



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

Aprile 2021 numero 52



IL CESALPINO

- **Pandemie e Covid-19**
- **Prevenzione**
- **Approfondimenti specialistici**
- **Ambiente e salute**

Editoriale

- 2 ■ Lorenzo Droandi

Pandemie e Covid-19

- 3 ■ **Appropriatezza e priorità cliniche in tempo di pandemia**
S. Vernerio, A. Bonaldi, G. Mariotti
- 7 ■ **L'impatto del Lockdown sulla qualità dell'aria durante l'emergenza sanitaria da COVID-19**
A. Borgini
- 11 ■ **Vitamina D e COVID-19: il suo uso per prevenzione e cura**
M. Menichella

Prevenzione

- 14 ■ **La disassuefazione dal fumo come atto terapeutico nei pazienti oncologici. Intervento di educazione terapeutica**
P. Masullo, A. Masullo, C. Iadevaia

Approfondimenti specialistici

- 20 ■ **Tecniche di neuroimaging per lo studio di patologie neurodegenerative, quali l'Alzheimer, e della sindrome metabolica**
F. Pistollato
- 24 ■ **Tiroidite autoimmune, malattia ambientale?**
E. Rorai, C. Mazzon

Ambiente e salute

- 30 ■ **Microplastiche: un nuovo rischio per la salute umana?**
S. Bernasconi
- 33 ■ **Cesio radioattivo e aumento del cancro pancreatico**
S. Venturi

Opinioni scientifiche a confronto: la sperimentazione animale

- 40 ■ **"New approach methodologies" come strumenti innovativi nella medicina di precisione e nella ricerca biomedica**
G. Errico
- 44 ■ **Nuovi Approcci Metodologici focalizzati sull'uomo: una necessità ed un'opportunità per la ricerca italiana**
M. Cassotta

Lettere alla rivista

- 47 ■ **Selenio, zinco e rame: la loro carenza può facilitare le complicanze da covid-19?**
P. Ruffolo

IL CESALPINO

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

Aprile 2021

anno 21 - numero 52

Editore: Consiglio provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Presidente Ordine dei Medici Arezzo:
Lorenzo Droandi

Direttore responsabile: Roberto Romizi
Coordinatore Redazionale: Amedeo Bianchi

Comitato Redazionale:

Borghesi Simona, Falsini Giovanni, Felici Massimo, Linoli Giovanni, Martini Marco, Martini Nicoletta, Nassi Rossella, Parca Gino, Pavani Raffaella, Raspini Giovacchino, Sasdelli Mauro.

Comitato Scientifico e Revisori

Ambiente e salute: Bianchi Fabrizio, Di Ciaula Agostino, Gentilini Patrizia, Maurello Maria Teresa, Romagnoli Carlo, Sallesse Domenico, Tamino Gianni.

Appropriatezza in medicina: Bonaldi Antonio, Donzelli Alberto, Falsini Giovanni, Parca Gino, Vernerio Sandra.

Altri lavori scientifici: Borghesi Simona, Cucchini Alberto, Felici Massimo, Linoli Giovanni, Martini Marco, Martini Nicoletta, Nassi Rossella, Pavani Raffaella, Raspini Giovacchino, Sasdelli Mauro.

Segreteria redazionale e

progetto grafico

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

Aut. Trib. n°7 - 2001

del registro stampa n° 522/2001

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

Dopo il Coronavirus

LORENZO DROANDI

Presidente Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

La pandemia da coronavirus ci sta condizionando da oltre un anno, e la fornitura di dosi di vaccino sta diventando a mano a mano più cospicua, consentendo di prendere il giusto passo alla campagna vaccinale.

Si potrebbero muovere moltissime critiche alla organizzazione ed alla gestione di tutta la vicenda, a cominciare dal piano pandemico per arrivare al reclutamento di personale non medico per la somministrazione dei vaccini ed alla difficoltà di accesso alla piattaforma regionale. Criticare e accusare a ruota libera sarebbe abbastanza facile.

Invece, oggi voglio fare un esercizio tutt'affatto diverso, provando a ragionare su come sarà il mondo della sanità dopo il coronavirus. A mio avviso, infatti, il momento non è quello delle sterili polemiche, ma piuttosto quello per pensare e progettare il futuro. Per pensare come vorremmo che fosse la sanità futura, come evitare gli errori che sono stati fatti, come modificare e migliorare l'assistenza agli anziani, ai fragili, come riorganizzare gli ospedali e la territorialità, e mille altre cose ancora. E dobbiamo farlo tutti insieme, concorrendo ciascuno per la propria competenza, affinché il futuro del nostro Paese, il nostro futuro, sia davvero un tempo degno di essere vissuto e di essere lasciato a chi verrà dopo di noi. Tenendo presente che la trasformazione della sanità, se ci sarà, impatterà anche sulla ripresa economica di questo Paese passando attraverso importanti investimenti da ricercare nel recovery plan. Si parla già di ritorno alla normalità. Ammesso (e non ancora concesso, ma sicuramente auspicato) che sia vero, di quale normalità parliamo? Della normalità ante pandemia o, piuttosto, di una nuova normalità dopo la guerra globale contro il coronavirus?

Personalmente non credo che torneremo mai alla normalità che conoscevamo: c'è stato un conflitto, ancora non terminato, che ci ha cambiato la vita, che inciderà sui nostri comportamenti, le cui conseguenze vedremo per molti anni a venire. Lascio ai sociologi una disamina che non saprei fare. Ma alcune cose, da medici, dovremo pur dirle.

Da medici abbiamo il dovere di dire che gli ospedali dovranno essere molto diversi. A settori destinati alla attività routinaria (urgenze, chirurgie oncologiche e programmate, degenze, ecc.), dovranno affiancarsi padiglioni rapidamente convertibili in degenze COVID (o meglio, COVID-simili) senza per questo creare criticità alle attività routinarie stesse. Accanto a strutture adeguate e di nuova concezione, dunque, dovrà essere sviluppato un modello professionale altrettanto versatile e modulabile che consenta, in caso di necessità, di disporre di personale dedicato sufficiente senza privare sensibilmente i servizi e le degenze non emergenziali. Tali modelli, strutturale e professionale, dovranno entrambi tener conto della profonda differenza della durata di occupazione dei posti letto tra una degenza per acuti e quella per acuti COVID.

Soprattutto, dovranno tener conto che mai dovrà ripetersi l'abbandono subito in questi lunghi mesi da molti malati non-COVID. L'esperienza maturata sul campo ha dimostrato, al netto delle polemiche di parte, che è assolutamente irrinunciabile potenziare fortemente l'organizzazione sanitaria territoriale. Anche in questo caso, saranno necessari investimenti cospicui in strutture e personale, facendo attenzione a non perdere quelli che, a mio parere, sono i due pilastri irrinunciabili: la capillarità della rete territoriale ed il rapporto fiduciario tra medico e paziente. Su ed intorno a questi due capisaldi, dovranno essere sviluppati modelli multiprofessionali in grado di governare sempre e comunque l'inarrestabile ascesa della fragilità, ma anche di mettere rapidamente in campo adeguati team per la eventuale gestione domiciliare di situazioni COVID-simili. E poi si dovrà riflettere sul ruolo della sanità privata, che in questo anno ha dimostrato di poter essere un validissimo aiuto per il sistema pubblico. Per esempio, allora, perché non strutturare (se già non è stato fatto) un accordo di partnership da applicare in caso di necessità? Aggiungo che se è vero, come è vero, che il sistema sanitario era impreparato, altrettanto lo erano i cittadini. Quindi, altri tasselli di grande importanza sono l'informazione, che deve essere corretta, continua e capillare; e la formazione, nelle scuole di ogni ordine e grado e attraverso esercitazioni analoghe a quelle che vengono svolte, per esempio, per calamità naturali o incendi. Tutto quanto sopra non potrà però prescindere da alcune scelte che secondo me sono obbligate e che la politica dovrà necessariamente assumere. Una per tutte, quella di garantire a tutto il personale sanitario, sia ospedaliero che territoriale, la disponibilità immediata dei dispositivi di protezione individuale, la cui carenza è stata causa di tanti decessi, soprattutto tra i nostri Colleghi. Insomma, argomenti di discussione ce ne sono e investono vari settori. Ne ho accennati alcuni, ma solo per motivi di spazio. Non ho certamente dimenticato l'ECM, non ho dimenticato l'ammodernamento informatico, il collegamento informatico fra ospedale e territorio, la codificazione dei rapporti ospedale-territorio, e via dicendo. Concludo con l'auspicio che al dibattito che dovrà esserci sul recovery plan della sanità i decisori decidano di ascoltare anche coloro i quali lavorano sul campo e conoscono situazioni, necessità vere e sprechi altrettanto veri. Non voglio essere pessimista, ma lascio "ai posteri l'ardua sentenza".

Un abbraccio.

Appropriatezza e priorità cliniche in tempo di pandemia

Appropriateness and clinical priorities in times of pandemics

Riassunto

La pandemia da COVID-19, oltre al pesante fardello di malati e di morti dovuti all'infezione, determina anche un importante impatto indiretto sulla salute delle persone a causa della generale riduzione dei servizi e delle prestazioni sanitarie. Le conseguenze sugli esiti delle cure di questo fenomeno sono in fase di valutazione, ma stanno emergendo dati preoccupanti, specie in ambito cardiovascolare e oncologico. Inoltre, sono ovunque presenti lunghe liste d'attesa, conseguenti al grande numero di prestazioni ambulatoriali e di interventi di elezione che sono stati differiti.

Per far fronte a questa situazione è necessario intraprendere con urgenza le iniziative utili a limitare le prestazioni che la letteratura internazionale ha ripetutamente classificato di basso o nullo valore clinico, per riconvertire le risorse sanitarie verso interventi di provata efficacia da gestire secondo criteri di priorità clinica.

L'applicazione congiunta delle raccomandazioni di Choosing Wisely Italy e dei Raggruppamenti di Attesa Omogenea (RAO), due strumenti messi a punto in Italia con la collaborazione dei professionisti sanitari, può aiutare i clinici e gli amministratori a gestire le prestazioni sanitarie secondo criteri di appropriatezza e di rispetto delle priorità cliniche, nonché di equità di accesso alle cure, in un momento particolarmente difficile per i cittadini e per i pazienti del nostro Paese.

Parole chiave: Priorità clinica, Covid-19, Choosing Wisely

Abstract

The COVID-19 pandemic, in addition to the heavy burden among infected people, has an important indirect impact on people's health due to partially or completely disrupted health services. The conse-

quences of this phenomenon are being evaluated, but worrying outcomes data are emerging, especially for cardiovascular emergencies and cancer treatments. Moreover, rising waiting lists result from a large number of scheduled people that were deferred, and waiting times also are growing up.

In order to cope with this situation, initiatives to limit the interventions that international literature has considered of low-value or without clinical value are required and urgent, in order to convert health resources towards interventions of proven efficacy, which will have to be managed according to clinical priority criteria.

The joint application of Choosing Wisely Italy recommendations and clinical priority access criteria as Homogeneous Waiting Groups (HWGs), two tools developed in Italy with the involvement of health professionals, can help clinicians and administrators to manage health services according to appropriateness and clinical priority criteria, also promoting equitable access to health care, in a particularly difficult period for citizen and for the people's health of our country.

Keywords: Clinical priority, Covid-19, Choosing Wisely

■ L'impatto della pandemia sull'utilizzazione dei servizi sanitari

Dallo scorso mese di febbraio, quando sono stati segnalati i primi casi di infezione da Covid-19, l'intero sistema delle cure è stato oggetto di una straordinaria riconversione dei servizi che non ha precedenti nella storia del nostro Paese.

Fin dai primi momenti della pandemia, al fine di reperire personale, strutture e attrezzature per far fronte all'enorme ondata di pazienti affetti da Co-

SANDRA VERNERO*
ANTONIO BONALDI**
GIULIANO MARIOTTI°

*medico, presidente di Slow Medicine, coordinatrice di Choosing Wisely Italy. Aosta
**medico, past president di Slow medicine. Bergamo
°medico, direttore UOC Servizio specialistica ambulatoriale, APSS. Trento

Per corrispondenza:
s.vernero@slowmedicine.it

vid, molti servizi sanitari sono stati tempestivamente ridimensionati, sospesi o completamente riorganizzati. Nello stesso tempo, per il timore di contrarre l'infezione recandosi in ospedale o per le restrizioni della mobilità individuale, tantissime persone hanno sospeso o ritardato l'accesso alle cure di cui avevano bisogno. Tutto ciò ha comportato una forte riduzione delle prestazioni sanitarie con conseguenze sulla salute della popolazione che si stanno rivelando sempre più gravi.

In merito all'utilizzazione dei servizi sanitari in tema di pandemia da Covid-19, l'Institute for Evidence-Based Healthcare (Bond University, Australia) ha recentemente pubblicato una revisione sistematica degli studi intrapresi in ambito internazionale per valutare la tipologia e l'estensione delle variazioni di utilizzo dei servizi sanitari in corso di epidemia e durante un analogo periodo pre-pandemico¹. La revisione ha considerato i dati relativi a 81 studi provenienti da 20 Paesi tra cui l'Italia, per un totale di quasi 20 milioni di prestazioni, e ha messo in luce una riduzione complessiva del 37% delle prestazioni, più alta per le visite ambulatoriali (42%) e inferiore per i ricoveri (28%), la diagnostica (31%) e i trattamenti terapeutici (30%). Per quanto riguarda il grado di severità, molti studi hanno riportato maggiori riduzioni delle prestazioni tra i pazienti con patologie più leggere o meno severe.

Per quanto riguarda l'Italia, sette regioni (Piemonte, Lombardia, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Puglia e Sicilia) hanno avviato un sistema di rilevazione di alcuni indicatori relativi agli accessi in Pronto Soccorso e alle dimissioni ospedaliere, basato sui sistemi informativi regionali². I dati hanno evidenziato una consistente riduzione complessiva degli accessi al Pronto Soccorso, soprattutto per quanto riguarda i codici bianchi e verdi. L'incremento dei codici rossi, ove presente, è invece attribuibile ai casi di infezione da Covid-19, mentre gli accessi per sindrome coronarica acuta si sono ridotti di oltre il 40%. I ricoveri ospedalieri sono diminuiti ovunque, in particolare quelli per patologie ischemiche di cuore, per malattie cerebrovascolari e per l'esecuzione di interventi di chirurgia elettiva, la cui riduzione si è spinta fino all'80%.

■ Le conseguenze della riduzione dei servizi sulla salute

Le conseguenze sugli esiti delle cure e sulla mortalità attribuibili alla riduzione nell'accesso ai servizi sanitari e ai ritardi con cui si cominciano le cure non è un fenomeno facilmente quantificabile a causa delle numerose variabili implicate nella sua valutazione. In questi giorni, comunque, esso sta destando un crescente interesse da parte dei ricercatori. Giungono, infatti, sempre più numerose le segnalazioni dei disagi, delle sofferenze e degli eventi avversi attribuibili ai ritardi, agli ostacoli e ai differimenti di prestazioni essenziali, come per esempio: i servizi per le vaccinazioni, gli screening oncologici, i servizi di salute mentale, gli interventi di chirurgia elettiva come la protesi d'anca o la cataratta.

Particolarmente critici inoltre sono considerati l'ambito cardiovascolare e quello oncologico.

Per quanto riguarda le malattie cardiovascolari, per esempio, è stata registrata una riduzione del 42% degli accessi in Pronto Soccorso per gli infarti più lievi e del 23% per le forme più gravi³. Mentre, un altro studio ha rilevato un eccesso di mortalità del 35% per eventi cardiovascolari acuti avvenuti al proprio domicilio⁴. "Per quanto riguarda le malattie cardiovascolari, la Società Italiana di Cardiologia (SIC), a seguito di uno studio nazionale condotto in 54 ospedali, riferisce che durante il periodo pandemico si è registrata una riduzione dei ricoveri per infarto del miocardio pari al 48,4%. La riduzione ha riguardato soprattutto gli infarti meno gravi (65,4%) rispetto a quelli più gravi (26,5%) per i quali la mortalità è passata dal 4,1 al 13,7%⁵. Si è registrato inoltre un aumento consistente del tempo trascorso tra l'insorgenza dei sintomi e l'intervento di rivascolarizzazione". Dati allarmanti che dimostrano come le difficoltà di accedere in ospedale tendano a far sottovalutare i primi sintomi di un'ischemia con pericolose ripercussioni sulla mortalità.

In campo oncologico, una recente revisione sistematica ha cercato di valutare gli effetti sugli esiti delle cure conseguenti all'allungamento dei tempi di attesa necessari per accedere alle cure. A questo fine sono stati presi in considerazione 34 studi, relativi a pazienti di tutte le età affetti da sette tipi diversi di cancro. Tenendo conto dei principali fattori prognostici, gli autori hanno calcolato che per ogni quattro settimane di tempo intercorso tra la diagnosi e la cura, si verificava un aumento della mortalità generale pari al 6-8% per gli interventi chirurgici, 9-23% per la radioterapia e 1-28% per la chemioterapia⁶.

Altri studi, infine, hanno messo in luce che la riduzione dei servizi sanitari si accompagna ad un aumento delle disuguaglianze di salute tra ricchi e poveri, dato che le conseguenze peggiori dovute alla contrazione dei servizi gravano inevitabilmente sulle fasce di popolazione più svantaggiate. I malati di mente, le persone in stato di indigenza e gli immigrati sono infatti le persone più vulnerabili alle malattie e alle loro conseguenze. Evidentemente, venendo meno l'assistenza pubblica proprio nel momento di maggior bisogno, tali soggetti risultano i più penalizzati anche perché non hanno alcuna possibilità di accedere a servizi alternativi, men che meno a quelli garantiti dalla sanità privata^{7,8}.

Va ricordato, però, che non tutti gli effetti della diminuzione delle prestazioni hanno una valenza negativa per la salute. È stato ampiamente dimostrato, infatti, che l'intero ambito della medicina è pervaso da prestazioni inutili o eseguite in modo non appropriato e vi sono prove consistenti che da un eccesso di prestazioni sanitarie possano conseguire gravi effetti dannosi per la salute⁹.

Chiaramente il modo per porre rimedio e questo fenomeno non è certo quello di procedere ad una riduzione generalizzata e incontrollata delle prestazioni sanitarie come sta avvenendo in questi giorni. Tuttavia, questa crisi può rappresentare un'ottima occasione per stabi-

lire le priorità cliniche verso le quali orientare le risorse e per eliminare o quantomeno ridurre il numero di esami e trattamenti non necessari e ad elevato rischio di inappropriata che costituiscono tuttora una quota rilevante della pratica medica corrente.

■ Le azioni da adottare

Il sovrautilizzo di esami e di trattamenti sanitari è stato ben descritto da molti documenti, tra i quali ricordiamo il lavoro di Donald Berwick¹⁰ e il rapporto dell'OCSE (Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico)¹¹, da cui emerge che almeno il 20% delle spese sanitarie sono sperperate e che i costi attribuiti alle prestazioni non necessarie (test diagnostici, procedure mediche e chirurgiche, farmaci) costituiscono una delle principali fonti di spreco.

Ridurre il sovra utilizzo di prestazioni non è certo un problema nuovo per chi si occupa di sanità e nemmeno un compito facile da realizzare tenuto conto dei molteplici fattori che lo alimentano, tuttavia l'attuale periodo di crisi che vede moltissime persone costrette a procrastinare interventi sanitari essenziali potrebbe rappresentare l'occasione ideale per prenderne consapevolezza e per cercare di orientare le risorse sanitarie (personale, strutture, attrezzature) verso interventi di riconosciuta efficacia.

Va inoltre tenuto conto del fatto che in era COVID le conseguenze di esami e trattamenti non necessari non sono limitate al paziente ma si ripercuotono anche sugli operatori sanitari: medici, infermieri, tecnici di radiologia e di laboratorio, OSS, portantini, tutti esposti al rischio di infezione¹².

Parimenti, date le lunghe liste d'attesa conseguenti al grande numero di prestazioni ambulatoriali e di interventi di elezione che sono stati differiti nel corso della pandemia, appare opportuno in questo momento utilizzare criteri di priorità clinica per regolarne i tempi di effettuazione.

A questi fini può essere utile richiamare l'attenzione su alcuni progetti già in essere, perché da essi si possono facilmente desumere alcuni suggerimenti capaci di guidare gli amministratori e i professionisti verso la tempestiva adozione di qualche concreta iniziativa.

Choosing Wisely: si tratta di una delle principali iniziative promosse in ambito internazionale per migliorare l'appropriatezza delle cure. È stata lanciata negli USA nel 2010 e ora è diffusa in 25 Paesi. Choosing Wisely Italy, è coordinato in Italia da Slow Medicine. Al progetto hanno aderito 48 Società scientifiche nazionali che hanno individuato 260 pratiche mediche e chirurgiche comunemente impiegate nella pratica clinica ma molto spesso prescritte in modo inappropriato. Tra esse ricordiamo gli esami preoperatori, la risonanza magnetica del ginocchio, l'endoscopia digestiva, gli esami diagnostici per il mal di schiena, ecc.¹³.

Choosing Wisely Canada: ha definito raccomandazioni su quasi 400 pratiche sanitarie di scarso valore clinico;

in occasione della pandemia, per affrontare il problema della scarsità di risorse, un gruppo di esperti ha fornito alcune idee di immediata applicazione: semplificare il percorso perioperatorio, ridurre le richieste inappropriate dei test di laboratorio e di diagnostica per immagine, ridurre le misure di sostegno di fine vita eccessivamente aggressive, rivedere le modalità di utilizzo del sangue e degli emoderivati¹⁴.

Evidence-Based Interventions - Engagement document: l'Accademy of Royal Colleges ha recentemente individuato 31 pratiche mediche e chirurgiche di cui spesso si abusa, che dovrebbero essere impiegate solo nel rispetto di specifici criteri clinici, dettagliatamente descritti nel documento. Tali pratiche includono: la chirurgia per l'ernia inguinale, la sinusite, le adenoidi e la calcolosi della cistifellea, l'endoscopia digestiva, i test diagnostici per il mal di schiena o per il dolore alle ginocchia, gli esami preoperatori, il PSA, ecc.¹⁵.

Raggruppamenti di Attesa Omogenea (RAO): si tratta di uno strumento per il governo delle liste di attesa che permette di attribuire tempi di attesa differenziati (previsti dal campo priorità della ricetta del SSN) ad oltre 100 prestazioni specialistiche ambulatoriali, avvalendosi di criteri di priorità clinica espliciti e condivisi tra specialisti e medici di famiglia. Il metodo nasce alla fine degli anni '90 con l'idea di favorire il dialogo fra medici prescrittori e medici specialisti¹⁶, si è poi spontaneamente diffuso in diverse aziende sanitarie¹⁷ ed è stato recentemente citato fra gli strumenti per la valutazione della performance delle cure primarie da un panel di esperti dell'UE¹⁸.

Negli ultimi anni, grazie all'intervento di Agenas, con il coinvolgimento di circa 90 società scientifiche, Istituto Superiore di Sanità, Ministero della Salute e Cittadinanzattiva, il metodo RAO si è consolidato, ed è stato inserito nel Piano Nazionale per il Governo delle Liste di Attesa, approvato dalla Conferenza Stato-Regioni nel febbraio 2019¹⁹.

L'applicazione congiunta delle **raccomandazioni di Choosing Wisely Italy** e dei **Raggruppamenti di Attesa Omogenea (RAO)** tramite l'alleanza fra medici delle cure primarie e medici specialisti e in accordo con pazienti e cittadini può aiutare i clinici e gli amministratori a gestire le cure secondo criteri di appropriatezza e di rispetto delle priorità cliniche.

■ Conclusioni

Come abbiamo visto, la drastica riduzione delle prestazioni sanitarie correnti conseguente alla pandemia da Covid-19 sta mettendo a rischio la salute di moltissime persone. In un periodo di crisi del sistema delle cure come quello che stiamo vivendo, non è più tollerabile che il servizio pubblico (ma anche quello privato) continui a sprecare risorse effettuando prestazioni non necessarie e perfino dannose, mentre molte persone soffrono e rischiano di morire per non poter accedere alle prestazioni efficaci di cui hanno davvero bisogno.

Amministratori e professionisti sanitari devono ricono-

scere la gravità della situazione che stiamo vivendo e prendere atto che in assenza di interventi correttivi sta venendo meno la capacità del Servizio sanitario di garantire cure efficaci e sicure per tutti.

Per far fronte a questa situazione è necessario intraprendere con urgenza le iniziative utili a riconvertire le risorse sanitarie verso interventi di riconosciuta efficacia, azzerando o comunque limitando le prestazioni che la letteratura internazionale ha ripetutamente classificato di basso o nullo valore clinico, e attribuendo la priorità a quelle necessarie e non procrastinabili. Anche i cittadini devono prendere parte a queste decisioni, affinché non rinuncino alle cure di cui hanno bisogno ma nello stesso tempo siano adeguatamente informati dei rischi associati alle cure non necessarie.

A questo proposito raccomandazioni, idee, indicazioni e proposte per facilitare il compito di migliorare la qualità e la sicurezza delle cure non mancano, attendono solo di essere prese in considerazione e finalmente trasformate in azioni, attraverso il contributo di coloro che hanno a cuore la salute per tutti.

Ora è giunto il tempo di agire.

Bibliografia

1. Moynihan R, Sanders S, Michaleff ZA, et al. Impact of COVID-19 pandemic on utilisation of healthcare services: a systematic review. *BMJ Open* 2021;11:e045343.
2. Gruppo di lavoro "Mimico-19": Monitoraggio dell'impatto indiretto di Covid-19 su altri percorsi assistenziali. *E&P*, Preprint 2020.
3. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet* 2020; 396:381-89.
4. Wu J et al: Place and causes of acute cardiovascular mortality during the COVID-19 pandemic. *Heart* doi:10.1136/heartjnl-2020-317912.
5. Salvatore De Rosa et al: Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *European Heart Journal* (2020) 0, 1–2088.
6. Hanna TP, King WD, Thibodeau S, et al: Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;371:m4087.
7. Marra M, Costa G: Unhealth Inequalities Impact Assessment (HIIA) della pandemia di COVID-19 e delle politiche di distanziamento sociale. *E&P* preprint 2000.
8. M. Aragona et al: Negative impacts of COVID-19 lockdown on mental health service access and follow-up adherence for immigrants and individuals in socio-economic difficulties. *Public Health* 186 (2020) 52-56. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.06.055>.
9. Morgan DJ, et al: 2019 update on medical overuse: a review. *JAMA Intern Med* 2019;179:1568-74.
10. Berwick DM, Hackbarth AD: Eliminating waste in US health care. *JAMA* 2012;307:1513-6. doi: 10.1001/jama.2012.362 pmid: 22419800.
11. OECD. Tackling wasteful spending on health. 2017. doi: 10.1787/9789264266414-en.
12. Cho H. G. et al: Choosing Wisely in the COVID-19 Era: Preventing Harm to Healthcare Workers. *Journal of Hospital Medicine* 2020; 15: 360-362.
13. Choosing Wisely Italy: <https://choosingwiselyitaly.org>
14. Choosing Wisely Canada. Not Necessary: Policy Ideas for Limiting Low-Value Care in Canada. Toronto, ON: 2020.
15. Academy of Medical Royal Colleges: Evidence Based Intervention. 13 July 2020.
16. Mariotti G: Tempi d'attesa e priorità in sanità. Milano - Franco Angeli, 1999.
17. Fattore G, Mariotti G, Rebba V: Review of waiting times policies, Country case studies: Chapter 9. Italy, in Siciliani L, Borowitz M and Moran V (eds.), *Waiting Times Policies in the Health Sector: What Works?* OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, 2013. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264179080-en>.
18. European Union, Expert Panel on effective ways of investing in Health (EXPH): Opinion on Tools and Methodologies for Assessing the Performance of Primary Care, 18 December 2017. <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/8dc37e69-0af3-11e8-966a-01aa75ed71a1/language-en>.
19. Ministero della Salute: Piano Nazionale di Governo delle Liste di attesa 2019-2021. Febbraio 2019. http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2824.

L'impatto del Lockdown sulla qualità dell'aria durante l'emergenza sanitaria da COVID-19

The impact of the Lockdown on air quality during the COVID-19 health emergency

Riassunto

Entrati in un'emergenza sanitaria senza precedenti, in un ambito nuovo per quanto concerne i provvedimenti presi per limitare la diffusione del SARS-Cov-2 (lockdown, distanziamento sociale, smart-working, didattica a distanza (DAD), in questo articolo si è voluto affrontare un altro aspetto importante del lockdown, cioè il suo impatto sulla qualità dell'aria nelle città più urbanizzate attraverso il risultato di diverse ricerche scientifiche che hanno valutato e confrontato come siano cambiate le concentrazioni dei principali contaminanti atmosferici, tra cui il particolato atmosferico fine (PM_{2.5}), il black carbon, gli ossidi di azoto (NO_x), gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) ed altri contaminanti emessi da diversi fonti durante il lockdown del 2020 ed i periodi pre-lockdown.

Principalmente da queste ricerche scientifiche è emerso che durante il lockdown c'è stata una forte riduzione delle concentrazioni dei principali contaminanti atmosferici provenienti da fonte auto veicolare in diverse città urbane tra cui Milano come ad esempio il biossido di azoto (NO₂) ed un leggero aumento invernale dei contaminanti provenienti dalla combustione da biomassa, dovuto al confinamento legato all'emergenza sanitaria.

Alla luce di questi risultati il periodo del lockdown dovuto al COVID-19 ci dimostra ancora di più quanto nelle città più urbanizzate possa influire il traffico auto veicolare sulla qualità dell'aria, e quanto sia importante e necessario intervenire sulla riduzione delle emissioni degli autoveicoli, limitando fortemente anche il numero delle auto circolanti all'interno delle città più urbanizzate sviluppando politiche incentrate maggiormente sullo sviluppo della mobilità sostenibile.

Parole chiave: qualità dell'aria, lockdown, particolato atmosferico, SARS-Cov-2

Abstract

Entered an unprecedented health emergency, in a new context regarding the measures taken to limit the spread of SARS-Cov-2 (lockdown, social distancing, smart-working, distance learning (DAD), in this article we wanted to address another important aspect of the lockdown, namely its impact on air quality in the most urbanized cities through the result of various scientific researches that have evaluated and compared how the concentrations of the main atmospheric contaminants have changed, including fine atmospheric particulate (PM_{2.5}), black carbon, nitrogen oxides (NO_x), polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and other contaminants emitted from various sources during the 2020 lockdown and pre-lockdown periods.

Mainly from these scientific researches it emerged that during the lockdown there was a strong reduction in the concentrations of the main atmospheric contaminants from automotive sources in various urban cities including Milan such as nitrogen dioxide (NO₂) and a slight winter increase of contaminants from biomass combustion, due to confinement linked to the health emergency.

In light of these results, the period of the lockdown due to COVID-19 shows us even more how much car traffic can affect air quality in the most urbanized cities, and how important and necessary it is to intervene on the reduction of vehicle emissions, also strongly limiting the number of cars circulating within the more urbanized cities by developing policies focused more on the development of sustainable mobility.

Keywords: air quality, lockdown, particulate matter, SARS-Cov-2

ALESSANDRO BORGINI

Ricercatore biologo sanitario presso la struttura di Epidemiologia Ambientale della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

Per corrispondenza:
aborgini@gmail.com

■ Introduzione

La recente epidemia del nuovo Coronavirus (COVID-19), causata dalla sindrome respiratoria acuta grave Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), è stata dichiarata come un'emergenza sanitaria mondiale (pandemia), che si è diffusa in diverse parti del globo¹⁻⁴. Oltre alla trasmissione tramite macro-droplets (> 5 µm) e fomit⁵⁻⁷ le caratteristiche patogene e contagiose di SARS-CoV-2 insieme al suo tempo di permanenza relativamente alto nell'atmosfera (con una durata di 1-3 h in aerosol⁸) può facilitare un'infezione asintomatica (nella maggior parte dei casi), lo sviluppo di manifestazioni d'organo e sistemiche che possono associarsi a quelle di tipo respiratorio, sino ad arrivare, nei casi più gravi, al decesso^{3,9}.

Il ritmo senza precedenti della trasmissione di COVID-19 dalla Cina all'Europa, agli Stati Uniti d'America e ad altre parti del mondo ha portato a più di 2.776.175 morti a livello globale al 29 marzo 2021 (OMS, 2021).

Nel tentativo di frenare la rapida diffusione del SARS-CoV-2, i governi hanno adottato varie strategie di prevenzione e controllo come il distanziamento sociale, la chiusura di attività commerciali ed il lockdown¹⁰.

■ Strategia del lockdown e la qualità dell'aria nelle città urbane

Diversi recenti studi scientifici hanno valutato e confrontato la qualità dell'aria nelle città più urbanizzate, prima, durante e dopo il primo lockdown del 2020 ed hanno riportato miglioramenti della qualità dell'aria urbana durante il periodo del lockdown, principalmente attribuibile alla significativa diminuzione delle emissioni dei contaminanti atmosferici derivanti dal traffico auto veicolare ed in parte dalle emissioni industriali¹¹⁻¹³. Tra i diversi contaminanti atmosferici, è di grande importanza l'esposizione al particolato atmosferico fine (PM_{2.5}) con un diametro aerodinamico inferiore < 2,5 µm, per le sue caratteristiche chimico-fisiche, tossicologiche e cancerogene¹⁴ (IARC 2013) ed i suoi effetti sulla salute dei cittadini come le malattie respiratorie e cardiovascolari^{15,16}.

Studi recenti hanno riportato una significativa riduzione del PM_{2.5} e dei livelli di inquinanti gassosi come il monossido di carbonio (CO), gli ossidi di azoto (NO_x) ed il benzene (C₆H₆) durante il periodo del lockdown per il COVID-19 nelle città maggiormente urbanizzate ed inquinate come New York, Milano e Pechino, a causa del drastico declino nelle emissioni antropiche^{1,10,17-19}.

