonti
Elisabetta Torretta

Grafica e impaginazione

Rossana Magnelli

Pubblicità

Giancarlo Confalonieri
Luana De Stefano
Sara Simone

Passoni Editore s.r.l.

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

Amministratore unico

Dario Passoni

Costo di una copia: 0,25 €

A norma dell'art. 74 lett. C del DPR 26/10/72
n° 633 e del DPR 28/12/72

il pagamento dell'IVA è compreso
nel prezzo di vendita

Stampa: Tiber SpA - Brescia

In questo numero

ATTUALITÀ

- **Prima pagina**
Se la Medicina generale va sull'Aventino... 5
- **Intervista**
Medicina Generale: un futuro a tinte fosche 6
- **Osservatorio**
Medici di famiglia: i cittadini chiedono meno burocrazia e più tempo di cura 10
- **Indagini**
Intelligenza Artificiale: per i Mmg non è una minaccia 11
- **Tribuna**
Oberati da carichi di lavoro che spetterebbero ad altri 14
- **Relazione e cura**
Ascolto ed empatia, le chiavi per un salto di qualità nella relazione col paziente 16

AGGIORNAMENTI

- **Cardiologia**
Ridimensionati i betabloccanti nella gestione del post-infarto 20
- **Farmac**
Scarso uso dei nuovi antibiotici nelle infezioni resistenti 21
- **Linee guida**
Nuove indicazioni per il trattamento del diabete di tipo 2 22
- **Nutrizione**
Gli aspetti sottovalutati della dieta mediterranea 23
- **Psichiatria**
Profilo metabolico e rischio di ansia e depressione 24
- **Tecnologie biologiche**
Progettare e produrre vaccini e farmaci con l'mRna 25

CLINICA E TERAPIA

- **Riflessioni cliniche**
OSAS e malattie cardiovascolari: peculiarità cliniche e substrato fisiopatologico a confronto 26
- **Proposte**
Malattie tiroidee croniche: più informazione, meno esami inutili 30
- **Rassegna**
Malattia renale e farmaci: come utilizzarli? 32
- **Terapia**
Nuovi farmaci disponibili per la riduzione dei livelli di colesterolo 35
- **Clinica**
Quando sospettare un disturbo bipolare? Il prezioso ruolo del Mmg 38
- **Management**
Fa e ictus cardioembolico
Orientamenti in trattamento e prevenzione 40
- **Controversie**
Rischio cardiaco: l'Intelligenza artificiale fornisce risultati incoerenti 42
- **Rassegna da Nutrienti e Supplementi** 43

Se la Medicina generale va sull'Aventino...

■ Anna Sgritto

Come di consueto, il Dataroom di Milena Gabanelli ha scatenato, per l'ennesima volta, un acceso dibattito. Questa volta al centro dell'attenzione non c'erano i medici di medicina generale bensì i farmacisti, o meglio la trasformazione della farmacia in ambulatorio di prossimità così come è declinata dal Disegno di legge Semplificazioni. Le farmacie dovrebbero diventare sempre di più avamposti di prima assistenza, soprattutto nelle zone disagiate e per i soggetti più fragili, dando così un significativo contributo alla gestione delle liste d'attesa. Nel Dataroom, però, viene sviscerata una serie di criticità e incompatibilità nella declinazione di questo nuovo assetto a cui Federfarma ha replicato puntualmente, sottolineando anche che il Ddl Semplificazioni non amplia affatto la gamma dei servizi già oggi assicurati dalle farmacie. In altre parole la normativa sancisce già uno stato di fatto, una realtà che è sotto gli occhi di tutti. Quindi, al di là delle imprecisioni o omissioni dell'articolo, evidenziate da Federfarma, forse sarebbe il caso di porre maggior attenzione alla domanda da cui parte il Dataroom: *"La farmacia come erogatrice di servizi sanitari sul territorio può sostituire il medico?"*. Chiaramente no, ma la percezione collettiva è che questo sia possibile, soprattutto se ci si sofferma su alcune sperimentazioni regionali come quella in atto in Piemonte che ha suscitato non poche perplessità e ha visto il presidente della Fnomceo entrare in campo a gamba tesa sulla questione dell'eterogeneità di tali sperimentazioni, chiedendo regole uniche per tutti i cittadini, al fine di assicurare l'uguaglianza nell'accesso alle cure, la qualità e l'appropriatezza delle prestazioni. La verità è che il rapporto tra medico, in particolare tra medico di medicina generale, e farmacista è un'opera incompiuta e non basta dire che le due figure sono complementari per liquidare la questione. Negli ultimi anni, in particolar modo nel periodo pandemico, c'è stata un'esplosione dei servizi garantiti dalle farmacie che avrebbero potuto essere gestiti dai medici di medicina generale. Di fatto la Medicina Generale ha lasciato uno spazio vuoto di progettualità, passando la mano all'iniziativa di altri professionisti. Ciò che desta preoccupazione è il fatto che i medici di famiglia continuino a essere sulla difensiva. Sono più reattivi che propositivi, cercando di arginare la lenta e costante marginalizzazione delle cure primarie e dei professionisti che la esercitano.

Medicina Generale: un futuro a tinte fosche

Per il presidente dell'Ordine dei Medici di Milano, il processo di trasformazione che oggi si propone ai Mmg attraverso la Mission 6 del Pnrr e il relativo Dm 77 presenta dei grossi limiti e non porterà né una rivalutazione del ruolo dei medici di medicina generale nel Ssn né alla strutturazione di una medicina territoriale adeguata ai bisogni di salute

Anna Sgritto

C'è un grande disagio medico presente in tutta la categoria professionale, espresso dalla fuga dagli ospedali pubblici, dal malessere di chi lavora nel privato accreditato, dalla crisi delle vocazioni in medicina di famiglia che ha esitato in una carenza strutturale di questi professionisti in tutto il territorio nazionale. Una professione, quella dei Mmg, sottoposta a una estenuante burocrazia lontana dalla mission professionale e soggetta a una crisi profonda di identità, in un contesto di confusione dei ruoli. I medici di famiglia sono pochi, non valorizzati e non adeguatamente formati per rispondere ai bisogni di una popolazione sempre più anziana e con malattie croniche. Di queste problematiche abbiamo parlato con il presidente dell'Ordine dei Medici di Milano, **Roberto Carlo Rossi**.



La medicina amministrata ha influito sulla crisi attuale dei medici di medicina generale nel nostro Paese?

“ Il termine medicina amministrata mi piace molto perché mi fa pensare alle riflessioni di Ivan Cavicchi sulla materia. Cavicchi nei suoi libri, infatti, ne ha dato una definizione efficace: la medicina amministrata è la negazione della medicina scientifica. Detto ciò, di fatto oggi assistiamo a un progressivo svuotamento del ruolo del medico, non solo del medico di medicina generale, che è maggiormente evidente, ma anche dei medici ospedalieri. Per comprendere come siamo arrivati a questo punto bisogna partire da una premessa: la medicina è a



Roberto Carlo Rossi

Laureato in Medicina e Chirurgia a Milano nel 1989, specializzato in Cardiologia nel 1994: medico di medicina generale presso la Asl Città di Milano, iscritto all'Albo dei C.T.U. e dei Periti del Tribunale di Milano, animatore di Formazione per la Medicina Generale, medico di categoria presso le Commissioni per l'Accertamento dell'Invalidità Civile.

Presidente Provinciale Snam (Sindacato Nazionale Autonomo Medici Italiani) Milano e Presidente Regionale Snam Lombardia, tiene regolarmente seminari e lezioni su argomenti di diritto sanitario a studenti del Corso di Laurea in Medicina e a Colleghi discenti del Triennio di Formazione in Medicina Generale. Consigliere dell'Ordine dei Medici e Odontoiatri di Milano nel triennio 2006-2008 e Vicepresidente nel triennio 2009-2011, dal 1 gennaio 2012 ricopre la carica di Presidente dell'Omceo di Milano.

metà strada tra economia e società e il medico, di conseguenza, è condizionato dalle congiunture economiche in cui vive che non possono non riflettersi sull'esercizio della professione, soprattutto in un sistema sanitario come il nostro, nato per rendere accessibile il diritto alla salute per tutti i cittadini, senza discriminazioni di reddito, di genere o di anagrafe. La nostra è una professione che, attraverso lo studio di molti anni, implica la conoscenza di concetti complessi, non solo teorici, per formarci a saper essere e a saper fare il medico anche nelle situazioni più difficili che ci possono capitare. Tutto ciò è stato sminuito dai lacci e laccioli che limitano il nostro esercizio professionale e che sono alla base della crisi vocazionale che oggi registriamo ”.



I Mmg vivono maggiormente questo disagio?

“ La medicina amministrata, di fatto, è funzionale a una medicina difensiva, per cui, se io seguo pedissequamente protocolli, linee guida e non utilizzo nessun tipo di inventiva, anche quella che è scientificamente e tecnicamente plausibile, mi metto al riparo da conseguenze medico-legali che mi portano anche a prescrivere esami in più, seguendo protocolli inutili, anche quando si ha la perfetta sensazione che questi protocolli non siano rispondenti al caso che abbiamo davanti. L'applicazione di tale logica ha fatto sì che il medico, nel tempo, abbia perso la propria caratteristica autorale, acquisendo un profilo che potremmo definire impiegatizio, limitandosi pedissequamente ad applicare, in nome dell'appropriatezza, l'Ebm, le linee guida, ecc.

I medici non hanno più voglia di fare il medico in senso lato. I medici di medicina generale vivono maggiormente questo disagio, sono professionalmente i più esposti. Sono il *front office* di una sanità pubblica che, attraverso input pre-determinati, ha portato la regolamentazione dell'accesso alle cure a livelli esagerati, dovendo fare i conti con le risorse inadeguate messe a disposizione per la sanità ”.



La non specialità della Medicina Generale (Mg) può essere letta come uno dei fattori del profilo residuale che ha investito questa professione?

“ Io sono convinto di sì, non ho dubbi. Concludere il triennio di formazione in medicina generale e non avere neanche un diploma di specialità in mano è sicuramente un'ulteriore problematica demotivante a intraprendere questa professione. Tutte le specialità hanno una loro dignità e la Medicina Generale è una specialità. Chi intraprende il Corso di Formazione in Mg alla fine del triennio avrà un semplice riconoscimento di idoneità a svolgere la professione che di fatto non riconosce o meglio non premia chi si è distinto per impegno e tesi finale. Io credo che tutto ciò debba cambiare in fretta visto che se ne parla ormai da trent'anni. Ci sono resistenze che oggi risultano inammissibili. Dovremmo fare tutti un passo indietro e trovare finalmente una quadra ”.



Lo sviluppo tecnologico-scientifico e l'iperspecializzazione che ne è derivata nel campo medico mal si conciliano con l'approccio olistico e biopsicosociale che caratterizza la Mg?

“ L'approccio olistico al paziente è il core della Medicina Generale, ma certamente questo non vuol dire che chi esercita tale professione debba restare ancorato a vecchi schemi, ignorando le nuove frontiere aperte dallo sviluppo tecnologico. Ecco perché, anche se con vari distinguo, io sono favorevole all'utilizzo di alcuni ausili da parte dei medici di medicina generale come elettrocardiografi, spirometri, ecografi, ecc. Ma deve essere ben chiaro che questi sono un supporto all'attività medica svolta. In altre parole, che i medici di famiglia abbiano a disposizione tali strumenti non significa che debbano refertare alla stregua di uno specialista, ma devono avvalersene per acquisire maggiori informazioni necessarie a migliorare il livello di accuratezza di una diagnosi, a monitorare

al meglio i pazienti cronici, per evitare e ridurre le riacutizzazioni. Non vorrei, come succede in altri Paesi, per esempio l'Inghilterra, che si venissero a creare Mmg superspecializzati nell'utilizzo di questo o quello strumento diagnostico”.



L'ambulatorio dei Mmg (singolo/in associazione, di gruppo) come presidio di assistenza sanitaria territoriale è stato o sta per essere surclassato dall'organizzazione delle farmacie dei servizi nelle relative declinazioni regionali?

“Io spero che non sia così, anche se si registrano tentativi in tal senso in varie Regioni. Il nostro Servizio sanitario nazionale si fonda su una distribuzione delle competenze tra le diverse figure professionali, in modo che tali competenze si coordinino sinergicamente per la salute del cittadino, evitando conflitti di interesse o di attribuzione e aumentando,

con un sistema che affida i diversi passaggi a diversi autori, la sicurezza delle cure. Motivo per cui io sono assolutamente perplesso sul fatto che i farmacisti possano occupare spazi professionali tipicamente medici. Il medico di medicina generale e la farmacia sono due presidi sanitari indispensabili su cui incentrare l'assistenza primaria e sono i principali punti di riferimento per i cittadini sul territorio. Un rapporto sinergico è necessario, sicuramente non lo è la confusione dei ruoli. Per questo motivo resto perplesso quando si avanzano proposte di un cambio di prospettiva del ruolo professionale del farmacista attraverso un aggiornamento dei piani di studio universitari. Non è sufficiente un approfondimento curricolare durante un corso universitario su alcune specifiche tematiche per diventare un medico. Motivo per cui non sono d'accordo con il senatore **Mandelli** quando afferma che bisogna cambiare l'ottica con cui si vedono le cose affinché un farmacista che inoculi un vaccino antinfluenzale non sia additato come qualcuno che fa qualcosa fuori dal perimetro delle sue competenze”.

FARMACIA DEI SERVIZI

Piemonte: scontro tra medici e farmacisti

C'è stata una levata di scudi di alcuni sindacati di categoria e dell'Ordine dei Medici contro il progetto sperimentale avviato in Piemonte tra la Regione e i farmacisti per l'esecuzione di esami gratis in farmacia (tra cui holter pressori, holter cardiaci elettrocardiogrammi ai cittadini piemontesi esenti dal ticket). Il presidente della Fnomceo **Filippo Anelli** ha messo nero su bianco le anomalie riscontrate in tale progetto in una missiva inviata al governatore del Piemonte. La replica di **Federfarma** non si è fatta attendere: “Iniziativa finanziata con risorse nazionali, non ci sostituiamo ai medici specialisti”.

Nella missiva Anelli precisa: “La gratuità delle prestazioni, l'erogabilità in assenza di una ricetta medica, il numero massimo degli esami, tre in un anno per prestazione, stando a quanto appunto si legge sul sito della Regione, rischierebbero di creare disparità tra i cittadini e di appesantire, sottraendo risorse, al Servizio sanitario”. “Siamo in presenza - afferma Anelli - di una vera e propria trasformazione del ruolo delle farmacie nel nostro Paese. Da dispensatori del farmaco, le farmacie si stanno trasformando anche in erogatori di prestazioni specialistiche sanitarie nel Ssn, ampliando l'offerta degli erogatori grazie anche alla capillare diffusione delle farmacie sul nostro territorio nazionale”.

Federfarma replica: “Tale accordo si inserisce nella sperimentazione della cosiddetta 'farmacia dei servizi', finanziata con appositi fondi stanziati a livello nazionale e vincolati all'esecuzione di specifici servizi sanitari (quindi non utilizzabili ad altri scopi), approvati

dalla Conferenza Stato-Regioni nell'autunno del 2019, ma per lo più non avviati per la sopravvenuta emergenza Covid che ha concentrato l'utilizzo sulla somministrazione in farmacia dei vaccini anti Covid-19. Ora parte la fase due di tale sperimentazione, con il merito obiettivo della Regione di effettuare uno screening di pazienti inconsapevoli o non stabilizzati in due patologie particolarmente insidiose: il rischio cardiovascolare attraverso la telecardiologia, che prenderà avvio all'inizio di maggio, e successivamente l'ipertensione attraverso il monitoraggio dell'aderenza alla terapia dei relativi soggetti. Si precisa, altresì, che i soggetti emergenti a rischio saranno prontamente inviati ai medici di riferimento”. “Il progetto sulla telemedicina, in particolare - tiene a sottolineare Federfarma - prevede che i cittadini piemontesi a rischio cardiovascolare potranno avvalersi delle farmacie per l'esecuzione di elettrocardiogramma, holter cardiaco e holter pressorio referatati a distanza da specialisti cardiologi. Le linee guida ministeriali non fanno riferimento a ricetta medica. Nel ribadire che in tutti i casi le suddette prestazioni sono referatate da specialisti cardiologi e senza alcuna valutazione di tipo diagnostico da parte della farmacia, Federfarma Piemonte è fermamente convinta che i cittadini apprezzeranno anche in tale occasione l'impegno professionale, l'efficienza e l'efficacia della rete delle farmacie, presenti in modo capillare su tutto il territorio, e che la sperimentazione confermerà l'importanza - anche in tale ambito - delle farmacie stesse nella tutela della salute della popolazione”.

Pensa che il processo di trasformazione che oggi si propone ai Mmg anche attraverso la Mission 6 del Pnrr e il relativo Dm 77 possa incidere su di una rivalutazione del ruolo dei medici di medicina generale nel Ssn?



“ La mia idea sulla Mission 6 è complessivamente negativa, anche se riservo una speranza positiva su quanto viene declamato nella parte che si occupa della telemedicina. Rispetto alle Case della Comunità e alla loro declinazione attraverso il Dm 77 il mio giudizio è negativo su tutta la linea. Quella parte sconta errori e ingenuità. Qualcuno ha deciso che bisognava investire non sul capitale umano, ma sulle strutture, sulla loro dotazione informatica e sugli strumenti diagnostici. Dico queste cose con cognizione di causa poiché ho studiato approfonditamente il Dm 77 per preparare un intervento su tale tematica in un evento a cui ho partecipato. Si tratta di un documento complesso che di fatto descrive un'Italia fantastica e allo stesso tempo distopica, in cui convivono due realtà. La prima estremamente efficiente, piena di uffici, ospedali, centrali operative e servizi che funzionano, dotata di personale adeguato alla domanda di salute, competente e interconnesso il cui sistema sanitario ha bisogno di una piccola revisione, ma comunque pronto per funzionare e fare grandissime cose. La seconda realtà è completamente agli antipodi della prima. Ma noi sappiamo

bene che non è così. E anche in quelle realtà considerate eccellenze sanitarie, come la Lombardia dove esercito la professione di Mmg, la situazione non è così rosea. Non posso quindi essere ottimista sul futuro della medicina territoriale se questo futuro si basa su di una riforma che non valorizza la professionalità dei medici e su di un decreto attuativo che fa riferimento a un mondo che non esiste ”.



Quali sono le criticità che come medico riscontra nel Ssr lombardo?

“ In *primis*, siamo dotati di un sistema di interconnessione (Siss) che funziona male. Prendendo come esempio il Fascicolo sanitario elettronico, in Lombardia sono molte le strutture pubbliche che non lo aggiornano. La stessa prassi si riscontra in quasi tutte le strutture private accreditate e nella totalità di quelle private. Non possiamo contare sui dati sanitari dei pazienti perché non abbiamo a disposizione il *Patient Summary* e siamo messi in continua difficoltà da un sistema informatico che funziona a singhiozzo. Per non parlare del carico burocratico di cui siamo investiti che ci porta a dover dedicare sempre meno tempo clinico ai nostri assistiti. Se poi volgiamo lo sguardo sulla dotazione di personale, sia nell'ambito delle acuzie sia in quello delle cronicità, siamo molto lontani da avere una pianta organica sufficiente soprattutto per quanto concerne la continuità assistenziale ”.

L'OMCEO DI MILANO DICE NO ALLA STRETTA SULLE PRESCRIZIONI



C'è stata una vera e propria sollevazione contro la probabile stretta sulle prescrizioni dei medici di famiglia, attraverso un decreto sulle liste d'attesa, annunciato dai mass media. L'OMCEO di Milano ha minacciato di ricorrere al Tar. “Il ricorso al Tar l'abbiamo fatto contro il decreto appropriatezza di **Beatrice Lorenzin**, poi sospeso visto il ritiro e l'approvazione del decreto Lea; nulla ci vieta di farlo anche contro il decreto annunciato da Schillaci. Dobbiamo solo attendere che venga pubblicato, con le premesse che abbiamo letto. Perché se sono davvero queste, allora significa che abbiamo lavorato più di 20 anni invano”. A dichiarare ciò il presidente dell'Ordine dei Medici di Milano **Roberto Carlo Rossi**, dopo aver letto le anticipazioni di stampa sulle nuove regole prescrittive,

con codici e burocrazia, per i Mmg e specialisti, che per Rossi utilizzano parole acchiappa-consenso come diminuzione delle liste d'attesa e limitazione della medicina difensiva.

“Si parla di appropriatezza prescrittiva da molti decenni - spiega Rossi -. Già negli anni Novanta è diventata materia di approfondimento universitario. Ciò che lascia esterrefatti è che si dica ancora che i medici si debbano 'familiarizzare' con questo tipo di logica. Peraltro, un costosissimo carrozzone di enti di controllo è impegnato ogni giorno a verificare le prescrizioni di farmaci e di esami, che giunge fino alla Corte dei Conti. Dunque, se c'è chi conosce alla perfezione queste regole sono proprio i medici del Ssn, di famiglia e specialisti. Dire dunque che i medici debbano imparare a conoscere queste regole è prima di tutto un obbrobrio storico, totalmente inaccettabile, al limite dell'insulto”.

