

# SCIENZA E PROFESSIONE

Anno 2 numero 16

Febbraio 2006

## Indice

<b>Intelligenti, ma con vuoti mentali</b>	Pag. 2
<b>Non ti riconosco, ma forse si': la prosoagnosia.</b>	Pag. 2
<b>Le mastopatie benigne: come stratificare il rischio tumorale</b>	Pag. 3
<b>Un indice biochimico predittore di mortalità?</b>	Pag. 3
<b>Importanti progressi per le patologie ossee</b>	Pag. 3
<b>Le tinture per capelli possono causare neoplasie?</b>	Pag. 4
<b>Linee-guida per anziani politrattati: quasi inutili</b>	Pag. 4
<b>Profilassi antibiotica delle infez. urinarie: pro e contro</b>	Pag. 4
<b>Fratture d' anca: prevenire con B12 e folati</b>	Pag. 5
<b>E' un micobatterio la causa del Morbo di Crohn?</b>	Pag. 5
<b>Linee-guida per la riabilitazione post-ictus</b>	Pag. 6
<b>Antinfiammatorio orale per la BPCO</b>	Pag. 6
<b>Sempre betabloccanti? Contrordine!</b>	Pag. 7
<b>La circoncisione proteggerebbe dall' AIDS</b>	Pag. 7
<b>Il vaccino trivalente MMR non provoca l'autismo</b>	Pag. 8
<b>Vitamine e minerali fanno bene ai diabetici</b>	Pag. 8
<b>News prescrittive (dalla Gazzetta Ufficiale) (di M. Venuti)</b>	Pag. 9
<b>Autismo, nuove scoperte: alterazioni dell' attivita' neuronale?</b>	Pag. 9
<b>Rischio gotta: obesità', ipertensione, diuretici</b>	Pag. 9
<b>PRINCIPALI NOVITA' IN GAZZETTA UFFICIALE (di M. Venuti)</b>	Pag. 10
<b>Cosa faccio se...? (informazioni ai familiari; visita domic.; medico fiscale)</b>	Pag. 11
<b>Gli Omega3 non riducono il rischio di neoplasia</b>	Pag. 11
<b>Problemi legali per grandi Aziende Farmaceutiche</b>	Pag. 12
<b>Medico di Base anche fuori comune ma nella stessa ASL</b>	Pag. 12
<b>Bloccati al parcheggio? E' violenza privata!</b>	Pag. 12
<b>I lavoratori con neoplasia hanno diritto al tempo parziale</b>	

Mensile di informazione e varie attualita'  
Reg. Trib. Roma n. 397/2004  
del 7/10/2004

Dir. Resp.: **Daniele Zamperini**  
O.M. Roma 19738 - O. d. G. Lazio e  
Molise 073422

Versione registrata delle "PILLOLE" DI  
MEDICINA TELEMATICA" attive dal  
1998

<http://www.scienzaeprofessione.it>

**Patrocinate da**  
**O.M. della Provincia di Padova**  
**SIMG-Roma**  
**A. S. M. L. U. C.**  
**Medico&Leggi**

## Redazione

**Luca Puccetti (webmaster)**  
**Marco Venuti (agg. legale)**  
**Renato Rossi (coordinatore)**  
**Giuseppe Ressa (redattore)**  
**Guido Zamperini (redattore)**

**Per riceverla gratuitamente:**  
Scrivere a  
[d.zamperini@fastwebnet.it](mailto:d.zamperini@fastwebnet.it)  
Cell. 333/5961678

**Archivio precedente:**  
Oltre 2700 articoli e varie risorse  
su <http://www.pillole.org/>

*Il nostro materiale salvo diverse  
indicazioni è liberamente  
utilizzabile per uso privato,  
riproducibile citando la fonte*

## Autorizzata l' insulina per via inalatoria

La FDA ha autorizzato in data 27 Gennaio 2006 la prima insulina per via inalatoria (nome commerciale: Exubera) per i pazienti affetti da Diabete di tipo 1 e 2. In data 13/10/2005 l' EMEA aveva raccomandato la registrazione del prodotto anche in Europa. Il nuovo prodotto non risolve certo il problema della terapia del diabete, in quanto presenta diversi problemi connessi al variabile assorbimento del farmaco e ad alcuni effetti collaterali che ne limitano l' uso.

Non presenta poi sostanziali progressi terapeutici rispetto all' insulina tradizionale, a parte la diversa e certamente piu' comoda modalita' di somministrazione.

Ne riparleremo, piu' estesamente, nei prossimi numeri. (DZ)

## Intelligenti, ma con i vuoti mentali

Le persone intelligenti spesso ritengono di avere meno probabilità di incappare in un blocco mentale, o "black out", vuoi per l'intelligenza in se', vuoi per la capacità di affrontare i problemi che si pongono.

Per verificare questo assunto, Sian Bellack e Thomas Carr, della Michigan State University hanno sottoposto a un complicato esperimento 93 studenti universitari. I partecipanti all'esperimento sono prima stati suddivisi in due gruppi, mediante un test di intelligenza. Un gruppo era formato dagli studenti con intelligenza normale o comunque sufficiente, il secondo gruppo da studenti con intelligenza "superiore".

Strutturati i due gruppi, è stato somministrato loro un compito di tipo matematico, composto da una serie di esercizi da risolvere in un tempo prestabilito. Al secondo gruppo fu chiesto di avere un rendimento del 20% superiore al primo, al fine di avere un premio in denaro. Per aumentare ulteriormente lo stress relativo alla prova, fu inserita un'ulteriore

condizione: ogni studente venne abbinato ad un altro, e solo se entrambi avessero avuto successo sarebbero stati premiati. Durante il corso dell'esperimento vennero tutti informati che il compagno era riuscito a completare la prova.

Tale informazione serviva a generare nei partecipanti una forte ansia da prestazione.

Gli studenti con intelligenza media, nella maggior parte dei casi, non mostrarono particolare stress e continuarono a lavorare tranquillamente. Gli studenti del secondo gruppo, invece, reagirono diversamente. Invece di darsi da fare per ottenere il premio, tendevano in maggioranza a bloccarsi e a non andare più avanti nello svolgimento del compito.

Anche la resa era molto al di sotto delle loro possibilità reali. La paura di fallire, evidentemente, li portava ad un vero blocco mentale.

Bisogna però fare qualche osservazione: I due gruppi sono stati prima discriminati con un test di intelligenza (e sappiamo come tali test abbiano dei proble-

mi, in quanto non tutti misurano la stessa cosa); il compito assegnato era invece un esercizio di attenzione sostenuta in situazione di stress. L'intento originario era misurare se le persone intelligenti siano prive di black out mentali o se comunque ne "soffrano" in misura minore. Sono quindi stati sottoposti ad una situazione estremamente stressante, e si è registrato che chi aveva valori alti nei test di intelligenza aveva più possibilità di incappare in un vuoto mentale rispetto a chi aveva avuto risultati più bassi. Ma se il test di intelligenza applicato fosse egli stesso influenzato dalla capacità attentiva dei soggetti; ne' e' chiaro se esista una correlazione diretta tra intelligenza e scarsa tolleranza allo stress, o se cio' si verifica unicamente attraverso una diminuzione dell'attenzione. Insomma: la persona più intelligente si distrae di più' o cade in situazione di panico da stress?

Guido Zamperini

Fonte: Psicologia Contemporanea, N. 193 (Gen-Feb 2006)

## Non ti riconosco, ma forse si'

Hans Spinnler e Sarah Anna Sperber, della Clinica Neurologica dell'università di Milano, hanno seguito per diversi anni una signora, Emma, affetta da prosopagnosia.

Il disturbo, provocato da una lesione alla corteccia temporale inferiore dell'emisfero destro, consiste nell'incapacità del soggetto a riconoscere i volti, anche i più familiari.

Emma, come tutti i prosopagnostici, non era in grado di riconoscere nemmeno i volti dei familiari, ne' era in grado di rievocare il volto delle persone sentendone il nome. Nonostante il disturbo sia generalizzato a tutti i volti, i ricercatori si accorsero che gli errori e i tempi di reazione non erano distribuiti casualmente. La signora sembrava fare meno errori in caso i volti noti, anche se coscientemente affermava di non essere

in grado di riconoscerli. Per vedere se l'impressione avesse o meno un fondo di verità, i ricercatori sottoposero Emma ad un esperimento.

In un compito di apprendimento nome-volto, alla paziente vennero insegnate diverse associazioni: alcune di esse tra un volto familiare (ad esempio del marito) ed un nome altrettanto familiare (ad esempio Luigi).

Metà delle associazioni proposte erano vere (il volto di Luigi veniva associato al nome Luigi), mentre l'altra metà erano associazioni false, nelle quali il volto non corrispondeva al nome.

Emma ovviamente non riusciva a riconoscere nessuno dei volti proposti, e non riusciva ad associare il nome ne' a ricordarlo.

