

Volume LXI - Nuova Serie
ANNO ACCADEMICO 2016-2017 302° DALLA FONDAZIONE

2016-2017

N. 1
Gennaio
Marzo
2017

www.attidellaaccademia-lancisiana.it
www.accademia-lancisiana.it



Atti della

Accademia

Lancisiana

*Aspicit illud
Anno si qua mentem pergerit, ad
Consilio eloquio medica quantum eninet arte
Dextera ni poterit reddere, scripta docent.*

RIVISTA MEDICO SCIENTIFICA

Periodico trimestrale

Anno Accademico 2016-2017: 302° dalla fondazione

Vol. LXI – n. 1 – Gennaio-Marzo 2017

Proprietà

ACCADEMIA LANCISIANA

Borgo Santo Spirito, 3

00193 Roma

lancisi@aruba.it

www.accademia-lancisiana.it

© Accademia Lancisiana

Direttore Responsabile:

Franco Salvati

Comitato Scientifico:

Laura Gasbarrone, Pierluigi Antignani, Raoul Borioni, Giovanni Minardi

Segreteria di Redazione:

Chiara Abruzzini e Valentina Carelli

Redazione

Borgo Santo Spirito, 3

00193 Roma

Telefono 06.68978137 – Fax 06.6867828

Autorizzazione Tribunale di ROMA n. 9191 del 7 maggio 1963

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento anche parziale,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

ISSN 1973-4247 – Trimestrale

Ai sensi della legge n. 675 (tutela dati personali) si garantisce la massima riservatezza dei dati personali forniti e la possibilità di richiederne gratuitamente la rettifica o la cancellazione, o di opporsi al trattamento dei dati che riguardano, scrivendo a: Accademia Lancisiana, Borgo Santo Spirito, 3 – 00193 Roma.

INDICE

Seduta Inaugurale

8 novembre 2016

Discorso del Presidente dott.ssa Laura Gasbarrone nella Seduta
Inaugurale del 302° anno accademico *I-1*

Prolusione “La dieta dei Templari come segreto di longevità” *I-5*
F. Franceschi

Conferenza

29 novembre 2016

“Colpa professionale medica: profili di rilevanza penale” *I-8*
U. Del Balzo

Conferenza

6 dicembre 2016

“Intolleranze al glutine. Aspetti epidemiologici, diagnostici e clinici” *I-22*
(Il glutine: un grande nutriente che può far male)
Gi. Gasbarrini, F. Bonvicini, F. Simeoni, Ga. Gasbarrini

Conferenza

13 dicembre 2016

“Storie nobili e poco nobili di Premi Nobel” *I-41*
G. Ceccarelli

Simposio

10 gennaio 2017

“Il paziente anziano ovvero la Medicina delle complessità!”
Moderatore: A. Crucitti

“Aspetti demografici ed epidemiologici dell’invecchiamento” *I-56*
N. Ferrara, G. Corbi

“La complessità in chirurgia” *I-63*
A. Crucitti, A. Mazzari, P.M.C. Tomaiuolo

“La longevità e la complessità nel diritto alla salute” *I-73*
G. Pozzi

“Continenza urinaria pediatrica: esperienza di 10 anni
negli Emirati Arabi”

I-75

M. Patricolo

Seduta Inaugurale

8 novembre 2016

Discorso del Presidente nella Seduta Inaugurale del 302° Anno Accademico.

Accademici, Soci, Signore e Signori,
inauguriamo questa sera il 302° Anno Accademico della Accademia Lancisiana.

Prima di entrare nel merito di questa relazione, consentitemi per un momento di ricordare a tutti Voi la recentissima perdita, il 14 ottobre u.s., del nostro Presidente Onorario prof. Alessandro Perrone, che è stato Presidente di questa Accademia per tre mandati, dal 1998 al 2010. Sandro Perrone era un “entusiasta” della Accademia; non è questo il momento di ricordare la sua figura, a cui dedicheremo una seduta straordinaria il giorno 11 aprile 2017; Vi dico solo che una delle sue ultime disposizioni, consapevole di essere ormai al traguardo della sua vita terrena, è stata quella di dire “non fiori ma donazioni alla Accademia Lancisiana”. A Luca, che è qui con noi, e a tutta la sua famiglia, va il nostro affettuoso abbraccio.

Torniamo ora alla attività della Accademia Lancisiana dello scorso anno 2015-2016, che Vi riassumo brevemente.

Nella Seduta Inaugurale del 3 novembre il dott. Nino Cartabellotta, Presidente della Fondazione GIMBE, ha tenuto la Prolusione sul tema “Il diritto alla salute tra tagli e sprechi: Quale futuro per il SSN”.

Come ogni anno si è tenuta la Seduta Commemorativa dedicata a Soci e Accademici scomparsi nel precedente Anno Accademico; sono poi seguite 16 Sedute Scientifiche (8 Simposi, 7 Conferenze, 1 Tavola Rotonda), inoltre 1 Comunicazione, 3 Corsi accreditati ECM sui temi “Cuore e Polmone 2016”, “Novità terapeutiche in tema di Arteriopatie Ostruttive degli arti inferiori”, “Insufficienza respiratoria acuta e cronica: dalla fisiologia alla terapia intensiva”, 1 giornata di incontro con la Società scientifica “Società Italiana di Medicina Interna” presieduta dal prof. Francesco Perticone.

In occasione della Celebrazione della “Settimana per la Cultura” che si tiene ogni anno in aprile ed è promossa dal Ministero dei Beni e delle Attività Culturali e del Turismo, l'Accademia, come negli anni precedenti, ha dedicato una giornata ai Beni Culturali nel corso della quale sono state tenute 5 Conferenze; in appendice alla seduta abbiamo ospitato l'Assegnazione del Premio “Cataldo Cassano”, da parte della Fondazione “Nuove Proposte Culturali”, al prof. Gino Roberto Corazza, Past President della “Società Italiana di Medicina Interna”.

Nel mese di aprile presso la sede dell'Accademia, così come in altri luoghi del palazzo del Commendatore, si sono svolte le riprese cinematografiche del cortometraggio

“Il Mercante”, realizzato dalla Associazione Culturale R.E.G.I.S. grazie al bando regionale “Ex Aequo”. Questo progetto si propone di dare una panoramica storica sulla possibilità di accedere alla cultura che le donne hanno avuto nei secoli in Italia come nel resto del mondo. Il cortometraggio fa parte di un più ampio programma di conferenze sull'argomento che è stato realizzato nel giugno 2016.

Nel mese di maggio l'Accademia è stata sede della inaugurazione della quarta Edizione del Simposio Internazionale italo-francese di chirurgia “Updates on oncological abdominal surgery”, patrocinato dall'Accademia e organizzato dal nostro Segretario e Accademico dott. Giuseppe Maria Ettore, che è Direttore del P.O.I.T., Polo Interaziendale Trapianti e della U.O.C. Chirurgia Generale e Trapianti d'Organo della Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini di Roma.

Ancora a maggio si è tenuto il Corso Ecm “Le nuove terapie antivirali nell'epatite C: ruolo nelle manifestazioni extraepatiche HCV relate” organizzato dal dott. Adriano Pellicelli, Direttore f.f. della U.O.C. Epatologia della Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini e patrocinato dalla Accademia.

Nel luglio u.s. abbiamo dato la nostra adesione al progetto della Fondazione GIMBE “Salviamo il SSN”: GIMBE ha chiesto l'adesione di alcune società scientifiche per la diffusione del progetto e del suo manifesto in 40 punti per la salvaguardia del SSN. Sul sito della Accademia è stato pubblicizzato questo progetto inserendo il relativo link.

Anche il calendario dell'anno che stiamo inaugurando è ricco di appuntamenti: prevede infatti, oltre alla odierna Seduta Inaugurale, la Seduta Commemorativa, 16 Sedute Scientifiche, 1 Comunicazione, 1 giornata di incontro con la “Società Italiana di Medicina Interna”, 3 Corsi ECM sui temi “Update clinico-terapeutico in reumatologia”, “Cuore e polmone 2017” e “Tumore del fegato: nuove prospettive per la cura dell'epatocarcinoma”, ed inoltre il tradizionale ciclo di conferenze per la Celebrazione della Settimana per la Cultura.

Nonostante le difficoltà economiche, purtroppo sempre attuali, abbiamo continuato la nostra attività editoriale. Come Vi avevo già preannunciato lo scorso anno, nell'ottica di una riduzione delle spese, a partire dall'anno accademico 2015-2016 la rivista “Atti della Accademia Lancisiana” è passata da periodico a stampa a periodico telematico ed è pubblicata esclusivamente on line all'indirizzo www.attidellaaccademialancisiana.it a cui si può accedere direttamente o attraverso il link sul sito della Accademia. Una copia cartacea è conservata nella nostra Biblioteca. Sono stati pubblicati i primi tre fascicoli dell'annata 2015-2016 ed è in corso la pubblicazione del quarto fascicolo. Entrando nel sito è possibile leggere i singoli contributi e stamparli in formato pdf. E' stata per noi una scelta obbligatoria per tagliare i costi editoriali, scelta che comunque ci permette di essere in linea con la maggior parte delle riviste scientifiche che sono oggi disponibili solo on line; verosimilmente ne avremo anche una maggiore visibilità per l'Accademia.

Fortunatamente l'Accademia è stata nuovamente inserita nella tabella triennale 2015-2017 delle istituzioni culturali ammesse al contributo del Ministero dei Beni e delle Attività Culturali, dopo esserne stata esclusa dall'anno 2012. L'importo del contributo nel 2015 è stato decurtato del 50% rispetto ai trienni passati, mentre nel 2016 è stato incrementato grazie ad un maggiore stanziamento sul capitolo di spesa del Ministero, anche se la cifra è pur sempre inferiore a quella erogata nei passati trienni.

Abbiamo ricevuto il contributo per le pubblicazioni periodiche di elevato valore culturale per l'annata 2011, mentre per una drastica riduzione del numero delle pubblicazioni ammesse, siamo stati esclusi dall'elenco per le annate 2013 e 2014; nel 2012 il Ministero stesso aveva abolito il contributo per mancanza di fondi. Successivamente questo contributo ha cambiato formulazione diventando "premio o menzione per le pubblicazioni di elevato valore culturale" con una drastica riduzione del numero erogato: 37 menzioni e 52 premi.

Ricordo a tutti che nel 2012 l'Accademia ha acquisito il riconoscimento della "personalità giuridica" dalla Prefettura, per cui può beneficiare di donazioni detraibili dai redditi. Inoltre come sapete dal 2014 è possibile devolvere il 5‰ del reddito dichiarato nella propria dichiarazione dei redditi indicando il codice fiscale della Accademia Lancisiana. Da quest'anno inoltre l'Accademia è iscritta anche nell'elenco delle Associazioni Culturali a cui è possibile devolvere il 2‰ dell'Irpef sempre attraverso la propria dichiarazione dei redditi. E' notizia proprio di questa mattina che per il primo anno, il 2014, ci sono stati erogati grazie alle donazioni del 5‰ € 5.639. Sarà nostra intenzione, sempre che la situazione finanziaria della Accademia lo permetta, utilizzare questi introiti per un programma di migliore visibilità dell'Accademia.

Come negli anni precedenti, continuiamo ad attuare la "spending review" in casa: stampiamo in sede inviti delle sedute e calendari dell'anno accademico, stiamo riducendo progressivamente l'uso della posta ordinaria sostituendola con quella elettronica (anche quest'anno il calendario è stato inviato agli iscritti solo in formato elettronico mentre a coloro che ancora non hanno un indirizzo e-mail abbiamo spedito il cartaceo per posta).

Tutto questo sempre grazie alla attività dell'Ufficio di Segreteria, ovvero alla dott.ssa Valentina Carelli, che ringrazio per il lavoro che svolge, e come sempre alla costante collaborazione della sig.ra Chiara Abruzzini, nostra memoria storica, a cui va il mio particolare e affettuoso ringraziamento.

Nonostante le difficoltà, speriamo di poter continuare la nostra opera, sempre in memoria e in applicazione di quello che Giovanni Maria Lancisi voleva fosse il compito di questa Accademia, la formazione alla cultura medica, la diffusione delle conoscenze e la promozione della discussione sugli argomenti trattati.

Nell'ultimo Consiglio Direttivo sono stati nominati sette nuovi Accademici: si tratta di soci che hanno fattivamente contribuito alla attività della Accademia, a cui ora consegniamo il diploma di Accademico:

Alfonso Maria Altieri, Dirigente Pneumologo della Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, che ha collaborato alla realizzazione di ECM in Accademia;

Riccardo Barchetta, Dirigente Anestesista dell'European Hospital di Roma, organizzatore di simposi in Accademia;

Discorso del Presidente nella Seduta Inaugurale del 302° anno accademico

Francesco Belli, docente di Immunologia del corso di laurea in Biotecnologie della Università Sapienza, che collabora attivamente e costantemente alla nostra settimana per la cultura;

Alessandro Boccanelli, Presidente della onlus “Salute e Società”, che ha proposto e realizzato numerosi incontri in Accademia su argomenti di rilievo;

Giovanna De Paola, anche lei collaboratrice attiva della nostra settimana per la cultura;

Massimo Lopez, Oncologo medico, che ha proposto e realizzato conferenze in Accademia;

Giuseppe Munafò, Pneumologo, docente presso la II scuola di specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio della Università Sapienza, attivo realizzatore di corsi ECM in Accademia.

Inoltre è stato nominato Accademico Emerito il prof. Felice Livi, che per molti anni ha ricoperto la carica di Amministratore in Accademia.

Passiamo ora alla Prolusione. L'argomento di questa inaugurazione e' da un lato attuale e direi di interesse universale: tutti siamo interessati alla dieta, sia per interesse personale sia direi per una esigenza collettiva: la nostra società ci vuole tutti sani e belli, in ragione di una esigenza collettiva di salute e benessere, che dovrebbe essere psico-fisico, che in realtà si traduce in una richiesta di efficienza e di produttività: più siamo sani più produciamo e meno costiamo alle casse ormai quasi esaurite del nostro SSN. Dall'altro c'è anche sicuramente l'interesse per la storia e per l'attualità che essa sempre riveste: perché mai i Templari, i “Cavalieri del Tempio” nati nel medioevo per difendere i luoghi di culto dagli assalti degli islamici, erano così interessati ad un argomento per il quale noi oggi nel 2016 dimostriamo a volte un interesse quasi maniacale? E quelli che oggi si dichiarano “Templari” hanno lo stesso interesse e con quali vantaggi in termini di salute? Ci spiegherà tutto il prof. Francesco Franceschi, Professore Associato di Medicina Interna della Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma e Direttore della U.O.C. di Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso del Policlinico Gemelli, nella sua Prolusione su “La dieta dei Templari come segreto di longevità”. Il prof. Franceschi è un cultore della materia, ha scritto molto su questo argomento; viene introdotto dal prof. Giovanni Gasbarrini, prof. Emerito di Medicina Interna dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

Ringrazio tutti Voi per essere intervenuti e Vi invito a partecipare alle prossime sedute in calendario.

Do quindi la parola al prof. Gasbarrini e di seguito al prof. Franceschi per la sua Prolusione.

Laura Gasbarrone

Presidente della Accademia Lancisiana

Prolusione

La dieta dei Cavalieri Templari come segreto di longevità

F. Franceschi

Siamo intorno alla fine dell'anno mille ed i turchi avanzano sempre più minacciando i possedimenti Cristiani. Ciò rappresenta una grande minaccia per il mondo Occidentale e per i suoi pellegrini che vengono sovente trucidati nella strada per Gerusalemme. L'Occidente Cristiano allora si organizza per fronteggiare la loro avanzata creando un ordine di Monaci Cavalieri che avevano il preciso obiettivo di proteggere i pellegrini e riconquistare Gerusalemme. Vengono inizialmente chiamati i poveri cavalieri di Cristo i cui voti erano quelli tipici dei monaci e cioè povertà, castità ed obbedienza ma con la particolare aggiunta dello stare in armi. In Gerusalemme venne assegnato loro un palazzo sorto al di sopra delle rovine del tempio di Salomone ed è per questo motivo che sono maggiormente noti con il nome di "Templari"¹⁻³.

I Templari erano notoriamente docili ed innocui nelle loro commende ma abilissimi e feroci combattenti in battaglia. Era molto difficile avere la meglio su di loro grazie alla proverbiale tenacia ed estrema conoscenza delle tecniche di guerra. Il loro motto era: "non nobis dominae, non nobis, sed nomine tuo da gloriam" che significa "non a noi Signore, non a noi ma al Tuo Nome dà la gloria". Tutto quello che facevano durante le ore diurne e notturne era interamente dedicato al Signore. Dopo anni di gloria, tuttavia, vennero falsamente accusati dal Re di Francia Filippo il Bello di eresia e condannati. Dati storici indicano che il sovrano francese aveva forti debiti nei confronti dei Templari e che sia questo il vero motivo per cui decise di sferrare l'attacco. L'ultimo Gran Maestro venne arso al rogo in un'isola della Senna insieme al precettore di Normandia mentre l'ordine venne sospeso dall'allora Papa, Clemente V³⁻⁴.

Dallo studio approfondito degli atti relativi al processo dei Cavalieri Templari, emerge una peculiare caratteristica a loro attribuibile: una proverbiale longevità. L'ultimo Gran Maestro, Jacques de Molay, morì infatti ad una età stimata di 67 anni dopo 7 anni di prigionia e, ancor più importante, non di morte naturale mentre erano vari i Templari al di sopra dei 70 anni che vennero coinvolti nel processo, in tempi nei quali l'età media era intorno ai 45 anni³⁻⁴. E' evidente, quindi, che doveva esistere qualcosa di peculiare, nel loro stile di vita, che li rendeva particolarmente longevi, quali ad esempio le abitudini alimentari. In effetti, tali aspetti sono trattati all'interno della regola templare latina, appositamente scritta da Bernardo di Chiaravalle.

In particolare, oltre ad una parte specifica sulle norme igieniche da rispettare durante i pasti, tra le quali il lavaggio delle mani e l'utilizzo costante di tovaglie pulite nei tavoli da pranzo, vi sono specifiche norme sull'utilizzo della carne e dei legumi. In particolare, era loro vietato mangiare carne più di 3 volte la settimana mentre la sostituivano con i legumi, il pesce e con abbondanti porzioni di verdura e frutta. Rispettavano, cioè, una dieta tale da

proteggerli contro la sindrome metabolica che invece imperava tra i soggetti dell'alto rango dell'epoca medievale. Oltre a cibarsi di buone quantità di pesce usavano bere un mix di vino di palma, a basso contenuto alcolico ed aloe vera, unendo quindi l'azione antiaggregante piastrinica dell'alcool a basso dosaggio alle caratteristiche antinfiammatorie dell'aloe vera^{3, 4, 5, 6}.

I Templari vivevano nelle commende, una sorta di fattoria/convento dove producevano tutti gli alimenti necessari al loro sostentamento, esportandoli anche nei loro possedimenti d'oltremare. In tale maniera, avevano il totale controllo di ciò che mangiavano mentre evitavano accuratamente di nutrirsi con cibi locali, possibile fonte di infezioni^{1,4}. Riassumendo, pertanto, tutte le caratteristiche della loro alimentazione, appare evidente come essa risulti protettiva nei confronti delle neoplasie, specie del canale digerente, e della sindrome metabolica, causa anch'essa di tumori così come di malattie cardiovascolari⁷. In ogni caso, l'effetto di tale alimentazione è soprattutto sulla composizione del GUT microbiota⁸. Sappiamo, infatti, che quest'ultimo è composto da vari batteri, sebbene le specie predominanti siano i *firmicutes* ed i *bacteroidetes*, che possono assumere caratteristiche protettive o nocive. Normalmente c'è un bilancio tra le varie specie in senso protettivo; quando, tuttavia, per vari motivi i fattori aggressivi superano quelli protettivi ecco che si sviluppa un condizione chiamata disbiosi, la quale è a sua volta in grado di influenzare l'insorgenza di patologie intestinali o extra-intestinali, tra le quali le infezioni del tratto gastrointestinale, le neoplasie e la sindrome metabolica⁹. Riguardo, ad esempio, al cancro del colon, sappiamo come alcune condizioni, quali il fumo, la dieta ricca di carne rossa, povera di frutta e verdura o ricca di carboidrati, possa influenzarne l'occorrenza. Ma sappiamo anche come l'azione di tali cibi non è diretta sugli enterociti ma è mediata dall'incremento o dal decremento di alcune specie batteriche che compongono il GUT microbiota¹⁰; in particolare, il decremento dei Lattobacilli o dei Bifidobatteri si associa ad un incrementato rischio di cancro del colon così come l'incremento dei Clostridi e Bacterioides. I legumi, al contrario, hanno un notevole effetto protettivo, essendo i più potenti prebiotici presenti in natura, fungendo da substrato per la crescita delle specie buone che compongono il GUT microbiota, in grado di contrastare i patogeni¹¹. Diversi studi indicano come sia i prebiotici che i probiotici possono avere un ruolo nel promuovere la longevità. Il trattamento di animali di laboratorio con *Bifidobacterium animalis* in aggiunta alla dieta standard ha determinato, infatti, un incremento della longevità oltre ad un miglioramento dei parametri nutrizionali¹².

In conclusione, basandoci sui dati storici disponibili sulla vita e le abitudini dei Cavalieri Templari e sulle nostre conoscenze attuali, appare possibile ipotizzare come la loro proverbiale longevità possa essere dovuta agli effetti della dieta sul GUT microbiota¹³. In particolare, l'effetto finale era il contrasto della sindrome metabolica, principale causa di neoplasie e patologie cardiovascolari. Oggi, nell'isola della Senna dove si svolse il rogo di Jacques de Molay, c'è una targa che ricorda tale triste evento. Per un profano ciò rammenta solo l'uccisione dell'ultimo Gran Maestro Templare. Ma a noi deve ricordare che grazie ad uno stile di vita sano ed ad un'alimentazione corretta Jacques de Molay era riuscito a raggiungere un'età ragguardevole per l'epoca e che solo la sua barbara uccisione gli ha impedito di vivere molto più a lungo.

BIBLIOGRAFIA

1. Frale B. The Templars: the secret history revealed. New York: Arcade Pub., 2009.
2. Barber M, Bate K. The Templars. Manchester University Press, 2002.
3. Barber M. The Trial of the Templars. Second Edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
4. Cerrini S. A New Edition of the Latin and French Rule of the Temple. In H. Nicholson, ed., Military Orders II. Welfare and Warfare, Aldershot, 1998.
5. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2047-67.
6. Mbuagbaw L, Noorduyt SG. The palm wine trade: occupational and health hazards. *Int J Occup Environ Med* 2012; 3: 157-64.
7. Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of Aloe Andongensis Extract, Aloe Andongensis Leaf Juice, Aloe Arborescens Leaf Extract, Aloe Arborescens Leaf Juice, Aloe Arborescens Leaf Protoplasts, Aloe Barbadensis Flower Extract, Aloe Barbadensis Leaf, Aloe Barbadensis Leaf Extract, Aloe Barbadensis Leaf Juice, Aloe Barbadensis Leaf Polysaccharides, Aloe Barbadensis Leaf Water, Aloe Ferox Leaf Extract, Aloe Ferox Leaf Juice, and Aloe Ferox Leaf Juice Extract. *Int J Toxicol* 2007; 26: 1-50.
8. Hooper L, Abdelhamid A, Moore HJ, Douthwaite W, Skeaff CM, Summerbell CD. Effect of reducing total fat intake on body weight: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* 2012; 345: e7666. doi: 10.1136/bmj.e7666.
9. Robles Alonso V, Guarner F. Linking the gut microbiota to human health. *Br J Nutr* 2013; 109: S21-6.
10. Lopetuso LR, Scaldaferri F, Franceschi F, Gasbarrini A. The gastrointestinal microbiome - functional interference between stomach and intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014; 28: 995-1002.
11. Franceschi F, Bernabei R, Malfertheiner P, Gasbarrini G. The diet of Templar Knights: their secret to longevity? *Dig Liver Dis*. 2014; 46: 577-8.
12. Tuohy KM, Conterno L, Gasperotti M, Viola R. Up-regulating the human intestinal microbiome using whole plant foods, polyphenols, and/or fiber. *J Agric Food Chem*. 2012; 60: 8776-82.
13. Matsumoto M, Kurihara S, Kibe R, Ashida H, Benno Y. Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production. *PLoS One* 2011; 6: e23652. doi: 10.1371/journal.pone.0023652.

Prof. Francesco Franceschi, Direttore UOC Medicina D'Urgenza e PS, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Per la corrispondenza: francesco.franceschi@unicatt.it

Conferenza

29 novembre 2016

Colpa professionale medica: profili di rilevanza penale

U. Del Balzo

Questi i punti affrontati:

1. Consenso informato.
2. Caratteristiche della colpa. Colpa grave.
3. Necessità - affinché il fatto assuma eventuale rilevanza penale - di verifica dell'evento lesivo e/o mortale.
4. Rilevanza del nesso causale.

1. Consenso informato.

Come è evidente, la condotta del medico - in particolare del chirurgo - si concretizza (anche) con l'esecuzione di lesioni e/o asportazione di organi con finalità terapeutiche.

A scriminare detta condotta intervengono:

- il c.d. *consenso dell'avente diritto*
- ovviamente, la *finalità terapeutica*.

Le prestazioni medico chirurgiche - ove poste in essere senza consenso - potrebbero infatti integrare fattispecie di rilevanza penale quali violenza privata, lesioni e persino omicidio colposo o preterintenzionale.

Tra medico e paziente deve integrarsi una sostanziale *alleanza terapeutica*.

Il paziente deve essere debitamente informato della prestazione sanitaria che va ad espletarsi. Con informazione sugli ipotetici rischi e benefici.

Che il consenso scriminante debba riferirsi ad attività medico-chirurgica espletata secondo le regole della migliore medicina, è stato - anche recentemente - ribadito dalla Cassazione.

Sinteticamente: il consenso informato, se non sufficiente, è peraltro necessario. Sempre che - ovviamente - si versi nella possibilità di prestarlo.

Appunto e richiamando l'ultimo inciso, nei casi di emergenza ove - evidentemente - il paziente non potrà esprimere consenso, l'attività del medico è ugualmente scriminata operando l'esimente dello *stato di necessità*.

La condotta del sanitario dovrà comunque e sempre avere finalità terapeutica.

—

Più specificamente la *natura* del consenso informato.

La Cassazione ha più volte ribadito che *"Ai fini dell'apprezzamento della condotta del sanitario, non è di regola possibile fondare la colpa sulla mancanza del consenso del paziente, perché l'obbligo di acquisire il consenso informato non integra una regola cautelare la cui inosservanza influisce sulla colpevolezza, essendo l'acquisizione del consenso preordinata a evitare non già fatti dannosi prevedibili (ed evitabili), bensì a tutelare il diritto alla salute e, soprattutto, il diritto alla scelta consapevole in relazione agli eventuali danni che possano derivare dalla scelta terapeutica in attuazione dell'art. 32, comma 2, Cost."* (Cass. Pen., Sez. IV, 27/11/2013, n. 2347).

In particolare la scelta consapevole - ecco perché è necessaria un'adeguata informazione, ed il consenso potrà dirsi correttamente prestato soltanto a conclusione ed in riferimento alla stessa - si incentra sul diritto all'esercizio di una decisione ponderata, in relazione agli eventuali danni che possono derivare dalla opzione terapeutica.

In tal senso costante orientamento giurisprudenziale (Cass. Pen., Sez. IV, 24/03/2015 n. 21537 - Cass. Pen., Sez. IV, 27/11/2013 n. 2347).

Più incisivamente ed ancora il testuale orientamento della Suprema Corte:

"L'attività medico-chirurgica, per essere legittima, presuppone il "consenso" del paziente, che non si identifica con quello di cui all'art. 50 c.p., ma costituisce un presupposto di liceità del trattamento: infatti, il medico, di regola e al di fuori di taluni casi eccezionali (allorchè il paziente non sia in grado per le sue condizioni di prestare un qualsiasi consenso o dissenso, ovvero, più in generale:

ove sussistano le condizioni dello stato di necessità di cui all'art. 54 c.p.), non può intervenire senza il consenso o malgrado il dissenso del paziente. In questa prospettiva, il "consenso", per legittimare il trattamento terapeutico, deve essere "informato", cioè espresso a seguito di una informazione completa, da parte del medico, dei possibili effetti negativi della terapia o dell'intervento chirurgico, con le possibili controindicazioni e l'indicazione della gravità degli effetti del trattamento. Il consenso informato, infatti, ha come contenuto concreto la facoltà non solo di scegliere tra le diverse possibilità di trattamento medico, ma anche di eventualmente rifiutare la terapia e di decidere consapevolmente di interromperla, in tutte le fasi della vita, anche in quella terminale. Tale conclusione, fondata sul rispetto del diritto del singolo alla salute, tutelato dall'art. 32 cost. (per il quale i trattamenti sanitari sono obbligatori nei soli casi espressamente previsti dalla legge), sta a significare che il criterio di disciplina della relazione medico-malato è quello della libera disponibilità del bene salute da parte del paziente in possesso delle capacità intellettive e volitive, secondo una totale autonomia di scelte che può comportare il sacrificio del bene stesso della vita e che deve essere sempre rispettata dal sanitario." (Cass. Pen., Sez. IV, 27/11/2013, n. 2347).

Pertanto il consenso informato si sviluppa e determina nel diritto di ricevere adeguata informazione sulla terapia da praticare, sulla evoluzione della stessa, sulla possibilità di terapie alternative, nonché possibili controindicazioni.

E' necessaria la *analiticità* dello stesso.

In sintesi, il consenso per correttamente manifestarsi/formare, necessita di informazione adeguata e completa ed è da ritenersi uno dei principi cardine nell'ambito del diritto alla salute.

E la *ratio* e/o natura dello stesso si identifica nel diritto ad una scelta terapeutica consapevole.

Di interesse richiamare un passo - in proposito - del Codice Deontologico. All'art. 3, testualmente:

"Il medico deve fornire al paziente la più idonea informazione sulla diagnosi, sulla prognosi, sulle prospettive e le eventuali alternative diagnostico-terapeutiche e sulle prevedibili conseguenze delle scelte operate.

Il medico dovrà comunicare con il soggetto tenendo conto delle sue capacità di comprensione, al fine di promuoverne la massima partecipazione alle scelte decisionali e l'adesione alle proposte diagnostico-terapeutiche.".

—

Un importante interrogativo attiene alla eventuale sussistenza di rilevanza penale della condotta del sanitario che, pur in assenza di un valido consenso del paziente, abbia tenuto una condotta improntata alla migliore medicina con esito positivo per la salute del suo assistito.

La Cassazione è intervenuta a Sezioni Unite:

"Nel caso in cui il medico sottoponga il paziente ad un trattamento chirurgico diverso da quello in relazione al quale era stato prestato il consenso informato, e tale intervento, eseguito nel rispetto dei protocolli e delle "leges artis", si sia concluso con esito fausto, nel senso che dall'intervento stesso è derivato un apprezzabile miglioramento delle condizioni di salute, in riferimento, anche alle eventuali alternative ipotizzabili, e senza che vi fossero indicazioni contrarie da parte del paziente medesimo, tale condotta è priva di rilevanza penale, tanto sotto il profilo della fattispecie di cui all'art. 582 c.p., che sotto quello del reato di violenza privata di cui all'art. 610 c.p." (Cass. Pen., sez. un., 18/12/2008, n. 2437).

Anche recentemente - in presenza delle condizioni e/o conseguenze analiticamente tracciate nella Sentenza sopra indicata - è stata ribadita la non rilevanza penale della evenienza rappresentata:

"L'attività medico-chirurgica per essere considerata legittima necessita dell'acquisizione del consenso informato rilasciato dal paziente, salve le eccezioni previste dalla legge.

Non ricorre però alcuna fattispecie penale nel caso in cui il medico, pur in assenza di un valido consenso del paziente, abbia agito secondo la "lex artis" e l'intervento si sia concluso con esito benefico per la salute del paziente, da intendersi come miglioramento della patologia da cui lo stesso era affetto." (Cass. Pen., Sez. I, 26/03/2014, n. 24918).

2. Caratteristiche della colpa. Colpa grave.

Sono ampiamente note le caratteristiche della colpa:

- imprudenza
- negligenza
- imperizia.

La imprudenza si realizza con condotte avventate e/o insufficientemente ponderate. Si concretizza, altresì, nella violazione di regole di condotta che impongono e/o comunque valutano come opportuno un comportamento diverso da quello tenuto, o vietano di tenerlo.

La negligenza è sostanzialmente sinonimo di trascuratezza. Normalmente va ad inerire la violazione di condotta che si sarebbe dovuta porre in essere secondo *buon senso*. La condotta negligente è, sostanzialmente, espressione di superficialità anche nell'ottica del c.d. *sentire comune*; potremmo affermare - stressando il concetto - che si tratta di violazioni comportamentali non necessariamente ancorate al sapere medico in senso stretto.