Medici di famiglia: i cittadini chiedono meno burocrazia e più tempo di cura

Per il 26% degli italiani oggi i Mmg svolgono per lo più una funzione amministrativa e burocratica, mentre per il 25% è una figura utile ad individuare esami di approfondimento e specialisti. Lo rileva il sondaggio Ipsos commissionato dalla Fimmg per la Giornata mondiale della salute

Gli italiani desiderano che il medico di famiglia sia punto di riferimento principale per la gestione della sua salute. È quanto emerge dal sondaggio condotto da Ipsos per la Giornata mondiale della salute di cui sono stati divulgati alcuni nuovi dati. Secondo il 26% dei cittadini, oggi i medici di famiglia svolgono prevalentemente una funzione amministrativa e burocratica, mentre per il 25% è una figura utile soprattutto a individuare esami di approfondimento e specialisti. Questo tipo di ruolo non è però quello che i cittadini vogliono: per ben il 77% degli intervistati, infatti, il medico di famiglia deve essere il punto di riferimento principale per la salute attraverso una presa in carico che va oltre la singola consulenza o prestazione.

Tale dato è omogeneo in tutto il Paese, a prescindere dai contesti urbani o suburbani, dal livello di istruzione, dal reddito e dalla professione esercitata. Varia invece per le fasce di età più giovanili, dove supera di poco il 50%, mentre addirittura l'85% degli over60 conferma la necessità di un medico di fiducia come riferimento per le proprie patologie.

► Un punto di riferimento

“Il sondaggio di Ipsos conferma che il rapporto di fiducia tra medico e paziente è lo strumento fondamentale per costruire relazioni di cura efficaci - commenta **Silvestro Scotti**, segretario nazionale Fimmg -. Essere punto di riferimento per la salute significa essere il punto di riferimento del Servizio sanitario nazionale, nonostante un sistema burocratizzato che diventa ostacolo per la relazione stessa tra medici e pazienti. Il fatto che gli stessi cittadini che vedono il loro medico alle prese con beghe amministrative o come meri trascrittori di esami e visite specialistiche abbiano ben chiaro quale deve essere il nostro ruolo, significa che i cittadini stessi chiedono per il proprio medico meno burocrazia e più tempo di cura.

L'evoluzione dell'organizzazione territoriale va verso questa precisa direzione: lasciare al personale di studio gli atti di pertinenza non medica per recuperare tempo, risorse e competenze per l'ascolto del paziente, per completare la visita anche avvalendosi della diagnostica di primo livello, per comunicare e concertare in

maniera efficace le scelte diagnostiche e terapeutiche con il paziente. Siamo convinti che solo questo processo di investimento per una evoluzione della medicina di famiglia possa essere utile a rinforzare e trasferire la fiducia che i pazienti ripongono in noi, quali loro punti di riferimento, rivalutando il loro giudizio di tutto il Servizio sanitario nazionale”.

“I dati mostrano una chiara visione dei cittadini, che si rafforza ulteriormente quando si passa dalle valutazioni sulla realtà attuale alla situazione considerata ottimale - aggiunge **Andrea Scavo**, direttore dell'Osservatorio Italia-Insight di Ipsos che ha curato l'indagine.

Se già oggi circa metà degli italiani sceglie di affidarsi al proprio medico e di considerarlo il punto di riferimento essenziale per le questioni di salute, in un'ipotetica situazione ideale sono oltre tre su quattro gli italiani che vorrebbero instaurare un rapporto di questo tipo.

Questa variazione nel passaggio dalla realtà al desiderio è emblematica di un rapporto che è forte ma che si vorrebbe ancora più stretto”.

Intelligenza Artificiale: per i Mmg non è una minaccia

L'Intelligenza artificiale potrebbe influenzare la pratica medica, ma la Medicina di famiglia manterrà la sua essenzialità e la sua importanza. Questo è quanto si evince dalle risposte ad un questionario anonimo inviato a 400 medici di medicina generale in diverse Regioni d'Italia. In generale i medici si rendono conto che siamo di fronte a un cambiamento anche se le opinioni sul grado di questa mutazione sono molto variabili

Giuseppe Maso - *Insegnamento di Medicina di Famiglia, Università di Udine*

Alessandro Leita - *Medico in formazione*

L'Intelligenza artificiale (Ia) sta prepotentemente entrando nella professione medica e la Medicina Generale (Mg/MdF) comprende il più grande gruppo di utenti finali di questa tecnologia nel settore sanitario. Con l'obiettivo di conoscere cosa ne pensino i medici di famiglia italiani un questionario anonimo accessibile tramite link e compilabile su piattaforma *Google Forms* è stato inviato a 400 medici in diverse regioni d'Italia attraverso i loro indirizzi e-mail istituzionali. Sono state ottenute 157 risposte da medici di diverse fasce di età (*tabella 1*).

Abbiamo chiesto ai medici di medicina generale quale secondo loro sarà l'impatto della Intelligenza artificiale sulla professione medica:

- Il 58.6% dei medici di medicina generale ritiene che l'Ia porterà a importanti cambiamenti nel mondo della Medicina.

- Una percentuale significativa, seppur minore (16.6%), prevede addirittura una rivoluzione completa del settore medico.

- Solo il 3.8% dei Mmg crede che l'Ia non avrà un grande impatto sul mondo della Medicina.

- Una quota significativa (21.0%) ammette di non essere sicura del possibile impatto futuro dell'Ia sulla Medicina (*figura 1*).

In generale i medici si rendono conto che siamo di fronte a un cambiamento anche se le opinioni sul grado di questa mutazione sono molto variabili.

L'indagine ha voluto esplorare anche se fosse presente un certo grado di ottimismo riguardo all'evoluzione futura dell'Intelligenza artificiale nel contesto della loro disciplina. Il grafico a torta (*figura 2*) riflette chiaramente la tendenza positiva:

- Il 58.6% dei Mmg si posiziona nella categoria "Molto ottimista" o "Moderatamente ottimista"

- Una minoranza (18.5%) mostra un atteggiamento più cauto, dichia-

randosi "Moderatamente pessimista" o "Molto pessimista".

La maggioranza dei Mmg sembra aperta e ottimista riguardo alle prospettive future dell'Ia nella Medicina di famiglia e la professione appare pronta a integrare nuove tecnologie e approcci innovativi nell'assistenza ai pazienti.

► Un'opinione positiva, ma...

Riguardo alla possibilità che l'Intelligenza artificiale possa portare alla scomparsa della disciplina della Medicina di famiglia e della figura del Mmg, l'opinione dei medici di medicina generale è positiva:

- La maggioranza, pari al 45.9%, ha risposto che l'Intelligenza artificiale potrebbe influenzare la pratica medica, ma sottolinea che la Medicina di famiglia manterrà la sua essenzialità.

- Un significativo 33.8% è fermamente convinto che la Medicina di famiglia manterrà la sua importanza indipendentemente dall'avanzamento dell'Intelligenza artificiale.

- Solo una piccola percentuale, pari all'8.9%, percepisce l'Ia come una minaccia, con il potenziale di rendere obsoleta la Medicina di famiglia.

- Un numero limitato, corrisponden-

TABELLA 1

Età dei medici partecipanti

Età	N. partecipanti	%
<35 anni	28	17.8%
35-44 anni	25	15.9%
45-54 anni	21	13.4%
55-64 anni	44	28%
>64 anni	39	24.9%

FIGURA 1

L'la e il futuro della Medicina

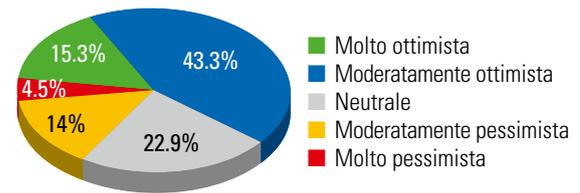
Quale impatto pensa che l'Intelligenza artificiale possa avere sul futuro della Medicina?



FIGURA 2

la e MdF: c'è ottimismo

Quanto si ritiene ottimista riguardo all'evoluzione futura dell'Intelligenza artificiale nella Medicina di famiglia?



te al 5.1%, mostra incertezza riguardo al suo impatto futuro (tabella 2).

Le risposte fornite nella sezione 'Altro' mettono in risalto diverse opinioni su alcuni temi:

- Limiti dell'la: alcune risposte indicano la mancanza di esperienza di vita dell'la come un fattore che potrebbe ostacolarne la capacità di comprendere appieno la complessità delle interazioni umane.
- Bilanciamento tra tecnologia e competenze umane: vi è un richiamo al bilanciamento necessario tra l'utilizzo dell'la e le competenze mediche umane. L'integrazione di tecnologia e competenze umane è considerata fondamentale per una pratica medica completa.
- Il ruolo umano: alcune risposte sottolineano l'importanza di preser-

vare il ruolo umano del medico di famiglia, evidenziando l'ascolto, la visita e la cura come elementi irrinunciabili della pratica medica.

- Decisioni politiche ed economiche: emergono opinioni che suggeriscono che l'adozione dell'la potrebbe essere più influenzata da decisioni politiche ed economiche che da reali necessità mediche.
- la come complemento: alcune risposte indicano che, piuttosto che sostituire completamente la Medicina di famiglia, l'la potrebbe funzionare meglio come complemento, integrando le risorse tecnologiche con le competenze umane.

Il sondaggio ha indagato anche sulle competenze che i medici di famiglia ritengono necessarie per utilizzare l'Intelligenza artifi-

ziale efficacemente (i medici potevano selezionare più di una opzione del questionario) (figura 3):

- Per il 61.8% dei partecipanti, la comprensione del funzionamento dell'la emerge come una priorità, indicando una consapevolezza crescente dell'integrazione di supporti tecnologici nella loro professione.
 - Un ampio 66.2% ritiene cruciale sviluppare abilità nell'interpretazione dei risultati e dei dati generati dalla la. Emerge l'importanza di tradurre in modo efficace le informazioni elaborate dalla la in decisioni cliniche informate.
 - Il 61.1% degli intervistati evidenzia la necessità di conoscere le limitazioni dell'Intelligenza artificiale, riflettendo un approccio ponderato all'implementazione di questa tecnologia nella Medicina di famiglia.
 - Il 43.9% però sottolinea l'importanza di sviluppare abilità comunicative per discutere con i pazienti i vantaggi e i rischi dell'utilizzo dell'la.
 - Solo l'8.3% ritiene di già possedere le competenze necessarie per gestire efficacemente l'la.
- All'interno della categoria "Altro", alcuni medici hanno manifestato la speranza di non dover mai utilizzare l'la nel loro contesto professionale, evidenziando una resistenza verso la possibilità di apprendere nuove competenze con il fine di adottare l'la nella professione. Qualcuno ha come la semeio-

TABELLA 2

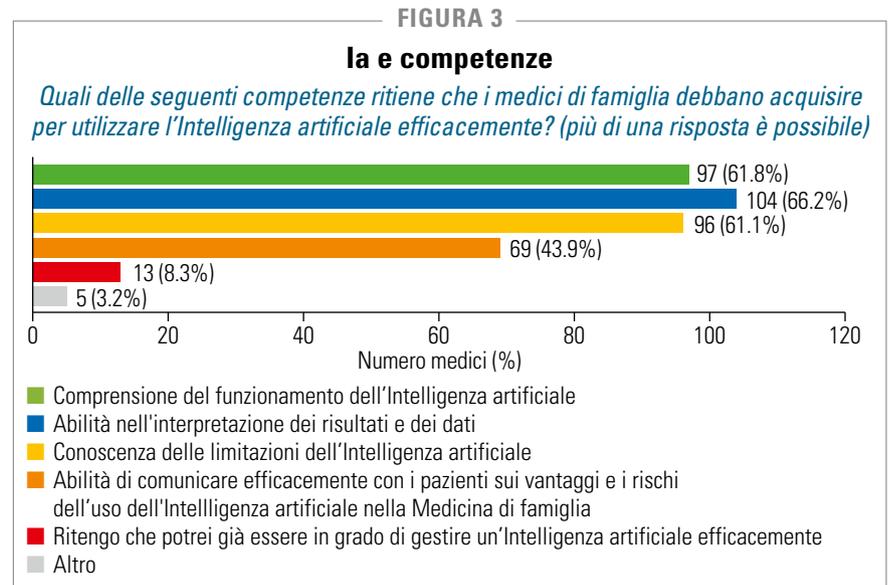
L'impatto dell'la sulla Medicina di famiglia

Ritiene che l'Intelligenza artificiale possa portare alla scomparsa della disciplina della Medicina di famiglia e della figura del Mmg?

Possibile impatto	Numero di Mmg	Percentuale
Sì, l'Intelligenza artificiale potrebbe rendere la Medicina di famiglia obsoleta	14	8.9%
No, la Medicina di famiglia manterrà la sua importanza nonostante, l'Intelligenza artificiale	53	33.8%
L'Intelligenza artificiale potrebbe influenzare la pratica, ma la Medicina di famiglia rimarrà essenziale	72	45.9%
Non sono sicuro/sicura	8	5.1%
Altro	10	6.4%

tica rimanga una competenza cruciale suggerendo che, nonostante l'avanzamento dell'ia, le competenze tradizionali debbano continuare a occupare un ruolo centrale e prioritario nella pratica medica. La consapevolezza della complessità dell'ia è emersa anche attraverso la richiesta di competenze specializzate per una sua integrazione efficace nella pratica medica. La menzione di competenze specifiche, come matematica, biostatistica e programmazione in linguaggio R e Python, sottolinea come per più di qualcuno sia necessaria una formazione multidisciplinare per affrontare le sfide poste dalla ia nel campo medico.

I medici si rendono conto del cambiamento, sono coscienti che la di-



sciplina subirà delle mutazioni irreversibili ma si sentono in mezzo a un

guado, l'altra sponda appare ancora sfumata e lontana.

Oberati da carichi di lavoro che spetterebbero ad altri

Cresce la preoccupazione sugli eccessivi carichi di lavoro che sempre più ricadono nell'ambito della Medicina generale: deburocratizzazione e revisione di alcuni compiti potrebbero portare a un diverso approccio lavorativo, meno claustrofobico, che ci permetta di poter lavorare più serenamente, non svolgendo mansioni che sarebbero, naturalmente, delegati ad altri. Una diversa ripartizione darebbe la possibilità al medico di famiglia di riappropriarsi di quegli spazi clinici necessari che sono stati persi in questi ultimi anni

Alessandro Chiari

Segretario generale Fismu Emilia-Romagna, Mmg in Reggio Emilia

Le criticità della sanità territoriale hanno generato un dibattito sulle possibili soluzioni che ha mostrato e mostra tutti i *vulnus* di una politica incapace di dare risposte fondate sulla competenza. Se poi si focalizza l'attenzione sul Ssn nel suo complesso, l'aver posto la gestione delle liste d'attesa come baluardo dell'efficientamento del sistema è stato estremamente fuorviante poiché basterebbe applicare una serie di normative, che in realtà esistono già, per governarle. Liberare i medici di medicina generale da quei fardelli burocratici inutili sarebbe invece la mossa principale per poter incidere positivamente su tutto il sistema assistenziale. Liberata dalle zavorre, senz'altro si potrebbe contare su di una Medicina generale molto più efficace, senza però dimenticare che per fare un territorio potente ci vuole un ospedale forte alle spalle, cioè un sistema interterritoriale.

► Sistema interterritoriale

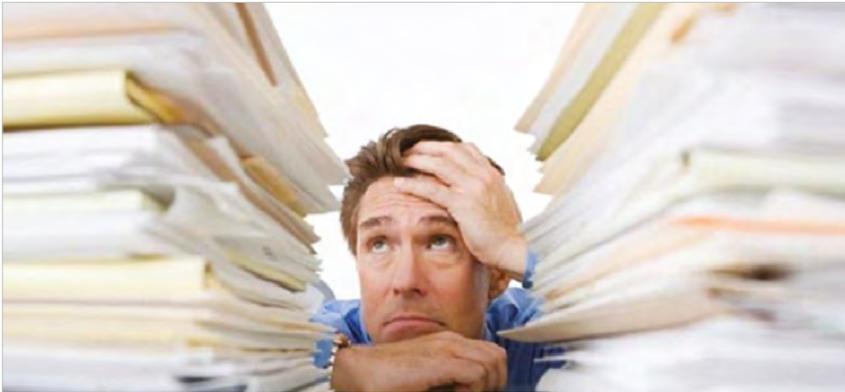
L'ospedale per essere forte dovrebbe dare risposte in acuto e in

casi particolari di esacerbazione delle cronicità, il territorio dovrebbe individuare, curare e occuparsi delle cure e dell'assistenza di primo livello. Il territorio deve, comunque, essere continuamente supportato dall'ospedale. I Mmg non possono da soli fare la 'guerra' in trincea e nello stesso tempo procurarsi le risorse per gestirla. Si è arrivati al paradosso che per alcuni dovremmo occuparci anche delle seconde linee e comunque continuare a combattere con le armi spuntate, senza presidi sanitari, senza ordini, senza niente come è avvenuto in pandemia dove ci siamo autogestiti. Ce la siamo cavata egregiamente, checché ne dica tutta una serie di politici. Nessuno ha realmente capito che per comprendere la Medicina generale bisogna esercitarla o averlo fatto.

► Le istanze restano lettera morta

A complicarci la vita lavorativa hanno contribuito anche alcuni sindacati di categoria. Bisogna dirlo, pur di ottenere qualcosa,

pur di essere protagonisti, ci hanno messo nei guai firmando cose che ci hanno indirizzato e impegnato per sempre in compiti che in realtà non dovrebbero essere nostri. Non necessariamente si valorizza il medico di medicina generale facendo credere che i più bravi siamo noi, anche perché questo ci costa (e ci impegna) a lacrime e sangue. Quindi bisognerebbe rivedere i nostri compiti deburocratizzando l'iter quotidiano e cancellando tutta una serie di mansioni aggiuntive che di fatto tolgono tempo di cura soprattutto ai nostri pazienti affetti da cronicità che vanno incontro a episodi acuti e si rivolgono agli ospedali. Per questo è necessario un ospedale centrale sul territorio più potente, un hub a cui afferiscono i nostri ambulatori *spoke* che insieme formano un vero sistema interterritoriale. A tale riguardo non va dimenticato quanto accaduto in alcune Regioni in cui sono presenti le Case della Salute (CdS). Durante la pandemia questi presidi sono diventati luoghi di contagio. Quindi, in previsione di altre cata-



I Mmg sono 'soffocati' dalla burocrazia che sottrae tempo clinico ai pazienti

strofi sanitarie, sappiamo benissimo che non sarebbero in grado di affrontare l'emergenza.

► I rinnovi della convenzione

L'ultimo contratto da poco firmato, sebbene sancisca una serie di arretrati e un qualche piccolo aumento, ha modificato le nostre condizioni lavorative e non ha adeguato gli aumenti al costo della vita, soprattutto del costo ambulatoriale cioè delle spese che dobbiamo sostenere per mantenere l'attività. In questo caso rimane sempre un grosso problema in ballo che è quello dell'eccessiva tassazione.

Nell'ambito della Medicina generale dovrebbe essere garantita una sorta di imprenditorialità del medico che autogoverna il proprio ambulatorio, ma chiaramente la tassazione esasperata di fatto non lo permette. L'esagerato carico di tassazione è uno dei fattori da considerare nell'analisi della fuga dei colleghi giovani da questa professione o nel preferire di esercitarla emigrando all'estero. Negli altri Paesi, non solo siamo pagati di più, ma soprattutto siamo molto meno tassati poiché ci viene riconosciuto il ruolo fondamentale che

abbiamo nel Ssn e il carico di lavoro critico che svolgiamo ogni giorno nei nostri ambulatori. Ma oggi dobbiamo considerare che i nostri ambulatori sono diventati una sorta di *supermarket* della sanità dove gli assistiti non sembrano essere stati influenzati positivamente dal periodo pandemico alla stregua di coloro hanno messo a rischio tutta la catena sanitaria con scelte legate più all'improvvisazione che alla competenza.

► Questioni irrisolte

Sono tante le problematiche burocratiche e non evidenziate da chi esercita la Medicina generale. In *primis* ci sono i certificati, quelli di malattia, che a nostro parere potrebbero essere autogestiti, almeno in parte, dai cittadini, i certificati Inail che non dovrebbero essere in carico al medico di medicina generale, ma della stessa Inail (se no a questo punto che cosa ci sta a fare questo ente?). Al limite, il medico di famiglia potrebbe fare una segnalazione che successivamente dovrebbe essere presa in carico dall'ente. Mentre dilagava l'epidemia siamo stati investiti di ulteriori compiti che dovrebbero tornare ai vari

mittenti: le vaccinazioni contro il Covid in *primis*; le note Aifa 100 e 97 che non sono un nostro compito anzi ci espongono a una serie di sfaccettature medico legali e di committenza che possono portare guai. La questione infinita della spesa sanitaria che viene imputata a noi. In scienza e coscienza dovremmo prescrivere farmaci che riteniamo opportuni: troppe regole ci stanno soffocando, le aziende devono assumersi le loro responsabilità.

► Le risposte sbagliate

Le risposte sbagliate nascono quando esistono delle necessità impossibili e immaginarie da soddisfare, ed è su queste cose necessarie, ma irrealizzabili che fioriscono slogan e posizioni ideologiche e la demagogia sulla Medicina generale prende il sopravvento. Stiamo infatti assistendo al tentativo di ridurre i Mmg ad un prodotto sanitario. Si fa leva sulla crisi profonda in cui versa il fondamento della nostra professione ovvero il rapporto fiduciario con i pazienti per eliminarlo definitivamente. Il risultato atteso è che il medico diventi una parte della catena di montaggio sanitaria, soffocando l'iniziativa e l'imprenditorialità della Medicina generale. Una Disciplina il cui brand si fonda su coloro che la esercitano, figure indispensabili, per la gestione delle cure territoriali.