Ad esempio, le ricerche condotte da Chauhan e Singh (2020) hanno osservato riduzioni significative delle concentrazioni ambientali del particolato atmosferico fine (PM_{2.5}) a New York, Pechino e Delhi (di quasi il 32%, 50% e 35%, rispettivamente), durante il periodo COVID-19 dell'anno 2020 rispetto allo stesso arco di tempo del 2019.

In un altro studio scientifico, Collivignarelli et al. (2020) ha riportato rispettivamente riduzioni del ~ 47% e ~ 71% delle concentrazioni di massa del PM_{2.5} e del black carbon (BC) nell'area di Milano durante il periodo di

lockdown (cioè dal 23 marzo 2020 al 5 aprile 2020) rispetto alle condizioni normali (ad esempio, dal 7 al 20 febbraio 2020) valutando il confronto delle concentrazioni di particolato fine rilevate dalle stazioni di rilevamento dell'Arpa di Milano.

In contrasto con le riduzioni globali dei livelli di PM_{2.5} alcuni studi hanno riportato invariati aumenti delle concentrazioni di PM_{2.5} nell'ambiente durante il lockdown^{2,20,21} da COVID-19.

Ad esempio, nelle ricerche di Le et al. (2020) hanno attribuito la maggiore concentrazione di PM_{2.5} in Cina settentrionale durante il periodo COVID-19 grazie all'impatto di fattori meteorologici (umidità relativa particolarmente elevata) sulla formazione del particolato secondario.

Inoltre, è stato documentato che la diminuzione delle emissioni del traffico nella Cina orientale non può compensare il grave inquinamento da foschia a causa dei livelli elevati di ossidanti atmosferici e a sua volta, del più alto tasso di formazione di particolato secondario^{20,21}.

Alcuni ricercatori hanno recentemente ipotizzato una probabile associazione tra l'aumento dei tassi di mortalità correlato al Sars-Cov-2 e ad una elevata concentrazione dei contaminanti atmosferici in diverse aree (ad esempio, Cina ed Italia)^{18,22}.

Le ricerche scientifiche condotte da Conticini et al. (2020) e Wu et al. (2020) hanno postulato che l'esposizione a lungo termine al PM_{2.5} provoca la vulnerabilità degli individui ai patogeni infettivi come il SARS-CoV-2, questa ipotesi plausibile, richiede comunque ulteriori indagini e ricerche scientifiche future^{3,23}.

Inoltre alcune ricerche condotte in India durante il lockdown in 4 grandi città come Delhi, Bangalore, Hyderabad e Calcutta hanno visto come le implicazioni di una qualità dell'aria più pulita in questo periodo limitato, calcolando gli indici ambientali come il potenziale fotochimico di creazione di ozono (POCP), il potenziale di acidificazione (AP) ed il potenziale di eutrofizzazione (EP) assieme ad alcuni indicatori di salute, come il rischio di cancro, l'indice di salute cronica (CHI) e l'indice di salute acuta (AHI) hanno dimostrato una significativa diminuzione del rischio ambientale e sanitario durante il blocco a causa di un corrispondente decremento dell'inquinamento atmosferico. È stato riscontrato che la diminuzione del particolato atmosferico gioca un ruolo fondamentale nell'alterazione dei rischi di interesse mediati dall'inquinamento atmosferico. La riduzione massima degli indici di rischio per la salute è stata del 41%, 31%, 17%, 19% per Delhi, Bangalore, Hyderabad e Calcutta nel 2020 rispetto al 2019.

■ Inquinamento atmosferico durante il lockdown nella Pianura Padana

La Pianura Padana, situata nella regione Lombardia del nord Italia, soffre da decenni di persistenti problemi di inquinamento atmosferico²³. Precedenti studi scientifici hanno identificato che dalle emissioni veicolari, indu-

striali e dalla combustione di biomassa domestica si formano aerosol organici secondari (SOA) e anche aerosol inorganici secondari (SIA) come principali sorgenti di particolato atmosferico fine PM_{2.5} ambientale nella regione della Pianura Padana²⁴ che, unite alle particolari condizioni topografiche e meteorologiche (condizioni favorevoli ad un ristagno ed accumulo degli inquinanti e formazione di nebbia soprattutto durante l'autunno e l'inverno), hanno portato al deterioramento della qualità dell'aria nella zona.

Le alte montagne delle Alpi occidentali e centro-orientali insieme alle condizioni atmosferiche stagnanti invernali limitano la dispersione orizzontale e verticale degli inquinanti atmosferici emessi a valle^{22,24}.

Oltre ai gravi episodi di inquinamento atmosferico nella regione Lombardia^{22,25} durante il primo lockdown quest'area è stata l'epicentro della pandemia COVID-19 in Europa, con tassi ineguagliati di casi infettati e di mortalità confermando l'eterogeneità nella diffusione geografica dell'epidemia, che risulta molto elevata nelle regioni del Nord e molto contenuta nelle Regioni del Centro-Sud e nelle Isole, considerando i casi e i decessi Covid-19, il 75% dei casi segnalati e l'82% dei decessi si trovano nelle province prettamente del nord definite a diffusione "alta", il 17% dei casi e il 13% dei morti in quelle a diffusione "media" e rispettivamente l'8% e il 5% nelle province a diffusione "bassa" (ISTAT - ISS; primo quadrimestre 2020).

Sebbene in quest'area ci siano state le rigide politiche del lockdown che hanno portato ad una riduzione sensibile del traffico auto veicolare riducendo di conseguenza le concentrazioni ambientali del PM_{2.5}, rispetto al periodo pre-pandemia¹⁰, il contributo delle emissioni domestiche di combustione di biomassa del particolato atmosferico PM_{2.5} totale nel periodo invernale sono aumentate a causa delle strategie del lockdown e dell'aumento considerevole dell'utilizzo dello smart-working con un aumento delle persone confinate nelle proprie abitazioni²⁶. Precedenti ricerche hanno documentato l'ampio utilizzo della combustione di biomasse domestiche (per il riscaldamento residenziale) come una delle principali fonti di inquinamento dopo il traffico auto veicolare, aumentando la concentrazione di massa di PM_{2.5} durante i periodi più freddi dell'anno²⁷ che il suo potenziale ossidativo²⁸.

■ Cambiamenti della composizione chimica del PM_{2.5} di Milano durante il lockdown

Ad oggi, per quanto ne sappiamo, solo un recentissimo studio ha fornito informazioni sui cambiamenti della composizione chimica o della tossicità del PM_{2.5} risultante dalle restrizioni del lockdown adottate durante il periodo COVID-19²⁹.

La ricerca condotta da Altuwayjiri et al. (2021) ha voluto caratterizzare la qualità dell'aria prima e durante le restrizioni del lockdown (parziale e totale) a Milano nella zona centrale ed in un'area periferica sub-urbana di Milano, raccogliendo su filtri specifici il black carbon

dal particolato atmosferico fine (PM_{2.5}) da aprile fino a giugno 2020, mettendo a confronto analoghi campionamenti effettuati su appositi filtri durante l'anno 2019.

Sono state effettuate analisi chimiche sui filtri per valutare il black carbon (la parte carboniosa più tossica e nociva del particolato atmosferico fine) assieme al biossido di azoto (NO₂), gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA), il benzene (C₆H₆), noti inquinanti gassosi provenienti principalmente dalle emissioni del traffico ed il levoglucosano (noto tracciante della combustione della legna).

In questa ricerca scientifica, si è visto che gli inquinanti provenienti dal traffico auto veicolare, come il biossido di azoto, il benzene, gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA), ed i metalli pesanti e terrigeni presenti²³ sul particolato da risospensione (quali Fe, Mn, Cu, Cr e Ti) hanno subito una riduzione significativa della loro concentrazione durante l'intero periodo del lockdown rispetto alle concentrazioni rilevate degli stessi contaminanti nel 2019, principalmente a causa del relativo calo del traffico stradale indotto a causa dei provvedimenti del lockdown parziale e totale del 2020.

Solo la parte carboniosa del black carbon presente nel PM_{2.5} proveniente dalla combustione di biomassa^{29,30} nello stesso periodo di confronto del lockdown e dell'anno 2019 in questo caso ha avuto un incremento dovuto al riscaldamento residenziale aumentato durante le politiche del lockdown (stare a casa durante il lockdown ha evidentemente aumentato l'utilizzo degli impianti a biomassa durante il periodo invernale del 2020).

Infine, ma molto rilevante, la riduzione del traffico stradale durante il periodo del lockdown ha portato a un calo di circa il 25% del potenziale ossidativo del PM_{2.5}, indice di tossicità per la salute umana, rispetto al periodo successivo al lockdown, nonché allo stesso periodo del 2019²⁹.

■ Conclusione

Sulla base di tutte queste ricerche scientifiche attuali sulla qualità dell'aria durante il periodo del lockdown è emerso che nella città altamente urbanizzate c'è stata una forte riduzione delle concentrazioni degli ossidi di azoto (NO_x) del biossido di azoto (NO₂) degli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e del benzene (C₆H₆) tutti contaminanti provenienti prevalentemente da fonte emissiva auto veicolare a motori diesel e benzina. Per quanto riguarda invece il particolato atmosferico fine (PM_{2.5}) nella macroarea di Milano, diversi studi hanno rilevato un calo delle concentrazioni durante il lockdown soprattutto la componente chimica del PM_{2.5} legata alle emissioni del traffico auto veicolare, mentre il recentissimo studio di Altuwayjiri et al. 2021 non ha evidenziato un calo in massa della concentrazione del PM_{2.5} tra il periodo del lockdown del 2020 confrontato con tutto il periodo del 2019 per un aumento del black carbon e del tracciante levoglucosano derivanti dalla combustione di biomassa da impianti domestici^{29,30}.

durante il periodo invernale del lockdown dovuto alle politiche di passare molto più tempo confinati nelle proprie abitazioni.

Alla luce di questi risultati è sicuramente importante il monitoraggio ambientale dei contaminanti atmosferici e la valutazione delle proprietà chimico-fisiche del particolato atmosferico fine (PM_{2.5}) e del black-carbon assieme alle caratteristiche tossicologiche soprattutto durante il periodo del lockdown dovuto al COVID-19 perché ha portato ancora più in evidenza quanto nelle città più urbanizzate possa influire l'impatto della riduzione del traffico auto veicolare sulla qualità dell'aria e questi risultati possono servire ai decisori politici delle nostre città per intervenire maggiormente sulla riduzione del traffico auto veicolare cittadino e sulla riduzione drastica delle fonti fossili più impattanti per la salute dei cittadini implementando con criterio la mobilità sostenibile ed il verde urbano.

Bibliografia

- Jain S, Sharma T, 2020. Social and travel lockdown impact considering coronavirus disease (COVID-19) on air quality in megacities of India: present benefits, future challenges and way forward. *Aerosol Air Qual. Res.* 1222–1236.
- Le T, Wang Y, Liu L, et al. 2020. Unexpected air pollution with marked emission reductions during the COVID-19 outbreak in China. *Science* (80-) 7431, eabb7431. <https://doi.org/10.1126/science.abb7431>.
- Wu X, Nethery, RC, Sabath, MB, et al. 2020. Exposure to Air Pollution and COVID-19 Mortality in the United States: A Nationwide Cross-sectional Study. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.
- Zangari, S, Hill, DT, Charette, AT, Mirowsky, JE, 2020. Air quality changes in New York City during the COVID-19 pandemic. *Sci. Total Environ.* <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104743>.
- Allen, JG, Marr, LC, 2020. Recognizing and controlling airborne transmission of SARS-CoV-2 in indoor environments. *Indoor Air* 30, 557–558. <https://doi.org/10.1111/ina.12697>.
- Chia, PY, Coleman, KK, Tan, YK, et al. 2020. Detection of Air and Surface Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Hospital Rooms of Infected Patients. *medRxiv*. vol. 125 pp. 1–18.
- Ong, SWX, Tan, YK, Chia, PY, et al. 2020. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 323, 1610–1612. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3227>.
- van Doremalen, N, Bushmaker, T, Morris, DH, et al. 2020. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 0–3.
- Yang, X, Yu, Y, Xu, J, et al. 2020. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 8, 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Collivignarelli, MC, Abbà, A, Bertanza, G, et al. 2020. Lockdown for CoViD-2019 in Milan: what are the effects on air quality? *Sci. Total Environ.* 732, 139280. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139280>
- Bao, R, Zhang, A, 2020. Does lockdown reduce air pollution? Evidence from 44 cities in northern China. *Sci. Total Environ.* 731, 139052. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139052>
- Raffaelli, K, Deserti, M, Stortini, M, et al. 2020. Improving air quality in the Po Valley, Italy: some results by the LIFE-IP-PREPAIR project. *Atmosphere (Basel)* 11, 429. <https://doi.org/10.3390/atmos11040429>
- Tobias, A, Carnerero, C, Reche, C, et al. 2020. Changes in air quality during the lockdown in Barcelona (Spain) one month into the SARS-CoV-2 epidemic. *Sci. Total Environ.* 726, 138540. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138540>
- IARC 2013. *Outdoor Air Pollution. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 109.*
- Brook, RD, Rajagopalan, S, Pope, CA, et al 2010. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 121, 2331–2378. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181d8bece1>.
- Gauderman, WJ, Gilliland, GF, Vora, H, et al. 2002. Association between air pollution and lung function growth in Southern California children: results from a second cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166, 76–84. <https://doi.org/10.1164/rccm.2111021>.
- Chauhan, A, Singh, RP, 2020. Decline in PM_{2.5} concentrations over major cities around the world associated with COVID-19. *Environ. Res.* 187, 109634. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109634>.
- Dutheil, F, Baker, JS, Navel, V, 2020. COVID-19 as a factor influencing air pollution? *Environ. Pollut.* <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114466>.
- Xu, K, Cui, K, Young, L, et al. 2020. Air quality index, indicator air pollutants and impact of COVID-19 event on the air quality near central China. *Aerosol Air Qual. Res.* 1204–1221.
- Huang, X, Ding, A, Gao, J, et al. 2020. Enhanced secondary pollution offset reduction of primary emissions during COVID-19 lockdown in China. *Natl. Sci. Rev.* <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa137>.
- Ly, Z, Wang, X, Deng, F, et al. 2020. Significant Reduced Traffic in Beijing Failed to Relieve Haze Pollution During the COVID-19 Lockdown: Implications for Haze Mitigation. *arXiv Prepr. arXiv:2006.07297*.
- Frontera, A, Martin, C, Vlachos, K, et al. 2020. Regional air pollution persistence links to COVID-19 infection zoning. *J. Inf. Secur.* <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.045>.
- Conticini, E., Frediani, B., Caro, D., 2020. Can atmospheric pollution be considered a cofactor in extremely high level of SARS-CoV-2 lethality in Northern Italy? *Environ. Pollut.* 261. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114465>
- Decesari, S, Sowlat, MH, Hasheminassab, S, et al. 2017. Enhanced toxicity of aerosol in fog conditions in the Po Valley. *Italy. Atmos. Chem. Phys* 7721–7731.
- Ogen, Y, 2020. Assessing nitrogen dioxide (NO₂) levels as a contributing factor to coronavirus (COVID-19) fatality. *Sci. Total Environ.* 726, 138605. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138605>.
- Sicard, P, De Marco, A, Agathokleous, et al. 2020. Amplified ozone pollution in cities during the COVID-19 lockdown. *Sci. Total Environ.* 735, 139542. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139542>.
- Paglione, M, Gilardoni, S, Rinaldi, M, et al. 2020. The impact of biomass burning and aqueous-phase processing on air quality: a multi-year source apportionment study in the Po Valley, Italy. *Atmos. Chem. Phys.* 20, 1233–1254. <https://doi.org/10.5194/acp-20-1233-2020>.
- Hakimzadeh, M, Soleimani, E, Mousavi, et al. 2020. The impact of biomass burning on the oxidative potential of PM_{2.5} in the metropolitan area of Milan. *Atmos. Environ.* 224, 117328.
- Altuwayjiri, A, Soleimani, E, Moroni, S, et al. 2021. The impact of stay-home policies during Coronavirus-19 pandemic on the chemical and toxicological characteristics of ambient PM_{2.5} in the metropolitan area of Milan, Italy. *Sci Total Environ.* 2021 Mar 1;758:143582 <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143582>
- Mousavi, A, Sowlat, MH, Lovett, C, et al. 2019. Source apportionment of black carbon (BC) from fossil fuel and biomass burning in metropolitan Milan, Italy. *Atmos. Environ.* 203, 252–261. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2019.02.009>.

Vitamina D e COVID-19: il suo uso per prevenzione e cura

Vitamin D and COVID-19: its use for prevention and treatment

Riassunto

Sulla base di sempre più numerose evidenze epidemiologiche riportate nella letteratura medico-scientifica, appare ogni giorno più chiaro come il raggiungimento – tramite esposizione al sole o semplice integrazione quotidiana – di adeguati livelli di vitamina D nel sangue sia utile per determinare una maggiore resistenza al COVID-19 e, di conseguenza, un calo della mortalità e dei ricoveri in terapia intensiva.

Parole chiave: Vitamina D, COVID-19, Prevenzione

Abstract

On the basis of more and more epidemiological evidences reported in the medical-scientific literature, it is every day clearer how the achievement – through sun exposure or simple daily integration – of adequate levels of vitamin D in the blood is useful for determining greater resistance to COVID -19 and, consequently, a drop in mortality and ICU admissions.

Keywords: Vitamin D, COVID-19, Prevention

■ Introduzione

Dopo un anno di pandemia, il ruolo e l'importanza della vitamina D nella prevenzione del COVID-19 comincia a emergere nell'ambito della letteratura scientifica internazionale, mentre per la cura con alte dosi si attendono ulteriori studi controllati.

Non a caso, il Regno Unito ha iniziato a somministrare, nel mese di gennaio, pillole di vitamina D (per una dose giornaliera di 4.000 UI) a 2,7 milioni di anziani fragili e ospiti delle RSA, in parallelo alla campagna di vaccinazione della popolazione cominciata già alla fine dello scorso anno.

E l'Accademia di Medicina di Torino, per promuoverne l'uso anche da noi, ha re-
lizzato un appello (in pubblicazione

su una rivista di settore) firmato da 150 medici accademici e ospedalieri¹. Ciò in considerazione dell'elevato profilo di sicurezza e del basso costo della vitamina D, che rende il suo impiego qualcosa in cui “non si ha nulla da perdere, ma potenzialmente molto da guadagnare”.

■ L'azione generale di protezione della vitamina D

La vitamina D è un ormone che modula la risposta immunitaria, ad effetto antinfiammatorio e antimicrobico. Esistono due principali forme di vitamina D: la vitamina “D2” (ergocalciferolo) e la vitamina “D3” (colecalciferolo). Quest'ultimo si ottiene in piccola quantità dal cibo animale, ma è principalmente sintetizzato nella pelle dopo l'esposizione alla luce solare. In pratica, la radiazione ultravioletta fornisce circa l'80% della vitamina D naturale, il resto lo dà la dieta.

È stato da tempo dimostrato, nella letteratura medica, che la vitamina D potenzia l'attività antimicrobica contro vari virus respiratori (tra cui virus sinciziale e influenza) e altri virus non respiratori (come il virus dell'immunodeficienza umana virus, il virus dell'epatite C e il virus della dengue)².

Ad esempio, una recente meta-analisi svolta da Nurshad Ali³ ha dimostrato il ruolo della vitamina D nel ridurre il rischio di infezioni virali acute del tratto respiratorio e della polmonite, attraverso (1) l'inibizione diretta della replicazione virale o (2) tramite azione antinfiammatoria o (3) immunomodulazione.

Alcuni ricercatori hanno dunque ipotizzato che l'insufficienza di vitamina D possa compromettere la funzione immunitaria respiratoria, aumentando il rischio di gravità e mortalità anche nel

MARIO MENICHELLA

Fisico e divulgatore scientifico

Per corrispondenza:
m.menicella@gmail.com

caso del COVID-19³. Infatti, la vitamina D è ben nota inibire la risposta immunitaria infiammatoria patologica; di conseguenza, essa potrebbe ridurre al minimo il verificarsi della tempesta di citochine⁴.

■ Il legame con i livelli di irraggiamento UV e di inquinamento

Le infezioni delle vie respiratorie sono più frequenti nei mesi invernali (e soprattutto alle latitudini settentrionali del nostro emisfero) piuttosto che in estate. Questo vale anche per la malattia infettiva COVID-19, che si è diffusa velocemente in tutto il mondo, divenendo una pandemia, nei mesi invernali.

Una caratteristica comune dei mesi invernali e degli abitanti di tutti i Paesi a nord del 42-esimo parallelo è una carenza di vitamina D che si verifica durante questo periodo. Ciò suggerisce che un apporto inadeguato di vitamina D possa avere un'influenza sulla diffusione e sulla gravità della malattia COVID-19⁵.

Ciò potrebbe spiegare il basso numero di casi di COVID-19 riscontrato da Hamad et al.⁴ nei paesi africani rispetto a quelli dei paesi europei: fino alla data del 22 agosto 2020, sebbene i lockdown siano stati implementati sia dai paesi europei che africani, in questi ultimi il rapporto morti/positivi è stato 2,5 volte più basso.

Tuttavia, nella letteratura sull'argomento non è stata in questi mesi trovata una correlazione fra bassi livelli di vitamina D nel sangue e la diffusione delle infezioni di COVID-19, ma solo – come vedremo – con la sua gravità.

Anche l'inquinamento atmosferico è sospettato di giocare un ruolo nell'abbassare i livelli di vitamina D nel sangue, poiché riduce l'esposizione ai raggi UV-B solari. Il livello di polveri sottili (PM2.5) è infatti elevato nei mesi che vanno da ottobre a marzo, in particolare nella Pianura Padana, che d'inverno risulta essere una delle tre zone più inquinate del mondo, oltre ad avere la famosa nebbia.

Gli studi condotti in Africa, in generale, hanno mostrato livelli adeguati o addirittura un'elevata concentrazione media di vitamina D nel sangue, mentre in Europa essa è risultata essere non ottimale, soprattutto nell'Europa meridionale (Spagna e Italia).

■ Il legame fra carenza di vitamina D e mortalità da COVID-19

Un postulato importante sulla possibile associazione fra deficit di vitamina D e la malattia COVID-19 è l'elevata mortalità registrata tra la popolazione di anziani, che in virtù di vari fattori (mobilità generalmente più ridotta rispetto alla popolazione attiva, minore frequenza di uscita, etc.) hanno maggiori probabilità di avere livelli più bassi di vitamina D nel sangue.

Ad esempio, Ilie et al. (2020) hanno riferito che la popolazione anziana nei paesi con livelli più elevati di mortalità per COVID-19 – come Italia e Spagna – presenta

dei *livelli medi* di vitamina D nel sangue significativamente inferiori⁶.

E in effetti, come mostrato dalla rassegna sistematica di Samad et al.⁷, “i pazienti con insufficienza di vitamina D (<25 ng/mL) sono risultati avere ben 5,84 volte più probabilità di morire di COVID-19 rispetto alle persone con livelli sufficienti di vitamina D”.

Smarandache et al.⁸ in un articolo di rassegna hanno mostrato che, considerando le latitudini, è stata trovata anche a livello globale – cioè in tutto il mondo, non solo localmente – una piccola correlazione inversa tra il *livello* della vitamina D nel sangue e il tasso di mortalità.

Pugach et al.⁹ hanno indagato, in particolare, la situazione in 10 Paesi d'Europa, trovando una forte correlazione (con $r = 0,76$, $p = 0,01$) tra il tasso di mortalità per milione da COVID-19 e la prevalenza di una grave carenza di vitamina D.

Uno studio dell'Università di Roma Tor Vergata pubblicato a febbraio¹⁰ ha mostrato come, anche in Italia, bassi livelli di vitamina D al ricovero siano risultati associati in maniera significativa ad un aumentato rischio di mortalità dei pazienti ospedalizzati con COVID-19.

Ciò mostra, secondo gli autori di questo studio, come il deficit di vitamina D rappresenti un fattore di rischio indipendente per mortalità da COVID-19. Ma, a differenza degli altri due importanti fattori di rischi noti – età e comorbidità – su questo possiamo agire, quindi sarebbe sciocco non farlo.

■ L'abbattimento della mortalità con alte dosi di vitamina D3

Un altro modo di notare il legame fra vitamina D e mortalità è nella profilassi con integrazione.

Una rassegna sistematica e meta-analisi effettuata da Nikniaz et al.¹¹ ha rivelato che l'integrazione di vitamina D può migliorare in modo significativo: (1) la sopravvivenza dei pazienti, (2) ridurre le complicanze cliniche, (3) diminuire il tasso di ricovero in terapia intensiva e (4) abbassare i livelli sierici dei marker infiammatori.

In uno studio osservazionale incrociato condotto da Ling et al.⁵, a 151 pazienti è stata somministrata una terapia booster, ovvero ad alte dosi di vitamina D3 (approssimativamente di 280.000 UI per un periodo di tempo fino 7 settimane). Questa, indipendentemente dai livelli basali di vitamina D nel sangue inizialmente presenti, è risultata essere associata a un rischio di mortalità notevolmente ridotto (del 62-87%) nei pazienti acuti ricoverati con COVID-19.

Inoltre, più recentemente, Nogues et al.¹² in Spagna hanno trovato, somministrando la vitamina D3 ai pazienti di COVID-19 ammessi in ospedale, risultati molto simili: una riduzione dell'80% dei ricoveri in terapia intensiva e un calo del 60% nella mortalità.

La vitamina era somministrata come segue: prima dose di 2 capsule (266 microgrammi / capsula, pari a 100.000 UI / capsula) al basale (giorno 0), una seconda dose di 1 capsula al giorno 3 e dosi successive di 1 capsula ai

giorni 7, 15 e 30.

In uno studio pilota su 76 pazienti ricoverati con COVID-19 in un ospedale spagnolo, Entrenas Castillo et al.¹³ hanno scoperto che solo il 2% di pazienti trattati con vitamina D3 sono stati ricoverati in terapia intensiva rispetto al 50% dei controlli. I pazienti trattati ricevevano per via orale 532 microgrammi (210.000 UI) il giorno del ricovero, e 266 microgrammi nei giorni 3 e 7, e poi settimanalmente fino alla dimissione o al ricovero in terapia intensiva.

■ Conclusione

L'assunzione preventiva giornaliera di vitamina D dovrebbe far sì che i pazienti siano in grado di affrontare meglio il COVID-19, qualora venga contratto il relativo coronavirus, grazie alla sua azione antivirale e immunomodulante (non è stata infatti dimostrato alcun effetto della vitamina D nel ridurre la probabilità di infezione). La breve emivita della vitamina D rende una crescente carenza di questa vitamina più probabile in caso di lockdown¹⁴, con tutte le conseguenze del caso; il che complica i meccanismi immunitari di difesa a causa di un calo significativo dei livelli sierici di vitamina D conseguenti alla ridotta esposizione al sole, specie nei mesi invernali.

Inoltre, sono spesso collegati alla carenza di vitamina D anche alcune comorbidità dei pazienti, e in generale la popolazione più anziana è più carente di quella giovane. Pertanto, un aumento della concentrazione di vitamina D nel sangue potrebbe aiutare a salvaguardare alcune persone dalle forme più gravi della malattia, sebbene non esistano ancora dati diretti a riguardo.

L'aumento dei livelli di vitamina D può essere ottenuto o (1) per via naturale aumentando l'esposizione alla luce solare (i classici 20 minuti al giorno con almeno braccia e gambe totalmente scoperti) o (2), in maniera più controllata e quasi indispensabile nei mesi invernali, tramite integrazione con vitamina D3, preferibilmente con assunzione quotidiana (a scopo preventivo).

Hathcock et al. (2007)¹⁵ affermano che il corpo può gestire senza problemi dosaggi di integrazione orale di vitamina D3 fino a 10.000 UI (ovvero 25 microgrammi) al giorno per diversi mesi, che pertanto rappresenta un sicuro "livello massimo tollerabile" basato su evidenze scientifiche, mentre soglie più basse e restrittive non sono basate su evidenze.

Di conseguenza, i medici di base potrebbero raccomandare dosi di integratori di vitamina D a scopo preventivo (gli specialisti raccomandano 4.000 UI al giorno, equivalenti a 20 minuti di esposizione del corpo al sole) o anche impiegarla – in aggiunta alla profilassi standard – per trattare il COVID-19 alla luce dell'elevato profilo di sicurezza e dell'ampia finestra terapeutica.

Idealmente, il livello di integrazione dovrebbe tener conto anche dell'età (gli anziani e i soggetti fragili necessitano in generale di un'integrazione maggiore), del periodo dell'anno (l'irraggiamento solare a dicembre-gennaio è meno della metà rispetto a quello a luglio, e con la scarsa esposizione fa sì che i livelli di vitamina D

d'inverno siano circa 10 volte inferiori che d'estate), dei livelli di inquinamento atmosferico (elevato fra ottobre e marzo), dell'esposizione al sole.

Bibliografia

1. Isaia G. et al., Vitamina D nella prevenzione e nel trattamento del COVID-19: nuove evidenze, <https://medicoepaziente.it/2020/vitamina-d-e-covid-19-appello-alle-autorita-sanitarie/>
2. Arboleda J.F. et al., Vitamin D Supplementation: A Potential Approach for Coronavirus/COVID-19 Therapeutics?, *Frontiers in Immunology*, 2020; 11:1523.
3. Ali N., Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity, *Journal of Infection and Public Health*, 2020; 13(10):1373-1380.
4. Hamad M.N. et al., Vitamin D as a Possible Factor that Reduces COVID-19 Complications, preprint medRxiv, Nov. 2020.
5. Ling S.F., High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study, *Nutrients*, 2020;12(12):3799.
6. Ilie P.C. et al., The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality, *Aging Clinic. Exp. Res.*, 2020;32(7):1195-1198.
7. Samad N. et al., Effect of Vitamin D deficiency on COVID-19 status: A systematic review, preprint medRxiv, Dic. 2020.
8. Smarandache F. et al., A Review of Major Role of Vitamin D3 in Human Immune System and its Possible Use for Novel Corona Virus Treatment, preprint medRxiv, Ago. 2020.
9. Pugach I.Z., Strong Correlation Between Prevalence of Severe Vitamin D Deficiency and Population Mortality Rate from COVID-19 in Europe, preprint medRxiv, Lug. 2020.
10. Infante M. et al., Low Vitamin D Status at Admission as a Risk Factor for Poor Survival in Hospitalized Patients With COVID-19: An Italian Retrospective Study, *J Am Coll Nutr*, 2021;18;1-16.
11. Nikniaz L. et al., The impact of vitamin D supplementation on mortality rate and clinical outcomes of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis, preprint medRxiv, Gen. 2021.
12. Nogues X. et al., Calcifediol treatment and COVID-19-related outcomes, Preprint with *The Lancet*, https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3771318
13. Castillo M. et al., Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2020;203:105751.
14. Biesalski H.K., Vitamin D deficiency and co-morbidities in COVID-19 patients – A fatal relationship?, *NFS Journal*, 2020;20:10-21.
15. Hathcock J.N. et al., Risk assessment for vitamin D, *American Journal of Clinical Nutrition*, 2007;85(1):6-18.

La disassuefazione dal fumo come atto terapeutico nei pazienti oncologici. Intervento di educazione terapeutica

Smoking cessation as a therapeutic action in cancer patients. A therapeutic education intervention

PIETRO MASULLO*
ANTONELLA MASULLO**
CARLO IADEVAIA°

*Direttore a r. U.O.C. Oncologia Ospedale S. Luca, Vallo della Lucania (SA). Medico ISDE

**Medico Legale, Spec. Ambulatoriale INAIL, Salerno

°Dirig. Med. Pneumologia, Osp. Monaldi, A.O.U. dei Colli, Napoli

Per corrispondenza:
pietromasullo@inwind.it

Riassunto

Il danno indotto dal fumo di tabacco presenta una particolare gravità nei pazienti oncologici, dal momento che interferisce con i vari atti terapeutici: chirurgia, radioterapia, terapia medica. Vengono riportate le interazioni con alcuni citostatici di uso frequente nella terapia oncologica, suffragate da evidenze cliniche ormai consolidate. Si impone quindi la necessità di rendere edotti i pazienti che la persistenza dell'abitudine al fumo durante i trattamenti oncologici può inficiare l'efficacia della terapia, aumentarne la tossicità e gli effetti collaterali, incidere sull'esito. Bisogna quindi praticare un intervento di educazione terapeutica finalizzato a intraprendere un percorso di disassuefazione dal fumo prima dell'inizio della chemioterapia, con il coinvolgimento in prima istanza del medico di fiducia e con il successivo, se necessario, supporto farmacologico e psicologico da intraprendere presso un Centro antifumo.

Parole chiave: danno da fumo di tabacco, interazione coi i farmaci antitumorali, programma di educazione terapeutica

Abstract

The damage induced by cigarette smoke is particularly severe in cancer patients, since it interferes with various therapeutic treatments: surgery, radiotherapy, medical therapy. Interactions with some cytostatics frequently used in cancer therapy have been reported, supported by well-established clinical evidence. It is therefore necessary to make patients aware that the smoking persistence during cancer treatments can affect the effectiveness of the therapy, increase its toxicity and side effects, affect the outcome. A therapeutic education intervention is thus essential, aimed at undertaking a path to quit smoking before the start of chemotherapy, involving the

doctor in the first place, with the possible pharmacological and psychological support at a Stop Smoking Clinic.

Keywords: *smoke damage, interaction with antitumor drugs, therapeutic education program*

■ Introduzione

L'educazione terapeutica è una modalità di intervento sanitario che si va progressivamente sviluppando in virtù di un incremento dell'aspettativa di vita, delle patologie croniche ad essa correlate e dall'obiettivo sempre più raggiungibile di una cronicizzazione delle malattie che non sono suscettibili di risoluzione ma che lasciate a sé stesse comporterebbero un esito fatale. Esistono diversi ambiti in cui l'educazione terapeutica viene applicata sia nei contesti ospedalieri che territoriali e presuppone l'adozione di strumenti e metodi eterogenei e fortemente personalizzati, rifuggendo da qualsiasi tentativo di omogeneizzazione generalizzata. I processi educativi rivolti all'utenza coinvolgono i diversi professionisti sanitari in una coerente logica di multiprofessionalità e multidimensionalità. Sulla consapevolezza, sulla responsabilità individuale, sull'abilità personale e sulle competenze specifiche il processo di educazione terapeutica fissa i propri risultati finalizzandoli all'inserimento della Persona-Paziente in un percorso educativo che consente la miglior gestione della malattia.