Ciò nonostante faceva meno errori ed impiegava meno tempo ad apprendere

l'associazione nome-volto nel caso in cui questa corrispondeva alla realtà dei fatti, piuttosto a quando era fittizia. Potremmo dire che Emma era guidata da conoscenze implicite, che, pur non arrivando ad essere pensieri coscienti erano comunque in grado di influire sull'operato della paziente. Con il progredire della malattia, le capacità implicite della paziente andarono nel tempo calando fino a scomparire, come se l'aggravarsi delle condizioni avesse definitivamente eliminato la capacità di riconoscere i volti.

Tutto questo farebbe pensare che la conoscenza implicita e quella esplicita siano strettamente correlate e che utilizzino gli stessi circuiti neuronali, ma in maniera leggermente differente.

Guido Zamperini

Fonte: Cortex, 39, 57-67

## Mastopatie benigne: come stratificare il rischio tumorale

In questo studio di coorte sono state reclutate oltre 9000 donne che avevano ricevuto una diagnosi di mastopatia benigna presso la Mayo Clinic, seguite successivamente per un periodo medio di 15 anni. L'esame istologico mostrava lesioni non proliferative nel 67% dei casi, lesioni proliferative senza atipie nel 30% e iperplasia atipica nel 4% delle pazienti.

Si svilupparono, durante il follow-up, 707 cancri della mammella, con un rischio relativo di 1.65 (1.45-1.68) rispetto al rischio stimato consultando l'Iowa Surveillance, Epidemiology, and End Results registry.

Il rischio era 4.24 per le iperplasie atipiche, 1.88 per le lesioni proliferative senza atipie e di 1.27 per le lesioni non proliferative.

La storia familiare positiva per neoplasia mammaria era un altro fattore di rischio per sviluppo di cancro della mammella, indipendente dal quadro istologico: nelle donne con anamnesi familiare negativa e lesioni non proliferative non c'era aumento del rischio, mentre in quelle con storia familiare positiva e lesioni non proliferative il rischio era 1.62. N Engl J Med 2005 Jul 21; 353:229-237

### Commento di Renato Rossi

Finora si sapeva che le mastopatie benigne possono essere un importante fattore di rischio per carcinoma della mammella tuttavia non era noto il grado di rischio associato alle lesioni più comuni, che sono quelle non proliferative, nè quanto potesse influire una storia familiare positiva per questo tipo di neoplasia.

I risultati di questo studio sono molto importanti in quanto, in base a due soli parametri (il quadro istologico e la storia familiare), è possibile stratificare il rischio nelle donne con mastopatia benigna e individuare quelle a rischio elevato di sviluppo di cancro mammario che andranno sottoposte ad un follow-up adeguato.

Le donne con lesioni proliferative (soprattutto se con atipie) e storia familiare positiva sono quelle più a rischio ma la familiarità è importante anche nei casi di lesioni non proliferative.

Lo studio ha però delle limitazioni che derivano dal fatto che per quasi metà del campione arruolato non era disponibile l'anamnesi familiare, dal fatto che mancano dati circa la densità del parenchima mammario e sullo stato menopausale.

## Un indice biochimico predittore di mortalità?

Al contrario della creatininemia, la cistatinemia C, un indice della funzione renale, predice la mortalità cardiovascolare e generale.

I livelli di creatinina e di cistatina C, un indice della funzione renale misurabile nel siero, sono stati dosati tra il 1992 ed il 1993 in 4637 soggetti di ambo i sessi partecipanti ad uno studio di coorte su persone anziane, il Cardiovascular Health Study. I valori di ogni parametro sono stati suddivisi in quintili ed il quintile più elevato è stato a sua volta suddiviso in tre gruppi (5a, 5b e 5c) a seconda dei livelli della variabile. Il follow-up si è protratto fino al Giugno del 2001. I livelli più elevati della cistatina C sono risultati associati, in modo dose-correlato, con un più alto rischio di morte per tutte le cause. In paragone con il quintile più basso gli hazard ratios crescevano progressivamente; al contrario la relazione tra mortalità e quintili di creatinina ha mostrato un andamento a forma a J.

Paragonando i livelli di cistatina C del quintile più elevato (1.29 mg per litro) con quelli dei quintili più bassi combinati assieme (0.99 mg per litro), esso è risultato associato con la mortalità cardiovascolare (hazard ratio, 2.27 [1.73 - 2.97]), l'infarto miocardico (hazard ratio, 1.48 [1.08 - 2.02]), e l'ictus (hazard ratio, 1.47 [1.09 - 1.96]). Nessuna associazione significativa è stata riscontrata invece con la creatininemia.

Fonte: NEJM 352:2049-2060.

### Commento di Luca Puccetti

La Cistatina C è un inibitore endogeno delle proteinasi della cisteina (principalmente rappresentate dalle cathepsine lisosomiali). La forma attiva è un singolo peptide non glicosilato di 120 aminoacidi, con una massa molecolare di 13,343-13,359 Da, contenete 4 ponti disolfuro per i legami con la cisteina. E' codificata dal gene CST3, espresso ubiquitariamente a livelli moderati. E' presente in forma monomeric in tutti i fluidi corporei ed è abbondante nel li-

quido cefalorachidiano, nel liquido seminale e nel latte. L'organo emuntore è il rene, più del 99% della cistatina C è eliminata dal plasma per filtrazione glomerulare e riassorbimento tubulare. Pertanto è stato dimostrato che la misura della cistatinemia C rappresenta un indice sensibile della funzione renale in tutti i gruppi di età. Tuttavia questo indice non è usato nella pratica clinica principalmente per una mancanza di un chiaro cut-off tra livelli normali e patologici e per i costi.

Non sono chiare le motivazioni della capacità predittiva della cistatinemia C sulla mortalità cardiovascolare ed ora anche su quella generale.

Speculativamente possiamo argomentare che un indice sensibile di funzionalità renale possa essere biologicamente e clinicamente plausibilmente correlato con la mortalità cardiovascolare e generale, ma sono ancora da chiarire i meccanismi che sottendono questa associazione.

## Importanti progressi per le patologie ossee

Una nuova proteina denominata UCB, University of California Bone, è molto efficace nello stimolare la rigenerazione del tessuto osseo.

Studiando patologie in cui si assiste ad una eccessiva formazione ossea ricercatori della UCLA University hanno individuato una proteina naturale, che faciliti

la guarigione delle fratture e la rigenerazione del tessuto osseo.

La proteina differisce dalla bone morphogenetic protein (BMP), la proteina usata dagli ortopedici per la riparazione del tessuto osseo.

LA UCB a differenza della BMP non indurrebbe calcificazione eterotopica e formazione di tessuto diverso da quello

osseo.

LA UCB per agire ha bisogno di uno speciale carrier che i ricercatori UCLA stanno mettendo a punto. L'azione è comunque sinergica e non sostitutiva di quella della BGP.

fonte: UCLA News 25 Aprile 2005.

## Le tinture per capelli possono causare neoplasie?

In questa ricerca è stata analizzata la letteratura alla ricerca di studi che esaminassero un eventuale legame tra uso di tinture per capelli e rischio di sviluppare una neoplasia.

Sono stati selezionati 79 studi che hanno valutato soprattutto una possibile associazione con i tumori mammari (14 studi), vescicali (10 studi), ematologici (40 studi).

La conclusione è che non ci sono prove convincenti che le tinture per capelli (usate poco o tanto, non importa) siano associate ad un qualche rischio oncologico. Vi è da notare tuttavia che i risultati di 17 studi caso - controllo sugli uomini, quando combinati insieme, mostrano che vi può essere un lieve aumento del rischio di cancro ematologici negli uomini che usano o hanno usato tinture

per capelli (RR 1.57; 95%CI 1.33-1.84).

JAMA 2005; 293: 2516-2523

Commento di Renato Rossi

L'uso delle tinture per capelli è estremamente diffuso, in entrambi i sessi, e la possibile associazione con un aumento del rischio oncologico è perciò un problema di enorme rilevanza per la salute pubblica.

I risultati derivanti da questa analisi della letteratura sono tranquillizzanti. D'altra parte le principali sostanze chimiche dotate di effetto carcinogeno (come per esempio i derivati del toluene) non vengono più usate per la preparazione delle tinture per capelli da più di trent'anni. Vi è qualche dubbio circa l'innocuità per gli uomini, ma gli stessi autori della revisio-

ne mettono in guardia perchè si tratta di studi caso - controllo, inoltre è probabile che i risultati da loro trovati siano dovuti a qualche bias di pubblicazione oppure alla scarsa qualità metodologica degli studi considerati.

Le donne (e gli uomini) che usano tingersi i capelli possono quindi dormire sonni tranquilli perchè è improbabile che le tinture per capelli possano provocare neoplasie.

La revisione non ha però preso in considerazione soggetti esposti alle tinture per capelli per motivi di lavoro (parrucchieri, operai addetti alla produzione di tinture) per i quali queste conclusioni potrebbero (il condizionale è d'obbligo) non essere valide.