Dobbiamo de-burocratizzare la Medicina generale e dare di nuovo la possibilità ai medici di famiglia di gestire i bisogni di salute, le criticità e le terapie afferenti alla medicina del territorio.

Non dobbiamo lasciarci annientare dal disturbo da stress post traumatico come i veterani del Vietnam.

Ascolto ed empatia, le chiavi per un salto di qualità nella relazione col paziente

Saper ascoltare l'interlocutore, senza fare o pensare ad altre cose, senza giudicare, senza cercare nel mentre una risposta brillante da dare, è per molti una sfida, ma metterlo in pratica è uno straordinario strumento utile a raccogliere informazioni preziose per diagnosi e cura, a creare empatia e instaurare un rapporto di fiducia.

La buona notizia è che è una capacità che si allena

// Se tutti potessimo imparare ad ascoltare, tutto andrebbe a posto. L'ascolto è la chiave per essere centrati sul paziente". Questa frase di Ian R. McWhinney, considerato in Canada il padre della medicina di famiglia, riassume in poche parole sia l'importanza che la difficoltà di utilizzare lo strumento dell'ascolto nella relazione di cura. Ascoltare con l'intento di capire veramente come si sente la persona davanti a noi e cosa voglia comunicare è infatti tutt'altro che facile. Le distrazioni, l'emergere di giudizi, lo scorrere inesorabile del tempo, l'impulso di voler trovare subito una risposta, sono solo alcuni degli elementi che inquinano in qualche modo l'ascolto e creano un rumore di fondo che va a sovrastare il racconto del paziente, aumentando anche il rischio di perdere dettagli che possono fare la differenza. Quante volte abbiamo sentito persone dire del proprio medico: "Non mi ha ascoltato.... Se mi avesse ascoltato!"

► I vantaggi dell'ascolto attivo

L'ascolto attivo è un'abilità comunicativa specifica, basata sul lavoro dello psicologo Carl Rogers, che implica prestare un'attenzione libera ed esclusiva a chi parla. Susan Knights definisce l'attenzione libe-

ra come: "...mettere tutta la propria attenzione e consapevolezza a disposizione di un'altra persona, ascoltando con interesse e apprezzando senza interrompere".

Come disse Carl Rogers nel 1980:

"Ascoltare è un lavoro difficile che non intraprenderemo se non abbiamo profondo rispetto e cura per l'altro... ascoltiamo non solo con le nostre orecchie, ma anche con i nostri occhi, mente, cuore e immaginazione. Ascoltiamo ciò che accade dentro di noi, così come ciò che accade nella persona che stiamo ascoltando. Ascoltiamo le parole dell'altro, ma ascoltiamo anche i messaggi sepolti nelle parole. Ascoltiamo la voce, l'aspetto e il linguaggio del corpo dell'altro... Cerchiamo semplicemente di assorbire tutto ciò che chi parla dice verbalmente e non verbalmente senza aggiungere, sottrarre o modificare".

In qualunque tipo di relazione, non solo professionale, la capacità di ascoltare gli altri ha molti vantaggi, come anche suggerito dalla psicologa Natacha Duke della Cleveland Clinic, Canada.

► **Migliora l'empatia.** La capacità del medico di porsi in posizione di

ascolto favorisce la propensione ad accogliere e, in parte, comprendere i sentimenti e le motivazioni dell'altra persona. E questo non solo si esprime in una maggiore vicinanza umana, ma alcuni studi hanno dimostrato che si può ripercuotere positivamente sullo stato di salute, come raccontato anche in M.D.digital (Dambha-Miller H, et al. Ann Fam Med 2019; 17: 311-8; Howick J, et al. J R Soc Med 2018; DOI: 10.1177/0141076818769477; Licciardone JC, et al. JAMA Network Open 2024)

► **Costruisce la fiducia reciproca.** Sentirsi ascoltati genera la sensazione di essere compresi e può favorire la predisposizione ad accogliere i suggerimenti dell'interlocutore, come le indicazioni del medico.

► **Dimostra rispetto.** Quando si dimostra un genuino interesse per ciò che l'altra persona pensa e sente, in qualche modo le comunichiamo che le si sta dando valore.

► **Riduce i conflitti.** L'ascolto attivo è fondamentale nei momenti potenzialmente conflittuali perché richiede l'apertura nei confronti di ciò che dicono gli altri e delle loro posizioni.



Le capacità di ascolto attivo sono un'estensione delle abilità comunicative generiche e coinvolgono sia la comunicazione verbale che quella non verbale, come illustrato in *tabella 1*.

Perché questo possa essere messo in pratica occorre porsi in una posizione di ricezione, evitando il più possibile le proprie reazioni, che sono spontanee durante l'ascolto, poiché possono rappresentare dei veri e propri ostacoli (*tabella 2*).

► **Allenare l'ascolto attivo**

L'ascolto attivo può essere un'abilità preziosa non solo in medicina, ma in tutti gli ambiti relazionali. Per questo è possibile allenarsi a praticarlo potenzialmente in tutte le interazioni personali, in modo che poi venga naturale metterlo in pratica nella professione medica.

Per fare questo Natacha Duke suggerisce alcune indicazioni, da non considerare come una lista da rispettare e controllare, perché se si è concentrati su questo non si è, ovviamente, in posizione di ascolto. Ecco:

1 Stabilire l'intenzione della comunicazione

Decidere in anticipo cosa si vuole ottenere dal dialogo. La direzione in cui andrà la conversazione dipenderà da ciò che dice l'altra persona, ma l'orientamento potrà essere definito dalle proprie intenzioni. Per esempio: invece di dirsi "Voglio dimostrare che ho ragione", ci si potrebbe dire: "Voglio capire meglio perché non è d'accordo con me".

2 Presenza consapevole

Sbarazzarsi del telefono e di altre distrazioni. Anche se si sta ascol-

TABELLA 1

Capacità di ascolto attivo

Linguaggio del corpo attento
• Postura e gesti che mostrano coinvolgimento e impegno
• Movimenti appropriati del corpo
• Espressioni facciali appropriate
• Contatto visivo appropriato
• Ambiente privo di distrazioni
Abilità successive
(Dando spazio al relatore per raccontare la propria storia a modo suo)
• "Apriporta" interessati
• Incoraggiamenti verbali minimi
• Domande poco frequenti, tempestive e ponderate
• Silenzi attenti
Abilità riflessive
(Ribadire il sentimento e/o il contenuto con comprensione e accettazione)
• Parafrasare (verificare periodicamente di aver capito)
• Riflettere sentimenti e contenuti
• Riassumere le questioni principali

Da: Robertson K, 2005

TABELLA 2

Comuni reazioni che ostacolano un ascolto attivo

• giudicare (criticare, dare nomi o etichettare, diagnosticare, lodare)
• ordinare, minacciare, moralizzare, fare troppe domande o inappropriate, dare consigli
• evitare le preoccupazioni dell'altro (deviare, argomentare logicamente, rassicurare)

Da: Robertson K, 2005

tando, avere il telefono davanti a sé comunica all'altra persona che quello che sta dicendo non è così importante. Dobbiamo tuttavia prendere atto che anche il miglior ascoltatore non riesce a prestare sempre il 100% di attenzione. La presenza consapevole implica tornare al qui e ora, più e più volte,

perché la mente tende a vagare. Siamo umani.

3 Fare domande

Un modo per rimanere presenti al momento è fare domande. Queste possono riguardare una verifica su

ciò che l'interlocutore ha detto per assicurarsi di avere capito correttamente o chiedere di elaborare meglio un punto sollevato.

4 Non concentrarsi sulla risposta da dare

Molte persone faticano a restare nel momento perché sono troppo occupate a pensare alla prossima cosa che diranno. Parte dell'ascolto attivo è liberarsi dalla pressione di dover fornire una risposta brillante: se si sta pensando alla risposta non si può ascoltare. Non avere una risposta preparata dimostra che si è aperti ad accogliere quanto l'interlocutore sta comunicando, che si potrebbe non conoscere la risposta e che si è anche disposti a imparare.

5 Non giudicare

Tutti tendiamo a esprimere giudizi. La chiave per essere un buon ascoltatore è riconoscerlo quando accade e adattare intenzionalmente l'atteggiamento. Ad esempio, se ciò che si ascolta fa sentire sulla difensiva o turbati, potrebbe essere utile reimpostare la propria intenzione, nella mente o ad alta voce. Nell'ascolto attivo, infatti, l'obiettivo della conversazione è capire, non "vincere" né avere ragione.

6 Adattare la propria postura

Tenere una postura e un linguaggio del corpo accoglienti comunica che siamo aperti a ricevere ciò che l'altra persona sta dicendo e che si sta assumendo una posizione non giudicante e non critica.

Per esempio, può essere utile:

- *Mantenere il contatto visivo.* Tenere gli occhi lontani dal telefono,

dal computer, da eventuali persone intorno e da altre distrazioni e guardare il paziente.

- *Adottare un linguaggio del corpo aperto.* Alcuni atteggiamenti possono comunicare un senso di chiusura. Per esempio, braccia e gambe incrociate o appoggiarsi all'indietro possono dare l'impressione di non essere interessati – o potenzialmente addirittura ostili – a ciò che sta dicendo l'altra persona. Una tecnica popolare è rispecchiare il linguaggio del corpo della persona con cui si sta parlando, in maniera il più naturale e rispettosa possibile, per evitare il rischio che l'interlocutore si senta scimmiettato.

- *Rispondere fisicamente a ciò che si ascolta.* Annuire, sorridere (quando appropriato) e reagire a ciò che viene detto fanno una grande differenza, ma è importante che le risposte siano reali.

- *Notare i segnali non verbali.* Essere in grado di leggere il linguaggio del corpo aiuta a determinare dove si trova emotivamente una persona. Ad esempio, se una persona che normalmente si comporta in modo diverso non mantiene il contatto visivo, si agita e ha una postura accasciata, potrebbe provare ansia riguardo all'argomento di cui si sta discutendo. Notarlo, chiederglielo (se appropriato) e cambiare il tono della conversazione può aiutare ad allentare la tensione.

7 Prendere appunti

A seconda del momento, del luogo e delle circostanze, prendere appunti è un ottimo modo per mantenere la concentrazione, limitare le distrazioni e dimostrare che apprezziamo ciò che qualcuno dice. Anche in questo caso va fatto senza

puntare l'attenzione sul mezzo su cui si prende nota, altrimenti non si riesce più ad ascoltare. Può essere particolarmente utile se si hanno problemi con la memoria.

Significativamente, questo processo di chiarimento comunicativo non consuma ulteriore tempo né distrae dai compiti. Uno studio di coorte in un ambulatorio di medicina interna ha rilevato che il tempo medio di conversazione spontanea dei pazienti è stato di 92 secondi e che il 78% finiva il racconto iniziale in 2 minuti. In tutti i casi i medici che hanno partecipato allo studio hanno ritenuto che i pazienti stessi fornivano informazioni importanti e che non andassero interrotti (Langhewitz et al, 2022).

"Puoi imparare ad essere un ascoltatore migliore, ma farlo non è come apprendere un'abilità che si aggiunge a ciò che sappiamo. È togliere cose, che interferiscono con l'ascolto, le nostre preoccupazioni, la nostra paura, il modo in cui potremmo rispondere a ciò che sentiamo".

Ian McWhinney

Livia Tonti
Giornalista e Life coach

PER APPROFONDIMENTI

- Knights S. Reflection and learning: the importance of a listener. In: Boud D, Keogh R, Walker D, editors. Reflection: turning experience into learning. New York: Nichols Publishing Company, 1985.
- Langewitz W, et al. Spontaneous talking time at start of consultation in outpatient clinic: cohort study. *BMJ* 2002; 325: 682-3.
- Robertson K. Active listening: more than just paying attention. *Aust Fam Physician* 2005; 34: 1053-5.
- <https://health.clevelandclinic.org/active-listening>

AGGIORNAMENTI



■ **CARDIOLOGIA**

Ridimensionati i betabloccanti nella gestione del post-infarto

■ **FARMACI**

Scarso uso dei nuovi antibiotici nelle infezioni resistenti

■ **LINEE GUIDA**

Nuove indicazioni per il trattamento del diabete di tipo 2

■ **NUTRIZIONE**

Gli aspetti sottovalutati della dieta mediterranea

■ **PSICHIATRIA**

Profilo metabolico e rischio di ansia e depressione

■ **TECNOLOGIE BIOLOGICHE**

Progettare e produrre vaccini e farmaci con l'mRna

■ CARDIOLOGIA

Ridimensionati i betabloccanti nella gestione del post-infarto

Una ricerca, presentata al congresso dell'American College of Cardiology di Atlanta e pubblicata sul *New England Journal of Medicine*, ne mette in discussione il beneficio nel prevenire un secondo attacco di cuore o ridurre la mortalità nei pazienti meno gravi. La terapia considerata uno dei pilastri nella cura di eventi cardiovascolari, è stata messa in discussione nello studio *Reduce-Ami*, secondo il quale l'uso di questi farmaci non ridurrebbe il rischio di morte o di infarto miocardico nei pazienti colpiti da questa patologia.

“L'utilizzo dei betabloccanti nel post infarto è una pratica clinica consolidata. Si tratta di una classe di farmaci che agisce inibendo i recettori beta-adrenergici e inducendo la riduzione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. L'efficacia terapeutica di questi farmaci si basa però, ancora oggi, sull'effetto dimostrato in studi clinici datati, condotti prima della diffusione delle attuali tecniche di rivascolarizzazione con lo stent, dell'implementazione sistematica delle statine, della disponibilità di efficaci farmaci per la prevenzione primaria e secondaria e delle moderne terapie antiaggreganti - afferma **Ciro Indolfi**, Past-president della Società Italiana di

Cardiologia (Sic) - Da quando questi nuovi trattamenti sono diventati accessibili, il valore della terapia con betabloccanti nei pazienti con infarto miocardico, senza insufficienza cardiaca, è stato messo in dubbio, ma fino ad oggi erano disponibili solamente studi osservazionali che fornivano risultati contrastanti”.

“Reduce-Ami rappresenta il primo studio moderno sui benefici dei betabloccanti ed evidenzia la mancanza di efficacia di questa terapia nel ridurre il rischio di morte o infarto nei soggetti colpiti da infarto del miocardio, trattati con angioplastica coronarica che hanno una normale contrattilità del cuore”, aggiunge **Pasquale Perrone Filardi**, Presidente Sic e Direttore della scuola di specializzazione in malattie dell'apparato cardiovascolare dell'Università Federico II di Napoli.

► Lo studio *Reduce-Ami*

Lo studio, randomizzato, multicentrico e “in aperto”, ha valutato l'efficacia della terapia con betabloccanti in 5.020 pazienti con età media di 65 anni, con infarto miocardico acuto trattati con angioplastica e con una normale funzionalità contrattile del muscolo cardiaco. La ricerca condotta da settembre 2017 a maggio

2023 in 45 centri in Svezia, Estonia e Nuova Zelanda, ha confrontato il decorso clinico del gruppo dei pazienti ai quali era stata prescritta una terapia con betabloccanti rispetto a quelli trattati senza questi farmaci.

“I risultati hanno mostrato che, a circa 3 anni e mezzo dall'inizio dello studio, l'incidenza di decessi e di un secondo infarto non sono stati significativamente differenti nei due gruppi. Non sono state registrate differenze di rilievo neanche nel numero di ospedalizzazioni per fibrillazione atriale, per insufficienza cardiaca, ictus o per interventi di impianto di un pacemaker”, spiega **Indolfi**.

“A seguito di questo studio non sono però stati riscontrati segnali negativi riguardo la sicurezza del trattamento - chiarisce **Perrone Filardi** - e riteniamo che le evidenze siano ancora a favore dei betabloccanti per i pazienti con infarto miocardico di grandi dimensioni, che presentano insufficienza cardiaca. Per i pazienti con normale contrattilità del cuore, questo studio stabilisce, invece, che non ci sono indicazioni che l'uso di routine dei betabloccanti sia vantaggioso. Potrebbe però essere troppo presto per escludere definitivamente questo tipo di terapia dagli strumenti a disposizione nella prevenzione secondaria e sono, pertanto, necessari ulteriori studi”.

• *Yndige T, et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2024; 390: 1372-1381. DOI: 10.1056/NEJMoa2401479*

■ FARMACI

Scarso uso dei nuovi antibiotici nelle infezioni resistenti

Circa il 42% dei pazienti con infezioni causate da agenti patogeni resistenti a tutti gli antibiotici di prima linea ha ricevuto solo antibiotici più vecchi piuttosto che quelli approvati più recentemente dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti, secondo un nuovo studio pubblicato su *Annals of Internal Medicine*.

Capire quando e perché i medici sottoutilizzano gli antibiotici per debellare infezioni da batteri Gram-negativi recentemente approvati potrebbe aiutare a dare priorità al paziente nello sviluppo futuro di antibiotici e nei potenziali vantaggi per l'ingresso sul mercato.

L'obiettivo dello studio era determinare i modelli di utilizzo degli antibiotici gram-negativi recentemente approvati dalla Food and Drug Administration (Fda) statunitense (ceftazidima-avibactam, ceftolozane-tazobactam, meropenem-vaborbactam, plazomicina, eravaciclina, imipenem-relebactam-cilastatina e cefiderocol) e identificare i fattori associati al loro uso preferenziale (rispetto agli antibiotici tradizionali) in pazienti con infezioni da patogeni Gram-negativi che mostrano resistenza difficile da trattare con antibiotici (Dtr; ovvero, resistenza a tutti i farmaci di prima linea). I risultati si basano sui dati di 619 ospedali statunitensi e su oltre 2600 infezioni causate da agenti patogeni

Gram-negativi resistenti ai farmaci. L'endpoint considerato era la variazione percentuale trimestrale nell'uso di antibiotici, che è stata calcolata utilizzando la regressione lineare ponderata. L'apprendimento automatico ha selezionato le variabili candidate e i modelli misti hanno identificato i fattori associati all'uso di antibiotici nuovi (rispetto a quelli tradizionali) nelle infezioni Dtr.

► Risultati

Tra il primo trimestre del 2016 e il secondo trimestre del 2021, ceftolozano-tazobactam (approvato nel 2014) e ceftazidima-avibactam (2015) hanno predominato nell'uso di nuovi antibiotici, mentre gli antibiotici attivi nei confronti dei Gram-negativi successivamente approvati hanno visto una diffusione relativamente lenta. Tra i ricoveri per infezione da Gram-negativi, lo 0.7% (2631 episodi su 362 142) mostrava patogeni Dtr. I pazienti sono stati trattati esclusivamente con agenti tradizionali in 1091 dei 2631 episodi di Dtr (41.5%), inclusi antibiotici "di riserva" come polimixine, aminoglicosidi e tigeciclina in 865 dei 1091 episodi (79.3%). I pazienti con batteriemia e malattie croniche avevano maggiori probabilità aggiustate e quelli con stato di non rianimazione, insufficienza epatica acuta e complesso *Acinetobacter baumannii* e altri patogeni non fermentanti non

pseudomonali avevano probabilità aggiustate inferiori di ricevere antibiotici più recenti (rispetto a quelli tradizionali) per le infezioni da Dtr, rispettivamente. La disponibilità di test di sensibilità per i nuovi antibiotici ha aumentato la probabilità di utilizzo.

► Conclusioni

Nonostante l'approvazione da parte della Fda di 7 antibiotici attivi contro batteri Gram-negativi di nuova generazione tra il 2014 e il 2019, i medici trattano ancora frequentemente le infezioni Gram-negative resistenti con antibiotici generici più vecchi con profili di sicurezza/efficacia non ottimali. Gli antibiotici futuri con meccanismi innovativi mirati a nicchie patogene non sfruttate, test di sensibilità ampiamente disponibili e prove che dimostrano risultati migliori nelle infezioni resistenti potrebbero migliorare l'utilizzo.

Prove meno chiare sui rischi e sui benefici dei nuovi antibiotici e prezzi più elevati potrebbero scoraggiare i medici dal prescriberli. Le linee guida pubblicate da gruppi di esperti, come le raccomandazioni della Infectious Diseases Society of America, così come i modelli di finanziamento aggiornati potrebbero supportare i medici quando stanno decidendo se prescrivere nuovi antibiotici, ha scritto l'autore di un editoriale apparso sulle pagine degli *Annals of Internal Medicine*.

- Howard-Anderson J, et al. *New Antibiotics for Resistant Infections: What Happens After Approval?* *Ann Intern Med* 2024. <https://doi.org/10.7326/M24-0192>.
- Mishuk A, et al. *Assessing Clinician Utilization of Next-Generation Antibiotics Against Resistant Gram-Negative Infections in U.S. Hospitals: A Retrospective Cohort Study.* *Ann Intern Med* 2024. <https://doi.org/10.7326/M23-2309>.