Il percorso di definizione del concetto di educazione terapeutica origina e si inserisce nel contesto di educazione alla salute, da cui è emerso in considerazione dell'aumento dei malati cronici che richiedono un approccio diverso da quello preventivo, per il quale predomina il concetto di educazione ambientale. L'educazione alla salute, quella terapeutica e quella ambientale rappresen-

tano aspetti distinti ma concordanti e necessariamente richiedono coordinamento e uniformità di comportamento ed obiettivi, in ossequio al passaggio prima culturale e poi scientifico che definisce lo stato di salute non solo come situazione di assenza di malattia ma come stato di benessere complessivo. Presupposto indispensabile, noto già a Ippocrate, è la consapevolezza che la salute della persona è inscindibile dalla salubrità dell'ambiente. La IV Conferenza Internazionale sulla promozione alla Salute (Dichiarazione di Jakarta, 1998), recependo le indicazioni della Carta di Ottawa (1996) ha individuato cinque obiettivi prioritari necessari per un percorso di educazione alla salute:

- Promuovere una responsabilità sociale per la salute
- Aumentare gli investimenti per il miglioramento della salute
- Ampliare la partnership per la promozione della salute
- Accrescere la capacità della comunità e attribuire maggior potere agli individui
- Garantire una infrastruttura per la promozione alla salute

Sulla base di questi presupposti viene declinato il processo di educazione terapeutica, termine coniato da Jean Philippe Assal alla fine degli anni '70 del secolo scorso, che consiste nel porre il paziente in condizione di comprendere a pieno la sua malattia ed il relativo trattamento ed essere parte attiva nella gestione del suo stato di salute, al fine di migliorare l'efficacia delle terapie, prevenire le complicanze evitabili, migliorare la sua qualità di vita. L'obiettivo principale di un intervento di educazione terapeutica resta pertanto il conseguimento di un effetto terapeutico che si aggiunga agli altri interventi di comprovata efficacia, rappresentando quel "qualcosa in più" che non sempre viene recepito e attuato in assenza di una informazione specifica. Uno degli ambiti nei quali si avverte l'importanza di un intervento di educazione alla salute, terapeutica e ambientale è rappresentato dalle malattie neoplastiche, sia per la loro preoccupante incidenza, sia per il ruolo svolto dai fattori ambientali, sia per la complessità dei trattamenti, sia per le ripercussioni che comportano non solo a livello fisico ma anche psicologico, sociale ed economico. È opportuno che l'ammalato acquisti un ruolo di partecipazione attiva al processo clinico decisionale che lo riguarda direttamente ed acquisisca la consapevolezza necessaria per poter meglio affrontare il lungo, difficile percorso che lo attende, recependo le informazioni necessarie per una corretta e proficua gestione della propria malattia al fine di ottimizzare, con il proprio apporto, i risultati conseguiti in seguito ad una adeguata impostazione diagnostica e terapeutica.

Sono molteplici le tematiche che possono rappresentare oggetto di interventi di educazione terapeutica: tematiche che spaziano da esigenze diverse di tipo terapeutico, interventistico, riabilitativo, gestionale, da obiettivi specifici individuabili su indicazione dello stesso paziente, come il miglioramento di un rapporto

di fiducia reciproco con gli operatori, l'aderenza alla terapia, il rispetto delle procedure specifiche, la gestione di effetti collaterali, da richieste di ascolto e di aiuto per migliorare la qualità di vita e per l'adozione di uno stile di vita più consona allo stato di malattia e più rispettoso della salubrità ambientale.

In questa ottica si sostiene la opportunità di un intervento di educazione terapeutica finalizzato ad un obiettivo preciso: la disassuefazione dal fumo dei pazienti oncologici in trattamento antitumorale. L'intento è rendere consapevoli i pazienti già colpiti dalla malattia, magari indotta dal fumo, che il perseverare in questa abitudine è doppiamente dannosa e, di conseguenza, la disassuefazione rappresenta un vero e proprio atto terapeutico per una serie di motivi:

- Il fumo contribuisce alla insorgenza di infezioni ricorrenti durante i trattamenti specifici (complicanza iatrogena indotta da neutropenia o da radioterapia) e la sua abolizione va considerata come un intervento coadiuvante di terapia di supporto.

- Il fumo rappresenta un insulto cronico irritativo per l'insorgenza di secondi tumori in organi ed apparati esposti alla field cancerization (cancerogenesi di campo) (azione di prevenzione).

- Il fumo interferisce direttamente con alcuni farmaci antitumorali con un'azione antagonista riducendone l'efficacia e aumentandone la tossicità (l'abolizione rappresenta un'azione di terapia primaria).

- I danni da fumo di tabacco (attivo e passivo) sono maggiormente pronunciati nelle donne e pertanto incidono ancora di più nelle persone sottoposte a chemio-radioterapia: la probabile causa farmacogenomica risiede nel polimorfismo della glutatione-S-transferasi M1 che elimina i metaboliti degli agenti cancerogeni (la disassuefazione acquista anche una valenza di medicina di genere).

L'argomento ben si adatta nel contesto ampio, importante e sempre più attuale delle interazioni farmacologiche cui è esposto il paziente, in particolare se anziano, che, affetto da polipatologia, assume numerosi farmaci quotidianamente per lunghi periodi con il rischio di scarsa efficacia, aumento degli effetti tossici, insorgenza di reazioni avverse e con il risultato di aggravare le diverse patologie concomitanti di cui è affetto. L'interazione farmacologica si definisce come la modificazione, attraverso meccanismi diversi, dell'effetto di un farmaco dovuto alla concomitante somministrazione di un altro farmaco, di integratori, prodotti erboristici, alimenti, contaminanti ambientali.

La nostra attenzione viene pertanto rivolta a quest'ultimo punto e focalizzata sulla interazione che si verifica tra alcuni farmaci antitumorali comunemente usati in oncologia e i prodotti chimici che si liberano dalla combustione del tabacco interazione che può ridurre l'efficacia del trattamento, può indurre effetti collaterali, può aggravare la tossicità, può incidere direttamente sull'esito della terapia ed influire anche sulla sopravvivenza.

■ Interazione tra farmaci e fumo di tabacco

Fumo di tabacco

Le sostanze identificate che si creano dalla combustione del tabacco a 800 gradi di temperatura sono circa 4000 e di esse particolare importanza per gli effetti nocivi rivestono la nicotina, il CO, il condensato. Il CO è un gas incolore, inodore, insapore, potenzialmente tossico, si lega avidamente alla emoglobina costituendo la carbossiemoglobina che impedisce l'utilizzazione dell'ossigeno. Il condensato rappresenta l'insieme di sostanze dotate di potere cancerogeno e irritante prodotte dal processo di combustione: cancerogeni come il benzopirene si depositano a livello bronchiale e partecipano ai processi di iniziazione, promozione e sviluppo del carcinoma; altre sostanze presenti nel condensato (radicali liberi) sono responsabili dei processi metabolici che portano alla bronchite cronica e all'enfisema polmonare. Le sigarette a basso contenuto di condensato (light) tendono a indurre la formazione di adenocarcinomi (pervenendo fin nelle più piccole vie aeree) anziché di carcinomi squamosi tipici delle alte vie ma con scarsi effetti sulla mortalità complessiva: per questo motivo la UE ha deciso di proibire la differenza tra sigarette light e mild per evitare che il fumatore venga indotto nell'errore di privilegiare le prime ritenendole meno nocive e meno pericolose per la salute.

Farmaci in fumo

L'esposizione al fumo di sigaretta non solo espone al rischio di gravi patologie ma comporta anche una interferenza con l'azione di vari farmaci assunti per il controllo e la cura di diverse malattie, che inevitabilmente ne risultano aggravate. Il fumo di tabacco può modificare la efficacia e la tollerabilità di numerosi farmaci, agendo sulle loro caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche: la principale interazione tra fumo e farmaci è a livello farmacocinetico e costituisce il più rilevante fattore di insorgenza di eventi avversi.

Non è certamente trascurabile l'impatto dell'interazione fumo-farmaci se si considera che in Italia fuma circa un quinto della popolazione e nel mondo si contano circa 1,3 miliardi. Bisogna sempre tenere presente che la modifica di assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione di un farmaco può non solo indurre una modifica di efficacia (es. ridotto effetto terapeutico) ma anche una alterata tollerabilità con aumento di incidenza di eventi avversi anche gravi.

Le interazioni tra farmaci e fumo si verificano a livello degli isoenzimi metabolici del citocromo P450 (CYP) la cui famiglia è composta da circa 30 isoenzimi a oggi conosciuti, localizzati prevalentemente a livello epatico ma presenti anche in minor misura a livello intestinale, renale, respiratorio, cutaneo: circa 7 di questi isoenzimi (CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2D6, 2C19, 3A4, 2E1) metabolizzano la maggior parte dei farmaci.

L'interazione tra farmaci e sostanze è riconducibile a due tipi di fenomeni enzimatici: inibizione e induzione. La prima può avvenire quando c'è un comune legame allo stesso isoenzima, con conseguente competizione

e riduzione del metabolismo per la sostanza/farmaco meno affine traducendosi in una aumentata biodisponibilità sistemica del farmaco meno affine, con rischio di sovradosaggio ed eventi avversi. L'induzione consiste invece in una risposta adattativa di maggiore attività dell'isoenzima con conseguente aumento del metabolismo, ridotta biodisponibilità ed efficacia, richiedendo giorni per manifestarsi, a differenza della inibizione. Esiste una marcata variabilità, sia interindividuale che interetnica e sia di genere nella capacità di metabolizzare i farmaci che spiega almeno in parte le differenti risposte (il cui range può variare dalla mancanza di effetti clinici alla comparsa di gravi effetti tossici) alla stessa dose di farmaco che quotidianamente si osservano nella pratica clinica^{1,2}. Tra tutte le sostanze presenti nel fumo risultano responsabili della interazione per inibizione o induzione con i farmaci gli idrocarburi policiclici aromatici (benzopirene, antracene, fenantrene) gas (ossido di carbonio), metalli pesanti (cadmio, cromo, nichel).

L'effetto caratteristico del fumo è l'induzione dell'isoenzima CYP1A2 la cui attività risulta marcatamente più elevata nei forti fumatori che nei non fumatori. Questa induzione dipende dalla quantità di fumo inspirato e pertanto dalla quantità di sostanze inalate; la cessazione da fumo normalizza rapidamente, circa in una settimana, l'attività dell'isoenzima. L'induzione di CYP1A2 corrisponde ad un aumentato metabolismo dei farmaci che si servono di questo isoenzima con il risultato di una ridotta concentrazione plasmatica di esso. Esempio tipico è l'antipsicotico clozapina che l'uso contemporaneo di 7-10 sigarette giornaliere riduce significativamente, così da richiedere un aumento di dose di circa il 50%. Altri esempi sono forniti da ansiolitici e Warfarin che può andare incontro a minore attività anticoagulante a causa della interazione con il fumo, richiedendo un aumento del 12% nei fumatori per ottenere l'efficacia terapeutica richiesta.

■ Fumo e trattamenti oncologici

Sono all'incirca una trentina le patologie sicuramente correlate al fumo e di queste numerose sono quelle neoplastiche: vie aeree superiori e inferiori, esofago, stomaco, pancreas, rene, vescica. Ma bisogna tener presente anche il dato che viene dalla letteratura e che pone il problema della correlazione fumo-tumori sotto un duplice aspetto: il fumo provoca il cancro, il fumo interferisce negativamente sui trattamenti messi in atto per curare la stessa malattia indotta.

Gli studi sulla persistenza del tabagismo sulla popolazione oncologica dicono che:

- Si riduce l'efficacia dei trattamenti aumentandone gli effetti collaterali, gli eventi avversi, le interazioni tra farmaci.
- Aumenta la probabilità di indurre nuove manifestazioni neoplastiche sotto forma di recidive o di insorgenza di secondi tumori dovuta all'interessamento del campo di cancerizzazione.
- Riduce la sopravvivenza della popolazione neopla-

stica soggetta, per effetto del fumo, ad altre patologie (cardiovascolari, respiratorie) fumo-correlate.

Nel caso di malati curati per tumori polmonari la letteratura evidenzia che continua a fumare una percentuale compresa tra 11 e 48% e nei pazienti trattati per i tumori dell'orofaringe la percentuale si assesta tra il 21 ed il 35% (Sanderson et al., Browman et al.2002).

Nel report 2014 del Surgeon General statunitense si afferma che nei fumatori che ricevono una diagnosi di tumore tra quelli che smettono si registra una mortalità inferiore del 30-40% rispetto a quelli che continuano a fumare^{1,3}.

I motivi per cui i pazienti trattati per cancro continuano a fumare sono molteplici:

- Consapevolezza dell'assenza di legame tra fumo e patologia
- Consapevolezza dell'assenza di legame tra fumo di tabacco e trattamenti
- Continuare a fumare interferisce con tutti i trattamenti utilizzati in oncologia. Infatti il fumo gioca un ruolo cruciale nell'efficacia delle cure oncologiche:
- aumenta il rischio di infezioni e complicanze post-operatorie^{3,5}
- aumenta la tossicità acuta e a lungo termine legata alla chemioterapia⁴
- aumenta la tossicità anche della radioterapia^{5,7}
- interferisce negativamente con l'azione di entrambe⁶

Le evidenze scientifiche dei trial sono forti e tali da indurre gli esperti a definire la "smoking cessation" il quarto pilastro delle cure oncologiche dopo chirurgia, radioterapia, chemio-immunoterapia^{7,8}.

Per quanto riguarda il primo punto, la fisiopatologia polmonare evidenzia che i fumatori hanno una maggiore produzione di muco e una cronica continua distruzione delle cellule ciliate dell'apparato bronchiale che determina una maggiore frequenza di infezioni bronco-polmonari e altre complicanze respiratorie^{9,10}. Le ferite chirurgiche sono notevolmente influenzate, nei tempi e nella cicatrizzazione, dal consumo di sigarette che interferisce sui meccanismi biologici di guarigione. Chang DW¹² et al. nel 2000 hanno pubblicato un lavoro che evidenzia come sugli interventi ricostruttivi con lembo miocutaneo dopo mastectomia tre le donne fumatrici sono più frequenti le complicanze circolatorie che possono condurre alla necrosi del tessuto trasferito. Inoltre, un lavoro recente pubblicato su Lancet da Moller A.¹³ et al, dimostra come nei pazienti che smettono di fumare anche poche settimane prima dell'intervento le complicanze operatorie diminuiscono sensibilmente¹¹. La persistenza del tabagismo nei pazienti oncologici rappresenta un aspetto che solo di recente è oggetto di indagine epidemiologica. Lo studio di J. Ostroff¹⁴ et al del 2000 su un gruppo di pazienti onco-ematologici in chemioterapia ha evidenziato che circa il 70% continuava a fumare. Un successivo studio di S. Lemon¹⁵ nel 2004 ha indagato i comportamenti adottati negli stili di vita nelle donne operate di carcinoma del seno con l'obiettivo di valutare l'attuazione di cambiamenti spe-

cifici potenzialmente a rischio. Le pazienti indagate a sei mesi dalla diagnosi hanno manifestato cambiamenti nel tipo di alimentazione adottandone una più consona, incentivazione della attività fisica ed in generale della cura di sé ma hanno mantenuta pressoché invariata l'abitudine al fumo percepita come poco attinente al tumore al seno. In realtà si può affermare che i pazienti affetti da tumore fortemente associati al fumo (cavo orale, apparato tracheobronchiale) cessano di fumare più frequentemente degli altri portatori di patologie diverse a carico di altri organi.

A sottolineare l'importanza della correlazione tra abitudine al fumo e sopravvivenza oncologica è intervenuto un altro studio di Videtic GM¹⁶ del 2003 pubblicato sul Journal Clinical Oncology che ha evidenziato come nel microcitoma polmonare, tumore aggressivo ma particolarmente sensibile alla chemio-radioterapia, la cessazione dal fumo all'atto della diagnosi e continuata per tutta la durata della chemioterapia, ha influito significativamente sulla sopravvivenza al punto tale da essere ritenuta efficace alla pari di un farmaco aggiunto al protocollo utilizzato!

Di recente acquisizione sono le interazioni dei prodotti del fumo con i farmaci antitumorali. In effetti il carico di fumo misurato in Pack years (PY), dose di fumo che un fumatore riceve fumando 20 sigarette al giorno per un anno, sembra condizionare la risposta alla chemioterapia.

Vengono di seguito riportate alcune interazioni antitumorali-fumo scientificamente documentate:

Cisplatino e fumo

Risale al 2008 un importante studio retrospettivo condotto a Rio de Janeiro in Brasile su 285 pazienti affetti da tumore polmonare in chemioterapia a base di cis-platino che ha mostrato una maggiore significativa risposta nei pazienti non fumatori o con carico di fumo minore misurata in PY con la necessaria considerazione del carico di fumo come principale variabile negativa indipendente (Questo evento può correlarsi ad una interazione possibile fra il farmaco e il polonio 210 liberato dal fumo), (Duarte,2008)¹⁷.

In verità, molte ricerche hanno mostrato che il fumo acuisce gli effetti collaterali dei farmaci ma non solo: agisce direttamente sulla loro efficacia riducendola per un meccanismo biochimico di interazione, aumenta la percezione di fatigue a causa dei maggiori livelli di monossido di carbonio presente nel sangue circolante, aggrava la potenziale tossicità cardiaca e polmonare indotta da numerosi farmaci, provoca stomatiti e infezioni ricorrenti causate dalla neutropenia iatrogena, allunga i tempi di guarigione, altera, ritardandoli, i regolari cicli di somministrazione.

5-Fluorouracile e fumo

Una ulteriore segnalazione in letteratura è comparsa di recente sulla interazione tra 5-fluorouracile e fumo di sigaretta nelle donne operate di carcinoma del seno che hanno mantenuto l'abitudine al fumo. L'interazione avviene tra la molecola di fluorouracile ed il cadmio che si libera nel fumo ed antagonizza l'azione del farmaco oltre ad agire come estrogeno- mimetico attivando un

processo di interferenza endocrina che agisce sulle cellule dell'epitelio mammario innescando un meccanismo di trasformazione neoplastica.

Fin dal 1974 è stata segnalata la sua presenza oltre che nell'acqua, anche nel fumo di sigaretta (Nadkarni RA) e successivamente confermata nel 2009 anche nel fumo passivo (Lewiz GP)¹⁸. L'esposizione del forte fumatore al cadmio ammonta a circa 2-4 microgrammi giornalieri. Non bisogna dimenticare la pericolosità per la salute di quelle popolazioni che vivono in prossimità di discariche o fabbriche di raffineria del metallo che scaricano Cd nell'aria. A causa delle sue caratteristiche il cadmio è stato inserito dalla IARC (Agenzia Internazionale per la ricerca sul cancro) nell'elenco degli elementi cancerogeni e classificato nella categoria 1 e gli sono state attribuite proprietà estrogeno-simili agendo come interferente endocrino (Esmeralda P., 2013) contribuendo allo sviluppo di fenotipi neoplastici in svariate forme di cancro compreso quello alla mammella nel fenotipo Basal-like (Her -2 neg, ER e PR neg, mutazione di BRCA1, iper-espressione di p63 e CK5). Dalla recente letteratura risulta che nei pazienti (specialmente quelli portatori di cancro mammario) che sono esposti all'azione del cadmio l'efficacia di un farmaco ampiamente utilizzato (5-fluorouracile) risulta ridotta notevolmente; quindi il cadmio svolgerebbe una funzione antagonista rispetto al fluorouracile. Sono stati condotti due importanti studi sull'argomento dalla Università di Sassari nel 2012 e nel 2013^{19,20}. Il Cd svolgerebbe il suo ruolo di antagonista con la inibizione del citocromo 2E1 mentre non agirebbe sul 3A4.

Camptotecina e fumo

È stata anche segnalata una interferenza tra prodotti del fumo di sigaretta e la camptotecina, farmaco utilizzato nella cura dei carcinomi dell'apparato digerente spesso in associazione al 5-fluorouracile: i pazienti fumatori mostrano curve di concentrazione plasmatica inferiore rispetto ai non fumatori (Mazza, 2010)²¹

Erlotinib e fumo

Un altro farmaco per il quale è stata documentata una interferenza negativa indotta dal fumo di sigaretta è rappresentato dall'Erlotinib molecola ad attività biologica indicata come da scheda tecnica per il trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico in I Linea nelle forme con EGFR mutato e in II Linea come trattamento di mantenimento (switch maintenance) nelle forme con mutazioni attivanti dell'EGFR e malattia stabile dopo una prima linea di chemioterapia o nelle forme avanzate dopo fallimento di un precedente regime chemioterapico. Si tratta di un farmaco che inibisce la tirosin-chinasi del recettore del fattore di crescita epidermico umano (EGFR) coinvolto nella regolazione della proliferazione e della sopravvivenza cellulare. Somministrato per via orale raggiunge il picco delle concentrazioni plasmatiche dopo circa 4 ore e viene metabolizzato nel fegato dal sistema microsomiale e soprattutto dal CYP 3A4 ed in minor misura dal CYP 1A2 (Hamilton, 2006)²².

Come riportato anche nella scheda tecnica la farmacocinetica di questo chemioterapico biologico, risulta dif-

ferente nei fumatori rispetto ai pazienti non fumatori in quanto è stato riscontrato un aumento della clearance metabolica nei primi (Mazza)²¹: "... È stato dimostrato che il fumo di sigaretta riduce l'esposizione a Erlotinib del 50-60%. La dose massima tollerata di Tarceva (R) nei pazienti con NSCLC che fumano sigarette è risultata pari a 300 mgr. L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di una dose più elevata rispetto a quelle iniziali raccomandate non sono state determinate nei pazienti che continuano a fumare. Pertanto ai fumatori si deve raccomandare di smettere di fumare perché le concentrazioni plasmatiche di erlotinib nei fumatori sono ridotte rispetto a quelle dei non fumatori Il grado di riduzione potrebbe essere clinicamente significativo" (dalla Scheda tecnica)²³

È stato inoltre evidenziato che nei fumatori affetti da carcinoma polmonare si instaura una forma di chemioresistenza al trattamento anche se mai trattati in precedenza. È stato ipotizzato che i carcinogeni (idrocarburi) e metalli pesanti (Pb e Po 210) hanno la capacità di bloccare l'apoptosi potendo in tal modo indurre da una parte sviluppo del tumore e dall'altro resistenza alla terapia. Gli idrocarburi aromatici (come il benzopirene) policiclici (PAH) prodotti della incompleta combustione di sostanze organiche come legno, carbone, oli non raffinati, benzina e tabacco, sono alcuni dei più potenti cancerogeni presenti del fumo. (Zevin S.1999)²⁴. Il benzopirene per svolgere la sua azione deve essere attivato attraverso l'aryl hydrocarbon hidroxilases e l'induzione degli enzimi epatici agendo su alcune glucuroniltrasferasi con modificazioni sia del metabolismo dei farmaci sia con produzione di sostanze cancerogene (Cooper C., 1983)²⁵.

Il fumo di sigaretta determina un aumento della concentrazione dell'isoenzima CYP 1A2, responsabile dell'attivazione di alcuni agenti cancerogeni e del metabolismo di molti farmaci²² e molte interazioni farmaco dinamiche col fumo di tabacco sono dovute alla nicotina (principalmente metabolizzata in cotinina nel fegato per azione del citocromo 2A6) per attivazione del sistema nervoso simpatico. Inoltre la nicotina inibisce la apoptosi attraverso la modulazione del segnale mitocondriale aumentando la sopravvivenza delle cellule cancerose e inducendo un modesto aumento della sintesi del DNA (Zhang)²⁷. È pertanto verosimile che il fumo di tabacco incida negativamente sull'efficacia della chemioterapia come anche della radioterapia anche se ad oggi la letteratura in merito risulta ancora scarsa e si ravvisa la necessità di disporre di altri studi confermativi. È comunque di estrema importanza una maggiore sensibilizzazione, in un'ottica educativa, sul tema rivolta ai pazienti neoplastici finalizzata ad intraprendere un percorso di disassuefazione dal fumo che va a buon ragione considerato un percorso terapeutico. (Dresler CM, 2003)²⁶.

Smoking cessation

Diverse ricerche hanno dimostrato l'efficacia degli interventi di disassuefazione dal fumo: in alcuni casi (circa il 5%) risulta sufficiente il colloquio con il medico curante (Medico di Medicina generale o oncologo) per indurre nell'ammalato una astinenza dal fumo. Nella

maggior parte dei casi comunque è necessario intraprendere un percorso più lungo incentrato su un supporto psicologico o farmacologico da praticare presso i Centri antifumo variamente disseminati sul territorio sia presso le sezioni di alcune associazioni di volontariato (ad es. la LILT) sia presso strutture pubbliche. I malati oncologici che dopo la diagnosi continuano a fumare inducono ad alcune considerazioni sulla scelta del momento più opportuno in cui intervenire per proporre un tentativo di disassuefazione (alla diagnosi, prima della chirurgia, a inizio chemioterapia), sui modelli di procedura (percorso personalizzato, colloquio, counselling) comunque basati su un intervento di informazione consapevole e sulla opportunità imposta dalle possibilità di successo della terapia. È sufficiente iniziare l'intervento di counselling da parte del medico curante con un intervento di minima (minimal advice Schema delle "5" A: ASK: chiedere se il p. fuma- Advise: raccomandare di smettere - Assess: identificare i fumatori motivati - Assist: aiutare il p. a smettere - Arrange: pianificare il follow up) con un colloquio di 5-10 minuti, fornendo messaggi chiari, semplici supportati da evidenze scientifiche ed incentrati sulla opportunità di potenziare l'efficacia terapeutica e quindi il successo del trattamento.

Può risultare di valido aiuto nel percorso educativo insistere oltre che sui danni indotti dal fumo di tabacco anche sui benefici e sui vantaggi derivati dalla disassuefazione non solo nei riguardi della salute, ma anche nel miglioramento dell'autostima, nell'aumento della sicurezza in sé, nell'aspetto estetico, nella possibilità di porsi come esempio da apprezzare e da imitare.

■ Conclusioni

Se la disassuefazione dal fumo è un obiettivo che riguarda l'intera popolazione, rappresenta un traguardo di enorme importanza per le persone affette da patologie varie e in special modo neoplastiche. Infatti, smettere di fumare può avere un significativo effetto sul metabolismo di alcuni farmaci da parte degli isoenzimi del citocromo P450 ed in particolare, come è stato ripetutamente segnalato, sul CYP 1A2. Un problema ancora aperto che esige una soluzione riguarda la posologia dei farmaci dopo la sospensione del fumo (smoking cessation). L'interazione tra fumo e farmaci rappresenta una realtà spesso sconosciuta o non tenuta nella doverosa valutazione da parte dei pazienti ed anche della classe medica in considerazione del fatto che esiste una ampia variabilità individuale tra fumatori nei riguardi del fumo di tabacco nei tempi, nel carico, nella durata, nella dipendenza con ripercussioni diverse sull'effetto dei farmaci e quindi sulla successiva rivalutazione posologica dopo la disassuefazione. Anche per questo motivo è di fondamentale importanza una decisa azione educativa su tutti i pazienti fumatori a intraprendere il percorso di disassuefazione, ma soprattutto sui pazienti oncologici in trattamento anti-blastico o radiante. Bisogna assolutamente evitare che la chemioterapia vada in fumo.

Bibliografia

1. Nelson DR et al, The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. *DNA Cell Biol* Jan-feb 1996
2. Parkinson A., An overview of current cytochrome P450 technology for assessing the safety and efficacy of new materials, *Toxicol Pathol.* Jan-feb., 1996
3. Gajdos C., et al., Adverse effects of smoking on postoperative outcomes in cancer patients. *Ann Surg. Oncol.* 2012, 19 (5) :1430-38
4. Wuketich S., et al., Prevalence of clinically relevant oral mucositis in outpatients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumor. *Support cancer care* 2012, 20(1): 175-83
5. Chen AM, et al., Tobacco smoking during radiation therapy for head-and-neck cancer is associated with unfavorable outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ;79 (2): 414-9.
6. Fiore MC., et al. Effective cessation Treatment for patients with cancer who smoke - The fourth pillar of cancer care, *JAMA, Netw Open*, 2019, 2 (9): 191-264
7. National Center of chronic disease prevention and health promotion (US) office of smoking and health. The health consequences of smoking: 50 years of progress: A report of the surgeon general. Atlanta, GA, 2014
8. Koshiaris C., et al., Smoking cessation and survival in lung, upper aerodigestive tract and bladder cancer: cohort study. *Br. J. Cancer* 2017, 117 (8): 1224-32
9. Schwilk B., et al., perioperative respiratory events in smokers and non smoke undergoing general anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scand.*, 1997, 41 (3): 345-348.
10. Moller A., et al., Postoperative intensive care admittance: to role of tobacco smoking. *Acta Anaesthes. Scand.*, 2001; 45 (3): 345-348.
11. Chang DW, et al., Effects of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast reconstruction. *Plastic and Reconst. Surg* 2000 ; 105:2374-2380.
12. Moller A., et al., Effect preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet*, 2003;359:114-117.
13. Ostroff J. Et al., Cigarette smoking pattern in patients treatment of bladder cancer. *J cancer Education*, 2000;15: 86-90.
14. Lemon S., Health behaviour change among women with recent familial diagnosis of breast cancer. *Prevention medicine* 2004; 39: 253-262
15. Videtic GM. Et al., Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Onc.* 2003;21:1544-49.
16. Duarte RL, et al., The cigarette burden (measured by the number of PY smoked) negatively impacts the response rate to platinum-based chemotherapy in lung cancer patients. *Lung cancer*, aug 2008; 61 (2): 244-254
17. Lewis GP et al Contribution of cigarette smoking to cadmium accumulation in man, *Lancet* 2009
18. Asara Y., et al., Cadmium influences the 5-fluorouracil cytotoxic effects on breast cancer cells, *Univ. Sassari, European Journal of Histochemistry*, vol 56, 2012
19. Asara Y., et al., Cadmium modifies the cell cycle and apoptotic profiles of human breast cancer cells treated with 5-fluorouracil, *Univ. Sassari, Int. J. Mol. Sci*, 14, 2013
20. Mazza R et al., *Annals of oncology*, 2010
21. Hamilton M. et al, Effect of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib, *Clin Cancer Resear.* April 1, 2006,12, 2166-2171
22. Erlotinib, Scheda tecnica, Allegato 1 Caratteristiche del prodotto, Roche
23. Zevin S. et al. Drug interactions with tobacco smoking: an update. *Clin. Pharmacol.* 1999 6:425-38
24. Cooper C., et al., The metabolism and activation of benzo(a)pyrene. In *Progr. in drug metabolism* 7th, Chichester, 1983
25. Dresler CM., It is more important to quit smoking than white chemotherapy is used? *Lung Cancer*, Feb. 2003.
26. Zhang et al, Nicotine induces resistance to chemotherapy by modulating mitochondrial signaling in lung cancer, *Am J Resp. Cel Mol Biol*, 2009
27. IARC, World cancer report, Lione, IARC Press, 2003

Tecniche di neuroimaging per lo studio di patologie neurodegenerative, quali l'Alzheimer, e della sindrome metabolica

Neuroimaging techniques for the study of neurodegenerative disorders, such as Alzheimer's disease, and metabolic syndrome

FRANCESCA PISTOLLATO, PHD

European Commission, Joint Research Centre (JRC), Ispra, Italy

Per corrispondenza:
francesca.pistollato@gmail.com

Riassunto

Negli ultimi anni, i notevoli progressi tecnologici nel campo del neuroimaging stanno permettendo di incrementare il livello di affidabilità, precisione e sensibilità dei dati acquisiti, permettendo di effettuare diagnosi di patologie, e di valutare gli effetti indotti da interventi farmacologici e non-farmacologici, quali quelli nutrizionali, direttamente in soggetti umani. La tomografia a emissione di positroni e la risonanza magnetica nucleare vengono già usate nell'ambito dello studio di patologie neurodegenerative, quali la malattia di Alzheimer o altre forme di demenza, come anche in ambito nutrizionale, per valutare gli effetti che certi tipi di cibi o di dieta possono avere a carico del sistema nervoso centrale. Inoltre, tramite queste tecniche non invasive, è possibile valutare con largo anticipo eventuali disfunzioni metaboliche cerebrali associate al rischio di Alzheimer.

In questo breve articolo vengono presentate alcune delle tecniche di neuroimaging più utilizzate per lo studio dell'Alzheimer e della sindrome metabolica. L'utilizzo di queste tecniche di imaging non invasive risulta essere uno strumento promettente e sempre più indispensabile in ambito diagnostico clinico e per promuovere una ricerca davvero rilevante per l'essere umano in ambito biomedico.

Parole chiave: neuroimaging, Alzheimer, sindrome metabolica, PET, MRI, dieta

Abstract

In recent years, the remarkable technological progress in the field of neuroimaging is increasing the level of reliability, precision and sensitivity of the acquired data, enabling diagnosis and the evaluation of the effects induced by pharmacological and non-pharmacological

interventions, such as nutritional ones, directly in human subjects. Positron emission tomography and nuclear magnetic resonance imaging are already used in the study of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease or other forms of dementia, as well as in the nutritional field, to evaluate the effects that certain types of foods or diet may have on the central nervous system. Additionally, through these non-invasive technologies it is possible to assess early on time possible cerebral metabolic dysfunctions associated with the risk of Alzheimer's disease. This short article presents some of the most used neuroimaging techniques for the study of Alzheimer's disease and metabolic syndrome. The use of these non-invasive imaging techniques appears to be a promising and increasingly indispensable tool in clinical diagnostics and to promote human relevant biomedical research.

Keywords: neuroimaging, Alzheimer's disease, metabolic syndrome, PET, MRI, diet.