Concettualmente assai chiara recente pronuncia della Suprema Corte, che ha riguardato la responsabilità di una infermiera per non aver apposto delle sponde al letto di un paziente, concretamente esposto al rischio di cadute.

Di seguito:

"Va riconosciuta la responsabilità in capo ad un'infermiera per il decesso di un paziente a seguito di caduta dal letto di degenza, atteso che la donna, constatata la mancata apposizione delle sponde al letto del paziente, concretamente esposto al rischio di cadere dal letto, per le condizioni di abnorme agitazione e di disorientamento documentate dalle ripetute e conformi annotazioni riportate nel diario infermieristico, era tenuta, in nome dell'obbligo di protezione su di lei gravante in ragione delle mansioni esercitate, ad adottare la suddetta misura volta ad evitare il verificarsi di eventi accidentali, peraltro ampiamente prevedibili, non potendo costei giovare del rifiuto opposto dal paziente, facilmente e doverosamente superabile richiedendo l'intervento del medico di guardia". (Cass. Pen. Sez. IV, 16/10/2013, n. 21285).

La imperizia va intesa come preparazione non sufficiente, inettitudine in riferimento e relazione a specifiche conoscenze tecniche che l'agente - in particolare per il suo ruolo e/o funzione - avrebbe dovuto conoscere.

Proprio sulla imperizia - normalmente e come è evidente - va ad incentrarsi, con maggiore frequenza, la colpa professionale medica.

— — —

In relazione a quello che è possibile definire profilo oggettivo della colpa, assume rilievo la misura della divergenza tra il comportamento tenuto ed il comportamento che si sarebbe dovuto tenere secondo le buone regole della medicina.

Evidentemente quanto più la divergenza sarà incisiva e/o ampia, maggiore sarà il grado di colpa.

E' qui che concettualmente/giuridicamente viene a collocarsi la definizione della colpa grave.

Pertanto ciò che rileva è la valutazione e conseguente *graduazione*, tra la condotta richiesta nel caso specifico rispetto a quella posta in essere.

In una battuta:

l'oggetto di indagine atterrà alla divergenza tra condotta tenuta e condotta che si sarebbe dovuta tenere.

Ciò posto, il sanitario dovrà adoperarsi secondo scienza e coscienza, considerando le c.d. linee guida e/o protocolli terapeutici, evidentemente da adeguare al singolo paziente.

Anche questo ultimo inciso è di attenzione.

E' ovviamente rilevante il rispetto delle *buone pratiche* scientificamente accreditate, ma la terapia dovrà (anche) tenere conto delle *caratteristiche* del paziente, delle ulteriori patologie dalle quali è - eventualmente - affetto; comunque di quanto altro utile ai fini di un corretto e mirato approccio terapeutico.

Ancora in una battuta:

le linee guida formatesi con riguardo alla qualità del consenso ad esse attribuito, non rappresentano un definitivo automatismo di applicazione, ma necessitano di essere adeguate e/o rapportate alle caratteristiche del singolo.

Il concetto e la delimitazione della colpa grave assume definitivo rilievo a seguito della legge 8 novembre 2012, n. 189; **Legge Balduzzi**.

L'art. 3 statuisce che: "*l'esercente la professione sanitaria che nello svolgimento della propria attività si attiene a linee guida e buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica non risponde penalmente per colpa lieve. In tali casi resta comunque fermo l'obbligo di cui all'articolo 2043 del codice civile. Il giudice, anche nella determinazione del risarcimento del danno, tiene debitamente conto della condotta di cui al primo periodo.*".

Rilevanza penale assumerà soltanto la colpa grave.

Normativamente l'art. 3 cit. pone una linea di demarcazione tra colpa penalmente rilevante e profilo colposo di eventuale rilevanza solo in sede giurisdizionale civile.

Si evidenzierà a breve che la linea di confine - esclusi *casi di scuola* - tra colpa lieve e colpa grave non è proprio di immediata tracciabilità.

Questo perchè:

- la norma ha introdotto un concetto fino a questo momento estraneo al diritto penale

sostanziale; nel senso che la colpa lieve esclude la punibilità esclusivamente nell'omicidio e/o lesioni colpose inerenti la professione sanitaria (si dirà appresso in quali termini e finalità la distinzione è presente nel codice penale);

- in quanto norma di recente formulazione, è proprio in questi anni che si sta formando e/o delineando la giurisprudenza.

Oltre al profilo oggettivo prima delineato, la giurisprudenza - in linea con la dottrina - considera quale parametro per la individuazione (o meno) della colpa e/o graduazione della stessa, anche la situazione soggettiva.

Si è ritenuto che l'inosservanza della condotta adeguata, terapeuticamente corretta, è più grave qualora si versi in materie specialistiche ed il *rimprovero* riguardi un sanitario con specifiche conoscenze in proposito.

La giurisprudenza - ancora in linea con la dottrina - inquadra la colpa grave nei parametri prima esposti e più incisivamente nella ragguardevole deviazione dalla condotta esigibile, con riguardo alle linee guida e buone pratiche scientificamente accreditate.

Come si è ricordato, l'art. 3 della Legge n. 189/2012 ha escluso la responsabilità penale nell'ipotesi di colpa lieve.

La Legge Balduzzi - è opportuno ancora sottolinearlo - introduce sostanzialmente una *abolitio criminis* parziale degli artt. 589-590 c.p., con riguardo alle condotte colpose inerenti la professione sanitaria. Appunto, la colpa di rilevanza penale sarà soltanto quella *grave*.

E' stato inizialmente e prioritariamente ritenuto in giurisprudenza che il principio suddetto inerisca i soli comportamenti *imperiti*.

Di seguito gli orientamenti maggiormente significativi:

"In tema di responsabilità medica, la colpa grave a norma dell'art. 3 l. 8 novembre 2012 n. 189, si configura quando si è in presenza di una deviazione ragguardevole rispetto all'agire appropriato, come definito dalle linee guida e buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica, tenuto conto della necessità di adeguamento alle peculiarità della malattia ed alle specifiche condizioni del paziente." (Cass. Pen., sez. IV, 15/04/2014, n. 22281).

"La nuova previsione di cui all'art. 3 l. n. 189 del 2012, che incentra sulla colpa lieve del sanitario un'ipotesi che ne esclude la responsabilità penale, si applica ai soli comportamenti imperiti e non anche a quelli negligenti, a nulla valendo in contrario il richiamo all'art. 2236 c.c., utilizzato dalla giurisprudenza come regola di esperienza cui attenersi nel valutare il solo addebito d'imperizia, qualora il caso concreto imponga la soluzione di problemi di speciale difficoltà ovvero qualora si versi in una situazione emergenziale." (Cass. Pen., sez. IV, 23/05/2014, n. 36347).

"In tema di colpa medica, l'esclusione della penale responsabilità dell'esercente la professione sanitaria, ai sensi dell'art. 3 comma 1 l. n. 189 del 2012, nel caso di colpa lieve, quando egli si sia attenuto alle linee guida o alle buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica, opera solo con riferimento agli addebiti di colpa per imperizia e non, quindi, a quelli di colpa per negligenza o imprudenza. (Nella specie, in applicazione di tale

principio, la Corte ha censurato per vizio di motivazione la decisione del giudice di merito che, sulla sola base della fondatamente ritenuta correttezza dell'operato del sanitario, sotto il profilo della perizia, nell'esecuzione di un intervento di angioplastica sull'arteria interventricolare anteriore, lo aveva mandato assolto dal reato di omicidio colposo senza aver adeguatamente considerato i diversi profili di colpa ravvisabili nel fatto che, nonostante si trattasse di paziente colpito in epoca recente da infarto, lo stesso non era stato trattenuto in ambiente ospedaliero ove, presumibilmente, sarebbe stato tempestivamente fronteggiabile l'ulteriore attacco cardiaco che lo aveva colpito il giorno successivo alla dimissione, conducendolo a morte)." (Cass. Pen., sez. III, 04/12/2013, n. 5460).

"In tema di responsabilità medica, il rispetto di linee guida accreditate presso la comunità scientifica non determina, di per sè, l'esonero dalla responsabilità penale del sanitario ex art. 3 d.l. 13 settembre 2012 n. 158 (conv. in l. 8 novembre 2012 n. 189), dovendo comunque accertarsi se, nonostante l'osservanza di tali suggerimenti, vi sia stato un errore determinato da una condotta negligente o imprudente e se, comunque, il comportamento terapeutico appropriato avrebbe avuto una qualificata probabilità di evitare l'evento." (Cass. Pen., sez. IV, 05/11/2013, n. 18430).

"L'art. 3 l. 8 novembre 2012, n. 189 ha determinato la parziale abrogazione delle fattispecie colpose commesse dagli esercenti le professioni sanitarie. La modifica normativa, infatti, esclude la rilevanza penale delle condotte connotate da colpa lieve, che si collochino all'interno dell'area segnata da linee guida o da virtuose pratiche mediche, purché esse siano accreditate dalla comunità scientifica. Alla stregua della nuova legge, le linee guida accreditate operano come direttiva scientifica per l'esercente le professioni sanitarie; e la loro osservanza costituisce uno scudo protettivo contro istanze punitive che non trovino la loro giustificazione nella necessità di sanzionare penalmente errori gravi commessi nel processo di adeguamento del sapere codificato alle peculiarità contingenti. Alla luce della nuova normativa, l'entità della violazione va rapportata agli standard di perizia richiesti dalle linee guida, dalle virtuose pratiche mediche o, in mancanza, da corroborate informazioni scientifiche di base: quanto maggiore sarà il distacco dal modello di comportamento, tanto maggiore sarà la colpa; e si potrà ragionevolmente parlare di colpa grave solo quando si sia in presenza di una deviazione ragguardevole rispetto all'agire appropriato definito dalle standardizzate regole d'azione. (Nella specie, la Corte ha annullato con rinvio la sentenza di condanna emessa a carico di un medico chirurgo, che, nel corso dell'esecuzione, in un clinica privata, di intervento di ernia discale recidivante, aveva leso la vena e l'arteria iliaca del paziente, causandone la morte, in ragione della novella costituita dalla l. n. 189/2012 che in punto di responsabilità professionale ha escluso la rilevanza penale delle condotte determinate da colpa lieve del sanitario)". (Cass. pen., sez. IV, 29/01/2013, n. 16237).

Ed ancora recentemente, in linea con la giurisprudenza richiamata, la Suprema Corte ha sintetizzato in 4 punti e/o profili la demarcazione tra colpa lieve e colpa grave.

E' una Sentenza rilevante perché fissa criteri interpretativi sempre più delineati:

"In tema di responsabilità per attività medico chirurgica, al fine di distinguere la colpa lieve dalla colpa grave, possono essere utilizzati i seguenti parametri valutativi della condotta tenuta dall'agente: a) la misura della divergenza tra la condotta effettivamente tenuta e quella che era da attendersi, b) la misura del rimprovero personale sulla base delle specifiche condizioni dell'agente; c) la motivazione della condotta; d) la consapevolezza o meno di tenere una condotta pericolosa." (Cass. Pen., Sez. IV, 08/05/2015, n. 22405).

Si è prima ricordato che l'iniziale e prioritario indirizzo giurisprudenziale, riteneva sostanzialmente applicabile la Legge Balduzzi alle condotte colpose caratterizzate da imperizia.

Senonché orientamento giurisprudenziale recentissimo - Cass. Pen. Sez. IV, Sent. n. 23283 del 11.05.16 - ha più direttamente riconosciuto l'ambito di riferimento e/o applicabilità dell'art. 3 L. 189/2012, anche alla ipotesi colposa diversa dalla imperizia.

Testualmente un passo della Sentenza: *"...Sul punto, deve registrarsi che diverse decisioni della Corte regolatrice hanno affermato che la nuova disciplina trova il suo terreno di elezione nell'ambito dell'imperizia; e che la limitazione di responsabilità in caso di colpa lieve opera soltanto per le condotte professionali conformi alle linee guida contenenti regole di perizia e non si estende agli errori connotati da negligenza o imprudenza (Sez. 4, Sentenza n. 11493 del 24/01/2013, Rv. 254756; Sez. 4, Sentenza n. 16944 del 20/03/2015, Rv. 263389; Sez. 4, Sentenza n. 26996 del 27/04/2015, Rv. 263826)."*

In altre sentenze, si è peraltro rilevato che la limitazione della responsabilità in caso di colpa lieve prevista dall'art. 3 del d.l. 13 settembre 2012, n. 158, convertito in legge 8 novembre 2012, n. 189, pur trovando terreno d'elezione nell'ambito dell'imperizia, può tuttavia venire in rilievo anche quando il parametro valutativo della condotta dell'agente sia quello della diligenza (Sez. 4, Sentenza n. 45527 in data 01/07/2015, dep. 16/11/2015, Rv. 264897; Sez. 4, Sentenza n. 47289 del 9.10.2014, dep. il 17.11.2014, Rv. 260739). In tali decisioni, viene evidenziata la possibile rilevanza esimente della colpa lieve, per l'esercente la professione sanitaria, anche rispetto ad addebiti diversi dall'imperizia; ciò in quanto non può escludersi che le linee guida pongano raccomandazioni rispetto alle quali il parametro valutativo della condotta del soggetto agente sia quello della diligenza, come nel caso in cui siano richieste prestazioni che riguardino più la sfera della accuratezza, che quella della adeguatezza professionale. ...".

Per quindi affermare il seguente principio di diritto: *"... la limitazione di responsabilità, in caso di colpa lieve, può operare, per le condotte professionali conformi alle linee guida ed alle buone pratiche, anche in caso di errori che siano connotati da profili di colpa generica diversi dalla imperizia." (Cass. Pen. Sez. IV, n. 23283, 11/05/2016).*

Appunto la non rilevanza penale della condotta caratterizzata da colpa lieve, andrà a riguardare anche ipotetici profili di imprudenza e/o negligenza.

Parametro di sintesi:

il rispetto delle linee guida accreditate, sviluppatasi in un processo di costante aggiornamento scientifico, rappresentano una efficace protezione avverso rimprovero di rilevanza penale.

—

Giova a questo punto ribadire come, in concreto, l'esatta delimitazione della colpa grave nell'ambito della professione sanitaria - tranne casi evidentemente eclatanti - non è sempre di facile valutazione e/o inquadramento.

Questo anche perché la distinzione tra colpa lieve e colpa grave ha assunto - nel tempo - più incisiva valenza in sede giurisdizionale civile ai fini della quantificazione del danno.

Il codice penale - art. 133 - prevede la valutazione del grado di colpa, ma soltanto ai fini della valutazione degli effetti della quantificazione della pena.

L'unica ipotesi contemplata nel sistema penale sostanziale di mancata punibilità allorché l'elemento soggettivo sia caratterizzato da colpa grave, è - come precedentemente ricordato - la colpa professionale medica in materia penale.

E' una rilevante novità quella introdotta dalla Legge Balduzzi; certamente, ribadisco, i confini applicativi non sono sempre di facile determinazione.

Nella concretezza forense, più volte, il capo di imputazione neppure formula testuale e terminologico riferimento alla colpa grave.

—

Trasferendo questi concetti sempre più nella scelta tecnica e predisposizione di adeguata linea difensiva, argomentare sulla non sussistenza della colpa grave - quindi sulla irrilevanza penale della condotta tenuta - è scelta difensiva che, ritengo, di ultima battuta.

Seppure i riferimenti sono concettualmente e giuridicamente diversi, l'esame del nesso causale - di cui appresso si dirà - determina concreti e validi risultati difensivi.

Più volte, da un'analisi attenta con riguardo al profilo medico legale, specialistico, giuridico globalmente considerati, vanno a delinearsi e/o riscontrarsi importanti fratture o quanto meno incertezze sulla sua effettività, con conseguente insussistenza di profili penalmente rilevanti.

Il punto, come detto, sarà successivamente e più analiticamente trattato.

— — —

Ulteriore consiglio pratico.

Il Sanitario, nell'espletamento della propria attività, ovviamente deve curare secondo *scienza e coscienza*.

Il Medico deve anche scrivere:

- la *cartella clinica* va compilata in maniera esaustiva; deve essere rappresentata l'attività espletata, le consulenze eventuali richieste, gli accertamenti effettuati. In una battuta: la *condotta terapeutica* posta in essere. Essa è un documento, ed è inquadrabile nel mezzo di prova di cui all'art. 234 c.p.p..

In quanto tecnicamente documento, ha la funzione di portare alla conoscenza dei terzi - per quanto ci riguarda Giudice e Parti - un determinato momento e/o spaccato fattuale di evidente valenza nella ricostruzione, a posteriori, di quanto accaduto.

- scrivere riguarderà anche il profilo logistico. Concetto ancora più pregnante per chi svolge funzioni dirigenziali e/o direttive.

Carenze, mancanze, difficoltà devono essere rappresentate agli organi preposti.

La giurisprudenza in materia colposa pone univoca responsabilità anche con riguardo ai profili logistici e/o organizzativi, ad esempio dei reparti di degenza.

Ecco perché in una immediata ottica di tutela, è importante evidenziare formalmente eventuali anomalie.

— — —

Merita di essere sinteticamente affrontato il profilo colposo inerente il singolo sanitario nell'ambito dell'*equipe medica*.

Non è dubbia la esistenza di una settorialità di compiti e/o funzioni.

Peraltro è stato pacificamente ritenuto l'obbligo per tutti i sanitari di porre rimedio a condotte da altri commesse nell'ambito della specificità della disciplina, allorchè l'eventuale errore sia prevenibile e/o emendabile con le comuni conoscenze mediche.

Il punto sostanzialmente inerisce la c.d. teoria dell'*affidamento nell'altrui diligenza*.

Regola che generalmente - sempre che non si versi nell'ambito di conoscenze altamente specialistiche - non trova riconoscimento applicativo.

Significativa giurisprudenza in tal senso, che fissa univocamente il criterio esposto:

"In caso di intervento operatorio ad opera di equipe chirurgica, e più in generale nella ipotesi di cooperazione multidisciplinare nell'attività medico-chirurgica, ogni sanitario è tenuto ad osservare, oltre che il rispetto delle regole di diligenza e prudenza connessi alle specifiche e settoriali mansioni svolte, gli obblighi ad ognuno derivanti dalla convergenza di tutte le attività verso il fine comune ed unico. Ogni sanitario, quindi, non può esimersi dal conoscere e valutare (nei limiti e termini in cui sia da lui conoscibile e valutabile) l'attività precedente e contestuale di altro collega e dal controllarne la correttezza, se dal caso ponendo rimedio ad errori altrui che siano evidenti e non settoriali ed emendabili con l'ausilio delle comuni conoscenze scientifiche del professionista medio (nella specie, sia il chirurgo che l'anestesista erano stati ritenuti responsabili per lesioni riportate dalla

paziente in seguito ad un intervento chirurgico e riconducibili all'errato posizionamento sul lettino operatorio)." (Sez. IV, 02/04/2010, n. 19637).

Ed ancora recentemente:

"In tema di colpa medica derivante da errori commessi in occasione di interventi effettuati da una "equipe" chirurgica, non può, di regola, valere, per escludere la corresponsabilità del capo dell'"equipe", la c.d. teoria dell'affidamento nell'altrui diligenza, attenzione e competenza tecnica, salvo che nel caso in cui trattasi di errore rientrante nell'ambito di quelle che avrebbero dovuto essere le conoscenze altamente specialistiche proprie del soggetto al quale l'errore sia direttamente addebitabile." (Cass. Pen., sez. IV, 05/05/2015, n. 33329).

—

Particolare poi la posizione del *capo dell'equipe chirurgica* al quale viene attribuito il significativo ruolo di garanzia e riferimento per il paziente.

In particolare allo stesso - oltre ad un'attività di coordinamento dei sanitari - compete il controllo sul loro operato, sempre che non si versi in una materia *settoriale*.

Anche recentemente la Corte ha fissato il seguente principio interpretativo/applicativo:

"In tema di responsabilità medica, il capo dell'equipe operatoria è titolare di una posizione di garanzia nei confronti del paziente in ragione della quale è tenuto a dirigere e a coordinare l'attività svolta dagli altri medici, sia pure specialisti in altre discipline, controllandone la correttezza e ponendo rimedio, ove necessario, ad errori altrui che siano evidenti e non settoriali o comunque rientranti nella sua sfera di conoscenza e, come tali, siano emendabili con l'ausilio delle comuni conoscenze scientifiche del professionista medio. (In applicazione del principio la S.C. ha confermato la sentenza di condanna nei confronti del chirurgo otorino capo equipe, il quale, in presenza di specifica questione anestesiologicala di carattere interdisciplinare, da lui pure individuata, non aveva impedito all'anestesista di procedere con più tentativi all'anestesia con curaro, cui conseguiva il decesso del paziente)." (Cass. Pen., sez. IV, 05/05/2015, n. 33329).

3. Necessità di verifica dell'evento.

Il profilo si esaurisce in un solo concetto:

la condotta eventualmente colposa del sanitario intanto assume rilevanza penale in quanto, dalla stessa, ne derivi un evento lesivo.

La condotta colposa fine a se stessa, improduttiva di evento, non ha rilevanza penale.

Schematicamente, affinché sussista colpa professionale (penalmente rilevante), tre elementi costitutivi, tutti necessari:

a) condotta colposa → b) evento lesivo e/o mortale → c) nesso causale [tra a) e b)].

E' opportuno precisare che ipotetica condotta colposa improduttiva di evento lesivo, pertanto priva di rilevanza penale, potrà essere censurata in sede disciplinare.

Ma - ai nostri fini - poco rileva.

4. Rilevanza del nesso causale.

E' questo un argomento di particolare attenzione, di particolare interesse con riguardo ai profili giuridico, medico, medico-legale.

Si è prima detto che la ipotetica condotta colposa, se non produttiva di evento lesivo, è penalmente irrilevante.

L'accertamento del nesso causale tra condotta ed evento è - appunto - di costitutiva valenza.

Affinché il *fatto* abbia rilevanza penale, deve accertarsi che l'evento sia *eziologicamente* collegabile alla condotta colposa tenuta. In altre parole deve dimostrarsi che la condotta colposa del sanitario ha prodotto, è stata causa dell'evento.

Argomento, a volte di confusione, attiene alla concettuale sovrapposizione tra *nesso causale* e *nesso temporale*.

Non sempre e/o necessariamente nesso temporale e nesso causale sono giuridicamente sovrapponibili.

Il principio guida costante è così sintetizzabile:

causa di un evento non è ciò che lo precede, ma è ciò che lo precede *determinandolo*.

—

Particolare attenzione ha destato in giurisprudenza una delle ipotesi più frequenti di colpa professionale: quella posta in essere con una condotta omissiva.

Appunto c.d. *reato omissivo improprio*.

Più semplicemente condotta colposa che si concretizza in una omessa e/o errata diagnosi, con conseguente omesso e/o inadeguato approccio terapeutico, relativo/consequente evento lesivo e/o morte.

La giurisprudenza della Suprema Corte per anni è stata oscillante sulla valutazione - in detta ipotesi - del nesso causale; più correttamente sul giudizio inerente la sua sussistenza.

Si è più volte affermato che essendo il bene vita un bene supremo, ad integrare il nesso causale tra condotta omissiva ed evento morte era sufficiente accertare - ai fini di

ritenere provata la responsabilità penale - che qualora la condotta omessa fosse stata tenuta, l'evento non si sarebbe verificato, con margine di possibilità quantificabile anche nel 30-40%.

Sostanzialmente si riteneva - stante la natura di quanto in argomento (salute del paziente; bene vita) - che il concetto di certezza potesse essere sostituito con quello di possibilità percentualistica più o meno ampia.

Le oscillazioni giurisprudenziali sul punto, hanno dato (inevitabilmente) luogo all'intervento della Suprema Corte a Sezioni Unite. La Sentenza appresso richiamata, rappresenta il punto di riferimento nella valutazione sulla sussistenza o meno del nesso causale nella colpa professionale concretizzatasi mediante omissione.

—

Analiticamente:

Allorchè si versi nella ipotesi di colpa omissiva impropria (spesso è su questo che si incentrano alcuni dei profili portanti dei capi di imputazione) sarà evidentemente impossibile una concreta valutazione *controfattuale*.

Appunto non potrà, in concreto, accertarsi cosa sarebbe accaduto qualora la diagnosi fosse stata corretta, quindi adeguato l'approccio terapeutico.

Con Sentenza di particolare rilievo (c.d. Sentenza Franzese, Cassazione Sezioni Unite, 11 settembre 2002), le Sezioni Unite hanno introdotto un rilevante principio, appunto inerente il nesso causale:

Affinché sussista responsabilità penalmente rilevante è necessario accertare che, qualora la condotta doverosa omessa fosse stata tenuta, l'evento non si sarebbe verificato - stressando il concetto - con una probabilità, vorrei dire, quasi del 100%: c.d. certezza processuale. La Cassazione ha *parlato* di "*alta probabilità logica*".

Di seguito le relative massime:

"Non è consentito dedurre automaticamente dal coefficiente di probabilità espresso dalla legge statistica la conferma, o meno, dell'ipotesi accusatoria sull'esistenza del nesso causale, poichè il giudice deve verificarne la validità nel caso concreto, sulla base delle circostanze del fatto e dell'evidenza disponibile, così che, all'esito del ragionamento probatorio che abbia altresì escluso l'interferenza di fattori alternativi, risulti giustificata e processualmente certa la conclusione che la condotta omissiva del medico è stata condizione necessaria dell'evento lesivo con "alto o elevato grado di credibilità razionale" o "probabilità logica". (Cass. Pen., sez. un., 10/07/2002, n. 30328)

"La colposa omissione, da parte del medico, di interventi terapeutici può considerarsi causa della morte del paziente soltanto se, ove l'intervento fosse stato tempestivamente effettuato, possa ragionevolmente ritenersi che l'evento lesivo non si sarebbe verificato.

Tale giudizio tuttavia non va compiuto sulla base di meri calcoli probabilistici, ma in base e regole di esperienza o leggi scientifiche." (Cass. Pen., sez. un., 10/07/2002, n. 30328)

"Nel reato colposo omissivo improprio il rapporto di causalità, tra omissione ed evento non può ritenersi sussistente sulla base del solo coefficiente di probabilità statistica, ma deve essere verificato alla stregua di un giudizio di alta probabilità logica, sicché esso è configurabile solo se si accerti che, ipotizzandosi come avvenuta l'azione che sarebbe stata doverosa ed esclusa l'interferenza di decorsi causali alternativi, l'evento, con elevato grado di credibilità, razionale, non avrebbe avuto luogo ovvero avrebbe avuto luogo in epoca significativamente posteriore o con minore intensità, lesiva. (Fattispecie nella quale è stata ritenuta legittimamente affermata la responsabilità di un sanitario per omicidio colposo dipendente dall'omissione di una corretta diagnosi, dovuta a negligenza e imperizia e del conseguente intervento che, se effettuato tempestivamente, avrebbe potuto salvare la vita del paziente)." (Cass. Pen., sez. un., 10/07/2002, n. 30328).

E' un principio di diritto estremamente rilevante; di evidente, concreta applicazione.

Spesso - si ribadisce - è proprio sulla sussistenza o meno del nesso causale che si incentra la contrapposizione dialettica tra accusa e difesa.

Questo in assoluto; se possibile in maniera ancora più penetrante nella colpa professionale concretizzatasi mediante omissione.

Dott. Urbano del Balzo, Avvocato Penalista

Per la corrispondenza: studioavv.urbanodelbalzo@virgilio.it

Conferenza

29 novembre 2016

Intolleranze al glutine. Aspetti epidemiologici, diagnostici e clinici

(Il glutine: un grande nutriente che può far male)

Gi. Gasbarrini, F. Bonvicini, F. Simeoni, Ga. Gasbarrini

Il glutine è una sostanza lipoproteica derivata, in presenza di acqua e di energia meccanica, dall'unione di due proteine la gliadina e la glutenina, situate principalmente nell'endosperma dei cereali (frumento, farro, segale e orzo). E' spesso usato come sostitutivo della carne in diete vegetariane, ad esempio nel cibo Seitan.

Secondo la legge italiana, la minima quantità di glutine che deve essere presente nel grano tenero tipo 00 è il 7%. Pur essendo una proteina è nutrizionalmente sbilanciato in quanto carente dell'aminoacido lisina.

In tutte le cosiddette piramidi alimentari i farinacei stanno alla base, indicando i principali alimenti necessari.

La frazione tossica in alcune situazioni patologiche è costituita dalle gliadine contenute nel glutine. Si tratta di una frazione proteica dei farinacei della quale le coinvolte in situazioni patologiche sono le prolamine ed in particolare le alfa, le beta, le gamma e le omega gliadine, quest'ultime meno ricche di prolina e di glutamina¹.

La **MALATTIA CELIACA** è la più importante malattia correlata con il glutine. Si tratta di una malattia infiammatoria a lunga vita coinvolgente il canale digerente ed in particolare l'intestino tenue, determinante malassorbimento dei nutrienti in individui geneticamente suscettibili, indotta dalla ingestione di glutine e innescata da particolari situazioni ambientali. Il 10-40% della popolazione generale è geneticamente predisposta.

Si verifica in circa il 1% della popolazione infantile e adulta. Circa 9 su 10 celiaci rimangono non diagnosticati.

Il primo caso da noi studiato risale agli anni '60, e fu poi descritto nel 1970 : presentava una grave sintomatologia di malassorbimento con stato cachettico (Fig. 1). In quell'epoca però la eziopatogenesi esatta della malattia era ancora incerta, tanto è vero che, in una nostra monografia del 1966, la chiamammo "Sprue Idiopatica"².

Oggi la patogenesi è sufficientemente nota e spiega come i fattori genetici intervengono nel danno e nello sviluppo dei sintomi locali e sistemici (Fig. 2)³

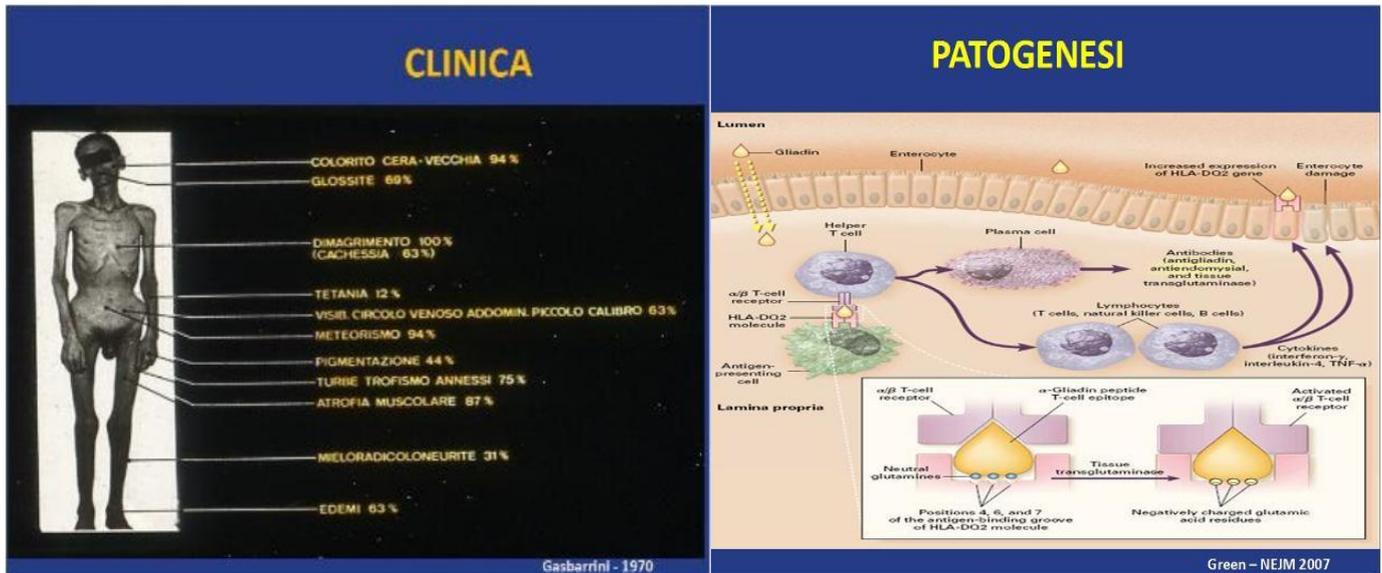


Fig.1- M.celiaca: grave malnutrizione per malassorbimento.

Fig.2

Si realizza così un danno caratterizzato dall'accorciamento dei villi intestinali, che rappresentano lo sviluppo della superficie mucosa, e dell'epitelio intestinale, ovvero degli enterociti che ne sono il reale organo assorbente; le cripte, invece, divengono iperplastiche; nella lamina propria si verifica un'importante infiltrazione linfocitaria che indica la partecipazione, primaria o reattiva, del tessuto linfoide intestinale (Fig.3)⁴. In questa malattia aumenta nettamente l'infiltrato linfocitario intraepiteliale.