LINEE GUIDA

Nuove indicazioni per il trattamento del diabete di tipo 2

L'American College of Physicians ha pubblicato il nuovo documento per il trattamento del diabete di tipo 2. Le linee guida raccomandano di aggiungere un inibitore Sglt-2 o un agonista Glp-1 alla metformina e modificare lo stile di vita negli adulti con controllo glicemico inadeguato. Gli inibitori Sglt-2 riducono il rischio di mortalità per tutte le cause, Mace, progressione della malattia renale cronica e ospedalizzazione dovuta a insufficienza cardiaca congestizia. Gli agonisti del Glp-1 riducono il rischio di mortalità per tutte le cause, Mace e ictus. Gli inibitori della DPP-4 non sono raccomandati poiché non riducono la morbilità o la mortalità per tutte le cause.

Queste ultime linee guida cliniche offrono preziose informazioni sull'utilizzo dei nuovi agenti come terapia primaria per il trattamento del diabete. Sebbene le prove a favore della tirzepatide siano attualmente limitate, ha un potenziale promettente come opzione terapeutica in futuro.

Il nuovo documento si basa sulle migliori prove disponibili di efficacia, benefici e danni comparativi, considerazione dei valori e delle preferenze dei pazienti e dei costi.

Nasce da una revisione sistematica dell'efficacia e dei danni dei nuovi trattamenti farmacologici del diabete di tipo 2, inclusi gli agonisti del peptide-1 glucagone-simile (Glp-1), un agonista del Glp-1 e un agonista del polipeptide insulintropico glucosio-dipendente, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio-2 (Sglt-2), inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (Dpp-4) e insuline a lunga durata d'azione, usate come monoterapia o in combinazione con altri farmaci. Il Comitato per le linee guida cliniche ha dato priorità ai seguenti risultati, che sono stati valutati utilizzando l'approccio Grade (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation): mortalità per tutte le cause, eventi avversi cardiovascolari maggiori, infarto del miocardio, ictus, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia, progressione della malattia renale cronica, eventi avversi gravi e grave ipoglicemia. La perdita di peso, misurata come percentuale di partecipanti che hanno raggiunto almeno il 10% di perdita di peso corporeo totale, era un risultato prioritario, ma i dati erano insufficienti per una metanalisi di rete e non sono stati valutati con Grade.

I destinatari di questa linea guida

clinica sono i medici e altri clinici. La popolazione è costituita da adulti non in gravidanza con diabete di tipo 2.

► Raccomandazione 1

• L'Acp raccomanda l'aggiunta di un inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio-2 (Sglt-2) o un agonista del peptide-1 simil-glucagone (Glp-1) alla metformina e alle modifiche dello stile di vita negli adulti con diabete di tipo 2 e controllo glicemico inadeguato (raccomandazione forte; prove certe).

• Utilizzare un inibitore Sglt-2 per ridurre il rischio di mortalità per tutte le cause, eventi avversi cardiovascolari maggiori, progressione della malattia renale cronica e ospedalizzazione dovuta a insufficienza cardiaca congestizia.

• Utilizzare un agonista del Glp-1 per ridurre il rischio di mortalità per tutte le cause, eventi cardiovascolari avversi maggiori e ictus.

► Raccomandazione 2

L'Acp raccomanda di non aggiungere un inibitore della dipeptidil peptidasi-4 (Dpp-4) alla metformina e alle modifiche dello stile di vita negli adulti con diabete di tipo 2 e controllo glicemico inadeguato per ridurre la morbilità e la mortalità per tutte le cause (raccomandazione forte; evidenza ad alta certezza).

• Qaseem A, et al. *Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Clinical Guideline From the American College of Physicians.* *Ann Intern Med* 2024; <https://doi.org/10.7326/M23-2788>

■ NUTRIZIONE

Gli aspetti sottovalutati della dieta mediterranea

Un recente lavoro italo-spagnolo pubblicato su *Journal of Translational Medicine* fa emergere come oltre agli aspetti ormai di dominio pubblico relativi alla dieta mediterranea, come per esempio l'importanza di alimenti come olio extravergine di oliva, legumi, frutta e verdura di stagione, ve ne sono molti altri troppo spesso trascurati.

Gli autori della review, condotta da un gruppo di università dei paesi del Mediterraneo (l'Università di Catania, di Parma, la Politecnica Delle Marche, l'IRCCS Neuromed di Pozzilli e l'Universidad Europea del Atlántico in Spagna), partono dall'osservazione che negli ultimi decenni, la dieta mediterranea ha guadagnato un'enorme attenzione scientifica, sociale e commerciale grazie agli effetti positivi sulla salute e ai sapori che ne hanno facilitato la popolarità.

► Tanti fattori poco considerati

Tra i fattori dietetici, le caratteristiche principali della dieta mediterranea, come, appunto, il consumo di frutta e verdura, olio d'oliva e cereali, dovrebbero essere accompagnate da altri elementi, ad ora sottovalutati, come:

- il riferimento specifico al **consumo di cereali integrali**;
- considerare il consumo di **legumi, noci, semi, erbe e spezie**, spesso non valutati quando si esplora l'aderenza alla dieta mediterranea;

- il consumo di **uova e latticini** come alimenti comuni consumati nella regione del Mediterraneo (indipendentemente dalla moderna demonizzazione dell'assunzione di grassi nella dieta).

Un'altra caratteristica principale della dieta mediterranea include il consumo di **vino** (rosso), ma i modelli più generali di assunzione di alcol sono generalmente non misurati, privi di specificità riguardo all'occasione e all'intensità del consumo (ad esempio, consumo di alcol durante i pasti).

► ..e non solo

Tra gli altri aspetti sottovalutati, sono i **metodi di cottura**, piuttosto semplici e tuttavia estremamente vari. Per esempio, le verdure vengono comunemente consumate crude come parte di insalate fresche, raramente condite con altro che olio d'oliva e aceto. Sono incluse verdure anche negli stufati, cotti lentamente e aromatizzati con una grande varietà di erbe e spezie, olio d'oliva, eventualmente includendo frutta secca (uvetta). Diversi prodotti vegetali sono ricchi di nutrienti termolabili (tra cui vitamina A, vitamina C, licopene e folati) che vengono conservati nelle verdure crude; la preparazione di verdure e cereali come zuppe e stufati (che possono includere anche legumi e carne) consente la conservazione del mezzo di cottura senza alcuna perdita significativa di nutrienti idrosolubili dalle verdure. Alcuni vantaggi possono es-

sere considerati anche tra le carni, che vengono cotte a basse temperature per tempi lunghi, limitando così la formazione di agenti mutageni/cancerogeni generalmente prodotti con l'esposizione ad alte temperature. Componente base di numerosi piatti è il soffritto, composto da olio extravergine di oliva, pomodori, cipolla e/o aglio, e varie erbe e spezie fritte a temperatura più bassa; questa tecnica consente all'olio d'oliva di conservare potenziali proprietà benefiche, come il contenuto di (poli)fenoli. Altre considerazioni sono legate alla qualità del cibo consumato quando la dieta mediterranea fu approfondita per la prima volta: **alimenti prodotti localmente, lavorati minimamente e conservati con metodi naturali** (es. fermentazione), fortemente legati al territorio con impatto limitato e controllato sull'ambiente.

Va anche ricordato che le abitudini alimentari sono associate ai comportamenti legati allo **stile di vita**, come il sonno, e ai **valori sociali e culturali**, come la commensalità e la frugalità. In conclusione, secondo gli autori, è piuttosto riduttivo considerare la dieta mediterranea solo come uno schema di gruppi alimentari, decontestualizzati dal contesto sociale e geografico della cultura mediterranea. Negli studi futuri si dovrebbe prendere in considerazione un approccio più olistico, considerando le caratteristiche e i valori sottovalutati sopra menzionati per essere potenzialmente applicati a livello globale attraverso il concetto di dieta "planeterranea".

LT.

- Godos J, et al. *Underrated aspects of a true Mediterranean diet: understanding traditional features for worldwide application of a "Planeterranean" diet.* *J Transl Med* 2024; 22: 294.

■ PSICHIATRIA

Profilo metabolico e rischio di ansia e depressione

Alti livelli ematici di glucosio e trigliceridi e bassi livelli di lipoproteine ad alta densità sono associati al rischio futuro di depressione, ansia e disturbi legati allo stress. Queste le conclusioni di uno studio di coorte di oltre 200.000 partecipanti che sono stati sottoposti a screening sanitario sul lavoro tra il 1 gennaio 1985 e il 31 dicembre 1996, principalmente nella regione di Stoccolma in Svezia. L'analisi statistica è stata effettuata tra il 2022 e il 2023.

► Lo studio

La ricerca ha coinvolto un totale di 211.200 individui (età media al primo screening 42.1 anni; 122.535 [58.0%] maschi; 188.895 [89.4%] nati in Svezia).

Sono stati valutati: glucosio, colesterolo totale, C-Ldl, C-Hdl, Tg, rapporto C-Ldl/C-Hdl, ApoA-I, ApoB e rapporto ApoB/ApoA-I.

Per i biomarker sono stati utilizzati cutoff clinici: glucosio 110 mg/dl, colesterolo totale 190 mg/dl, trigliceridi 150 mg/dl, colesterolo Ldl 115 mg/dl, colesterolo Hdl 40 mg/dl, rapporto C-Ldl/C-Hdl 3.5, ApoA-I 0.01 mg/dl per gli uomini e 0.011 mg/dl per le donne, ApoB 0.009 mg/dl, rapporto ApoB/ApoA-I 0.9 negli uomini e 0.8 nelle donne.

Durante un follow-up medio di 21.0 anni, a un totale di 16.256 individui sono stati diagnosticati depressione, ansia o disturbi legati allo stress.

A 9.725 (4.6%) è stata diagnosticata depressione (tasso di incidenza, 21.5 per 10.000 persone-anno), a 7.582 (3.6%) ansia (tasso di incidenza, 16.6 per 10.000 persone-anno) e a 4.833 (2.3%) (tasso di incidenza, 16.6 per 10.000 persone-anno) sono stati diagnosticati disturbi legati allo stress (tasso di incidenza, 10.5 per 10.000 anni-persona).

A un totale di 3128 partecipanti (1.5%) sono stati diagnosticati sia depressione che ansia, mentre a meno dell'1% sono stati diagnosticati sia depressione che disturbi legati allo stress (1978 [0.9%]) o sia ansia che disturbi legati allo stress (1544 [0.7%]). 984 partecipanti (0.4%) hanno ricevuto tutte e 3 le diagnosi.

► I risultati

Livelli elevati di glucosio (hazard ratio [HR], 1.30) e trigliceridi (HR, 1.15) sono risultati associati a un aumento del rischio successivo di tutti i disturbi psichiatrici considerati, rispettivamente del 30%, mentre alti livelli di lipoproteine ad alta densità C-Hdl (HR, 0.88) erano associati a un rischio ridotto.

Le analisi hanno dimostrato che i pazienti con depressione, ansia o disturbi legati allo stress avevano livelli più alti di glucosio, trigliceridi e colesterolo totale durante i 20 anni precedenti la diagnosi, così come livelli più alti di apolipoproteina A-I e apolipoproteina B nei 10 anni prima della diagnosi, rispetto ai partecipanti di controllo. In questo ampio studio di coorte longitudinale di popolazione, si è quindi riscontrato come livelli elevati di glucosio e trigliceridi e livelli ridotti di colesterolo Hdl siano associati a un rischio più elevato di successiva diagnosi di depressione, ansia e disturbi legati allo stress.

In particolare fornisce ulteriori prove longitudinali che la disregolazione metabolica o la sindrome metabolica aumentano il rischio di sviluppare disturbi psichiatrici comuni, aggiungendo elementi di conferma sull'associazione tra salute cardiometabolica e disturbi psichiatrici. Questo può suggerire la possibile utilità di un follow-up più attento per gli individui con disregolazioni metaboliche, al fine di migliorare la prevenzione e la diagnosi precoce dei disturbi psichiatrici. Secondo gli autori sono necessari ulteriori studi per esplorare se interventi rigorosi o tempestivi per le malattie cardiometaboliche potrebbero contrastare tale associazione.

Livia Tonti

• Chourpiliadis C, et al. *Metabolic Profile and Long-Term Risk of Depression, Anxiety, and Stress-Related Disorders.* JAMA Netw Open 2024; 7(4):e244525.

■ TECNOLOGIE BIOLOGICHE

Progettare e produrre vaccini e farmaci con l'mRna

Dopo i successi ottenuti dai vaccini contro il Covid, l'mRna vive un momento di grande interesse, con una crescita esponenziale di laboratori e studi dedicati, sostenuta da ingenti investimenti.

L'utilizzo dell'mRna a scopo preventivo e terapeutico si basa sull'idea di avvalersi di Rna messaggeri sintetici per trasmettere informazioni specifiche all'interno delle cellule senza andare a modificare le istruzioni del Dna. Fondamentale è la possibilità di progettazione e produzione di vaccini e farmaci in tempi brevi, vista la velocità con cui cambiano molti microrganismi e le cellule maligne. La piattaforma tecnologica a mRna risponde perfettamente a queste esigenze.

"La piattaforma tecnologica a mRna presenta alcuni importanti vantaggi - dichiara Pier Luigi Lopalco, Professore ordinario di Igiene generale ed applicata, Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali Università del Salento - il primo indubbio vantaggio, che abbiamo potuto osservare durante la pandemia, è la rapidità della produzione. A gennaio 2020 è stato isolato il genoma del virus SARS-CoV2 e dopo 7-8 mesi è stato prodotto il vaccino. Inoltre, la capacità della tecnologia mRna

di adattarsi velocemente ai cambiamenti di virus suscettibili a mutazioni come quelli influenzali, la rende una piattaforma estremamente flessibile e versatile. Altro aspetto non secondario riguarda le fasi del processo produttivo, che avviene senza la necessità di maneggiare i virus, assicurando così una elevata bio-sicurezza; da ultimo, la semplicità logistica per la produzione di vaccini, che può avvenire persino all'interno di container senza bisogno di disporre di grandi laboratori. La piattaforma tecnologica a mRna potrà esprimere il massimo delle sue potenzialità se unita all'intelligenza artificiale (Ia), che entrerà in tutte le fasi di progettazione, disegno e produzione di vaccini e farmaci basati sull'Rna messaggero".

Attualmente sono quattro gli ambiti per i quali si sperimenta la tecnologia a mRna: i vaccini preventivi per le malattie infettive, i vaccini terapeutici per il cancro, i farmaci per le malattie genetiche rare e per le malattie autoimmuni. Nel primo caso, la proteina prodotta dall'mRna sintetico induce una risposta anticorpale da parte del nostro sistema immunitario, ma questo concetto è applicabile anche ai tumori. Si può "addestrare" il sistema immunitario a combattere le cellule maligne che però muta-

no velocemente. La tecnologia dell'mRna permette di produrre vaccini che colpiscono più antigeni o di riconoscere una specifica proteina particolarmente espressa in un certo tipo di tumore. In questo caso, i vaccini terapeutici a base di mRna sono altamente personalizzati (e combinati con l'immunoterapia) sul singolo malato e sul tipo di tumore.

"Dal momento che l'mRna è responsabile della produzione di proteine, la tecnologia può essere applicata anche a tutte quelle patologie genetiche rare che sono causate proprio dalla mancanza di una specifica proteina a causa di un gene mutato. L'mRna prodotto in laboratorio può essere predisposto per ricostruire la produzione di quella proteina deficitaria, in questo caso si bypassa l'utilizzo del vettore virale e si fornisce l'Rna messaggero alla cellula che diventa capace di riprodurre la proteina persa - sottolinea Mariangela Morlando, Professore associato Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "C. Darwin", Sapienza Università di Roma - attualmente sono migliaia gli studi sulla molecola ma al 2023 si registrano poco meno di 200 molecole in fase di attiva indagine sperimentale o di studi preclinici, un centinaio in fase di trial clinico, solo 7 in fase di preregistrazione e solo 5 già approvati, i vaccini del Covid".

La strada è ancora lunga e le difficoltà non mancano: ma le prospettive sono incoraggianti perché i risultati delle ricerche potrebbero cambiare lo scenario di importanti malattie.

OSAS e malattie cardiovascolari: peculiarità cliniche e substrato fisiopatologico a confronto

La sindrome delle apnee ostruttive notturne è una sindrome multifattoriale e pertanto dovrà essere gestita nell'iter diagnostico-terapeutico da un team multidisciplinare composto da Internista, Broncopneumologo, Cardiologo, Diabetologo, Neurologo, Otorinolaringoiatra. Sarebbe auspicabile una gestione con integrazione tra servizi ospedalieri e la rete dei servizi territoriale

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Angelo Benvenuto**¹, **Paride Morlino**², **Vito Sollazzo**³, **Antonio De Luca**³

► Introduzione

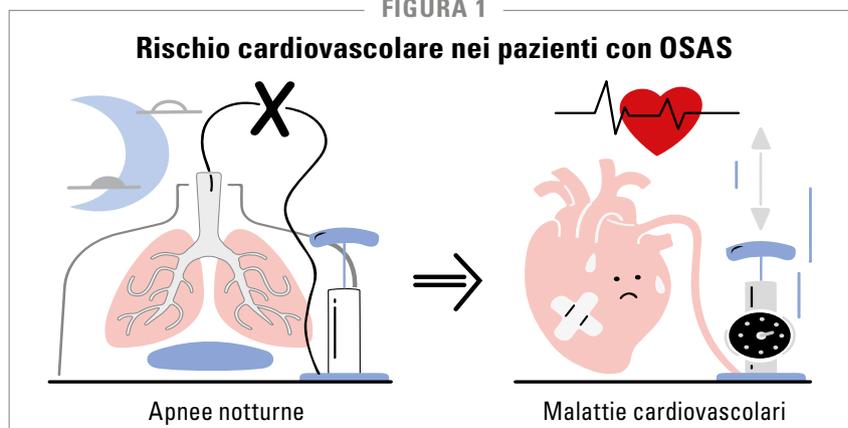
Si definisce con il termine OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome) la sindrome delle apnee ostruttive notturne. Si tratta di un disordine notturno caratterizzato da episodi di ostruzione del flusso aereo (apnea o ipopnea) durante il sonno e da un'eccessiva sonnolenza diurna. L'alternarsi ripetuto di episodi di apnea e di ipopnea comporta la frammentazione del sonno. Ciò può indurre sonnolenza diurna, compromissione dello stato di veglia, alterazioni delle relazioni interpersonali e delle capacità cognitive, con notevole impatto sulla qualità della vita dei pazienti. Oltre la sonnolenza diurna, i pazienti con OSAS possono lamentare enuresi, nicturia, cefalea al risveglio, irritabilità, perdita della libido e stanchezza

cronica. Un altro sintomo tipico è il forte russamento (roncopatia) spesso riferito dal loro partner. L'evidente aumentato rischio cardiovascolare (figura 1) dei pazienti con OSAS è in parte riconducibile alla coesistenza di altre patologie quali il diabete mellito, l'obesità e la sindrome metabolica cardiovascolare. Infatti, la prevalenza di OSAS raggiunge il 50% tra i soggetti obesi e il 60% tra quelli affetti da sindrome metabolica, con percentuali ancora superiori tra i diabetici. Nel 1998 Wilcox ha formulato l'espressione "Sindrome Z" per indicare il quadro clinico caratterizzato dalla

presenza simultanea di OSAS e sindrome metabolica cardiovascolare.

È importante per il clinico prestare attenzione, in corso di anamnesi, alla presenza di tali sintomi così da poter identificare anomalie della fisiologia del sonno ed indirizzare il paziente verso ulteriori accertamenti, quale la polisonnografia notturna, che rappresenta attualmente il gold standard diagnostico per l'OSAS. La polisonnografia è un'indagine strumentale che consente la registrazione notturna della pressione arteriosa, del tracciato elettrocardiografico, elettroencefalografico, elettro-oculo-

FIGURA 1



¹ S.C. Medicina Interna, Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL FG

² S.C. Malattie dell'Apparato Respiratorio, Ospedale "T. Masselli-Mascia" San Severo ASL Foggia

³ S.C. Cardiologia Clinica e Interventistica, Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL FG

grafico, ed elettromiografico, dei cambiamenti della posizione corporea e della funzione respiratoria.

► Cenni di fisiopatologia

L'OSAS può esacerbare patologie preesistenti attraverso la convergenza di meccanismi multipli: meccanici, infiammatori, autoimmuni, chimici. I risvegli intermittenti alterano l'espressione genica del metabolismo cardiaco che regola con ritmo circadiano l'incremento del lavoro cardiaco. La attivazione orto simpatica del risveglio condiziona l'aumento delle catecolamine circolanti realizzando vasocostrizione, tachicardia. È presente una disfunzione endoteliale sia per incrementati livelli di endotelina, causa ulteriore di vasocostrizione periferica, che per stress ossidativo vascolare da incremento della PCO_2 e riduzione di O_2 con riduzione di NO . L'intermittenza di ipossia-riossigenazione produce radicali liberi con conseguente stato infiammatorio vascolare, testimoniato dall'incremento della PCR, della IL-6, di citochine proinfiammatorie e molecole di adesione $TNF-\alpha$.