■ **L'uso del neuroimaging per la diagnosi e lo studio della malattia di Alzheimer**

Negli ultimi decenni, tecniche di neuroimaging (in italiano, neuroimmagine) sempre più innovative e sensibili possono essere impiegate per la diagnosi e lo studio di patologie neurologiche e neurodegenerative, stabilire possibili associazioni con la sindrome metabolica (dall'Inglese, metabolic syndrome o MetS) e gli effetti indotti da interventi farmacologici e non farmacologici.

Per esempio, la malattia di Alzheimer (Alzheimer's disease o AD) può essere attualmente diagnosticata mediante l'utilizzo della tomografia a emissione di positroni (positron emission tomography o PET) e della risonanza magne-

tica nucleare (magnetic resonance imaging o MRI)^{1,2}. Sonde radio-farmacologiche per la PET, quali il 11C-Pittsburgh Compound B (PiB) e il Florbetapir (18F) (anche noto come florbetapir-fluorine-18 o 18F-AV-45), vengono utilizzate per analizzare l'accumulo di placche beta amiloidi (A β) nel cervello^{3,4}. In confronto a persone sane, infatti, pazienti affetti da AD mostrano una marcata ritenzione di PiB in aree cerebrali della corteccia frontale, parietale, temporale e occipitale nella zona dello striato, che riflette il tipico elevato accumulo di depositi di A β ⁵. È da considerare che l'utilizzo di routine del tracciante PiB richiede una standardizzazione nel processo di analisi e la definizione di adeguati *cut-off* per la determinazione della positività del test stesso⁶. Altre tecniche di neuroimaging prevedono l'analisi del volume di iper-intensità della materia (o sostanza) bianca cerebrale (white matter hyper-intensity volume, o WMHV) e della presenza di infarti cerebrali; queste potrebbero servire come tecniche diagnostiche meno costose e alternative al PiB-PET e potrebbero essere usate per valutare gli effetti di interventi non-farmacologici per il trattamento delle patologie cerebrovascolari⁷.

La sonda N-11C-methylpiperidin-4-yl acetate viene usata per misurare l'attività della acetilcolinesterasi cerebrale⁸, mentre il 18F-fluorodeoxyglucose (FDG), utile per misurare il metabolismo cerebrale, permette di effettuare una diagnosi precoce della patologia, permettendo anche di stratificare i pazienti nei trial clinici e di monitorare gli effetti della terapia⁹⁻¹².

È noto che persone affette da AD presentano più bassi livelli di metabolismo del glucosio a livello cerebrale, fattore probabilmente associato ad uno scompenso nel segnale dell'insulina e ad un'alterazione del metabolismo della tiamina (o vitamina B1). Diversi biomarcatori diagnostici sono stati sviluppati negli ultimi anni ed eventuali scompensi del metabolismo del glucosio possono essere agevolmente riconosciuti tramite composti marcati radioattivamente, quali l'FDG, ad oggi uno dei traccianti *in vivo* più efficaci per misurare il metabolismo energetico cerebrale¹³.

Tecniche di PET che prevedono la combinazione sia di FDG che di PiB possono essere utilizzate per saggiare il rischio individuale di AD in persone cognitivamente normali che hanno genitori affetti da AD¹⁴. A questo proposito, si è riscontrato che soggetti cognitivamente normali sotto i 60 anni di età e con una familiarità per l'AD, presentano una più alta frequenza di anomalie metaboliche misurabili con l'FDG, rispetto ad individui di pari età ma senza familiarità per l'AD o altre forme di demenza¹⁴. Questo tipo di analisi può quindi permettere di verificare con largo anticipo le eventuali disfunzioni metaboliche cerebrali associate al rischio di AD.

Negli ultimi anni il neuroimaging è stato anche usato per diagnosticare modificazioni cerebrali associate a disfunzioni chemosensoriali^{15,16}, spesso riscontrate in persone affette da AD, come anche a deterioramento co-

gnitivo leggero e demenza vascolare^{17,18}. A questo proposito, si è visto che sia persone affette da AD che con demenza vascolare presentano un deficit del sistema gustativo e una specifica diminuzione del metabolismo del glucosio nella corteccia insulare destra (o *insula*); questo suggerisce il ruolo di questa specifica regione del cervello nel riconoscimento dei gusti¹⁵. Inoltre, attraverso analisi di neuroimaging è stato possibile scoprire che la perdita di appetito è associata a fenomeni di ipo-perfusione nel cingolato anteriore sinistro e la corteccia orbitofrontale sinistra in pazienti ai quali era stato diagnosticato l'AD¹⁹.

■ L'uso del neuroimaging per lo studio di fattori associati alla sindrome metabolica e alla malattia di Alzheimer

Analisi di neuroimaging possono essere anche impiegate per misurare gli effetti che l'insulino-resistenza e alti livelli di omocisteina nel sangue, noti fattori di rischio associati alla sindrome metabolica (o metabolic syndrome, MetS) hanno sia sulla funzionalità che sulla morfologia cerebrale²⁰⁻²². Questo risulta particolarmente interessante, considerando che persone affette da AD e/o da MetS presentano anomalie funzionali e anatomiche cerebrali simili, e che persone affette da diabete tipo 2 spesso, nel corso del tempo, sviluppano segni di demenza²³⁻²⁷.

Un interessante studio del 2013 ha preso in esame la possibile relazione fra la MetS (diagnosticata dalla presenza di 3 o più dei seguenti fattori di rischio: obesità addominale, dislipidemia, alta pressione sanguigna e alti livelli di glucosio a digiuno), il livello di flusso sanguigno cerebrale, il valore di WMHV e il volume di materia grigia cerebrale, in 69 soggetti cognitivamente normali con un'età media di 60,4 anni. I partecipanti a questo studio sono stati sottoposti ad analisi del sangue a digiuno, varie analisi di MRI e ad un test neuropsicologico, che hanno rivelato che coloro che presentavano la MetS, rispetto a soggetti in salute, mostravano una riduzione del 15% del flusso sanguigno cerebrale nella materia grigia. Inoltre, soggetti con MetS avevano un più basso livello di memoria a breve termine, in parte a causa del ridotto flusso sanguigno cerebrale, che risultava essere direttamente correlato alla presenza di obesità addominale e ad elevati livelli di trigliceridi nel sangue²⁸.

Persone affette da MetS, patologie vascolari e AD spesso presentano alti livelli di omocisteina nel sangue^{23,29}. Mediante analisi di MRI cerebrale abbinata a mappatura computazionale in 3D della materia grigia corticale, uno studio del 2015 ha dimostrato che soggetti anziani con alti livelli di omocisteina presentavano frequentemente un ridotto spessore della materia grigia nelle regioni bilaterale frontale, parietale, occipitale e temporale destra. L'analisi di specifiche differenze anatomiche nella materia grigia potrebbe quindi essere utilizzata per testare l'efficacia di interventi nutrizionali finalizzati a

ridurre i livelli di omocisteina nel sangue e prevenire l'atrofia cerebrale³⁰.

A questo proposito, uno studio del 2011 ha preso in esame le possibili associazioni fra il livello di aderenza alla dieta mediterranea e l'incidenza di infarto cerebrale misurato tramite MRI strutturale ad alta risoluzione in 707 soggetti di età pari o superiore ai 65 anni. Un alto grado di aderenza alla dieta mediterranea, generalmente ricca di cibi di origine vegetale e acidi grassi poli-insaturi, era inversamente correlato alla patologia cerebrovascolare³¹, come anche confermato da un studio di revisione e meta-analisi³².

Analogamente, un basso consumo di carne e prodotti carnei è stato associato ad una migliore performance cognitiva, oltre che ad un maggiore volume totale cerebrale misurato mediante MRI volumetrica³³.

Un altro interessante studio ha preso in esame 49 individui cognitivamente normali (fra i 25 e i 72 anni di età) e ha dimostrato che l'assunzione di cibi prevalentemente di origine vegetale e ricchi di vitamina B12, vitamina D e acidi grassi poli-insaturi omega 3 era direttamente correlata a più bassi livelli di placche amiloidi cerebrali, analizzate mediante analisi di PET-PiB. Inoltre, il consumo di cibi ricchi in β -carotene e folato era associato ad un migliore metabolismo neuronale, misurato mediante PET-FDG³⁴.

Il neuroimaging può quindi oggi essere utilizzato per saggiare in modo non invasivo e direttamente in soggetti umani gli effetti di specifici interventi farmacologici e non-farmacologici, come ad esempio quelli nutrizionali, nel miglioramento dei sintomi associati a patologie a carico del sistema nervoso centrale, come l'AD³⁵. L'uso di queste tecnologie permetterà anche di accelerare il processo di approvazione di nuovi possibili farmaci, come indicato anche dalla partnership pubblica e privata del National Institutes of Health (NIH) Americano, nota come "AD Neuroimaging Initiative-II"³⁶.

Bibliografia

1. R.S. Desikan, H.J. Cabral, C.P. Hess, W.P. Dillon, C.M. Glastonbury, M.W. Weiner, N.J. Schmansky, D.N. Greve, D.H. Salat, R.L. Buckner, B. Fischl, I. Alzheimer's Disease Neuroimaging, Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *Brain : a journal of neurology* 132(Pt 8) (2009) 2048-57.
2. F. Pistollato, S.S. Cano, I. Elio, M.M. Vergara, F. Giampieri, M. Battino, The Use of Neuroimaging to Assess Associations Among Diet, Nutrients, Metabolic Syndrome, and Alzheimer's Disease, *J Alzheimers Dis.* 48(2) (2015) 303-318.
3. C.A. Mathis, N.S. Mason, B.J. Lopresti, W.E. Klunk, Development of positron emission tomography beta-amyloid plaque imaging agents, *Seminars in nuclear medicine* 42(6) (2012) 423-32.
4. J. Lister-Jones, M.J. Pontecorvo, C. Clark, A.D. Joshi, M.A. Mintun, W. Zhang, N. Lim, Z. Zhuang, G. Golding, S.R. Choi, T.E. Benedum, P. Kennedy, F. Hefti, A.P. Carpenter, H.F. Kung, D.M. Skovronsky, Florbetapir f-18: a histopathologically validated Beta-amyloid positron emission tomography imaging agent, *Seminars in nuclear medicine* 41(4) (2011) 300-4.
5. W.E. Klunk, H. Engler, A. Nordberg, Y. Wang, G. Blomqvist, D.P. Holt, M. Bergstrom, I. Savitcheva, G.F. Huang, S. Estrada, B. Aussen, M.L. Debnath, J. Barletta, J.C. Price, J. Sandell, B.J. Lopresti, A. Wall, P. Koivisto, G. Antoni, C.A. Mathis, B. Langstrom, Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B, *Annals of neurology* 55(3) (2004) 306-19.
6. S. Zhang, N. Smailagic, C. Hyde, A.H. Noel-Storr, Y. Takwoingi, R. McShane, J. Feng, (11)C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI), *The Cochrane database of systematic reviews* 7 (2014) CD010386.
7. Y. Gu, N. Scarmeas, Diet and Neuroimaging Markers of Cerebrovascular Disease, *Current nutrition reports* 2(2) (2013) 81-89.
8. N. Tanaka, K. Fukushi, H. Shinotoh, S. Nagatsuka, H. Namba, M. Iyo, A. Aotsuka, T. Ota, S. Tanada, T. Irie, Positron emission tomographic measurement of brain acetylcholinesterase activity using N-(11)C]methylpiperidin-4-yl acetate without arterial blood sampling: methodology of shape analysis and its diagnostic power for Alzheimer's disease, *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 21(3) (2001) 295-306.
9. M. Zhou, X. Wang, Z. Liu, L. Yu, S. Hu, L. Chen, W. Zeng, Advances of molecular imaging probes for the diagnosis of Alzheimer's disease, *Current Alzheimer research* 11(3) (2014) 221-31.
10. A.J. Lerner, Amyloid imaging: the court of public opinion, *Neurology* 81(13) (2013) 1108-9.
11. M. Romano, E. Buratti, Florbetapir F 18 for brain imaging of beta-amyloid plaques, *Drugs of today* 49(3) (2013) 181-93.
12. A.S. Zannas, P.M. Doraiswamy, K.S. Shpanskaya, K.R. Murphy, J.R. Petrella, J.R. Burke, T.Z. Wong, Impact of (1)(8)F-florbetapir PET imaging of beta-amyloid neuritic plaque density on clinical decision-making, *Neurocase* 20(4) (2014) 466-73.
13. Z. Chen, C. Zhong, Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies, *Progress in neurobiology* 108 (2013) 21-43.
14. J. Murray, W.H. Tsui, Y. Li, P. McHugh, S. Williams, M. Cummings, E. Pirraglia, L. Solnes, R. Osorio, L. Glodzik, S. Vallabhajosula, A. Drzezga, S. Minoshima, M.J. de Leon, L. Mosconi, FDG and Amyloid PET in Cognitively Normal Individuals at Risk for Late-Onset Alzheimer's Disease, *Advances in molecular imaging* 4(2) (2014) 15-26.
15. T. Suto, K. Meguro, M. Nakatsuka, Y. Kato, K. Tezuka, S. Yamaguchi, M. Tashiro, Disorders of "taste cognition" are associated with insular involvement in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia: "memory of food is impaired in dementia and responsible for poor diet", *International psychogeriatrics / IPA* 26(7) (2014) 1127-38.
16. C. Murphy, The chemical senses and nutrition in older adults, *Journal of nutrition for the elderly* 27(3-4) (2008) 247-65.
17. M. Aliani, C.C. Udenigwe, A.T. Girgih, T.L. Pownall, J.L. Bugera, M.N. Eskin, Aroma and taste perceptions with Alzheimer disease and stroke, *Critical reviews in food science and nutrition* 53(7) (2013) 760-9.
18. S. Steinbach, W. Hundt, A. Vaitl, P. Heinrich, S. Forster, K. Burger, T. Zahnert, Taste in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *Journal of neurology* 257(2) (2010) 238-46.
19. Z. Ismail, N. Herrmann, L.S. Rothenburg, A. Cotter, F.S. Lebovitch, S. Rafi-Tari, S.E. Black, K.L. Lancot, A functional neuroimaging study of appetite loss in Alzheimer's disease, *Journal of the neurological sciences* 271(1-2) (2008) 97-103.
20. A.A. Willette, S.C. Johnson, A.C. Birdsill, M.A. Sager, B. Christian, L.D. Baker, S. Craft, J. Oh, E. Statz, B.P. Hermann, E.M. Jonaitis, R.L. Kosciak, A. La Rue, S. Asthana, B.B. Bendlin, Insulin resistance predicts brain amyloid deposition in late middle-aged adults, *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* (2014).
21. H. Kenna, F. Hoeft, R. Kelley, T. Wroolie, B. DeMuth, A. Reiss, N. Rasgon, Fasting plasma insulin and the default mode network in women at risk for Alzheimer's disease, *Neurobiology of aging* 34(3) (2013) 641-9.
22. N. Cherbuin, P. Sachdev, K.J. Anstey, Higher normal fasting plasma glucose is associated with hippocampal atrophy: The PATH Study, *Neurology* 79(10) (2012) 1019-26.
23. F. Pistollato, M. Battino, Role of plant-based diets in the prevention and regression of metabolic syndrome and neurodegenerative diseases, *Trends in Food Science & Technology* 40 (2014) 62-81.
24. K. Blom, M.H. Emmelot-Vonk, H.L. Koek, The influence of vascular risk factors on cognitive decline in patients with dementia: a

- systematic review, *Maturitas* 76(2) (2013) 113-7.
25. S.T. Ferreira, J.R. Clarke, T.R. Bomfim, F.G. De Felice, Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease, *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 10(1 Suppl) (2014) S76-83.
 26. J.K. Morris, E.D. Vidoni, R.A. Honea, J.M. Burns, I. Alzheimer's Disease Neuroimaging, Impaired glycemia increases disease progression in mild cognitive impairment, *Neurobiology of aging* 35(3) (2014) 585-9.
 27. C. Rosendorff, M.S. Beerl, J.M. Silverman, Cardiovascular risk factors for Alzheimer's disease, *Am J Geriatr Cardiol* 16(3) (2007) 143-9.
 28. A.C. Birdsill, C.M. Carlsson, A.A. Willette, O.C. Okonkwo, S.C. Johnson, G. Xu, J.M. Oh, C.L. Gallagher, R.L. Kosciak, E.M. Jonaitis, B.P. Hermann, A. LaRue, H.A. Rowley, S. Asthana, M.A. Sager, B.B. Bendlin, Low cerebral blood flow is associated with lower memory function in metabolic syndrome, *Obesity* 21(7) (2013) 1313-20.
 29. L. Shen, H.F. Ji, Associations between Homocysteine, Folic Acid, Vitamin B12 and Alzheimer's Disease: Insights from Meta-Analyses, *Journal of Alzheimer's disease : JAD* (2015).
 30. S.K. Madsen, P. Rajagopalan, S.H. Joshi, A.W. Toga, P.M. Thompson, I. Alzheimer's Disease Neuroimaging, Higher homocysteine associated with thinner cortical gray matter in 803 participants from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, *Neurobiology of aging* 36 Suppl 1 (2015) S203-10.
 31. N. Scarmeas, J.A. Luchsinger, Y. Stern, Y. Gu, J. He, C. DeCarli, T. Brown, A.M. Brickman, Mediterranean diet and magnetic resonance imaging-assessed cerebrovascular disease, *Annals of neurology* 69(2) (2011) 257-68.
 32. B. Singh, A.K. Parsaik, M.M. Mielke, P.J. Erwin, D.S. Knopman, R.C. Petersen, R.O. Roberts, Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis, *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 39(2) (2014) 271-82.
 33. O.E. Titova, E. Ax, S.J. Brooks, P. Sjogren, T. Cederholm, L. Kilander, J. Kullberg, E.M. Larsson, L. Johansson, H. Ahlstrom, L. Lind, H.B. Schioth, C. Benedict, Mediterranean diet habits in older individuals: associations with cognitive functioning and brain volumes, *Experimental gerontology* 48(12) (2013) 1443-8.
 34. L. Mosconi, J. Murray, M. Davies, S. Williams, E. Pirraglia, N. Spector, W.H. Tsui, Y. Li, T. Butler, R.S. Osorio, L. Glodzik, S. Vallabhajosula, P. McHugh, C.R. Marmar, M.J. de Leon, Nutrient intake and brain biomarkers of Alzheimer's disease in at-risk cognitively normal individuals: a cross-sectional neuroimaging pilot study, *BMJ open* 4(6) (2014) e004850.
 35. M.C. de Wilde, P.J. Kamphuis, J.W. Sijben, P. Scheltens, Utility of imaging for nutritional intervention studies in Alzheimer's disease, *European journal of pharmacology* 668 Suppl 1 (2011) S59-69.
 36. M.C. Carrillo, C.A. Sanders, R.G. Katz, Maximizing the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative II, *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 5(3) (2009) 271-5.

Tiroidite autoimmune, malattia ambientale?

Autoimmune thyroiditis, an environmental disease?

ERNESTO RORAI*,
CINZIA MAZZON**

*Endocrinologo – Casa di Cura S. Giorgio
Pordenone, membro ISDE- FVG

**Endocrinologa, responsabile Servizio di
Endocrinologia – Ospedale di Pordenone

Per corrispondenza:
ernesto.rorai@clincasangio.org.it

Riassunto

La tiroidite di Hashimoto (HT) è la malattia endocrina più comune ed è contemporaneamente la malattia autoimmune più comune. Vi è una netta prevalenza nel sesso femminile e le conseguenze sono di notevole portata sociale; vi sono dati che dimostrano infatti ridotta fertilità, aumento di complicanze durante la gravidanza ed in alcuni casi comparsa di disturbi dell'apprendimento ed altre anomalie dello sviluppo neurofisiologico nei nati da donne affette. La malattia ha un pesante impatto sulla qualità della vita in tutti i gruppi di età.

Come risulta dalla presente review della letteratura, vie è crescente consenso riguardo alcuni importanti problemi. L'aumento dell'incidenza e della prevalenza della malattia rimane evidente anche a fronte della sopravvalutazione del significato di alcuni test diagnostici e di una quota di diagnosi eccessive. Le cause genetiche, per quanto utili alla comprensione della patogenesi, non sono sufficienti a giustificare il rapido aumento dell'incidenza della malattia e i fattori ambientali devono avere un peso maggiore. Comuni sostanze chimiche inquinanti presenti nell'ambiente si comportano da interferenti endocrini (Endocrine Disrupting Chemicals - EDC) e da interferenti immuni (Immune Disrupting Chemicals - IDC), appare inoltre sempre più chiara la capacità di questi composti di produrre maggiori effetti e a minori concentrazioni se presenti contemporaneamente nell'ambiente in determinate combinazioni (effetto cocktail). Tiroide e ormoni tiroidei sono particolarmente esposti a interferenza da EDC; più di altri organi la ghiandola tiroidea è suscettibile a processi autoimmuni innescati da IDC, fenomeni che giustificano l'elevata prevalenza di HT nelle regioni più inquinate del pianeta.

Parole chiave: tiroidite autoimmune, interferenti endocrini, interferenti immuni

Abstract

Hashimoto Thyroiditis (HT) is both the most common endocrine and the most common autoimmune disease, with a higher prevalence in women. It has remarkable social consequences; there is strong evidence indicating reduced fertility, impaired pregnancy outcomes in affected women and learning disorders or other neurophysiological abnormalities in their offspring when the condition is not promptly recognized. In addition, the disease has a severe impact on the quality of life for all age groups.

The present review shows that there is growing consensus on important questions. The increased incidence and prevalence of the disease remain evident even considering the overdiagnosis due to improper use of laboratory tests and imaging. Genetic determinants, unquestionably useful to understand the disease's pathophysiology, cannot alone explain the impressive rising prevalence of the disease and therefore environmental factors must play a major role. Common chemical environmental pollutants, called Endocrine Disrupting Chemicals (EDC) and Immune Disrupting Chemicals (IDC) can alter respectively the endocrine and the immune functions. The strong interactivity of some specific combinations of EDC and IDC is also increasingly clear (cocktail effect), suggesting that these chemicals can have effects even at extremely low concentrations.

Thyroid gland and thyroid hormones are remarkably affected by EDC; furthermore, autoimmune diseases of thyroid gland can easily be triggered by IDC; taken together, these phenomena can explain the high prevalence of HT in the most polluted regions of the planet.

Keywords: “autoimmune thyroiditis”, “endocrine disrupting chemicals”, “immune disruptors”

■ Introduzione

Alterazioni della funzionalità tiroidea hanno importanti conseguenze a iniziare dalla fase d’impianto dell’embrione e dalle prime fasi di sviluppo embrionale¹. Vi sono dati che dimostrano una relazione tra ipotiroidismo in epoca embrionale/fetale/neonatale da un lato e disturbi dell’apprendimento, sindrome da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) e disturbi dello spettro autistico (ASD) in età infantile dall’altro^{2,3,4}. L’ipotiroidismo autoimmune ha ricadute negative sulla fertilità femminile¹.

La tiroidite autoimmune o tiroidite di Hashimoto (HT), la più comune causa di ipotiroidismo, è con l’obesità e il diabete mellito una delle condizioni endocrino-metaboliche in più rapida ascesa nel mondo occidentale, è inoltre la malattia autoimmune più diffusa.

Nonostante modelli molecolari su dati di laboratorio e rilevazioni ambientali, dati sperimentali su animali e dati epidemiologici sull’uomo convergono nell’indicare un rapporto tra inquinamento e HT, rimane alto lo scetticismo tra i medici (e non solo) nel riconoscere l’inquinamento ambientale quale causa rilevante della malattia.

Il termine Endocrine Disrupting Chemicals (EDC) risale al 1991 in seguito a studi sulla fauna selvatica nella regione dei Grandi Laghi degli Stati Uniti⁵. Negli anni successivi ne è stata compresa la pericolosità anche per l’uomo, tanto da essere considerata una grave fonte di morbilità e mortalità da parte dell’Organizzazione Mondiale di Sanità (WHO -2012) e delle società scientifiche⁶. Numerosi studi su modelli biologici hanno permesso di chiarire i meccanismi che mettono in relazione EDC con alterazioni del funzionamento degli ormoni tiroidei e disturbi dello sviluppo neurofisiologico^{2,4}.

I dati epidemiologici sull’uomo non mancano^{7,8}. Negli ultimi anni emerge un rapporto sempre più evidente tra EDC e HT e l’attenzione della società scientifica si sta spostando dallo studio dei determinanti genetici a quello dei determinanti ambientali^{4,6,10,12,15}.

■ Epidemiologia

Alcuni autori riportano una prevalenza di tireopatie autoimmuni molto elevata nelle donne (intorno al 20%), mentre negli uomini poco sopra al 5%⁹. Vi è un chiaro aumento con l’età, con un picco nella fascia 45 – 55 anni. L’incidenza dell’HT è cresciuta in media di un fattore di 2 volte nell’arco di 10 anni; in particolare nel Regno Unito si è passati da 350/100’000/anno per le donne e 60/100’000/anno per gli uomini nel periodo 1972-1993 a 448/100’000/anno per le donne (x 1,28) e 92/100’000/anno per gli uomini (x 1,54) nel periodo 1994-2001; In Danimarca vi è stato un aumento da 19,9/100’000/anno nelle donne e 3,1/100’000/anno per gli uomini nel periodo 1987-1998 a 44,4 casi/100’000/

anno per le donne (x 2,23) a 11,9 casi/100’000/anno per gli uomini (x 3,83) nel periodo 1997-2000; in Slovenia da 73,2 casi/100’000/anno nel 1999 a 166,4/100’000 nel 2009 (x 2,27). Le difficoltà metodologiche non mancano: I dati sono in molti casi raccolti nell’ambito di programmi di iodizzazione della popolazione, epoche diverse sono spesso mal comparabili per l’utilizzo di strumenti diagnostici differenti (autoanticorpi rilevati con immunofluorescenza nei primi studi, contro i nuovi sistemi immunoenzimatici)¹¹.

In una sistematica review del 2015 relativa a 30 lavori selezionati¹⁰, emerge una crescente incidenza di alcune malattie autoimmuni dal 1985 al 2015 con un incremento annuo del 7,1% per le malattie reumatiche, 6,3% per le malattie autoimmuni endocrine, 6,2% per quelle gastroenteriche e 3,7% per le malattie autoimmuni neurologiche. Poiché nell’arco di 30 anni non possono essersi modificati i fattori genetici, la causa di questo netto aumento di incidenza va ricercata nei fattori ambientali, come stile di vita, esposizione a inquinanti, modifiche degli agenti infettivi, distress cronico, modifica del microbioma e della permeabilità intestinale dovuta agli additivi alimentari.

■ Determinanti Genetici

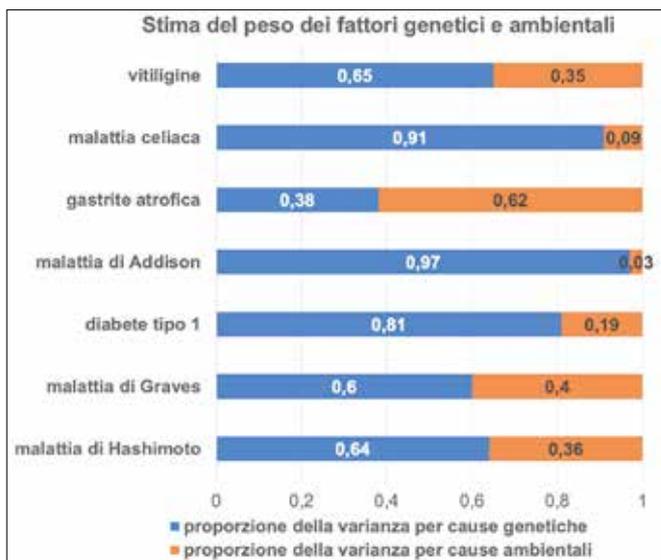
molti sono gli studi genetici sulle malattie autoimmuni della tiroide, riassunti in ottime reviews¹¹, da cui emergono molti elementi utili alla comprensione dei meccanismi patogenetici, per esempio l’associazione con alcune varianti del gene per HLA-DR e di altri geni con specifiche funzioni di regolazione immunitaria. La risposta immunitaria, in particolare quella adattativa, è tuttavia molto più pesantemente influenzata dai fattori ambientali di quanto ci si aspetti¹²; il peso relativo della genetica rispetto ai fattori ambientali inoltre diminuisce progressivamente con l’età, dato che emerge chiaramente dagli studi sui gemelli. Jakob Skov e coll.¹³ in un esteso lavoro comprendente 110.814 gemelli, hanno valutato la concordanza della presenza di alcune malattie autoimmuni, tra le quali HT, gastrite atrofica, malattia celiaca, malattia di Graves, diabete mellito tipo 1, vitiligine e malattia di Addison. Di 472 coppie di gemelli omozigoti in cui almeno uno dei gemelli era affetto da tiroidite di Hashimoto, solamente in 81 coppie entrambi ne sono risultati affetti, un numero decisamente inferiore a quanto ci si attenderebbe per una malattia che avesse una prevalente causa genetica.

La concordanza per altre malattie autoimmuni, come malattia celiaca e soprattutto malattia di Addison è decisamente superiore. Nella fig 1 è riportato il peso relativo (varianza %) di genetica e ambiente delle malattie studiate.

■ Epigenetica

A ridimensionare ulteriormente il peso relativo della genetica è l’impatto delle modifiche epigenetiche che l’ambiente imprime durante le fasi più sensibili dello

Figura 1



Da J.Skov e coll. *European Journal Endocrinology* 2020

sviluppo embrionale e della vita intrauterina. I fattori ambientali possono mostrare un'azione epigenetica attraverso molteplici meccanismi. Nelle malattie autoimmuni della tiroide vi è una ridotta acetilazione degli istoni H3 ed H4 e una alterata inattivazione del cromosoma X nelle donne affette¹⁴. Anche l'RNA non codificante e con funzione regolatoria risulta alterato nelle malattie autoimmuni della tiroide, in particolare

alcuni microRNA (miRNA). Due miRNA, 146 e 155 sono correlati alla funzione dei linfociti T regolatori (T-reg)¹⁵, una sottoclasse di linfociti T essenziale per la tolleranza verso gli auto-antigeni. Nella patogenesi della HT sembrano rilevanti l'aumento di miRNA 146, l'alterazione di miRNA-142-5p, in relazione con l'espressione del gene per la claudina 1, componente delle giunzioni intercellulari strette e riduzione di miRNA-125, con conseguente sovraespressione del recettore per l'interleuchina-23. La relazione tra inquinanti ambientali, specifiche alterazioni epigenetiche e HT è molto probabile sulla base dei dati epidemiologici, ma rimane poco chiara. Il bisfenolo A (BPA) e molti pesticidi sembrano in grado di alterare alcuni miRNA e interferire direttamente o indirettamente con la metiltransferasi per il DNA (DNMT)¹⁵.

■ Interferenti endocrini

L'interferenza degli EDC con la funzione ormonale tiroidea è confermata da molti studi.

Nella tabella 1 sono elencati alcuni degli xenobiotici noti ed il meccanismo accertato o ipotizzato dell'interferenza con il sistema ormonale tiroideo.

Nella tabella 2 inoltre vengono elencate alcune sostanze inquinanti che mostrano un doppio ruolo, quali interferenti endocrini e induttori o fattori precipitanti per l'autoimmunità.

Le interazioni sono ulteriormente peggiorate dall'even-

Tab 1. *effetti di alcuni EDC su tiroide e ormoni tiroidei*

EDC (ref)	Dove si trova (esempio)	Sistema molecolare interessato	Interazione con altri EDC ed altri fattori ambientali
PCB ^(4,16)	Isolanti elettrici, solventi, plasticizzanti, ritardanti di fiamma	T3dT, DIs	Diossine, carenza di iodio
BPA ^(4,17)	Componente di molte plastiche	MCT-8, TR α 1,TR β 1	PCB, mercurio, PFOA/PFOS
Diossine ⁽⁴⁾	Inceneritori, combustione di materiali plastici e vernici	T3dT	PCB, carenza di iodio
Mercurio ⁽⁴⁾	Combustione di carbone, pesce (alcuni prodotti)	Neurotossico. Complessi chimici con selenio, DIs,	Diossine, PCB, carenza di selenio
PFOA e PFOS ⁽⁴⁾	Produzione di Teflon e rifiniture di superfici plastiche e metalliche	TBG, TTR, UGT, SULT	Carenza di iodio, PCB
PBDE ⁽⁴⁾	Ritardanti di fiamma di arredi e serramenti (domestici e uffici)	NIS, DIs, induttori di autoimmunità	Carenza di iodio e di selenio Mercurio PCB
128 diversi pesticidi ^(4,19)	agricoltura	Tutti, prevale T3dT	Mercurio, diossine, PCB, carenza di iodio

Legenda tab 1:

PCB= Policlorobifenili; BPA= Bisfenolo A; PFOA= acido perfluorooctanoico
PFOS= perfluorooctano sulfonato; PBDE= polibromodifenileteri

NIS= symporter sodio/iodio; TPO = tireoperossidasi; TBG,TTR = legame con proteine di trasporto (TBG – thyroxin Binding Globulin e TTR= Transtiretina); MCT, OATP= Trasportatori intra/intercellulari (MCT-8 = monocarboxylate transporter 8) e OATP (polipeptide trasportatore di anioni organici); DIs= Desiodasi 1,2 e 3

TR α 1,TR β 1= Recettori nucleari per l'ormone tiroideo α 1 e β 1

T3dT= Trascrizione e traduzione dei geni T3 - dipendenti

UGT, SULT= Uridin-glucosiltransferasi e sulfotransferasi= Metabolismo epatico degli ormoni tiroidei

Tab 2. inquinanti con doppio ruolo di interferenti endocrini e interferenti immuni

EDC (ref)	Sistema molecolare interessato (tiroide)	Interazione con sistema immunitario
BPA (4,18,20,29)	MCT-8,TR α 1,TR β 1	Alterata sintesi citochine
ftalati (4,21,22,23,29)	T3dT	\uparrow iNOS, \uparrow NF κ B
Mercurio (4,24)	Selenoproteine, DIs	\uparrow NET (NETosis), \uparrow espressione TLR
PBDE (4,25)	NIS, DIs,	\uparrow citochine proinfiammatorie
Pesticidi [maneb/mancozeb e glifosato in particolare] ^(19, 26)	T3dT	? recettori nucleari

Legenda tab 2

MCT-8 = monocarboxylate transporter 8; TR α 1,TR β 1= Recettori nucleari per l'ormone tiroideo α 1 e β 1;

T3dT= Trascrizione e traduzione dei geni T3- dipendenti; iNOS = sintasi inducibile del monossido di azoto; NF κ B: "nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells"= famiglia di fattori di trascrizione post-recettoriale del sistema immunitario; NIS= symporter sodio/iodio; DIs= Desiodasi 1,2 e 3 NET = Neutrophil Extracellular Traps (estrusione di DNA dei neutrofili o trappola extracellulare dei neutrofili); TLR = recettori Toll-like.

tuale concomitanza di malnutrizione, nel senso ampio del termine e dalla carenza di iodio⁴.