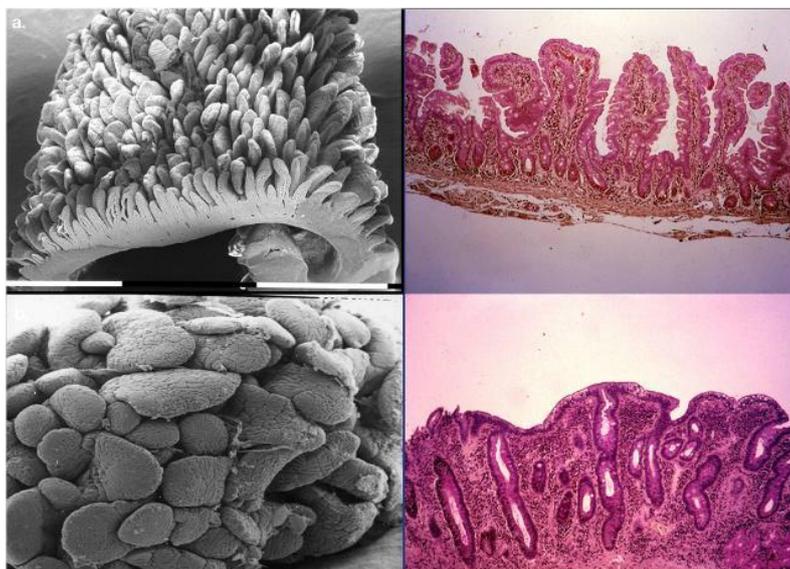


Fig.3- Biopsie intestinali viste al microscopio elettronico a scansione, a sinistra, e al microscopio ottico, a destra. In alto: mucosa costituita da villi normali; in basso: m.celiaca con villi piatti, cripte ipertrofiche e importante aumento dei linfociti intraepiteliale e nella lamina propria.

Ma, come mai, come indicato in particolare nelle ricerche dagli anni '70 ai '90, il numero dei celiaci diagnosticati è tanto aumentato? È aumentata la morbilità della celiachia o sono aumentati i mezzi per diagnosticarla e comprendere quali frazioni dei cereali e quali fra i vari tipi di grano usati a scopo

alimentare sono maggiormente tossici?^{3, 5}

Per rispondere a questa domanda dobbiamo valutare con una certa attenzione la storia dell'uomo:

- quando le caratteristiche dell'Homo di Neanderthal, in particolare fra 20.000 e 10.000 anni fa, cambiarono nell'Homo Sapiens, si ebbe un particolare sviluppo della vita stanziale nei riguardi di quella migratoria o cacciatrice e, quindi, ebbe sviluppo la coltivazione, in

particolare a partire dalla cosiddetta zona della "mezzaluna fertile" coinvolgente l'Egitto e poi verso il levante e tutto il resto del mondo conosciuto;

- nacquero le valli fertili con le prime civiltà agricole che, favorite dal raffinarsi dei metalli, dal rame al bronzo e poi al ferro, permisero la costruzione di attrezzi atti alla coltivazione. Ed ecco la crescita di diverse specie di cereali e di legumi selvatici che, comunque, in un primo tempo, non contenevano un grande quantitativo di glutine, specie se non venivano ben cotti;

- nei Musei Egizi (Fig.4) si rinvennero piccole statue rappresentanti la elaborazione dei farinacei. Noi stessi, negli anni '90, abbiamo valutato i diversi danni indotti sull'intestino tenue del malato celiaco da frazioni di farinacei con diverso quantitativo di gliadine: le omega rispetto alle alfa⁶;

- in Cina prevaleva la coltivazione del riso. In Medio Oriente, in particolare con la progressiva desertificazione del Sahara, vanno in uso cereali ricavati da granaglie di minore altezza e con ridotto contenuto di glutine; in particolare, in Israele, si fa uso di pane azzimo, costituito da farina di cereali ed acqua, ma senza avere subito il processo di fermentazione mediante il lievito;

Fig.4



- è proprio il pane azzimo che, anche per la caratteristica facilità della preparazione, viene usato anche per motivi religiosi oltretutto dietetici. Come dimostrato anche ripercorrendo le battaglie presso il mar Nero, come, ad esempio, durante l'assedio di Masada, i Romani impararono a conoscere quanto gli Israeliti usavano nella loro alimentazione e che aveva costituito il cibo facile da preparare e comodo nel trasporto, come descritto nel capitolo XXII dell'Esodo. Inoltre, di pane azzimo è costituita l'Ostia dell'Eucarestia.

- la più antica tipologia di frumento coltivato è rappresentato dalle tre differenti specie del genere Triticum: il Farro piccolo, medio e grande (Triticum Spelta)⁵. Questo costituisce, in particolare, un alimento che Tacito racconta fosse dato ai soldati romani la sera prima delle grandi battaglie e che li metteva quasi in uno stato di ebbrezza tali da renderli sprezzanti del pericolo. L'ipotesi è che il glutine contenuto in questa granaglia superasse la barriera emato-encefalica inducendo tale effetto in gente non abituata a questo cibo; tale ipotesi è attualmente in uso per spiegare alcuni effetti del glutine sul sistema nervoso centrale;

- dalla storia ricaviamo altri esempi su l'effetto delle coltivazioni: Amilcare, fratello di Annibale

e di Asdrubale, ammiraglio della flotta cartaginese, approdò in Sardegna e introdusse, in particolare sulla costa, la tecnica della coltivazione. I sardi, popolo migrante e pastore, per sopravvivere, si ritirarono nella parte centrale dell'isola, sui monti. Quando Cartaginesi lasciarono la terra conquistata, questa si trasformò in paludi dove regnò la zanzara, del genere Anofele, che portò l'infestazione malarica, nel 540 a.C. La popolazione, geneticamente quasi selezionata anche per unioni fra consanguinei, e ormai abituata a far uso di frumento, oltre a costituire uno dei principali focolai malarici, rappresenta, oggi, una sede di alta incidenza della malattia celiaca;

- vi è poi il problema dell'individuazione, per quanto possibile, non solo sul piano narrativo, come noto per la descrizione di Areteo di Cappadocia (272 a.C.)⁷, e del riconoscimento, attraverso studi di genetica condotti sugli scheletri, di possibili portatori di malattia celiaca nella storia relativamente antica. Certo non si è potuto contare sullo studio delle antiche tombe sarde dell'epoca pre-mesolitica (9.500-9.000 a.C.) perché esposte alle intemperie e ai furti. Lo stesso vale per quanto avvenuto nelle tombe del Centro America, in particolare ricordando che i re Atzechi, come nel caso dei re Maya, si facevano seppellire a Pachal, dove ritenevano si trovasse anche la tomba di Centeol, Dio del Mais, alimento che costituiva la base della loro alimentazione. Infatti, il Mais era stato deificato, ritenendolo



figlio del Dio della Terra e della Dea dei Fiori e degli Artigiani. Dal suo corpo infatti provenivano: il cotone per i vestiti (dai capelli), il mais per le tortillas (dalle unghie), la patata dolce americana (dalle dita), l'amaranto (dall'orecchio), il pomodoro (dalla pancia), il peperoncino (dalle ginocchia), i fiori, gli ortaggi, i frutti quali l'avocado e l'ananas, il tabacco (da tutto il resto) (Fig. 5).

Fig.5

Ed è probabilmente proprio per l'uso, nel 5000 a.C., a scopo alimentare di: Melanzane, Spirulina (alga energetica), Amaranto (pseudo-cereale), Quinoa (noto come "grano madre", ma in realtà barbabietole-spinaci), ma non di granaglie, che in quel paese non sono stati descritti casi di malattia celiaca;

- invece è proprio da studi condotti sullo scheletro che noi abbiamo potuto identificare quello che riteniamo sia il primo caso descritto, in maniera scientifica, rinvenuto nella città di Cosa, a 5 km da Ansedonia^{8,9}. In un insediamento dei Romani, che facevano uso di farinacei (in particolare di Triticum monococco ed anche Spelta), in terra degli Etruschi, che mangiavano essenzialmente carne della selvaggina e dei pascoli, abbiamo visitato una tomba contenente lo scheletro di una giovane di circa 17 anni, conservata in una tomba detta "la Cappuccina", costruita in maniera da essere protetta da intemperie e da estranei. Apparteneva ad una famiglia romana agiata, come si può ricostruire dai monili d'oro, descritta come deceduta per una forma di malnutrizione che veniva proprio curata, in questo caso paradossalmente, con un'alimentazione ricca, e nelle cui spoglie

abbiamo riconosciuto segni di deperimento organico come da malassorbimento, quali una bassa statura come da turba dell'accrescimento, un'ipoplasia dello smalto dentario, la presenza di cribra orbitaria ed altri segni ossei specifici per la denutrizione da malassorbimento, con midollo affastellato e malformazione dell' acetabolo, tutti segni descritti nella malattia celiaca (Fig. 6).

Fig.6 – Particolari dello scheletro

Per tali reperti abbiamo convocato le Belle Arti di Firenze che ci ha concesso prelievi di tessuto osseo, prima, e di un dente, poi, sui quali ricerche di genetica, mediante lo studio con isotopi stabili C e N, ci hanno rivelato l'appartenenza alla malattia celiaca (DQ 8 fam, DQ 2.2 fam, DQ 2.5 vic): si tratta del primo caso descritto di malattia celiaca diagnosticata su basi scientifiche validate¹⁰. Stesse esperienze non sono state condotte in altre zone, anche



Gasbarrini et Coll. J Clin Gastroenterol 2009

di periodi simili, perché le tombe erano ormai svuotate degli scheletri o con reperti non perfettamente utilizzabili, in particolare per lo stato di conservazione e, in ogni caso, senza segni di malnutrizione o malformazioni correlabili con celiachia, né storie indicative per decessi prematuri e con denutrizione che avrebbero potuto essere indotte dall'assunzione, a scopo terapeutico-nutrizionale, di una notevole quantità di farinacei.

- Tacito racconta che anche la birra, ricavata dal frumento, fu una bevanda alcolica di importanza notevole, che questa era in uso in particolare nelle popolazioni germaniche e che, secoli dopo, in particolare nell'Alto Medioevo, fu importata in Italia anche dai Longobardi; questi raggiunsero il Centro-Sud dell'Italia e percorsero anche sentieri che, per molti anni, i nostri pastori hanno percorso nella Transumanza;

- nel Medioevo italico i gusti e le abitudini alimentari in parte si modificarono e, anche se ebbe un grande sviluppo l'allevamento di animali più o meno addomesticati, aumentarono le coltivazioni ed i farinacei rimasero alla base dell'alimentazione, sia per quanto si riferisce ai quantitativi, sia alla tipologia della preparazione, fra l'altro con l'uso del forno e quindi con alte temperature. A questo proposito bisogna tener conto del fatto che il glutine si forma. In particolare per quanto si riferisce ai suoi contenuti più tossici in caso di celiachia, specie dopo lunga cottura o bolliture, abitudine che si sviluppò nel tempo fino al 1800 d. C. I cereali vanno a far parte, così, della cosiddetta "cucina adulta"¹¹. Molti episodi, anche paradossali, potrebbero essere ricordati nella storia della nostra terapia alimentare: l'uso, su suggerimento medico, della "pastina glutinata", in caso di bambini malnutriti e con

disturbi intestinali (Fig. 7), e delle ricerche, degli anni '80, per la produzione del miglioramento genetico del frumento duro!⁶

Fig.7- Vaso di farmacia



Come abbiamo detto, la principale patologia legata all'assunzione di glutine è la Malattia Celiaca. Si tratta di una malattia cronica dell'intestino tenue a patogenesi immuno-mediata, caratterizzata da intolleranza permanente alle frazioni proteiche di grano, segale, orzo ed anche avena, che, in soggetti geneticamente predisposti, causa un danno mucoso che, progredendo attraverso vari gradi di gravità, conduce all'atrofia dei villi del

piccolo intestino, organo con moltissime funzioni fra le quali le principali sono l'assorbimento dei nutrienti, il controllo dell'attività immunologica, la funzione endocrina e quella motoria per il trasporto del bolo^{12, 13}.

La prevalenza della m. celiaca, in tutto il mondo, è aumentata in maniera esponenziale (Fig. 8)¹⁴. I suoi sintomi possono essere "classici", un tempo definiti "tipici", rappresentati dai disturbi intestinali e metabolici diarrea, steatorrea, calo ponderale e ritardo della crescita, e "non classici", prima definiti "atipici", non sempre legati strettamente al malassorbimento e/o con disturbi extra-intestinali.

Una recente classificazione delle **FORME CLINICHE**¹⁵ definisce, oltre alla forma "classica", con sierologia, endoscopia-istologia positiva, un'altra forma chiamata un tempo "silente" o "asintomatica", cui viene attribuito il termine di "subclinica": senza sintomi, con sierologica ed istologia positiva, viene

rilevata in soggetti che sono stati studiati nell'ambito di uno screening di popolazione o di un *case finding* in soggetti a rischio. La m. celiaca cosiddetta "potenziale" (con sierologia positiva e istologia negativa), identifica soggetti a rischio di sviluppare tale patologia, quali i



EPIDEMIOLOGIA

PREVALENZA

1960

Malattia rara
1:4000



2000

EUROPA

Cecoslovacchia	1:218
Estonia	1:88
Finlandia	1:99
Ungheria	1:85
Irlanda	1:122
Italia	1:106
Norvegia	1:262
Portogallo	1:134
Spagna	1:118
Svezia	1:190
Svizzera	1:132
Paesi Bassi	1:198
Regno Unito	1:100
USA	1:133
Australia	1:251



2007:

India: 1 : 250
Italia: 1 : 120
Finlandia: 1 : 60

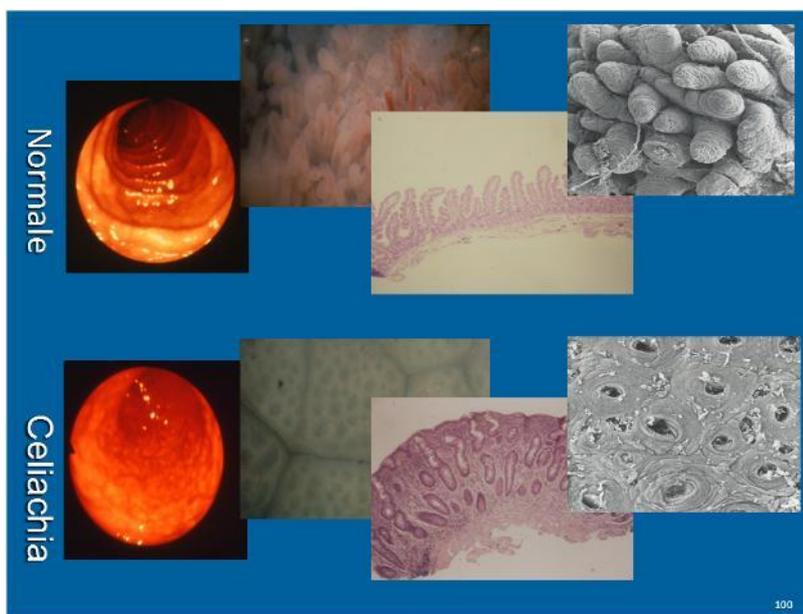
Fig.8

familiari di primo grado di celiaci o pazienti con uno screening di popolazione o di un *case finding* in soggetti a rischio.

La m. celiaca cosiddetta "potenziale" (con sierologia positiva e istologia negativa), identifica soggetti a rischio di sviluppare tale patologia, quali i familiari di primo grado di celiaci o pazienti con malattie autoimmuni. L'uso del termine "celiachia latente" viene sconsigliato, in quanto ambiguo; si sovrappone alla forma "potenziale". Un tempo si riferiva a soggetti senza evidenza sierologica o istologica di celiachia, pur essendo in dieta libera, ma che avevano precedentemente avuto il riscontro di mucosa con atrofia dei villi. Nella celiachia cosiddetta "refrattaria" persistono o ricorrono segni e sintomi da malassorbimento, associati ad atrofia dei villi, nonostante i pazienti seguano dieta priva di glutine da almeno un anno. È due volte più frequente nel sesso femminile.¹⁵

Cercando di comprendere se la malattia è realmente aumentata o piuttosto se sono maggiori oggi le possibilità diagnostiche, occorre ricordare essenzialmente tre aspetti:

- il nostro primo riscontro di alterazioni macroscopiche, già allo studio endoscopico, della



superficie mucosa duodeno-digunale, con la scomparsa più o meno importante dei villi e maggiore evidenza della bocca delle cripte, tipicamente nella forma cosiddetta di "acciottolato romano"¹⁶. Tale segno, evidente in oltre il 30% dei celiaci adulti, ha indotto gli endoscopisti a fare biopsie anche a livello duodenale, contrariamente a quanto un tempo di abitudine poiché questo segmento del canale digerente è assai raramente interessata da neoplasia (Fig. 9).

Fig.9 - In successione, da sinistra a destra: visione in endoscopia, medioscopia, istologia ed elettron-microscopia in trasmissione della mucosa duodenale. In alto: normale. In basso: m. celiaca, nella quale la visione endoscopica mostra l'aspetto della superficie mucosa a "ciottolato" romano.

Anche il miglioramento delle tecniche endoscopiche, ed in particolare con lo studio "in immersione", con la "endoscopia in ingrandimento", con la "cromo-endoscopia e con la tecnica della "video-capsula", hanno permesso una valutazione dei reperti lungo tutto il tubo digerente, ed in particolare l'intestino tenue¹⁷. Da ricordare anche la nostra descrizione di forme con alterazioni endoscopiche e biottiche tipiche, ma localizzate solo a carico del bulbo duodenale, organo in genere non considerato nella celiachia¹⁸;

- l'altro aspetto è stato quello di valorizzare per la diagnosi non solo il rilievo di sintomi tipicamente digestivi, quali la diarrea ed anche la stipsi, la steatorrea, il calo ponderale (ma anche l'obesità!), il vomito, il dolore e la distensione addominale, la flatulenza, l'anoressia,

la nausea e il vomito, ma anche segni sistemici, quali l'astenia, gli edemi, i crampi muscolari fino alla tetania, l'osteoporosi con correlati dolori ossei, la stomatite aftosa ricorrente, la glossite, la cheilite angolare, l'irregolarità mestruale, il "clubbing" ungueale, la bassa statura, le sclere blu, l'alterazione della dentina^{3, 14, 19};

- un terzo aspetto è stato la valorizzazione di esami di laboratorio, quali l'anemia sideropenica e/o da carenza di folati, l'ipocalcemia, l'allungamento del tratto PT all'ECG, la ipertransaminasemia, e la valutazione di malattie associate alla malattia celiaca, quali quelle ematologiche (l'atrofia splenica con correlata trombocitosi e facilità alle infezioni), quelle dermatologiche (la dermatite herpetiforme, la ipercheratosi follicolare, la alopecia), le neurologiche quali l'ataxia definita appunto da glutine (autoimmune) e le psichiatriche/psicologiche (irritabilità, ansia, depressione, bassa performance scolastica), sia quelle dovute a danni regionali della vascolarizzazione cerebrale reversibili dopo dieta aglutinata^{20, 21}, sia quelle dovute alla cosiddetta "fobia sociale"²². Anche la presenza di patologie extra-intestinali a tutta prima non correlabili con la celiachia può suggerire la ricerca di questa malattia svelandone forme che altrimenti resterebbero non diagnosticate^{19, 23, 24} (Fig. 10).

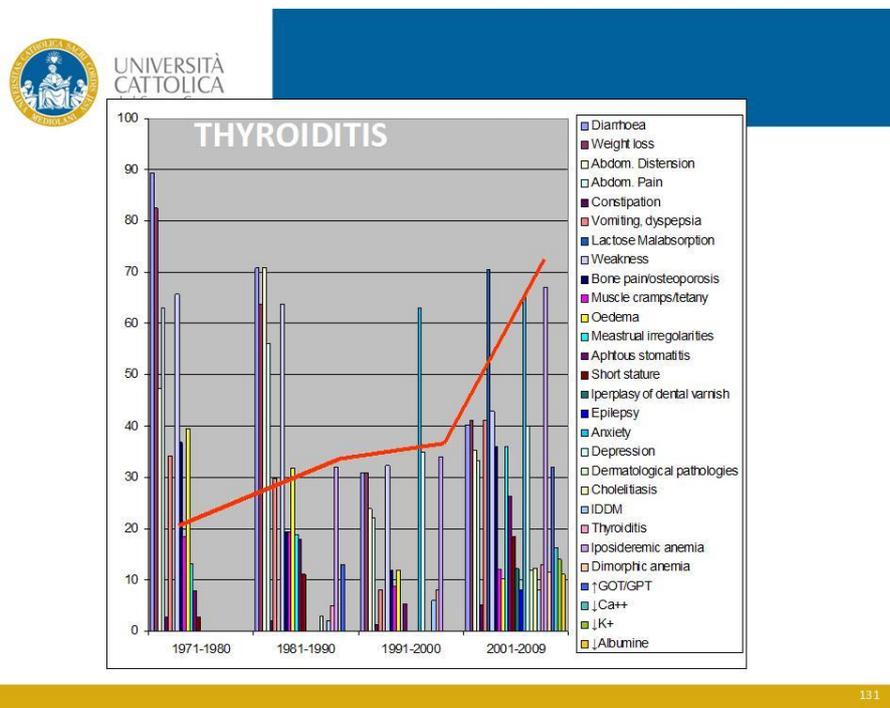


Fig.10

La malattia celiaca o almeno la patologia correlata al glutine non sembra interessare solo il genere umano, ma anche quello animale. In particolare la malattia è stata accertata nel cane, e in particolare nel Setter irlandese²⁵, e, più di recente, si ritiene sia possibile anche nei cavalli²⁶.

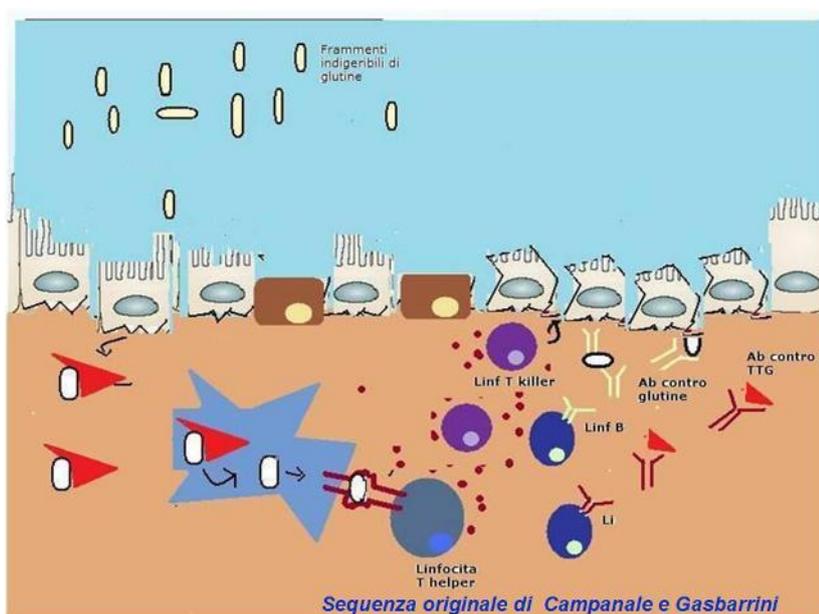
Se si vuole cercare di identificare le "patologie correlate al glutine" in una maniera più precisa di quanto tutt'ora in atto, in cui almeno il 90% di queste patologie resta non identificato, se ne devono prendere in considerazione tutte le forme ora riconosciute²⁷. Tali patologie, oltre a quella a patogenesi "autoimmune" e cioè la celiachia "classica" che esordisce mesi-anni dopo l'esposizione al glutine, sono:

- quella a patogenesi "allergica" che esordisce minuti-ore dopo l'esposizione;

- quella da difetto della "immunità innata" che esordisce ore-giorni dopo l'esposizione nota anche come "sensibilità" per il glutine.

L'ALLERGIA AL GRANO è una reazione immunologica avversa alle proteine del grano e può manifestarsi con segni cutanei, respiratorie e gastrointestinali, in forma di "anafilassi indotta dall'esercizio fisico" o come "asma occupazionale" ("asma del panettiere") e rinite provocate in particolare da omega5-gliadine inalate (diagnosticabili con prik-skin test) o, ancora, come orticaria da "contatto". È presente nel 2-9% della popolazione pediatrica e nello 0,4-0,5% della popolazione adulta occidentale.

Il ruolo della genetica è stato studiato a fondo. Nei gemelli omozigoti è presente nel 75% dei casi, nei dizigoti solo nell'11%. I neoepitopi deaminati si legano all'HLA DQ2 ristretto stimolando risposte T linfocitarie (TH1 e TH2) in espansione B clonale (Fig.11). La transglutaminasi tissutale è un enzima ubiquitario nei tessuti che si combina in complessi con la gliadina⁴.



Si è molto discusso su quali sono i maggiori fattori di rischio per lo sviluppo o, meglio, lo sviluppo anticipato, del quadro clinico della malattia celiaca: l'allattamento precoce più o meno protratto, l'anticipata esposizione ai farinacei, infezioni da Rotavirus. I risultati non sono ancora definitivi.

Fig.11- I neo-epitopi deaminati si legano ai fattori genetici (HLA DQ2) stimolando le risposte T linfocitaria in espansione B clonale intervenendo anche sulle transglutaminasi tissutali

Oltre all'anamnesi, all'esame obiettivo, alla chimica clinica e ai test sierologici, il gold standard è rappresentato dalla integrazione con lo studio istopatologico delle biopsie dell'intestino tenue che evidenzia lesioni che si diffondono in senso cranio-caudale dal bulbo del duodeno lungo tutto il digiuno. I parametri sono tre: la tipologia dei villi intestinali, quella delle cripte di Galeazzi-Lieberkhun, l'infiltrato linfocitario intra-epiteliale e quello linfo-plasmacellulare nella lamina propria. A seconda della tipologia e dell'entità della lesione, queste strutture possono essere alterate in quattro gradi di gravità. Fra questi quello di I°, detto infiltrativo, è essenzialmente caratterizzato da un aumento dell'infiltrato linfocitario intraepiteliale ed è comune a molte altre malattie dell'intestino tenue, per la cui validazione noi riteniamo che sia più opportuna la valutazione di più specifiche alterazioni strutturali in particolare dell'epitelio assorbente¹⁴. Quello di II° è detto iperplastico, riferendosi alla ipertrofia delle cripte; quello di III°, detto distruttivo, indica il grado di

alterazione in particolare dei villi e, secondo Oberhuber²⁸, dovrebbe essere diviso in 3 gradi (a, b, c) rappresentando il punto di passaggio verso quello di IV°, detto atrofico. Tutto ciò per cercare di standardizzare i criteri diagnostici istopatologici. Tuttavia, la modifica/integrazione di Oberhuber fatta alla classificazione di Marsh, è stata contestata da Marsh stesso e da altri Autori^{29, 30}. I test anticorpali più sensibili e specifici per la diagnosi di malattia celiaca appartengono alla classe delle IgA e sono gli anti-gliadina (validi solo entro i primi due anni di vita), gli anti-endomisio e gli anti-transglutaminasi³¹.

Le caratteristiche dell'azione del **Microbiota Intestinale** possono modificare l'attività dei processi di assorbimento, con interferenze di tipo competitivo o contrastativo^{32, 33}. Quando in un celiaco diagnosticato si verifica una non risposta alla dieta aglutinata bisogna prendere in considerazione una diagnosi differenziale con molte malattie parassitarie (Giardia Lamblia), autoimmuni (Enteropatia), da radiazioni, IBD, TBC, Sprue tropicale, linfomi, forme eosinofile, intolleranze ad altri cibi. Però, assai spesso, è la scarsa aderenza alla dieta aglutinata che simula una non risposta.

Un particolare interesse, attualmente, è rivolto a cercare di definire quale è la dose minima di glutine tollerata anche nei celiaci.

Una particolare responsabilità del Medico nel non effettuare una corretta diagnosi scaturisce dall'esame delle complicanze, spesso mortali^{34, 35}.

Un particolare interesse è rappresentato dalla sensibilità al glutine non celiaca che va diventando sempre più comune e che è di almeno sei volte più frequente della vera malattia celiaca.

La **SENSIBILITA' AL GLUTINE NON CELIACA** è una patologia derivata, come già sopra-riportato, dal rapporto dell'uomo con la sua fonte principale di nutrimento, il grano, e rilevata già negli anni '70³⁶. Per il riconoscimento della Sensibilità al Glutine Non Celiaca (**NCGS**) è stata ancora una volta fondamentale la tenacia dei pazienti che, dagli anni '70, afferivano numerosi agli Ambulatori per la Celiachia e che non possedevano i requisiti sierologici, genetici e istopatologici richiesti per tale diagnosi; a volte presentavano anticorpi anti-gliadina, IgG, un dato che veniva attribuito a una sorta di memoria immunologica, ma ritenuto assolutamente aspecifico. Dopo che erano state escluse patologie poste in diagnostica differenziale, i pazienti prendevano l'iniziativa di auto-medicarsi assumendo dieta aglutinata, dalla quale trovavano peraltro immediato giovamento.

Da allora gli studi scientifici sono aumentati in maniera esponenziale, soprattutto negli ultimi anni, configurando l'ipotesi di questa nuova entità nosologica.

Per quel che riguarda l'Italia, nel **luglio 2015 il Ministero della Salute** l'ha formalmente riconosciuta, anche se ancora controversa, riportando la seguente definizione: ***presenza, in rapporto all'ingestione di alimenti contenenti il glutine, di sintomi intestinali ed extra-intestinali in pazienti in cui m. celiaca e allergia a proteine del frumento siano già state escluse.***

Il Ministero ha inoltre elencato i sintomi principali che caratterizzano la NCGS (Tab. 1).

Si può rilevare come tali sintomi siano comuni non solo alla celiachia, ma anche alla

sindrome dell'intestino irritabile, nonché alla *s. da contaminazione batterica dell'intestino tenue* che condivide, con la celiachia, l'alterazione del *microbiota* intestinale³⁷. La presenza di sintomi extra-intestinali è di grande interesse per l'inquadramento della patologia in oggetto; infatti dà alla NCGS la connotazione di patologia immuno-mediata, cosa che la differenzia sostanzialmente dalla *s. dell'intestino irritabile* con la quale entra in diagnostica differenziale per le evidenti sovrapposizioni sintomatologiche.

Da rilevare, in particolare, tra i sintomi extra-intestinali, l'astenia, che caratterizza la maggior parte dei celiaci e per la quale spesso non viene rilevata una causa specifica legata, ad esempio, alle conseguenze del malassorbimento o a patologie endocrine autoimmuni associate.

Tab. 1- Clinica della NCGS

Di grande interesse il coinvolgimento della psiche e dell'encefalo in termini di depressione, ansia, e della cosiddetta *foggy mind, mente annebbiata*. Successivamente tratteremo anche dei disturbi psichiatrici e neurologici associati sia alla celiachia che alla NCGS.



Poiché la NCGS, ad oggi, non ha marcatori sierologici, né istopatologici, al contrario della celiachia in cui il principale agente eziopatogenetico è stato riconosciuto nel glutine, sono in corso di studio altre componenti del grano, in particolare, le **PROTEINE NON DERIVATE DAL GLUTINE**, chiamate con l'acronimo **ATIs: Inibitori di alfa Amilasi e Tripsina**³⁸.

Altre proteine sono state trovate in percentuale minore nel chicco di grano: inibitori della proteasi della serina, Tioiredoxina, Agglutinina.

A seguito di queste ricerche si è giunti ad integrare la definizione di gluten sensitivity con **wheat/gluten sensitivity**.

La nostra Scuola nel 2014 aveva già introdotto il concetto che il grano di cui l'uomo si ciba e con cui interagisce, non è fatto solo di glutine. Questo concetto è insito nel titolo della pubblicazione³⁹ "Wheat-related disorders-a broad specrum of *evolving* diseases".

Successivamente sono comparsi articoli dal titolo altamente esplicativo, quali: *Do we need to worry about eating wheat ?*⁴⁰ *Nonceliac gluten and wheat sensitivity*³⁸, fino ad arrivare a parlare di PANE e malattie mentali: *Bread and other edible agents of mental diseases*⁴¹.

Successivamente sono comparsi articoli dal titolo altamente esplicativo, quali: *Do we need to worry about eating wheat ?*⁴⁰ *Nonceliac gluten and wheat sensitivity*³⁸, fino ad arrivare a parlare di PANE e malattie mentali: *Bread and other edible agents of mental diseases*⁴¹.

La presenza di sintomi extra-intestinali indica che la NCGS, contrariamente al colon irritabile, è immuno-mediata. In linea, quindi, con il concetto che altre componenti del grano avrebbero dovuto essere studiate, i ricercatori sono arrivati a identificare, come sopra-riportato, le proteine non derivate dal glutine che inibiscono alfa amilasi e tripsina: ATIs-Amylase Trypsin Inhibitors, considerate *triggers* di quella che viene correttamente definita Non-Celiac Wheat sensitivity^{42,43} (Tab. 2). Resistenti alle proteasi, attivano il complesso Toll Like Receptor 4 (TLR4) nei monociti, macrofagi e cellule dendritiche della mucosa intestinale; ciò non avviene ingerendo cereali che non contengono il grano.