Si verifica inoltre una aumentata attività protrombotica per attivazione del fibrinogeno, dell'attività piastrinica, del fattore VIIIc e della viscosità ematica. L'alterata meccanica respiratoria con sforzi inspiratori inefficaci riduce la pressione intratoracica aumentando lo stress di parete del ventricolo sinistro con incremento della richiesta di ossigeno. L'ipertono simpatico e la conseguente vasocostrizione periferica rappresentano per il cuore una "somministrazione di agenti vasopressori intermittenti per anni". Ne consegue ipertrofia ventricolare con progressiva evoluzione verso l'insufficienza ventricolare sinistra. L'ipossiemia da alterata meccanica respiratoria condiziona quindi incremento della PCO_2 causa di stress ossidativo infiammazione e disfunzione endoteliale, peggiora la per-

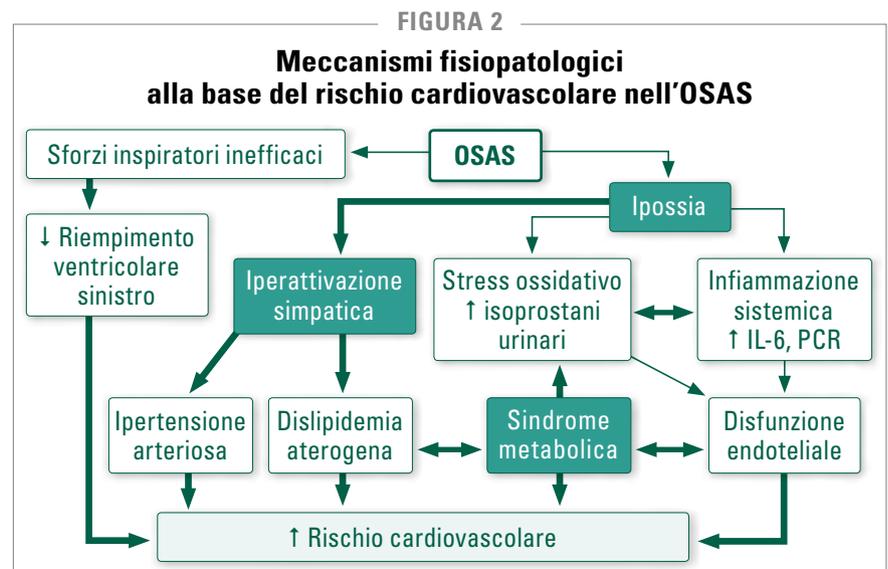
fusione miocardica, attiva la risposta simpatica causando ipertensione, ischemia-infarto miocardico, insufficienza cardiaca, aritmie. La alternanza ipossiemia-riossigenazione provoca instabilità elettrica, la vasocostrizione del letto vascolare polmonare crea ipertensione polmonare con ripercussione sulla compliance atriale. L'ipercapnia aumenta il periodo refrattario atriale, substrato fisiopatologico per l'innesco della fibrillazione atriale. La downregulation del sistema nervoso centrale contribuisce a sviluppare il diabete condizionando una ridotta tolleranza allo zucchero, è causa altresì della obesità per riduzione della leptina (ormone della sazietà) ed incremento della grelina (ormone della fame). Diabete ed obesità contribuiscono a completare il quadro della sindrome metabolica causa di patologia cardio e cerebro vascolare. Questi in sintesi sono meccanismi fisiopatologici alla base del rischio cardiovascolare nell'OSAS (figura 2).

► Considerazioni cliniche e diagnostiche

L'OSAS è un disturbo caratterizzato da episodi di ostruzione notturna durante il sonno con riduzione o sospen-

sione totale del flusso aereo. Il sonno è un processo attivo che coinvolge varie strutture cerebrali situate nel tronco encefalico. Attraverso mediatori chimici, serotonina e noradrenalina, si inibisce la azione della formazione reticolare del tronco, la cui funzione è quella di mantenere la veglia. Durante il sonno diminuisce il tono dei muscoli delle prime vie aeree, rendendo le pareti di tali strutture, ed in particolare del faringe, più facilmente collassabili in quanto prive di scheletro osteo-cartilagineo. La riduzione del lume determina un incremento delle resistenze al passaggio dell'aria la cui manifestazione clinica è costituita dal "russamento". La posizione declive riduce l'efficacia meccanica del sistema toraco-addominale condizionando una alterazione degli scambi gassosi. Il sonno è una condizione relativamente sfavorevole per la respirazione poiché manca il "drive" centrale indotto dallo stato di veglia, la posizione declive riduce invece l'efficace meccanica del torchio addominale.

I disturbi respiratori del sonno si possono classificare in ordine di gravità in: russamento saltuario, russamento saltuario ed intermittente, RERA,



ipopnea, apnea.

RERA (respiratory effort-related arousals) identifica atti respiratori con aumento progressivo dello sforzo inspiratorio che termina con un arousal (risveglio) con riduzione del flusso aereo <30%, non desaturazione di O_2 , di durata uguale o superiore a 10 sec.

Ipopnea identifica una ostruzione parziale del flusso respiratorio, con riduzione di almeno il 50% del flusso respiratorio senza significativa desaturazione.

Apnea identifica una ostruzione completa con cessazione intermittente del flusso respiratorio durante il sonno, non inferiore a 10 sec con desaturazione ossiemoglobinica con persistenza dei movimenti respiratori toraco-addominali.

L'indice apnea + ipopnea (AHI) indica il numero di eventi respiratori ipopnoici o apnoici per ora di sonno, identificandone il grado di severità.

Il valore inferiore a 5 non è significativo, tra 5 e 10 identifica una forma borderline, tra 10 e 20 OSAS di grado lieve/moderata, tra 20 e 30 di grado medio con indicazione a CPAP, superiore a 30 di grado severo con indicazione assoluta a CPAP.

Le apnee si definiscono *centrali* quando l'interruzione del flusso aereo è associata alla assenza di movimenti toraco-addominali, *ostruttive* se nonostante la assenza di flusso persistono i movimenti toraco-addominali, *miste* quelle ad esordio simile alle centrali con successive caratteristiche di tipo ostruttivo. Le apnee ostruttive rappresentano l'85% di tutte le manifestazioni e riconoscono una causa periferica. Le centrali nei 2/3% sono correlate a danni dei centri nervosi. Le forme miste sono circa il 13%.

La diagnosi si effettua mediante polisonnografi cardiorespiratori. Vi sono in commercio sistemi diagnostici semplificati per uso domiciliare con rilevazione del flusso oro nasale, dei movimenti toraco-addominali, della SpO_2 , della frequenza cardiaca, del russamento e della rilevazione della posizione del corpo.

Apparecchiature più complesse di uso ospedaliero includono anche la registrazione EEG, EOG, EMG, ECG, movimenti delle gambe e pressione CPAP.

L'OSAS deve essere sempre considerata una malattia sistemica. Quale è la sua incidenza nelle malattie cardiovascolari? Per l'ipertensione farmaco-resistente 80%, il 60% per lo stroke, 50% per le aritmie e l'insufficienza cardiaca, 30% per la patologia coronarica. L'obesità sappiamo essere presente nell'80% dei pazienti affetti da OSAS, il diabete nel 50%. L'OSAS è la causa primaria di ipertensione e nel 30% dei casi trattasi di ipertensione resistente, ma essa stessa è fattore di rischio indipendente di ipertensione. Il paziente iperteso con OSAS è in genere un non dipper notturno all'holter pressorio. Numerose sono quindi le patologie correlate alla sindrome delle apnee notturne: patologie cerebro-vascolari quali stroke, patologie cardiache quali angina, infarti, morte improvvisa, aritmie notturne quali bradicardie, blocchi atrioventricolari, fibrillazione atriale, ipertensione arteriosa, ipertensione del circolo polmonare, insufficienza ventricolare sinistra ed insufficienza ventricolare destra.

Una flow chart diagnostica dell'OSAS prevederà dunque: 1) analisi del sonno; 2) valutazione dell'apparato cardiovascolare; 3) valutazione dell'apparato respiratorio; 4) valutazione del sistema neurologico.

► Approccio terapeutico

La principale terapia medica dell'OSAS è rappresentata dalla ventilazione continua a pressione positiva (CPAP). Tale metodica prevede l'applicazione di una maschera nasale od oro-nasale che invia aria ambiente a pressione costante nelle vie aeree superiori. Questo ne impedisce il collasso e ne induce la pervietà durante l'espiazione e l'inspirazione contrastando, in termini di durata e di frequenza, gli episodi di apnea/ipopnea che si verificano durante

il sonno. Tenendo conto dei processi fisiopatologici e del fatto che essi sono principalmente determinati dalla presenza intermittente di ipossia e di ri-ossigenazione, è ipotizzabile che la terapia con CPAP possa essere utile anche nella prevenzione cardio-vascolare dei pazienti OSAS. Infatti, è stato dimostrato che l'uso della CPAP è in grado di migliorare la ridotta saturazione d'ossigeno e ridurre la morbilità e mortalità cardiovascolare. Inoltre, è stato anche osservato che tra i pazienti con scompenso cardiaco trattati con CPAP si osserva un miglioramento dei sintomi e della frazione d'eiezione. È controverso se la CPAP sia in grado di migliorare la resistenza insulinica e di prevenire l'aumento del peso corporeo. Alcuni studi hanno mostrato una riduzione della pressione arteriosa e dello stress ossidativo dopo CPAP senza alcun miglioramento della resistenza insulinica. Al contrario, una meta-analisi di trials clinici randomizzati ha messo in evidenza un'azione favorevole della CPAP sulla resistenza insulinica in pazienti OSAS non diabetici. Il trattamento con la CPAP può contribuire al controllo dell'ipertensione arteriosa, in particolare nei pazienti con ipertensione severa. Ad oggi non ci sono dati attendibili a favore di una possibile azione favorevole della CPAP sulla dislipidemia. Al contrario, vi sono forti evidenze che la CPAP possa controllare lo stress ossidativo. Infatti, in uno studio, la CPAP per sei mesi era in grado di diminuire i livelli urinari di 8-isoprostani e migliorare la funzione endoteliale valutata con la dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale (Flow-Mediated Dilation, FMD). Inoltre, la CPAP era in grado di ridurre la perossidazione lipidica in soggetti ipertesi con OSAS severa. La CPAP sembra anche in grado di migliorare i markers d'infiammazione. Infatti, in uno studio d'intervento della durata di un mese, la somministrazione di CPAP

determinava una riduzione significativa dei livelli di PCR e IL-6 nei pazienti con OSAS da lieve a moderata mentre in altre ricerche si osservavano aumento dei livelli sierici di adiponectina e riduzione dei valori di leptina.

L'OSAS è in definitiva una condizione molto frequente caratterizzata da una forte associazione con le malattie cardiovascolari e altre alterazioni cliniche e metaboliche ad esse associate. Pertanto, in tutte queste condizioni, è sempre molto importante indagare precocemente la presenza di eventuali apnee durante il sonno, molto probabili, soprattutto in presenza di russamento. Tuttavia, molti pazienti non vengono diagnosticati e il riconoscimento dell'OSAS è frequentemente omesso anche nei pazienti obesi e in quelli con ipertensione. Spesso, infatti, i pazienti ipertesi che non rispondono alla terapia farmacologica presentano un quadro di apnea ostruttiva misconosciuta. L'associazione con la sindrome metabolica è molto forte ed è possibile che abbia un andamento bidirezionale. La presenza contemporanea di OSAS e di sindrome metabolica concorre alla realizzazione di una condizione di elevato rischio cardiovascolare. Pertanto, riconoscere e trattare in maniera adeguata l'OSAS è molto importante al fine di prevenire futuri eventi cardiovascolari. Il raggiungimento di un significativo calo ponderale deve costituire l'obiettivo primario della terapia poiché consente un miglioramento generale del quadro clinico ed incide positivamente sul versante respiratorio, metabolico e pressorio. Il trattamento può avvalersi della CPAP, particolarmente indicata nelle forme più severe. Essa è molto importante per correggere la desaturazione di ossigeno e, conseguentemente, controllare le alterazioni clinico-metaboliche e ridurre il rischio cardiovascolare. Tuttavia la CPAP, pur molto efficace per la cura dell'OSAS, presenta notevoli problemi di aderenza. Pochi pa-

zienti la praticano con regolarità e la maggioranza la segue per brevi periodi o si rifiuta di effettuarla. Pertanto, il calo ponderale rimane la principale raccomandazione per tutti i pazienti con OSAS in sovrappeso od obesi.

► Conclusioni

Sempre più ricerche confermano che esiste una stretta correlazione tra le apnee notturne e le malattie cardiovascolari. Le apnee ostruttive del sonno, nel corso del tempo, possono avere conseguenze anche gravi per la salute ed aumentano il rischio di malattie cardiovascolari. Dormire poco o male comporta un aumento di patologie quali ipertensione, diabete, obesità, infarto e ictus. La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) è una condizione molto frequente caratterizzata dal ripetuto alternarsi di episodi di apnea e ipopnea durante il periodo notturno, forte russamento, frammentazione del sonno ed aumentata sonnolenza diurna. I pazienti presentano episodi ricorrenti di interruzione del respiro che espongono il sistema cardiocircolatorio a cicli di ipossia ed eccessiva pressione toracica negativa. La diagnosi dell'OSAS ha importanti implicazioni cliniche e sociali, in considerazione dell'impatto sulla qualità della vita, del rischio di incidenti stradali e della forte associazione con le malattie cardiovascolari. Nell'OSAS vi sono frequentemente condizioni di elevato rischio cardiovascolare quali ipertensione arteriosa, disfunzione endoteliale, infiammazione cronica, stress ossidativo, dislipidemia ed insulino-resistenza. Il rischio cardiovascolare è ancora più elevato quando l'OSAS si associa alla sindrome metabolica. Nelle forme più lievi, l'obiettivo terapeutico principale è la riduzione del peso corporeo, che è in grado di migliorare tutte le componenti del quadro clinico generale. Nelle forme più severe, è indicata la ventilazione a

pressione positiva (CPAP) con la quale è possibile correggere la desaturazione di ossigeno e, conseguentemente, controllare le alterazioni clinico-metaboliche e ridurre il rischio cardiovascolare. I maggiori problemi derivano dall'elevato numero di OSAS non diagnosticati e dalla bassa aderenza alla terapia a lungo termine con la CPAP.

Lo sforzo della comunità scientifica attuale è di proseguire mediante la realizzazione di ampi studi randomizzati l'osservazione di questa popolazione con patologie intersecanti. Infatti l'osservazione che alcune patologie cardio-vascolari possano beneficiare dal concomitante trattamento dell'OSAS ha implicazioni cliniche. Non si hanno al momento dati per raccomandare un trattamento a tappeto per tutti i pazienti affetti da OSAS, ma i dati clinici attualmente disponibili confortano sul trattamento dei pazienti sintomatici con maggiore rischio cardiovascolare. L'accettazione della diagnosi da parte del paziente, il suo coinvolgimento nel trattamento terapeutico con l'ausilio di nuove tecnologie respiratorie, le evidenze attese dai numerosi trial in corso modificheranno certamente l'approccio a tale patologia.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Angelico F, Del Ben M et al. Obstructive sleep apnoea syndrome and the metabolic syndrome in an internal medicine setting. *Eur J Intern Med.* 2010; 21: 191-5.
- Covassin N, Somers VK. From resistant airway to resistant hypertension: sleep apnea and disparities in cardiovascular disease. *Circulation* 2019; 139: 1285-8.
- Del Ben M, Loffredo L et al. Strong interplay between metabolic syndrome, obstructive sleep apnoea, oxidative stress and arterial dysfunction. *Sleep Breath.* 2014; 18: 223-4.
- De Luca P. *Essentials di Medicina Interna. Principi e Pratica Clinica*. SEU (Roma) 2021; 119-120.
- Iftikhar IH, Khan MF et al. Meta-analysis: continuous positive airway pressure improves insulin resistance in patients with sleep apnea without diabetes. *Ann Am Thorac Soc.* 2013; 10: 115-20.
- McArdle N, Hillman D et al. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 190-5.
- Peppard PE, Young T et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013; 177: 1006-14.
- Steinhilber AP, Gonçalves SC et al. Influence of sleep apnea severity on blood pressure variability of patients with hypertension. *Sleep Breath.* 2014; 18: 397-401.

Malattie tiroidee croniche: più informazione, meno esami inutili

In occasione della Settimana Mondiale della Tiroide (Smt) le Associazioni Pazienti e le Società Scientifiche auspicano il riconoscimento delle patologie della tiroide tra quelle croniche. E chiedono anche una riduzione della spesa sanitaria attraverso una migliore programmazione dei controlli clinici

// L'edizione 2024 - introduce **Rossella Elisei**, Presidente Associazione Italiana Tiroide (Ait) e coordinatrice della Smt - è patrocinata dall'Istituto Superiore di Sanità (Iss) e promossa dalle principali società scientifiche endocrinologiche, mediche e chirurgiche, quali Associazione Italiana della Tiroide (Ait), Associazione Medici Endocrinologi (Ame), Società Italiana di Endocrinologia (Sie), Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (Siedp), Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (Sigg), Società Italiana Unitaria di Endocrino Chirurgia (Siuec), Associazione Italiana Medicina Nucleare (Aimn), European Thyroid Association (Eta), insieme a Cape (Comitato delle Associazioni dei Pazienti Endocrini) e sostenuta con un contributo incondizionato da parte di Eisai, Ibsa Farmaceutici e Merck Serono".

"La maggior parte delle malattie della tiroide possono entrare di diritto nel gruppo delle malattie non trasmissibili, infatti, sia l'ipertiroidismo che l'ipotiroidismo sono patologie croniche, nella maggior parte dei casi di natura 'autoimmune', causandone distruzione nel caso dell'ipotiroidismo o eccessiva stimolazione nel caso dell'ipertiroidismo. In entrambi i casi si tratta di patologie che hanno necessità di essere periodicamente controllate, senza eccedere nel numero dei controlli e nel tipo di esami da eseguire ciclicamente.

Ad esempio, il dosaggio degli autoanticorpi, il cui valore numerico può variare indipendentemente dalla variazione clinica della malattia, non va ripetuto ad ogni controllo, ma solo in particolari momenti del percorso di cura identificati dallo specialista", afferma **Gianluca Aimaretti**, Presidente Sie.

"È importante tuttavia sottolineare che, se è vero che da un lato la frequente ripetizione di esami clinici e strumentali non strettamente necessari, rappresenta una delle voci più dispendiose, per quanto riguarda il bilancio del nostro Ssn, dall'altro non deve essere dimenticata, come invece purtroppo spesso accade, la necessità del monitoraggio della funzione tiroidea nei pazienti anziani con nota patologia, soprattutto se in terapia con ormone tiroideo o farmaci antitiroidei", dice

Fabio Monzani, Delegato Sigg.

"Proprio per la natura cronica della maggior parte delle patologie tiroidee - evidenza **Renato Cozzi**, Presidente Ame - è indispensabile che l'endocrinologo avvicini con empatia questi pazienti, che spesso incontrano lo specialista dopo lunghi periodi di attesa, ascoltando con attenzione i sintomi che lamentano, visitandoli mettendo anche la mano sul collo e rassicurandoli, una volta visti gli esami, che i loro sintomi sono curabili in maniera efficace quando dipendenti da una reale patologia tiroidea".

"Anche la patologia nodulare tiroidea è una patologia cronica - prosegue **Laura Fugazzola**, Presidente Eta. - La presenza di noduli di ridotte dimensioni, a volte più piccoli di 1 cm, è molto comune nella popolazione generale adulta (50 per cento degli over 50) ma la loro rilevanza clinica è molto scarsa. Per tale motivo l'esecuzione di ecografie tiroidee su grandi segmenti di popolazione, eseguite senza una motivazione clinica, è oggi sconsigliata perché evidenzieranno noduli che avranno una scarsissima importanza clinica, ma che provocheranno inutile preoccupazione nel soggetto in cui sono stati casualmente rilevati. Diversamente, i noduli di dimensioni più grandi rispetto a quelli sopra descritti devono essere valutati per la possibilità di alterare la funzione tiroidea e per verificarne la loro natura. Noduli benigni che non alterano la funzione



ghiandolare dovranno comunque essere controllati periodicamente e l'inserimento di questa condizione clinica tra le malattie croniche potrebbe contribuire a ridurre la spesa sanitaria attraverso una migliore programmazione dei controlli clinici, evitando quindi la ripetizione di esami inutili. Allo stesso tempo si potrebbe prevedere di inserire questa patologia, in quanto cronica, tra le esentabili dal pagamento del ticket", conclude Fugazzola.

► Il ruolo della prevenzione è fondamentale

È invece molto più importante, secondo **Antonella Olivieri**, Iss, Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e dell'Invecchiamento, "fare prevenzione attraverso la profilassi con sale iodato: la patologia nodulare tiroidea è infatti fortemente condizionata dalla carenza di iodio. Sebbene in Italia, grazie alla campagna sull'uso del sale iodato iniziata nel 2005, la nutrizione iodica sia molto migliorata, occorre che la popolazione continui ad essere sensibilizzata ad utilizzare poco sale e solo iodato già a partire dall'età pediatrica, al fine di contrastare in maniera rilevante la formazione del 'gozzo' e dei noduli tiroidei".