Uno studio sulla popolazione del Belgio ha potuto dimostrare una relazione tra ipotiroidismo autoimmune e misture di inquinanti (uno dei primi studi dell' "effetto cocktail" sull'uomo) comprendenti PCB, BFR, PFC e alcuni pesticidi¹⁸. Questi studi hanno ancora notevoli limiti, uno dei quali riguarda la difficoltà di applicare su grandi numeri la rilevazione di bassissime concentrazioni di diverse sostanze inquinanti nei campioni biologici, procedura che richiede metodiche di laboratorio complesse e costose.

■ Interferenti Immuni

Molte sono le analogie tra sistema endocrino e sistema immunitario.

L'interazione tra una sostanza chimica ed uno specifico recettore è un tratto comune per entrambi i sistemi. Anche per il sistema immunitario il funzionamento è regolato da numerosi messaggeri chimici (citochine), molti sistemi ormonali hanno inoltre diretta azione regolatoria sul sistema immunitario. I sistemi di trasduzione dei recettori di membrana hanno forti analogie, quando non sono pressochè identici come per es. i recettori per l'insulina e TCR (recettore per l'antigene dei linfociti T)²⁷. Non sorprende dunque che le sostanze in grado di interferire con il sistema endocrino possano interferire anche con il funzionamento del sistema immunitario^{28,29}. Il termine "interferente immune" è stato introdotto recentemente²¹. La ricerca in tale ambito sembra chiarire molti aspetti finora inspiegabili dell'andamento della patologia autoimmune^{29,30}.

L'ampia review di Thompson e coll.²¹ relativa all'effetto pro-cancerogeno di interferenti immuni costituisce un documento ricco di dati sperimentali relativi a meccanismi biologici utili a chiarire l'effetto proinfiammatorio di molte sostanze chimiche già note come interferenti endocrini (tab 3). Le malattie della tiroide, dunque, si

ritrovano al centro di due fenomeni: l'effetto tossico degli interferenti endocrini e l'effetto di interferenti immuni (fig.2).

I dati epidemiologici sull'uomo confermano l'importanza del nuovo concetto di "interferente immune": Zaccarelli-Marino e coll.⁷, in uno studio di coorte hanno rilevato aumentata insorgenza di tiroidite autoimmune in residenti in prossimità di un complesso petrolchimico (regione di San Paolo del Brasile) paragonata ad una popolazione di controllo. Nel loro studio vi era chiara correlazione tra livelli di composti organici volatili (VOC), ossido di carbonio (CO) e biossido d'azoto (NO₂) ed ipotiroidismo autoimmune. Anche uno studio relativo all'area urbana di Roma ha dimostrato una relazione tra esposizione a polveri ultrasottili (PM_{2,5}) biossido di azoto (NO₂) e peggioramento del decorso clinico della HT⁸.

Tra gli inquinanti noti per l'interferenza con gli ormoni tiroidei, i PCBs e PBDEs sembrano in grado di indurre anche autoimmunità in soggetti geneticamente predisposti^{25,29}, mentre la carenza di iodio, importante causa ambientale per altre malattie della tiroide, ha minore rilevanza nel determinismo della patologia autoimmune. Poco chiaro anche il ruolo delle radiazioni ionizzanti; i gravi incidenti di Chernobyl e Fukushima hanno determinato un disastroso incremento delle neoplasie della tiroide, ma non delle malattie autoimmuni^{31,32}.

La malattia di Hashimoto non compare isolata, ma molto spesso in associazione con altre malattie autoimmuni, una condizione che è stata denominata "mosaico" o "caleidoscopio" autoimmune³⁰, le associazioni assumono pattern differenti secondo l'età di insorgenza³³ con maggiore prevalenza di diabete tipo I e malattia celiaca in età infantile, contro le sindromi reumatologiche più tipiche dell'età adulta. La sindrome probabilmente più frequentemente associata è la gastrite autoimmune³⁴. Tutte queste malattie condividono con l'HT il progressivo aumento di incidenza^{10,30}, sembrano avere comuni determinanti genetici ed epigenetici^{11,14} e sono soggette alla pressione di eventi ambientali simili¹¹.

Tab. 3. meccanismi di interferenza immune ipotizzati per alcuni comuni inquinanti

Sostanza	Interferenza con recettori nucleari (ER, AR, PPAR, AhR)	iNOS su cellule immuni	NFκB	Citochine inibitorie (IL-10,IL-4)	COX-2,PGE	Citochine pro-infiammatorie (IL-6,IL-8,IL-17,TNFα)
BPA	+	↓	+	↑	↑	↑
PBDE	+	-	+	+	?	↑
Vinclozolin	+	-	+	-	-	+
4-NP	+	↓	↓	↑	+	+
Ftalati	+	↑	↑	↑ e ↓	?	↑↓
Artrazina	+	↑	NE	↑ IL -4	↑	↓

“+” interferenza, ↓ inibizione, ↑ induzione, NE e “-” nessun effetto noto, “?” non chiara interferenza

4-NP: nolifenoli, utilizzati come detergenti

ER = recettori per estrogeni, AR = recettore per gli androgeni, PPAR = recettori attivati dai proliferatori perossisomiali, AhR = recettore per idrocarburi aromatici, iNOS= ossido nitrico sintasi - inducibile, COX-2 = ciclossigenasi 2, PGE = prostaglandina E, NFB: “nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells” fattori di trascrizione del TCR[recettore per l’antigene dei linfociti T], IL- Interleuchine, TNF = fattore di necrosi tumorale alfa. (da P.A.Thompson, 2015 modificata)³⁵

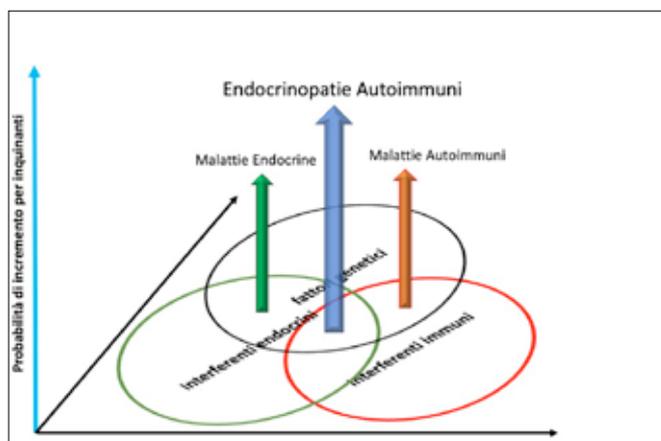


Fig.2 Rappresentazione schematica dell’interazione tra inquinanti ambientali e fattori genetici predisponenti

■ Microbioma intestinale

Le popolazioni batteriche intestinali hanno una funzione rilevante anche nel metabolismo degli ormoni tiroidei, influenzano l’assorbimento di iodio, selenio e zinco. Il microbioma intestinale dei pazienti affetti da HT differisce da quello delle persone sane, ma non è chiaro se questo sia causa o effetto della malattia o conseguenza di gastropatia autoimmune, associazione che abbiamo già visto molto frequente e probabilmente sottostimata³⁵.

L’intestino è l’interfaccia che offre la maggiore superficie con l’ambiente esterno e contiene gran parte della varietà di microorganismi con cui siamo a contatto, possiede un esteso e organizzato sottosistema immunitario (GALT – Gut-Associated Lymphoid Tissue). L’eccessiva povertà microbica di molti alimenti (funzionale ad una più lunga conservazione e migliore commercializzazione) può impedire una normale maturazione del sistema immunitario intestinale³⁶. Un’alterazione della popolazione microbica intestinale d’altra parte (disbiosi intestinale) può alterare la funzione di barriera e crea-

re una condizione di flogosi cronica. Comuni inquinanti ambientali e additivi alimentari sembrano in grado di alterare l’espressione dei TLR (Toll-like receptors) e dell’AhR (recettore per gli idrocarburi aromatici) e questo potrebbe essere un ulteriore meccanismo che favorisce la comparsa di patologia autoimmune^{28,29}.

■ Conclusioni

Tra i fattori ambientali che minacciano la salute, gli interferenti endocrini e gli interferenti immuni stanno ricevendo un’attenzione crescente. La tiroidite di Hashimoto (tiroidite cronica autoimmune), la più comune delle malattie endocrine e la più comune delle malattie autoimmuni si trova, non per caso, al centro dei fenomeni. La crescente percezione dell’importanza di questa malattia, in particolare per l’esordio subdolo, l’andamento cronico e progressivo con importanti ricadute sulla qualità di vita, sulla fertilità e sulla salute della gravidanza e dei nuovi nati, rende più pressante la comprensione delle possibili cause. EDC e IDC (spesso si tratta delle stesse sostanze, come nel caso di PCB, BPA, BFR e molti pesticidi in uso in agricoltura) sembrano essere cause rilevanti e vi sono prove crescenti del potenziamento reciproco quando presenti in contesti ambientali differenti (aria, acqua, alimenti, cosmetici, farmaci) condivisi dalla stessa popolazione. Anche modifiche ambientali globali e il generalizzato scadimento della qualità alimentare sono un fattore correlato all’aumento della HT.

La terapia sostitutiva con levotiroxina appare attualmente una risposta insoddisfacente; l’obiettivo non rinviabile per la comunità scientifica è rispondere alla giusta richiesta di misure preventive. L’identificazione più precisa dei fattori ambientali che determinano, con differenti meccanismi, l’aumento della diffusione della malattia, la messa al bando di tali sostanze, e la loro rimozione dall’ambiente potrebbero divenire misure imprescindibili per ottenere l’inversione dell’andamento epidemiologico.

Bibliografia

1. M. Colicchia, L.Campagnolo,E.Baldini, S.Ulisse,H.Valensise,C.Mo-
retti – Molecular Basis of thyrotropin and thyroid hormone action
during implantation and early development – Human Reproduction
Update, 2014; 20(6): 884-904
2. S.L.Andersen – Frequency and outcomes of maternal thyroid func-
tion abnormalities in early pregnancy – Scand.J.Clinical and Lab
Invest. 2019 79 (1-2):99-107
3. G.D.Villanger, E.Ystrom, S.M.Engel, M.P.Longnecker, R.
Pettersen,A.D.Rowe,T.Reichborn-Kjennerud,H.Aase – Neonatal
Thyroid stimulating hormone association with attention-deficit/
hyperactivity disorder – *Pediatr Perinat Epidemiol* 2020; DOI:
10.1111/ppe.12643
4. Barbara Demeneix - Thyroids in a chemical soup - In "Toxic Coc-
ktail" – "how chemical pollution is poisoning our brains", 2017, Ox-
ford University Press; New York, pp 49-73
5. T. Colborne, F.S vom Saal, A.Soto. - Developmental effects of En-
dochrine-Disrupting Chemicals in Wildlife and humans - *Env. Health
Perspectives*, 1993, 101 (5): 378-384
6. A. Bergman, Jerrold J. Heindel, S.Jobling, K.A.Kidd, R.Thomas Zoel-
ler. - State of the science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012
- WHO-UNEP , WHO library 2012
7. M.A. Zaccarelli-Marino, R.Alessi, T. Zaccarelli Balderi, M.A.Garcia
Martins. - Association between the occurrence of primary
hypothyroidism and the exposure of population near to industrial
pollutants in São Paulo State, Brazil - *Int. J. Environ. Res. Public
Health* 2019, 16, 3464
8. A. Faustini, M.Renzi, U.Kirchmayer, M.Balducci, M.Davoli, F. Forestie-
re. - Short-term exposure to air pollution might exacerbate autoim-
mune diseases - *Environmental Epidemiology* (2018) 2:e025, doi:
10.1097/EE9.0000000000000025
9. D.S.A.McLeod,D.Cooper – The incidence and prevalence of thyroid
autoimmunity – *Endocrine* 2012; 42:252-265
10. A. Lerner, P. Jeremias, T. Matthias - The world incidence and preva-
lence of autoimmune diseases in increasing - *Int.J of Celiac Disease*,
2015 vol 3(4): 151-155
11. A.Antonelli, S.M.Ferrari,A.Corrado, A. Di Domenicantonio, P.Fallahi.
– Autoimmune thyroid disorders – *Autoimmunity Rev.* 2015; 14:
174-180
12. P.Brodin, V.Jojlc, T.Gao, S.Bhattacharya, C.J.Lopez Angel, D.Furman,
S.Shen-Orr, C.L.Dekker, G.E.Swan, A.J.Butte, H.T.Maecker, M.M.Davis.
– Variation in the human immune system is largely driven by non-
heritable influences – *Cell*; 2015; 160(0):37-47
13. J.Skov, D.Eriksson, R.Kuja-Halkola, J.Höijer, S.Gudbjörnsdottir,AM.
Svensson, P.K.E.Magnusson, J.F.Ludvigsson,O.Kämpe,S.Bensing –
Co-aggregation and heritability of organ-specific autoimmunity: a
population-based twin study – *European J. Endocrinology*; 2020;
182,473-480
14. R.Mazzone, C.Zwegel,M.Artico,S.Taurone,M.Ralli,A.Greco, A.Mai -
The emerging role of epigenetics in human autoimmune disorders
- *Clinical Epigenetics* (BMC), 2019, 11: 34
15. L. Pitto, F.Gorini, F.Bianchi, E.Guzzolino. - New insights into mecha-
nism of endocrine-disrupting chemicals in thyroid diseases: the epi-
genetic way - *Int J of Environmental Research and Public Health*,
2020, 17:7787
16. E.S.Marsan, C.A.Bayse - Halogen Bonding Interactions of Poly-
chlorinated Biphenyls and the Potential for Thyroid Disrup-
tion – *Chemistry*. 2020 Apr 21;26(23):5200-5207. doi: 10.1002/
chem.201903904. Epub 2020 Feb 25.
17. F. Gorini,E.Bustaffa,A.Coi,G.Iervasi, F.Bianchi. - Bisphenols as en-
vironmental triggers of thyroid dysfunction: clues and evidence - *Int.J
Environ.Res.Public Health* 2020, 17:2654
18. P.Dufour, C.Pirard, P. Petrossians, A.Beckers, C.Charlier - Association
between mixture of persistent organic pollutants and thyroid patho-
logies in a Belgian population - *Environ Res*, 2020 Feb;181:108922.
doi: 10.1016/j.envres.2019.108922. Epub 2019 Nov 15
19. F.Crivellente et A. Hart, A. F. Hernandez-Jerez, S.H.Bennekou, R. Pe-
dersen, A. Terron, G.Wolterink, L.Mohimont - Establishment of cu-
mulative assessment groups of pesticides for their effects on the
thyroid - *EFSA Journal* 2019 17(9):5801
20. La-or Chailurkit, Wichai Aekplakorn and Boonsong Ongphiphadha-
nakul - The Association of Serum Bisphenol A with Thyroid Autoim-
munity - *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Nov 17;13(11):1153.
doi: 10.3390/ijerph13111153.PMID: 27869686
21. P.A. Thompson,M.Khatami,C.J.Baglloe,J.Sun,S.Harris,E-Y Moon,F Al-
Mulla,R.Al-Temaimi, D.Brown, A.Colacci, C.Mondello, J.Raju, E.Ryan,
J.Woodrick, I.Scovassi, N.Singh, M.Vaccari, R.Roy, S.Forte, L.Memero,
H.K.Salem, A.Amedei, RA.Hamid, L.Lowe,T.Guarnieri, W.H.Bisson. -
Environmental immune disruptors, inflammation and cancer risk –
Carcinogenesis, 2015, 36 suppl 1, S232-S253
22. Irene Souter, Andrea Bellavia, Paige L. Williams, T.I.M. Korevaar,
John D. Meeker, Joseph M. Braun, Ralph A. de Poortere, Maarten
A. Broeren, Jennifer B. Ford, Antonia M. Calafat, Jorge E. Chavarro,
Russ Hauser, and Lidia Mínguez-Alarcón for the Earth Study Team
- Urinary Concentrations of Phthalate Metabolite Mixtures in Rela-
tion to Serum Biomarkers of Thyroid Function and Autoimmunity
among Women from a Fertility Center - *Environ Health Perspect*.
2020 Jun;128(6):67007. doi: 10.1289/EHP6740. Epub 2020 Jun
9.PMID: 32515996
23. Min Joo Kim, Shinje Moon, Byung-Chul Oh, Dawoon Jung, Kyungho
Choi, and Young Joo Park - Association Between Diethylhexyl Ph-
thalate Exposure and Thyroid Function: A Meta-Analysis - *Thyroid*.
2019 Feb;29(2):183-192. doi: 10.1089/thy.2018.0051. Epub 2019 Jan
23.PMID: 30588877
24. Pollard KM, Cauvi DM, Toomey CB, Hultman P, Kono DH.- Mercu-
ry-induced inflammation and autoimmunity. - *Biochim Biophys
Acta Gen Subj*. 2019 Dec;1863(12):129299. doi: 10.1016/j.bbagen.
2019.02.001. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30742953; PMCID:
PMC6689266.
25. Mynster Kronborg T, Frohnert Hansen J, Nielsen CH, Ramhøj L, Fre-
deriksen M, Vorkamp K, Feldt-Rasmussen U. - Effects of the Com-
mercial Flame Retardant Mixture DE-71 on Cytokine Production by
Human Immune Cells. - *PLoS One*. 2016 Apr 29;11(4):e0154621.
doi: 10.1371/journal.pone.0154621. PMID: 27128973; PMCID:
PMC485136
26. Parks CG, Santos ASE, Lerro CC, DellaValle CT, Ward MH, Alavanja
MC, Bernd SI, Beane Freeman LE, Sandler DP, Hofmann JN. Lifetime
Pesticide Use and Antinuclear Antibodies in Male Farmers From the
Agricultural Health Study. *Front Immunol*. 2019 Jul 11;10:1476. doi:
10.3389/fimmu.2019.01476. PMID: 31354699; PMCID:PMC6637299.
27. Immune receptors and signal transduction, in "Cellular and mole-
cular Immunology" – ninth ed – AK Abbas, AH Lichtman, S Pillai,
- Chapter 7; 2018, Elsevier, Philadelphia
28. A.Bansal, J. Henao-Mejia, R.A.Simmons – Immune System: an emer-
ging player in mediating effects of endocrine disruptors on meta-
bolic health – *Endocrinology*, 2018; 159(1):32-45
29. K.Novak, E. Jablonska,W.R. Ratajczak-Wrona. – Immunomodulatory
effects of synthetic endocrine disrupting chemicals on the devel-
opment and function of human immune cells – *J.Environment.Int*.
2019; 125: 350-364
30. N.Agmon-Levin, Z.Lian,Y.Shoenfeld – Explosion of autoimmune di-
sease and the mosaic of old and novel factors – *Cellular & Molecu-
lar Immunology*, 2011, 8: 189-192
31. L.Agate, S.Mariotti, R.Elisei, P.Mossa, F.Pacini, E.Molinario, L.Grasso,
L.Masserini, T.Mokhort, T.Vorontsova, A.Arynchyn, M.D.Tronko,
A.Tsyb, U.Feldt-Rasmussen, A.Juul, A.Pinchera – Thyroid autoan-
tibodies and Thyroid Function in subjects exposed to Chernobyl
fallout during childhood: evidence for transient radiation-indu-
ced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in
thyroid autoimmune disease - *J Clin Endocrinol Metab*, July 2008,
93(7):2729-2736
32. S.Yamashita,Sh.Suzuki,Sa.Suzuki,H.Shimura,V.Saenko – Lessons
from Fukushima: Latest findings of thyroid cancer after the Fu-
kushima nuclear power plant accident – *Thyroid*, 2018; 28(1): 11-22
33. R.M. Ruggeri, F.Trimarchi,G.Giuffrida,R.Certo,E.Cama,A.Campenni,A.
Alibrandi,F.De Luca,M.Wasniewska. – Autoimmune comorbidities in
Hashimoto's Thyroiditis: different patterns of association in adul-
thood and childhood/adolescence – *European J Endocrinology*,
2017; 176: 133-141
34. M. Cellini, M.G.Santaguida,C.Virilli,S.Capriello,N.Brusca,L.
Gargano,M.Centanni. – Hashimoto's thyroiditis and autoimmu-
ne gastritis – *Frontiers in Endocrinology*, 2017, vol 8, art 92. doi:
10.3389/fendo.2017.00092
35. E. Fröhlich, R.Wahl – Microbiota and thyroid interaction in health
and disease – *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2019; 30(8):
479-490
36. D.Usharauli,T.Kamala – Concurrent cross-reactivity of microbiota-
derived epitopes to both self and pathogens may underlie the
"Hygiene hypothesis" – *Scand J Immunol*. 2018; 88:e 12708 (doi.
org/10.1111/sji.12708).

Microplastiche: un nuovo rischio per la salute umana?

Microplastics: a new risk for human health?

SERGIO BERNASCONI

Prof Ordinario di Pediatria
Membro Comitato Scientifico ISDE-Italia
Microbiome Research Hub University of Parma,
Italy

Per corrispondenza:
sbernasconi3@gmail.com

Riassunto

Non esiste una definizione univoca di microplastiche (MPs) ma nella maggior parte degli studi ci si riferisce a dimensioni inferiori a 5 mm. Possono essere primarie, presenti soprattutto nei prodotti per la cura del corpo, o secondarie per frammentazione delle macroplastiche. Sono ampiamente diffuse in tutti gli ambienti (acqua, terra aria) e possono creare alterazioni di numerosi ecosistemi. Nell'organismo umano penetrano soprattutto per via orale (catena del cibo) e aerea (presenza di MPs nelle polveri). Non esistono ancora dati definitivi su una loro influenza sulla salute umana. La necessità di più approfonditi e numerosi studi sull'argomento è testimoniata dalle evidenze (a livello sperimentale sia su colture cellulari sia in animali da esperimento) di molteplici modalità d'azione in particolare di tipo pro-infiammatorio che giustificano un loro ruolo patogenetico in patologia umana. Possono inoltre essere mezzi di trasporto nell'organismo sia di microbi sia di sostanze chimiche (tra cui alcune con caratteristiche di endocrine disruptors) di cui è noto il potenziale tossico. In conclusione appare sempre più raccomandabile che negli studi che cercano di meglio comprendere il rapporto tra ambiente e salute umana monitorando un ampio numero di sostanze potenzialmente pericolose (esposoma) si tenga presente anche il ruolo che le MPs possono svolgere

Parole chiave: Microplastiche, ambiente, salute umana

Abstract

There is no unambiguous definition of microplastics (MPs) but in most studies it refers to dimensions less than 5 mm. They can be primary, mainly present in body care products, or secondary due to the fragmentation of macroplastics. They are widespread in all environments

(water, soil, air) and can create alterations to numerous eco-systems. They penetrate into the human body mainly orally (food chain) and by air (presence of MPs in powders). There are still no definitive data on their influence on human health. The need for more in-depth and numerous studies on the subject is emphasized by the evidence (at an experimental level both on cell cultures and in experimental animals) of multiple modes of action, in particular of pro-inflammatory type which could justify their pathogenetic role in human pathology. They can also be means of transport in the body for both microbes and chemicals (including some with characteristics of endocrine disruptors) whose toxic potential is known. In conclusion, it seems increasingly advisable that in studies that try to better understand the relationship between the environment and human health by monitoring a large number of potentially dangerous substances (exposome), the role that MPs can play is also kept in mind.

Keywords: Microplastic, environment, human health

Già nel 2004 veniva segnalata la necessità di approfondire le conseguenze dell'ampia diffusione ambientale delle microplastiche (MPs)¹. Nei successivi 15 anni, in particolare dopo il 2014, si è assistito ad un rapido aumento delle pubblicazioni scientifiche sull'argomento a testimonianza di un sempre maggior interesse per i danni che ne derivano e per le ripercussioni biologiche sia negli animali sia nell'uomo². Scopo di questo articolo è quello di discutere in modo sintetico alcune delle conoscenze attuali.

1) Come vengono definite le MPs?

Nella maggior parte degli studi si fa riferimento a dimensioni variabili tra 5

e 0,33 mm ma alcuni Autori utilizzano limiti inferiori compresi tra 0,001mm (considerato come limite superiore delle nanoplastiche) e 0,02 mm e, al lato opposto della scala numerica, limiti superiori variabili tra 0,5- e 1- 5 mm³. Si discute anche sulla necessità di suddividere le MPs in base alla tipologia, al colore e alla forma (sono descritte come pellet, frammenti, fibre, pellicole, corde, filamenti, spugne, schiume, gomme e microsfe-re)³. È interessante ricordare una recente proposta che cerca di tener presenti i vari aspetti: "Microplastics are any synthetic solid particle or polymeric matrix, with regular or irregular shape and with size ranging from 0,001 to 5 mm, ... which are insoluble in water"³. Sono classificate come primarie o secondarie. Le primarie si disperdono nell'ambiente per lo più in maniera diretta perché, per esempio, vengono utilizzate sotto forma di microperline nella preparazione di prodotti per la cura della persona (cosmetici, gel doccia, detergenti per il viso, disinfettanti per le mani, saponi, dentifrici, creme per rasatura, bagno schiuma, creme solari e shampoo) oppure perché, sotto forma di microsfe-re, vengono usate per la produzione di numerosi manufatti plastici per imballaggio. Le MPs secondarie sono invece frammenti di plastica che derivano dalla frammentazione delle macroplastiche disperse nell'ambiente tramite processi foto e termo-ossidativi, di abrasione meccanica e di biodegradazione. Un gran parte di queste è costituita da fibre provenienti da lavorazione o lavaggi di tessuti su base industriale o domestica.

2) Qual è la loro diffusione nell'ambiente?

Sono ubiquitarie. Negli oceani è stato calcolato vi siano 5 trilioni di pezzi di plastica⁴ che tendono a raccogliersi, in base al gioco delle correnti e delle variazioni meteorologiche, in enormi estensioni galleggianti⁵. La più nota è la the Great Pacific Garbage Patch, definita anche come il 7° continente, che, situata nell'oceano Pacifico, si estende su una superficie corrispondente a tre volte quella della Spagna. Nel tempo le plastiche galleggianti vengono in buona parte sminuzzate, per azione di agenti fisici atmosferici e meccanici (moto ondoso), fino a raggiungere le dimensioni delle MPs. Plastiche e microplastiche tendono ad accumularsi anche sui fondali dei mari e nelle zone costiere più densamente popolate e/o più vicine ai grandi fiumi che sfociano in mare⁶. Si stima, per esempio, che il Gange spinga ogni giorno oltre 3 miliardi di MPs nel Golfo del Bengala. Sono inoltre presenti nelle acque di superficie (grandi laghi, fiumi) e nel terreno⁷ e non vengono risparmiate località lontane dalle zone più popolate quali l'Artico e l'arco alpino⁸. Infine, la presenza di microfibre è stata dimostrata nell'atmosfera sia in ambienti chiusi sia all'aperto dove una buona quantità deriva dall'erosione dei pneumatici dei veicoli a motore sulle superfici asfaltate⁹.

3) Quali le conseguenze sui vari ecosistemi?

Per quanto riguarda l'ambiente marino sono ormai numerosi gli studi che hanno evidenziato variazioni negative nel suo ecosistema in varie zone del nostro pianeta. Le MPs presenti nei sedimenti delle spiagge ne modi-

ficano le proprietà fisiche, la permeabilità, il flusso di acqua, i nutrienti e la temperatura sotto la superficie con conseguenze biologiche per animali tipo le tartarughe marine in cui la determinazione del sesso dipende molto dalla temperatura. Possono essere ingerite da molti organismi (crostacei, molluschi, plancton, pesci) e modificare di conseguenza un ampio habitat che va dagli animali bentonici dei fondali agli uccelli marini¹⁰. Sappiamo ancora poco sull'impatto che le MPs possono avere sull'ecosistema terrestre, in particolare sul suolo destinato alla produzione agricola, ma segnalazioni di variazioni sulla dinamica vitale delle piante e sulle forme di vita biologica presenti nel sottosuolo, spesso ignorate ma fondamentali per garantire l'ecosostenibilità, cominciano a comparire nella letteratura specifica e richiamano l'attenzione sulla necessità di approfondire tale aspetto¹¹.

4) Quali le conseguenze nel mondo animale?

Toussaint et al. hanno recentemente rivisto la letteratura internazionale riguardante la contaminazione da MPs (e nanoplastiche) negli animali (principalmente marini) che fanno parte della catena alimentare¹². Questa review è particolarmente interessante perché da un'alta evidenza la presenza di MPs in molte specie animali analizzate ma dall'altro sottolinea la difficoltà di arrivare a conclusioni definitive, mirate soprattutto a comprendere i possibili riflessi sulla salute di chi le utilizza come cibo. Poiché tale difficoltà è dovuta alla grande eterogeneità di impostazione delle ricerche, iniziando dalla stessa definizione di MPs è necessario arrivare a metodi di classificazione condivisi che tengano conto anche di caratteristiche sia fisiche (dimensioni, taglia, forma, colore) sia chimiche (struttura chimica) e che siano omogenei o comparabili a livello delle metodologie laboratoristiche utilizzate. Nessun dubbio circa il danno apportato ai vari ecosistemi. Basti ricordare che le alterazioni del plancton si ripercuotano negativamente su una lunga serie di animali marini.

5) Come possono giungere nel nostro organismo?

Una recente overview della letteratura¹³ ha riassunto le nostre conoscenze sulle modalità con cui le MPs possono introdursi nel nostro organismo.

In sintesi:

- La via d'ingresso principale è quella orale. È stato stimato che una singola persona ne possa ingerire da 39000 a 52000 nell'arco di 1 anno. La fonte principale è rappresentata da vari nutrienti (Vedi Tab 1) e i dati sperimentali su animali evidenziano che possono oltrepassare la barriera intestinale accumulandosi in diversi organi quali fegato, rene, intestino.
- La seconda via d'ingresso è quella respiratoria e, impiegando un manichino, è stato calcolato che un maschio con attività fisica lieve ne inala oltre 270 al giorno.
- Meno importante la via cutanea anche se è stato ipotizzato che le nanoplastiche possano superare la barriera dermica.

Anno	Alimento, bevanda, condimento	Riferimento bibliografico
2021	Acqua potabile	Water Research
2020	Frutta e verdura	Environmental Research
2020	Birra, soft drink,	theScience of the Total Environment
2020	Latte	Science of the Total Environment
2018	Acqua imbottigliata	Food additives & contaminants: part A
2017	Sale	Nature/Scientific Reports
2015	Sea Foods	Nature/Scientific Reports

Tab. 1 Esempi di alimenti, bevande e condimenti in cui è stata riscontrata presenza di MPs.

- Recentemente, infine, ha destato molto interesse, richiamando anche l'attenzione dei media, la scoperta che le MPs possono giungere e attraversare la placenta umana¹⁴.

6) Quali influenze sulla nostra salute?

A questa domanda fondamentale non siamo ancora in grado di rispondere per numerosi fattori quali la scarsità di studi, le difficoltà metodologiche, la variabilità delle caratteristiche intrinseche delle tipologie di microplastica.

Non possiamo però ignorare le evidenze che ci provengono da studi sperimentali non clinici e che iniziano a chiarire le modalità con cui le MPs potrebbero determinare danni alla nostra salute. Alcuni meccanismi meritano una particolare attenzione:

- Sono causa di stress ossidativo, sia per la loro estensione sia per la presenza sulla loro superficie di sostanze ossidative quali i metalli pesanti, che generano flogosi e citotossicità.
- Interferiscono sul sistema immunitario favorendo l'evoluzione verso forme auto-immuni.
- Sono neurotossiche tramite azioni dirette sui neuroni o indirette tramite citochine pro-infiammatorie.
- Alterano il microbiota intestinale favorendo la permeabilità della barriera intestinale.
- Trasportano microrganismi.
- Le microfibre con ampio rapporto superficie/volume, assorbono e trasportano nei tessuti organici sostanze chimiche tossiche idrofobiche derivate dall'ambiente circostante quali i POPs : Persistent Organic Pollutants.
- In culture cellulari di tumori umani sono in grado di interferire sull'espressione genica.
- Tra le sostanze chimiche che rilasciano vi sono anche ftalati e bisfenolo-A che rientrano nella categoria degli interferenti endocrini con possibili alterazioni già a livello fetale¹⁵.

Concludendo, le attuali conoscenze anche se iniziali e limitate non possono che stimolare ulteriori ricerche ben condotte che servano sempre più a comprendere le complesse interazioni tra ambiente e salute umana. Abbiamo necessità di studi non solo ben disegnati e prospettici ma che tengano soprattutto conto da un lato del complesso dei fattori potenzialmente interferenti (esposoma) e dall'altro delle caratteristiche biologiche

dei soggetti monitorati. Il sogno è quello di una medicina sempre più personalizzata e ciò significa anche tossicologia personalizzata.