## Linee-guida per anziani politrattati: quasi inutili

Le linee guida sono una serie di raccomandazioni basate su evidenze cliniche per guidare il comportamento dei medici di fronte ad una determinata condizione patologica. Tuttavia esse sono pensate per il trattamento di una singola malattia ma sono di aiuto quando si tratta di pazienti, di solito anziani, in cui coesistono più patologie? Per determinarlo alcuni studiosi della John Hopkins University di Baltimora hanno ipotizzato di dover trattare una donna di 79 anni affetta da osteoporosi, artrosi, diabete tipo 2, ipertensione e BPCO. Se si dovesse seguire le raccomandazioni delle varie linee guida per ogni singola situazione clinica, l'ipotetica paziente dovrebbe assumere ogni giorno 12 farmaci diversi in 19 dosi (per un costo di 400 dollari al giorno!).

Gli autori hanno anche esaminato le linee guida riguardanti l'ipertensione, lo scompenso cardiaco cronico, l'angina stabile, la fibrillazione atriale, l'ipercolesterolemia, il diabete, l'artrosi, la BPCO e l'osteoporosi, trovando che solo in alcune erano previste

delle raccomandazioni per i pazienti affetti da più condizioni patologiche, che solo una linea guida esaminava il problema delle fasi terminali della malattia mentre nessuna si preoccupava di discutere l'impatto di un trattamento complesso sia sui pazienti che sui medici.

Un editorialista suggerisce che le linee guida, in questi casi, dovrebbero aiutare a selezionare, tra le molte opzioni disponibili, solo quelle che offrono un beneficio importante per i pazienti.

JAMA 2005 Aug 10; 294:716-724,741-743.

Commento di Renato Rossi

Questo studio pone l'accento su un problema che i medici incontrano ogni giorno: i pazienti reali sono diversi da quelli arruolati negli studi clinici e da quelli esemplificati dalle linee guida. Il mondo reale è molto più complicato di quanto si creda. Questo è tanto più vero quando si tratta di soggetti anziani che si presentano con

quadri complessi e con varie patologie contemporaneamente. Si calcola che oltre la metà dei soggetti over 65 anni abbia almeno tre malattie croniche. Le linee guida, pensate per trattare una singola malattia e sicuramente utili nei pazienti giovani che di solito presentano una sola condizione patologica, sono di aiuto relativo negli anziani con comorbidità e anzi, seguirle alla lettera, può portare a trattamenti polifarmacologici esasperati, con il rischio di gravi reazioni avverse e di interazioni negative tra i vari farmaci, oltre che ad aumenti ingiustificati della spesa sanitaria perchè ad essi non corrispondono sostanziali benefici clinici.

Sempre più il medico avrà a che fare con pazienti che vivono più a lungo e proprio per questo assommano varie situazioni cliniche: bisogna valutare i singoli rischi e limitare la priorità terapeutica ai trattamenti che presumibilmente sono più utili, scegliendo oculatamente tra le molte opzioni disponibili, affinché valga sempre il principio "primum non nocere".

## Profilassi antibiotica delle infez. urinarie: pro e contro

La profilassi antibiotica riduce le recidive in donne con storia di infezioni urinarie recidivanti, ma aumenta gli effetti collaterali.

Sono stati considerati RCT pubblicati fino al 2004 in cui antibiotici fossero usati come profilassi delle infezioni urinarie recidivanti. Sono stati selezionati 90 studi comprendenti 1120 donne. Dieci trials comprendenti 430 donne avevano analizzato la profilassi antibiotica vs placebo. Durante la profilassi atti-

va, il tasso di recidiva per paziente-anno è risultato di 0 - 0.9 nel gruppo antibiotici rispetto a 0.8 - 3.6 in quello placebo. Il rischio relativo (RR) di avere una ricaduta microbiologica è stato di 0.21 in favore del trattamento antibiotico, e l' NNT è risultato di 1.85. Anche gli altri indici statistici di reinfezione sono stati favorevoli per i pazienti trattati, mentre l' esame degli effetti collaterali (candidosi orale, vaginale e dispepsia) favoriva nettamente il gruppo placebo. L'ef-

fetto positivo cessava con l' interrompersi della profilassi attiva.

Otto trials con 513 donne comparavano trattamenti antibiotici diversi. La profilassi settimanale con pefloxacin è risultata più efficace di quella mensile. Nelle donne con infezione urinaria associata al rapporto sessuale una profilassi in dose singola postcoitale di ciprofloxacina è efficace quanto quella giornaliera.

Fonte: Am Fam Physician. 2005;71:1301-2

## Fratture d' anca: prevenire con B12 e folati

L'acido folico e la Vitamina B12 riducono il rischio di fratture dell'anca nei pazienti anziani dopo ictus.

Ricercatori giapponesi hanno valutato se il trattamento con Folato e Vitamina B12 fosse in grado di ridurre l'incidenza di fratture dell'anca nei pazienti con emiplegia successiva ad ictus. Lo studio ha riguardato 628 pazienti consecutivi di età uguale o superiore a 65 anni con emiplegia residua dopo almeno 1 anno da un ictus ischemico primario. I pazienti sono stati assegnati ad un trattamento per os giornaliero con 5 mg di Folato e 1500 microg di Vitamina B12, oppure placebo. Un totale di 559 pazienti hanno completato un periodo di follow-up di 2 anni. L'end-point primario era rappresentato dall'incidenza di fratture dell'anca. Al basale, i pazienti in entrambi i gruppi avevano alti livelli di omocisteina plasmatica e bassi livelli sierici di cobalamina e di folato. Dopo 2 anni, i livelli di omocisteina plasmatica si sono ridotti del 38% nel gruppo di trattamento e sono aumentati del 31% nel gruppo placebo ( $p < 0,001$ ). La riduzione del rischio assoluto e l'NNT (number needed to treat) per le fratture dell'anca nel gruppo trattamento versus gruppo placebo è stata del 7,1% e 14, rispettivamente. In entrambi i trattamenti e nel gruppo di controllo la massa ossea (BMD) è stata significativamente minore nell'emisoma emiplegico rispetto alla metà corporea sana, e non è aumentata con nessun tipo di trattamento. Il trattamento con Folato e Vitamina B12 è risultato sicuro ed ha permesso di ridurre il rischio di fratture all'anca nei pazienti anziani

dopo ictus.

Commento di Luca Puccetti

L'iperomocisteinemia è un fattore di rischio per l'ictus ischemico e per le fratture osteoporotiche negli uomini e nelle donne anziane. Il trattamento con Folato e con vitamina B12 può migliorare l'iperomocisteinemia. Paradossalmente la maggior parte degli studi eseguiti non ha dimostrato alcun vantaggio per la supplementazione di folati nel rischio cardiovascolare. Il presente studio, effettuato in soggetti con pregresso ictus, dimostra invece un vantaggio molto consistente, paragonabile a quello dei bisfosfonati, nella riduzione delle fratture di anca. Il fatto che la BMD non si sia modificata potrebbe essere spiegata con un miglioramento della qualità dell'osso. Appare tuttavia probabile anche un effetto positivo sulle funzioni neuromotorie che potrebbe aver ridotto la propensione alle cadute e/o averne minimizzato le conseguenze traumatiche. L'incremento della prevalenza della osteoporosi tra i soggetti affetti da iperomocisteinuria suggerisce che alti livelli sierici di omocisteina possano indebolire il network del tessuto osseo, interagendo con i cross-links del collagene, ed aumentare pertanto il rischio di fratture. Per esaminare l'associazione tra omocisteina serica e rischio di frattura di anca è stato realizzato uno studio (1) in cui sono stati studiati 825 uomini e 1174 donne della popolazione di Framingham, di età compresa tra 59 e 91 anni, da cui i campioni ematici erano stati prelevati tra il 1979 e il 1982. La durata media del follow-up è stata di 12.3 anni

per gli uomini e 15 anni per le donne. L'incidenza di frattura di anca aggiustata per età stratificata in base ai quartili (dal più basso al più alto) della omocisteinemia sono risultati rispettivamente: 1.96 (95 % CI, 0.52- 3.41), 3.24 (0.97 - 5.52), 4.43 (1.80 - 7.07), e 8.14 (4.20 - 12.08) per gli uomini e 9.42 (5.72 - 13.12), 7.01 (4.29 - 9.72), 9.58 (6.42 - 12.74), e 16.57 (11.84 - 21.30) per le donne. Un ulteriore studio (2) di coorte è stato realizzato studiando 2046 soggetti di Rotterdam, di età superiore a 55 anni, seguiti per un periodo piuttosto breve in media di 2,7 anni. I risultati dello studio mostrano un incremento del rischio più modesto rispetto ad altri studi in quanto i soggetti nel quartile con omocisteinemia più elevata presentano un raddoppio del rischio di frattura. A complicare la faccenda è l'osservazione che i livelli plasmatici di omocisteina sono inversamente correlati con l'esercizio fisico (3) per cui, ancora una volta dobbiamo porre attenzione a non confondere le cause con gli effetti. nel caso dell'ictus l'immobilità potrebbe essere la causa dell'incremento dell'omocisteinemia che a sua volta potrebbe determinare un peggioramento della qualità dell'osso. Comunque, per il basso costo e per la virtuale mancanza di effetti collaterali la strategia di supplementare con acido folico e vit. B12 i soggetti colpiti da ictus appare praticabile. Ulteriori studi sono necessari per stabilire dosi e tempi.