► I fattori di rischio delle forme oncologiche

"Parlando dei tumori della tiroide - aggiunge **Rossella Elisei** - in particolare la forma papillare, sono senz'altro da considerare tra le malattie croniche non trasmissibili in quanto spessissimo, e fortunatamente, guariscono o cronicizzano con una bassa probabilità di recidivare ma, essendo comunque i pazienti tiroidectomizzati e sottoposti a terapia con ormone tiroideo, devono essere seguiti per lungo tempo. Anche per questa patologia vi sono dei fattori di rischio che possono essere positivamente modificati, ad esempio evitando o minimizzando l'esposizione

della regione del collo alle radiazioni ionizzanti. L'identificazione della malignità del nodulo avviene con l'agoaspirazione e l'esame citologico che però oggi vengono riservati solo a noduli di dimensioni maggiori di un centimetro e con caratteristiche ecografiche sospette. È importante ricordare che solo il 5% dei noduli tiroidei è di natura maligna e raramente si presenta in forma avanzata con lesioni a distanza. La terapia chirurgica e, quando opportuno la terapia radiometabolica, possono risolvere completamente la malattia. Viste le caratteristiche di queste malattie molto diffuse, ma spesso, non gravi e curabili con successo, è particolarmente importante promuovere un'informazione esauriente ma non allarmistica, evitando approfondimenti diagnostici non motivati".

"Nella gestione delle patologie croniche della tiroide anche la medicina nucleare svolge un ruolo importante, in particolare, due procedure comuni utilizzate sono la scintigrafia tiroidea e la terapia con iodio radioattivo (Rai). Queste procedure richiedono la valutazione accurata del paziente, la scelta appropriata della procedura, dosaggi precisi, monitoraggio attento e gestione responsabile dei rifiuti radioattivi. Queste pratiche contribuiscono a garantire risultati efficaci e sicuri per i pazienti affetti da patologie tiroidee croniche", evidenzia **Marco Maccauro**, delegato Aimn.

► La valutazione chirurgica e le opzioni di cura

"È quindi importante che giungano a valutazione chirurgica, sia per patologia benigna che tumorale, i soggetti che trovino effettiva indicazione e che al paziente venga proposto il percorso e l'eventuale opzione chirurgica più idonea. Non esiste un trattamento standard per tutti ma numerose opzioni terapeutiche da verificare caso per caso in cui, dopo una attenta valutazione di tutti fattori di rischio, il collo-

quio tra l'endocrinologo, il chirurgo ed ovviamente l'interessato riveste un ruolo fondamentale nel proporre il trattamento più adeguato", ribadisce **Giovanni Docimo**, Presidente Siuec. "Ricordiamo che l'unico screening di massa necessario per le patologie tiroidee (in atto, per legge, da molto tempo nel nostro paese) è lo screening per l'ipotiroidismo congenito, che ancora oggi rappresenta la più frequente endocrinopatia dell'infanzia e che grazie allo screening consente di identificare i neonati affetti, e iniziare subito la terapia che risolverà il quadro clinico, ma che dovrà essere portata avanti per tutta la vita. Lo screening per l'ipotiroidismo congenito, durante i suoi 50 anni di storia, ha permesso, grazie all'intervento tempestivo, di prevenire il ritardo psico-motorio e mentale nei soggetti affetti dalla citata patologia", aggiunge **Malgorzata Wasniewska**, presidente eletto Siedp.

► Considerazioni conclusive

Riassumendo, si può affermare che la prevenzione delle patologie della tiroide passa sia attraverso un'adeguata assunzione di iodio con l'alimentazione sia attraverso controlli di prevenzione reale ma solo per le persone a rischio come soggetti di età superiore ai 50 anni, soggetti con familiarità accertata per le malattie tiroidee e, tra questi in particolare le donne che programmano una gravidanza e, infine, monitorando la funzione tiroidea di soggetti sottoposti all'assunzione di alcuni farmaci ad elevato contenuto di iodio come, ad esempio l'amiodarone.

• Per maggiori informazioni, visitare il sito dell'iniziativa e la pagina Facebook



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Renato Cozzi

Malattia renale e farmaci: come utilizzarli?

I reni svolgono un ruolo centrale nel metabolismo dei farmaci.

Per questo è fondamentale considerare da una parte la possibile tossicità renale di questi ultimi e dall'altra tenere conto dell'eventuale presenza di una ridotta funzionalità di questi organi per ridurre il rischio di accumulo e tossicità sistemica dei farmaci stessi

Mariacristina Gregorini

Segretario della Società Italiana di Nefrologia (SIN) Direttore SC Nefrologia e Dialisi, Direttore Dipartimento Medicina Specialistica Azienda USL-IRCCS Reggio Emilia

Tra reni e farmaci esiste un rapporto molto stretto, in quanto molto spesso i farmaci, con rare eccezioni, sono metabolizzati o escreti completamente o in buona parte dai reni. La riduzione del filtrato glomerulare condiziona pertanto la tossicità dei farmaci eliminati dai reni, poiché il ridotto o mancato metabolismo ne determina un accumulo, con conseguenze diverse in base al meccanismo d'azione, all'entità dell'accumulo, all'indice terapeutico (figura 1).

A parte i farmaci a totale metabolismo epatico (ad esempio, fra gli antibiotici, il ceftriaxone) che non

richiedono alcun aggiustamento posologico in caso di ridotta funzionalità renale, in tutti i casi di malattia renale il medico deve verificare, attraverso la ricognizione terapeutica, l'effettiva prescrivibilità e l'eventuale adattamento posologico necessario in base al filtrato glomerulare e alle condizioni del paziente, con particolare attenzione alle comorbidità: il diabete mellito, per esempio, oltre ad essere una patologia estremamente diffusa, rappresenta spesso un fattore di rischio per la tossicità di alcuni farmaci in determinate condizioni.

Vi sono molti farmaci metabolizza-

ti sia dal fegato che dai reni, in diversa percentuale (normalmente dichiarata nella scheda tecnica e nel foglietto illustrativo); in questo caso, va tenuto presente che in presenza di malattia renale cronica il fegato può avere azione vicariante, ma soprattutto che, in caso di insufficienza epatica, la tossicità renale può aumentare.

Quindi, come sempre, è necessario valutare caso per caso il paziente, tenendo conto delle condizioni generali, dell'età, delle comorbidità e delle terapie concomitanti. I pazienti con malattia renale cronica sono infatti pazienti complessi, molto spesso pluricomorbidi ed in politerapia.

FIGURA 1

Metabolismo dei farmaci e danno renale



✓ Meccanismi di tossicità renale

La tossicità renale può avvenire a vari livelli delle strutture renali e con diversi meccanismi fisiopatologici, che possono agire singolarmente o in associazione. In particolare, i farmaci possono causare danno a livello glomerulare e/o a livello tubulo-interstiziale, in modo diretto, attraverso meccanismi immunomediati e/o attraverso

meccanismi emodinamici.

Lo stesso farmaco può agire con meccanismi differenti (es. FANS) e, tranne nei casi di allergia immediata, esiste sempre un intervallo temporale tra assunzione e manifestazioni renali.

Alcuni farmaci possono modificare il tono delle arteriole pre- e post-glomerulari alterando i meccanismi di autoregolazione renale, normalmente deputati a mantenere la filtrazione glomerulare anche nelle condizioni in cui i valori di pressione arteriosa sono francamente patologici. Infatti, per valori di pressione sistolica tra 75 e 160 mmHg la filtrazione glomerulare non viene compromessa, grazie al meccanismo di autoregolazione.

Oltre i 180 mmHg, il rene si protegge dal trauma barometrico attraverso la vasocostrizione dell'arteriola afferente, con conseguente riduzione dell'afflusso glomerulare.

Ma in caso di riduzione eccessiva della pressione e/o del flusso (tipico il caso dello scompenso cardiaco a bassa portata) il rene riceve poco sangue: per mantenere la filtrazione glomerulare, viene pertanto attivato l'apparato iuxtaglomerulare. Le cellule dell'apparato iuxtaglomerulare producono localmente più renina, angiotensina I e angiotensina II: quest'ultima aumenta prevalentemente il tono dell'arteriola efferente (vasocostrizione efferente). Contemporaneamente, quando il rene si trova in condizioni di ipoafflusso (sepsi, scompenso cardiaco) produce prostaglandine per dilatare l'arteriola afferente. Il rene lavora a bassa pressione, riceve poco sangue, ma lo trattiene all'interno dei glomeruli, mantenendo così costante la filtrazione glomerulare.

I FANS, inibendo le prostaglandine, possono provocare insufficienza renale acuta in condizioni di ipovolemia.

Ad esempio, in caso di stenosi dell'arteria renale emodinamicamente significativa, il rene produce grandi quantità di prostaglandine per aumentare il flusso e, nello stesso tempo, produce più angiotensina per cercare di aumentare la pressione di filtrazione.

Se la stenosi dell'arteria renale è bilaterale (o in rene unico) ed il paziente assume **FANS insieme ad un ACE-inibitore**, si può verificare **insufficienza renale acuta**, perché vengono meno questi meccanismi emodinamici di compenso.

Alcuni fattori, riassunti nella *tabella 1*, favoriscono la potenziale tossicità dei farmaci; tra questi da ricordare sempre l'età avanzata, le comorbidità e l'insufficienza renale preesistente, soprattutto quando si vengono a creare condizioni di disidratazione, poiché quest'ultima fa sì che la permanenza del farmaco a livello di alcune strutture tubulari sia più lunga: c'è pochissima urina

estremamente concentrata e il farmaco presente nel lume tubulare più facilmente esercita la sua azione tossica sulle cellule.

✓ **Come gestire la terapia farmacologica in presenza di insufficienza renale?**

Qualora non sia possibile sostituire un farmaco ad eliminazione renale con uno simile metabolizzato però dal fegato, ci sono due semplici modalità per adeguare la posologia:

A somministrare una **dose normale** di farmaco, **aumentando l'intervallo** di somministrazione;

B somministrare una **dose ridotta**, **mantenendo il normale intervallo** di somministrazione

La modalità A, **dose normale con intervallo di somministrazione aumentato**, è preferibile per i farmaci a **emivita lunga**.

La modalità B, **dose ridotta con normale intervallo** di somministrazione, è preferibile per farmaci a **emivita breve**, con indice terapeutico spesso ridotto.

TABELLA 1

Fattori che favorisco la potenziale tossicità dei farmaci

- **Età molto avanzata** (per la fisiologica riduzione del VFG)
- **Deplezione di volume**
- **Diabete** (alterazioni emodinamiche intrarenali)
- **IRC preesistente** (accumulo, transito intrarenale molto più lento del farmaco e maggiore concentrazione nei nefroni superstiti)
- **Cirrosi epatica scompensata, sepsi, infezioni gravi** (vasocostrizione intrarenale massiva)
- **Uso contemporaneo di FANS** (nefrotossicità diretta e attraverso meccanismi emodinamici)

IRC: Insufficienza renale cronica

✓ **E in dialisi?**

Naturalmente per l'utilizzo di qualsiasi farmaco in un paziente sottoposto a trattamento dialitico (emodialisi o dialisi peritoneale) è opportuno il parere del Nefrologo. Le principali regole sono riassunte nella *tabella 2*.

✓ **E i "non farmaci"?
Integratori & Co**

Oggi è molto diffusa la tendenza ad assumere integratori di vario tipo, prodotti da banco che spesso le persone si autoprescrivono per cercare di migliorare la propria performance (vitamine, sali minerali etc) o per "curare" condizioni patologiche come l'ipercolesterolemia o l'ipertrofia prostatica benigna.

A fronte del fatto che gli integratori sono spesso sostanze poco efficaci nella cura di specifiche patologie, possono avere, nei pazienti nefropatici, effetti collaterali anche molto importanti. Il fatto di essere considerati "naturali" (anche se si tratta per lo più di molecole di sintesi) e di non avere lo status ufficiale di "farmaco", induce la maggior parte delle persone ad assumerli in modo disinvolto, senza chiedere consiglio al medico, e spesso a non dichiararli. Un caso emblematico è l'iperpotassiemia che si può verificare nelle persone affette da malattia renale cronica che usano quotidianamente il "sale per ipertesi", assunto pensando di migliorare l'ipertensione, mentre è assolutamente da evitare, essendo cloruro di potassio!

Un altro caso piuttosto frequente, a cui il Medico di Medicina Generale deve prestare attenzione, è l'uso della vitamina D, per lo più sotto forma di colecalciferolo, spesso assunta a dosaggi elevati con ca-

TABELLA 2

Farmaci e dialisi: principi generali

• Un forte legame con le proteine plasmatiche impedisce la rimozione dialitica
• Teoricamente le grandi dimensioni di una molecola riducono la rimozione ma molti farmaci sono "piccoli" a sufficienza
• Un farmaco ampiamente distribuito nei tessuti, con solo una piccola quota presente nel volume plasmatico, sarà scarsamente rimosso
• Se un farmaco è dializzabile, è necessario somministrare una dose (aggiuntiva) dopo ogni dialisi

denza mensile; in caso di ridotta funzionalità renale ci può essere un accumulo con conseguente tossicità, anche renale. Nei nefropatici è buona norma utilizzare dosaggi più bassi, con cadenza settimanale, più maneggevoli, utilizzando dosaggi elevati solo per un tempo ridotto in caso di carenza importante, passando rapidamente ad un dosaggio di mantenimento. È opportuno, in questi pazienti la determinazione periodica ogni 4-6 mesi del dosaggio ematico della 25OH vitamina D, proprio per non incorrere in casi di sovradosaggio. Sempre a proposito di vitamine, l'utilizzo prolungato di alte dosi di acido ascorbico (vitamina C) può favorire, in persone predisposte, la formazione di calcoli renali, non avendo peraltro alcuna indicazione di tipo clinico.

Ancora, per restare nell'ambito dei non farmaci, è noto come l'assunzione di succo di pompelmo vada assolutamente evitata dalle persone che assumono determinati farmaci (ad esempio la ciclosporina e altri immunodepressori, antistaminici, antidepressivi triciclici, derivati degli ormoni steroidei), per l'interazione che un enzima contenuto nel succo ha nei confronti dei citocromi (in particolare P450) che metabolizzano tali farmaci.

È quindi evidente che è necessaria l'educazione continua del paziente, per favorire la sua aderenza alle prescrizioni e ai consigli del medico, perché anche nelle azioni quotidiane apparentemente più innocenti si possono nascondere insidie, tanto più quanto è maggiormente compromessa la funzionalità renale.

È fondamentale, per la corretta gestione delle terapie e la riduzione degli effetti indesiderati, che venga fatta dal medico una periodica ricognizione terapeutica, chiedendo sempre ed esplicitamente al paziente se sta assumendo integratori, vitamine, erbe o altri prodotti "naturali"; a questo proposito il ruolo del Mmg è strategico, ma ovviamente tutti gli Specialisti devono avere lo stesso approccio.

Le terapie non devono essere pensate "per sempre", ma devono essere periodicamente e sistematicamente rivalutate in base alla situazione clinica del paziente e ai suoi cambiamenti nel tempo. La comunicazione tra i sanitari, il paziente e i suoi care-giver è, ancora una volta, un punto cruciale per ottimizzare la terapia e potenziare la relazione terapeutica, minimizzando i rischi e migliorando la qualità di vita del paziente e della sua famiglia.

Nuovi farmaci disponibili per la riduzione dei livelli di colesterolo

Se è vero che statine e ezetimibe sono risorse fondamentali per la prevenzione del danno vascolare, gli ultimi anni hanno visto affiancarsi a questi, altri farmaci di nuova concezione, estremamente innovativi sia per la loro natura che per i bersagli della loro azione

Anna Nelva

Specialista in Endocrinologia - Biella - Consigliere Nazionale AME - Coordinatrice Commissione Lipidologia & Metabolismo

Per la riduzione del colesterolo finalizzata alla riduzione del rischio cardiovascolare i farmaci di prima scelta ormai da tempo sono le statine, frutto delle ricerche della seconda metà del '900. Queste molecole agiscono come potenti inibitori competitivi di un enzima chiave della sintesi del colesterolo, HMGCoA-reduttasi, riuscendo così a ridurre la sintesi epatica del colesterolo. Questo induce un'aumentata espressione del recettore per Ldl (Ldl-R) sulla superficie degli epatociti e un aumento dell'estrazione di colesterolo Ldl (Ldl-C) dal sangue; si riducono così i livelli di Ldl-C e di altre lipoproteine contenenti apoB, comprese le particelle ricche di trigliceridi. Alle statine abbiamo imparato ad associare ezetimibe che agisce invece inibendo l'assorbimento del colesterolo (assunto con l'alimentazione o proveniente dalla bile) a livello della mucosa intestinale, interferendo con Niemann Pick C1-like receptor¹. Se è vero che statine e ezetimibe restano due risorse fondamentali per la riduzione del colesterolo e la prevenzione del danno vascolare, gli ultimi anni hanno però visto affiancarsi a questi ulteriori farmaci di nuova concezione, estremamente innovativi sia per la loro natura che per i bersagli della loro azione¹.

► Farmaci attivi su Pcsk9

Una prima svolta si è avuta all'inizio degli anni 2000 dopo la prima segnalazione che mutazioni con guadagno di funzione di Pcsk9 erano associate a una forma di ipercolesterolemia familiare monogenica autosomica dominante². Pcsk9 è risultato essere un importantissimo fattore capace di modulare l'espressione del recettore per le Ldl (Ldl-R): presente in circolo, si lega a Ldl-R sulla superficie degli epatociti e ne promuove la degradazione all'interno del fegato. Dopo queste scoperte si è arrivati già nel 2010 ai primi studi su soggetti umani di una nuova classe di farmaci, gli inibitori di Pcsk9, e più recentemente a inclisiran.

► Inibitori di Pcsk9

Sono anticorpi monoclonali che legandosi in modo specifico alla proteina Pcsk9 circolante ne impediscono il legame con il recettore per le Ldl, e di conseguenza evitano la degradazione di Ldl-R mediata da Pcsk9. Oggi abbiamo ormai familiarità con alirocumab e evolocumab, autorizzati nel 2015 da Ema e Fda. Hanno dimostrato di ridurre Ldl-C circa del 60%, con differenze dipendenti dai dosaggi. In combinazione con statine ad alta intensità o alla massima

dose tollerata hanno ridotto Ldl-C del 46-73% più del placebo e del 30% più di ezetimibe. Per il loro meccanismo d'azione questi farmaci sono efficaci in tutti i pazienti capaci di esprimere Ldl-R a livello nel fegato, compresi quelli con ipercolesterolemia familiare eterozigote e, anche se in misura minore, in quelli con ipercolesterolemia familiare omozigote con residua espressione di Ldl-R. In particolare evolocumab è stato testato nelle ipercolesterolemie familiari omozigote, dimostrando un'efficacia legata al grado di residua attività di Ldl-R.

Sono risultati in grado anche di ridurre i livelli di Tg e aumentare quelli di Hdl-C e ApoA-1, in funzione del dosaggio e, a differenza delle statine, determinare una diminuzione di Lp(a) del 25-30% circa.

Oltre alla riduzione dei livelli di colesterolo hanno portato a una diminuzione del rischio di recidive di eventi cardiovascolari in pazienti già in terapia con statine; fra i pazienti affetti da patologia coronarica l'aggiunta di una terapia rivolta a Pcsk9 ha ottenuto una regressione significativa della placca coronarica.

L'entità della riduzione del rischio cardiovascolare appare in linea con la riduzione di Ldl-C ottenuta dalla terapia³.

► **Prescrizione** (da Aifa): sono soggetti a limitazioni prescrittive, che prevedono la compilazione di una scheda su registro Aifa on line da parte di specialista di centri accreditati del Ssn (cardiologi, internisti, endocrinologi, neurologi).

► **Somministrazione:** la somministrazione è sottocute, ogni due settimane o una volta al mese, a dosi diverse.

► **Eventi avversi:** lievi e relativamente non frequenti, soprattutto prurito nel sito di iniezione e sintomi similinfluenzali.

► **Inclisiran**

Dobbiamo alle recenti scoperte sulla regolazione genica lo sviluppo, negli ultimi anni, di nuove categorie di farmaci che utilizzano questi meccanismi. In particolare per quanto riguarda il colesterolo è stato possibile sfruttare l'Rna interference (Rna-i): si tratta di un processo cellulare naturale che silenzia l'espressione genica promuovendo la degradazione del mRNA in maniera sequenza-specifica per controllare la produzione di proteine.

Inclisiran è appunto un siRna (small interfering Rna), che inibisce la sintesi di Pcsk9 attivando una via naturale di silenziamento selettivo dell'espressione genica. La molecola è stata legata a una N-acetil-galattosamina triantennaria, che ne permette l'aumentata adesione alla membrana cellulare degli epatociti con specificità di azione.

Negli epatociti riduce contemporaneamente i livelli di Pcsk9 sia intra che extra-cellulari. Questo permette un'aumentata espressione del recettore per Ldl (Ldl-R) sulla superficie degli epatociti portando così a una sostanziale e protratta diminuzione di Ldl-C. Somministrato sc ogni 6 mesi, ha dimostrato di determinare una riduzione dei valori di Ldl-C di cir-

ca il 50%, simile a quella ottenuta con anticorpi monoclonali anti-Pcsk9, riducendo anche colesterolo totale, non Hdl-C e apoB, trigliceridi e lipoproteina(a); osservato inoltre un aumento dei livelli di Hdl-C.

Sono in corso studi per valutare l'efficacia di inclisiran rispetto agli outcome cardiovascolari, con dati preliminari che sembrerebbero confermare l'atteso effetto favorevole³.

► **Prescrizione (da Aifa):** come per gli inibitori di Pcsk9 inclisiran è soggetto a limitazioni prescrittive, che prevedono la compilazione di una scheda su registro Aifa on line da parte di specialista di centri accreditati del Ssn (cardiologi, internisti, endocrinologi, neurologi).