Bibliografia

- Thompson RC, Olsen Y, Mitchell RP, Davis A, Rowland SJ, John AW, McGonigle D, Russell AE. Lost at sea: where is all the plastic? Science. 2004 ;304:838.
- Qin F, Du J, Gao J, Liu G, Song Y, Yang A, Wang H, Ding Y, Wang Q. Bibliometric Profile of Global Microplastics Research from 2004 to 2019. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17:5639-5654
- Frias JPGL, Nash R. Microplastics: Finding a consensus on the definition. Mar Pollut Bull. 2019;138:145-147
- Eriksen M, Lebreton LC, Carson HS, Thiel M, Moore CJ, Borerro JC, Galgani F, Ryan PG, Reisser J. Plastic Pollution in the World's Oceans: More than 5 Trillion Plastic Pieces Weighing over 250,000 Tons Afloat at Sea. PLoS One. 2014 ;(12): 111913-111928.
- Lebreton L, Slat B, Ferrari F, Sainte-Rose B, Aitken J, Marthouse R, Hajbane S, Cunsolo S, Schwarz A, Levivier A, Noble K, Debeljak P, Maral H, Schoeneich-Argent R, Brambini R, Reisser J. Evidence that the Great Pacific Garbage Patch is rapidly accumulating plastic. Sci Rep. 2018; (8) :4666-4681.
- Tubau X, Canals M, Lastras G, Rayo X, Rivera J, Amblas D Marine litter on the floor of deep submarine canyons of the northwestern Mediterranean sea: the role of hydrodynamic processes. Prog Oceanogr 2015; (134):379-403
- Horton AA, Walton A, Spurgeon DJ, Lahive E, Svendsen C. Microplastics in freshwater and terrestrial environments: Evaluating the current understanding to identify the knowledge gaps and future research priorities. Sci Total Environ. 2017; (586):127-141
- Bergmann M, Mützel S, Primpke S, Tekman MB, Trachsel J, Gerdt G. White and wonderful? Microplastics prevail in snow from the Alps to the Arctic. Sci Adv. 2019;(8):1157-1167
- Zhang Q, Xu EG, Li J, Chen Q, Ma L, Zeng EY, Shi H. A Review of Microplastics in Table Salt, Drinking Water, and Air: Direct Human Exposure. Environ Sci Technol. 2020; (7):3740-3751.
- Sharma S, Chatterjee S. Microplastic pollution, a threat to marine ecosystem and human health: a short review. Environ Sci Pollut Res Int. 2017;(27):21530-21547
- Rillig MC, Lehmann A. Microplastic in terrestrial ecosystems. Science. 2020; (6498):1430-1431.
- Toussaint B, Raffael B, Angers-Loustau A, Gilliland D, Kestens V, Petrillo M, Rio-Echevarria IM, Van den Eede G. Review of micro- and nanoplastic contamination in the food chain. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2019;(5):639-673
- Prata JC, da Costa JP, Lopes I, Duarte AC, Rocha-Santos T. Environmental exposure to microplastics: An overview on possible human health effects. Sci Total Environ. 2020;(1)702-710
- Ragusa A, Svelato A, Santacroce C, Catalano P, Notarstefano V, Carnevali O, Papa F, Rongioletti MCA, Baiocco F, Draghi S, D'Amore E, Rinaldo D, Matta M, Giorgini E. Plasticenta: First evidence of microplastics in human placenta. Environ Int. 2021;(146):106274-82.
- Street ME, Bernasconi S. Endocrine-Disrupting Chemicals in Human Fetal Growth. Int J Mol Sci. 2020 ;(4):1430-41.

Cesio radioattivo e aumento del cancro pancreatico

Radioactive cesium and the increase of pancreatic cancer

Riassunto

In tutto il mondo, sia l'incidenza che i tassi di mortalità del cancro pancreatico (CP) sono in aumento. Sebbene la causa esatta del CP non sia nota, alcuni fattori di rischio sono stati associati alla malattia, tra cui il fumo di tabacco, l'obesità e il diabete. L'Autore ha studiato la associazione tra cesio radioattivo (^{137}Cs) e l'aumento di CP. C'è una correlazione tra la mappa di frequenza del CP e quella degli impianti nucleari e dei relativi incidenti e delle esplosioni atomiche con il conseguente fallout radioattivo, di cui il ^{137}Cs , con la sua emivita di circa 30 anni, è una delle componenti più rilevanti. I dati pubblicati nella letteratura medica a livello mondiale, europeo e italiano vengono qui riassunti. Nel corpo umano ed animale, gli ioni di cesio (Cs^+) si comportano mimetizzando gli ioni potassio (K^+) e come tali entrano all'interno delle cellule. Il Cs^+ viene assorbito in modo competitivo anche dalle piante localizzandosi nelle cellule vegetali, rimanendo nell'ambiente per 10-20 volte la sua emivita, circa 300-600 anni. Studi autoradiografici sui topi hanno mostrato che il ^{137}Cs viene concentrato in quantità significative nel pancreas, in particolare nelle cellule esocrine, dove ha origine la maggior parte dei CP, che sono quelli con la maggiore malignità. Il pancreas e le ghiandole salivari seccano il cesio nell'intestino da cui il 14% viene eliminato con le feci, mentre il rimanente 86% viene eliminato dal rene con l'urina.

Parole chiave: Cesio radioattivo, Cancro pancreatico

Abstract

The death rates of pancreatic cancer (PC) are worldwide increasing. While the exact cause of PC is not known, certain risk factors are linked to the disease, including

tobacco smoking, obesity and diabetes. The Author studied the correlation between radioactive cesium (^{137}Cs) and the increase of PC. There is a correlation between the geographical map of incidence and mortality from PC and the map of nuclear plants, related nuclear accidents and nuclear tests with consequent radioactive fall-out, of which ^{137}Cs , with half-life of about 30 years, is one of the most relevant components. Published data in medical literature at World, European and Italian levels are summarily reported and compared. Stable cesium, in human and animal organisms, behaves like potassium ion (K^+), localizing itself mainly inside the cells and being absorbed from plants and fruit competitively with the potassium. ^{137}Cs is present in the environment for at least 10-20 times its half-life, about 300-600 years. Autoradiographic studies, in mice, have shown that ^{137}Cs is concentrated in significant quantities in pancreatic tissue and in particular in exocrine cells, where most PCs with greater malignancy originate. The pancreas, as do the salivary glands, secretes it in the intestine, eliminating about 14% of absorbed Cs in the feces, while the remaining 86% is eliminated by kidney with the urine.

Keywords: Radioactive Cesium, Pancreatic Cancer

■ Introduzione

Secondo alcuni esperti, la radiofobia genera molti più danni alla salute umana rispetto alle stesse radiazioni ionizzanti rilasciate dagli incidenti nucleari, in quanto influenza le scelte energetiche della società e ne ostacola le politiche economiche e industriali. Tuttavia gli effetti tardivi di tipo stocastico (principalmente tumori, leucemie e malformazioni) delle esposizioni alle basse dosi di radiazioni, essendo simili ai casi spontaneamente osservabili,

VENTURI SEBASTIANO

Dipartimento della Salute Pubblica. Regione Emilia-Romagna. Pennabilli (Rimini), Italia.

Per corrispondenza:
dr.venturi.sebastiano@gmail.com

sono rilevabili solo con studi epidemiologici condotti su ampie coorti di individui esposti. La "National Academy of Sciences" degli USA ha espresso studi e previsioni che ancora oggi animano il dibattito internazionale. In queste ricerche si inserisce questa pubblicazione¹, riportata anche sulla rivista russa "Biosfera", organo scientifico della "Russian Ecological Academy", che rappresenta l'equivalente russo dell'inglese "Nature", ed è pubblicata proprio nella nazione che ha causato e subito i maggiori danni dell'incidente nucleare di Chernobyl. L'Autore ha cercato di correlare, per la prima volta, l'inquinamento ambientale (dovuto a cause non naturali ed esclusivamente umane) del cesio radioattivo con il preoccupante progressivo aumento nella popolazione del cancro pancreatico (CP)^{2,3}. Infatti in tutto il mondo, sia l'incidenza che la mortalità dei CP sono in forte aumento, costituendo la settima causa di morte per cancro nei paesi industrializzati e nel 2018, la terza causa negli USA. L'incidenza e la mortalità del CP sono correlate con l'aumento dell'età ed sono leggermente più comuni negli uomini che nelle donne. Nonostante il progresso nella conoscenza dei potenziali fattori di rischio e di nuovi strumenti disponibili per la diagnosi precoce, si stima che la sua incidenza aumenterà, divenendo negli Stati Uniti la seconda causa di morte per tumore entro l'anno 2030³. Inoltre, la mortalità aumenterà più di quella di altri tumori perché il CP, a differenza di molte altre neoplasie, è ancora oggi considerato inguaribile. Mentre la causa esatta di questo tumore non è ancora conosciuta, altri fattori di rischio associati alla malattia includono il fumo di tabacco, l'obesità e il diabete². La presente ricerca propone l'ipotesi che l'aumento mondiale del CP possa essere causato dal cesio radioattivo disperso nell'ambiente. I fattori di rischio generali di questo tumore sono molteplici ed includono: Età, età pari o superiore a 55 anni; pancreatite cronica; cirrosi epatica, infezione da *Helicobacter pylori*, sigarette e fumo, causa quest'ultima attribuibile a quasi un terzo di tutti questi tumori. Sostanze chimiche cancerogene e infiammazioni croniche possono danneggiare il pancreas. Si ritiene che circa il 10% dei CP sia correlato a fattori genetici e mutazioni. Tuttavia, avere un fattore di rischio, o anche molti, non significa avere il cancro. Alcune persone che hanno questo tipo di tumore possono anche avere pochi o nessun fattore di rischio conosciuto. L'incidenza del CP varia a seconda delle regioni e delle popolazioni. Nel 2018 ci sono stati 458.918 nuovi casi registrati in tutto il mondo, che rappresentano il 2,5% di tutti i tumori. Il tasso standardizzato di mortalità per età (ASR) è più alto in Europa (7,7 per 100.000 persone) e in Nord America (7,6 per 100.000 persone). Il più basso tasso è stato osservato in Africa con un'incidenza stimata di 2,2 per 100.000 persone. Le differenze nei tassi di incidenza sono di circa 30 volte tra le popolazioni con il tasso più alto (Ungheria: 10,8) e il tasso più basso (Guinea: 0,35). In Giappone, specie dopo l'incidente nucleare di Fukushima, il CP ha una frequenza insolitamente alta. Il "Global Data" giapponese del 2019 ha previsto che questo cancro continuerà ad aumentare in Giappone nei prossimi dieci anni, nonostante la diminuzione del-

la popolazione giapponese. Gli epidemiologi prevedono un aumento dei casi da 42.000 casi nel 2019 a 48.000 casi nel 2029, con un tasso di crescita annuale (AGR) dell'1,50%. L'incidenza del CP in Giappone è aumentata continuamente specie negli ultimi decenni. Il tasso di incidenza in Giappone nel 2019 è stato quasi il doppio rispetto agli USA e circa il 50% superiore a quello di Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito. Questa tendenza continuerà probabilmente anche nei prossimi decenni. Secondo i ricercatori giapponesi la causa di questo aumento è sconosciuta, infatti mentre il fumo, la vecchiaia e l'obesità sono i fattori di rischio più forti, la popolazione giapponese non è a maggior rischio di obesità e malattie legate al fumo rispetto alle altre nazioni. Inoltre, riguardo al fattore di rischio-età, il Giappone ha una popolazione che invecchia, ed è suscettibile a questo tipo di cancro, simile a quella delle sopradette Nazioni europee. (Figura 1 e 2).

I territori con alti tassi di CP e quelli con centrali nucleari, che sono soggette a rischio di incidenti, spesso coincidono. Chernobyl è stato il più grave incidente nucleare della storia delle centrali nucleari. Tuttavia, molti altri incidenti minori si sono verificati in vari paesi, anche se non sempre tutti dichiarati dalle Nazioni responsabili. Il più importante e precoce danno della radioattività è quello causato dal rilascio di iodio-131, che agisce solo durante le prime settimane, poiché ha una emivita di soli 8 giorni. Lo iodio-131 è più pericoloso perché può causare cancro, in particolare il cancro alla tiroide, nelle persone esposte⁶. Ma l'elenco dei fattori di rischio di cancerogenesi è molto ampio e in continua evoluzione essendo la cancerogenesi multifattoriale. Inoltre, sono importanti le capacità di risposta dell'ospite, i meccanismi di difesa immunitaria ed i processi e velocità di riparazione del DNA danneggiato⁷.

■ Il Cesio

Il cesio stabile (non radioattivo) ¹³³Cs è un metallo alcalino, che esiste naturalmente a concentrazioni molto basse nel suolo come ione (Cs⁺). Il Cs non ha alcuna funzione conosciuta, nelle piante tuttavia, ad alte concentrazioni, può causare tossicità come inibizione della crescita. Il Cs radioattivo (¹³⁷Cs e ¹³⁴Cs), è un sottoprodotto artificiale della fissione nucleare dell'uranio, che è causato dalle attività dell'uomo e viene rapidamente incorporato nella catena alimentare. Il Cs viene assorbito anche dalle piante in modo competitivo con lo ione potassio (K⁺) e, nella sua forma radioattiva, è il radioisotopo più pericoloso per l'ambiente a causa dei suoi effetti a lungo termine. Il radio-cesio (¹³⁷Cs) ha una emivita di circa 30 anni, il che lo rende presente nell'ambiente per circa 300-600 anni⁸. Lo iodio-131 ha una maggiore radioattività iniziale, ma data la sua più breve emivita di 8 giorni, rimane nell'ambiente solamente per circa 100 giorni. Il decadimento del cesio-137 causa emissioni gamma e beta (elettroni) producendo una elevata radiazione ionizzante. L'emissione

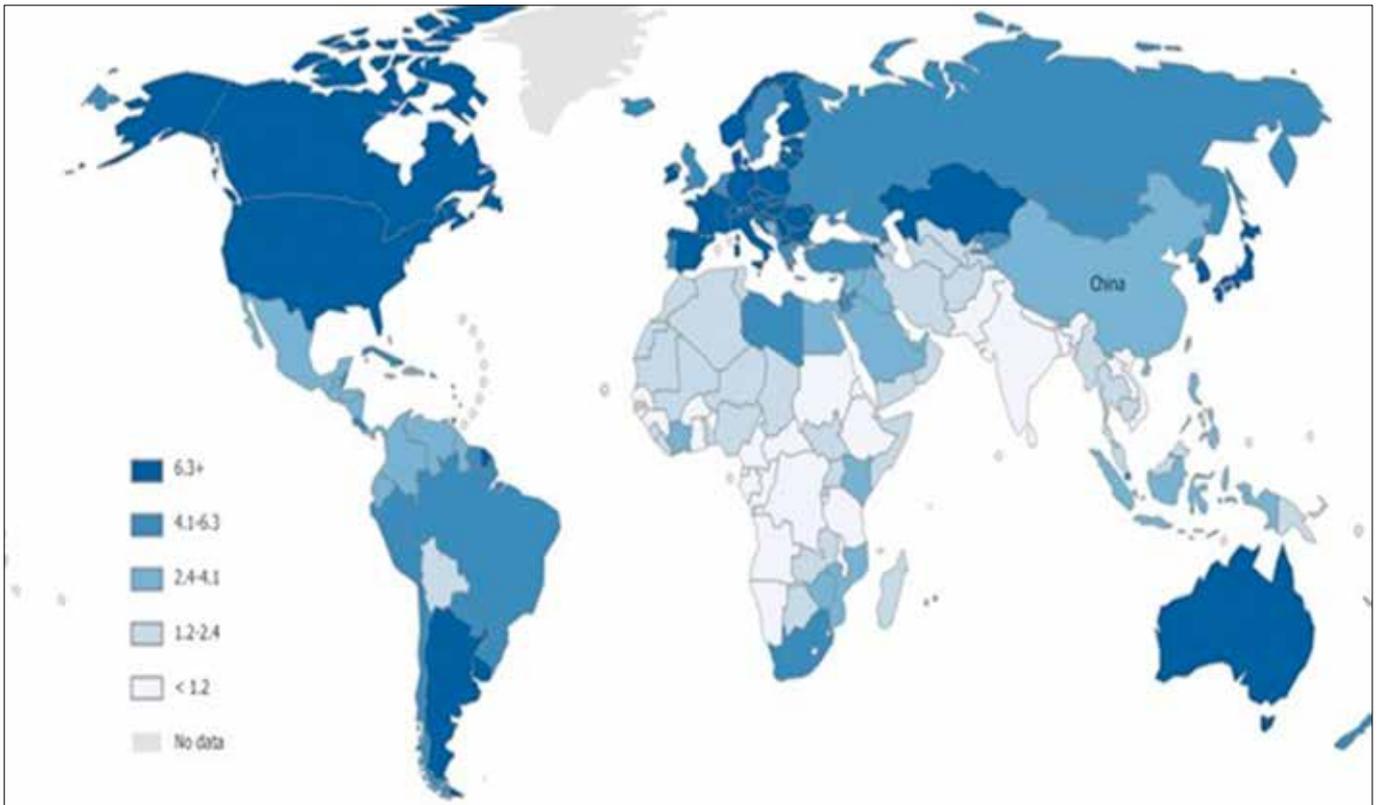


Figura 1: Incidenza del PC nel mondo secondo IARC^{2,3}.

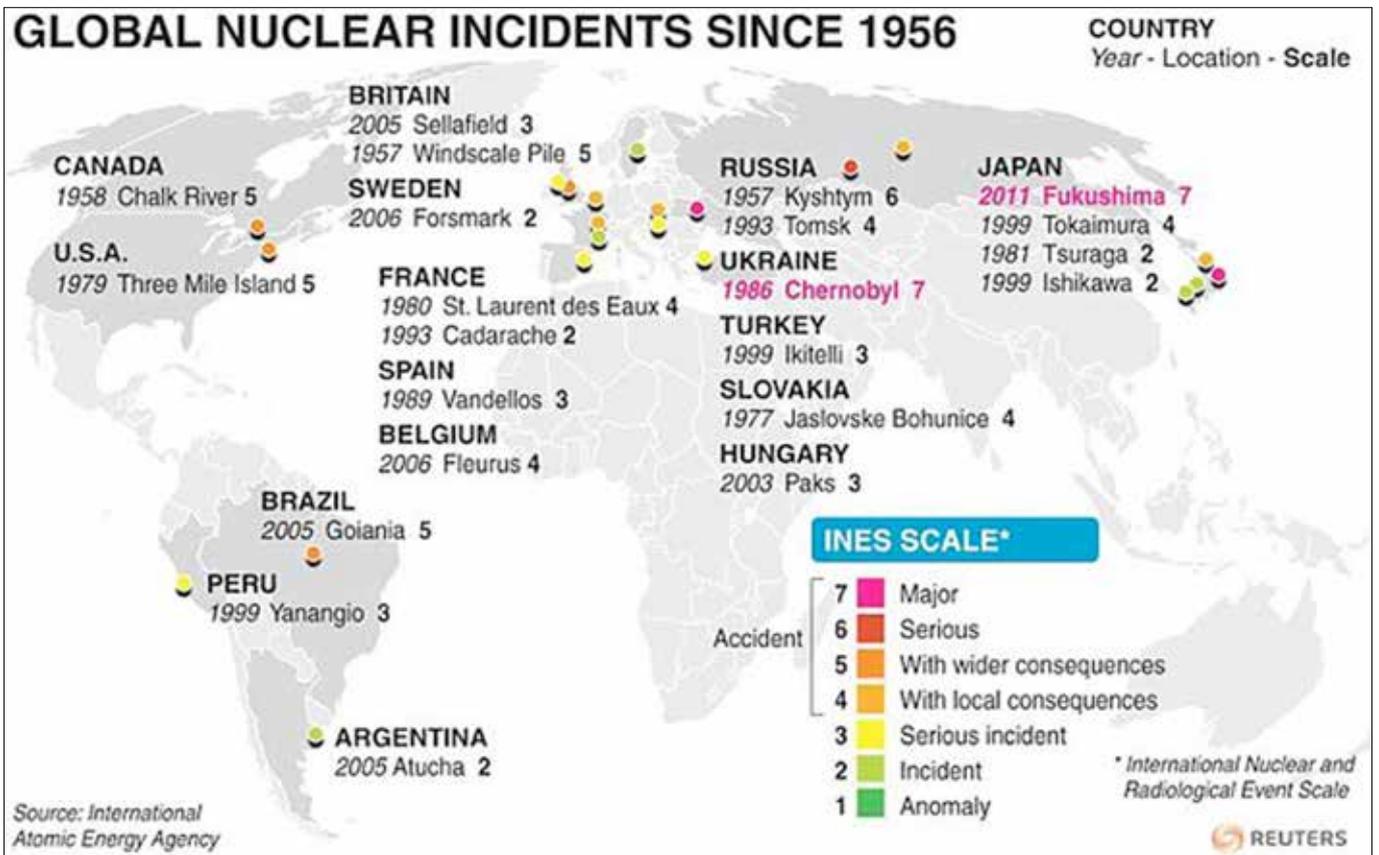


Figura 2: Ubicazione delle centrali nucleari nel mondo⁴ e degli incidenti con rilascio di sostanze radioattive, dei quali sono riportate le località e la gravità. (China Daily, 2017)⁵.

beta è molto pericolosa, quando il Cs radioattivo viene ingerito perché deposita tutta l'energia a brevissima distanza (circa 3-4 millimetri) nell'interno delle cellule degli organi Cs-concentranti. (fig.3)

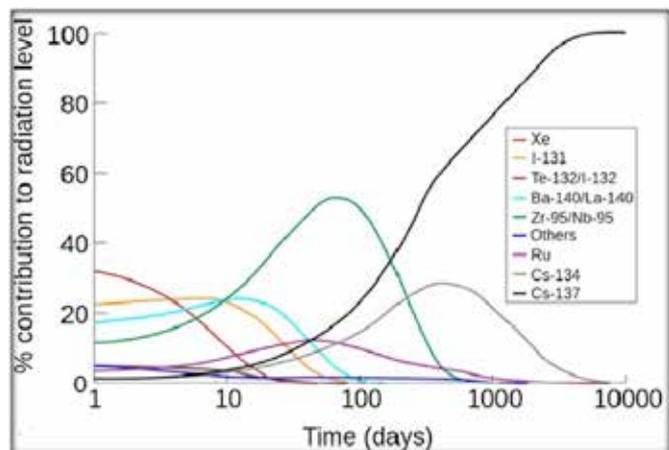


Figura 3:Attività e persistenza dei principali radionuclidi rilevabili nell'aria dopo gli incidenti nucleari.

Cesio nel pancreas

Il pancreas è un organo metabolicamente molto attivo, che nonostante pesi solo 80-100 grammi, nell'uomo, produce da 500 a 2000 ml di succo pancreatico al giorno. Il pancreas ha una elevata perfusione sanguigna dalle arterie pancreatiche ed è in grado di accumulare all'interno delle cellule esocrine una notevole quantità di Cs radioattivo capace di danneggiare il DNA cellulare. L'adenocarcinoma duttale pancreatico (CP) ha una prognosi molto sfavorevole. In genere, solo il 24% delle persone sopravvive 1 anno dopo la diagnosi e il 9% so-

pravvive 5 anni. Solo l'1-2% dei tumori pancreatici sono di tipo neuroendocrino, e sono derivati dalle cellule che producono gli ormoni pancreatici. Tali tumori sono meno aggressivi rispetto agli adenocarcinomi. Negli studi autoradiografici sui topi (Fig. 4), Nelson e Coll.⁹ hanno evidenziato che il ¹³⁷Cs è concentrato in quantità significative nel tessuto pancreatico, in particolare nelle cellule esocrine, dove ha origine la maggior parte di questi tumori (circa il 90%). In questi mammiferi, Nelson e Coll. hanno riportato una differente capacità di concentrare il Cs nei vari tessuti, la quale è molto inferiore nel fegato e nei feti della topolina gravida rispetto al pancreas, alle ghiandole salivari e all'intestino. Circa l'86 % del Cs assorbito dal corpo umano viene escreto nelle urine tramite il rene ed il restante 14% viene eliminato con le feci dopo essere secreto dalle ghiandole salivari e dal pancreas esocrino.

Lo studio autoradiografico riportato ben evidenzia che, contrariamente a quanto affermato da alcuni ricercatori⁸, il Cs radioattivo non è distribuito in modo omogeneo all'interno del corpo. Per questo motivo, il danno da radiazioni sarà maggiore negli organi che più concentrano il Cs, come il pancreas esocrino^{9,10}, le ghiandole salivari e l'intestino. Il ¹³⁷Cs ingerito si concentra anche notevolmente nei muscoli scheletrici, dove viene misurato tramite contatori Geiger anche ai fini di stabilire la commestibilità delle carni di cinghiali, renne, pesci, ecc. provenienti da territori e acque contaminate. Negli uomini, la emivita biologica del Cs assorbito dall'organismo varia da 50 a 150 giorni. Il "blu di Prussia" (ferrocianuro ferrico) è in grado di legare chelandolo il Cs nell'intestino e prevenendo la sua ricaptazione intestinale consente di eliminarlo con le feci⁸. Nel caso di insufficienza renale, nell'uomo e nel ratto, il livello del cesio aumenta del 100% nel tessuto pancreatico¹¹. In alcune contee svedesi, Edling e Coll.¹² hanno riportato che l'ambiente esterno, inquinato da basse quantità

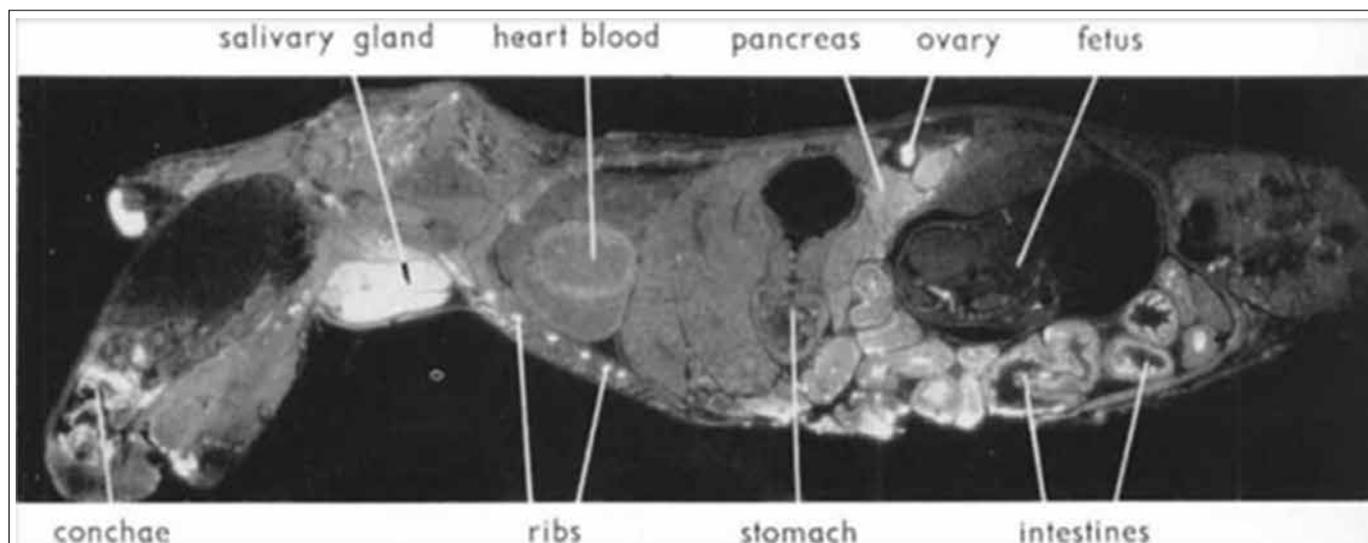


Figura 4: Autoradiografia di topolina gravida con due feti che mostra la distribuzione del ¹³⁷Cs, dopo 6 ore dalla iniezione endovenosa del radio-cesio. Le aree bianche corrispondono agli organi con alta radioattività. L'assorbimento del Cs è più elevato nelle ghiandole salivari, nel pancreas e nell'intestino. Nei feti, la concentrazione è significativamente inferiore a quella della madre. Nel pancreas, le isole di Langerhans hanno una attività inferiore rispetto al tessuto acinoso esocrino⁹.

di radiazioni, è significativamente correlato alla presenza di CP nella popolazione (maschi, $r=0,59$; e, femmine, $r=0,40$). In Ucraina e nel paese vicino, la Bielorussia, 20-30 anni dopo l'incidente di Chernobyl, Bandazhevsky et al.¹⁰, Zrielykh et al.¹³, Leung et al.¹⁴ e Krystle et al.¹⁵ hanno riportato un'aumentata incidenza di CP ed altri tumori. Il ¹³⁷Cs viene captato e trattenuto anche dalle piante e frutti commestibili. Nella regione di Gomel in Bielorussia, che è stata fortemente contaminata dal fallout radioattivo del disastro di Chernobyl, il danno radioattivo è stato studiato anche nella popolazione rurale dal 1990. I bambini hanno mostrato un assorbimento di radiocesio e di altri radionuclidi più che doppio rispetto agli adulti. Nelle autopsie di bambini, deceduti per cause non dovute a radioattività, è stato trovato un alto accumulo di questo elemento nella tiroide, nelle ghiandole surrenali e nel pancreas. Bandazhevsky et al.¹⁰ che ha eseguito le autopsie in bambini nell'area inquinata vicino a Chernobyl, ha rilevato livelli di ¹³⁷C nel pancreas di alcuni fino a 40-45 volte superiori a quelli del loro fegato.

Cesio-137 e CP in Europa

All'inizio degli anni '70, la mortalità per CP era bassa in Europa e il cancro allo stomaco era tra le principali cause di morte per tumori. Oggi, dopo circa 50 anni, i trend di questi tumori si sono invertiti¹⁶. Essendo il tempo di latenza circa 6-8 anni, è ipotizzabile che questo tipo di cancro sia stato favorito anche dal fallout radioattivo dei test delle esplosioni nucleari effettuate nel mondo negli anni 1950-1980 e dagli incidenti delle centrali nucleari, accaduti soprattutto nell'emisfero settentrionale, oltre al combustibile nucleare esaurito e scaricato nell'ambiente da navi e sottomarini atomici. Secondo l'International Atomic Energy, la radioattività rilasciata nell'atmosfera ed il conseguente fallout radioattivo, causati dai test delle esplosioni nucleari sono stati di gran lunga maggiori di quelli degli incidenti delle centrali nucleari: circa 400 peta-Bequerels (PBq) contro 85 PBq di Chernobyl e 10-30 PBq di Fukushima. Infatti l'aumento del CP è iniziato in gran parte all'inizio degli anni '80 e, in Europa, dopo l'incidente di Chernobyl del 1986^{17,18}.