PROTEINE NON DERIVATE DAL GLUTINE: ATIs Amylase Trypsin Inhibitors

- ▣ RAPPRESENTANO IL 4% DELLE PROTEINE DEL GRANO
- ▣ Sono resistenti alle proteasi intestinali
- ▣ Sono pesticidi naturali
- ▣ Stimolano la risposta immunitaria innata
- ▣ Attività dose-dipendente , non presente nei cereali aglutinati
- ▣ Partecipano alla risposta immunitaria della celiachia
- ▣ Hanno un ruolo nelle malattie immunitarie intestinali e extra-intestinali: AR, LES, Asma ,Sclerosi multipla, NAFLD, IBD.

Tab. 2 - Ruolo delle ATIs del grano

proteasi di superficie, e altri parassiti; si possono quindi a buon diritto definire *pesticidi naturali*, quelli tanto auspicati dai promotori della agricoltura biologica (G. Gasbarrini et al, 2016, Il Cibo Biologico, in corso di pubblicazione). Ricercatori del Dipartimento di Psicologia della Scuola di Padova, già citati nel riferimento bibliografico n. 41, fanno rilevare come le piante non abbiano alcun modo di difendersi dalle aggressioni esterne, dall'essere mangiate e ridotte in minuscoli pezzi e digerite, se non attraverso la produzione di tossine e veleni per le creature che si cibano dei loro semi. D'altra parte chi si ciba di questi semi sviluppa e adotta contromisure che vanno dall'acuire la percezione del sapore amaro, alla capacità di detossificare.

Sfortunatamente, il genoma del grano che assicura la migliore qualità di pane si associa a proteine tossiche. Queste proteine resistono fortemente alla digestione; tuttavia, vengono disperse quando si cuoce la pasta in acqua salata; possono persistere invece nella birra, nel cous cous cotto a vapore lungamente e possono essere inalate dalla farina cruda.

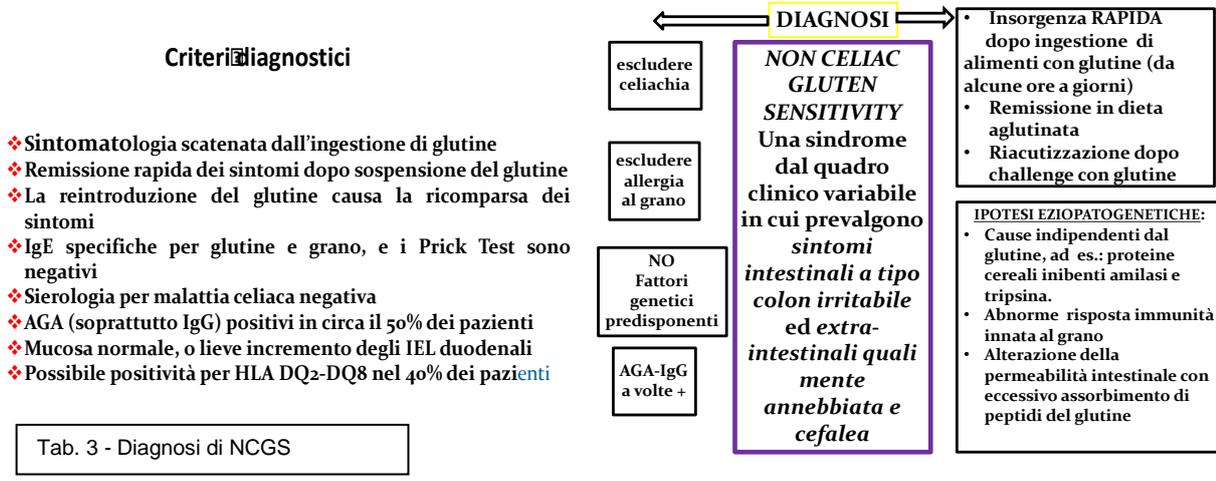
Le **manifestazioni cliniche** della NCGS sono già state riportate nella tabella 1. Dalla letteratura citiamo un lavoro⁴⁴ in cui viene riportata la prevalenza di sintomi gastrointestinali (GI) ed extra-intestinali in 78 pazienti con NCGS. Spesso si associano due o più sintomi. Si evince che i sintomi GI prevalenti sono il dolore addominale (77%) e il *bloating* (72%). Tra i sintomi extra-intestinali prevalgono la mente annebbiata /*foggy mind* (42%) e l'astenia (36%).

Il ruolo dell'HLA: la NCGS si manifesta in individui portatori degli aplotipi HLA associati alla celiachia⁴⁵. La presenza di HLA-DQ2 nei pazienti con intestino irritabile (IBS) è un fattore predittivo di risposta alla dieta aglutinata⁴⁶. Poco più del 50% dei pazienti con NCGS è positivo per HLA DQ2 e/o DQ8^{47, 48}.

Il ruolo degli AGA: AGA IgA e IgG sono stati riscontrati nel 50 % dei pazienti con NCGS⁴⁷; in un altro studio su 78 pazienti con NCGS⁴⁹ AGA IgG erano presenti nel 56,4% dei casi con alti titoli anticorpali e AGA IgA solo nel 7,7% dei casi.

La permeabilità intestinale nella NCGS: mentre è ben nota la funzione della zonulina e di altre proteine dei complessi giunzionali degli enterociti nel regolare la permeabilità intestinale che risulta aumentata nella malattia celiaca^{50, 51, 52}, come già in precedenza riportato, non ci sono sicure evidenze sulla eventuale alterazione (aumento) della permeabilità intestinale nella NCGS, e i risultati degli studi sono controversi⁴⁷.

I criteri diagnostici sono riassunti nella tabella 3⁴⁴. Da sottolineare la rapidità di insorgenza dei sintomi dopo assunzione di cibo contenente il glutine, l'altrettanto rapida remissione dopo la sospensione del glutine, e la recidiva dopo *challenge*. Questi aspetti clinici differenziano la NCGS dalla m. celiaca. Tra gli altri criteri, da evidenziare l'assenza di alterazioni morfologiche della mucosa intestinale, eccettuato il non costante rilievo di un aumentato infiltrato linfocitico intraepiteliale, quale si può osservare nella m. celiaca con alterazioni di grado 1, secondo la classificazione di Marsh-Oberhuber. La tabella 4⁵³ riassume i criteri diagnostici per la NCGS.



La **diagnosi** è, almeno allo stato attuale, di esclusione e/o di diagnostica differenziale per i seguenti motivi:

- non esistono BIOMARKERS per la NCGS;
- in caso di negatività del gluten challenge è necessario prendere in considerazione la s. del tenue contaminato, l'intolleranza ai FODMAPs (Fermentable Oligo-Di-Monosaccharides And Polyols). Anche nel grano vi sono FODMAPs, ma non giustificano la NCGS;

- di recente è stato proposto un **patch test al glutine**⁵⁴, esplicito nella tabella 5.
- sulla base del fatto che la diagnosi di NCGS non può essere solo di esclusione, si sono ricercati criteri standardizzati per stabilire il rapporto causa-effetto tra introduzione del glutine e comparsa dei sintomi, per valutare la risposta alla dieta aglutinata e al *gluten challenge* che riveste un ruolo chiave (Tab. 6)⁵⁵.

Oral Mucosal Patch Test For Gluten (Gompt)

applicazione di diretta di glutine concentrato su una piccola area, la mucosa del labbro superiore.

Induce reazione locale e sistemica :

- nel 75% dei casi di NCGS
- nel 15% dei celiaci non trattati
- nel 25% dei celiaci trattati.
- Nessuna reazione nei controlli sani.

Dopo 48 ore lesioni mucose del labbro, diarrea, mente annebbiata, dolore addominale, artralgie etc... i sintomi scompaiono dopo un mese di dieta aglutinata.

Tab. 5 - Patch test con il glutine

LA DIAGNOSI DI NCGS NON PUÒ ESSERE SOLO DI ESCLUSIONE

Standardizzazione dei metodi diagnostici:

Per evidenziare rapporto di causa-effetto tra glutine e quadro clinico (6 settimane di dieta aglutinata).

I pazienti identificano da 1 a 3 sintomi su una scala numerica.

Responders: riduzione > 30% di almeno 1 dei sintomi, senza peggioramento degli altri dello score basale. Questo per almeno 3 settimane

Diagnosi di NCGS esclusa se non vi è miglioramento entro le 6 settimane.

Ruolo chiave del gluten challenge: 1 settimana di glutine (8gr/die), 1 settimana

Wash out, 1 settimana glutine. Risultato positivo se almeno 30% di differenza tra glutine e placebo.

Tab. 6 - Standardizzazione suggerita per la diagnostica della NCGS

Un punto fondamentale da non dimenticare è che la diagnosi di NCGS deve essere, nel tempo, periodicamente riconsiderata e riverificata, non potendosi escludere l'insorgenza di m. celiaca in soggetti geneticamente predisposti o di altre patologie poste in diagnostica differenziale e precedentemente escluse, nonché la scomparsa di una sensibilità al glutine che non è celiaca e quindi può essere transitoria.

Non dobbiamo dimenticare che la corretta valutazione di quanto il glutine provoca nei soggetti con riferita NCGS può avvenire soltanto attraverso studi controllati in doppio cieco con placebo.

Uno studio italiano multicentrico prospettico su pazienti con sospetta NCGS⁵⁶ riporta come questa sia fortemente correlata al genere femminile e all'età adulta. La prevalenza è lievemente superiore a quella della m. celiaca.

Un trial italiano randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, in cross over⁵⁷ su soggetti con sospetta NCGS ha dimostrato che la severità dei sintomi aumenta significativamente durante una settimana di assunzione di piccole quantità di glutine comparate con il placebo.

Uno dei più recenti studi riportati in letteratura⁵⁸ è stato condotto su 80 pazienti con NCWS (Non Celiac Wheat Sensitivity); in questi sono stati identificati e rilevati **markers di attivazione di una risposta immunitaria sistemica** e di **danno degli enterociti**, ovviamente in assenza di m. celiaca. In particolare in questi soggetti sono stati rilevati elevati livelli sierici di CD14 solubile e della proteina legante il LPS (LipoPolySaccharide), così come attività anticorpale verso LPS e *flagellina* dei batteri. Sono stati anche rilevati livelli elevati di FABP2, Fatty Acid Binding Protein, marker di danno degli enterociti; quest'ultimo aspetto sembra supportare l'ipotesi di una aumentata permeabilità della barriera mucosa.

Come comportarsi?

Di recente è invalsa l'abitudine di seguire una dieta priva di grano o di glutine indicati come causa di obesità e diabete.

Uno studio sperimentale su animali nutriti con diete a diversa composizione, ma con lo stesso apporto calorico, evidenzia come nel gruppo *dieta standard più glutine* è aumentata l'espressione della interleuchina-6 legata all'insorgenza di diabete, artrite reumatoide, cancro e, comunque, aumento del TNF. Inoltre, in tutte le diete arricchite con glutine si associa aumento del peso corporeo e dei depositi di grasso⁵⁹.

Tuttavia non va dimenticato che la dieta *zero-grano* induce carenze di vitamina B, di proteine, di minerali, tra cui ferro e zinco, e di fibre⁶⁰. L'uomo e il grano hanno avuto, nei secoli, uno sviluppo e una crescita paralleli, adattandosi l'uno all'altro, attraverso mutazioni genetiche; le spighe si sono accorciate per resistere al vento ed essere raccolte più facilmente; la tipologia del volto umano è cambiata per la minore necessità di azione delle mascelle che, assieme ai denti, si sono rimpicciolite⁴¹.

Il cosiddetto miglioramento della civiltà nell'uomo ha portato ad un incremento dell'uso dei farinacei; i primi effetti di questo cambiamento di alimentazione rappresentato da una dieta non variata e quindi non equilibrata, sono stati: riduzione della statura, della durata della vita, con aumento, nell'uomo, della mortalità infantile, delle malattie infettive, dell'osteoporosi, delle carie dentali.

Da sottolineare, per quanto si riferisce all'osteoporosi, che questa è una caratteristica propria della malattia celiaca, in particolare se non trattata con dieta aglutinata. D'altronde, la dieta aglutinata, in quanto basata largamente sull'uso del mais, è particolarmente ricca in Nichel, pertanto spesso provoca allergie nei pazienti.

Nei periodi di carenza di grano in Europa, ad esempio durante la II guerra mondiale, si era verificata una riduzione dei ricoveri per schizofrenia, malattia psichiatrica per l'insorgenza della quale i celiaci sono considerati ad alto rischio.

La produzione di anticorpi anti glutine (anti transglutaminasi 6) rivolti contro la sostanza cerebellare, la guaina mielinica dei nervi, il GABA, può causare patologie neurologiche (atassia) e psichiatriche (schizofrenia), depressione e ansia⁶¹. La nostra Scuola ha approfondito le problematiche psicologiche dei celiaci, tra cui la cosiddetta fobia sociale²². Depressione e psicosi migliorano quando la dieta priva di glutine porta anche ad un miglioramento del quadro clinico non più reso precario dai disturbi indotti dalla celiachia. Anticorpi anti- glutine sono stati rilevati anche in patologie non celiache, ad es. l'autismo (nel 78% dei pazienti)⁴¹. Ricordiamo anche che ansia e depressione, oltre alla mente annebbiata, sono riportati nella NCGS. In tutto quanto sopra-riportato un ruolo fondamentale è giocato anche dalla integrità della barriera mucosa intestinale e di quella emato-encefalica. Infatti un'altra ipotesi sull'interferenza del glutine con il comportamento dell'uomo è che frammenti di glutine indigeriti, chiamati **endorfine/gliadorfine**, passino la barriera emato-encefalica⁴¹.

La **terapia più opportuna** è da ricercare in metodi o in farmaci che tendono a ridurre il passaggio del glutine dal lume intestinale alla corrente ematica della lamina propria, in particolare attraverso il complesso giunzionale apicale degli enterociti. Molte sono le ricerche in atto sotto questo profilo; nei celiaci è stato dimostrato come aumenti la secrezione della zonulina, una proteina che regola la permeabilità intestinale attraverso le tight junctions o zonulae occludentes, con conseguente aumento della permeabilità intestinale; sono state studiate anche altre proteine dei complessi giunzionali del citoscheletro intraepiteliale: claudina, e-caderina, beta caderina, occludina. Il disassemblamento dei complessi giunzionali porta alla perdita della polarità delle cellule e aumenta la permeabilità paracellulare^{50, 51, 52}.

Molte sostanze (Pipelina, Larazotide⁶², Glutenasi, ecc.) sono tuttora in via di sperimentazione e ricerche specifiche sono rivolte ai contaminanti. Altre strategie terapeutiche in corso di validazione comprendono la detossificazione del glutine (glutenasi), vaccini per indurre tolleranza al glutine...⁶³.

Per il momento si può concludere così:

- le patologie correlate al glutine non si limitano alla malattia celiaca;
- nel corso dei secoli sono state selezionate qualità di grano con contenuto di glutine sempre più alto;
- il glutine è componente essenziale della dieta, in particolare di quella occidentale;
- qualunque individuo, anche se a basso rischio, è suscettibile di sviluppare reazioni avverse al glutine.

BIBLIOGRAFIA

1. Balakireva AV, Zamyatnin A Jr. Properties of gluten intolerance: gluten structure, evolution, pathogenicity and detoxification capabilities. *Nutrients* 2016; 8: 644-71.
2. Gasbarrini G, Lancellotti A, Melchionda N, Labriola E. Aspetti eziopatogenetici e patologici della sprue idiopatica. *La clinica*. Bologna: Cappelli Ed, 1966.
3. Labo' G, Gasbarrini G, Corazza GR. La malattia celiaca dell'adulto. In *Atti Relazione 84° Congresso Soc It Med Int*. Milano: Pozzi Ed, 1984: 314-54.
4. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731-43.
5. Kasarda DD. Can an increase in celiac disease be attributed to an increment in the gluten content of wheat as a consequence of wheat breeding. *J Agric Food Chem* 2013; 61: 1155-9.
6. Frisoni M, Corazza GR, Lafiandra D, et al. Wheat deficient in gliadin: promising tool for treatment of coeliac disease. *Gut* 1995; 36: 375-8.
7. Freeman HJ. Celiac disease: a disorder emerging from antiquity, its evolving classification and risk and potential new treatment paradigm. *Gut and Liver* 2015; 9: 28-37.
8. Gasbarrini G, Miele L, Corazza GR, Gasbarrini A. When was celiac disease born? The Italian case from the archeologic site of Cosa. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 502-3.
9. Gasbarrini G, Rickards O, Martinez-Cabarga C, et al. Origin of celiac disease: how old are predisposing haplotypes? *World J gastroenterol* 2012; 18: 5300-4.
10. Scorrano G, Brilli M, Martinez-Labarga C, et al. Paleodiet reconstruction in a woman with probable celiac disease: a stable isotope analysis of bone remains from the archeological site of Cosa (Italy). *Am J Phys Anthropol* 2014; 154: 349-56.
11. Ballarini G. Celiachia, vendetta di una cucina tradita. In *Accademia Italiana della Cucina. Atti del Convegno Intolleranze e alleanze alimentari, 2010 Teramo 8 maggio*; 83-92.

12. Corazza GR, Gasbarrini G. Coeliac disease in adults. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9: 329-50.
13. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 37: 1480-93.
14. Gasbarrini G, Miele L, Malandrino N, et al. Celiac disease in the 21st century: issues of under – and over-diagnosis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22: 1-7.
15. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, et al. The Oslo definition for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43-52.
16. Brocchi E, Corazza GR, Caletti G, Treggiari EA, Barbara L, Gasbarrini G. Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 741-4.
17. Ianiro G, Gasbarrini A, Cammarota G. Endoscopic tools for the diagnosis and evaluation of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8562-70.
18. Cammarota G, Cesano P, La Mura M, et al. Role of the “immersion technique” in diagnosing celiac disease with villous atrophy limited to the duodenal bulb. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 571-5.
19. Leffler DA, Green PHR, Fasano A. Extraintestinal manifestation of coeliac disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2015; 12: 561-71.
20. Addolorato G, Di Giuda D, De Rossi G, et al. Regional cerebral hypoperfusion in patients with celiac disease. *Am J Med* 2004; 116: 312-7.
21. De Santis A, Addolorato G, Romito A et al. Schizophrenic symptoms and SPECT abnormalities in a coeliac patient. Regression after a gluten- free diet. *J Intern Med* 1997; 242: 421-3.
22. Addolorato G, Mirijello A, D’Angelo C, et al. Social phobia in coeliac disease. *Scan J Gastroenterol* 2008; 43: 410-5.
23. Losowsky MS. A history of coeliac disease. In *Malabsorption Syndrome*, Gasbarrini G Ed, Rome, Karger. *Dig Dis* 2008; 26: 112-20.
24. Gasbarrini G, Malandrino N, Giorgio V. Celiac disease: what’s new about it. In *Malabsorption Syndrome*, Gasbarrini G Ed. Rome, Karger. *Dig Dis* 2008; 26: 121-7.
25. Garden DA, Pidduck H, Lakhani KH, et al. Inheritance of gluten sensitive enteropathy in Iris Setters. *Am J Vet Res* 2000; 1: 462-8.
26. van der Kolk JH, van Putten LA, Mulder CJ. Gluten-dependent antibodies in horses with inflammatory small bowel disease (ISBD). *Vet Q* 2012; 32: 3-11.
27. Sapone A, Baj JC, Ciacci L, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC medicina* 2012; 10: 13.
28. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologist. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-94.
29. Marsh MN, Johnson MW, Rostami K. Mucosal histopathology in celiac disease: a rebuttal of Oberhuber’s sub-division of Marsh III. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015; 8: 99-109.
30. Biagi F, Vattiato C, Burrone M, et al. Is a detailed grading of villous atrophy necessary for the diagnosis of enteropathy? *J Clin Pathol* 2016; 69: 1051-4.
31. Baj JC, Fried M, Corazza GR, et al. World Gastroenterology Organization Global Guidelines on Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 121-6.
32. Gallo A, Passaro G, Gasbarrini A, et al. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: an uptodate. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7186-7202.

33. Harnett J, Myers SP, Rolfe M. Probiotics and the microbiome in celiac disease: a randomised controlled trial. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine* 2016; 1-16. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9048574>
34. Wright DH. The major complication of coeliac disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9: 351-69.
35. Biagi F, Lorenzini P, Corazza GR. Literature review on the clinical relationship between ulcerative jejunoileitis, coeliac disease and enteropathy-associated T-cell. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 785-90.
36. Ellis A, Linaker BD. Non coeliac gluten sensitivity. *Lancet* 1978; 1: 1358-9.
37. Olivares M, Neef A, Castillejo G, et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing celiac disease. *Gut* 2015; 64: 406-17.
38. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Shuppan D. Nonceliac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology* 2015; 148: 1195-1204..
39. Gasbarrini GB, Mangiola F. Wheat-related disorders: a broad spectrum of “evolving” diseases. *Ueg journal*; 2: 254-62.
40. Shevry PR, Hey SJ. Do you need to worry about eating wheat? *Nutrition Bulletin* 2016; 41: 6-13.
41. Bressan P, Kramer P. Bread and Other Edible Agents of Mental Disease. *Frontiers in Human Neuroscience* 2016; 10: 3-11.
42. Shuppan D, Picken G, Ashfaq-Khan M, Zevallos V. Non celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29:469-76.
43. Shuppan D, Zevallos V. Wheat amylase trypsin inhibitors as nutritional activation of innate immunity. *Dig Dis* 2015; 33: 260-3.
44. Volta U, De Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 295-9.
45. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the “no man’s land” of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1587-94.
46. Wahnschaffe U, Schulzke M, Ullrich R. Predictors of clinical response to gluten-free diet in patients diagnosed with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 844-50.
47. Sapone A, Lammers KN, Casolaro V, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011; 9: 23.
48. Troncone R, Jabn B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med* 2011; 269: 582-90.
49. Volta U, Tovoli F, Cicola R, et al. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 680-5.
50. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1096-100.
51. Lammers KM, Lu R, Brownley J, et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and Zonulin release by binding to the Chemokine Receptor CXCR3. *Gastroenterology* 2008; 135: 194-204.
52. Ciccocioppo R, Finamore A, Ara C, Di Sabatino A, Mengheri E, Corazza GR. Altered expression, localization, and phosphorylation of epithelial junctional proteins in celiac disease. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 502-11.
53. Catassi C. Gluten sensitivity. *Ann Nutr Metab* 2015; 67(s2): 16-26.
54. Picarelli A, Borghini R, Di Tola M, et al. Intestinal, systemic, and oral gluten-related alterations in patients with nonceliac gluten sensitivity. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 849-58.
55. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno Experts’ Criteria. *Nutrients* 2015; 7: 4966-77.
56. Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR. An italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med* 2014; 12: 85.

57. Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, et al. Small amounts of gluten in subjects with suspected NCGS. A randomized, double blind, placebo controlled, cross over trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1604-12.
58. Uhde M, Ajamian M, Caio G, et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut* 2016; 65: 1930-7.
59. Freire RH, Fernandes LR, Silva RB, et al. Wheat gluten intake increases weight gain and adiposity associated with reduced thermogenesis and energy expenditure in an animal model of obesity. *Int J Obes* 2016; 40: 479-86.
60. Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies. A review. *Clin Nutr* 2016; 35: 1236-41.
61. Vojdani A, Kharrazian D, Mukherjee PS. The prevalence of antibodies against wheat and milk proteins in blood donors and their contribution to neuroimmune reactivities. *Nutrients* 2014; 6: 15-36.
62. Leffler DA, Kelly CP, Green PHR, et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet. A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 148: 1311-9.
63. Lebowitz B, Ludvigsson JF, Green PHR. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. State of the art review. *BMJ* 2015; 351: h4347.

Prof. Giovanni Gasbarrini, Professore Emerito di Medicina Interna Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Dott.ssa Fiorenza Bonvicini, Ricercatrice in Semeiotica Medica, Università di Bologna

Dott. Francesco Simeoni, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università di Teramo

Dott. Gabriele Gasbarrini, Facoltà di Agraria, Università di Pisa.

Per la corrispondenza: g.gasb@libero.it

Conferenza

13 dicembre 2016

Storie nobili e meno nobili di Premi Nobel

G. Ceccarelli

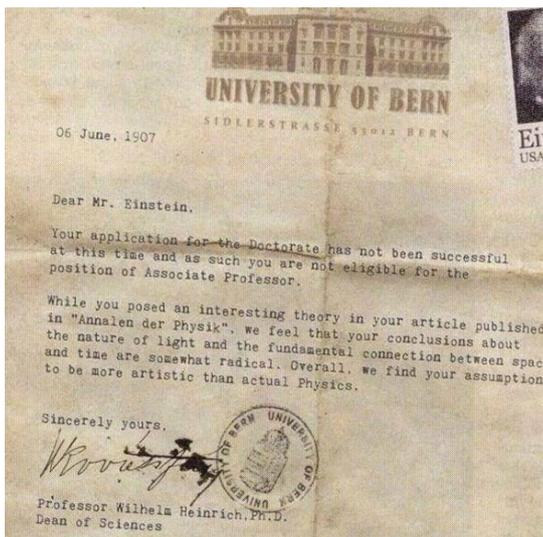
In un suo vecchio libro, al quale forse sento di dovere ancora - dopo oltre sessanta anni - la mia prima emozione per la medicina, “Cacciatori di microbi”¹, Paul de Kruif, narrando con il suo modo molto divulgativo una delle vicende di cui mi occuperò qui, scrive che “i cacciatori di microbi” (intendendo con questo termine gli scienziati in genere) “sono uomini come tutti noi”, nel senso che anche essi hanno, come tutti, delle umane debolezze. Leggendo quanto segue, tenerlo presente non sarà male.

Chiunque si confronti oggi con un atteggiamento “scientifico” dovrebbe sempre tener presente che “è possibile e addirittura necessario realizzare che la nostra *immagine del mondo* può essere errata”² e che è possibile interpretare (o vedere) diversamente quello che fino ad un certo momento abbiamo interpretato (e visto) in un certo modo. Come spesso, l’arte ha preceduto altre manifestazioni umane in questa visione: sono molto note le “costruzioni” di Mauritz Cornelis Escher^a che si possono spesso interpretare (“vedere”) in vari modi, ma mai in due modi contemporaneamente; è anche molto nota quella che va sotto il nome di “*rabbit-duck illusion*”, che inizialmente è fatta risalire a una vignetta apparsa alla fine del XIX su una rivista tedesca^b, ma che poi è stata accolta anche da Wittgenstein³ proprio come esempio di come lo stesso “fatto” possa essere visto in modi completamente diversi. Dal punto di vista filosofico ciò si è affermato, soprattutto nella seconda metà del secolo scorso, con due filosofi della scienza (spesso critici tra loro): da un lato Karl Popper, con il suo “criterio di falsificabilità”^{4,5} (per cui l’osservazione di un numero qualsiasi, ma *finito*, di osservazioni non può mai giustificare con un processo induttivo la formulazione di una legge universale, potenzialmente valida per un numero *infinito* di casi); e dall’altro Thomas Kuhn⁶, con la sua “teoria del paradigma”, per cui la “scienza” si trova, per periodi più o meno lunghi, in un certo senso “prigioniera” di se stessa - cioè di quanto è ammesso in un determinato momento, insieme che Kuhn indica proprio col termine “paradigma” - ed è solo perché a poco a poco si accumulano “fatti” incompatibili con quanto è noto (fatti che inizialmente vengono di solito attribuiti ad “errori”

^a M.C. Escher (1898-1972) è stato un incisore e grafico olandese i cui lavori sono stati molto apprezzati e studiati anche da scienziati logici, matematici e fisici.

^b La vignetta è apparsa per la prima volta il 23 ottobre 1892 in “*Fliegende Blätter*” (“Fogli volanti”), un giornale umoristico pubblicato a Monaco; la didascalia diceva: “Esistono animali più simili?”. Il disegno è diventato anche una scultura di Paul St. George, un artista multimediale inglese contemporaneo.

interpretativi e che vengono spesso fatti pesare negativamente su chi li ha notati) che si passa poi ad un altro “paradigma” interpretativo che accoglie, inglobandole, le nuove osservazioni^c. Per concludere questo forse troppo lungo paragrafo introduttivo (senza il quale però quanto segue potrebbe forse indurre a considerazioni troppo pessimiste) vorrei accennare alla necessità - ben nota- che uno “spirito critico” sovrintenda sempre a quella che è l’osservazione, anche di elementi all’apparenza indiscutibili. Per fare un esempio che sembra estremamente attinente al mio tema, è reperibile su Internet^d una lettera (Fig. 1) in cui l’Università di Berna, nella persona del decano della Facoltà di Scienze, il prof. W. Heinrich PhD, fa presente nel 1907 all’allora non famosissimo ma già noto Einstein che non può essere accettato come “Professore Associato” in quanto le sue idee sulla natura della luce e i suoi concetti di spazio e tempo appaiono, oltre che alquanto radicali, più attinenti all’arte che non alla fisica. La lettera pare una conferma di quanto tra breve dirò circa alcuni possibili, ma piuttosto marchiani, errori di valutazione; ma una appena attenta



valutazione del “documento” ne svela la falsità (la lettera - inviata da una Università della Svizzera tedesca ad un tedesco - Einstein era nato a Ulm - è scritta in inglese; compare nella intestazione un “numero di codice” che al tempo -1907- era assolutamente sconosciuto; il timbro apposto è apocrifo; non esisteva nel 1907 alcuna facoltà di scienze a Berna, le scienze essendo allora incluse nella Facoltà di Filosofia, e infine, come ciliegina, nel foglio compare in alto a destra una sorta di francobollo che, se mai, sarebbe stato applicato sulla busta e che comunque è facilmente identificabile con una parte di una famosa

Fig. 1: La presunta lettera di rifiuto a Einstein, del 1907, v. testo e nota e

fotografia di Einstein anziano; l’unico dato “vero” è che Einstein fu accettato a Berna nel 1908 e non nel

1907)^e. Conviene allora citare subito quanto uno dei protagonisti, come si vedrà, del mio discorso, scrisse nel 1980, molti anni dopo la vicenda per cui verrà qui citato: “*Un modo per stimolare la ricerca verso la verità è quello di opporsi alle posizioni dogmatiche. Si creerà così una attitudine aperta alla incredulità e ad una rapida confutazione e se le nuove idee contengono veramente un granello di verità o comunque attivano altri verso la verità, allora il nostro obiettivo di scienziati viene adempiuto*”⁸. Non è proprio quello che si è a volte verificato.

^c Massimo Lopez, di cui è nota la cultura in campo di neoplasie, ha di recente raccontato da par suo lo scorrere nel tempo dei diversi “paradigmi” che hanno dominato il settore dei “tumori”⁷

^d <http://www.butac.it/luniversita-berna-einstein/> (visitato agosto 2016)

^e L’osservazione è rivolta particolarmente ai giovani colleghi, troppo spesso, forse, propensi a dare a Internet una autorità che può non avere (o non può avere).

Al contrario di quella appena vista, è del tutto autentica la lettera, datata 14 giugno 1937^f, che il dottor Hans Adolf Krebs ricevette dalla rivista Nature alla quale aveva inviato, insieme al suo collaboratore Arthur Johnson, un suo lavoro sul ruolo dell'acido citrico nel metabolismo intermedio dei tessuti animali; nella lettera ci si dichiarava spiacenti di non poter pubblicare i dati per il gran numero di lavori in attesa. Krebs, che non era certo l'ultimo arrivato (si era laureato a Berlino a 25 anni, aveva lavorato col famoso Otto Warburg al Kaiser Wilhelm Institute ed aveva già al suo attivo una cinquantina di pubblicazioni) era poi riuscito a far veder la luce allo studio in una rivista¹⁰ di minore (si direbbe oggi) "impact factor" e per esso ricevette 16 anni dopo, nel 1953, il premio Nobel e in vecchiaia¹¹ ricordava l'episodio con bonomia. L'episodio non è unico: nel 1955 Solomon Berson e Rosalind Yalow inviarono al *J. Clin. Invest.* il loro lavoro¹² che non solo descriveva le basi per tutti i futuri saggi RIA, ma determinava un'epocale mutazione nelle concezioni sul diabete e induceva, come è stato poi riconosciuto¹³, una vera e propria rivoluzione in biologia e in medicina. Il lavoro venne a lungo rifiutato, per il parere dei *peer reviewers* avallato⁹ da quello dell'*Editor-in chief*, secondo cui esso, tra l'altro, andava contro la "legge immunologica" per la quale una molecola "piccola" come quella dell'insulina, non poteva avere proprietà antigeniche. Con una sorta di amaro vezzo, la Yalow che per quel lavoro ricevette il Nobel nel 1977 (Berson nel frattempo però era morto), mostrava in ogni possibile occasione, in seguito, la lettera incriminata e faceva notare che se scoprire che l'insulina spariva più rapidamente da alcuni pazienti diabetici rispetto a quanto accadeva in altri era stato, in fondo, quasi un colpo di fortuna, l'interpretazione che lei e Berson avevano dato dell'osservazione non era stata affatto casuale, ma estremamente creativa; ed era proprio la mancanza di creatività nella lettura del lavoro che aveva portato l'*editor* e i revisori a rifiutare il lavoro: ricavare dalla quantità di insulina marcata iniettata quella di insulina naturale che era stata spostata dal suo legame con la proteina appariva un po' (potremmo aggiungere) come vedere gli angeli in luogo dei diavoletti (o viceversa) in uno dei disegni di Escher. Non diversa sorte toccò nel 1948 a un allora oscuro farmacologo dell'Università di Georgia, Raymond Ahlquist, nel cui studio¹⁴ in cui per la prima volta si parlava di recettori alfa e beta; il lavoro venne senza discussione rimandato al mittente dalla più importante rivista di farmacologia (il *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*), la quale osservò che "*certamente i metodi impiegati nello studio sono accurati e precisi, ma l'interpretazione dei dati è inaccettabile dato che va contro quella che è considerata una legge della fisiologia*" (si trattava evidentemente della cosiddetta "legge di Cannon and Rosenblueth" secondo la quale si avevano due neurotrasmettitori, la "simpatina I" e la "simpatina E" e non due recettori diversi nello stesso organo¹⁵). Solo per l'amicizia del fisiologo della sua università, William F. Hamilton, che dirigeva il *J. of Physiology* il lavoro vi poté apparire¹⁴, ma in pratica nessuno lo notò

^f La lettera, pubblicata più volte, è stata riconosciuta propria in un Editoriale pubblicato, molti anni dopo sulla stessa rivista Nature⁹.