1) NEJM 2004;350(20):2042-9

2) NEJM 2004;350:2033-2041

3) Ann Nutr Metab. 2005;49(2):125-

31

## E' un micobatterio la causa del Morbo di Crohn?

In base ad uno studio effettuato in Sardegna, la maggior parte dei pazienti con morbo di Crohn presentano sottospecie di *Mycobacterium avium* (MAP) nella mucosa intestinale.

In Sardegna dato l'elevato numero di armenti e di mandrie la diffusione del MAP è endemica. In questo studio si è cercato mediante PCR il MAP da estratti di DNA di mucosa prelevata bioticamente da soggetti che si sottoponevano per qualsiasi motivo a ileocolonscopia. Venticinque pazienti (83.3%) affetti da morbo di Crohn e 3 controlli (10.3%) sono risultati positivi per il MAP.

Sottospecie di *Mycobacterium avium* paratuberculosis sono cresciute in colture di campioni prelevati a 19 pazienti con Crohn (63.3%) e a 3 dei controlli (10.3%).  
Fonte: Am J Gastroenterol 2005; 100: 1529-36 e 1537-8

Commento di Luca Puccetti

Il presente studio, pur se di piccole dimensioni, si aggiunge ad altre segnalazioni di vari laboratori indipendenti ubicati in Europa e Nord America che prospettano l'implicazione del MAP come agente causale o concausale del morbo di Crohn. Se ciò fosse

vero, come lo è stato, per l'*Helicobacter Pylori* per l'ulcera tra l'irridente incredulità di molti, probabilmente, una terapia batterica mirata potrebbe risultare utile, ma essa dovrebbe essere protratta per lungo tempo (fino a due anni) a causa dei lenti ritmi di crescita del batterio e della grande resistenza del medesimo. Se il MAP è presente nell'intestino di pazienti con morbo di Crohn, il suo ruolo causale deve ancora essere dimostrato. Uno studio prospettico dovrebbe avere necessariamente un lungo follow-up.

## Linee-guida per la riabilitazione post-ictus

L'American Heart Association (AHA) e l'American Stroke Association (ASA) hanno licenziato le nuove linee guida sullo stroke, focalizzando l'attenzione soprattutto sulla riabilitazione.

Questi i punti salienti:

- 1) gli interventi di riabilitazione devono iniziare precocemente perchè migliorano il processo di recupero e riducono la disabilità: gli interventi dovrebbero iniziare già durante l'ospedalizzazione non appena le condizioni cliniche si sono stabilizzate e le complicazioni sono sotto controllo
- 2) è preferibile un approccio che preveda un team ben organizzato di tipo multidisciplinare
- 3) vanno valutati i disturbi della deglutizione e la disfagia che possono causare polmoniti ab ingestis
- 4) bisogna mettere in atto le misure idonee alla prevenzione secondaria dello stroke (anticoagulanti o antiaggreganti, controllo della pressione arteriosa) e alla profilassi della trombosi venosa profonda (eparina, mobilizzazione precoce, camminare per 50 passi al giorno se possibile, compressione pneumatica intermittente)
- 5) va trattata la depressione (preferire gli SSRI) o la labilità emotiva che spesso complicano il decorso dell'ictus
- 6) un esperto in disturbi del linguaggio e della parola deve procedere ad una valutazione adeguata del paziente, con appropriato trattamento se necessario
- 7) in ogni fase della riabilitazione vanno coinvolti i caregivers e i familiari
- 8) bisogna valutare le compromissioni

cognitive, quelle fisiche, il livello di disabilità, l'indipendenza funzionale, il supporto familiare, la qualità di vita e l'evoluzione del quadro clinico utilizzando strumenti standardizzati e validati

9) il team multidisciplinare dovrebbe comprendere un medico dedicato, personale infermieristico, fisioterapista, terapeuta occupazionale, logopedista, psicologo, terapeuta che si occupa di attività ricreative

10) l'educazione del paziente e della famiglia aumenta le probabilità di mantenere nel tempo i progressi ottenuti con le cure

11) la prevenzione delle piaghe da decubito (frequenti a causa dell'allettamento, della possibile presenza di diabete, arteriopatia periferica, incontinenza urinaria) richiede un costante controllo delle zone a rischio, l'uso di materassi antidecubito e il frequente cambiamento della posizione, l'uso di spray barriera, lubrificanti e abbigliamento protettivi

12) l'incontinenza urinaria (presente nel 50% dei pazienti acuti e nel 20% dopo 6 mesi) rende necessario all'inizio l'uso di un catetere vescicale che però dovrebbe, se possibile, essere mantenuto in sede per non oltre 48 ore in quanto facilita l'insorgenza di infezioni urinarie che possono essere difficili da debellare e complicano il quadro clinico

13) se è presente disfagia si può ricorrere a manovre particolari che facilitino la deglutizione, a modificazioni della dieta, a programmi di esercizi attivi, all'alimentazione non orale (PEG o sondino naso-gastrico) e al supporto psicologico

14) i disturbi del linguaggio possono trarre giovamento dalla riabilitazione logopedica e dall'uso di tecniche comunicative alternative

15) i disturbi motori traggono beneficio da esercizi di training motori attivi e passivi e dalla stimolazione funzionale elettrica mentre per la spasticità si può ricorrere a tecniche non invasive, farmaci (tizanidina e dantrolene, baclofen per il dolore) fino ad arrivare alla chirurgia Stroke. 2005;36:100-143

Commento di Renato Rossi

Lo stroke comporta una disabilità più o meno grave in circa il 70% dei pazienti che sopravvivono all'episodio acuto.

Il merito di queste linee guida dell'AHA/ASA è di puntare l'attenzione su aspetti importanti come la riabilitazione precoce, il trattamento fisioterapico e riabilitativo dei disturbi motori, della deglutizione e del linguaggio, la prevenzione delle piaghe da decubito, il coinvolgimento della famiglia, senza limitarsi solo alla terapia farmacologica.

La gestione del paziente colpito da ictus è una sfida difficile perchè sono colpiti vari livelli di autonomia (motilità, linguaggio, deglutizione, funzioni sfinteriali, ecc.) per cui le linee guida giustamente richiamano l'attenzione sulla necessità di un approccio multidisciplinare. Purtroppo, almeno in Italia, questo è un tasto dolente ed è esperienza comune di ogni medico quanto la realtà sia lontana dagli standard ottimali.

## Antinfiammatorio orale per la BPCO

In questo studio multicentrico, e in doppio cieco, sono stati arruolati 1411 pazienti ambulatoriali affetti da BPCO, randomizzati a roflumilast (un anti-infiammatorio orale) 250 µg/die, roflumilast 500 µg/die oppure placebo per 24 settimane. Gli end-point primari erano il FEV1 dopo somministrazione di broncodilatatore e la qualità di vita, mentre end-point secondari includevano, oltre ad altri parametri di funzionalità respiratoria, il numero di riacutizzazioni.

I drop-out sono stati l'11% nel gruppo placebo, il 17% nel gruppo roflumilast 250 µg/die e il 22% nel gruppo roflumilast 500 µg/die. Alla fine del trattamento il FEV1 dopo broncodilatatore migliorò significativamente nel gruppo roflumilast rispetto al placebo. Anche il miglioramento della qualità di vita fu mag-

giore nel gruppo in trattamento attivo ma la differenza, rispetto al placebo, non era statisticamente significativa.

Il numero medio di riacutizzazioni per paziente fu di 1.13 nel gruppo placebo, 1.03 nel gruppo roflumilast 250 µg/die e 0.75 nel gruppo roflumilast 500 µg/die. Ref: Lancet 2005 Aug 13;366:563-571

Commento di Renato Rossi:

La BPCO è caratterizzata da un progressivo deterioramento della funzionalità respiratoria associato a flogosi cronica.

Attualmente non esistono farmaci che siano in grado di bloccare l'evoluzione della malattia e la sola misura efficace in questo senso è l'abolizione del fumo. I trattamenti disponibili prevedono l'uso di farmaci sintomatici (betastimolanti e anticolinergici a breve e

lunga durata d'azione) e di steroidi inalatori. Il roflumilast è un farmaco antinfiammatorio per via orale che agisce inibendo la fosfodiesterasi 4.