Cesio-137 e CP in Italia

Il 26 aprile del 1986, a Chernobyl, in Ucraina (ex-URSS), si è verificato il più grave incidente mai verificatosi in una centrale nucleare. Una nuvola di materiale radioattivo fuoriuscito dal reattore è ricaduta sulla Europa orientale, sulla Finlandia e la Scandinavia e in quantità inferiore anche su Italia, Francia, Germania, Svizzera, Austria e Balcani, fino alla costa orientale del Nord America in cui però il fallout radioattivo è stato disomogeneo. Alcune zone sono state più colpite di altre, soprattutto in funzione della direzione dei venti e delle quantità di precipitazioni. Le mappe qui riportate mostrano la ricaduta radioattiva in Europa e in Italia, nella quale le zone più colpite sono state quelle del Nord-Italia ed parte del Centro-Italia. Da allora anche in Italia l'incidenza del CP è in forte crescita (+ 0,4%

annuo), con un netto gradiente Nord-Sud. Il CP è al 4° posto nelle femmine nelle cause di morte per tumori, mentre la mortalità totale (M+F) è del 6%. Questi dati sono pressoché proporzionali con la esposizione al radio-cesio rilevata in Italia. La maggiore esposizione a questo radionuclide è associata anche alla maggiore altitudine. In montagna infatti le piogge aumentano il fallout radioattivo. Nelle montagne nel Nord-Italia (Alpi) e nell'Italia centrale collinare (Appennino), l'incidenza di PC è maggiore che nel Sud-Italia e nelle isole in cui la mortalità è inferiore di -29% nei maschi e -26% nelle femmine. In Italia, la nube radioattiva di Chernobyl ha colpito maggiormente la parte settentrionale poiché proveniva dal Nord-Europa ed è arrivata fino al Centro-Italia, mentre l'Italia meridionale e le isole sono state quasi completamente risparmiate¹⁹. Le tracce degli elementi radioattivi rilasciati dall'incidente di Chernobyl del 1986 sono ancora presenti nella Europa centro-orientale, mentre le tracce dei test nucleari degli anni '50-'70 sono più uniformemente distribuite, con picchi nella Francia centro-meridionale, nella regione del Massiccio Centrale, nella zona delle Ardenne e in Bretagna²⁰. Tuttavia, secondo alcuni esperti, le concentrazioni, ancora presenti oggi e per molti altri decenni, non sarebbero dannose per l'ambiente e la popolazione. La maggiore presenza di radio-cesio si trova ancora negli strati superficiali del suolo (i primi 5-10 cm), da dove vengono assorbiti da piante, frutti e funghi ed entrano nella catena alimentare e così anche nei nostri corpi e in quelli degli animali predatori, dove il radio-cesio ambientale va incontro ad una maggiore e più dannosa bioconcentrazione. Nelle regioni circostanti Chernobyl circa 10-20 milioni di persone sono state esposte a livelli significativi di fallout e centinaia di lavoratori dello stabilimento hanno ricevuto radiazioni su tutto il corpo, 134 hanno sviluppato malattie acute da radiazioni e, di questi, 28 persone sono morte entro quattro mesi. Ma ancora oggi sono sconosciuti quali saranno nel futuro i danni causati a lungo termine dall'incidente. L'incidenza mondiale del cancro tiroideo infantile è circa 1 / per milione di bambini / anno, ma in Bielorussia l'incidenza nel 1995 era aumentata di quasi 30 volte; nella regione di Gomel, aveva raggiunto circa 100 /per milione di bambini / anno. (fig.5)

Nel 2000, Moseman²¹ ha riportato che la carne di oltre 1000 cinghiali selvatici uccisi in Germania nell'anno precedente era contaminato dal ¹³⁷Cs di Chernobyl con oltre i 600 becquerel consentiti per kg di carne. Nel 2009, Puschmann²² ha pubblicato che nei bovini e negli ovini norvegesi il ¹³⁷Cs emesso da Chernobyl sarà rilevabile per oltre 100 anni. L'Autorità norvegese per la sicurezza alimentare ha ordinato agli allevatori di nutrire i loro animali con alimenti non contaminati, se la radioattività sarà ancora troppo alta. Inoltre gli animali devono essere trattati nella alimentazione con il "Giesesalt", un prodotto chimico capace di chelare il cesio (chiamato anche "blu di Berlino"), che è capace di legare il radio-cesio espellendolo con le feci²³. Questo radionuclide rappresenta anche un grave problema

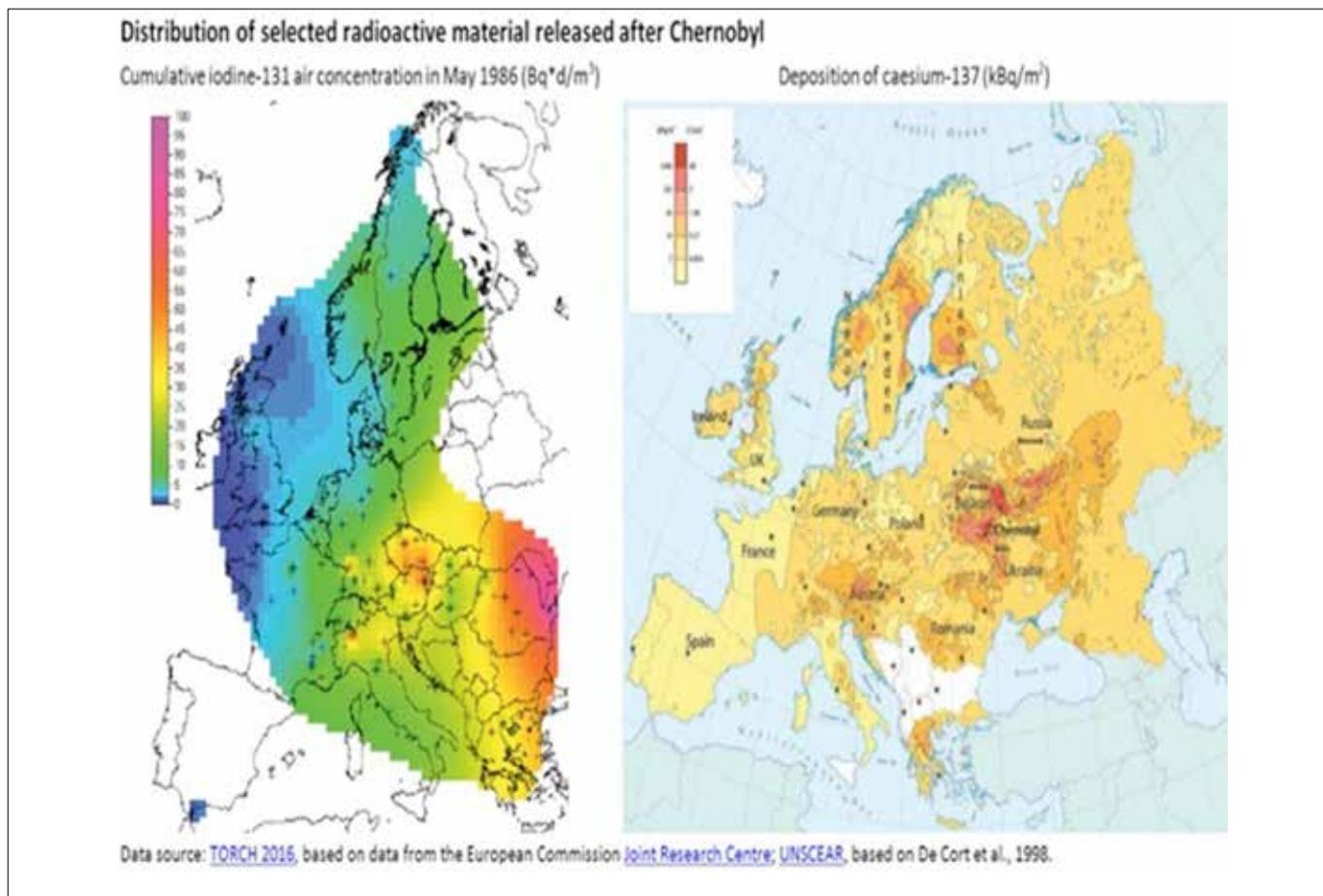


Figura 5: Distribuzione della nube radioattiva di Chernobyl in Europa.

nelle aree vicine alla centrale nucleare di Fukushima. Nel 2016, scienziati ed esperti di politica energetica hanno riferito che in tutto il mondo ci sono stati almeno 99 incidenti nelle centrali nucleari dal 1952 al 2009 (Fig.2)^{24,25}. Il 137-Cs è ancora oggi rilevabile in Europa²⁰, e sebbene sia presente in tracce dichiarate anche recentemente "non dannose" da taluni esperti, nessuno in realtà oggi conosce veramente il danno stocastico che la radioattività causerà in futuro, poiché il radiocesio viene spesso eliminato dall'organismo in quantità inferiore alla sua ingestione alimentare, per cui tenderà probabilmente ad accumularsi progressivamente nel corso dei mesi o degli anni. Ma tutto questo, secondo altri contestati e disinteressati ricercatori, potrebbe essere sufficiente per causare tumori al fegato, al pancreas ed altri organi ed anche danni genetici persistenti e malformazioni^{12-15,26}. Interi ecosistemi agricoli e naturali in Bielorussia, Russia e Ucraina, così come in molti altri Paesi europei, saranno contaminati da radionuclidi per molti decenni, ed essendo stati assorbiti da piante, frutta, da animali saranno ancora rilevabili nel latte, carne, prodotti alimentari forestali, funghi e pesci. Tuttavia ancora oggi l'impatto del disastro di Chernobyl sulla salute umana non è unanimemente condiviso dagli esperti, e le conclusioni della Agenzia delle Nazioni Unite vengono messe in discussione. I danni includono

anche altre malattie da radiazioni tra cui cataratta, leucemie, cancro della tiroide e malformazioni in particolare nei bambini e negli adolescenti²⁷. Recentemente, nel 2020, anche Zrielykh ha riportato¹³ in Ucraina un rilevante aumento del CP che è aumentato dell'8,7% (7,3% negli uomini e 10,3% nelle donne) nel 2013 rispetto a 2003, mentre nei bambini (di età 0-17 anni) da zero, nel 2003, è aumentato a 4 nel 2013; mentre invece il tasso di incidenza standardizzato per età che era 5,9 nel 2003 (8,6 negli uomini; 4,0 nelle donne) è aumentato a 6,8 nel 2013 (9,8 negli uomini; 4,7 nelle donne). Il tasso di mortalità standardizzato per età era 5,0 nel 2003 (7,4 negli uomini; 3,4 nelle donne) è aumentato a 5,5 nel 2013 (7,9 negli uomini; 3,9 nelle donne). Va sottolineato che, nel 2013, già quattro bambini avevano contratto questo tipo di tumore, mentre nel resto del mondo i bambini ne sono raramente colpiti.

■ Conclusione

L'analisi stocastica epidemiologica del cancro del pancreas può fornire la chiave per interpretarne la eziologia ed essere quindi la pietra angolare per sviluppare una possibile strategia di una efficace prevenzione. I dati riportati sembrano indicare una possibile associazione con il cesio radioattivo. Se questa correlazione

sarà confermata, potrebbe essere possibile una azione preventiva utilizzando sale da cucina arricchito di potassio ed anche una dieta ricca di frutta e verdura che contengono alti livelli di potassio. Questi prodotti dovrebbero provenire da territori non inquinati da elementi radioattivi. Invece, nel caso di forte ingestione accidentale di cesio radioattivo è indicata l'assunzione del chelante "blu di Prussia".

Conflitto di interessi: non ci sono conflitti di interesse

Bibliografia

- Venturi S. Correlation between radioactive cesium and the increase of pancreatic cancer: A Hypothesis. *Biosfera* 2020; 12(4):81-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.24855/biosfera.v12i4.556>
- GBD 2017. Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar ; 5(3):e2]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4(12):934-947. doi:10.1016/S2468-1253(19)30347-4.
- Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019;10(1):10-27. doi:10.14740/wjon1166
- Map of nuclear power plants showing the location of the world's nuclear power plants. (2015). International Nuclear Safety Center.
- Major nuclear accidents around the world. *China Daily*, 17-3-2017. http://www.chinadaily.com.cn/world/2011-03/17/content_12185169.htm
- IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: volume 100D. [Updated 2012]. [Accessed February 20, 2013]. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/>.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin D.M, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC Cancer Base No. 11. International Agency for Research on Cancer, Lyon (France). 2013.
- Lestaevél P, Racine R, Bensoussan H., Rouas C., Gueguen Y, Dublineau I, Bertho J.-M, P. Gourmelon, Jourdain J.-R and Souidi M. Césium 137 : propriétés et effets biologiques après contamination interne Caesium 137: Properties and biological effects resulting of an internal contamination] ; *Médecine Nucléaire* 2010; 34; 2 :108-118.
- Nelson A, Ullberg S, Kristoffersson H & Ronnback C. Distribution of Radiocesium in Mice. *Acta Radiologica*. 1961; 55:5 :374-384.
- Bandazhevsky YI. Chronic Cs-137 incorporation in children's organs. *Swiss Med Wkly*. 133;(35-36) 2003.:488-490
- Gawlik D, Behne D, Kraft D, Offermann G. The influence of renal insufficiency on caesium metabolism in man and rat (with a note on the Cs content of some biological standard materials). *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*. 1989;3(1) :43-50.
- Edling C, Comba P, Axelson O, Flodin U. Effects of low-dose radiation - a correlation study. *Scand J Work Environ Health*. 1982;8 Suppl 1:59-64
- Zrielykh L,(2020). Analysis of statistics of pancreatic cancer in Ukraine for a period of 10 years. *Journal of Clinical Oncology*. 38, 15_suppl. DOI:10.1200/JCO
- Leung KM, Shabat G, Lu P, Fields AC, Lukashenko A, Davids JS, Melnitchouk N. Trends in Solid Tumor Incidence in Ukraine 30 Years After Chernobyl. *J Glob Oncol*. 2019 Aug;5:1-10. doi: 10.1200/JGO.19.00099.
- Krystle ML, Galna S ,Pamela L, et al. (2020). Trends in Solid Tumor Incidence in Ukraine 30 Years After Chernobyl. *J Glob Oncol*
- Venturi S, Venturi M. Iodide, thyroid and stomach carcinogenesis: evolutionary story of a primitive antioxidant?. *Eur J Endocrinol*. 1999;140(4):371-372.
- Environmental Protection Agency bulletin. *HyperPhysics* (@C.R. Nave). 2017.
- International Chernobyl Project Technical Report. (International Atomic Energy Agency, Vienna, 1991) .
- Numeri del Cancro in Italia: - Associazione Italiana di Oncologia Medica. 2018. https://www.ars.toscana.it/images/2018_NumeriCancro-operatori.pdf
- Meusburger K. The new map of Cesium-137 radioactive contamination in Europe. *Scientific Reports*, Basel. 2020.
- Moseman A. 24 Years After Chernobyl, Radioactive Boars Still Roam Germany. *Discover*. 2010.
- Puschmann O. "Fortsatt nedforing etter radioaktivitet i dyr som har vært på utmarksbeitein". Internet Archive, 2009
- U.S. Food and Drug Administration (F.D.A.), Radiation Emergencies. CDC. 20 Oct 2013.
- Sovacool BK, Brown MA, & Valentine SV. Fact and Fiction in Global Energy Policy: Fifteen Contentious Questions. Baltimore: Johns Hopkins University Press. 2016.
- Major nuclear accidents around the world. *China Daily*, 17-3-2017. http://www.chinadaily.com.cn/world/2011-03/17/content_12185169.htm
- Rosenzweig A. New Global Cancer Statistics Released. Pancreatic Cancer Action Network. 2018. <https://www.pancan.org/facing-pancreatic-cancer/>
- Williams, D. (2002). Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident. *Nat Rev Cancer* 2, 543–549 <https://doi.org/10.1038/nrc845>

“New approach methodologies” come strumenti innovativi nella medicina di precisione e nella ricerca biomedica

New approach methodologies as innovative tools in precision medicine and biomedical research

GABRIELLA ERRICO

Pediatra ospedaliero, Terapia intensiva neonatale
P.O. “Vito Fazzi” ASL Lecce

Per corrispondenza:
gabriella.errico@libero.it

Riassunto

In questo articolo si esplora il contributo fornito all'avanzamento delle conoscenze biomediche nei seguenti settori: tossicologia, farmacologia, ricerca di base ed infettivologia da parte delle nuove biotecnologie denominate collettivamente New approach methodologies (NAMs), basate sulla specifica biologia umana. I risultati ottenuti tramite NAMs si sono rivelati essere più predittivi rispetto a quelli forniti da metodi storico-convenzionali, basati principalmente sul modello animale e potrebbero quindi essere un efficace strumento per migliorare le nostre capacità di individuare i fattori di rischio ambientali che favoriscono lo sviluppo delle malattie cronic-degenerative e per sviluppare migliori strategie preventive e terapeutiche che consentirebbero di affrontarle con maggior efficacia.

Parole chiave: NAMs, predittività, Prevenzione

Abstract

This paper explores the contribution made to the advancement of biomedical knowledge by the New approach methodologies (NAMs). They are based on specific human biology and are applied in the field of toxicology, pharmacology, basic research and infectious diseases. Their results are more predictive compared to those obtained with animal based methodologies. So NAMs could be a better tool to investigate risk factors related to chronic-degenerative diseases and to develop better preventive and therapeutic options.

Keywords: NAMs, predictivity, Prevention

■ Introduzione:

Da quando la Medicina clinica si è affrancata dal pensiero magico/arcaico e

si è data un assetto moderno ha sempre guardato a tutte le discipline del campo preclinico come il punto di riferimento più solido e fondamentale per avanzare nelle conoscenze biomediche e per mettere in atto efficaci strategie di prevenzione. Questa affermazione si è rivelata vera nel passato ma è vera ancor più nel presente in quanto la Medicina clinica oggi deve affrontare la preoccupante sfida posta dalle patologie cronic-degenerative quali: malattie cardiovascolari, neoplasie, diabete mellito, malattie neurodegenerative etc. A tal proposito ben conosciamo che le malattie cronic-degenerative, oltre a provocare grave sofferenza individuale nel paziente e nei familiari che lo supportano, sono in grado anche di causare costi economici assolutamente rilevantissimi, stimati pari al 75% del fondo sanitario nazionale che ammonta a circa 115 mld di euro. Purtroppo, a fronte di un gravosissimo impegno di resistenza psicofisica da parte dei pazienti e di significativo impegno economico di contrasto da parte della Società, attualmente le malattie cronic-degenerative dilagano configurando un vero e proprio quadro pandemico (figura 1).

Il problema fondamentale che sta alla base dell'allarmante situazione sopracitata è il fatto che la prevenzione primaria risulta essere drammaticamente carente nei confronti delle Patologie cronic-degenerative che sono fondamentalmente patologie multifattoriali in cui i fattori patogenetici ambientali rivestono un ruolo significativo. È vero che alcuni fattori di rischio riguardanti alcuni tipi di neoplasie, il diabete tipo 2 e le malattie cardiovascolari sono ben noti e si riassumono nel fumo di sigaretta, nella vita sedentaria, nel consumo di bevande alcoliche e nelle dislipidemie favorite da un'alimentazione scorretta e ricca di alimenti di origine

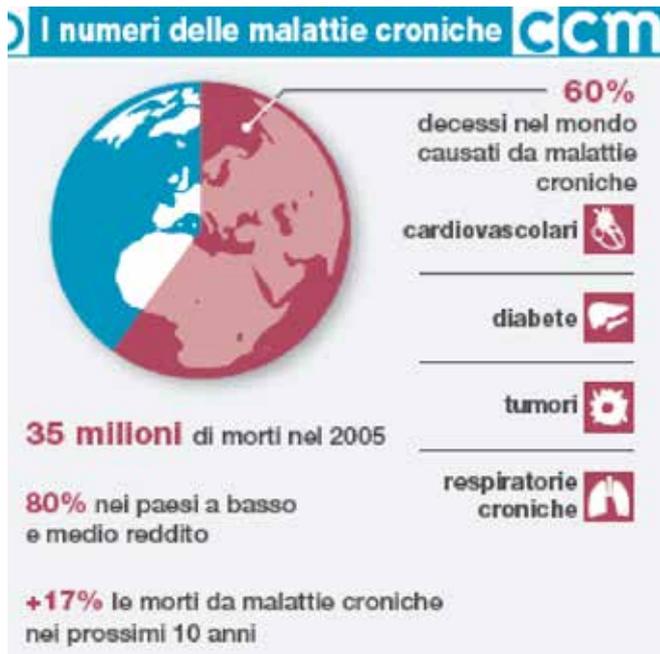


Figura 1: Diffusione pandemica delle malattie cronicodegenerative, figura 1

Fonte www.ccm-network.it/documenti_Ccm/icone_home/dati_mondiali_Acti...

animale ma, purtroppo, le conoscenze relative ai fattori di rischio ambientali sono molto scarse riguardo ad altri e diversi tipi di neoplasie ed alle malattie neurodegenerative. È noto che soprattutto dal 2° dopoguerra ad oggi l'attività lavorativa umana si è resa responsabile di un inquinamento pervasivo dell'aria, dell'acqua e del suolo con l'immissione nell'ambiente di più di 85000 sostanze chimiche (vedi *Regolamento Reach Unione Europea*), ma a tutt'oggi le caratteristiche di reattività biologica di moltissimi contaminanti ambientali risultano ancora sconosciute. Sono state studiate le caratteristiche biologiche riferibili solo a circa un migliaio di contaminanti ambientali noti ed i più temibili tra loro sono stati denominati "Interferenti endocrini".

Quest'ultimi sono sostanze chimiche d'impiego molto diffuso in grado di interferire con l'attività fisiologica degli ormoni steroidei e tiroidei provocando effetti carcinogenetici ed epimutazioni genetiche cruciali per la proliferazione cellulare, l'apoptosi e la regolazione dell'espressione genica. I dati in costante crescita della frequenza delle malattie cronicodegenerative ci costringono a riflettere sul fatto che i sistemi storico-convenzionali che sono stati impiegati finora nei settori preclinici si stanno rivelando sempre più come metodologie di ricerca non soddisfacenti e scarsamente efficaci nell'individuare i fattori di rischio ambientale connessi a tali patologie. Tale carenza di efficacia metodologica rende estremamente difficile perseguire obiettivi di Prevenzione primaria.

Nella Medicina clinica è diffuso il bisogno di conseguire un approccio metodologico più efficace nella prevenzione delle patologie cronicodegenerative, ma, per ottenere tale risultato occorre far tesoro di tutte

le conoscenze che si sono via via accumulate negli ultimi decenni in ambito di genetica, epigenetica, teoria dei sistemi complessi e "scienze..omiche". Tale bagaglio scientifico interdisciplinare mette in luce il fatto che ciascuna specie vivente è caratterizzata da una sua propria ed unica traiettoria evolutiva ed anche segnala il fatto che le similitudini biologiche tra le specie si perdono a livello dei meccanismi fisiopatologici fini, per cui ogni specie vivente presenta una reattività biologica unica e specie-specifica alle noxae esterne. Pertanto, ne consegue l'esigenza di aggiornare i metodi di ricerca preclinica storico-convenzionali, largamente basati su studi che utilizzano il "modello animale". Tali metodi di ricerca storico-convenzionali sono gravati da un *bias* importantissimo rappresentato dalla scarsa predittività e dalla scarsa trasferibilità interspecie dei risultati conseguiti^{1,2,3}. Per ovviare a tali criticità nell'ultimo quinquennio sono state elaborate nuove metodologie di ricerca biomedica preclinica: *organs-on-chip ed organoidi* che fanno riferimento alla specifica biologia umana ed alla "Medicina di Precisione". I seguenti innovativi metodi di ricerca sono stati denominati NAMs, ovvero New Approaches Methodologies ed hanno riscosso un grandissimo interesse presso la comunità scientifica arrivando a totalizzare 5594 pubblicazioni nel periodo 2015-2020:

Organ-on-chip (OOC) è un chip multifluidico tridimensionale per colture cellulari 3-D che simula le attività, la meccanica e la risposta fisiologica di interi organi o sistemi di organi, rappresentando pertanto un modello in vitro di organo artificiale.

Gli *organoidi* sono una versione semplificata e miniaturizzata di un organo prodotto in vitro in tre dimensioni che mostra caratteristiche microanatomiche realistiche. Vengono create a partire da poche cellule di tessuto, come cellule staminali embrionali o cellule staminali adulte pluripotenti che si possono auto-organizzare in una coltura tridimensionale.

■ Scopo dello studio

È quello di paragonare la capacità predittiva dei NAMs e del "modello animale" storico-convenzionale in alcuni campi d'interesse biomedici strategici e quindi di valutare se il contributo informativo fornito dai NAMs orienti maggiormente o meno verso una Medicina di Precisione rilevante per la tutela della salute nella specie umana.

■ Materiali e metodi

Dopo aver eseguito una ricerca bibliografica su PubMed incrociando le seguenti parole chiave: *organ-on-chip; organoids; predictivity; adverse outcome pathway; precision medicine* sono state selezionate 12 pubblicazioni nell'ultimo quinquennio suddivise nei seguenti settori: Ricerca di Base 3 articoli, Tossicologia 5 articoli, Farmacologia 2 articoli ed Infettivologia 2 articoli.

■ Risultati

In ambito tossicologico sono stati riscontrati i seguenti articoli:

Baker et al. ha messo a punto un organoide epatico in grado di predire epatotossicità da Fialuridina (sostanza che ha ucciso 5 pz durante un trial clinico nel 1993) e da altri epatotossici ritenuti innocui dai test preclinici convenzionali⁴;

è stato realizzato un blood-vessel-chip in grado di predire trombosi verificatasi nei trials clinici ma non predetta dai test preclinici convenzionali⁵;

Bavli et al hanno costruito un Liver-on-chip in grado di investigare il perché l'antidiabetico orale Rezulin avesse causato un danno epatico inatteso nei trials clinici⁶ e Prill et al. tramite tecnologia liver-on-chip è stato in grado di delucidare i meccanismi di epatotossicità propri dell'Acetaminofene e dell'Amiodarone⁷;

Van Esbroeck et al hanno dimostrato utilizzando metodiche cellulari human based che il candidato farmaco BIA 10-2474, dimostratosi letale per un volontario sano e responsabile di gravi lesioni in altri 4 volontari recentemente in Francia, deattivava numerose proteine cellulari e causava disfunzione del metabolismo dei neuroni umani, tale severo effetto neurotossico non era stato precedentemente predetto dai test di sicurezza nel modello animale⁸.

In ambito farmacologico sono stati riscontrati i seguenti articoli:

McCarthy C et al, hanno realizzato organoidi intestinali derivati dal pz stesso per selezionare i farmaci più efficaci per fluidificare le secrezioni esocrine anomale di un paziente affetto da Fibrosi Cistica⁹;

Kasendra et al. hanno messo a punto un duodenum-intestine chip che simula l'architettura e le funzioni intestinali e si è dimostrato di grande rilevanza per studi di farmacocinetica¹⁰, farmacodinamica e per lo studio della barriera intestinale.

In ambito relativo alla ricerca di base sono stati riscontrati i seguenti articoli:

Nguyen N et al. hanno messo a punto organoidi cardiaci in grado di predire aritmie o ipocontrattilità con un'accuratezza pari a 89% vs 75% dei modelli convenzionali nel Cane¹¹.

Le differenze interspecifiche rendono i modelli animali non ottimali per lo studio della patologia dello stomaco umano, tuttavia la costruzione di organoidi gastrici umani (hGOs) ha permesso di delucidare come l'interazione tra il fattore batterico di virulenza CagA ed il recettore cellulare c-Met induca la proliferazione cellulare; ciò è una prospettiva di ricerca molto rilevante in quanto la malattia ulcerosa peptica ed in cancro dello stomaco dovuti all'infezione cronica da *Helicobacter pylori* colpiscono il 10% della popolazione mondiale¹². Un'altra promettente linea di ricerca riguarda gli organoidi cerebrali che esprimono le mutazioni dei precursori della beta-amiloide e della presenilina I, tipiche delle forme familiari di Alzheimer, tali riscontri sono importanti

perché non sono mai stati precedentemente riportati nel modello murino di questa malattia. Tali Organoidi si sono rivelati suscettibili di trattamento farmacologico che contrasta la deposizione di beta-amiloide nel sistema di coltura e ciò rende gli Organoidi cerebrali promettenti piattaforme per la scoperta di farmaci efficaci nella cura o nella prevenzione secondaria delle malattie neurodegenerative¹³.

In ambito infettivologico sono stati riscontrati i seguenti articoli:

Nella recente epidemia di virus Zika, in Brasile, l'uso di organoidi cerebrali ha contribuito a dimostrare la relazione causale tra infezione virale e microcefalia dei neonati infetti, in quanto gli organoidi infettati evidenziavano iposviluppo ed apoptosi neuronale¹⁴.

Utilizzando tessuti umani ingegnerizzati si è ottenuta la prima evidenza scientifica che l'enzima convertente angiotensina ACE2 è il recettore critico per la fissazione di SARS-COV-2 all'epitelio polmonare umano¹⁵.

■ Discussione e conclusioni

Le innovative e recentissime biotecnologie, alla luce delle implementazioni delle conoscenze apportate nei sopracitati settori di ricerca rispetto ai risultati conseguiti tramite i metodi di ricerca storico-convenzionali, dimostrano di essere più performanti ed essendo basate sulla specifica biologia umana potrebbero mettere in luce nuove e più efficaci strategie terapeutiche e preventive.

Bibliografia:

1. Archibald K, Tsaoun K., Gerry Kenna J, Pound P. Better science for safer medicines: the human imperative. *J R Soc Med.* 2018 Dec; 111(12): 433-438. Published online 2018 Nov 15. doi: 10.1177/0141076818812783
2. Baker M. 1500 scientists lift the lid on reproducibility. *Nature* 2016; 26: 533 (7604) 452-454
3. Pound P, Bracken MB. Is animal research sufficiently evidence based to be a cornerstone of biomedical research?. *BMJ* 2014 DOI: 10.1136/bmj.g3387
4. Baker M. Tissue models a living system on a chip. *Nature* 2011; 471: 661-665
5. Barrile R, van der Meer AD, Park H, Fraser JP, Simic D, Teng F, Conegliano D, Nguyen J, Jain A, Zhou M, Karalis K, Ingber DE, Hamilton JA, Otieno MA. Organ on chip recapitulates thrombosis induced by an anti CD154 monoclonal antibody: translational potential of advanced microengineered systems. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 104 (6): 1240-1248
6. Bavli D, Prill S, Ezra E, Levy G, Cohen M, Vinken M, Vanfleteren J, Jaeger M, Nahamias Y. Real time monitoring of metabolic function in liver-on-chip microdevices tracks the dynamics of mitochondrial dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: E2231-E2240
7. Prill S, Bavli D, Levy G, Schmalzlin E, Jaeger MS, Schwarz M, Duschl C, Cohen M, Nahamias Y. Real time monitoring of oxygen uptake in hepatic bioreactor shows CYP450 independent mitochondrial toxicity of acetaminophen and amiodarone. *Arch Toxicol* 2016; 90 (5):1181-119
8. van Esbroeck A, Antonius CM, Janssen PA, Cognetta AB, Ogawara D, Shpak G, van der Kroeg M, Kantae V, Baggelaar MP, de Vrij MSF, Deng H, Allarà M, Fezza F, Lin Z, van der Wel T, Soethoudt MD, Mock E, den Dulk H, Baak G, Florea IL, Hendriks

- G, De Petrocellis L, Overkleeft HS, Hanke-meier T, De Zeeuw ,Di Marzo V, Maccarrone M, Cravatt BF, Kushner AS, van der Stelt M. Activity-based protein profiling reveals off-target proteins of the FAAH inhibitor BIA 10-2474 *Science* 2017; 356: 1084-1087
9. Mc Carthy C, Brewington JJ, Harkness B, Clancy JP, Tranelli BC. Personalised CFTR pharmacotherapeutic response testing and therapy of cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2018; 51 (6): 1702457
 10. Kasendra M, Luc R, Yin J, Manatakis VD, Kulkarni G, Lucchesi C, Sliz J, Apostolou A, Sunuwar L, Obrigewitch J, Jang KJ, Hamilton AG, Donowitz M, Karalis K. Duodenum Intestine-Chip for preclinical drug assessment in a human relevant model *eLife* 2020;9:e50135. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.50135>
 11. Nguyen N, Nguyen W, Nguyenton B, Ratchada P, Page G, Miller PE, Ghetti A, Abi-Gerges N. Adult human primary cardiomyocyte based model for the simultaneous prediction of drug induced inotropic and proarrhythmia risk. *Front Physiol* 2017; 8: 1073
 12. McCracken KW, Catá EM, Crawford MC, Sinagoga KL, Schumacher M, Rockich BE, Tsai YH, Mayhew CN, Spence JR, Zavros Y, Wells JM. Modeling human development and disease in pluripotent stem cell-derived gastric organoids *Nature* 29/10/2014. DOI: 10.1038/nature13863
 13. Di Lullo E, Kriegstein AR. The use of brain organoids to investigate neural development and disease. *Nat Rev Neurosci* 2017 Oct; 18(10) 573-584
 14. Garcez PP, Correia Loiola E, Madeiro da Costa R, Higa LM, Trindade P, Delvecchio R, Minardi Nascimento J, Brindeiro R, Tanuri A, Rehen SK. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science* 2016; 534: 267-271
 15. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, Leopoldi A, Garreta E, Hurtado Del Pozo C, Prosper F, Romero JP, Wirnsberger G, Zhang H, Slutsky AS, Conder R, Montserrat N, Mirazimi A, Penninger JM. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE Cell 2020 May 14 ; 181(4) 905-913

Nuovi Approcci Metodologici focalizzati sull'uomo: una necessità ed un'opportunità per la ricerca italiana

Human-focused New Approach Methodologies: a need and opportunity for Italian research

MANUELA CASSOTTA

Biologa e Biotecnologa, MSC
Medical writer

Per corrispondenza:
manuela.cassotta@gmail.com

Riassunto

La ricerca biomedica e tossicologica tradizionalmente basata su modelli *in vitro* semplicistici o modelli animali viene messa sempre di più in discussione dalla comunità scientifica, poiché solleva importanti dubbi riguardo l'affidabilità ed il valore predittivo dei risultati per l'essere umano. I più recenti progressi nelle biotecnologie, nella bioinformatica e nei sistemi di coltura stanno già permettendo e permetteranno sempre di più di studiare la biologia umana in un contesto fisiologicamente più rilevante e specie-specifico. I Nuovi Approcci Metodologici (NAM) basati sulla biologia umana, sono sempre più utilizzati dai ricercatori per ottenere informazioni uniche e preziose sulla biologia e le malattie umane e per sviluppare nuovi trattamenti, nonché per prevedere gli effetti di farmaci, vaccini e xenobiotici. A tal fine, l'Europa e diversi Paesi Oltreoceano stanno investendo crescenti risorse economiche e sociali nello sviluppo e applicazione di NAM. L'adozione su larga scala dei NAM focalizzati sulla biologia umana anche in Italia rappresenterebbe una grande opportunità per la ricerca che risulterebbe più efficiente e competitiva, con grandi benefici sia in termini economici che di salute pubblica. Affinché ciò possa avvenire, è necessario un sforzo congiunto ed un'azione coordinata tra mondo scientifico, accademico e politico, mentre dovrebbe essere adottata ogni iniziativa utile per permettere al nostro Paese di promuovere una ricerca innovativa e di allinearsi con il resto dell'Europa e del mondo.

Parole chiave: Nuovi Approcci Metodologici, ricerca human-based, innovazione, metodi alternativi, sperimentazione animale.

Abstract

Research relying on simplistic in vitro models or animals is increasingly being questioned by the scientific community, because it raises important concerns about its reliability and predictive value for human outcomes and for understanding human physiology. Significant advances in science and technology have provided a variety of new research methods that are based on the use of human cells and tissues. These human-focused New Approach Methodologies (NAM) are increasingly being used by researchers to gain unique and valuable insights into human biology and disease and to develop new treatments as well as to predict human toxicities caused by medicines and other chemicals. For this purpose, growing economic and social resources are being allocated to the development and application of NAMs in Europe and Overseas Countries. The widespread promotion and adoption of human-based NAMs in Italy will directly benefit Italian research, help improve human health and wellbeing, and enhance the efficiency and competitiveness of industries. In order for this to happen, a joint effort and coordinated action is needed between the scientific, academic and political world, while every useful initiative should be taken to allow our Country to promote innovative research and to align itself with the rest of Europe and of the world.

Keywords: *New Approach Methodologies, human-based research, human-relevance, innovation, alternative methods, animal testing.*

■ La transizione verso una ricerca innovativa focalizzata sull'uomo: una necessità

Molte tra le patologie che affliggono l'essere umano ai tempi moderni, come

il cancro, le malattie cardiovascolari, l'Alzheimer e le malattie autoimmuni sono ad oggi ancora scarsamente comprese e rimangono pertanto incurabili. Sebbene esistano diverse migliaia di patologie che colpiscono l'uomo, si stima che tra queste, soltanto 500 siano trattabili farmacologicamente¹. Nonostante gli ingenti sforzi ed investimenti nella ricerca e sviluppo di nuovi farmaci, mancano dei trattamenti efficaci, con gravi ripercussioni economiche e sociali. L'attuale processo di scoperta e sviluppo dei farmaci è lungo, complesso, e costoso, con un'altissima percentuale di fallimento. I farmaci che sembrano promettenti nelle fasi precliniche (in vitro e sui modelli animali) raramente si rivelano efficaci nei pazienti. La percentuale di fallimento si attesta infatti intorno al 95%, mentre i motivi per cui i potenziali farmaci non superano le prove cliniche, sono legati sia a problemi di efficacia che di tossicità. Questo fallimento è stato attribuito almeno per una buona parte all'inadeguatezza dei modelli tradizionali, che non sono in grado di ricapitolare adeguatamente i processi fisiopatologici umani².