► **Somministrazione** (da scheda tecnica): 284 mg di inclisiran somministrati come una singola iniezione sottocutanea: all'inizio, poi a 3 mesi, successivamente ogni 6 mesi. Inclisiran è destinato alla somministrazione da parte di un operatore sanitario.

► **Eventi avversi:** nei trial erano generalmente simili fra il gruppo inclisiran e il gruppo placebo; solo gli eventi avversi nel sito di iniezione erano più frequenti con inclisiran (8.2% vs 1.8%). Tali reazioni erano comunque di solito lievi o moderate, non persistenti e non richiedevano interventi.

Indicazioni autorizzate e rimborsate Ssn per alirocumab, evolocumab, inclisiran (da Aifa)

- in prevenzione primaria in pazienti di età ≤ 80 aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di Ldl-C ≥ 130 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o a ezetimibe
- in prevenzione secondaria in pazienti di età ≤ 80 aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di Ldl-C

≥ 70 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure dopo una sola rilevazione di C-Ldl in caso di lma recente (ultimi 12 mesi) o eventi Cv multipli oppure con dimostrata intolleranza alle statine (vedere successivamente la definizione di intolleranza) e/o all'ezetimibe.

Evolocumab ha indicazione e possibilità di fornitura a carico del Ssn anche nell'ipercolesterolemia familiare omozigote.

► **Acido bempedoico**

È un farmaco orale approvato da Ema nel 2020 sia in mono-terapia, alla dose di 180 mg una volta al giorno, che in associazione con ezetimibe (180mg/10mg). Riduce la sintesi del colesterolo inibendo l'enzima Atp-citrato liasi, attivo a monte del bersaglio delle statine. La conseguente sovra-regolazione dei recettori per le Ldl, come per le statine, determina un'aumentata captazione di Ldl da parte delle cellule epatiche con conseguente riduzione dei livelli plasmatici di C-Ldl. È in realtà un profarmaco e necessita di un'attivazione ad opera di un enzima che non è presente nel tessuto muscolare: rispetto alle statine ha quindi il vantaggio di non determinare miopatia. In uno studio clinico di fase 3 in 269 pazienti già in terapia con ezetimibe 10 mg/die, nel braccio di somministrazione di acido bempedoico (180 mg/die) si osservava dopo 12 settimane una riduzione del 23.5% dei valori di Ldl-C rispetto al basale. Un altro studio di fase 3 che ha coinvolto 382 pazienti che assumevano la dose massima tollerata di statina, ha evidenziato dopo 3 mesi che il valore di Ldl-C era ridotto del 36.2% nei pazienti che oltre alla statina assumevano acido bempedoico 180 mg + ezetimibe 10 mg in associazione

fissa, del 23.2% con solo ezetimibe, del 17.2% con solo acido bempedoico. Associando bempedoico 180 mg a ezetimibe 10 mg e atorvastatina 20 mg si arriva a riduzioni di Ldl-C del 60.5%. Negli studi di fase 3 si è osservata anche una diminuzione significativa di Pcr⁴. Nel 2023 sono stati pubblicati i dati dello studio Clear Outcomes, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, su pazienti che non potevano o non volevano assumere statine per intolleranza ed erano affetti da patologia cardiovascolare oppure ad alto rischio. In questo studio la terapia con acido bempedoico è risultata associata a un più basso rischio di eventi cardiovascolari maggiori⁵.

► **Posizionamento nella terapia ipolipemizzante:** rappresenta un'opzione terapeutica sia nei pazienti intolleranti alla statina, che nei pazienti che non riescono a raggiungere l'obiettivo di Ldl-C in corso di statina alla massima dose tollerata e/o altre terapie ipolipemizzanti⁴.

► **Prescrizione** (da Aifa): prevista una scheda di prescrizione a cura dello specialista o del medico di medicina generale. Da solo o nella formulazione in combinazione con ezetimibe 10 mg può essere prescritto e rimborsato dal Ssn nei pazienti che secondo i criteri della Nota 13 dell'Aifa (Nb: diversi da quelli delle ultime linee guida) risultino a rischio moderato, alto o molto alto e che abbiano rispettivamente livelli di C-Ldl ≤ 145 mg/dl, ≤ 125 mg/dl o ≤ 88 mg/dl.

► **Eventi avversi e necessità di precauzioni** (da scheda tecnica): determina un aumento significativo della concentrazione di simvastatina; se cosomministrato con simvastatina la dose di simvastatina non deve essere superiore a 20 mg al giorno; segnalati aumenti di transaminasi sieriche (Ast e/o Alt) e di uricemia, gotta, anemia, aumenti di creatinina e Bun,

riduzione della velocità di filtrazione glomerulare, colelitiasi.

► Evinacumab

La proteina angiopoietin-like 3 (Angptl3) svolge un ruolo importante nella regolazione del metabolismo delle lipoproteine, attraverso l'inibizione della lipoprotein-lipasi e della lipasi endoteliale. Evinacumab è un anticorpo monoclonale che inibendo Angptl3 determina un rimodellamento delle lipoproteine a densità molto bassa (Vldl) portando a una ridotta produzione di Ldl e a un maggior numero di remnant delle Vldl; questi possono essere captati dal fegato in modo indipendente da Ldl-R C⁶. Si ottiene così una riduzione dei livelli di Ldl-C e anche una riduzione della trigliceridemia fino all'80% (per questo ultimo aspetto con risposta altamente variabile e genotipo-dipendente, in quanto l'effetto del farmaco dipende dall'attività della lipoproteinlipasi, che nella chilomicronemia familiare è inattiva). Evinacumab è risultato efficace sia nell'ipercolesterolemia familiare omozigote⁷ che in pazienti con ipercolesterolemia refrattaria, da causa indeterminata, con e senza HeFH, indipendentemente dall'attività di Ldl-R⁸.

► **Indicazioni rimborsabili** (da Aifa): nel 2023 in Italia è stata approvata la rimborsabilità di evinacumab in aggiunta alla dieta e ad altre terapie volte a ridurre il colesterolo lipoproteico a bassa densità (Ldl-C) per il trattamento di pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con diagnosi di ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) con mutazione null/null e/o che non risultino a target di Ldl-C dopo il trattamento con evolocumab oppure non risultino a target di Ldl-C o non abbiano tollerato il trattamento con lomitapide.

► **Somministrazione** (da scheda tecnica): 15 mg/kg somministrati per infusione endovenosa nell'arco

di 60 minuti una volta al mese (ogni 4 settimane).

► **Eventi avversi** (da scheda tecnica): le reazioni avverse più frequenti sono nasofaringite (13.7%), malattia simil-influenzale (7.7%), capogiro (6.0%), dolore dorsale (5.1%) e nausea (5.1%). La reazione avversa più grave è l'anafilassi (0.9%).

► Conclusioni

Una adeguata gestione dei livelli di colesterolo allo scopo di ridurre il rischio cardiovascolare è oggi una necessità condivisa e vincolante, secondo le raccomandazioni delle linee guida più recenti⁹. Le nuove opzioni farmacologiche sono quindi un'importante supporto per poter offrire a tutti i nostri pazienti cure appropriate e sicure.

BIBLIOGRAFIA

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-88.
2. Abifadel M, Varret M. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34(2):154-6. doi: 10.1038/ng1161. PMID: 12730697.
3. Schonck WAM, et al. Long-Term Efficacy and Tolerability of PCSK9 Targeted Therapy: A Review of the Literature. *Drugs* 2024; 165:178. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-01995-9>
4. Di Fusco SA, et al. ANMCO Expert opinion: Posizionamento terapeutico dell'acido bempedoico nel trattamento dell'ipercolesterolemia. *G Ital Cardiol* 2023; 24(6): 490-498. doi: 10.1714/4041.40210
5. Nissen SE, et al. CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 2023; 388(15): 1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024.
6. Adam RC, et al. Angiopoietin-like protein 3 governs Ldl-cholesterol levels through endothelial lipase-dependent VLDL clearance. *J Lipid Res* 2020; 61: 1271-86.
7. Raal FJ, et al; ELIPSE HoFH Investigators. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383: 711-20.
8. Rosenson RS, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383: 2307-19.
9. Visseren FLJ, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2021;42 (34): 3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.

Quando sospettare un disturbo bipolare? Il prezioso ruolo del Mmg

Diagnosticare correttamente e precocemente il disturbo bipolare può consentire ai pazienti di seguire una terapia corretta ed efficace in grado di prevenire le oscillazioni dell'umore con un deciso miglioramento della qualità di vita

Livia Tonti

Il disturbo bipolare è una patologia psichiatrica non rarissima. Si stima che a soffrirne sia infatti tra l'1 e il 2% della popolazione italiana, circa 120mila persone nel nostro paese. Tra le sfide più complesse per la gestione di questa patologia, vi è sicuramente la corretta e tempestiva diagnosi. Considerato che il Mmg è spesso il primo filtro anche per questi pazienti, a questo proposito abbiamo chiesto alla dottoressa **Emi Bondi**, Presidente della Società Italiana di Psichiatria (SIP) e Direttore del Dipartimento di Salute mentale all'Asst Papa Giovanni XXIII di Bergamo, quali possono essere i campanelli d'allarme e come i Mmg possano svolgere un ruolo importante per individuare e seguire i pazienti che ne sono affetti.

“Quando abbiamo davanti a noi un episodio depressivo -spiega la dottoressa Bondi- la prima cosa che ci dobbiamo chiedere è se questa sia effettivamente una depressione unipolare o se si tratti di un episodio di depressione nell'ambito di un disturbo bipolare”.

Il disturbo bipolare, infatti, com'è noto, nella maggioranza dei casi ha episodi depressivi, ma anche episodi ipomaniacali o maniacali. Mentre questi ultimi sono francamente riconoscibili dalle persone che circondano il paziente (ma non dal pa-

ziente stesso, che al contrario in quel momento si sente eccessivamente bene, a fronte di condotte a rischio, di euforia, di spendere soldi, di essere fuori dalle righe, creando allarme sociale -tant'è vero che gli episodi maniacali veri e propri finiscono spesso in ricovero), più insidiosi e difficili da diagnosticare sono gli episodi ipomaniacali. Si tratta di periodi anche brevi, in cui il paziente è “sopra le righe” solite, ma non così “fuori” da suscitare un allarme. Sono invece episodi significativi -aggiunge la presidentessa SIP- perché “la presenza di oscillazioni dell'umore, non solo in senso depressivo ma anche in senso di eccessivo benessere, devono sempre far pensare alla possibilità di un disturbo bipolare”.

► L'importanza della diagnosi

Perché è importante riconoscere tempestivamente un disturbo bipolare? “Perché se noi trattiamo una depressione bipolare, come una depressione normale - spiega la dottoressa Bondi-, cioè solo con l'antidepressivo, rischiamo di generare stati misti o fasi di rapida ciclicità, peggiorando quindi il disturbo o addirittura portandolo verso la cronicizzazione”. Il disturbo bipolare infatti è caratterizzato da un'oscillazione dell'umore, dalle fasi depressive

alle fasi maniacali, e all'interno di questi estremi si trova uno spettro di quadri intermedi di stati di instabilità emotiva che possono essere molto critici sia da un punto di vista del “funzionamento” della persona che di sofferenza, sia da parte di chi ne è vittima che dei familiari.

Perché insorga il sospetto diagnostico di fronte a un caso di depressione occorre considerare alcuni aspetti (*tabella 1*).

Spiega la dottoressa Bondi: “Le depressioni bipolari sono spesso forme molto importanti per la persona, che si lamenta del suo stato, e che ha spesso anche la caratteristica di essere nervosa, irritabile, ansiosa, quindi di avere un livello energetico elevato pur in presenza di un umore molto depresso..... Soprattutto questi elementi di irritabilità e di nervosismo devono sempre fare pensare e dubitare del tipo di depressione di cui stiamo parlando”.

L'altro aspetto è anche l'insorgenza: le depressioni stagionali hanno quasi sempre un sottofondo di bipolarità, come anche le depressioni post partum. È inoltre importante raccogliere un'accurata anamnesi, la familiarità, se ci sono stati casi di ricoveri in psichiatria, di depressione, di suicidio.

Il rischio suicidiario è molto più elevato nei pazienti con depressione

TABELLA 1

Elementi che possono far sospettare un disturbo bipolare in presenza di episodio depressivo

Livello energetico alto nonostante l'umore depresso

- Nervosismo
- Irritabilità
- Ansia

Insorgenza

- Depressioni stagionali
- Depressioni post-partum

Familiarità

- Casi di ricoveri in psichiatria
- Depressione
- Suicidio

Peggioramento dopo aver iniziato terapia antidepressiva

bipolare rispetto ai pazienti con depressione unipolare, perché quello che caratterizza spesso la bipolarità è anche l'impulsività.

Prezioso è anche parlare coi familiari: "per sapere - aggiunge Bondi - se il paziente ha avuto o ha oscillazioni dell'umore, se magari ci sono stati dei periodi in cui lo hanno visto particolarmente euforico, su di giri, che dormiva poco, che era super efficiente, che stava molto bene anche senza trascendere, alternati invece magari a periodi in cui aveva una perdita di energia, questa stanchezza, questa difficoltà a mangiare, difficoltà a concentrarsi, tutti quelli che noi sappiamo essere i sintomi classici di una depressione".

Un altro punto su cui focalizzare l'attenzione è osservare se c'è un peggioramento dopo aver iniziato la terapia antidepressiva, soprattutto se dopo due settimane il pazien-

te non sta meglio ma anzi, al contrario, si agita, diventa ancora più nervoso o più irritabile, potrebbe suggerire un quadro di disturbo bipolare. Il sospetto deve insorgere anche se il paziente sta eccessivamente bene dopo poco tempo che ha iniziato la cura, "perché comincia, nel giro di 15 giorni, a dire che sta benissimo, che adesso sì che è in forma: anche questo ci deve fare sospettare che forse non siamo davanti a un episodio depressivo semplice ma a un disturbo bipolare in cui l'umore sta andando verso la polarità opposta rispetto a quella che noi abbiamo trattato".

► Il problema dello stigma

Ancora oggi c'è spesso una certa difficoltà a parlare tranquillamente e serenamente dei disturbi psichici. "Anzi -aggiunge Bondi- a volte quando noi lo diciamo al paziente si ha il timore quasi che si offenda o pensi di non essere creduto nel suo malessere perché gli viene detto che forse bisogna curare l'aspetto psichico. Ecco, questo è un tabù da sconfiggere: bisogna avere il coraggio, la tranquillità di dire che il nostro sistema nervoso centrale è un organo come tutti gli organi del nostro corpo e che se lo curiamo, in maniera adeguata e precocemente, recupera rapidamente". Per questo è importante cercare di ascoltare il paziente, nell'ottica di evitare che lui consideri l'invio allo psichiatra o la proposta di una terapia come un non riconoscerli la malattia. "Anzi -raccomanda la dottoressa- va riconosciuto che lui in quel momento sta male, però va anche riportato sul fatto che sono malattie come le altre e che oggi soprattutto sono estremamente frequenti, e lo sappiamo, perché una persona su quattro nell'ambito della vita può avere un episodio de-

pressivo per cui non c'è niente di strano nell'aver un periodo in cui anche il nostro sistema nervoso ha bisogno di essere sostenuto".

In questo, i Mmg sono figure fondamentali per far capire che siamo davanti a una malattia e alla necessità di una cura, grazie al rapporto di lungo periodo con il paziente, alla relazione di fiducia, al fatto che conoscono bene anche il resto della famiglia, spesso la situazione di vita del paziente, e questo offre loro anche una credibilità che non ha magari uno specialista che lo vede per la prima volta. Aggiunge Bondi: "Noi spesso, come psichiatri, siamo molto contenti di poterci appoggiare sui medici di famiglia, perché a volte le cose dette dal medico di famiglia, hanno un suono, e un valore particolare". Come non ci devono essere problemi per l'invio allo specialista, che magari su questo argomento può dare indicazioni maggiori o più specifiche. "Poi noi siamo anche disponibili e molto volentieri per fare la consulenza ai colleghi Mmg, nel senso che a volte se anche il paziente fa difficoltà a venire dallo specialista, ci possiamo tranquillamente anche sentire, e cercare di discutere insieme del caso, in modo da poter poi aiutare la persona a prendere quello che gli è necessario per migliorare il suo stato di salute o orientarla a prendere anche consapevolezza del suo disturbo. Perché a volte soprattutto, come dicevamo, nelle fasi del disturbo bipolare ipomaniacali o maniacali il paziente non ha, spesso, consapevolezza" - conclude Bondi.



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Emi Bondi

Fa e ictus cardioembolico

Orientamenti in trattamento e prevenzione

Negli ultimi anni si sono avuti importanti progressi nella gestione della fibrillazione atriale (Fa) e nella riduzione del rischio di stroke cardioembolico ad essa correlato.

Aumentando il ventaglio di opzioni, l'aspetto principale diventa la valutazione individuale della strategia più adatta paziente per paziente

La fibrillazione atriale (Fa) è un disturbo molto frequente, la cui incidenza e prevalenza sono in aumento. Le cause di questo fenomeno riguardano l'invecchiamento della popolazione, l'ondata crescente di obesità, l'incremento delle diagnosi e anche l'aumento della sopravvivenza delle persone con Fa e altre forme di malattie cardiovascolari (2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation, 2023). Si tratta di una condizione a cui è associato un rischio di morte aumentato da 1.5 a 2 volte. Nelle meta-analisi, la Fa è anche associata a un aumento del rischio di esiti avversi diversi, tra cui un rischio di ictus aumentato di oltre 2 volte.

Il tema della fibrillazione atriale, come anche la prevenzione dell'ictus cardioembolico sono stati al centro di un "talk show" presso l'Accademia di Medicina di Torino dal titolo "La prevenzione dello stroke cardio-embolico nella Fibrillazione Atriale", a cui ha partecipato la dottoressa **Patrizia Presbitero**, Senior Consultant in Cardiologia Interventistica all'Humanitas Research Hospital, che ha approfondito questo argomento per M.D.

► Fa e rischi associati

"Quando la vita media era più corta, la fibrillazione atriale era considerata un disturbo benigno - spiega la dottoressa Presbitero - : il cuore batteva in maniera disordinata, ma, insomma, non succedeva niente di grave. Poi ci si è accorti invece che la Fa comporta in realtà più di un grosso problema. Il primo grosso problema è la possibilità che mentre gli atri, cioè queste camere cardiache da cui partono gli impulsi elettrici del cuore, non battono in maniera regolare si formino dei trombi, i quali possono andare in circolo e soprattutto possono infilare le prime arterie che incontrano, che sono le arterie carotidi, ed andare quindi nel cervello e provocare l'ictus ischemico".

Un recente studio danese ha rimarcato come questa non sia questa l'unica problematica: confrontando pazienti con fibrillazione atriale con controlli abbinati, l'hazard ratio tra gli individui con età minore o uguale a 50 anni era 8.90 per la cardiomiopatia, 8.64 per insufficienza cardiaca, 2.18 per ictus ischemico e 2.74 per mortalità. La perdita media di anni di vita prevista tra gli individui ≤ 50 anni era di 9.2 anni (Paludan-Müller C, et al 2024).

► Partire dalla diagnosi di Fa

"La stragrande maggioranza della gente la riconosce subito -puntuallizza la dottoressa Presbitero- perché il cuore si mette a battere in maniera disordinata e veloce e quindi dà un senso di affanno. Però non tutti la riconoscono. E a volte può essere ritrovata occasionalmente o dal medico o da un Ecg occasionale, oppure esordire addirittura, appunto, con una embolizzazione che fa scoprire la Fa". E aggiunge: "Per fare la diagnosi basta un banalissimo elettrocardiogramma, anzi basta che un dottore ascolti il polso, ascolti il cuore o anche semplicemente con gli apparecchi della pressione automatici, che danno anche il ritmo del cuore, da cui si vede che il cuore batte in maniera disordinata".

► Terapia medica o ablazione?

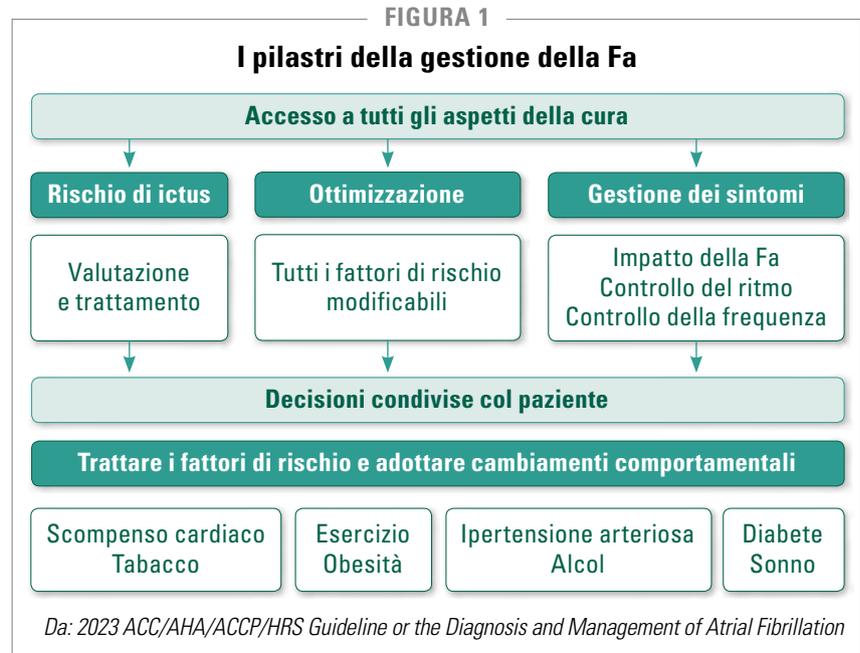
Una volta rilevata la presenza di una Fa, com'è noto, si ha la possibilità di agire sia sull'aritmia sia sulla prevenzione degli eventi tromboembolici.