Nello studio recensito in questa pillola si è dimostrato in grado di migliorare il FEV1 e di ridurre il numero di riacutizzazioni rispetto al placebo. Tuttavia bisogna notare che vi è stato un numero abbastanza elevato di pazienti che ha abbandonato lo studio (addirittura il 22% nel gruppo trattato con le dosi più alte del farmaco) e, nonostante i risultati ottenuti, la qualità di vita non differiva statisticamente tra i vari gruppi. Inoltre saranno necessari ulteriori studi sia per confrontare il roflumilast con i trattamenti già disponibili sia per valutare la sua sicurezza a lungo termine.

## Sempre betabloccanti? Contrordine!

Contrordine: i betabloccanti non dovrebbero più essere antipertensivi di prima scelta. Sempre più difficile orientarsi nel labirinto degli studi sui farmaci antipertensivi.

Per valutare l'efficacia dei betabloccanti nell'ipertensione primaria gli autori di questa meta-analisi hanno identificato 7 RCT, per un totale di 27.433 pazienti, in cui i betabloccanti sono stati paragonati a placebo o non trattamento e altri 13 trials, per un totale di 105.951 pazienti, in cui il paragone era tra betabloccanti e altri antipertensivi.

Rispetto al placebo o al non trattamento il rischio di stroke era ridotto dai betabloccanti del 19% (circa metà di quanto ci si sarebbe aspettato, sottolineano gli autori).

Rispetto agli altri antipertensivi, invece, l'uso di betabloccanti era associato ad un rischio di ictus più elevato del 16% ( $p = 0,009$ ) e ad un aumento della mortalità totale del 3% (dato non significativo,  $p = 0,14$ ).

Gli autori concludono che i betabloccanti dovrebbero essere usati come farmaci di scelta solo in alcune categorie di pazienti ipertesi (pregresso infarto miocardico, scompenso cardiaco, presenza di aritmie, iperattività adrenengica o livelli di stress molto evidenti) mentre negli altri casi si dovrebbe iniziare con un diuretico, un aceinibitore o un calcioantagonista, che hanno documentazioni di efficacia migliori.

Un editorialista sottolinea che comunque i betabloccanti, quando si ritiene di sostituirli con un altro antipertensivo, non dovrebbero

essere sospesi bruscamente ma con una titolazione lenta.

Lancet . Pubblicato online il 18 ottobre 2005.  
DOI:10.1016/S0140-6736(05)67573-3

Commento di Renato Rossi

Un caposaldo della terapia antipertensiva, i betabloccanti, sembra ricevere da questa meta-analisi un duro colpo e i medici faticano sempre più a tenere il passo dei nuovi studi, in una babele continua di risultati che contraddicono raccomandazioni e linee guida consolidate e studi precedenti.

In due meta-analisi pubblicate dal Lancet nel dicembre del 2000 si raggiungevano conclusioni per certi versi opposte. Nella prima [1] si evidenziava l'inferiorità dei calcioantagonisti rispetto agli altri trattamenti antipertensivi, nella seconda, che prendeva in considerazione praticamente gli stessi studi, si concludeva che i calcioantagonisti sono efficaci come gli altri farmaci [2].

Le stesse linee guida internazionali forniscono raccomandazioni divergenti. Quelle americane considerano i tiazidici i farmaci di prima scelta nell'ipertensione non complicata; quelle europee suggeriscono che gli antipertensivi sono, grosso modo, tutti simili; quelle inglesi hanno introdotto la singolare regola AB/CD (aceinibitori, sartani o betabloccanti nei giovani, diuretici e calcioantagonisti negli anziani).

In una pillola recente Battaglia e Vaona hanno evidenziato come in gran parte degli

studi sull'ipertensione le conclusioni derivano da analisi su end-point secondari e su sottogruppi: se si dovesse giudicare sulla base dell'end-point primario si dovrebbe concludere per una non dimostrazione di differenze importanti tra i vari trattamenti.

Lo stesso studio ALLHAT, che ha costituito la base per le ultime linee guida americane, non ha dimostrato differenze nell'end-point primario tra clortalidone, lisinopril e amlodipina.

Quale filo d'arianna dovrebbero usare i medici per uscire da questo labirinto di dati?

E' evidente che discutere astrattamente di quale deve essere il farmaco di prima scelta è spesso un puro esercizio accademico perchè molti pazienti necessitano di un'associazione di due, tre, quattro farmaci per riuscire ad ottenere valori pressori accettabili. Vi è però una quota di pazienti che non hanno un'ipertensione complicata e non hanno patologie associate che possono far preferire alcuni farmaci rispetto ad altri e in cui la monoterapia è sufficiente.

Qual è allora il criterio di scelta? Se è vero che i farmaci antipertensivi sono, grosso modo, equivalenti, si dovrebbe pescare alla cieca? Ovviamente no, si dovranno privilegiare allora criteri come la tollerabilità individuale, l'esistenza di controindicazioni specifiche, l'efficacia nel singolo paziente nel raggiungere valori accettabili di pressione e, ultimo ma non meno importante, il costo della terapia.

## La circoncisione proteggebbe dall' AIDS

La circoncisione dei maschi eterosessuali riduce a 12 mesi del 60% l'incidenza dell'infezione da HIV.

E' stato realizzato uno studio randomizzato in doppio cieco in una popolazione semiurbana vicina a Johannesburg nella quale la percentuale di infezione da HIV nella popolazione maschile eterosessuale era del 4.4%. Tra il luglio 2002 ed il febbraio 2004 sono stati reclutati e randomizzati 3274 uomini ignari della loro condizione relativamente all'HIV, dei quali 1617 sono stati circoncisi all'inizio del trial e 1657 sono stati lasciati non circoncisi (gruppo di controllo). Le visite di follow-up sono erano previste dopo 3, 12, e 21 mesi e ad ogni visita era previsto il test per l'HIV. L'end point predefinito era la condizione di positività al test per HIV. Ad una valutazione intermedia fatta a 12 mesi il comitato di controllo della sicurezza dello studio lo ha interrotto sulla base dei risultati intermedi.

Escludendo gli uomini che erano già HIV positivi prima di iniziare lo studio ( $n = 146$ ) 20 tra i circoncisi vs 49 nei non circoncisi divennero sieropositivi. Questo effetto è risultato indipendente da altri possibili fattori confondenti, quali costumi sessuali o uso del

profilattico. A questo punto lo studio è stato interrotto e a tutti i partecipanti è stata offerta la possibilità di essere circoncisi.

Fonte: Plos Medicine 2005 25 ottobre

Commento di Luca Puccetti

La circoncisione in ambito tribale è largamente praticata nelle società africane e rappresenta una sorta di iniziazione del giovane alla piena maturità. A causa delle infezioni e di altre complicazioni insorgenti a seguito della circoncisione praticata in ambito non medico, negli ultimi anni si è andata diffondendo l'abitudine di farsi circoncidere da personale medico. Già altri studi osservazionali avevano messo in evidenza una correlazione inversa tra la circoncisione ed il rischio di contrarre l'infezione da virus HIV, tuttavia mancava la prova di un rapporto causale.

Questo studio in doppio cieco ha fornito una evidenza assai rilevante dell'effetto protettivo della circoncisione nei confronti del rischio di contrarre l'infezione da HIV, pur evidenziando alcuni problemi metodologici, come ad esempio l'aver adottato un particolare sistema di randomizzazione che non ha escluso del tutto la possibilità di un bias di selezione. Inoltre eticamente lo studio appare assai criticabile in quanto gli Autori non

hanno dichiarato ai soggetti arruolati la loro condizione rispetto all'infezione da HIV, prima dell'inclusione nello studio per non determinare uno stigma nei loro confronti e perchè in Sud Africa non era possibile, al momento dell'inizio dello studio, avere terapie da somministrare a queste persone. Ma queste motivazioni appaiono assai discutibili in quanto hanno messo a rischio le partners; inoltre uno studio che si prefigge come end point principale proprio la rilevazione dell'infezione da HIV dovrebbe arruolare soggetti che non abbiano già contratto l'infezione. Nonostante questi rilievi etici e metodologici, la forza dell'effetto è notevole ed è probabile che persista anche considerando l'effetto di tali considerazioni metodologiche. Tuttavia appare saggio, prima di raccomandare la circoncisione a tutti i maschi eterosessuali come strumento di politica sanitaria, aspettare i risultati di altri due trials che sono attualmente in corso in Uganda ed in Kenya. In definitiva rimane la forza dell'indicazione, ma lo studio ha posto rilevanti problemi etici che sono stati affrontati tenendo conto non degli standard occidentali, ma delle reali possibilità offerte dalle politiche sanitarie pubbliche del luogo.

## Il vaccino trivalente MMR non provoca l'autismo

Alla conferenza nazionale dell'American Academy of Pediatrics si è parlato ancora una volta di vaccini e di una loro possibile associazione con varie malattie.

Vi sono ancora molti genitori che mettono in dubbio la sicurezza dei vaccini.