Alla luce delle più recenti conquiste nel campo delle biotecnologie e della bioinformatica oggi disponibili per una ricerca biomedica incentrata sulla biologia umana e rilevante per l'uomo, la comunità scientifica sta iniziando a riconoscere sempre più la necessità urgente di un cambio di paradigma, soprattutto quando il fine ultimo è la creazione di farmaci utili all'uomo o la sicurezza della collettività³⁻⁵. Guardando al settore della tossicologia moderna è avvenuto da tempo un progressivo cambiamento di paradigma: negli ultimi vent'anni si è verificata una transizione dall'uso di metodi basati sull'utilizzo di animali, a metodi che prediligono l'impiego di cellule e tessuti umani, nonché sistemi in *vitro* ed in *silico* avanzati, che qualora integrati tra loro, si ritiene possano migliorare la capacità di predire gli effetti dannosi derivanti dall'esposizione a sostanze chimiche o farmaci. Il documento pubblicato nel 2007 negli Stati Uniti d'America intitolato "Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy"⁶, ha segnato l'inizio del suddetto cambio di paradigma nella ricerca tossicologica. Tale transizione è attivamente supportata a livello Europeo dalla Direttiva 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici⁷.

I nuovi approcci concettuali previsti per la ricerca in tossicologia, sono applicabili anche alla ricerca biomedica, nell'ambito studio delle patologie umane e lo sviluppo di nuovi farmaci e vaccini. Sono ormai diversi gli esempi¹ di organizzazioni scientifiche che riuniscono scienziati, istituzioni e portatori di interesse a livello internazionale, col fine di superare l'attuale paradigma di ricerca e l'adozione/sviluppo di Nuovi Approcci Metodologici (NAM) *human-focused o human-based* (cioè focalizzati sulla biologia umana), definiti come quelle metodologie in vitro ed in silico che non impiegano animali ma cellule, tessuti e materiali di origine umana, in un contesto fisiologicamente rilevante, che si avvicini il

più possibile alla condizione in vivo. Considerando che alcuni NAM focalizzati sulla biologia umana si sono già dimostrati migliori dei modelli tradizionali nel predire le risposte dell'organismo umano⁸⁻¹⁴, si comprende l'importanza epocale di questo processo di transizione. Per una trattazione più estesa e specifica dei NAM e delle loro principali applicazioni, si invita il lettore alla consultazione degli appositi database¹⁵, delle fonti in letteratura e/o dei testi dedicati¹⁶⁻¹⁸.

■ Promuovere i Nuovi Approcci Metodologici (NAM): una grande opportunità per la ricerca italiana

La Commissione Europea nell'ambito del programma Horizon 2020 ha stanziato complessivamente oltre 100 milioni di euro per progetti di ricerca integrati volti a sviluppare NAM. Il governo Olandese si è prefissato lo scopo di diventare leader dei metodi scientifici senza animali entro il 2025 e per raggiungere questo obiettivo sta investendo ingenti risorse e mettendo in atto delle azioni mirate che hanno permesso di creare laboratori di ricerca all'avanguardia¹⁹. Anche l'EPA (Environmental Protection Agency Americana), ha annunciato di non voler più utilizzare mammiferi per le valutazioni tossicologiche entro il 2035²⁰. Per arrivare a questo traguardo ha stanziato oltre 4 milioni di dollari per la ricerca su NAM, che si aggiungono alle centinaia già erogati nell'ambito della messa a punto di metodi tossicologici basati su colture cellulari umane (progetti ToxCast e Tox21)^{21,22}.

In Italia, al contrario di quanto sta avvenendo in altri Paesi, non esistono attualmente dei programmi specifici o dei piani vincolanti tesi al superamento dei vecchi paradigmi di ricerca e all'implementazione e sviluppo di NAM human-based e le risorse umane ed economiche destinate a tali propositi sono ancora scarse, come inadeguate sono le infrastrutture e le politiche educative per la formazione di giovani ricercatori, che per questo sono spesso costretti a spostarsi all'estero. Per tanto, ai fini di accelerare lo sviluppo e l'adozione di NAM in Italia, sono necessari sforzi congiunti, che richiedono la collaborazione multidisciplinare tra scienziati, mondo politico ed accademico, mirata a promuovere:

1. La creazione di infrastrutture sostenute dal governo per fornire supporto pratico ai giovani ricercatori;
2. Finanziamenti strategici per incentivare lo sviluppo e l'utilizzo di metodi e tecnologie rilevanti per l'uomo;
3. Il miglioramento dell'educazione a tutti i livelli, nonché l'adeguata formazione di studenti e giovani ricercatori, sulle potenzialità ei NAM ed i limiti degli approcci tradizionali;
4. Integrazione delle competenze multidisciplinari;
5. Inclusione dei NAM human-based nelle normative e linee guida sullo sviluppo di farmaci;
6. Inclusione di esperti in NAM tra i revisori di progetti di ricerca sottomessi per l'ottenimento di fondi.

Un altro problema, che non riguarda soltanto l'Italia, è che esiste ancora la generale tendenza a mantenere un atteggiamento conservatore, rimanendo ancorati ai vecchi paradigmi^{23,24}. Ad esempio, le politiche editoriali delle riviste scientifiche tendono ad ostacolare l'adozione dei NAM richiedendo agli autori degli studi basati su questi approcci, di validare i risultati sugli stessi modelli animali, dimostratisi inadeguati o sub-ottimali. Un cambiamento nei requisiti di validazione dei NAM guidato da direttive governative, potrebbe rompere quelle barriere che impediscono la realizzazione dei potenziali scientifici ed economici dei NAM.

È di vitale importanza che venga adottata ogni iniziativa utile per favorire il cambiamento in atto e per permettere al nostro Paese di promuovere una ricerca innovativa e di allinearsi con il resto dell'Europa e del mondo. Ciò risulta ancora più importante in vista della ricerca su Covid19, dove i NAM utilizzati soprattutto all'estero, stanno già fornendo risultati promettenti²⁵.

Note

1. Esempi di organizzazioni scientifiche che promuovono i NAM human-based: BioMed21 (<https://biomed21.org>), Alliance for human-relevant Science (<https://www.humanrelevantscience.org/>), Canadian Centre for Alternatives to Animal Methods (<http://www.uwindsor.ca/ccam/>), Animal free Safety Assesment (<https://www.afsacollaboration.org/>), Center for Contemporary Sciences (<https://www.contemporarysciences.org/>)

Bibliografia

1. NCATS-National-Institute-of-Health-NIH. Transforming Translational Science. Available online: <https://ncats.nih.gov/files/NCATS-factsheet.pdf> (accessed on 20Nov2020).
2. Hartung, T. Look back in anger - what clinical studies tell us about preclinical work. *Altex* 2013, 30, 275-291, doi:10.14573/altex.2013.3.275.
3. Archibald, K.; Tsaion, K.; Kenna, J.G.; Pound, P. Better science for safer medicines: the human imperative. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2018, 10.1177/0141076818812783, 141076818812783, doi:10.1177/0141076818812783.
4. Herrmann, K.; Pistollato, F.; Stephens, M.L. Beyond the 3Rs: Expanding the use of human-relevant replacement methods in biomedical research. *Altex* 2019, 36, 343-352, doi:10.14573/altex.1907031.
5. Leist, M.; Hartung, T. Inflammatory findings on species extrapolations: humans are definitely no 70-kg mice. *Archives of toxicology* 2013, 87, 563-567, doi:10.1007/s00204-013-1038-0.
6. Krewski, D.; Acosta, D., Jr.; Andersen, M.; Anderson, H.; Bailar, J.C., 3rd; Boekelheide, K.; Brent, R.; Charnley, G.; Cheung, V.G.; Green, S., Jr., et al. Toxicity testing in the 21st century: a vision and a strategy. *Journal of toxicology and environmental health. Part B, Critical reviews* 2010, 13, 51-138, doi:10.1080/10937404.2010.483176.
7. SCHER (Scientific Committee on Health and Environmental Risks), S.S.C.o.E.a.N.I.H.R., SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety). Addressing the New Challenges for Risk Assessment. Brussels.
8. Barrile, R.; van der Meer, A.D.; Park, H.; Fraser, J.P.; Simic, D.; Teng, F.; Conegliano, D.; Nguyen, J.; Jain, A.; Zhou, M., et al. Organ-on-Chip Recapitulates Thrombosis Induced by an anti-CD154 Monoclonal Antibody: Translational Potential of Advanced Microengineered Systems. 2018, 104, 1240-1248, doi:10.1002/cpt.1054.
9. Thomas, H. AI more accurate than animal testing for spotting toxic chemicals. Available online: <https://theconversation.com/ai-more-accurate-than-animal-testing-for-spotting-toxic-chemicals-99708> (accessed on 22Sept2020).
10. Goyal, G.; Long, J.; Ingber, D.E. Microengineered human lymphoid tissue on chip. *Cancer Immunology Research* 2018, 6, A76, doi:10.1158/2326-6074.TUMIMM17-A76.
11. Ahmed, S.; Bibby, L.; Dickinson, A. Predicting adverse immune reactions to biopharmaceuticals using a human in-vitro skin explant test: a promising tool for biopharmaceutical R&D development; 2017.
12. Ahmed, S.S.; Whritenour, J.; Ahmed, M.M.; Bibby, L.; Darby, L.; Wang, X.N.; Watson, J.; Dickinson, A.M. Evaluation of a human in vitro skin test for predicting drug hypersensitivity reactions. *Toxicology and applied pharmacology* 2019, 369, 39-48, doi:10.1016/j.taap.2019.02.005.
13. Passini, E.; Britton, O.J.; Lu, H.R.; Rohrbacher, J.; Hermans, A.N.; Gallacher, D.J.; Greig, R.J.H.; Bueno-Orovio, A.; Rodriguez, B. Human In Silico Drug Trials Demonstrate Higher Accuracy than Animal Models in Predicting Clinical Pro-Arrhythmic Cardiotoxicity. 2017, 8, doi:10.3389/fphys.2017.00668.
14. Marshall, L.J.; Triunfol, M.; Seidle, T. Patient-Derived Xenograft vs. Organoids: A Preliminary Analysis of Cancer Research Output, Funding and Human Health Impact in 2014-2019. *Animals : an open access journal from MDPI* 2020, 10, doi:10.3390/ani10101923.
15. The NAT database (Non-Animal Technologies). Available online: <https://nat-database.org/> (accessed on 23Nov2020).
16. Cassotta, M.; Marchi, V. Le nuove frontiere della scienza. Modelli sperimentali per la ricerca biomedica del XXI secolo; Aracne: 2019.
17. Herrmann, K.; Jayne, K. Animal Experimentation Working Towards a Paradigm Change; Brill: 2019; Vol. 22.
18. Ward, S.E. Human-Based Systems for Translational Research. Edited by Robert Coleman. 2015, 10, 1273-1274, doi:10.1002/cmdc.201500120.
19. Opinion of the Netherlands National Committee for the protection of animals used for scientific purposes (NCad). Available online: <https://www.ncadierproevenbeleid.nl/documenten/rapport/2016/12/15/ncad-opinion-transition-to-non-animal-research> (accessed on 23Nov2020).
20. EPA. Available online: <https://www.epa.gov/research/epa-new-approach-methods-efforts-reduce-use-animals-chemical-testing> (accessed on 23Nov2020).
21. Attene-Ramos, M.S.; Miller, N.; Huang, R.; Michael, S.; Itkin, M.; Kavlock, R.J.; Austin, C.P.; Shinn, P.; Simeonov, A.; Tice, R.R., et al. The Tox21 robotic platform for the assessment of environmental chemicals--from vision to reality. *Drug Discov Today* 2013, 18, 716-723, doi:10.1016/j.drudis.2013.05.015.
22. Richard, A.M.; Judson, R.S.; Houck, K.A.; Grulke, C.M.; Volarath, P.; Thillainadarajah, I.; Yang, C.; Rathman, J.; Martin, M.T.; Wambaugh, J.F., et al. ToxCast Chemical Landscape: Paving the Road to 21st Century Toxicology. *Chem Res Toxicol* 2016, 29, 1225-1251, doi:10.1021/acs.chemrestox.6b00135.
23. Rovida, C. Food for thought ... why no new in vitro tests will be done for REACH by registrants. *Altex* 2010, 27, 175-183.
24. Archibald, K.; Drake, T.; Coleman, R. Barriers to the Uptake of Human-based Test Methods, and how to Overcome Them. 2015, 43, 301-308, doi:10.1177/026119291504300504.
25. Busquet, F.; Hartung, T.; Pallocca, G.; Rovida, C.; Leist, M. Harnessing the power of novel animal-free test methods for the development of COVID-19 drugs and vaccines. *Archives of toxicology* 2020, 10.1007/s00204-020-02787-2, doi:10.1007/s00204-020-02787-2.

Selenio, zinco e rame: la loro carenza puo' facilitare le complicanze da covid-19?

Selenium, zinc and copper: can their deficiency facilitate covid-19 complications?

Riassunto

La malattia COVID-19, manifestatasi per la prima volta a Wuhan in Cina, si è rapidamente diffusa con considerevole morbilità e mortalità in tutto il mondo con un drammatico impatto socio-economico.

Questo lavoro vuole essere un invito a prendere in considerazione quali possibili cofattori dell'aggravamento e delle complicanze della malattia COVID-19 valori alterati di alcune sostanze tossiche quali metalli pesanti e diossine presenti in questi pazienti.

Parole chiave: Covid-19, complicanze, metalli pesanti e diossine

Abstract

The COVID-19 disease, which first appeared in Wuhan China, it rapidly spread with considerable morbidity and mortality around the world with a dramatic socio-economic impact. This work is an invitation to consider as possible cofactors of the aggravation and complications of the COVID-19 disease, altered values of some toxic substances such as heavy metals and dioxins present in these patients.

Keywords: Covid-19, complications, heavy metals and dioxins.

■ Introduzione

Oggi si parla molto di inquinamento ambientale ma poco si fa per porre in evidenza le possibili correlazioni tra le sue diverse forme e le tante malattie ad esso correlate. L'epidemia da coronavirus si è diffusa con notevole morbilità e mortalità e con un drammatico impatto socio-economico in tutto il mondo.

In molti Paesi si stanno somministrando ai pazienti sintomatici affetti da COVID-19 svariate terapie off-label: clorochina, idrossiclorochina, azitromicina, lopinavir-ritonavir, favipiravir, remdesivir, ribavirin interferone, plasmatera-

pia, anticorpi monoclonali, cortisonici, inibitori anti-IL-6 (inibitori interleuchina6), etc...^{1,2,3,4,5,6}.

A loro volta tali terapie possono essere potenzialmente fautrici di effetti collaterali: prolungamento del QT, epatite, pancreatite acuta, neutropenia, anafilassi, etc⁷.

Fino ad ora nessun programma terapeutico si è dimostrato totalmente efficace nel ridurre l'aggressività virale ed il controllo della diffusione della malattia. Oggi le aspettative maggiori sono riposte nel vaccino quale migliore garanzia ad ottenere le adeguate difese con "l'immunità farmacologica" tanto attesa, anche se restano da sciogliere ancora non pochi dubbi sulla sua durata, sulla sua efficacia sulle diverse varianti del virus e sulla sua possibile tossicità immediata e nel tempo.

■ Materiali e metodi

Analizzando la correlazione tra l'artrite reumatoide e l'azione svolta da alcuni metalli, ritenuti la causa dell'azione infiammatoria autoimmune, si è deciso di verificare se vi fosse una ulteriore relazione tra SARS-CoV-2 e presenza anomala, eccesso o carenza, di alcuni metalli pesanti e diossine che agiscono sul sistema immunitario del paziente affetto da malattia COVID-19.

Sulla base di queste premesse abbiamo rivalutato i dosaggi di alcuni metalli pesanti e diossine rilevati in periodi precedenti alla pandemia in pazienti giunti alla nostra osservazione per altre problematiche. Sono stati presi in considerazione i seguenti metalli: Alluminio, Antimonio, Arsenico, Bario, Cadmio, Cromo, Ferro, Gallio, Litio, Mercurio, Nickel, Piombo, Rame, Selenio, Stronzio, Zinco ed anche alcune diossine: tetraclorodibenzodiossina, policlorodibenzodiossina, policlorodibenzofurani^{8,9,10,11,12}.

PASQUALE RUFFOLO

già Oncologo Istituto Nazionale Tumori-Napoli,
presidente ISDE-Pompei

Per corrispondenza:
nino.ruffolo100@libero.it

Le analisi dei campioni di sangue sono state effettuate, in precedenti periodi e per diverse motivazioni, presso il laboratorio NutraPharmaLabs del Dipartimento di Farmacia dell'Università degli Studi di Napoli.

Al fine di evidenziare l'esistenza di eventuali correlazioni tra l'aggressività, le complicanze e l'alta letalità di questa malattia^{13,14} con la presenza di alterate concentrazioni delle suddette sostanze, è stato chiesto a questi pazienti se avessero contratto la malattia COVID-19, e, se sì, le modalità con cui questa si fosse manifestata, in maniera asintomatica o sintomatica, e nei casi sintomatici quali fossero stati i sintomi, la loro entità, le complicanze ed i tempi di guarigione.

Registrato quanto sopra il nostro principale obiettivo è stato quello di dimostrare la possibile correlazione tra le complicanze della malattia COVID-19 e l'anomala presenza di alcuni metalli in questi pazienti.

■ Risultati

Lo studio tiene quindi conto della valutazione del dosaggio di metalli e diossine in 42 pazienti giunti alla nostra osservazione in epoca precedente alla pandemia perché affetti da patologie cronicodegenerative, infiammatorie e tumori. Di questi il 40,47% tra luglio-agosto del 2020 avevano contratto l'infezione da Coronavirus in forma asintomatica o sintomatica, mentre il 59,53% erano risultati esenti dal contagio.

Nei pazienti così suddivisi nei due gruppi è stata analizzata la presenza o meno e nel caso la quantità di metalli. Gli stessi pazienti sono stati inoltre valutati per genere (M/F), età, sede abitativa, stili di vita ed abitudini alimentari.

Positivi al COVID-19: 40,47% (17 pazienti)

1. Nel 76,47% di questi pazienti è stato riscontrato un deficit o di Selenio¹⁵ o di Zinco¹⁶ o di Rame. Tale carenza in letteratura è spesso correlata con immunodeficienza.

2. Di questi il 35,29%, che avevano riferito una sintomatologia più accentuata, presentavano una più marcata carenza contemporanea di due o tre dei suddetti metalli pesanti (Selenio, Zinco e Rame).

3. Invece il 23,53%, sempre di questo 76,47%, non presentavano alcun deficit dei tre metalli e non riferivano alcuna sintomatologia, avevano quindi contratto il COVID-19 in forma asintomatica.

Negativi al COVID-19: 59,53% (25 pazienti)

1. Sono stati inclusi in questo programma per un'iniziale comparazione dei casi ma soprattutto per una successiva rivalutazione del numero di persone che si sono successivamente ammalate di COVID-19.

Ulteriori parametri valutati nei pazienti COVID-19 positivi sono stati:

- Numero persone dello studio: 42, di cui 17 pazienti COVID-19 positivi (40,47%)
- Donne: 9 su 17 pazienti (53%); Uomini: 8 su 17 pazienti (47%)
- Età: tra 25 e 68 anni
- Fumatori: 6 di 17 pazienti (35,29%)
- Tipo di acqua: tutti i pazienti bevevano acqua mi-

nerale in bottiglia plastificata ed usavano acqua potabile del rubinetto per cucinare.

- Sede abitativa: tutti in centri urbani
- Diabetici: 2 di 17 pazienti (11,76%) hanno riferito una manifestazione clinica più intensa.

L'obiettivo primario non è tanto evidenziare una possibile "predisposizione" al contagio (fase preCOVID-19) quanto un maggior rischio per i pazienti sintomatici di poter contrarre le complicanze (fase COVID-19) correlandole agli anomali valori dei metalli pesanti e delle diossine, a loro volta collegati in letteratura a stati di immunotossicità, difetti della coagulazione del sangue, infiammazione organo-specifico, neurotossicità ed insufficienza respiratoria.

■ Discussione

Questo programma di rivalutazione clinica dei dosaggi di alcuni metalli e diossine nei pazienti affetti da malattia COVID-19 vuole essere un invito a prendere in considerazione, come concausa delle complicanze della malattia COVID-19, tali sostanze in persone portatrici di valori alterati misconosciuti.

Non vuole e non può essere una metodologia di prevenzione del contagio della malattia COVID-19 ma un'ulteriore metodologia utile ad individuare tra le persone contagiate, sintomatiche, quelle che potrebbero non solo ammalarsi ma, soprattutto, avere una serie di complicanze più o meno gravi per la presenza di alterati dosaggi di metalli pesanti e diossine¹⁷.

La rivalutazione clinica effettuata è estremamente interessante anche se condotta su un numero molto limitato di pazienti (42 pazienti), in quanto si è riscontrato che i pazienti con deficit immunitari, per carenza di Selenio, Zinco e Rame, hanno contratto facilmente la malattia COVID-19 con dolori osteoarticolari diffusi, complicanze febbrili, respiratorie e neurologiche (intensa cefalea), perdita dell'olfatto e dei sapori (anosmia ed ageusia), episodi diarroici ed a volte una forma di "annebbiamento" cognitivo.

Nel nostro caso non sono stati evidenziati fortunatamente alti valori di Cromo, Piombo, Arsenico, Mercurio, Nickel^{18,19} né tanto meno di Diossine, IPA, Policlorobifenili, Manganese, Itrio, Scandio²⁰, etc., che potrebbero essere causa di broncospasmo, deficit respiratori ed encefalopatie, embolie polmonari o sindromi emorragiche.

Non devono essere trascurati anche altri due fattori che condizionano molte malattie: l'alimentazione²¹, con la possibile introduzione di diverse sostanze tossiche, nonché l'ambiente in cui viviamo sia per l'inquinamento atmosferico e la presenza di campi elettromagnetici che per l'inquinamento industriale^{22,23}.

Inoltre, secondo diversi studi internazionali e quanto sostiene la Società Spagnola di Medicina Interna, l'iperglicemia viene considerato un fattore di rischio personale non tanto nella fase di contagio ma nella evoluzione della malattia COVID-19 per le sue complicanze. Studi recenti, infatti, hanno dimostrato che esiste un incre-

mento della mortalità iperglicemia, indipendentemente dalla presenza della malattia diabetica nel paziente²⁴. Quindi abbiamo potuto osservare che le complicanze della malattia COVID-19 si sono presentate soprattutto in portatori di malattie cronico-degenerative, infiammatorie e tumori, ovvero prevalentemente persone di età superiore ai 35-40 anni, portatori ignari di sostanze tossiche che si sono accumulate negli anni o carenti di alcune sostanze fondamentali nei processi metabolici e di difesa immunitaria.

Infine l'inquinamento ambientale è un serio pericolo per la salute dell'uomo, poiché sono tante le malattie ad esso correlabili, quali:

- Malattie professionali da sostanze tossiche
- Malattie infiammatorie e cronico-degenerative
- Tumori
- Malattie congenite

Da quanto su riportato la malattia COVID-19 potrebbe rientrare tra le malattie infiammatorie acute con possibile evoluzione cronico-degenerative²⁵.

Purtroppo, non avendo valutato in tutti i pazienti i valori di alcune diossine che potrebbero essere collegati a deficit delle difese immunitarie per ridotta produzione in particolar modo di linfociti B e T, nonché dei policlorobifenili e degli IPA che potrebbero creare anch'essi danni polmonari, deficit respiratori e neurologici, non ci è possibile integrare ulteriormente tali dati.

Questa ricerca vuole essere perciò un invito ad avviare un programma clinico-scientifico per uno studio più ampio che oltre a prevedere quei metalli pesanti già valutati da noi, preveda anche le diossine, gli IPA, i policlorobifenili. Quindi la nostra proposta è indirizzata ad uno studio più complesso, ricorrendo sia alla valutazione di tali sostanze in pazienti con complicanze in atto della malattia COVID-19, sia eventualmente anche ad una rivalutazione nei sieri conservati di pazienti COVID-19.

Inoltre l'alterato riscontro di questi elementi trova nel nostro caso una corrispondenza con la sequenza: contagio, sindrome influenzale, malattia COVID-19, con le sue possibili complicanze organo-specifiche, dandoci la possibilità di prevedere in quali pazienti potrebbe insorgere una evoluzione rapida ed aggressiva della malattia con un individuo-specificità ed organo-specificità ed in quali pazienti una forma asintomatica o paucisintomatica²⁶.

Tale programma potrebbe essere attuato anche in pazienti giovani che si ammalano con complicanze pur non presentando alcuna co-morbilità in atto. Tali complicanze potrebbero essere ricondotte alla presenza di altre sostanze tossiche, come droghe o fattori anabolizzanti o integratori tossici. Inoltre si ritiene opportuno suggerire di praticare i dosaggi dei metalli pesanti e delle diossine ai soggetti fortemente allergici prima che sottopongano al vaccino onde ridurre le possibili reazioni.

In conclusione, questo programma scientifico preliminare parte dalla convinzione che come esiste una correlazione tra alcune malattie cronico-degenerative, in-

fiammatorie e tumori con sostanze tossiche (metalli pesanti, diossine, IPA, etc.) così potrebbe esistere una correlazione tra le complicanze della malattia COVID-19 e queste sostanze (selenio, zinco e rame). Questi dati sono confortanti per indurci a proseguire nello studio per comprendere come queste sostanze possano correlarsi con il tipo di complicanze da COVID-19 in modo da poterne prevedere l'evoluzione.

Bibliografia

1. Xu, X., Han, M., Li, T., Sun, W., Wang, D., Fu, B., ... and Zhang, X. (2020). Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *ChinaXiv*, 202003, v1.
2. Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., Ruan, L., Song, B., Cai, Y., Wei, M., Li, X., Xia, J., Chen, N., Xiang, J., Yu, T., Bai, T., Xie, X., Zhang, L., Li, C., Yuan, Y., ... Wang, C. (2020). A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *The New England journal of medicine*, 10.1056/NEJMoa2001282. Advance online publication. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
3. Clinicaltrials.gov (2020). Adaptive COVID-19 Treatment Trial [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705?term=remdesivir&cond=covid-19&draw=2&rank=5> [Accessed March 27, 2020].
4. Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V.E., Dupont, H.T., Honore, S., Colson, P., Chabriere, E., La Scola, B., Rolain, J.M., Brouqui, P., and Raoult, D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*, 105949.
5. Shen, C., Wang, Z., Zhao, F., Yang, Y., Li, J., Yuan, J., Wang, F., Li, D., Yang, M., Xing, L., Wei, J., Xiao, H., Yang, Y., Qu, J., Qing, L., Chen, L., Xu, Z., Peng, L., Li, Y., Zheng, H., ... Liu, L. (2020). Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*, 10.1001/jama.2020.4783. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>.
6. Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., Yu, J., Kang, M., Song, Y., Xia, J., Guo, Q., Song, T., He, J., Yen, H.L., Peiris, M., and Wu, J. (2020). SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 382, 1177-1179.
7. Covid-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID19) National Institutes of Health. www.covid19treatmentguidelines.nih.gov
8. I metalli pesanti; www.efsa.europa.eu
9. Ministero della salute; Il Cadmio; www.salute.gov.it
10. Green Style; Metalli tossici per l'uomo: quali sono; www.green-style.it
11. Metalli pesanti e intossicazioni; www.ing.unitn.it
12. Intossicazione da metalli pesanti; www.scienzaesaluteilviadedonno.it
13. Panoramica sulla malattia da COVID19 (UpToDate)
14. Venous and arterial thromboembolic complication in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*. April 2020. Lo studio è realizzato in collaborazione con l'Università di Zurigo e l'Università di Magonza
15. GazzettaACT!IVE, Alla scoperta del selenio: il minerale alleato del sistema immunitario
16. RIZA.it; Zinco: il minerale che potenzia le difese immunitarie
17. Characteristics of COVID19 patients dying in Italy Report based on available data on May21 th, 2020
18. Pazienti.it; Avvelenamento da Cadmio
19. ISSalute, informarsi conoscere scegliere; il Cadmio, www.issalute.it
20. Avvelenamento da metalli pesanti: i sintomi da riconoscere, www.scienzaesalute.blogosfere.it
21. CE:STRA, Gestione rifiuti: Quali sono i metalli pesanti? www.ce-straecologia.it
22. Studio SIMA Relazione circa l'effetto dell'inquinamento
23. Rapporti ISTISAN 10/22, Ambiente salute, www.iss.it
24. Malattia COVID19 Aggiornamenti della FNOMCeO
25. Harrison, Principi di Medicina Interna, New York-Milano, McGraw-hill, 2006.
26. CAIM GROUP; I Metalli inquinanti tossici persistenti; www.caimgroup.it

Norme editoriali

Il Cesalpino è la Rivista medico-scientifica promossa dall'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Arezzo. Pubblica lavori originali, di carattere medico scientifico con periodicità quadrimestrale. La rivista Il Cesalpino è inserita nelle banche dati di EBSCO *Information Services*, una delle più grandi società private di database di ricerca e riviste elettroniche negli Stati Uniti, visionabile al sito www.ebsco.com

Norme Editoriali

La rivista accoglie varie tematiche e rubriche scientifiche in particolare quelle attinenti a *Appropriatezza in Medicina e Ambiente e Salute*.

• I lavori devono essere indirizzati a:
redazionecesalpino@gmail.com

Le relazioni dovranno essere scritte in programma Word con massimo di 4/5 pagine comprese tabelle, grafici e fotografie.

Il lavoro deve iniziare con il seguente ordine:

- **Titolo** (in italiano e in lingua inglese)
- **Autore** (nome cognome, titolo accademico e sede di lavoro) indicando l'indirizzo mail a cui inviare la corrispondenza.
- **Abstract** in italiano e inglese (250 parole)
- **Parole chiave** in italiano e inglese (tre parole), permettendo così una consultazione rapida e una ricerca veloce nel database di Ebsco.
- **Introduzione, materiali e metodi, risultati, discussione e conclusioni** (usare font times new roman e comunque caratteri convenzionali in corpo 12). Si precisa che tutte le sigle e acronimi, scritti nel testo, devono riportare la definizione per esteso alla loro prima chiamata.
- **Bibliografia** (le citazioni bibliografiche vanno riportate nel testo in apice 1 o tra parentesi(1) con corrispettivo riferimento alla bibliografia scritta in fondo all'articolo, per un massimo di 15 chiamate). Per gli articoli di Riviste devono essere riportati: il cognome e l'iniziale del nome degli Autori, il titolo del lavoro, la Rivista, il numero, le pagine e l'anno di pubblicazione: es: De Bac C, Stroffolini T, Gaeta GB, Taliani G, Giusti G. Pathogenic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma. A multicenter italian study. *Hepatology* 1994; 20:1225–1230. Nel caso di libri devono essere citati gli Autori, il titolo, l'edizione, l'editore, la città, l'anno. Per gli articoli su Internet dovrà essere indicato il link del sito. I lavori non ancora pubblicati possono essere segnalati con la dizione "in stampa" tra parentesi.
- **Tabelle, grafici e figure** devono essere preceduti da titolo e seguiti dalla fonte. Devono essere numerati in

modo indipendente e riportare l'indicazione nell'ambito del lavoro. Inviare sempre le immagini ad alta definizione.

• La segreteria redazionale (Segretaria redazionale, Coordinatore redazionale e Direttore responsabile) valuta la conformità degli articoli alle norme editoriali e provvede ad inoltrarli per la loro revisione ad alcuni membri del Comitato scientifico.

• La segreteria si fa carico di richiedere agli Autori le modifiche al testo secondo le osservazioni dei revisori. Gli Autori sono tenuti a fornire le correzioni entro 15 giorni e prima della pubblicazione online sarà a loro inviata l'ultima stesura definitiva. Le correzioni devono essere inviate a: redazionecesalpino@gmail.com

• La segreteria invia i lavori corretti al Comitato di Redazione che ha il compito di approvare il numero della rivista e suddividere gli articoli pervenuti secondo le diverse rubriche.

La proprietà dei lavori pubblicati è riservata ed è vietata la riproduzione anche parziale degli articoli e delle illustrazioni non autorizzate dall'Editore. I lavori accettati sono pubblicati gratuitamente.

Editore: Consiglio provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Presidente Ordine dei Medici Arezzo: Lorenzo Droandi

Direttore responsabile: Roberto Romizi

Coordinatore Redazionale: Amedeo Bianchi

Comitato Redazionale:

Borghesi Simona, Falsini Giovanni, Felici Massimo, Linoli Giovanni, Martini Marco, Martini Nicoletta, Nassi Rossella, Parca Gino, Pavani Raffaella, Raspini Giovacchino, Sasdelli Mauro.

Comitato Scientifico e Revisori

Ambiente e salute: Bianchi Fabrizio, Di Ciaula Agostino, Gentilini Patrizia, Maurello Maria Teresa, Romagnoli Carlo, Sallesse Domenico, Tamino Gianni.

Appropriatezza in medicina: Bonaldi Antonio, Donzelli Alberto, Falsini Giovanni, Parca Gino, Vernero Sandra.

Altri lavori scientifici: Borghesi Simona, Cuccuini Alberto, Felici Massimo, Linoli Giovanni, Martini Marco, Martini Nicoletta, Nassi Rossella, Pavani Raffaella, Raspini Giovacchino, Sasdelli Mauro.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΚΣΕΟΥ ΙΑΤΡΟΥ ΠΑΛΛΙΟΤΑ=

Ἴν, πῶς τῶν ἄλλων κερνυοῖται, βίη
ἐνὶ στήθεσσι.



PRO

BEN



Il Cesalpino - Periodico quadrimestrale

Direttore Responsabile Roberto Romizi - Aut. Trib. n°7 - 2001/del registro stampa n°522/2001