"Ci sono numerose armi - illustra la dottoressa Presbitero - mediche, farmacologiche e anche armi più aggressive, che risolvono il

problema in maniera più definitiva, come l'ablazione, cioè la "bruciatura" del circuito elettrico che si forma negli atri". Continua Presbitero: "Mentre originariamente quest'ultima opzione era riservata ai casi in cui i farmaci avessero fallito, le ultime linee guida hanno capovolto questo orientamento e ci dicono sostanzialmente che quando abbiamo una fibrillazione atriale parossistica, cioè abbiamo degli episodi di fibrillazione atriale avvertibili, col cuore che batte in maniera veloce e disordinata, è meglio togliere di mezzo il circuito elettrico anziché fare lunghe terapie con i farmaci".

I farmaci vengono preferiti ancora, invece, se il paziente è anziano, sopra gli 85 anni, mostrando una efficacia nel 60- 65% dei casi.

Un'altra arma a disposizione oggi, è applicata dagli emodinamisti "cioè non più gli elettricisti del cuore, ma gli idraulici del cuore, diciamo così - spiega sorridendo la dottoressa - Che cosa fanno? Entrano dentro le camere dove partono i circuiti elettrici e mettono una specie di tappo nella auricola, che è la parte dell'atrio che forma una specie di borsello, ed è la parte dove si formano i trombi nel 90% dei casi. Quindi chiudendo questo recesso si impedisce ai trombi di uscire. Ma l'importante, quando una persona ha episodi di Fa, a parte curare la tachicardia, e oltre a poter chiudere l'auricola, è anche quello di usare farmaci anti-coagulanti, che tuttavia hanno però dei limiti nella popolazione che ha una tendenza al sanguinamento. Esempi sono chi ha i diverticoli sanguinanti, displasie dell'intestino, ulcera, o i pazienti proni a sanguinamenti perché stanno assumendo già antiaggreganti. Questo tipo di popolazione può avere



delle complicanze con questi farmaci, nonostante i progressi realizzati in ambito farmacologico negli ultimi anni.

Il messaggio da tutto questo, conclude la dottoressa Presbitero, è "che bisogna valutare paziente per paziente, che cosa fare", perché le linee guida forniscono degli orientamenti generali, ma poi bisogna considerare il singolo paziente. "Per esempio - continua - il paziente obeso, diabetico, iperteso in cui vi è la possibilità che i farmaci agiscano molto poco, va curato nella sua complessità (figura 1).

Quindi va fatto dimagrire, occorre trattare il diabete, abbassare la pressione... va quindi implementata tutta una serie di misure, comportamentali, di stile di vita e poi terapeutiche".

"Questo richiede tempo -conclude - pazienza e soprattutto un team di esperti, che vuol dire non soltanto tra i cardiologi, l'elettrofisiologo, l'aritmologo, ma anche l'emodinamista, anche l'esperto di

coagulazione, anche eventualmente il neurologo, se il paziente ha avuto emorragia cerebrale, ha avuto ictus cerebrali. Vuol dire che bisogna avere un team che si occupa di questo tipo di malati e se ne occupa a 360°".

BIBLIOGRAFIA

1. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2024; 83: 109-279.
2. Paludan-Müller C, et al. Atrial fibrillation: age at diagnosis, incident cardiovascular events, and mortality. *Eur Heart J* 2024; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae216>.



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Patrizia Presbitero

Rischio cardiaco: l'Intelligenza artificiale fornisce risultati incoerenti

Nonostante la capacità segnalata di ChatGpt di superare gli esami medici, una nuova ricerca indica che non sarebbe saggio fare affidamento su di esso per alcune valutazioni sanitarie, ad esempio se un paziente con dolore toracico deve essere ricoverato in ospedale

In uno studio che ha coinvolto migliaia di casi simulati di pazienti con dolore toracico, ChatGpt ha fornito conclusioni incoerenti, restituendo diversi livelli di valutazione del rischio cardiaco per gli stessi identici dati del paziente. Inoltre, il sistema di intelligenza artificiale generativa non è riuscito a eguagliare i metodi tradizionali utilizzati dai medici per giudicare il rischio cardiaco di un paziente. I risultati sono stati pubblicati sulla rivista Plos One.

“ChatGpt non agiva in modo coerente”, ha affermato l'autore principale, il dottor Thomas Heston, ricercatore presso l'Elson S. Floyd College of Medicine della Washington State University. “Forniti gli stessi identici dati, ChatGpt darebbe un punteggio di rischio basso, successivamente un rischio intermedio e, occasionalmente, arriverebbe a dare un rischio elevato”. Gli autori ritengono che il problema sia probabilmente dovuto al livello di casualità incorporato nell'attuale versione del software, ChatGpt4, che lo aiuta a variare le sue risposte per simulare il linguaggio naturale. Questa stessa casualità, tuttavia, non funziona bene per gli usi sanitari che richiedono una risposta unica e coerente, ha detto Heston. “Abbiamo scoperto che c'era molta variazione, e quella variazione nell'approccio può essere pericolosa - ha commentato. - Può essere uno strumento utile, ma penso che la tecnologia stia andando molto più veloce della

nostra comprensione, quindi è di fondamentale importanza fare molta ricerca, specialmente in queste situazioni cliniche ad alto rischio”.

I dolori toracici sono disturbi comuni nei pronto soccorso, che richiedono ai medici di valutare rapidamente l'urgenza delle condizioni di un paziente. Alcuni casi molto gravi sono facili da identificare dai loro sintomi, ma quelli a basso rischio possono essere più complicati, soprattutto quando si determina se qualcuno deve essere ricoverato in ospedale per osservazione o mandato a casa e ricevere cure ambulatoriali.

Attualmente, i professionisti medici utilizzano spesso una delle due misure che vanno sotto gli acronimi Timi e Heart per valutare il rischio cardiaco. Heston ha paragonato queste scale a calcolatrici, dove ciascuna utilizza una manciata di variabili tra cui sintomi, storia di salute ed età. Al contrario, una rete neurale AI come ChatGpt può valutare rapidamente miliardi di variabili, il che significa che potrebbe potenzialmente analizzare una situazione complessa in modo più rapido e approfondito.

Per questo studio, Heston e il collega Dr. Lawrence Lewis della Washington University di St. Louis hanno prima generato tre set di dati di 10.000 casi randomizzati e simulati ciascuno. Un set di dati conteneva le sette variabili della scala Timi, il secondo set includeva le cinque variabili della scala Heart e un terzo aveva

44 variabili di salute randomizzate.

Sui primi due set di dati, ChatGpt ha fornito una valutazione del rischio diversa dal 45% al 48% delle volte sui singoli casi rispetto a un punteggio Timi o Heart fisso. Per l'ultimo set di dati, i ricercatori hanno eseguito i casi quattro volte e hanno scoperto che ChatGpt spesso non era d'accordo con se stesso, restituendo diversi livelli di valutazione per gli stessi casi il 44% delle volte.

Nonostante i risultati negativi di questo studio, Heston vede un grande potenziale per l'IA generativa nell'assistenza sanitaria, con ulteriori sviluppi. Ad esempio, supponendo che gli standard di privacy possano essere soddisfatti, intere cartelle cliniche potrebbero essere caricate nel programma e, in un contesto di emergenza, un medico potrebbe chiedere a ChatGpt di fornire rapidamente i fatti più pertinenti su un paziente. Inoltre, per i casi difficili e complessi, i medici potrebbero chiedere al programma di generare diverse possibili diagnosi.

“ChatGpt potrebbe essere eccellente nel creare una diagnosi differenziale e questo è probabilmente uno dei suoi maggiori punti di forza”, ha affermato Heston.

E.T.

• Heston TF, Lewis LM. ChatGpt provides inconsistent risk-stratification of patients with atraumatic chest pain. *PlosOne* 2024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301854>



NUTRIENTI e SUPPLEMENTI

INFORMAZIONE QUALIFICATA DA FONTI QUALIFICATE



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



L'OLIO D'OLIVA È ASSOCIATO A UN MINORE RISCHIO DI MORTALITÀ PER TUMORE



TUMORI: AL VIA STUDIO CLINICO SU RESTRIZIONE CALORICA IN CORSO DI CHEMIO-IMMUNOTERAPIA



ADDITIVI ALIMENTARI: EMULSIONANTI AUMENTANO IL RISCHIO DI SVILUPPARE DIABETE DI TIPO 2



PRE-DIABETE E DIABETE: UTILE IL RICORSO AGLI OMEGA-3

L'olio d'oliva è associato a un minore rischio di mortalità per tumore

Il consumo di **olio d'oliva** si correla a un'importante riduzione della mortalità non solo per le malattie cardiovascolari, ma anche per i **tumori**. Questi i risultati di uno studio condotto dalla Piattaforma congiunta Fondazione Umberto Veronesi- Irccs Neuromed di Pozzilli (Is), in collaborazione con la Clinica mediterranea Cardiocentro di Napoli e l'Università Lum "Giuseppe Degennaro" di Casamassima (Ba). La ricerca, *pubblicata sull'European journal of clinical nutrition*, ha analizzato i dati di quasi 23 mila adulti italiani, uomini e donne, partecipanti allo **studio epidemiologico Moli-sani**, seguiti per oltre 12 anni. Per tutti loro erano disponibili dettagliate informazioni sui consumi alimentari. "I risultati dello studio confermano il beneficio del consumo regolare di olio d'oliva per la salute cardiovascolare che è associato alla riduzione di un quarto dei decessi dovuti a patologie cardiovascolari", spiega **Marialaura Bonaccio**,

co-principal investigator della Piattaforma congiunta. "Il dato, però, più interessante è che, rispetto a un consumo inferiore a un cucchiaino e mezzo, il consumo quotidiano di olio di oliva in quantità uguali o superiori a 3 cucchiaini da tavola, ovvero **circa 30 gr/die**, è associato a una analoga riduzione, pari al 23%, del rischio di mortalità per tumore". Così **Maria Benedetta Donati**, principal investigator della Piattaforma congiunta: "Sono dati che suggeriscono ipotesi molto interessanti. Infatti, la riduzione di mortalità per tumore appare spiegata, seppure parzialmente, da un miglioramento del profilo di alcuni fattori di rischio tipicamente legati alle patologie cardiovascolari. È un'ipotesi che affascina molti ricercatori: malattie croniche diverse, come, per esempio tumori e infarto del cuore, potrebbero condividere gli stessi fattori di rischio e gli stessi meccanismi molecolari. In altri termini, esisterebbe un **terre-**



no comune, o *common soil* nella formulazione inglese, da cui si originano queste patologie. Certamente, saranno necessari ulteriori approfondimenti per chiarire i meccanismi in gioco. Ma questi risultati evidenziano ancora una volta l'importanza di integrare l'olio d'oliva,

un elemento centrale della dieta mediterranea, nelle nostre abitudini alimentari quotidiane".

Conclude **Emilia Ruggiero**, primo autore dello studio e ricercatrice finanziata da Fondazione Umberto Veronesi Ets presso il dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione dell'Irccs Neuromed: "I benefici del consumo di olio di oliva sono ampiamente documentati in letteratura, soprattutto in relazione alla salute cardiovascolare. Tuttavia, si sa ancora poco sugli effetti dell'olio di oliva in relazione ai tumori e la maggior parte dei dati disponibili proviene da popolazioni non mediterranee. Ecco perché abbiamo voluto indagare il ruolo di questo alimento cardine della **dieta mediterranea** anche in relazione alla mortalità per tumore, utilizzando i dati raccolti dallo studio Moli-sani, una delle coorti di popolazione più grandi d'Europa".

Fonte: Eur J Clin Nutr. 2024 May 4. doi: 10.1038/s41430-024-01442-8. Online ahead of print

Tumori: al via studio clinico su restrizione calorica in corso di chemio-immunoterapia

■ Restrizione calorica per migliorare l'efficacia dei trattamenti tumorali. Un filone d'indagine che sta suscitando grande interesse nella comunità scientifica e che vede l'Italia tra i pionieri nella sperimentazione, grazie, in particolare, all'impegno dell'**Istituto nazionale dei tumori di Milano** (Int). Proprio da qui è partito uno studio clinico multicentrico, denominato **Breakfast-2**, che promette di fare chiarezza sulla correlazione tra aspetti nutrizionali ed esiti terapeutici in pazienti oncologici.

La ricerca, presentata nei giorni scorsi a Milano, durerà due anni circa e coinvolgerà 12 Centri, per un totale di circa 150 donne arruolate, nella fascia d'età 18-75 anni. Si tratta di donne con **tumore al seno triplo negativo in stadio precoce (II-III)**, candidate a ricevere un trattamento a base di quattro chemioterapici e un immunoterapico prima dell'intervento chirurgico.

Lo schema di **restrizione calorica ciclica** prevede cinque giorni di regime alimentare a base di alimenti e grassi di origine vegetale e un basso contenuto di carboidrati e proteine, che viene ripetuto ogni 3 settimane. Nel braccio di controllo, l'alimentazione raccomandata è basata sull'utilizzo di

un'ampia varietà di cereali non raffinati, prevalentemente vegetariana, come da indicazioni delle principali società scientifiche internazionali (World cancer research fund; European code against cancer; American cancer society).

"È la prima volta che combiniamo uno schema terapeutico così complesso con un programma nutrizionale che prevede la restrizione calorica", sottolinea **Claudio Vernieri**, oncologo presso la Breast unit del dipartimento di Oncologia ed Ematologia dell'Int e ricercatore presso l'Università degli studi di Milano e Ifom. "Lo scopo è di valutare se l'approccio di restrizione calorica è sicuro, ben tollerato e, soprattutto, se è in grado di aumentare l'attività antitumorale della **chemio-immunoterapia**. Alle donne arruolate nel braccio di controllo verrà proposto un programma nutrizionale che è il miglior comportamento alimentare a oggi noto. Queste pazienti verranno monitorate dal punto di vista oncologico e nutrizionale con la stessa frequenza e modalità delle pazienti arruolate nel braccio sperimentale. Dunque anche queste pazienti trarranno beneficio dall'adesione allo studio".

Tutte le pazienti reclutate nello studio vengono seguite

anche tramite una **web-app** “disegnata sulla base dell’esperienza maturata con le donne coinvolte nei nostri precedenti studi”, chiarisce **Francesca Ligorio**, oncologo presso la Breast unit del dipartimento di Oncologia ed Ematologia dell’Int e ricercatrice Ifom. “Alla app possono avere accesso anche i diversi team dei centri coinvolti, ma è l’Int a prestare l’assistenza alle pazienti in caso di necessità o dubbi. Il vantaggio è che ci permette di avere in tempo reale un’idea globale sull’andamento dello studio, sull’aderenza delle pazienti al trattamento, sugli eventuali effetti collaterali e sullo stato di salute di ogni persona coinvolta, senza passaggi intermedi”.

Tra gli obiettivi dello studio c’è anche la ricerca di **biomarcatori molecolari**. “Valutiamo l’evoluzione dei profili genomici e di espressione genica a livello del tessuto tumorale e l’associazione tra questi e la risposta del tumore ai trattamenti sperimentali”, precisa **Giancarlo Pruneri**, direttore del dipartimento di Diagnostica avanzata dell’Int. “Le eventuali caratteristiche biologiche che emergeranno ci consentiranno di identificare possibili biomarcatori di sensibilità o resistenza ai trattamenti proposti e, dunque, anche di ipotizzare meccanismi di resistenza del tumore da studiare nei nostri laboratori per migliorare l’efficacia di questo approccio terapeutico”.

Conclude **Filippo de Braud**, direttore del dipartimento di Oncologia ed Ematologia dell’Int e Professore Ordinario presso l’Università degli Studi di Milano: “L’avvio di questo

studio rappresenta un momento storico importante per il nostro team di ricerca. Lo schema nutrizionale di restrizione calorica è sempre il medesimo dal 2016 e in questi **otto anni** è stato l’oggetto di studi che hanno coinvolto in totale più di 250 pazienti, prevalentemente con tumore al seno. Abbiamo dimostrato che con questo approccio è possibile ottenere una **rimodulazione** favorevole non solo del metabolismo, ma anche del sistema immunitario, potenziando le cellule immunitarie con attività antitumorale. Ora siamo in una fase successiva della sperimentazione, in cui stiamo valutando l’impatto di questo programma nutrizionale sull’attività antitumorale dei trattamenti farmacologici”.

Nicola Miglino



Additivi alimentari: emulsionanti aumentano il rischio di sviluppare diabete di tipo 2

■ Emulsionanti alla sbarra come fattori in grado di aumentare il rischio di diabete di tipo 2. Questi risultati di una nuova analisi dello studio prospettico di coorte NutriNet Santé, che vanno aggiungersi a quelli riguardanti il rischio di obesità, cancro e malattie cardiovascolari.

Gli **emulsionanti** sono una famiglia di additivi alimentari ampiamente utilizzata nell’industria perché permettono di migliorare la consistenza, il colore e il gusto dei **cibi processati**. Servono a miscelare liquidi come acqua e olii agendo sui loro legami polari e sono onnipresenti nei cibi ultra-processati.

Nonostante le autorità sanitarie li considerino sicuri e ne

consentano l’uso in quantità definite sulla base di criteri di citotossicità e genotossicità, stanno emergendo evidenze dei loro effetti negativi sul **microbiota intestinale**, innescando a cascata infiammazione e alterazioni metaboliche. Lo studio *NutriNet Santé*, pubblicato su *The Lancet Diabetes & Endocrinology* e primo a valutare l’associazione tra emulsionanti e rischio di diabete di tipo 2, ha analizzato i dati di oltre **104 mila adulti** arruolati dal 2009 al 2023 a cui è stato chiesto di compilare registri dietetici di 24 ore ogni sei mesi.

Del campione, l’1% ha sviluppato diabete di tipo 2 durante il follow up di 6-8 anni. Dei 61 additivi identificati,



sono **sette gli emulsionanti associati all'aumento del rischio di diabete**: E407 (carragenine totali), E340 (esteri di poliglicerolo di acido riccerolo), E472e (esteri di acidi grassi), E331 (citrato di sodio), E412 (gomma di guar), E414 (gomma arabica), E415 (gomma di xantano), oltre a un gruppo chiamato 'carragenine'.

Gli additivi sono stati assunti nel 5% da frutta e verdure ultra lavorate (come verdure in scatola e frutta sci-

roppata), nel 14,7% da torte e biscotti, nel 10% da prodotti lattiero-caseari.

“Questo studio ha tre conseguenze importanti per noi diabetologi: la necessità di contenere il consumo di cibi ultra-processati, l'appello a una maggiore attenzione alle etichette e la necessità di chiedere una regolamentazione più stringente allo scopo di proteggere i consumatori” sottolinea **Angelo Avogaro**, presidente della Società italiana di diabetologia (Sid).

Raffaella Buzzetti, presidente eletto Sid: “Sebbene siano necessari ulteriori studi a lungo termine, le alterazioni del microbiota intestinale fanno ritenere che potrebbe essere necessario rivedere i livelli giornalieri di assunzione. Precedenti prove che legavano l'assunzione di carragenina all'infiammazione intestinale hanno portato l'Oms a limitarne l'uso nelle formule e negli elementi per neonati. Stiamo assistendo a un preoccupante aumento del diabete di tipo 2 anche tra bambini e adolescenti”.

Fonte: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024; 12: 339-49

Pre-diabete e diabete: utile il ricorso agli Omega-3

Benefici dagli acidi grassi **Omega-3** nei soggetti diabetici. A evidenziarlo, uno studio da poco pubblicato sul *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, tra i primi a fare chiarezza su un aspetto ancora poco studiato legato all'impiego di Omega-3 nel regime dietetico di chi soffre di diabete.

La ricerca è stata condotta dal team guidato da un gruppo di studiosi cinesi della **Chongqing medical university** che hanno analizzato i dati della **National health and nutrition examination survey** (Nhanes), condotta tra il 2003 e il 2018. La coorte comprendeva 16.539 individui prediabetici o diabetici. I partecipanti sono stati classificati in tre gruppi in base ai loro livelli di Pufa Omega-3. Lungo un follow-up medio di 8,42 anni, si è osservata una stretta correlazione tra livelli più elevati di Omega-3 e riduzione si-

gnificativa del rischio di mortalità sia per tutte le cause che per cause cardiovascolari. La riduzione del rischio era particolarmente pronunciata nel secondo e nel terzo terzile rispetto al primo, quello con il consumo più basso.

Le analisi statistiche hanno confermato i **benefici dose-dipendenti**, rivelando anche come il Bmi possa essere un fattore cruciale in grado di influenzare l'effetto degli Omega-3. Infine, i Pufa a maggiore azione benefica sono risultati l'Acido alfa-linolenico (Ala) e l'Acido docosapentaenoico (Dpa).

Nicola Miglino

fonte: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2024; dgae265



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

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

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