Una ricerca ha dimostrato che nel 2004, negli USA, il 92% dei pediatri e il 60% dei medici di famiglia riferiscono di aver avuto almeno un caso in cui i genitori hanno rifiutato un vaccino raccomandato. Il professor Walter Orenstein, dell'Emory Vaccine Center di Atlanta, ha dichiarato che attualmente i vaccini sono molto purificati e che la comunità scientifica è concorde nel ritenere che non esistono evidenze di un qualche legame tra vaccinazioni e autismo, asma, infezioni o diabete.

Questo vale sia per i vaccini che contengono thimerosal sia per il vaccino triplo morbillo-parotite-rosolia. A conferma di questo il relatore ha citato una revisione effettuata da un comitato dell' Institute of Medicine che ha passato in rassegna studi pubblicati e non, senza trovare evidenze di una relazione causa-effetto tra vaccinazioni ed autismo.

Ref:

AAP 2005 National Conference and Exhibition: Plenary Session. Presented Oct. 11, 2005.

Commento di Renato Rossi

Nel 1998 un lavoro pubblicato dal Lancet aveva avanzato l'ipotesi che vi fosse un legame tra vaccino trivalente MMR ed autismo [1].

Ma già nel 2001 e nel 2002 questa relazione era stata smentita [6,7]. Un recente studio giapponese di tipo osservazionale su oltre 31.000 bambini ha esaminato il periodo 1988-1996, in cui il vaccino MMR fu sostituito da vaccini singoli: nello stesso periodo i casi di autismo aumentarono da 48 per 100.000 nati del 1988 a 117,2 per 100.000 del 1996 [2].

Un altro studio caso-controllo ha escluso che vi sia una relazione tra vaccinazione MMR ed autismo od altri disordini dello sviluppo [3].

Una revisione sistematica della letteratura del 2003 [4] e un successivo studio caso-controllo statunitense [5] sono arrivati alle stesse conclusioni.

I meriti delle vaccinazioni non possono essere messi in dubbio, esse hanno radicalmente cambiato la storia naturale di gravi malattie. Basti per questo pensare alla scomparsa, nei paesi occidentali, del vaiolo, della difterite, della poliomielite. Nondimeno, come per tutte le pratiche mediche, anche per i vaccini esistono dei rischi di importanti reazioni avverse, per esempio a carico del sistema nervoso centrale. Queste reazioni si manifestano sporadicamente proprio in virtù del fatto che i vaccini vengono somministrati a milioni di soggetti, evidenziando così anche eventi molto rari. Si tratta

di casi dolorosi sia per chi ne è colpito sia per la famiglia, ma questo non deve mai far dimenticare che il rapporto rischi/benefici rimane favorevole per l'intera popolazione e per i singoli. Si pensi per esempio che, per il morbillo, il rischio di grave interessamento del sistema nervoso centrale è di circa un caso ogni mille per il virus selvaggio e di un caso ogni milione per la vaccinazione. Il coinvolgimento emotivo di fronte a singoli casi di eventi avversi non può sfociare nella rinuncia acritica di una pratica di efficacia documentata.

### Bibliografia

1. Wakefield A et al. Lancet 1998;351: 637-641
2. Journal of Child Psychology and Psychiatry, DOI: 10.1111/j.1469-7610.2005.01425.x
3. Smeeth L, et al. MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. Lancet 2004 Sept 11;364:963-9.
4. Arch Pediatr Adolesc Med 200-3;157:628-634.
5. Pediatrics 2004;113:259-266.
6. JAMA 2001; 285: 1183-85
7. BMJ 2002 Feb 16; 324:393-96

## Vitamine e minerali fanno bene ai diabetici

In uno studio randomizzato e in doppio cieco sono stati reclutati 69 pazienti con diabete tipo 2 suddivisi in 4 gruppi, trattati per 3 mesi con uno dei seguenti regimi:

- gruppo M: 200 mg di magnesio e 30 mg di zinco
- gruppo V: 200 mg di vitamina C e 100 UI di vitamina E
- gruppo MV: minerali più vitamine
- gruppo P: placebo.

Dopo 3 mesi di trattamento ci fu riduzione della microalbuminuria nei gruppi V ed MV. Nel gruppo MV si ridussero anche la pressione e la glicemia a digiuno mentre aumentarono i livelli di HDL e di apoA1.

Diabetes Care. 2005;28:2458-2464

Commento di Renato Rossi

I limiti di questo studio: una casistica molto piccola avendo arruolato solo 69 pazienti, il che rende poco generalizzabili i risultati. Inoltre sono stati valutati degli end-point surrogati come la riduzione della escrezione urinaria di albumina e della pressione arteriosa o l'aumento del colesterolo HDL. D'altra parte il follow-up di appena 3 mesi non può essere sufficiente per valutare esiti clinici importanti come la mortalità o la necessità del ricorso alla dialisi o la comparsa di uremia terminale. E' noto che il

miglioramento di un end-point surrogato non necessariamente si traduce in benefici clinici importanti. Perciò non si può certo affermare che sia arrivato il momento di usare vitamine e minerali nei pazienti diabetici.

Tuttavia lo studio possiede un certo interesse perchè potrebbe aprire le porte a trials clinici disegnati ad hoc, con potenza adeguata e lungo follow-up, per valutare l'efficacia su esiti di tipo clinico dei supplementi di vitamine e di minerali.

## News prescrittive (dalla Gazzetta Ufficiale) di Marco Venuti

**Saizen** - Estensione delle indicazioni terapeutiche:

"disturbo della crescita (altezza corrente espressa in score della deviazione standard (SDS) < -2,5 e altezza corretta in base alla statura dei genitori espressa in SDS < -1) in bambini di bassa statura nati piccoli per età gestazionale (SGA) con un peso e/o una lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni (DS), che non hanno presentato il recupero della

crescita (SDS della velocità di crescita < -0 nell'ultimo anno) entro il 4° anno di età o successivi".

**Risperdal** - Modificate le indicazioni terapeutiche. Le nuove indicazioni sono: "E' indicato nel trattamento delle psicosi schizofreniche acute e croniche. Risperdal inoltre migliora i sintomi affettivi (come p.e. depressione, senso di colpa, ansia) associati alla schizofrenia. Risper-

dal e' indicato nel trattamento dell'episodio di mania nel disturbo bipolare."

## Autismo, nuove scoperte: alterazioni dell' attività neuronale?

Negli ultimi anni sono state condotte molte sperimentazioni sul disturbo autistico, al fine di trovare le cause e quindi una possibile cura a disturbo stesso. Come è noto, il disturbo autistico (secondo il DSM IV R) si sviluppa entro il terzo anno di età, e si manifesta come una netta diminuzione (o addirittura assenza) delle capacità del bambino nelle aree di interazione sociale, del linguaggio (con intento comunicativo) e del gioco simbolico o immaginario. Chiaramente è un disturbo altamente debilitante, che porta il bambino fuori dalle normali interazioni con l'ambiente e con il prossimo, relegandolo ad un mondo privato.

Ma a cosa è dovuto questo disturbo? Alcune ricerche hanno dimostrato che l'autistico ha deficit attenzionali e visuo-percettivi, che potrebbero giustificare l'incapacità a relazionarsi. Più in particolare si è visto che gli autistici sono meno suscettibili alle illusioni visive. Questo perché, sembrerebbe, non riescono a vedere la figura nell'insieme,

ma focalizzerebbero l'attenzione sui singoli dettagli, perdendo quindi l'illusione, data dalla ristrutturazione del campo visivo nel suo insieme. Alcuni ricercatori inglesi, prendendo spunto da questa particolarità dell'autistico, hanno analizzato i substrati cerebrali alla base di queste alterazioni.

La capacità visiva è localizzata a livello delle regioni parietali e occipitali del cervello; queste aree vengono infatti attivate durante l'elaborazione delle informazioni visuo-percettive. I ricercatori hanno presentato, una delle illusioni di Kanizsa ad un gruppo di adolescenti misti (alcuni con disturbo autistico ed altri senza). Il risultato fu una grande differenza nell'attività corticale fra gli autistici e i non autistici.

Più precisamente i soggetti sani hanno mostrato un picco di attività gamma nelle regioni parietali 350 millisecondi dopo l'apparizione della figura. Nei soggetti autistici vi era un primo picco intorno ai 100 millisecondi e un

secondo picco sempre prima dei 350 millisecondi.

Gli sperimentatori hanno interpretato questa particolare configurazione dell'attività cerebrale come una riduzione del processo inibitorio, che consiste in un freno temporaneo nella fissazione dei dettagli, consentendo quindi l'esplorazione della figura nel suo insieme.

Potrebbe essere, quindi, questa la causa dell'incapacità dell'autistico di cogliere la figura olisticamente, incapacità che, chiaramente, si ripercuote anche nella vita di tutti i giorni.