⁹ Sul problema della revisione dei lavori scientifici in genere al fine della loro pubblicazione (problema che da qualche tempo non solo è all'attenzione del mondo della cultura, ma va incontro alle ulteriori difficoltà prospettate dal web) si veda: David Shatz: "*Peer review, a critical inquiry*". Rowman & Littlefield, Oxford, 2004.

per lunghi anni, fino a che, intorno al 1960 ebbe in pochissimo tempo oltre tremila citazioni, aprendo la via al Nobel assegnato nel 1988 a Sir James Black¹⁶ “per la sua scoperta di farmaci betabloccanti”. Casi analoghi si ripetono con regolarità, come ha mostrato pochi anni fa^{17, 18} un fisico spagnolo, Juan Miguel Campanario, che ha studiato a fondo il problema delle difficoltà che anche articoli successivamente indicati come fondamentali e che magari hanno ottenuto riconoscimenti prestigiosi, all’inizio hanno sperimentato grandi problemi nell’essere accettati dalla comunità scientifica. Egli ha raccolto numerosi altri esempi nel settore. Così^{17, 18} molte difficoltà erano state incontrate da Robert Furchgott nella pubblicazione dei suoi dati sul rilassamento della muscolatura liscia endotelio-dipendente (premio Nobel nel 1988); il lavoro iniziale sulla risonanza magnetica nucleare che avrebbe contribuito al premio Nobel assegnato nel 2003 a Paul C. Lauterbur era stato rifiutato da Nature che lo aveva poi pubblicato nel 1973 dopo accese proteste; Baruch Blumberg si vide rifiutare il lavoro nel quale si identificava l’antigene Australia perché, secondo il revisore, si trattava soltanto di un altro dei “candidate virus” che venivano periodicamente e frequentemente proposti (il lavoro che poi fu premiato col Nobel nel 1976, fu pubblicato solo dopo una profonda revisione e una notevole riduzione). Il lavoro di Louis Ignarro sul ruolo cruciale del NO nei processi vitali fu, come narra Olney¹⁹, rifiutato più volte prima di indurre una enorme valanga di studi tra cui quelli che hanno portato al *viagra*. Addirittura il manoscritto di Sir Frank MacFarlane Burnet che riferiva i dati sulla risposta anticorpale- uno studio che ha iniziato la moderna immunologia e ovviamente onorato del Nobel nel 1960- fu rifiutato con la motivazione che “mancava di una adeguata base sperimentale” e i dati vennero poi pubblicati in una monografia non soggetta a revisione¹⁸⁻²⁰. Considerazioni aneddotiche di questo tipo potrebbero ripetersi per molti altri casi, dalle considerazioni teoriche che portarono alla tomografia computerizzata²¹ ai prioni di Prusiner²².

Accanto a dei Nobel rifiutati, almeno in un primo tempo, ci sono anche dei Nobel assegnati un poco frettolosamente. Nel 1926 il prestigioso premio fu assegnato (due anni prima della sua morte) a Johannes Fibiger, un danese che aveva studiato in Germania con Robert Koch e Emil von Behring e che era unanimemente considerato un ricercatore scrupoloso e rispettato. In parecchi studi iniziati nel 1907 e culminati nel 1919 Fibiger aveva sostenuto²³ che il carcinoma dello stomaco era provocato da un nematode, un verme che aveva riscontrato presente nei tumori e che aveva ricevuto il nome, molto indicativo, di *Spiroptera carcinoma*, poi meglio identificato come *Gongylonema neoplasticum*. Anche se non mancavano, già al momento, notevoli critiche al lavoro di Fibiger, gli esperti del Comitato per il Nobel non ebbero esitazioni nell’esprimere in termini estremamente eloquenti la loro grande e quasi infinita ammirazione per gli studi di Fibiger; uno di essi²⁴ non esita a dichiarare che “a suo giudizio, il lavoro di Fibiger costituisce il maggior contributo della nostra generazione alla medicina sperimentale”; e un altro aggiunge che “si tratta senza alcun dubbio di una scoperta di indiscutibile importanza”. Ci vollero da 10 a 26 anni e numerosi altri studi^{25, 26} per stabilire che Fibiger era in errore, ma soprattutto per mostrare come egli - sebbene fosse un reputato anatomopatologo - avesse scambiato una semplice iperplasia dello stomaco per una degenerazione neoplastica e una analoga metaplasia polmonare come formazione metastatica derivata dal supposto cancro gastrico. Naturalmente le tecniche istologiche, le metodologie sperimentali, le conoscenze in tema di nutrizione che erano proprie del tempo di Fibiger possono aver contribuito alle erronee conclusioni che vennero tratte non solo da lui, ma anche dal Comitato per il Nobel, nel

quale però, come hanno di recente rilevato Stolt et al.²⁷, alcuni membri, come il professor F. Henschen, “furono forse un pochino poco critici a causa della loro amicizia con Fibiger” e anche se altri, come Bergstrandt, erano assolutamente contrari, questi ultimi “persero la loro battaglia”. Molti anni dopo, nel 2005, il Nobel fu assegnato a due ricercatori australiani, Robin Warren e Barry Marshall per aver individuato più di venti anni prima il ruolo fondamentale di un batterio, inizialmente non identificato e poi denominato *Helicobacter pylori*, nella gastrite e nell’ulcera peptica^{28, 29}.

Anche in questo caso, come ha ricordato Warren nella sua “Nobel Lecture”³⁰, un qualche ruolo fu svolto dal caso^h: le piastre con il germe furono lasciate sul banco di lavoro più a lungo del normale a causa delle vacanze pasquali (l’*Helicobacter* ha un lungo tempo di sviluppo) e i due autori erano in buoni rapporti con Martin Skirrow, un noto microbiologo inglese nello stesso settore, il che permise dopo un po’ di tempo di superare le difficoltà che il Lancet aveva trovato nel reperire dei reviewers favorevoli alla pubblicazione dei dati (il lavoro era stato in un primo momento rifiutato dalla Australian Gastroenterology Society).

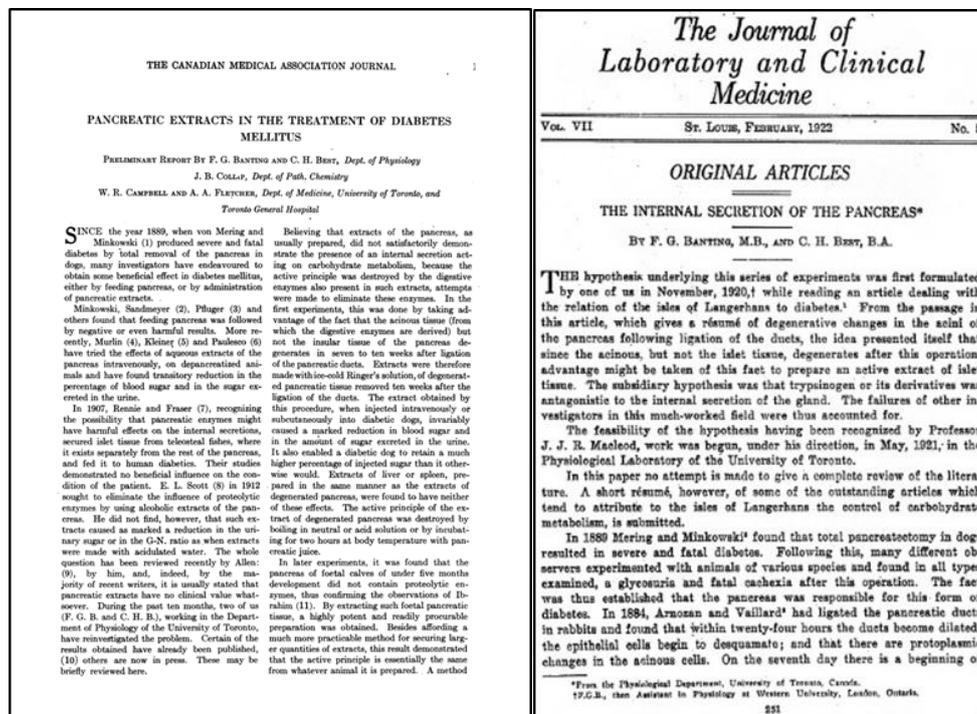


Fig. 2: Le prime pagine dei due primi lavori^(27; 28) del gruppo canadese sull’insulina

^h Warren così si esprime³⁰: “Obviously, as with any new discovery, there is an element of luck, but I think my main luck was in finding something so important. I think the best term is serendipity; I was in the right place at the right time and I had the right interests and skills to do more than just pass it by”.

Un Nobel aggiudicato all'unanimità, sia pure un poco frettolosamente - come vedremo - fu quello che aveva premiato nel 1923 due canadesi dell'Università di Toronto (Frederick Grant Banting e John James Richard Macleod) per la scoperta dell'insulina l'ormone antidiabetico la cui importanza nella terapia di questa gravissima e diffusissima malattia non poteva essere certo messa in discussione. La figura 2 riporta le prime pagine dei primi due lavori^{31, 32} fondamentali, e va notato che in essi non appare il nome di Macleod, che pure era il capo del dipartimento di fisiologia in cui gli studi erano stati compiuti, il che indica già di per sé che l'atmosfera che aleggiava tra i componenti del gruppo non era delle migliori.

Riassumiamo in una tabella (tabella 1) le vicende relative alla fondamentale scoperta. I fatti salienti sono: Banting non perdonò mai a Macleod (che indicava come "*Herr Geheimrat*"ⁱ) di avergli "tolto la scena" nella prima esposizione delle ricerche davanti alla *American Physiological Society* alla fine del 1921 né il fatto di non essere presente fisicamente alla riunione del maggio dell'anno successivo, in cui Macleod ebbe una "*standing ovation*" per l'annuncio dell'insulina; inoltre protesterà violentemente per aver dovuto dividere il premio assegnatogli proprio con Macleod, al quale il Comitato del Nobel riconosce un ruolo essenziale nella scoperta, che Banting invece gli disconosce (in effetti inizialmente Macleod era stato molto scettico sul piano di indagini, ma poi vi aveva contribuito con elementi "vitali"³⁴), e così via. Best da parte sua, dopo la tragica e improvvisa morte di Banting in un incidente aereo durante la II guerra mondiale, per molti anni portò avanti una sua personale versione delle vicende che avevano portato alla scoperta, al punto che negli anni tra il 1940 e il 1970 quasi nessuno negli ambienti medici (e anche, ad esempio, nella enciclopedia canadese³⁶) ricordava il nome di Macleod; Sir Henri Dale, tra l'altro prima segretario e poi presidente della Royal Society londinese, nel 1961 scriveva a Best che: "*Nessuno oggi pensa che Macleod abbia avuto una qualche parte nella scoperta dell'insulina*"³⁴. L'altro fondamentale componente del gruppo di Toronto, il biochimico Collip, si rifiutò sempre di commentare le vicende degli anni '20, dicendo agli amici che la verità sarebbe emersa solo dopo la morte di tutti gli interessati. In effetti nel 1978 fu pubblicata, ovviamente postuma, la versione di Macleod (il quale era morto nel 1935 dopo aver lasciato Toronto anni prima), versione che fino allora rimasta celata tra le carte di Collip, ed essa dette inizio a una revisione radicale della storia³⁷.

ⁱ Una traduzione benevola potrebbe essere: "Sua Maestà il Professore"; il termine sta anche per "consigliere segreto".

Tab. 1 (Dati fondamentalmente da Bliss)^{27; 28}

8 nov 1920	Macleod, uno scozzese professore di fisiologia a Toronto, incontra per la prima volta Banting
17 mag 1921	Macleod assegna per caso (forse con il lancio di una monetina) Best, uno studente, come assistente a Banting. Egli, inizialmente scettico, dà consigli su come avviare e condurre il progetto, su come ottenere l'estratto attivo, su come evitare errori dovuti all'inesperienza dei due, su come ottenere prove cliniche e così via.
Vacanze di Natale 1921	L'Am. Physiol. Soc. invita Macleod a riferire sui dati disponibili. Macleod manda a parlare Banting e si limita a presiedere la seduta. Sono presenti i più noti cultori del diabete, da Joslin ad Allen a Kleiner e a Clowes, capo ricerche Lilly. Banting espone i dati, ma davanti alle critiche si confonde e Macleod prende le redini della situazione, convincendo soprattutto Clowes; Banting se la prende affermando che «Herr Geheimrat» (Sua Maestà il professore) gli ha tolto il suo attimo di gloria, si è appropriato dei dati e gli sta rubando il lavoro.
11 gen 1922	Leonard Thompson (LT) di 14 anni, diabetico, riceve un estratto pancreatico, ma i risultati non sono soddisfacenti.
Gen 1922	Collip dice a Banting che l'estratto da lui ottenuto è attivo nell'uomo, ma si rifiuta di fornirgli i dettagli della purificazione. I due vengono alle mani e sono separati da Best. Il nuovo estratto, somministrato a LT il 23 gen anche ad altri 6 malati, funziona.
Feb 1922	Escono due lavori, uno ³¹ ad opera di Banting, Best e l'altro ³² con i nomi di Banting, Best, Collip et al. (i clinici coinvolti, ma non Macleod)
3 mag 1922	Macleod legge a Washington davanti alla Am. Ass. Physicians il lavoro sul controllo metabolico del diabete ad opera della «insulina» (in precedenza «isletina») ottenendo una standing ovation. Banting e Best sono assenti, ma il loro nome appare, con quello di altri, nella pubblicazione relativa. ³²
Nov 1922	August Krogh (Premio Nobel 1920) visita Toronto in vista di un coinvolgimento del gruppo canadese per un Nobel (la moglie di Krogh è diabetica, egli si fa dare la sostanza, ne importa la tecnologia in Danimarca dove fonderà con Hagedorn la Nordisk Insulin Company).
Primi del 1923	Krogh, insieme ad altri, propone Banting e Macleod per il premio Nobel.
25 ott 1923	Banting e Macleod si divideranno il Premio Nobel per la Medicina loro assegnato. Il Comitato del Nobel ritiene che Banting non avrebbe ottenuto i risultati che ha ottenuto senza il contributo di Macleod. Banting, rifiutandosi di avere Macleod come «co-winner» annuncia di dividere la sua metà con Best. Macleod annuncia che dividerà la sua metà con Collip.
1928	Macleod lascia Toronto a va a Aberdeen. Parla di una « <i>situazione estremamente difficile .. di molestie indescrivibili</i> ». Gli succede, a 29 anni, Best. Banting (che ha già il suo Istituto) non va alla cena di addio («una sedia vuota mi sostituirà»)
1932	Best scrive a Joslin lamentando di non essere stato invitato per i festeggiamenti per il decimo anniversario della scoperta.
1940	(Macleod è morto da 5 anni, nel 1935). Banting scrive di lui come « <i>dell'uomo più egoista mai conosciuto, inaffidabile, senza verità, poco scrupoloso, codardo, un debole in agguato</i> »; Best era stato «un aiuto occasionale».
21 feb 1941	Muore Banting in un incidente aereo a Terranova.
1946-1978	Best, con l'aiuto di parecchi amici tra cui Sir Henri Dale riscrive la storia della scoperta dell'insulina attribuendosene il massimo merito.
1940-1960	Il nome di Macleod scompare. Collip non parla mai del suo ruolo e delle vicende del gruppo; afferma che le cose si sistemano da sole dopo che i quattro moschettieri saranno tutti morti; egli in realtà muore a 72 anni nel 1965. Best morirà nel 1978.
2012	Si celebrano i 90 anni della scoperta dell'insulina e l'Università di Toronto e tutto il Canada arrivano alla conclusione che tale evento si deve alla collaborazione in vari gradi dei «4 Moschettieri». Anche l'ultimo degli studenti di Best si dice d'accordo.

La quale storia in realtà presenta ancora alcuni lati non del tutto chiari. A parte le quasi ovvie dichiarazioni di vari studiosi che, all'annuncio del 1922, rivendicavano una qualche priorità nella stessa^j, continua ancora oggi quello che si potrebbe indicare come "il caso Paulescu". La successione degli eventi in questo caso è riassunta nella tabella 2, ma va detto che le polemiche al riguardo, che hanno compreso anche aspetti controversi della vita di Paulescu, non si possono purtroppo ancora considerare affatto concluse⁴⁸⁻⁵⁰.

Dei tre neuropsichiatri finora insigniti del premio Nobel (Wagner-Jauregg nel 1927, Egas Moniz nel 1949 e Eric Kandel nel 2000) i primi due hanno suscitato qualche perplessità. Julius Wagner-Jauregg venne premiato per il suo metodo di cura della paralisi progressiva, affezione al suo tempo piuttosto frequente come stadio terminale della sifilide e considerata in pratica senza alcuna possibilità di intervento. Basandosi su una letteratura che risaliva fino a Ippocrate e a Galeno, ma che aveva riscontri anche molto più recenti, letteratura che in definitiva faceva pensare che le condizioni mentali dei malati, quasi sempre rinchiusi negli "asylum", migliorassero durante o in conseguenza di affezioni febbrili importanti (dal tifo al colera alla tisi), Wagner-Jauregg induceva nei suoi malati accessi febbrili provocando in loro la malaria terzana (che poi a sua volta veniva curata con i rimedi allora disponibili, dal chinino ai preparati sperimentali che i ricercatori della Bayer (segnatamente Schulemann e Rohel, come citato da Sneader⁵¹) gli mettevano a disposizione e che portarono alla plasmochina. La prima *nomination* per il Nobel a Wagner-Jauregg è del 1924, ma si levarono molte voci contrarie (tra cui in particolare, come riferito da Withrow⁵², quella dello svedese Bror Gadelius, che non esitò a dichiarare che "un medico che inietta la malaria in un paziente affetto da paralisi progressiva ai miei occhi è un criminale"), al punto che per l'assegnazione del premio si dovette aspettare che lo svedese andasse in pensione e nessuno prima degli anni '30 si pose, anche per il fatto che la malattia era in pratica priva di qualsivoglia altro mezzo terapeutico, il problema etico di un tale trattamento. La cosa non deve meravigliare poi troppo se si considera che negli anni immediatamente successivi alla scoperta della infezione da HIV^{53, 54} ci fu chi propose di impiegare la malarico-terapia in quei malati e ancor più recentemente la stessa proposta ha riguardato i soggetti affetti da *lyme disease*⁵⁵; a questo riguardo, ovviamente data l'epoca alquanto diversa, non sono mancati autori – brasiliani -⁵⁶ che non solo hanno sollevato il tema etico connesso a tali "trattamenti", ma hanno fatto notare che spesso gli ideatori sono "occidentali"⁵⁵ e i pazienti di etnie sovente diverse^{52, 54}.

^j Le più note^{38, 39} furono quelle di Ludwig Zuelzer (le cui proteste furono abbastanza marcate), di Israel Kleiner (che invece, malgrado molti elementi fossero a sua favore, non se la prese più di tanto, arrivando in vecchiaia a scrivere filastrocche per i nipotini) e di Eugène Gley, un fisiologo francese piuttosto noto che addirittura nel 1905 aveva depositato in busta chiusa –come a volte si faceva- una nota su alcuni suoi esperimenti presso la Société française de Biologie; quando nel 1922 nella seduta del 22 dicembre il Presidente, che era Minkowsky, dette comunicazione dei dati dei canadesi, Gley chiese che si aprisse la sua busta di 17 anni prima e si constatò che effettivamente egli era arrivato a ottenere un estratto di pancreas indubbiamente dotato di attività; alle vibranti proteste di Gley, Minkowskj, che era dotato di un notevole spirito rispose: "*Capisco perfettamente cosa prova, caro Gley; anch'io sono molto dispiaciuto per non aver scoperto l'insulina, pensando poi a quanto ero stato vicino a quel punto !!*"

L'altro Nobel neuropsichiatra premio Nobel è il portoghese Egas Moniz, che lo ricevette nel 1949 per, come recita la motivazione: “ *his discovery of the therapeutic value of leucotomy in certain psychoses*”; in realtà, Moniz era nel suo Paese, ma non solo, considerato un personaggio eminente; era stato tra l'altro uomo politico e ambasciatore in Francia e in campo medico aveva introdotto, fin dal 1931 e per primo, l'angiografia cerebrale⁵⁷, una innovazione che forse poteva motivare il Premio meglio di quella per cui gli fu conferito e che suscitò anch'essa (come altre già menzionate) molte polemiche, anche recenti^{58, k}) le cui eco si trovano, come si sa, anche in letteratura: il racconto di Tennessee Williams (“Improvvisamente l'estate scorsa”) da cui fu tratto un celebre film con Liz Taylor; quello di Ken Kesey (“Qualcuno volò sul nido del cuculo”, Pulitzer 1962) con il

Tab. 2 Evoluzione del “caso Paulescu”.

Fondamentalmente sulla base dei lavori di de Leiva et al.^{33,34}

1920	Nel trattato pubblicato insieme al francese E. Lancereux Nicolae Paulescu pubblica ³⁹ una “Descrizione dettagliata degli effetti di estratti di pancreas nel cane privato dell'organo”.
1921: 21 apr 19 mag 23 giu 23 lug C.R Soc. Biol. Accettato 1921, 22 giu Pubblicato. 1921, 31 ago	Dopo varie comunicazioni in Romania (date accanto), Paulescu pubblica su Arch. Intern. Physiol.: «Recherche sur le role du pancreas dans l'assimilation nutritive» ⁴⁰ . Sono riferiti parecchi esperimenti in cui si dimostrano gli effetti ipoglicemizzanti dell'estratto pancreatico, la riduzione della glicosuria e della chetonuria nell'animale privato dell'organo e l'induzione di ipoglicemia nell'animale normale. Nell'uomo l'estratto induce effetti simili solo per via parenterale, ed effetti collaterali non gravi. Denomina “pancreina” l'estratto e fa in Romania domanda di brevetto, che gli viene concesso il 10 apr. 1922 col n. 6254.
5 feb 1922	Esce il primo articolo di Banting e Best.
5 feb 1923	Paulescu scrive a Banting allegandogli il suo lavoro del 1921; la lettera è pubblicata in ³⁷ e si può avere in www.library.utoronto.ca . Banting non risponderà mai.
30 mag 1922	L'Univ. di Toronto firma un accordo con la Lilly per la produzione e i diritti in tutte le Americhe dell'“insulina”, termine in realtà già proposto da altri fin dal 1906.
1921-1934	Scott e Murlin scrivono riconoscendo la priorità del lavoro di Paulescu. In seguito anche C. Funk, A Sordelli, J.T Lewis, P. Trendelenburgh, W. Trotter riconoscono pubblicamente l'importanza e la priorità del lavoro di Paulescu.
6 nov 1923	Paulescu scrive al Presidente del Comitato per il Nobel, protestando perché il gruppo Canadese non ha rispettato i diritti di proprietà intellettuale, accludendo la sua pubblicazione del 1921. La lettera è pubblicata in ³⁷ e si può avere in www.library.utoronto.ca . Il Comitato gli risponde inviandogli il libretto sui Premi Nobel del 1923 con il discorso di Sjoquist che cita l'articolo canadese del 1922.
1931, 17 lugl	Paulescu muore, ma insiste che «Ils n'ont fait que répéter ce que j'avais bien dit avant eux...» «Sono stato sempre convinto che la data di pubblicazione protegge lo scienziato da ogni ingiustizia... devo ammettere che mi sono sbagliato ... certamente non posso accettare un fatto estremamente odioso, quale quello del furto di una proprietà scientifica che appartiene ad altri...» ⁴¹
1969	Un diabetologo di Glasgow, Ian Murray, fa riemergere la vicenda. Un diabetologo Rumeno (Pavel) scrive all'unico sopravvissuto, Best, facendogli notare che nel lavoro canadese del 1922 la citazione dei dati di Paulescu è presente, ma è citata male nelle conclusioni.

^k Christine Johnson, che ebbe un parente prossimo gravemente leso dalla lobotomia, ha lanciato una campagna sul suo sito web⁵⁸ anche a nome di un gruppo di vittime dell'intervento e delle loro famiglie. La Johnson ha chiesto che la Fondazione Nobel ritiri il Premio assegnato a Moniz (che è morto nel 1955 a seguito anche di un colpo sparatogli forse da un suo malato, che lo ridusse in carrozzella per alcuni anni), ma la Fondazione le ha scritto nel 2004 rifiutando di togliere Moniz dal novero dei premiati, sebbene abbia aggiunto di essere ben cosciente che “la professione medica è in grado di offrire oggi terapie molto più umane e efficaci per alcuni malati mentali gravi”.

15 ott 1969	Best risponde a Pavel (la lettera è parzialmente pubblicata in ³⁷), trincerandosi dietro i 45 e passa anni trascorsi, ma ammettendo che avendo letto il lavoro di Paulescu in francese, lui e i suoi possono averlo male interpretato (in realtà lo citano come un lavoro negativo, laddove Paulescu ovviamente scrive l'opposto).
11 nov 1969	Murray scrive a Pavel: « <i>It is satisfactory to have his (Best's) admission that they were so wrong in their reference to Paulescu's work. The explanation of their error, however, seems to me somewhat naïve</i> ».
1969 ott	Pavel scrive a Arne Tiselius, direttore dell'Istituto per il premio Nobel accludendogli la lettera di Best e chiedendo che sia fatta giustizia. La lettera è pubblicata in ³⁷ .
Dic 1969	Tiselius risponde, ammettendo che Paulescu meritava il Nobel, ma che, mancando a suo tempo di qualunque «nomination», che c'era invece per Banting e Macleod, il Comitato era esente da colpe; e oltre tutto, in definitiva, ciò che è stato è stato e non ci si può far niente.
1970	Al VII Congresso della IDF viene creato, su richiesta dei Rumeni, un Comitato per chiarire i termini della «scoperta» dell'insulina. Il parere del comitato è contrario a Paulescu, ma alcuni nomi dei componenti (Young, Haist) vengono contestati perché in contatto stretto con Best.
1971	Martin ⁴² e Murray ⁴³ scrivono che “quando il gruppo di Toronto aveva appena iniziato il suo lavoro, Paulescu aveva già ottenuto il suo ormone antidiabetico pancreatico e provato la sua efficacia ipoglicemica”.
1972	Rolf Luft ⁴⁴ descrive Macleod come colui che fece entrare la Lilly nell'affare dell'insulina e [cit. in <i>Wade N. Nobel follies. Science. 1981;211:1404</i>] dichiara che l'assegnazione del Nobel ai due Canadesi è stato il peggior errore che il Comitato abbia mai fatto. M. Bliss ³² va ancora oltre e scrive di “unethical exercise in falsification which verges on scientific fraud”.
2001	L'Accademia di Romania elegge Paulescu a suo membro e pone una sua statua nella facoltà di Medicina, alla presenza di Sir John Alberti, Presidente della IDF.
2002	La IDF e la EASD organizzano alcuni eventi per ricordare Paulescu e una cerimonia il 27 agosto 2003 a Parigi per la consegna del «Paulescu international prize». Per problemi politici la riunione viene poi annullata tra le veementi proteste rumene.
2005, 8 set	A Delfi si tiene un convegno della EASD in cui alcuni esperti affermano che « <i>that international organizations had ignored the scientific merits of Paulescu, which should be recognized</i> ».
2003-2012	Ottanta e novanta anni dopo la scoperta dell'insulina la querelle continua ^{38, 45-47})

conseguente film con Jack Nicholson; e anche “Frances”, il film di Graeme Clifford sulla vita dell'attrice Frances Farmer che nel 1982 (dodici anni dopo la morte di costei) fruttò una *nomination* all'Oscar (il Nobel dei film) a Jessica Lange ne sono esempi famosi, anche per le conseguenze non raramente devastanti indotte dalla pratica. Tra i pazienti che furono assoggettati all'intervento (che fu ben più diffuso e praticato di quanto non si pensi⁵⁹ furono la sorella, Rosemary, di John Fitzgerald Kennedy, la cui tormentata vita conclusasi solo nel 2005 è stata raccontata di recente in un libro⁶⁰ e, negli ultimi tempi di vita (come hanno sostenuto alcuni neurochirurghi⁶¹), Evita Peron.

Prima di concludere con l'ultimo degli episodi controversi del Nobel (ma molti altri se ne possono trovare, anche in settori diversi dalla medicina¹) un pensiero: Ignazio Semmelweis salvò innumerevoli donne intuendo che la febbre puerperale dei suoi tempi era da imputare il più delle volte^{62, 63} alla scarsa igiene delle mani di medici: e morì in manicomio deriso e fuggito da molti colleghi; qualche premio Nobel successivamente ha goduto, come si è visto, di fama e onori forse non del tutto meritati.

In una rassegna delle diatribe conseguenti ai premi Nobel non può mancare, per finire, forse la più famosa: quella tra l'inglese Raymond Ross e il nostro G. Battista Grassi sulla quale ha riportato con devozione e coscienza l'attenzione il prof. Ernesto Capanna dell'ateneo romano, ai cui recenti lavori⁶⁴⁻⁶⁷ devo le notizie con cui terminerò, rimandando

¹ Il caso più recente è quello riferito da un sito TFE (*thefinaledition*) il 5 agosto 2016 secondo cui Thorbjorn Jagland, oggi Presidente del comitato del Nobel per la pace, ha detto, parlando anche a nome di altri quattro membri dello stesso comitato, che il Presidente Obama dovrebbe realmente pensare di considerare la sua rinuncia immediata al premio assegnatogli anni fa. L'attendibilità del sito è da verificare, ma forse anche quella del Nobel ad Obama.

proprio a questi lavori chi volesse esserne maggiormente informato. Come si sa fin dai primi anni di studio della Medicina, la malaria è stata in Italia una malattia sociale di estrema importanza; al contrario di quanto accadeva per i medici inglesi e francesi, per i quali la malaria era in fondo una malattia coloniale, praticamente sconosciuta in patria, per il medico italiano la malaria era pane e tragedia quotidiani. La malaria era diffusa in moltissime regioni del Paese, sia al nord che al sud, e non fa quindi meraviglia che essa venisse studiata da noi con particolare cura, attenzione e interesse. A Roma, poi, dove Grassi era arrivato nel 1898 come professore di anatomia comparata, esisteva una eccellente scuola malariologica di cui facevano parte tra gli altri, Marchiafava, Celli, Bignami, Bastianelli cui si unì lo stesso Grassi che dedicò il complesso dei suoi studi sulla malattia⁶⁸ a Giustino Fortunato, il meridionalista, a conferma del carattere e dell'importanza sociale che questi studi avevano assunto. Nella dedica al Fortunato, Grassi accenna alle polemiche che si erano venute sviluppando tra lui e l'inglese Ross in merito alla priorità delle ricerche, questione per la quale rimando ancora ai lavori appena citati. La cosa ebbe conseguenze notevoli, perché nel 1901-1902 il comitato del Nobel discusse proprio della assegnazione del premio per le scoperte sulla malaria valutando i rispettivi meriti di Grassi e di Ross; nell'incertezza che si venne a creare, il comitato richiese una sorta di arbitro ad una autorità terza, che venne scelta nella persona, ritenuta autorevole, di Robert Koch. Sfortunatamente per Grassi, poco tempo prima Koch era venuto in Italia, a Grosseto, tra l'altro zona malarica per eccellenza, e alcune sue tecniche erano state criticate da Grassi; il parere di Koch fu favorevole a Ross, al quale il premio venne assegnato. Ross, che già da tempo aveva iniziato un'opera violenta di denigrazione verso Grassi, la continuò per anni (la lapide che in India ricorda i primi studi di Ross gli si attribuisce il merito di aver lavorato sulla zanzara del genere anofele; una precisazione, quella del genere del vettore interessato dalla malaria, che Ross non era mai stato in grado di fare, se non altro per la sua preparazione di medico coloniale e non di zoologo come invece era Grassi). La polemica tra i due durò anni - anche dopo che la delusione per il mancato riconoscimento aveva portato Grassi ad abbandonare i suoi studi sulla malattia - e raggiunse un nuovo apice quando, nel 1923 Ross pubblicò una sua biografia⁶⁹ con un intero capitolo (da pagina 396 a pagina 412) dedicato fin dal titolo a "Roman brigandage" e in cui apostrofa Grassi (ma anche i suoi colleghi romani) in modo decisamente "unfair", con un linguaggio che non gli era nuovo e che gli era stato rimproverato anche nel suo Paese molti anni prima (nella biografia Ross ricorda in nota che il *British Medical Journal* già l'11 giugno 1904 "*reproved me for taking up the position against the italians*"). Grassi ovviamente rispose⁷⁰, rovinandosi definitivamente gli ultimi mesi di vita. Abbastanza di recente, un olandese, Jan Peter Verhave, ha pubblicato un articolo⁷¹ in cui ricorda che un altro inglese, Clifford Dobell scrivendo a Paul de Kruif, il medico scrittore che poi avrebbe raccontato la vicenda Ross-Grassi nel suo diffusissimo libro "Cacciatori di microbi" (quello già ricordato all'inizio), aveva preso decisamente posizione a favore di Grassi, al punto che poi non aveva gradito troppo la posizione equilibrata esposta nel libro. Oggi⁷²⁻⁷⁵ vi è un quasi unanime accordo tra gli storici della medicina nell'ammettere che sia Ross sia Grassi ebbero un ruolo notevole e pari nella vicenda che li vide coinvolti.