Inoltre, in precedenti esperimenti, si è visto che questa particolare configurazione dell'attivazione neuronale non è presente in altri disturbi, come ad esempio il ritardo mentale. Appare quindi plausibile ipotizzare che sia una configurazione propria dell'autistico.

Guido Zamperini

Fonte: DSM IV R

Cortex, 2005, 41

## Rischio gotta: obesità, ipertensione, diuretici

Questo studio di popolazione, durato ben 12 anni, si proponeva di valutare la relazione tra peso corporeo, ipertensione, uso di diuretici e comparsa di gotta in oltre 47.000 uomini che al baseline non avevano una storia di gotta.

Durante la durata dello studio si verificarono 730 casi di gotta. Rispetto a chi aveva un BMI normale i soggetti con BMI compreso tra 25 e 29.9 avevano un rischio di gotta di 1.95, quelli con BMI di 30-34.5 di 2.3 e quelli con BMI  $\geq$  35 di 2.97. Il rischio relativo era di 2.31 per la presenza di ipertensione e di 1.77 per l'uso dei diuretici.

Per contro la perdita di peso di almeno 10 libbre portava ad una riduzione del rischio (RR 0.61).

Arch Intern Med. 2005 Apr 11; 165:742-748.

Commento di Renato Rossi

Questo studio, dal follow-up molto lungo, suggerisce che l'obesità, l'ipertensione e l'uso di diuretici costituiscono un fattore di rischio per la comparsa di gotta negli uomini. Al contrario la perdita di peso è un fattore protettivo.

Dal lato pratico gli insegnamenti che se ne possono trarre sono essenzialmente due:

- 1) oltre che trattare la pressione alta vale sempre la pena di consigliare una perdita di peso che, anche se di pochi kg, può portare a benefici importanti sulla salute
- 2) i tiazidici si sono dimostrati farmaci efficaci e sicuri, con poche controindicazioni,

una delle quali è appunto la gotta.

Tradizionalmente si ritiene che la gotta possa essere causata da una alimentazione ricca di purine (carne, pollame, cacciagione, cervello, fegato, aringhe, sardine, acciughe ecc.). Tuttavia solo il 15% dell'acido urico che si forma normalmente ha un'origine alimentare per cui anche se si riuscisse ad eliminare completamente le purine dalla dieta l'uricemia si ridurrebbe del 5-10%. In realtà recenti studi ad opera dello stesso Choi mostrano che la dieta e l'assunzione di alcol possono svolgere un ruolo nella patogenesi della gotta, perlomeno in soggetti predisposti [1,2]

1. N Engl J Med 2004; 350:1093-103.

2. Lancet 2004; 363: 1277-1281

## PRINCIPALI NOVITA' IN GAZZETTA UFFICIALE mese di mese di dicembre 2005 - gennaio 2006 di Marco Venuti

*Il testo integrale dei documenti citati è fornita da "Medico & Leggi" di Marco Venuti: essa è libera fino al giorno 2-/03/2006. Per consultarli, <http://www.medicoeleggi.it/pillole/mensili/pillolefebbraio06.htm>*

### D. Min. Difesa del 5 dicembre 2005 (G.U. n. 300 del 27 dicembre 2005, Suppl. Ord. n. 208)

#### **Imperfezioni e infermità causa di non idoneità al servizio militare**

Con questo provvedimento il Ministero della Difesa stabilisce i criteri da applicare per l'accertamento delle imperfezioni e delle infermità che sono causa di non idoneità al servizio militare, aggiornando il precedente decreto del del 0-4.04.2000.

I criteri prendono in considerazione la 1) morfologia generale, 2) le disendocrinie, i dismetabolismi e le enzimopatie, 3) le malattie da agenti infettivi e da parassiti, 4) le malattie ematologiche, 5) le malattie immunoallergiche, 6) la tossicologia, 7) le neoplasie, 8) e malattie del cranio, 9) del complesso maxillo facciale, 10) dell'apparato cardiovascolare, 11) dell'apparato respiratorio, 12) dell'apparato digerente, 13) della mammella, 14) dell'apparato urogenitale, 15) malattie neurologiche, 16) malattie psichiariche, 17) malattie dell'occhio e 18) otorinolaringoiatriche, 19) malattie dermatologiche e 20) dell'apparato locomotore.

### - L. n. 266 del 23/12/2005 (G. U. n. 302 del 29/12/2005, Suppl. Ord. n. 211)

#### **Legge finanziaria 2006**

La legge finanziaria 2006, costituita da un unico articolo ma da ben 612 commi, in varie parti affronta tematiche di interesse per la sanità (in particolare gli articoli dal 274 al 307): organizzazione e finanziamento del servizio sanitario nazionale, monitoraggio della spesa sanitaria, gestione del personale medico.

### - D.L. n. 3 del 10.01.06 (Gazzetta Ufficiale n. 8 dell'11 gennaio 2006)

#### **Protezione giuridica delle invenzioni biotecnologiche**

Viene recepita la direttiva CEE 98/44 relativa alla brevettabilità delle invenzioni biotecnologiche.

Esso definisce il significato dei vari termini impiegati (in particolare, "materiale biologico" e "procedimento microbiologico"), stabilisce cosa sia brevettabile e cosa no, il procedimento da attuarsi per ottenere il brevetto e la sua tutela.

Rilevante l'articolo 4 che stabilisce cosa non sia brevettabile:

- il corpo umano, sin dal momento del concepimento e nei vari stadi del suo

sviluppo, nonché la mera scoperta di uno degli elementi del corpo stesso, ivi compresa la sequenza o la sequenza parziale di un gene, al fine di garantire che il diritto brevettuale sia esercitato nel rispetto dei diritti fondamentali sulla dignità e l'integrità dell'uomo e dell'ambiente;

- i metodi per il trattamento chirurgico o terapeutico del corpo umano o animale e i metodi di diagnosi applicati al corpo umano o animale;

- ogni procedimento tecnologico di clonazione umana, qualunque sia la tecnica impiegata, il massimo stadio di sviluppo programmato dell'organismo clonato e la finalità della clonazione;

- i procedimenti di modificazione dell'identità genetica germinale dell'essere umano;

- ogni utilizzazione di embrioni umani, ivi incluse le linee di cellule staminali embrionali umane;

- le invenzioni riguardanti protocolli di screening genetico, il cui sfruttamento conduca ad una discriminazione o stigmatizzazione dei soggetti umani su basi genetiche, patologiche, razziali, etniche, sociali ed economiche, ovvero aventi finalità eugenetiche e non diagnostiche;

- una semplice sequenza di DNA, una sequenza parziale di un gene, utilizzata per produrre una proteina o una proteina parziale, salvo che venga fornita l'indicazione e la descrizione di una funzione utile alla valutazione del requisito dell'applicazione industriale e che la funzione corrispondente sia specificatamente rivendicata; ciascuna sequenza è considerata autonoma ai fini brevettuali nel caso di sequenze sovrapposte solamente nelle parti non essenziali all'invenzione;

- ogni procedimento tecnico che utilizzi cellule embrionali umane.

### - Ordinanza Min. Salute del 08.11.05 (G. U. n. 13 del 17 gennaio 2006)

#### **Ordinanza contingibile e urgente**

Il fine e' far fronte ad eventi di sanità pubblica di rilevanza internazionale che comportino il rischio di diffusione di malattie o a circostanze che rappresentino una minaccia per la salute pubblica. A tal fine, gli uffici di sanità marittima aerea e di frontiera del Ministero della salute sono autorizzati ad adottare tutte le misure di sorveglianza e controllo

al fine di impedire l'ingresso nel territorio nazionale di patologie infettive e diffuse.

In particolare, essa stabilisce che, nei confronti dei passeggeri (e anche delle merci) in provenienza da aree interessate da eventi di sanità pubblica di rilevanza internazionale, possono essere adottate idonee misure di controllo e vigilanza, ivi comprese: a) l'accesso a navi e aeromobili da parte del personale degli uffici periferici del Ministero della salute; b) la identificazione e acquisizione dei dati anamnestici e personali, inclusi quelli relativi ai recapiti, anche se temporanei, per permettere l'attuazione di una adeguata sorveglianza sanitaria sul territorio; c) accertamenti e trattamenti sanitari obbligatori ai sensi dell'art. 33 della legge 23 dicembre 1978, n. 833.

Queste norme saranno valide per 18 mesi.

### - Legge n. 7 del 09.01.06 (Gazzetta Ufficiale n. 14 del 18 gennaio 2006)

#### **Prevenzione e il divieto delle pratiche di mutilazione genitale femminile**

Il provvedimento stabilisce le misure necessarie per prevenire, contrastare e reprimere queste pratiche che rappresentano violazioni dei diritti fondamentali all'integrità della persona e alla salute di donne e bambine.