Non solo gli uomini di scienza, potremmo dire, ma anche coloro che li giudicano sono, come si vede, uomini come noi.

BIBLIOGRAFIA

1. De Kruif P. I cacciatori di microbi. Milano: Mondadori, 1948.
2. Rovelli C. Che cosa è la scienza. La rivoluzione di Anassimandro. Milano: Mondadori, 2014.
3. Wittgenstein L. Philosophical Investigations. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 1999.
4. Popper KR. Logica della scoperta scientifica. Torino: Einaudi, 1970.
5. Popper KR. Congetture e confutazioni. Bologna: Il Mulino, 1972.
6. Kuhn Th. La struttura delle rivoluzioni scientifiche. Torino: Einaudi, 1979.
7. Lopez M. Modelli interpretativi delle origini del cancro. Atti Accademia Lancisiana 2015; 59: 48-51.
8. Ahlquist RP. Historical perspectives: classification of adrenoceptors. J. Auton. Pharmacol 1980; 1: 101-6.
9. Coping with peer rejection. Nature 2003; 425: 645.
10. Krebs HA, Johnson WA. The role of citric acid in intermediate metabolism in animal tissues. Enzymologia 1937; 4: 148-56.
11. Krebs HA. Reminiscences and reflections. New York: Oxford Univ. Press, 1981.
12. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J Clin Invest 1960; 39: 1157-75.
13. Kahn CR, Roth J. Berson, Yalow, and the JCI: the agony and the ecstasy. J Clin Invest 2004; 114: 1051-4.
14. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. Amer J Physiol 1948; 153: 586-600.
15. Cannon WB, Rosenblueth A. Studies on conditions of activity in endocrine organs. XXIX, Simpathin E and Simpathin I. Am J Physiol 1933; 104: 557-74.
16. Black JW. Biographical in: Les Prix Nobel. The Nobel Prizes 1988, Editor Tore Frängsmyr, [Nobel Foundation], Stockholm, 1989. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1988/black-bio.html.
17. Campanario JM. On influential books and journal articles initially rejected because of negative referees' evaluations. Science Communication 1995; 16: 304-25.
18. Campanario JM. Rejecting and resisting Nobel class discoveries: account by Nobel Laureates. Scientometrics 2009; 81: 549-65.
19. Olney W. Nobel men. UCLA magazine, spring 2000, pag.1 ss. http://magazine.ucla.edu/year2000/spring00_02.html.
20. Burnet M. Changing patterns. An atypical autobiography. Melbourne, London: William Heinemann, 1968.
21. Cormack AM. Early two-dimensional deconstruction and recent topics stemming from it. Nobel lecture <http://www.nobelprize.org>.
22. Prusiner SB. Autobiography. <http://www.nobelprize.org>.
23. Fibiger J. Investigations on spiroptera carcinoma and the experimental induction of cancer. Nobel Lecture, 12 dic. 1927. In: Physiology or medicine, 1922-1941. New York: Elsevier Publ. Co., 1965; 122-50.
24. Stolley PD, Lasky T. Johannes Fibiger and his Nobel prize for the hypothesis that a worm causes stomach cancer. Ann Int Med 1992; 116: 765-9.

25. Hitchcock CR, Bell ET. Studies on the nematode parasite *Gongylonema neoplasticum* (Spiroptera neoplastica) and avitaminosis A in the forestomach of rats. Comparison with Fibiger's results. *J Natl Cancer Inst* 1952; 12: 1345-87.
26. Passey RD, Leese A., Knox JC. Bronchiectasies and metaplasia in the lung of the laboratory rats. *J Pathol Bacteriol* 1936; 42: 425-34.
27. Stolt CM, Klein G, Jansson AT. An analysis of a wrong Nobel Prize-Johannes Fibiger, 1926: a study in the Nobel archives. *Adv Cancer Res* 2004; 92:1-12.
28. Marshall BJ, Warren RJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-5.
29. Marshall BJ, Warren RJ. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 323: 1311-5.
30. Warren RJ. Helicobacter. The easy and difficulty of a new discovery. Nobel Lecture. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/warrenlecture.pdf
31. Banting FG, Best C. The internal secretion of pancreas. *J Lab Clin Med* 1922; 7: 251-66.
32. Banting FG, Best CH, Collip JB, et al. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Ass J* 1922; 12: 141-6.
33. Bliss M. Rewriting medical history: Charles Best and the Banting and Best myth. *J Hist Med Allied Sci* 1993; 48: 253-74.
34. Bliss M. The eclipse and rehabilitation of JJR Macleod, Scotland insulin laureate. *J R Coll Physicians Edinb* 2013; 43: 366-73.
35. Banting FG, Best C, Collip JB, et al. The effect produced on diabetes by extracts of pancreas. *Trans Assoc Am Physicians* 1922; 37: 337-47.
36. Bliss M. The discovery of insulin. In: *The Canadian Encyclopedia*. <http://www.thecanadianencyclopedia.ca/en/article/the-discovery-of-insulin/>.
37. Macleod JJR. History of the researches leading to the discovery of insulin. *Bull Hist Med* 1978; 52: 295-312.
38. Friedman JM. A tale of two hormones. *Nature Medicine* 2010; 16: 1100-6.
39. Bonta IL. Folklore, druglore and serendipity in pharmacology. In: Parnham MJ, Bruinvels J, eds. *Discovery in pharmacology*. vol. 1 *Psycho and Neuro Pharmacology*. Amsterdam: Elsevier Science, 1983; 1-21.
40. De Leiva Perez A, Bruges-Bruges E, de Leiva Hidalgo A. From pancreatic extracts to artificial pancreas: history, science and controversies about the discovery of the pancreatic antidiabetic hormone. V: The controversy. Who discovered insulin? *Av Diabetol* 2010; 26: 373-82.
41. De Leiva A, Bruges E, De Leiva Perez A. El descubrimiento de la insulina: continúan las controversias después de noventa años. *Endocrinol Nutr* 2011; 58: 449-56.
42. Paulescu N. *Traité de physiologie médicale*. Paris: Vigot ed, 1920.
43. Paulescu N. Recherches sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Arch Int Physiol Biochem Biophys (Liege)* 1921; 17: 85-103.
44. Weber M. Book Reviews. "The priority of N.C. Paulescu in the discovery of insulin" a cura di Ion Pavel. Bucharest: Academy of the Socialist Republic of Romania, 1976. In: *Journal Historical Review* 1984; 5: 101-5.
45. Martin E. Problems with priority in the discovery of insulin. *Schweiz Med Wochenschr* 1971; 26: 164-7.

46. Murray I. Paulescu and its isolation of insulin. *J Hist Med Allied Sci* 1971; 26: 150-7.
47. Goldner M.G. Insulin in retrospect (Discussion). *Isr J Med Sci* 1972; 8: 492-3.
48. Alberti G, Lefèbvre P. Paulescu: science and political views. *Lancet* 2003; 362: 2120.
49. Slama G. Nicolae Paulescu: an international polemic. *Lancet* 2003; 362, 1422.
50. Laron Z. Nicolae C. Paulescu – scientist and politician. *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 491-3.
51. Sneader W. *Drug discovery, a history*. Chichester: Wiley, 2005.
52. Withrow M. Wagner-Jauregg and fever therapy. *Med Hist* 1990; 34: 294-310.
53. Chen X, Xiao B, Xu H, Shi W, Gao K, Rao J. Procedure and Clinical Assessment of malariotherapy: recent experience in 20 HIV patients. *Chin Med J* 2003; 116: 1016-21.
54. Chen X, Xiao B, Shi W, et al. Impact of acute vivax malaria on the immune system and viral load of HIV-positive subjects. *Chin Med J* 2003; 116: 1810-20.
55. Heimlich H.J. Should we try malariotherapy for Lyme disease? *New Engl J Med* 1990; 322: 1234-5.
56. Freitas D.R., Santos J.B., Castro C.N. Healing with malaria: a brief historical review of malariotherapy for neurosyphilis, mental disorders and other infectious diseases. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014; 47: 260-1.
57. Moniz E. *Diagnostic des tumeurs cerebrals et épreuve de l'encephalographie artérielle*. Paris: Masson, 1931.
58. Sutherland J. Should they de-Nobel Moniz? *The Guardian*, 2 agosto 2004. <https://www.theguardian.com/education/2004/aug/02/highereducation.comment>.
59. Collins B.M., Stam H.J. A transnational perspective on psychosurgery: beyond Portugal and the United States. *J Hist Neurosci* 2014; 23: 335-54.
60. Clifford Larson K. *Rosemary: the hidden Kennedy daughter*. New York: Houghton Mifflin Harcourt Publishing Co, 2015.
61. Nijensohn DE, Luis E, Savastano LE, Kaplan AD, Laws ER. New Evidence of Prefrontal Lobotomy in the Last Months of the Illness of Eva Perón. *World Neurosurgery* 2012; 77: 583-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2011.02.036>.
62. Semmelweis IP. *Die Ätiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers*. Pest: Hartleben, 1861.
63. Lyons A.S., Petrucelli R.J. *Medicine, an illustrated history*. New York: Abradale Press, 1987, pag. 553.
64. Capanna E. Battista Grassi: a zoologist for malaria. *Contrib Sci* 2006; 3: 187-95.
65. Capanna E. Battista Grassi entomologist and the Roman School of Malariology. *Parassitologia* 2008; 50: 201-11.
66. Capanna E. Grassi versus Ross: who solved the riddle of malaria? *Int Microbiol* 2006; 9: 69-74.
67. Capanna E, Mazzina E. Grassi's archives of the museum of comparative anatomy of Rome University "La Sapienza". *Med Secoli* 1998; 10: 433-45.
68. Grassi G.B. *Studi di uno zoologo sulla malaria*. Roma: Accademia dei Lincei, 1901.
69. Ross R. *Memoirs, with a full account of the great malaria problem and its solution*. London: John Murray, 1923.
70. Grassi G.B. The transmission of human malaria. *Nature* 1924; 113: 304-6; 458.
71. Verhave JP. Clifford Dobell and the making Paul de Kruif's "Microbe hunters". *Med Hist* 2010; 54: 529-36.

72. Dobell C. Obituary: Prof. B. Grassi. *Nature* 1925; 116: 105-6.
73. Dobson M.J. The malariology centenary. *Parassitologia* 1999; 41: 21-32.
74. Cox F.E.G. History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. *Parasit Vectors* 2010; 3: 5. doi: 10.1186/1756-3305-3-5.
75. Cook G.C. *Tropical medicine, an illustrated history of the pioneers*. Paris; Boston: Elsevier/ Academic Press, 2007.

Prof. Giovanni Ceccarelli, Libero docente in pediatria.

Per la corrispondenza: gianni.ceccarelli@alice.it

Simposio

10 gennaio 2016

Il paziente anziano ovvero la Medicina delle complessità!

Moderatore: Antonio Crucitti

Aspetti demografici ed epidemiologici dell'invecchiamento

N. Ferrara, G. Corbi

Premessa

L'invecchiamento è un fenomeno universale che coinvolge tutti gli esseri viventi e si esprime come un progressivo declino delle riserve funzionali e più tardivamente delle funzioni. Complessivamente il fenomeno ha delle sue peculiarità (per esempio la durata massima della vita) specie-dipendenti, tuttavia esso si presenta in maniera differenziata sia tra i singoli individui della stessa specie sia nei differenti organi ed apparati del singolo soggetto. L'invecchiamento è un elemento fisiologico e non è sinonimo di malattia, tuttavia con l'età si osservano a) un incrementato rischio di sviluppare malattie, b) significative modifiche della composizione biochimica dei tessuti con una alterazione del rapporto massa magra/massa grassa, c) un decremento delle capacità funzionali, d) una riduzione della capacità di adattarsi agli "stressor" esterni, e) un incremento della vulnerabilità (la cosiddetta "fragilità primaria"), f) un aumentato rischio di "fragilità secondaria" (da disabilità e comorbidità), g) un incremento esponenziale della mortalità.

Aspetti demografici

Prima di entrare nel merito degli aspetti demografici è necessario ricordare che l'aspettativa di vita è il numero medio di anni che un individuo può aspettarsi di vivere a partire dalla sua nascita e, insieme al tasso di mortalità ed all'indice di mortalità infantile, è un buon indicatore del livello dello stato sociale, ambientale, sanitario e della qualità di vita in cui vive una determinata popolazione.

A partire dalla seconda metà del IX secolo fino all'inizio del XXI secolo si è osservata una cosiddetta "rettangolarizzazione" delle curve di sopravvivenza caratterizzate da una progressiva riduzione della mortalità per malattie infettive e degli incidenti mortali nelle popolazioni più giovani¹. Interessanti sono le osservazioni di Collier² che, indicando il 1840 come linea di cut-off nella storia dell'umanità per separare un'era cosiddetta "prescientifica" da un'era cosiddetta "scientifica", ha evidenziato che per guadagnare un

singolo anno di aspettativa di vita nei 200.000 anni precedenti al 1840 erano necessari approssimativamente 10.000 anni, mentre nei successivi 170 anni dell'era scientifica ne erano richiesti meno di 5 anni. Durante i primi 100 anni dell'era scientifica tra il 1840 ed il 1940 l'incremento della aspettativa di vita era primariamente dovuto a miglioramenti nella igiene (per esempio il lavaggio delle mani con la drammatica riduzione delle febbri puerperali), all'accesso all'acqua pulita, ai primi tentativi di vaccinazioni ed all'introduzione della microbiologia medica. Durante questo periodo, i bambini, particolarmente vulnerabili alle malattie infettive, furono i maggiori beneficiari di questi avanzamenti scientifici. Insieme al trattamento ed alla prevenzione della malattie infettive, anche il miglioramento delle condizioni ambientali e di lavoro, delle abitudini alimentari e comportamentali hanno determinato l'incredibile incremento dell'aspettativa di vita che ha caratterizzato tutto il Ventesimo secolo. Per il combinato disposto dell'incremento della aspettativa di vita e della riduzione della natalità tra il 2000 ed il 2030 è atteso il raddoppio della popolazione di anziani nel mondo permettendo di definire globalizzato il fenomeno dell'invecchiamento.

L'aspettativa di vita secondo l'Organizzazione Mondiale della Salute (OMS), si attesta nel 2016 intorno a 71.4 anni, con un'aspettativa maggiore nelle donne rispetto agli uomini in ogni parte del mondo³. Si stima che la maggior parte delle persone può aspettarsi di vivere oltre 60 anni, in relazione, nei Paesi meno sviluppati, soprattutto ad una riduzione della mortalità giovanile⁴, e nei Paesi ad alto reddito, per l'aumento della speranza di vita degli ultra60enni^{5, 6}. In particolare in 12 Paesi Europei, tra cui l'Italia, nel 2015 si evidenziava un'aspettativa di vita che superava gli 82 anni, con le donne che vivono più a lungo degli uomini come in ogni parte del mondo.

I dati EUROSTAT mostrano che gli ultra65enni hanno rappresentato nel 2015 il 18.9% della popolazione totale⁷. Il confronto tra 2015 e le stime del 2080 mostra come la popolazione europea continuerà ad invecchiare, soprattutto per il progressivo invecchiamento dei cosiddetti "baby boomer"⁸. Particolarmente interessante è il progressivo invecchiamento della popolazione anziana in sé con l'incremento esponenziale delle coorti degli ultra80enni e dei centenari con il quasi raddoppio dell'indice di dipendenza degli anziani (ossia il rapporto tra popolazione anziana e popolazione in età lavorativa [15-64 anni]) che passerà dal 28,8% nel 2015 al 51,0% entro il 2080⁸. Dati Istat 2016 dimostrano un'Italia al terzo posto in Europa per longevità, con un'aspettativa di vita di 84.7 anni per le donne e di 80.1 anni per gli uomini, ed una previsione per il 2065 del raggiungimento di 91.5 anni per le donne e 86.6 anni per gli uomini⁹. Mentre le donne vivono più degli uomini (meno del 20% degli ultra centenari sono uomini), gli uomini si risposano più frequentemente per cui le donne sono molto spesso single. Le donne, che spesso non hanno adeguate risorse finanziarie, trascorrono, quindi, più anni della loro vita in condizioni di disagio rispetto agli uomini.

Un interessante indicatore di salute globale di una popolazione è considerata l'aspettativa di vita in buona salute, che rappresenta il numero medio di anni in piena salute che un neonato potrebbe aspettarsi di vivere considerando i tassi di mortalità specifici per età e i livelli medi età-specifici dello stato di salute per un determinato periodo¹⁰.

L'intervallo tra l'aspettativa di vita globale e l'aspettativa di vita in buona salute di fatto rappresenta il tempo medio durante il quale le condizioni di vita della popolazione sono caratterizzate da comorbilità e disabilità. I principali determinanti di tali condizioni

sono le malattie cronicodegenerative (particolarmente la depressione, disturbi neurologici, perdita del visus e dell'udito, malattie cardiovascolari e diabete). Va sottolineato che in Italia a fronte dell'allungamento della vita media, migliora anche la qualità della sopravvivenza: a 65 anni la speranza di vita senza limitazioni funzionali nel 1994 era pari a 12.7 anni per gli uomini e 14.2 per le donne; nel 2013 raggiunge rispettivamente 15.5 anni per gli uomini e 16.2 per le donne¹¹.

Aspetti epidemiologici

L'invecchiamento non è un processo omogeneo. Vi sono soggetti anziani il cui invecchiamento può essere definito "di successo" (il cosiddetto "successful aging") caratterizzato sia dall'assenza di malattie croniche significative, sia da un livello di salute percepito come soddisfacente, sia dalla presenza di autosufficienza con soddisfacente capacità di orientamento temporo-spaziale. In altri anziani è possibile osservare il declino di numerose funzioni di organi ed apparati, associato alla presenza di almeno due malattie croniche, rappresentando il cosiddetto "invecchiamento usuale" ("usual aging"). In altri ancora l'invecchiamento è caratterizzato dalla perdita di autosufficienza, da una grave riduzione delle capacità cognitive e dalla presenza di numerose malattie cronicodegenerative ("invecchiamento catastrofico"), che conduce rapidamente a quella condizione di fragilità che caratterizza la fascia di popolazione anziana più debole ed a rischio di istituzionalizzazione.

Nel 2016 secondo l'OMS le malattie croniche non trasmissibili hanno rappresentato la causa principale di perdita di salute in più della metà dei casi¹². Dati Eurostat mostrano come le persone anziane (≥ 65 anni) rappresentassero più di 2/5 (42.2%) di tutte le persone disabili dell'Unione Europea nel 2012, con una probabilità pari a 4.2 volte in più per i soggetti di ≥ 65 anni di riportare una disabilità rispetto ai soggetti di età compresa tra 15 e 44 anni¹³.

In Italia, la generazione "baby boomer" (gli individui nati tra il 1945 ed i primi anni 60) nel 2013 è arrivata alla soglia dell'età anziana in condizioni di salute migliori rispetto alle generazioni precedenti: è più bassa la quota delle limitazioni funzionali e quella di chi dichiara di stare male o molto male. Il progressivo invecchiamento determina livelli complessivamente crescenti di patologie croniche nel totale degli anziani, anche se l'analisi per generazione mette in mostra, in particolare tra i giovani anziani (65-74 anni), come la presenza di malattie croniche gravi si stia riducendo nel tempo soprattutto come conseguenza delle azioni preventive messe in atto in questi anni. Nello specifico dati Istat 2015 mostrano come il 24.8% degli ultra75enni goda di buona salute, mentre l'85.2% ed il 65.4% sia affetto rispettivamente da almeno 1 o 2 malattie croniche. Mentre tra i soggetti ultra75enni affetti da patologie croniche, il 20.4% risulta essere in buona salute, l'88.1% di essi ha fatto uso di almeno 1 farmaco quando si analizzano i 2 giorni precedenti all'osservazione (elaborazione da dati Istat 2016. <http://dati.istat.it>).

Il trend demografico ed epidemiologico legato all'invecchiamento ha avuto come diretta conseguenza l'uso contemporaneo di più farmaci prescritti (politerapia), nonché l'utilizzo di più farmaci non prescritti (e/o l'eccessiva somministrazione di farmaci prescritti), non tutti strettamente necessari ad una cura appropriata (polifarmacia). Va ricordato che sia la politerapia che la polifarmacia rappresentano importanti fattori di rischio per insorgenza di reazioni avverse da farmaci, ritenute responsabili di scarsa qualità di vita, ospedalizzazioni ripetute ed incremento dei costi e della mortalità. Una ulteriore problematica è quella relativa all'uso dei farmaci da banco che, nei Paesi occidentali, rappresenta un fenomeno di crescente rilevanza. È importante evidenziare che gli anziani ricevono in media 6-7 farmaci.

Dal 2011 al 2015 si assiste ancora ad un incremento dell'uso di farmaci che nei soggetti ultra65enni passa dal 79.6% del 2011 al 82.1% del 2015, con un aumento nel consumo anche in relazione all'età (75.8% nei soggetti tra 65-74 anni contro l'88.1% degli ultra75enni)¹⁴.

È ben noto che le modificazioni età-dipendenti della cinetica e della dinamica dei farmaci, insieme all'incrementato numero età-dipendente dei farmaci assunti, sono strettamente legati agli eventi avversi che possono rappresentare un'importante causa di morbilità e possano causare tra il 10% e il 30% di tutti i ricoveri ospedalieri nei pazienti più anziani¹⁵, e studi hanno dimostrato come in soggetti anziani il 52.3% assuma più di un farmaco inappropriato in terapia¹⁶. Si evidenzia come il 44.8% delle segnalazioni di reazioni avverse a farmaci (escluso i vaccini) interessi soggetti di ≥65 anni¹⁷.

Per quanto riguarda le ospedalizzazioni, sebbene il numero di ricoveri totali sia andato costantemente riducendosi (da oltre 12,8 milioni nel 2001 a 9,4 milioni nel 2014) (-26.7%), interessando unicamente la componente per acuti (-29.2%), che costituisce il principale motivo di ricovero (91.1% nel 2014), nella popolazione geriatrica il 45.1% degli uomini di ≥65 anni (24.7% in quelli di ≥75 anni) ed il 40.8% delle donne della stessa età (23.9% in quelle di ≥75 anni) nel 2014 risultava essere stato sottoposto a ricovero. Inoltre, a differenza di quel che accade nella popolazione generale, in confronto al 2001, nel 2014 i ricoveri delle persone di ≥75 anni hanno presentato un aumento del costo pari al 7.3% negli uomini e una stabilità nelle donne, probabilmente come effetto della gravità dei quadri patologici¹⁸.

Definizione di Fragilità

La definizione di "fragilità" sia a livello nazionale che internazionale è stata lungamente dibattuta nell'ambito della comunità scientifica geriatrica. Secondo Fried la fragilità può essere definita come una condizione caratterizzata da una riduzione della riserva funzionale con incremento della vulnerabilità età-dipendente (la cosiddetta fragilità pre-clinica) (Tab. 1)¹⁹. Eventi acuti, che in soggetti non fragili possono essere facilmente gestiti, fanno precipitare il quadro clinico in soggetti con fragilità preclinica.

Tabella 1: Ipotesi di Fragilità pre-clinica secondo Fried (modificata)

<i>A. Caratteristiche della Fragilità</i>	<i>B. Misura del Cardiovascular Health Study</i>
Perdita di peso (inintenzionale)	>5 Kg persi non intenzionalmente nell'anno precedente
Sarcopenia (perdita di massa muscolare)	
Debolezza	Forza di prensione: più bassa del 20% (per sesso, body mass index)
Scarsa resistenza; stanchezza	“Stanchezza” (auto-riferita)
Scarsa attività	Kcal/settimana: più basse del 20% M<383 Kcal/settimana F<270 Kcal/settimana
	<i>C. Presenza di Fragilità</i>
	Fenotipo fragile: ≥3 criteri presenti

Il quadro di fragilità preclinica si aggrava ulteriormente in presenza di caratteristiche peculiari della fragilità clinica che comprende la comorbidità, la polifarmacoterapia (con relativo elevato rischio di danno iatrogeno), criticità socio-economica, caratteristiche che sfociano inesorabilmente verso un quadro di disabilità grave. Tale fenotipo clinico è stato proposto da Rockwood e al.²⁰ che pongono la malattia e la disabilità al centro della fragilità (Tab. 2).

Tabella 2. Ipotesi di Fragilità secondo Rockwood (modificata)

1. Molto allenato. Persona forte, attiva, energica e motivata, che comunemente svolge attività fisica. Il gruppo più allenato della propria età	6. Moderatamente Fragile. Persona che necessita di aiuto per tutte le attività esterne e di mantenimento della casa. In casa spesso ha problemi e necessita di aiuto per fare le scale.
2. Allenato. Persona che non ha sintomi di malattia attiva ma meno allenato della categoria 1. Spesso, si allena o si allena occasionalmente ad esempio stagionalmente	7. Severamente Fragile. Persona completamente dipendente da qualcuno per qualsiasi causa (fisica o cognitiva). Comunque è stabile e non ad alto rischio di morte (entro circa 6 mesi)
3. Allenato limitatamente. Persona con problemi medici, ben controllata ma non attiva regolarmente oltre il camminare abitualmente.	8. Molto severamente Fragile. Persona completamente dipendente, prossima al fine vita. Tipicamente può non recuperare anche da evento patologico minore
4. Vulnerabile. Sebbene non dipendente da altri per aiuto quotidiano, spesso i sintomi limitano le attività. Un disturbo comune è “essere rallentato” e/o essere stanco durante il giorno	9. Malato terminale. Persona prossima al fine vita. Questa categoria si applica a persone con aspettativa di vita <6 mesi, che non sono altrimenti evidentemente fragili.
5. Lievemente Fragile. Persona che spesso ha un più evidente rallentamento e necessita di aiuto nelle attività di vita quotidiana più complesse (finanza, trasporto, lavori domestici pesanti, farmaci). Tipicamente, il lievemente fragile progressivamente peggiora nel fare la spesa e camminare all'esterno da solo, nella preparazione dei pasti e nelle faccende domestiche.	

Gli indici di Fried e di Rockwood sicuramente rappresentano gli indici più utilizzati nella definizione della fragilità, ma anche quelli che hanno avuto più conferme dal punto di vista del valore prognostico in letteratura. Rispetto all'indice di Fried, quello di Rockwood

sembra essere un fattore predittivo più sensibile per esiti negativi per la salute, a causa della sua scala di rischio più finemente graduata e l'inclusione di deficit che probabilmente hanno relazioni causali con outcome clinici avversi ²⁰.

Conclusioni

Per rispondere alle sfide che la demografia e l'epidemiologia stanno proponendo alle nostre società, anche quelle ad elevato tenore di vita, è necessario rivedere le strategie assistenziali e sanitarie finora seguite. In particolare gli interventi assistenziali diretti all'anziano, inteso come soggetto fragile e malato complesso, devono essere pianificati ed attuati, per avere efficacia, nell'ambito di una rete della cura continuativa geriatrica. Infatti la cura continuativa geriatrica ha dimostrato la capacità di a) ridurre la mortalità, b) migliorare la capacità funzionale, c) ridurre le istituzionalizzazioni e d) avere effetti favorevoli sulla soddisfazione di pazienti, familiari e personale addetto all'assistenza.

Gli interventi devono rispondere ad una logica multidisciplinare e multiprofessionale e svolgersi in strutture specificamente organizzate, mentre il criterio per l'ammissione nella rete della cura continuativa geriatrica non deve essere legato all'età, ma dovrebbe essere riservato essenzialmente agli anziani "fragili", dopo un'attenta valutazione multidimensionale utilizzando strumenti validati e condivisi. Tali strumenti di valutazione possono (anzi devono) essere utilizzati anche in diversi setting assistenziali per acuti, inclusi i reparti ospedalieri specialistici e chirurgici.

BIBLIOGRAFIA

1. Michel JP, Robine JM. A "New" General Theory of Population Ageing. The Geneva Papers on Risk and Insurance 2004; 29: 667–8.
2. Coller BS. Translating from the rivers of Babylon to the coronary bloodstream J Clin Invest 2012; 122: 4293-9.
3. WHO. World Health Statistics 2016: Monitoring Health for The SDGS (Sustainable Development Goals) http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en/.
4. Bloom DE. 7 billion and counting. Science 2011; 333: 562–9.
5. Olshansky SJ, Antonucci T, Berkman L, et al. Differences in life expectancy due to race and educational differences are widening, and many may not catch up. Health Aff (Millwood) 2012; 31: 1803–13.
6. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. Lancet 2016; 387: 2145-54.
7. Eurostat. Population by age group. By Eurostat Data 2016. <http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tps00010&language=en>
8. Eurostat. Population structure and ageing. Eurostat yearbook. Statistics explained. 2016. http://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Population_structure_and_ageing.
9. ISTAT. Popolazione. Italia in cifre 2016; 8-13. <http://www.istat.it/it/files/2016/12/ItaliaCifre2016.pdf>

10. WHO. An overarching health indicator for the post-2015 development agenda. Brief summary of some proposed candidate indicators. Background paper for expert consultation, 11–12 December 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 http://www.who.int/healthinfo/indicators/hsi_indicators_SDG_TechnicalMeeting_December2015_BackgroundPaper.pdf?ua=1.
11. ISTAT. Le trasformazioni demografiche e sociali: una lettura per generazione. Rapporto annuale 2016. La situazione del paese. 2016; 39-102. www.istat.it/it/files/2016/05/Ra2016.pdf
12. Benziger CP, Roth GA, Moran AE. The Global Burden of Disease Study and the Preventable Burden of NCD. *Glob Heart* 2016; 11:393-7.
13. Eurostat. Disability statistics - prevalence and demographics. Eurostat yearbook. Statistics explained 2015. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Disability_statistics_-_prevalence_and_demographics .
14. ISTAT. Salute e Sanità. Italia in cifre 2016; 14-17. <http://www.istat.it/it/files/2016/12/ItaliaCifre2016.pdf>
15. Thomas R, Huntley AL, Mann M, et al. Pharmacist-led interventions to reduce unplanned admissions for older people: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Age Ageing* 2014; 43:174–87.
16. Corbi G, Gambassi G, Pagano G, et al. Impact of an Innovative Educational Strategy on Medication Appropriate Use and Length of Stay in Elderly Patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e918.
17. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei farmaci-AIFA. Monitoraggio delle reazioni avverse ai farmaci. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2015; 554-565. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2015.pdf
18. ISTAT. Il sistema della protezione sociale e le sfide generazionali. Rapporto annuale 2016. La situazione del paese. 2016; 195-252. www.istat.it/it/files/2016/05/Ra2016.pdf
19. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology, Series A, Biol Sci Med Sci* 2001; 56A: M146–M156.
20. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 722–7.

Nicola Ferrara, Ordinario di Medicina Interna e Geriatria, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Presidente della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

Per la corrispondenza: nicola.ferrara@unina.it

Graziamaria Corbi, Ricercatore Universitario di Medicina Interna e Geriatria, Dipartimento di Medicina e di Scienze della Salute "Vincenzo Tiberio", Università degli Studi del Molise

Per la corrispondenza: graziamaria.corbi@unimol.it

Il paziente anziano: ovvero la medicina delle complessità

La complessità in chirurgia

A. Crucitti, A. Mazzari, P.M.C. Tomaiuolo

Introduzione

Per affrontare l'argomento "anziano" oggi bisogna innanzitutto conoscere i dati epidemiologici e l'aspettativa di vita di una popolazione che, nei paesi sviluppati, è cresciuta in media dai 49 anni nel 1900 ai 79 nel 2000.

Il vantaggio in termini di allungamento della vita che si è ottenuto in questi ultimi 30 anni è equivalente a quello guadagnato dai tempi dell'antica Roma fino al 1900. Va anche aggiunto che sia l'Europa che molti altri Paesi in tutto il mondo vanno incontro a problematiche di popolazione con complessità crescenti e a modifiche sistemiche delle loro società.

In seguito al miglioramento delle cure, al crescente benessere, ai progressi della medicina, al miglioramento della salute, ai migliorati standard di vita l'aspettativa di vita è drammaticamente aumentata durante le ultime decadi. La Terra vedrà in vita più 80enni e 90enni di quanto sia mai accaduto prima, anche perché stiamo aspettando con fiducia che la generazione dei baby boomer prima cresca e poi diventi anziana.

Le previsioni degli statistici fanno sì che tra il 2010 e il 2060, il numero degli europei sopra i 65 anni raddoppi, passando da 88 a 153 milioni: circa il 30% della popolazione Europea sarà sopra i 65anni.

La crescita dei vecchi anziani, cosiddetti "oldest old" è, tra l'altro, la porzione più veloce nella crescita della popolazione totale, al punto tale che coloro che avranno 80 anni quasi triplicheranno passando dai 24 ai 62 milioni.

Un ulteriore aspetto, non del tutto trascurabile, è il significativo incremento dei costi sia in senso generale ma, e soprattutto, di carattere assistenziale medico che questa crescente popolazione provocherà alle nostre amministrazioni.

Alcuni Autori riferiscono che ad oggi l'1% dei pazienti in età avanzata copre ben il 70% delle spese per la salute; tra questi coloro i quali hanno patologie croniche multiple e assumono molti farmaci. Le Compagnie Assicuratrici Statunitensi spenderanno in modo rilevante, con un incremento dai 555 bilioni di dollari del 2011 a 903 bilioni del prossimo 2020.

Un altro dato interessante proviene da Lancet; secondo gli Autori in uno studio retrospettivo su una coorte di pazienti anziani, suddivisi in varie fasce di età, la maggior parte della spesa sanitaria viene erogata tra i 65 ed i 75 anni.

Sono questi i più salenti dati allarmanti che spingono sempre di più i ricercatori, gli economisti, gli addetti del mondo della salute tutto alla ricerca di nuovi percorsi, di maggiori risorse, di più efficaci protocolli e di un personale “dedicato” a questa speciale categoria di pazienti, così innocentemente esigenti, così estremamente fragili.

La medicina a loro dedicata non può pertanto non essere che una medicina della complessità, ovvero una medicina che giustifica la necessità di un approccio integrato, multiprofessionale, dove il medico di medicina generale, l’anestesista, il chirurgo, il fisioterapista, il nutrizionista, il cardiologo, l’infermiere, il farmacologo e quanti più professionisti, siano impegnati nella gestione del paziente anziano ... che deve rimanere al centro della nostra attenzione.

Il Comprehensive Geriatric Assessment

La Società Italiana di Chirurgia Geriatrica ha recentemente tradotto e pubblicato un piccolo manuale, redatto dall’American College of Surgeons NSQIP, dall’AGS, (American Geriatric Society) la Società Americana di Geriatria, dal titolo “La gestione ottimale del paziente chirurgico geriatrico”.

Il testo precisa un concetto ben noto: prima di proporre o effettuare qualsiasi atto chirurgico è oggi mandatorio effettuare il CGA, il Comprehensive Geriatric Assessment (Tab. 1).

Ma cos’è il CGA? Una buona definizione potrebbe essere questa: “... una valutazione multidisciplinare del paziente nella quale le molteplici problematiche delle persone anziane sono evidenziate, descritte e comprese, un momento fondamentale nel quale se possibile, le risorse, le riserve e le necessità dei pazienti sono catalogate e vengono coordinati e implementati piani di cura”.

Quello che certamente risulta dalla Letteratura è che l’applicazione del CGA in questi pazienti ha modificato, in diverse esperienze, il piano di trattamento con percentuali variabili dal 21 al 49 % a seconda dei casi.

Con il passare degli anni, molti Autori si sono interessati a tale argomento, soprattutto per quanto riguarda la chirurgia maggiore effettuata in elezione così come quella in urgenza; tra le numerose esperienze spesso gli Autori analizzano i risultati in chirurgia colo rettale, una delle specialità più considerate anche perché una delle più frequenti.

Il progressivo incremento della popolazione geriatrica ha comportato inevitabilmente un incremento della popolazione onco-geriatrica; il numero dei casi di cancro trattati nel mondo nel 1990 era intorno agli 8.5 milioni, nel 2013 siamo passati a 14,9 milioni, il 35,6% dei quali attribuibili proprio all’invecchiamento della popolazione.

TABLE 1. Comprehensive Geriatric Assessment

Domain	Common Measures	Importance of Domain
Functional assessment	Activities of daily living ⁶¹	1. Predicts postoperative morbidity, mortality ⁶⁷
	Instrumental activities of daily living ⁶²	2. Poor performance associated with increased hospital length of stay ⁶⁸
	Number of falls in last 6 months ⁶³	3. Predicts chemotherapy toxicity ⁶⁹
	Short physical performance battery (SPPB) ^{64,65}	
Comorbidity	Grip strength ⁶⁶	
	Physical health section (OARS subscale) ⁶²	1. Associated with postoperative complications and mortality ^{4,72}
	Deyo Comorbidity Index ⁷⁰	2. Influences chemotherapy response and toxicity ⁷³
Cognition	Charlson Comorbidity Score ⁷¹	
	Mini-Mental State Examination (MMSE) ⁷⁴	1. Associated with increased postoperative length of stay, disability and delirium ⁷⁶
Psychological state	Blessed orientation memory-concentration Test ⁷⁵	
	Hospital anxiety and depression Scale ⁷⁷	1. Linked to postoperative functional disability and mortality ^{80,81}
Social support	Geriatric depression scale ^{78,79}	
	MOS social activity limitations measure ⁶¹	1. Social isolation is associated with increased mortality ^{82,83}
Nutrition	Body mass index ⁸⁴	1. Poor nutritional status is associated with increased postoperative infections ⁸⁷
	Percentage of unintentional weight loss in last 6 months ⁸⁵	2. Linked to increased surgical mortality ⁸⁸
	Mini-nutritional assessment ⁸⁶	3. Associated with poor chemotherapy ⁸⁵ response and tolerability
Medication assessment	Beers criteria ⁸⁹	1. Associated with increased mortality ⁹⁰ 2. "Inappropriate" medication use in older patients is associated with postoperative delirium and increased hospital length of stay ⁹¹

OARS indicates Older American Resources and Services Interview; MOS, Medical Outcomes Study.

Tabella 1: Comprehensive Geriatric Assessment

Tanto più questa specifica e fragile popolazione si espande, si sente la necessità di effettuare un assessment preoperatorio per selezionare un trattamento corretto per ogni paziente per così dire "sartoriale", ovvero adeguato e soprattutto non eccessivo per le sue proprie condizioni generali, proprio al fine di migliorare i risultati immediati e a medio termine.

Molto interessante a tale proposito la metanalisi pubblicata da Huisman e coll. sull'European Journal of Surgical Oncology nella quale vengono presi in considerazione 3972 records in 9 reviews sistematiche e vengono considerati ed analizzati 8 parametri, qui di seguito elencati.

Il primo parametro ad essere stato considerato è lo *Stato Funzionale del Paziente* ovvero i parametri relativi alle attività della vita quotidiane (ADL) o le attività strumentali del vivere quotidiano (IADL). Gli Autori concludono che una riduzione dell'ADL si è dimostrata statisticamente predittiva di un aumentato tasso di mortalità nei pazienti oncologici in 4 studi; non altrettanto significativa sotto questo punto di vista, una minor performance nelle IADL.

Un secondo indice analizzato è stato quello dello *Stato Nutrizionale* che risulta spesso molto alterato nei pazienti anziani e soprattutto in quelli onco-geriatrici (dal 32 al 45.5%).

Tra i numerosi strumenti di screening che vengono costantemente utilizzati riconosciamo il *MNA* (Mini Nutritional Assessment), il *NRS 200* (Nutritional Risk Screenig) ed il *MUST* (Malnutrition Universal Screening Tool); pur tuttavia nessuno di questi indici si è rivelato significativamente predittivo di complicanze postoperatorie.

Un altro strumento utilizzato nel CGA è lo *stato cognitivo*. Anche in questo caso uno score è stato preso in considerazione: il *MMSE* (Mini Mental State Examination). In questo

parametro solo 1 tra 4 studi ha documentato un incremento di mortalità a 6 e 12 mesi in caso di ridotta funzione cognitiva, mentre 1 su 4 ha confermato un aumento di rischio di complicanze postoperatorie.

Molto spesso gli anziani in genere sono assai carenti di una rete di supporto emozionale, fisica e informazionale; per questo motivo è stato individuato questo nuovo strumento, il *MOS-SSS* (Medical Outcome Study – Social Support Survey Score proprio per valutarne l'impatto in caso di carenza. Pur tuttavia questo strumento si è rilevato di limitato utilizzo.

Sebbene i risultati non abbiano documentato relazioni statisticamente significative va detto che, al di là di tutto, la carenza di un supporto sociale o peggio ancora familiare si è dimostrata interferire con la durata della permanenza in ospedale, con un aumento del rischio di dimissione presso un istituto post acuzie, un centro di riabilitazione o comunque in una istituzione del territorio e non certo al proprio domicilio.

La sindrome depressiva si è dimostrata avere una profonda influenza sia sulla morbilità che sulla mortalità in questa categoria di pazienti; per tale motivo gli studiosi hanno proposto e sottoposto i pazienti a questionari quali il *GDS* (Geriatric Depression Scale) che hanno documentato, in pazienti con punteggi elevati, un significativo aumento del rischio di complicazioni o di eventi avversi in generale.

Ultima ma non meno importante è la valutazione dei cosiddetti *indici di comorbidità*, punteggi in utilizzo da molti anni ed universalmente conosciuti come il *Charlson Comorbidity Index* (CCI) o il *Cumulative Index Rating Scale for Geriatrics* (CIRS); la valutazione dei pazienti geriatrici con questi parametri si è rivelata altamente predittiva di mortalità postoperatoria; tra i due presi in considerazione il CIRS si è dimostrato superiore al CCI, sebbene non in tutti gli studi.

Un ulteriore parametro valutato da molti Autori, è *l'utilizzo di farmaci* ed in particolare l'utilizzo di più farmaci. Il numero dei farmaci assunti varia da un 6,2% per pazienti che assumono più di 8 farmaci al dì, fino al 48% per pazienti che assumono più di 5 farmaci die.

In tre studi è stata investigata l'associazione tra la poli-farmacoterapia e le complicanze postoperatorie. E' fuori di dubbio che molti Autori identificano l'assunzione di più farmaci come un chiaro sintomo di fragilità del singolo paziente.

Un concetto che da alcuni anni viene sottolineato da molti Autori è la definizione di "*fragilità*" che viene definita dai più come "un individuale, naturale, età relato declino in salute"; in una parola sola un aumento della vulnerabilità.

Per questa ragione sono stati proposti diversi questionari per calcolare questa "fragilità": il *Groningen Frailty Index* (GFI), il *Vulnerable Elderly Survey* (VES-13), il *Triage Risk Screening Tool* (TRST) ed il *Geriatric 8* (G8).

Nello studio da noi preso in considerazione, i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: fragili, non fragili e pre-fragili. Solamente in tre dei sei studi presi in considerazione, alti punteggi in questi questionari si sono rivelati in ultimo associati ad un aumento delle complicanze postoperatorie.

Va tuttavia sottolineato che la varietà e la complessità nell'utilizzo di questi parametri al momento presenti in letteratura sembrano non consentire, ad oggi, il raggiungimento di un consenso universale per riconoscerli come modo migliore per ottenere un necessario CGA del paziente anziano; al tempo stesso tuttavia tutti i nostri sforzi debbono tendere sempre di più ad una valutazione quanto più uniforme ed

universale del paziente, per correttamente selezionarlo e modulare una eventuale chirurgia.

Anziano e neoplasie

Come già detto nel 2030 la popolazione anziana rappresenterà il 20% della popolazione totale e questa fascia di età rappresenterà il 70% delle diagnosi di cancro.

Tra le molteplici neoplasie che affliggono il genere umano, quella del colon-retto è tra le più frequenti per incidenza e mortalità e, di conseguenza, la chirurgia colo-rettale è certamente quella più studiata e pertanto la migliore sulla quale possiamo fare le nostre valutazioni anche in considerazione di questo tipo di pazienti.

I progressi dell'ingegneria e dell'industria nel settore della chirurgia generale in questi ultimi 30 anni hanno rivoluzionato l'approccio al paziente soprattutto con l'introduzione delle tecniche mininvasive laparoscopiche e, successivamente, della chirurgia robotica: è pertanto lecito chiedersi se queste due modalità di approccio chirurgico possano essere applicate anche nel paziente geriatrico.

Infatti i tempi chirurgici, generalmente maggiori, l'utilizzo del pneumoperitoneo, le aumentate resistenze polmonari, la dinamica cardiaca del paziente anziano e la sua generale fragilità possono affrontare questa modalità di approccio?

Diversi sono invece i lavori che confermano, al di là di una selezione preoperatoria anche nel paziente geriatrico, i vantaggi di tali metodiche, tra questi: una riduzione delle perdite di sangue, del dolore, una più precoce ripresa della peristalsi, una riduzione del tasso di infezioni della ferita, e la riduzione della degenza postoperatoria ... sono questi alcuni dei vantaggi acquisiti anche in questa categoria di pazienti. Ulteriori studi sono e saranno necessari per confermare questi risultati.

Nel lavoro di She WH e collaboratori, a fronte di una significatività statistica della laparoscopia per items come le ridotte perdite ematiche intraoperatorie, una più breve degenza postoperatoria ed un aumento dei tempi per la chirurgia mininvasiva, tutti gli altri parametri dai tassi di fistola anastomotica, alle altre complicanze chirurgiche specifiche e non, alla mortalità e al tasso di reintervento sono risultati sovrapponibili nei due gruppi.

Per ciò che riguarda invece la chirurgia robotica nel paziente anziano non sono molti i lavori presenti in letteratura. Tra questi il lavoro di Graziano Ceccarelli e collaboratori documenta senza ombra di dubbio che questo tipo di chirurgia può essere affrontato anche in questi pazienti. L'Autore riporta 402 procedure di chirurgia robotica maggiore; la popolazione considerata è stata suddivisa in 3 gruppi: al di sotto dei 65, tra i 65 ed i 79 anni e sopra gli 80 anni.

La tabella 2 dimostra i dati relativi alle resezioni coliche dx. e la tabella 3 quelli relativi alle resezioni gastriche. I risultati, così come evidenziato dal lavoro, non sono dissimili tra i tre gruppi per le caratteristiche cliniche, per i risultati a breve e medio termine. L'Autore conclude che l'età non è una controindicazione per questo tipo di chirurgia ma sottolinea altresì che queste procedure devono afferire a centri di riferimento ed essere affidate a chirurghi con esperienza in chirurgia minivasiva.

Anche per ciò che riguarda i risultati oncologici a breve e medio termine sono sovrapponibili nei tre gruppi; tuttavia bisogna, soprattutto nei casi di pazienti anziani, accuratamente selezionarli e procedere ad un trattamento chirurgico “misurato” al tipo di paziente che si ha davanti.

Robot-assisted right colectomy (2013/1-6-2016)			
	<65	65-79	>80
N patients ^b	21 (35%)	34 (58%)	4 (7%)
ASA I-II (%)	18 (85%)	23 (68%)	0%
ASA III-IV (%)	3 (15%)	11 (32%)	1 (25%)
No comorbidity (%)	12 (57%)	9 (26%)	0%
1-2 comorbidity (%)	7 (33%)	18 (53%)	1 (25%)
3 or >comorbid. (%)	2 (9.5%)	7 (21%)	3 (75%)
Associated procedures	3	10	1
Lymphnode harvest. ^a	20.7 (13-30)	16 (8-25)	16.5 (15-18)
Mean oral intake	3.6	3.5	3.8
Mean hospital stay/days	6.6 (4-16)	6.7 (4-10)	6.6 (6-8)
Clavien-Dindo I-II (%)	1 (4.7%)	2 (5.8%)	2 (50%)
Clavien-Dindo III-IV ^b (%)	1 (4.7%)	0	0
30-day readmission (%)	1 (4.7%)	0	0
Conversion rate (%)	0	4 (11.7%)	1 (25%)
Mean operative time	193' (145-290)	194' (75-285)	205' (180-220)

^a Only for adenoca

^b Reoperation

Tab. 2 Resezioni coliche robotiche

Robot-assisted gastric resections (2012/1-6-2016)			
	<65	65-79	>80
N patients ^b	19 (30%)	33 (52%)	11 (17%)
ASA I-II (%)	17 (89%)	16 (48%)	1 (9%)
ASA III-IV (%)	2 (11%)	17 (52%)	10 (91%)
No comorbidity (%)	12 (63%)	7 (21%)	0%
1-2 comorbidities (%)	5 (26%)	16 (49%)	4 (36%)
3 or >comorbid. (%)	2 (11%)	10 (30%)	7 (64%)
Wedge/subt gastrect	14	27	8
Total gastrectomy	5	6	3
Associated procedures	4	15	4
Lymphnode harvest. ^a	28.46 (18-55)	23.76 (12-45)	19.8 (828)
Lymphnodes+/M+	4	13	2
T1-T2	14	22	6
T3-T4	5	11	5
Mean oral intake	4.3	4.8	4.9
Mean hospital stay	8.21 (5-17)	13.25 (5-90)	8.9 (5-13)
Clavien-Dindo I-II	4	9	6
Clavien-Dindo III-IV ^b	0	1	0
30-day deaths	0	0	0
Conversion rate (%)	2 (10.5%)	4 (12%)	2 (18%)
EBL < 50	13	18	5
EBL 50-100	5	8	4
EBL > 100	1	7	2
Mean operative time	262' (120-440)	284' (150-480)	259' (110-455)

^a Only for adenoca

^b Reoperation

Tab. 3 Resezioni gastriche robotiche

Anziano e chirurgia in urgenza

Un altro aspetto rilevante relativo al trattamento chirurgico del paziente anziano è quando l'intervento debba essere eseguito in regime di urgenza.

Le varie casistiche riportano percentuali che oscillano tra il 25 ed il 38% per quanto riguarda la patologia colo-rettale; la presentazione di questa patologia in urgenza varia dal 19% al 29% quando si superano gli 85 anni.

Su questo argomento molti sono gli Autori che hanno valutato i risultati e pubblicato in letteratura review, metanalisi o studi prospettici.

Molto interessante appare la review pubblicata da McLean e coll. sull'International Journal of Surgery nel 2016, relativa ad una analisi retrospettiva sull'epidemiologia e i risultati nei pazienti anziani accettati al Pronto Soccorso negli ultimi 15 anni presso gli ospedali del Nord-Est dell'Inghilterra.

Il lavoro tiene conto di oltre 105.000 accettazioni dal PS, suddivise in tre fasce di età: da 70 a 79 aa, da 80 a 89 e dai 90 anni in su. Le caratteristiche demografiche e cliniche hanno evidenziato risultati sorprendenti nei tre gruppi.

Gli Autori riportano innanzitutto che il sesso femminile è statisticamente più frequentemente oggetto di urgenza chirurgica; nella popolazione osservata il tasso di morbilità, valutato con lo score di Charlson, è in progressivo aumento nei due sessi più si eleva l'età; indipendentemente invece dalla fascia di età il tasso di interventi è aumentato anche nei pazienti più anziani, così come la percentuale di interventi entro le 48 ore. Questi risultati dimostrano che il progresso delle conoscenze nelle procedure anestesologiche e nei protocolli per la stabilizzazione dei pazienti ha consentito un più precoce trattamento dei casi migliorando, tra l'altro, i risultati a breve termine.

Gli Autori passano poi ad analizzare le modifiche delle abitudini chirurgiche suddividendo la popolazione per periodi di tempo. Con il progredire degli anni l'età media dei pazienti con presentazione in urgenza è aumentata in modo statisticamente significativo, in particolare per la fascia di età tra i 70 ed i 79 anni. Parallelamente si è osservato anche un aumento significativo dei pazienti con più elevato Charlson Score e peggior Deprivation Quintile, ovvero il livello di malnutrizione dei pazienti.

Un altro risultato degno di osservazione è dato dal fatto che negli anni sempre più un maggior numero di pazienti giunge in ospedale in quanto inviati più dalle strutture come le RSA piuttosto che dai medici del territorio e con classi di rischio significativamente inferiori. Significativo infine è il progressivo incremento della percentuale di interventi, fenomeno che conferma come, con il passare degli anni, l'esperienza chirurgica acquisita e le maggiori conoscenze hanno spinto sempre più chirurghi a procedere, indipendentemente dall'età dei pazienti e quindi dal progressivo incremento della loro fragilità.

Una ultima analisi è effettuata dagli Autori anche relativamente alla durata della degenza, al tasso di riammissione e alla mortalità intraospedaliera. La durata della degenza è stata significativamente maggiore nel gruppo dei pazienti più anziani così come anche il tasso di mortalità. Anche per quanto riguarda la morbilità il Charlson score è risultato più elevato. Per ciò che riguarda invece il tasso di malnutrizione questo parametro ha dimostrato valore statistico solo relativamente alla lunghezza della degenza ed alla percentuale di mortalità.

Il futuro

Non c'è nessun dubbio che si possa affermare che il trend di invecchiamento della popolazione non possa che crescere per poter arrivare fino ad una percentuale del 50% nel 2037.

I progressi ottenuti sul tasso di complicanze, di mortalità e di ridotta durata della degenza sono sotto gli occhi di tutti e sembrano suggerire che anche di fronte ad ulteriori modifiche future nulla sarà del tutto insormontabile. Inoltre il fatto che le 10 diagnosi più frequenti debbano rimanere tali nei prossimi decenni, consente di valutare in anticipo modelli di trattamento e protocolli di selezione dei pazienti abbastanza prevedibili per assicurare che questi siano applicabili a tutti.

Certamente in futuro gli studi dovranno sempre più prendere in considerazione questa categoria di pazienti, valutando attentamente i risultati ottenuti non solo in termini di morbilità e mortalità ma anche come risultati funzionali.

Conclusioni

La crescita della popolazione in termini numerici ed il progressivo aumento della percentuale degli anziani è senza precedenti nella storia e crea una situazione di urgenza di fronte alla necessità di assicurare assistenza sanitaria alla popolazione

Tra l'altro la popolazione chirurgica anziana si sta modificando nel tempo ed il numero di persone in età geriatrica sottoposte a procedure chirurgiche complesse è incrementata più di quanto non accada per la percentuale di invecchiamento della popolazione stessa.

Lo sviluppo della chirurgia mininvasiva e della chirurgia robotica ha posto problemi di indicazione in questi pazienti ma la letteratura dimostra che esse non sono controindicate anche in età geriatrica, anche per procedure più complesse, sebbene l'adozione di questi approcci chirurgici debba essere selezionata caso per caso.

Prima di procedere a qualsiasi atto chirurgico è mandatoria una valutazione adeguata e completa del rischio attraverso modelli predittivi per i pazienti acuti, basati sul concetto di fragilità (AdL, IAdL, CGA, Cr-Possum, GDS, CIRS ...).

Nonostante i significativi progressi in campo anestesiológico, in campo chirurgico e in tecnologia applicata alla stessa, all'utilizzo di procedure meno invasive, l'età cronologica rimane una delle variabili statisticamente indipendenti nel predire le prognosi peggiori.

Altrettanto importante però è interrogarsi su come potranno i chirurghi, che sono un gruppo di professionisti molto radicati sulle tradizioni e spesso lenti o restii a modificare le proprie abitudini, adottare questa filosofia basata su approcci così complessi.

I risultati ottenuti dalle numerose valutazioni preoperatorie finalizzate alla selezione dei pazienti anziani in base alla gravità del rischio dovranno alla fine essere condivisi e confrontati tra i vari interpreti. Infine quali amministrazioni potranno affrontare l'ingravescente spesa per l'organizzazione di questi protocolli e favorire una pratica chirurgica corretta?

In conclusione un principio dovrà essere sempre tenuto a mente da tutti gli addetti ai lavori: la chirurgia non solo deve tendere a migliorare la salute o garantire la sopravvivenza del paziente, chiunque esso sia, ma anche, e soprattutto, a mantenere una adeguata qualità della vita.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* 2009; 374:1196-208.
2. Tan KY, Konishi F, Tan L, Chin WK, Ong HY, Tan P. Optimizing the management of elderly colorectal surgery patients. *Surg Today* 2010; 40: 999-1010.
3. American College of Surgeon. Gestione Peri-Operatoria Ottimale del Paziente Chirurgico Geriatrico. Rossi Editori Napoli 2016; ISBN 978-88-904063-1-7, <http://hdl.handle.net/11588/644949>.
4. Lee HY, Oh HK, Kim DW, et al. Use of a comprehensive geriatric assessment to predict short term postoperative outcome in elderly patients with colorectal cancer. *Ann Coloproctol* 2016; 32: 161-69.
5. Feng MA, McMillan DT, Crowell K, et al. Geriatric assessment in surgical oncology: a systematic review. *J Surg Res* 2015; 193: 265-72.
6. Huisman MG, Kok M, de Bock GH, van Leeuwen BL. Delivering tailored surgery to older cancer patients: preoperative geriatric assessment domains and screening tools – A systematic review of systematic reviews. *EJSO* 2017; 43: 1-14.
7. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015; 1: 505-27.
8. She WH, Poon JT, Fan JK, Lo OS, Law WL. Outcome of laparoscopic colectomy for cancer in elderly patients. *Surg Endosc.* 2013; 27: 308-12.
9. Ceccarelli G, Andolfi E, Biancafarina A, et al. Robot-assisted surgery in elderly and very elderly population: our experience in oncologic and general surgery with literature review. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29 (Suppl 1): 55-63.
10. Ukkonen M, Kivivuori A, Rantanen T, Paajanen H. Emergency abdominal operations in the elderly: a multivariate regression analysis of 430 consecutive patients with acute abdomen. *World J Surg* 2015; 39: 2854-61.
11. McLean RC, McCallum IJD, Dixon S, O'Loughlin P. A 15-year retrospective analysis of the epidemiology and outcomes for elderly emergency general surgical admissions in North East of England: a case for multidisciplinary geriatric input. *Int J Surg* 2016; 28: 13-21.

Prof. Antonio Crucitti, Associato Università Cattolica S. Cuore, UOC di Chirurgia Generale e Minivasiva Osp. Cristo Re, Roma

Andrea Mazzari, Pasquina Maria Carmen Tomaiuolo, UOC di Chirurgia Generale e Minivasiva Osp. Cristo Re, Roma

Per la corrispondenza: Antonio.Crucitti@unicatt.it

La longevità e la complessità nel diritto alla salute

G. Pozzi

Nel mondo ed in particolare in Italia avanza l'inarrestabile *tsunami* della longevità che, se da un lato è sinonimo del miglioramento delle condizioni di vita e di salute, dall'altro implica una necessaria modifica nell'offerta di tutti i tipi di servizi, che devono essere pensati a misura di una popolazione anziana.

In Italia, quasi il 22% dei cittadini è over 65, con un indice di vecchiaia nel 2010 del 145,7% salito nel 2014 al 157,7%, con picchi al 169,8% nel Nord-Ovest. Più giovani, invece, le popolazioni del Sud ed Isole, dove l'indice di vecchiaia nel 2014 era rispettivamente del 135,9% e del 146,8%. Non è un caso se in Europa temi quale "Invecchiare rimanendo attivi e in buona salute" sono in agenda 2020¹.

Le proiezioni nel futuro confermano questi trend: la popolazione è destinata ad invecchiare gradualmente. Nello scenario centrale l'età media aumenta da 43,5 anni nel 2011 fino ad un massimo di 49,8 anni nel 2059. Dopo tale anno l'età media si stabilizza sul valore di 49,7 anni, a indicare una presumibile conclusione del processo di invecchiamento della popolazione.

Particolarmente accentuato è l'aumento del numero di anziani: gli ultra 65enni aumenteranno fino al 2043, anno in cui oltrepasseranno il 32%. Dopo tale anno, tuttavia, si consolideranno intorno al valore del 32-33%, con un massimo del 33,2% nel 2056¹.

Aumenta il numero degli anziani e aumentano di conseguenza le patologie croniche. Nel 2012 le persone con almeno una patologia cronica grave erano il 14,8% della popolazione, con un aumento di 1,5 punti percentuali rispetto al 2005. In generale, non si tratta di un peggioramento delle condizioni di salute, ma di un incremento della popolazione anziana esposta al rischio di ammalarsi, infatti, il tasso pulito dall'effetto dovuto all'incremento delle persone anziane resta stabile (14,6% nel 2005 vs 14,9% nel 2012), con differenze di genere a sfavore degli uomini (16,0% vs 13,9% delle donne). Nelle classi di età 65-69 anni e ≥75 anni, le donne che soffrono di almeno una cronicità grave rappresentano, rispettivamente, il 28 e 51%. Gli uomini soffrono di almeno una cronicità grave nel 36% dei casi, nella classe di età 65-69 anni, e nel 57% tra quelli con età ≥75 anni².

In merito alla prevalenza delle singole patologie croniche, si evidenzia come il 57% degli anziani soffra di artrite, il 55% di ipertensione, il 38% abbia problemi respiratori, il 17% sia affetto da diabete, il 17% da cancro, il 16% da osteoporosi. Il diabete, i tumori, l'Alzheimer e le demenze senili sono le patologie che mostrano una dinamica in evidente crescita rispetto al passato.

La multimorbilità è presente in un terzo della popolazione adulta e la sua prevalenza aumenta con l'età, raggiungendo una prevalenza del 60% tra gli individui di età compresa tra 55 e 74 anni. Inoltre, il *trend* di prevalenza di questa condizione è in

crescita ed è stata chiaramente dimostrata la tendenza di alcune patologie a formare dei "cluster".

Nel mondo la prevalenza della multimorbilità, pur variando a seconda degli studi condotti, può essere stimata in un *range* che va dal 55% al 98%, rappresentando quindi un problema rilevante anche dal punto di vista epidemiologico³.

Tutto questo dovrebbe far pensare i sistemi sanitari ad una profonda riorganizzazione dell'offerta di cure, che possa far fronte ad un bacino d'utenza in costante cambiamento. Purtroppo però, bisogna fare i conti con la stringente situazione economica che si è costretti a fronteggiare.

Nella corsa all'equilibrio economico e di bilancio in Sanità la categoria di persone "fragili" rimane indietro; l'impostazione odierna dei servizi sanitari non è oggettivamente a misura di anziano. Diversi studi asseriscono che la vera soluzione per l'ottimizzazione dei costi si giochi oggi sull'implementazione della *Primary Care*. Perseguire questo obiettivo permetterebbe di curare con maggior efficacia ed efficienza i pazienti cronici e fragili, con riduzione degli accessi ospedalieri. Molti casi potrebbero essere quindi gestiti direttamente sul territorio, riducendo le liste d'attesa e lasciando alle strutture sanitarie complesse il compito di curare soprattutto le acuzie ed espletare le varie specialità chirurgiche. Il nostro sistema sanitario purtroppo, frammentato in entità autonome regionali con diseguaglianze e diseguità, non garantisce il diritto alla salute sul territorio nazionale.

Sebbene il quadro normativo che tutela l'accesso delle persone ai servizi sanitari venga espresso dall'art. 32 della Costituzione Repubblicana del nostro Paese: *"La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività e garantisce cure gratuite agli indigenti."*⁴, in Italia si rischia giornalmente di non veder rispettare questo principio universalistico. I vincoli di *budget* influiscono purtroppo sulle scelte terapeutiche del medico e l'accesso alle terapie innovative è sempre più complesso per il paziente anziano.

La Corte di Cassazione, con la sentenza del 2 marzo 2011 n. 8254 afferma: *"Il medico deve perseguire un unico fine: la cura del malato, utilizzando i presidi diagnostici e terapeutici di cui può disporre, senza farsi condizionare da esigenze di diversa natura. A nessuno è consentito di anteporre la logica economica alla logica della tutela della salute, di diramare direttive che, nel rispetto della prima, pongano in secondo piano le esigenze dell'ammalato. Il medico non è tenuto al rispetto di quelle direttive, laddove esse siano in contrasto con le esigenze di cura del paziente, e non può andare esente da colpa, ove se ne lasci condizionare, rinunciando al proprio compito e degradando la propria professionalità e la propria missione ad un livello ragionieristico"*⁵.

Al momento questo principio rimane scritto sulla carta e riscontri positivi da parte dei pazienti sono solo parziali e a volte discriminatori. La Corte di Giustizia Popolare per il Diritto alla Salute e Senior Italia rappresentano una piattaforma tecnico-scientifica volta a promuovere e coordinare un'attività sinergica condivisa e concreta tra tutti gli attori del Servizio Sanitario Nazionale. Pazienti, infermieri, medici di medicina generale, specialisti, società medico-scientifiche nazionali ed internazionali, il mondo delle farmacie dei servizi, le università e la ricerca scientifica, esponenti della giurisprudenza e dell'economia sanitaria, decisori politici e le Istituzioni affrontano un percorso comune di valutazione

delle criticità e complessità del Servizio Sanitario Nazionale con l'elaborazione di soluzioni concrete e sostenibili. Obiettivo comune è promuovere l'evoluzione del SSN con politiche sanitarie volte ad un sistema universalistico concretamente equo, omogeneo e sostenibile, a tutela di tutti, soprattutto dei più fragili, nel rispetto del diritto alla salute sancito dall'articolo 32 della Costituzione italiana.

BIBLIOGRAFIA

1. SIC Sanità in Cifre 2015.
2. ISTAT. Tendenze demografiche e trasformazioni sociali: nuove sfide per il sistema di welfare. Rapporto annuale 2014 -la situazione del Paese. 2014.
3. Ministero della Salute. Criteri di Appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza al paziente complesso. Quaderni del Ministero della Salute 2013.
4. Costituzione della Repubblica Italiana.
5. Corte di Cassazione Sentenza 2 marzo 2011 n. 8254.

Prof Giuseppe Pozzi, Chirurgo, Presidente della Corte di Giustizia Popolare per il Diritto alla Salute

Per la corrispondenza: presidente@cortedigiustiziapopolare.it

Conferenza

17 gennaio 2017

Continenza urinaria pediatrica: esperienza di 10 anni negli Emirati Arabi

M. Patricolo

La incontinenza urinaria è la perdita involontaria di urina e può presentarsi come: continua, intermittente, diurna e notturna. Quando è continua, l'incontinenza si associa solitamente a anomalie congenite, come ureterocele, complesso estrofitico, diverticolo vescicale, vescica neurogena, lesioni iatrogene, etc. Quando intermittente, può essere diurna, con volumi variabili durante la veglia, o notturna con perdita di urina esclusivamente durante il sonno. Enuresi notturna (EN) significa: perdita involontaria di urine durante il sonno notturno in un bambino dell'età di 5 o più anni. Incontinenza diurna significa: perdita involontaria di urine durante il giorno in un bambino dell'età di 5 o meno anni. Ove un bambino presenti sia incontinenza diurna che enuresi notturna, la diagnosi sarà di "Incontinenza urinaria diurna associata ad enuresi notturna".

Esistono altri sintomi delle basse vie urinarie (lower urinary tract symptoms – LUTS) degni di nota: urgenza minzionale, ovvero necessità improvvisa e irrinunciabile di urinare; nicturia: il bimbo si deve alzare durante la notte per urinare (se il bimbo si sveglia in conseguenza di un episodio di EN e usa il bagno non si definisce come nicturia); eccessiva frequenza minzionale: più di 8 minzioni al giorno; ridotta frequenza minzionale: meno di 4 minzioni al giorno.

Altri LUTS che meritano menzione sono: esitazione urinaria (hesitancy); flusso minzionale ridotto; sforzo minzionale; flusso Intermittente; disuria; manovre di "Holding"; sensazione di svuotamento incomplete; ritenzione urinaria; "Dribbling" post-minzionale; "Spraying."

Definire i sottogruppi di incontinenza urinaria esula dallo scopo di questa pubblicazione. Sono degni di citazione: la vescica neurogena, l'incontinenza da sforzo, la "giggle" incontinence, l'incontinenza da urgenza (Urge Incontinence), la incontinenza da replezione (Overflow). Un particolare tipo di disfunzione urinaria e conseguenti incontinenza o ritenzione di urine è rappresentato dalla minzione disfunzionale o Dysfunctional Voiding (DV). Quest'ultima rappresenta ciò che in passato era definito come Sindrome di Hinmann o vescica neurogena non-neurogena, per la sua similitudine con la vescica neuropatica associata a dissinergia detrusore-sfintere. Infatti, in questi pazienti, lo sfintere uretrale esterno si contrae o non si rilassa durante la contrazione del detrusore e ciò altera il profilo del flusso urinario. Il termine di DV non può essere utilizzato, a meno

che il bambino non abbia effettuato due uroflussometrie che dimostrino un curva di flusso “staccato” o “interrotto”, o a meno che la condizione non sia dimostrata dalla urodinamica invasiva.

Durante l'ultimo trimestre di gestazione il feto produce 30 ml/ora di urine e la frequenza minzionale è 30/die. Dopo la nascita la frequenza minzionale si riduce a 12-24/die. A partire dalla IV settimana di vita il numero di minzioni si stabilizza su una minzione ogni ora. Dopo i primi 12m di vita si riduce a 8-10 al dì, per poi ridursi a 4-8 minzioni al dì. La maggioranza dei bambini è continente alle urine a partire dai 3-4 anni. Durante questa fase maturativa, la minzione viene posticipata/cominciata in modo volontario. La continenza fisiologica è mantenuta grazie alla combinazione dei seguenti fattori: capacità vescicale fisiologica, per l'età (EBC); riempimento vescicale adeguato; svuotamento vescicale completo; normale distensibilità vescicale in risposta al riempimento, (“Compliance”); competenza sfinteriale fisiologica; normale attività del muscolo detrusore vescicale; rilasciamento fisiologico dello sfintere uretrale durante la minzione: integrazione fisiologica della funzione del SNC e del sistema nervoso autonomo. La minzione è regolata da tre centri sovrapposti: il centro sacrale-spinale che è regolato dal centro pontino, il quale è a sua volta controllato dalle strutture della corteccia frontale, (“micturition centre”) in modo tale da mantenere la continenza. Il centro pontino connette cervello e vescica, e controlla la funzione delle vie urinarie inferiori e dello sfintere. Esiste uno stretto legame tra disfunzione vescicale, costipazione e infezioni delle vie urinarie (IU). Il trattenimento della costipazione è frequentemente l'unica misura terapeutica necessaria per risolvere incontinenza urinaria e/o le IU, nel bambino. La ostruzione funzionale del retto comporta la ostruzione funzionale della vescica e viceversa. La specifica colonizzazione batterica in bambini costipati contribuisce allo sviluppo di IU. Inoltre, esiste significativa evidenza scientifica dell'esistenza di “cross-talk” e di sensitivizzazione incrociata bidirezionale, tra colon e vie urinarie.

Gli Emirati Arabi Uniti (UAE), sono in una posizione geografica centrale, a cavallo tra il Mondo dell'Ovest e il mondo dell'Est. Punto di passaggio di un elevato numero di culture diverse e, in anni recenti sede di emigrazione di molte nazionalità, inclusi numerosi Professionisti Italiani. La nazione è relativamente giovane, essendosi formata nel 1971 e avendo recentemente celebrato, il 2 Dicembre, il suo quarantacinquesimo compleanno. Malgrado la giovane età la Nazione ha subito un drastico e rapido cambiamento con una crescita verso la modernità difficilmente comparabile ad altre realtà internazionali. Basta osservare le immagini di Abu Dhabi e Dubai nel 1971 e oggi, per facilmente apprezzare la evoluzione degli UAE, in così pochi decenni. Il Census 2015 riporta che la Popolazione di Abu Dhabi è rappresentata da circa 200 nazionalità diverse, per un totale di 2.8 milioni di abitanti circa dei quali 540.000 circa locali e 2.260.000 circa, immigranti di altra nazionalità. La Popolazione di Dubai è rappresentata da un totale di 2.5 milioni di abitanti circa con un rapporto di 90/10 immigranti vs cittadini locali. La popolazione è multi-etnica anche per quanto concerne Medici e Infermieri. Nella Regione di Abu Dhabi sono presenti 314 Medici per 100.000 abitanti e 624 Infermieri per lo stesso numero di cittadini. La nazionalità dei Medici è variabile, (UAE, Medio-Oriente, Europa, USA, Canada, Sud-Africa, Germania, Australia, Pakistan, India, Filippine, etc.). Lo stesso vale per infermieri, tecnici di Radiologia, Fisioterapisti, (Filippine, India, Pakistan, Europa, UK, Nord-America, Sud-Africa, Australia, Nuova Zelanda, Asia).

Negli UAE, esistono vari centri con servizio per la continenza urinaria pediatrica, specialmente a livello governativo, e in numero minore nell'ambito della Sanità Privata. Il centro di appartenenza dell'Autore è, a nostra conoscenza, l'unico servizio integrato di ambulatorio di Urologia Pediatrica per la Continenza, "Ambulatorio per la cura della transizione da età pediatrica alla età adolescenziale e giovane-adulta, urodinamica pediatrica, neurologia, gastroenterologia e endocrinologia, fisioterapia e riabilitazione del pavimento pelvico". Situato nel centro della Città di Abu Dhabi, il centro si prende cura di tutti gli aspetti della continenza urinaria pediatrica, costipazione e disfunzione del pavimento pelvico, neurogena e non. Il servizio di Chirurgia Generale e Urologica Pediatrica (inclusa la mini-invasiva), affiancano un servizio di Ginecologia e Ostetricia, per la cura cooperativa di giovani pazienti affette da disfunzioni urinarie. Il servizio per la continenza pediatrica è eseguito da un singolo Urologo Pediatra con 20 anni di esperienza post-training, nel campo di interesse.

In uno studio recente su una specifica coorte di Pazienti affetti, la incontinenza urinaria diurna ha una prevalenza del 13.6 % all'età di circa 4.5 anni, prevalenza che si riduce al 4.4% all'età di 9.5 anni circa.

FOCUS SU CASI DI ENURESIS NOTTURNA PRIMARIA

L'Enuresi è una frequente patologia pediatrica con prevalenza del 10-15% a 5 anni di vita. L'EN è definita come perdita incontrollabile di urine durante il sonno, in età di 5 anni o più, più di 2 volte a settimana e per un periodo minimo di 6 mesi consecutivi. Ove non si sia mai riscontrato un periodo "asciutto" di almeno 6 mesi, si parla di EN primaria, (ENP); ove si sia riscontrato un periodo "asciutto" di almeno 6 mesi, allora si parlerà di EN secondaria (ENS). L'ENP monosintomatica (ENPM) è rappresentata da enuresis notturna come unico sintomo. Altrimenti sarà classificata come ENP non-monosintomatica, (ENPNM). Quest'ultima è associata a LUTS.

Dal Gennaio 2013 al Dicembre 2016 124 casi di ENP sono stati seguiti presso Al Noor Hospital Khalifa Street, (ANHKS), da un unico Urologo Pediatra. L'età dei Pazienti era compresa tra i 5 e i 14 anni. Il follow-up dopo la guarigione dai sintomi è stato di almeno 6 mesi.

Tutti i Pazienti sono stati sottoposti a un accurato work-up urologico, come segue:

- Anamnesi e esame fisico accurati;
- Calendario minzionale (notturno/diurno/vol-flow chart per 48 ore durante il weekend), calendario intestinale;
- US vie urinarie e radiografia diretta dell'addome per valutare il "load" fecale;
- Esami ematici di FR, esame microscopico delle urine e antibiogramma;
- Uroflussometria (Il flusso con EMG se flusso irregolare) + studio US della vescica prima del flusso e RPM.

Alcuni opuscoli ottenuti da siti web specializzati e verificati, sono stati forniti ai bambini e alle loro famiglie. La uroterapia è stata somministrata in termini di: educazione, idratazione, minzioni a orario, rieducazione del pavimento pelvico, minzione doppia, postura, etc. È stata suggerita l'utilizzazione di un calendario minzionale, defecatorio, notti "bagnate"/notti "asciutte." I casi associati a costipazione, sono stati trattati inizialmente per costipazione, per poi trattare la continenza in un secondo stadio.

Il "First line treatment" è la Desmopressin 120-240 mcg. In casi di vescica iperattiva (OAB) la terapia medica comincia con tolterodina HCl o propiverina HCl (1 mg die o BD e 0.8 mg/kg BD rispettivamente) e in casi al di sopra dei 12 anni, il Tropsium HCl. Le combinazioni nei casi con resistenza, è uno farmaci più indicati. In caso di minzione disfunzionale: 2 cicli di biofeedback. Ove il biofeedback non ha migliorato la situazione, allora abbiamo somministrato alfa-bloccanti (Tamsulosina o Doxazosina).

Nella nostra serie sono stati seguiti 80 maschi e 44 femmine. Solo 35/80 maschi e solo 4/44 femmine erano affetti da ENP monosintomatica. La maggioranza dei casi presentava ENP non-monosintomatica. Il 43 % circa dei casi di EN maschile era associato alla costipazione, mentre nel sesso femminile, la costipazione veniva rilevata nel 50% dei casi.

La spina bifida occulta (SBO) veniva rilevata in 12 casi (6 maschi - 6 femmine). Le infezioni delle vie urinarie (IU), venivano diagnosticate solo in 7 pazienti, tutti di sesso femminile.

Le condizioni diagnosticate con il "work-up" urologico in casi di EN erano:

- Maschi con ENP Non-monosintomatica:
 - 74.5% VESCICA IPERATTIVA (OAB)
 - 10.6% MINZIONE DISFUNZIONALE (DV)
 - 14.9% OAB+DV
 - 26.2% CON OAB E INCONTINENZA URINARIA DIURNA
- Femmine con ENP non-monosintomatica:
 - 35.7% OAB
 - 21.4% DV
 - 40.5% OAB+DV
 - 2.4% UAB
 - 43.7% con OAB INCONTINENZA URINARIA DIURNA

I dati più rilevanti dedotti dalla nostra serie sono:

ENPNM è più frequente nel maschio; Il mitto disfunzionale (Dysfunctional Voiding – DV) è più frequente nella femmina; non esiste una differenza significativa dal punto di vista statistico nella associazione tra costipazione e enuresis notturna (sesso, tipo di enuresis, etc.). La frequenza di complete risoluzione dei sintomi è simile nel maschio e nella femmina:

- MASCHI: 71 (86.7%)
 - ENP MONOSINTOMATICA 97.1%
 - ENP NON-MONOSINTOMATICA 76.6%
- FEMMINE
 - ENP MONOSINTOMATICA 100%
 - ENP NON-MONOSINTOMATICA 88.1%

Nella nostra serie l'ENP monosintomatica è stata diagnosticata nel 10% circa dei casi, mentre l'ENP non-monosintomatica è stata diagnosticata nella maggioranza dei casi, (90% circa).

L'ENPNM era dovuta a varie condizioni associate:

- Vescica iperattiva (OAB) 76%
- Minzione Disfunzionale (DV) 62%
- OAB + DV o altri LUTS

La costipazione era presente nel 50% dei casi complessivi di ENP, indifferentemente dal sesso e dal tipo di enuresi (primaria o secondaria). Dopo revisione dei nostri dati è facile concludere che essi sono più indicativi rispetto ad Altri Autori. È possibile che la frequente ezio-patogenesi sia connessa con la dieta, (cibo secco e povero in fibre vegetali), con i ritmi stressanti legati anche alla educazione scolastica assai competitiva tipiche della città di Abu Dhabi, alla disidratazione date le alte temperature, per larga parte dell'anno.

Nell'area geografica discussa, è necessario un work-up urologico accurato che esamini anche le condizioni associate e le possibili comorbidità. La EN è in questa serie frequentemente associata a minzione disfunzionale (DV) o Vescica iperattiva (OAB) con un alto indice di associazione con costipazione. Alcune difficoltà obiettive, già interesse delle autorità locali e dei singoli centri specializzati, sono:

- La difficoltà nel reperire e acquistare l'allarme per l'enuresi;
- La difficoltà a reperire Ossibutinina e Desmopressina;
- Il fatto che dati i limiti della uroterapia e i limiti legati alla possibilità di utilizzare l'allarme, la terapia iniziale della ENP monosintomatica è farmacologica: Desmopressina e/o anticolinergici +/- uroterapia.

È inoltre importante notare che la terapia dell'ENP non-monosintomatica con uroterapia+biofeedback ha successo in solo il 23% dei casi di ENP non-monosintomatica (casi di DV), con risultati meno brillanti della terapia della ENP monosintomatica.

In relazione alla vescica neurogena (VN), associata a difetti del tubo neurale, (DTN) queste sono entrambe condizioni devastanti sia per i pazienti che per i loro familiari, con costi elevati per le famiglie e i pazienti (250.000 \$ per patient/lifetime) e con forte impatto economico sui Sistemi Sanitari (200 million \$) e con morbidity variabile, certamente non limitata al Sistema Nervoso o all'apparato urinario. I DTN sono frequenti negli Emirati Arabi, ma i dati statistici sono difficili da ottenere, in assenza di registri sulle specifiche condizioni patologiche. Busby riportava nel 2005 che in Europa 1:1500 nati vivi presentava DTN e AL Gazaly riportava nel 1999 che negli Emirati Arabi 1.71:1500 nati vivi presentava DTN. Lo stesso Autore nel 2003 riportava che negli Emirati Arabi, solo il 44.5% delle donne gravide utilizzava a tal punto la prevenzione dei DTN fetali con acido folico. E' da notare che molti dei casi con VN e DTN esaminati negli Emirati Arabi, sono anche figli di "Expats" provenienti dalle altre aree medio-orientali, India, Nord-Africa e, più raramente, dall'Europa e dal Nord America.

In larga parte di questi pazienti il ciclo minzione - defecazione è totalmente e

severamente compromesso e gli scopi principali della cura delle condizioni citate sono:

salvaguardia della funzione renale, salvaguardia della funzione intestinale, salvaguardia delle alte vie urinarie e regolare svuotamento vescicale e intestinale con riduzione della pressione endovescicale e della replezione del colon e del retto. Gli scopi secondari, sono la continenza urinaria e fecale e la conseguente qualità di vita (QoL).

Le moderne metodologie multidisciplinari e i centri multispecialistici hanno migliorato i risultati a lungo termine in caso di DTN e VN. Malgrado ciò, il 40% dei pazienti affetti tende a sviluppare gradi moderati di insufficienza renale nella età giovane-adulta, (F. Lee et Al. 2007).

Dal Luglio 2007 - Dicembre 2016 l'Autore ha seguito 118 casi di Vescica Neurogena (3 Differenti Ospedali degli Emirati):

1) Spina Bifida Aperta	103
2) Agenesia Sacrale	2
3) "Prune Belly"	2
4) Teratoma Pelvico	1
5) Dyastematomyelia	1
6) Syringomyelia	2
7) Williams Syndrome	1
8) "San Filippo" Syndrome	3
9) Vescica dal Valvole	3

La terapia preferita dalle famiglie è stata la terapia conservativa: anticolinergici, alfa-bloccanti, cateterismo pulito intermittente, terapia del "soiling" e della costipazione, (dieta, lassativi e wash-out rettali, terapia posturale, "re-toilet training", sedia a rotelle, riabilitazione e fisioterapia, cura della destrezza manuale e riduzione della spasticità, etc.

Il trattamento endoscopico della incontinenza con "bulking agents" iniettati a livello trans-uretrale, è stato il secondo in linea di scelta dei pazienti e dei loro familiari. Tale metodo è stato applicato in casi con VN e "low leak point", con capacità vescicale accettabile e non associate a dissinergia detrusore-sfintere:

10 casi di età compresa tra i 4 e i 13 anni. I materiali utilizzati, a seconda della più o meno facile reperibilità sono stati:

Deflux®

Macroplastique®

Dexell ®

Le Pazienti di sesso femminile hanno ricevuto 2 - 4 iniezioni, a ore 12, 3, 6 e ore 9.

I Pazienti di sesso maschile hanno ricevuto 2 – 3 iniezioni, a ore 12, 5 e ore 7. In 2 casi un secondo trattamento endoscopico si è reso necessario, dopo rispettivamente 8 e 12 mesi, per ricorrenza parziale

Un ulteriore metodo endoscopico, preferito dai pazienti e dai familiari è stato la iniezione intradetrusoriale endoscopica di tossina botulinica (BoNTA) in casi di VN

iperattiva non trattabile con approccio farmacologico tradizionale o in casi con effetti secondari a allergie ai farmaci utilizzati.

Questi ultimi sono stati 12 casi di età compresa tra i 17 mesi e i 10 anni di età, (10 U/Kg di BoNTA e Bupivacaina 0.125% in 40 cc per prevenire il dolore viscerale), con iniezioni successive a 8-12 mesi dal primo trattamento. Tutti i casi trattati con approccio endoscopico, sono stati ricoverati in regime di Day Surgery. I risultati per i “bulking Agents” sono i seguenti:

- Aumentato “intervallo asciutto” da 0/1 ora a 3/5 ore (tra un CIP e l’altro);
- Mantenuta funzione renale;
- 1 solo caso di ematuria microscopica, ammesso per una notte;
- 2 casi di ricorrenza;
- Le famiglie e i pazienti hanno tutti migliorato la aderenza a CIP e terapie farmacologiche associate così come la regolarità dei follow-up ambulatoriali.

I risultati per l’iniezione endoscopica di BoNTA sono i seguenti

- Tutti i casi trattati in regime di Day Surgery
- Tutti i pazienti tranne 4 hanno continuato CIP e ridotto/sospeso i farmaci P.O.
- Tutti i casi tranne due hanno migliorato iperattività vescicale e “intervallo asciutto” e Pdet alla UDN
- 2 casi: Iperattività persistente overactivity + elevate Pdet
- 2 casi: IU ricorrenti e minimo miglioramento della “compliance” vescicale
- 4 casi hanno richiesto ampliamento vescicale a 2 – 4 anni dall’inizio della terapia

Solo 4 casi della serie seguita dall’Autore sono stati sottoposti ad ampliamento vescicale con ileocistoplastica:

- 1 caso solo Mitrofanoff’s inizialmente, (richiesta della famiglia)
- 3 casi con Mitrofanoff’s, (1 seconda operazione)
- 1 caso solo ampliamento, (a richiesta della famiglia)

Due dei 4 casi sono stati persi al follow-up, dopo 18 – 24 mesi e, 2 casi non hanno necessitato di altre procedure invasive o supporto nefrologico

FATTORI SPECIFICI E POTENZIALI LIMITAZIONI TERAPEUTICHE INCONTRATE NEGLI ULTIMI 10 ANNI:

- Inizialmente molti pazienti non effettuavano CIP, specialmente per episodi di minzione spontanea;
- Paure in relazione al CIP: fertilità (maschi/femmine) e integrità dei genitali (femmine);
- Assunzione irregolare dei farmaci
 - Familiari interruppero la terapia senza consiglio medico;
- Scarsa cura della costipazione/soiling:
 - riluttanza a eseguire rectal wash-outs e preferenza per supposte o Metodi di Medicina “Tradizionale”;

- Necessità di demistificare la condizione della Incontinenza e di perdere il senso di “vergogna”;
- Necessità di acquisire una visione di “Speranza” nei confronti della futura qualità di vita;
- “Low Trust” nei Medici disponibili (indipendentemente dalle loro nazionalità);
- “Turismo Medico” (“Viaggi della speranza in Germania, Gran Bretagna e Nord-America)
- Window-shopping;
- Carezza di assistenza domiciliare se comparata al Nord-Europa;
- Cure Familiari date al paziente da parte di più familiari e anche da assistenti domestici;
- Difficile accettazione da parte di alcuni pazienti e dei loro genitori del fatto che, in casi di VN le elevate Pressioni endovesicali (Pdet) possono essere causa di danno renale cronico permanente e di insufficienza renale terminale, (ESRD) sia ove associata a reflusso vescico-ureterale che in casi senza tale associazione. Paure in relazione a farmaci per i bambini:
 - DDAVP (è un ormone)
 - ANTICOLINERGICI
 - ALFA-BLOCCANTI (farmaco anti-ipertensivo utilizzato normalmente per la cura dell’anziano)
 - BoNTA (perché tossina letale)
 - Agenti Iniettabili Biocompatibili
- Riluttanza ad accettare che cura della vescica e della costipazione/soiling sono concomitanti
- Organizzazione privata del Sistema sanitario, con difficoltà ad aprire centri multispecialistici.

Il vissuto dei pazienti/familiari varia, così come l’aderenza a metodi e regimi diagnostico terapeutici, a seconda del gruppo etnico e di aspetti culturali. Le linee guida utilizzate dai Medici variano a seconda del “Background” educativo. Ciascuna comunità presenta una risposta specifica alla malattia. Pertanto tutte le variabili devono essere analizzate allo scopo di creare modelli terapeutici efficaci, per tutte le popolazioni.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Akbar M, Abel R, Thorsten M, Seyler M, Gerner HJ, K Moring. Repeated botulinum-A toxin injections in the treatment of myelodysplastic children and patients with spinal cord injuries with neurogenic bladder dysfunction. BJU Int 2007; 100: 639- 45.
2. Association for Continence Advice. Intermittent Self Catheterization. Nurs Times 2003; 99: 44-7.
3. Borch L, Hagstroem S, Bower WF, Siggaard Ritting C, Ritting S. Bladder and bowel dysfunction and the resolution of urinary incontinence with successful management of bowel symptoms in children. Acta Paediatr 2013; 102: 215-20.
4. Borzikowski M, Cox A, Edwards M, Owen A. Neuropathic bladder and intermittent catheterization: social and psychological impact on families. Dev Med Child Neurol 2004; 46: 160-7.
5. Capozza N, Caione P, De Gennaro M, Nappo M, Patricolo M. Endoscopic treatment of vesico-ureteric reflux and urinary incontinence: technical problems in the paediatric patient. BJU 1995; 75: 538-42.
6. Chase J, Austin P, Hoebeke P, McKenna P. The management of dysfunctional voiding in children: a report from the Standardization Committee of the International Children’s Continence Society. J Urol 2010; 183: 1296-302.

7. Clayden G, Wright A. Constipation and incontinence in childhood: two sides of the same coin? Arch Dis Child 2007; 92: 472-4.
8. Estrada CR, Bauer SB. Safety and Durability of Dextranomer Injections for Urinary Incontinence. Nat Rev Urol 2006; 3: 466-7.
9. Galli G, Aubert D. Epidemiology of neurogenic bladder dysfunction in children. In: Esposito C, Gough D, Guys JM, Savanelli A, eds. Pediatric Neurogenic Bladder Dysfunction. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2006; 36- 45.
10. Giannantoni A, Mearini E, Santaniello F, Porena M. Botulinum toxin in the treatment of neurogenic detrusor overactivity: a consolidated field of application. BJU Int 2008; 25: 7-10.
11. Gotoh T et al, Shinno Y, Kobayashi S, Watarai Y, Koyanagi T. Diagnosis and management of sacral agenesis. Eur Urol 1991; 20: 287-92.
12. Gür E, Turhan P, Can G, Akkus S, Sever L, Güzelöz S. Enuresis: prevalence, risk factors and urinary pathology among school children in Istanbul Turkey. Pediatr Int 2004; 46: 58-63.
13. Guys JM, Breaud J, Hery G, et al. Endoscopic injection with polydimethylsiloxane for the treatment of paediatric urinary incontinence in the neurogenic bladder: long-term results. J Urol 2006; 175:1106-10.
14. Hunt GM, Oakeshott P, Whitaker RH. Fortnightly Review. Intermittent Catheterization: simple, safe, and effective but underused. BMJ 1996; 312: 103-7.
15. Jansson UB, Hanson M, Hanson E, Hellström AL, Sillén U. Voiding pattern in healthy children 0 to 3 Years old: a longitudinal study. J. Urol 2000; 164: 2050-4.
16. Kajiwara M, Kato M, Mutaguchi K, Usui T. Overactive bladder in children should be strictly differentiated from monosymptomatic nocturnal enuresis. Urol Int 2008; 80: 57-61.
17. Lindehall B, Abrahamsson K, Hjalmas K, Jodal U, Olsson I, Sillen U. Complications of clean intermittent catheterization in boys and young males with neurogenic bladder dysfunction. J Urol 2004; 172: 1686-8.
18. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. Pediatrics 1997; 100: 228-32.
19. Lottmann HB, Margaryan M, Bemuy M et al. Long term effects of dextranomer endoscopic injections for treatment of urinary incontinence: an update of a prospective study of 31 patients. J Urol 2006; 175:1485-9.
20. Mosiello G, Salsano M, Pascali M, Camanni D, De Gennaro M. A minimally invasive approach in the treatment of vesico-ureteric reflux in neurogenic bladder. Eur Urol 2009; 55: 254-6.
21. Neef NA, Parrish JM, Hannigan KF, Page TJ. Teaching self-catheterisation skills to children with neurogenic bladder complications. J Appl Behav Anal 1989; 22: 237-43.
22. Sharifiaghdas F, Sharifiaghdas S, Taheri M. Primary monosymptomatic nocturnal enuresis: monotherapy vs. combination therapy. Urology 2016; 93: 170-4.
23. Statistical Yearbook of Abu Dhabi 2016. Statistic Centre – Abu Dhabi, UAE.
24. Wasti SA. Culturally Adjusted Rehabilitation Models. ACNR 2009; 9: 35-6.

Dott. Mario Patricolo, Direttore Sanitario Incaricato e Primario Chirurgo Pediatra

Al Noor Hospital Khalifa Street Branch, Mediclinic, Al Noor Hospitals Group, Emirati Arabi Uniti.

Per la corrispondenza: mario.patricolo@gmail.com

Norme da rispettare per la pubblicazione delle Relazioni sugli

“Atti della Accademia Lancisiana”.

Gli "Atti" costituiscono il documento dell'attività scientifica dell'Accademia Lancisiana. Al tempo stesso sono un titolo di prestigio tale da promuovere riconoscimenti morali e contributi economici, indispensabili per la vita dell'Accademia, da parte degli Enti. È quindi impegno di tutti gli Accademici e i Soci che gli "Atti" riportino sempre il resoconto completo dell'attività scientifica svolta.

L'Accademia Lancisiana pubblica sugli "Atti" i testi delle relazioni dei Simposi, Conferenze e Comunicazioni tenute nel corso di ogni anno accademico. A norma dello Statuto dell'Accademia (Regolamento per la pubblicazione degli Atti, art. 5) «Chiunque svolga una relazione, una conferenza, una comunicazione è tenuto a pubblicarne il testo negli "Atti"».

I testi dovranno essere inediti, non consegnati contemporaneamente ad altre riviste scientifiche, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia etica della ricerca.

La responsabilità dell'osservanza di quanto sopra e quella del contenuto scientifico è esclusivamente degli Autori.

Testi. I lavori redatti in formato elettronico dovranno pervenire alla Segreteria dell'Accademia Lancisiana (e-mail: lancisi@aruba.it) entro il giorno della Seduta e dovranno riportare: titolo, Autore/i, Istituzione presso cui il lavoro è stato svolto, indirizzo e-mail dell'Autore che si impegna a tenere la corrispondenza con la Rivista.

I Moderatori dei Simposi sono invitati a garantire che ogni Relatore si attenga alle presenti norme e a sollecitarli affinché inviino i testi delle rispettive relazioni entro i termini indicati.

La redazione si riserva il diritto di apportare al testo eventuali necessarie modifiche.

Abbreviazioni e simboli. Eccetto che per quelle standard (unità di misura, simboli chimici, matematici, statistici ecc.), l'uso delle abbreviazioni deve essere evitato. I termini ricorrenti nel testo possono essere abbreviati riportandoli una prima volta per intero e facendoli seguire dall'abbreviazione.

Bibliografia. Le voci bibliografiche devono essere numerate in ordine di citazione e riportate nel testo con *numero ad esponente*. Per gli acronimi delle riviste si faccia riferimento all'Index Medicus, indicandone, invece, il nome per intero ove non siano tra quelle citate. In caso di *bibliografia essenziale* seguire rigorosamente l'ordine alfabetico delle citazioni, senza alcuna numerazione.

Si usi lo stile più sotto esemplificato:

Citazioni da riviste: 1) Articoli standard (elencare tutti gli Autori quando siano sei o meno; se sono sette o più elencare solo i primi tre ed aggiungere et al.):

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

2) Autore non riportato: Coffee drinking and cancer of the pancreas [editoriale]. *BMJ* 1981; 283: 628.

Citazioni da libri ed altre monografie: 1) Capitoli di libri: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganism. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanism of disease*. Philadelphia: Saunders, 1974; 457-72.

2) Atti di congressi: Harley NH. Comparing random daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kaye SV, eds. *Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium*, 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis, 1985; 69-78.

Tabelle e figure. Le tabelle devono avere un breve titolo. Tabelle e figure non devono essere inserite nel testo di Word, ma allegate a parte come file grafici con le relative didascalie.

Per quanto non espressamente specificato nelle presenti norme si rimanda alle indicazioni fornite dall'*International Committee of Medical Journal Editors*, pubblicate su: *N Engl J Med* 1991; 324: 424-8 e *BMJ* 1991; 302: 338-41.