Sono previste attività di promozione e coordinamento (articolo 2), l'organizzazione di campagne informative rivolte agli immigrati dai Paesi in cui vengono effettuate queste pratiche (articolo 3), la formazione del personale sanitario soprattutto se operante con le comunità di immigrati (articolo 4), viene istituito un numero verde sia per segnalazioni che per ottenere informazioni (articolo 5). Con l'articolo 6 viene modificato invece il codice penale con l'aggiunta dell'articolo 583-bis e 583-ter che stabiliscono le pene per tutti coloro che cagionano una mutilazione degli organi genitali femminili, in assenza di esigenze terapeutiche (reclusione e interdizione alla professione); sono previste sanzioni anche per gli enti nella cui struttura viene commesso il delitto (articolo 8). La legge prevede anche l'avvio di programmi di cooperazione internazionale volti a scoraggiare queste pratiche presso le popolazioni locali.

## COSA FARE SE...? (Pronto Soccorso Normativo per Medici di Famiglia)

**D: ...se il coniuge o un familiare stretto di un paziente maggiorenne viene a chiedermi informazioni sulla salute di quest'ultimo?**

**R.:** Devo chiedere il consenso dell'interessato, senza il quale non sono autorizzato a rivelare i suoi problemi di salute, nemmeno a parenti stretti.

*Occorre tener presente che queste informazioni potrebbero poi essere utilizzate contro gli interessi dell'assistito, come per esempio in cause giudiziarie o in cause di divorzio, di separazione o simili. In alcuni casi si può ravvisare addirittura la violazione del segreto d'ufficio ma in ogni caso si tratta di violazione della privacy e del segreto professionale, per cui è bene osservare in modo rigido le norme sulla riservatezza.*

**D: ...se i famigliari di un paziente minorenne vengono a chiedere notizie della sua salute?**

**R.:** Se coloro che richiedono le informazioni sono i genitori o comunque gli esercenti alla patria potestà, i tutori del paziente stesso, sono tenuto a fornire le necessarie indicazioni.

*Possono fare eccezione alcune rare situazioni, ad esempio nel caso di una minorenne che si sia rivolta al Giudice tutelare per l'interruzione di gravidanza.*

**D: ...se vengo chiamato per una visita urgente libero-professionale a domicilio da una persona che non è mio iscritto? Posso rifiutare tale visita?**

**R.:** Sì.

*Mentre alcune categorie di medici deputati al soccorso d'urgenza possono essere chiamati a rispondere di una omissione di dovere d'ufficio, il medico in attività libero-professionale è tenuto ad assicurare la sua opera solo qualora, in condizioni di emergenza, si verificano alcune condizioni che possano configurare l'omissione di soccorso (cosa assai diversa dall'omissione di atti d'ufficio).*

*A tale proposito la Cassazione ha stabilito che, per quanto riguarda il medico libero-professionista, l'omissione di soccorso si verifica soltanto allorché egli abbia un diretto contatto sensoriale che gli permetta di percepire direttamente la situazione di urgenza; questa condizione non si verifica (tranne casi particolarissimi, in cui non esistano altri sanitari disponibili) quando la richiesta si esprima solo con una semplice chiamata telefonica (Cassazione penale, sez. V, sent. n. 20480 del 24 maggio 2002.)*

**D: ... se il medico di controllo, in visita presso un mio paziente in malattia, dissente dalla diagnosi e dalla prognosi?**

**R.:** Il medico di controllo ha diritto, sulla base degli accertamenti medici e clinici da lui effettuati, di dissentire sulla prognosi e sulla durata della malattia, anticipando quindi eventualmente la ripresa dell'attività lavorativa. Non ha diritto invece ad esprimere una diagnosi o a palesare al paziente giudizi e alcun tipo sull'operato del medico curante.

*Cio' sarebbe in contrasto con la legge (ad esempio D.M. 12 Ottobre 2000, G.U. n. 261 dell'8/11/2000, art. 10). Dissensi diagnostici sono contrari anche a quanto espresso dal codice deontologico che stabilisce (art. 65): "nelle funzioni medicolegali di controllo il medico deve far conoscere al soggetto sottoposto ad accertamento la propria qualifica e la propria funzione; non deve rendere palese al soggetto stesso le proprie valutazioni in merito alla diagnosi e alla terapia". Un comportamento del genere è quindi sanzionabile dal punto di vista deontologico oltre che dal punto di vista civile per eventuali danni subiti.*

## Gli acidi grassi omega 3 non riducono il rischio di neoplasia

Si tratta di una revisione sistematica della letteratura che aveva lo scopo di determinare se l'assunzione di acidi grassi omega 3 (che avrebbero un buon effetto protettivo su alcune forme cardiovascolari) abbia o meno un effetto protettivo sul rischio di sviluppare una neoplasia.

La ricerca, condotta su studi pubblicati dal 1966 all'ottobre 2005, ha permesso di ritrovare 38 articoli in cui veniva descritto l'effetto del consumo di acidi grassi omega 3 sull'incidenza di tumori. Purtroppo gli studi davano risultati molto eterogenei, il che ha impedito di as-

semblare insieme i dati. Per esempio per quanto riguarda il cancro mammario uno studio suggeriva un possibile aumento del rischio da assunzione di omega 3 mentre tre studi mostravano una riduzione del rischio e sette non evidenziavano alcuna associazione significativa. Per il cancro del colon uno studio mostrava una riduzione del rischio e 17 studi un effetto neutro. Per il cancro del polmone uno studio mostrava un aumento del rischio, un altro una diminuzione e quattro nessuna associazione significativa. Lo stesso dicasi per il cancro della prostata ove un lavoro suggeriva un aumento del rischio, un altro una diminuzione

e quindici nessun impatto. Nessuna associazione positiva o negativa è stata dimostrata con altri tipi di cancro (tubo digerente, vescica, ovaio, linfomi, ecc.). Solo in uno studio risultava un aumento del rischio per il cancro della pelle del 13% (IC 95% da 1 a 27).

Gli autori concludono che non è stato possibile dimostrare alcuna associazione positiva o negativa tra consumo di omega 3 e cancro: è improbabile che questi acidi abbiano una qualche azione preventiva sui tumori.

JAMA. 2006 Jan 25;295:403-4

## PROBLEMI LEGALI PER GRANDI AZIENDE FARMACEUTICHE

La Procura di Bari ha chiesto, in base alla legge 231/2001 sulla responsabilità oggettiva delle persone giuridiche, l'interdizione dall'attività o, in subordine, la nomina di un commissario giudiziale per otto società farmaceutiche, tra cui alcune multinazionali: Glaxo, Biofutura, Bracco, Novartis, AstraZeneca, Lusofarmaco, Recordati e Bristol. Il GIP dovrà

decidere in merito. Viene contestato alle Aziende di aver omesso il controllo sull'attività dei propri dirigenti e dei loro subordinati, sotto processo per una presunta truffa al SSN. In alcuni casi è stata anche contestato il concorso nel reato attribuito a dirigenti, capi area e informatori scientifici di case farmaceutiche accusati (in concorso con farmaci

sti e medici di famiglia compiacenti). Sembra che la misura cautelare non sia stata richiesta per la Pfizer, in quanto l'Azienda avrebbe allontanato le persone coinvolte e modificato la propria organizzazione. Sarebbe stato notificato il rinvio a giudizio a 125 persone accusate, a vario titolo, di truffa e falso. (DZ-GZ)

### Il Medico di Base può essere scelto fuori del Comune, purché nella stessa ASL

Il TAR Lazio, n. 8296 del 11/05/2005, ha sancito che, in base alla Legge 833/78, il diritto di libera scelta del medico, pur non avendo valore assoluto, soggiace soltanto al limite oggettivo della disponibilità dell'organizzazione dei servizi sanitari.

Infatti la scelta del medico è limitata all'ambito dei medici convenzionati col SSN, ma deve essere basata sulla fiducia, che assume un rilievo preminente. Da ciò deriva che la scelta può essere

effettuata nell'intero ambito di un grande comune, comprendente più unità sanitarie, ma viceversa, non può essere limitata in ambiti infracircozionali quando le Unità Sanitarie siano pluricomunali, provocandosi una irrazionale disparità fra i cittadini (e medici) dei grossi centri e gli abitanti (e medici) di piccoli comuni vicini accorpati in unica U.S.L.

Appare quindi irrazionale ed in contrasto con la disciplina di cui alla legge n.

833 del 1978 il restringimento del potere di scelta del medico convenzionato in ambiti più ristretti rispetto all'intero ambito territoriale della U.S.L. di appartenenza a struttura pluricomunale; illegittimo appare il diniego opposto dalla Amministrazione Sanitaria alla richiesta del medico di poter ricevere scelte da parte di assistiti residenti in Comuni diversi ma pur sempre rientranti nell'ambito territoriale dell'Azienda. (DZ-GZ)

### Bloccati al parcheggio? E' violenza privata!

La Corte di Cassazione (I sez. Penale) ha condannato (sentenza n. 24614 del 4 luglio 2005) per violenza privata (art. 610 C.P.) un automobilista che aveva bloccato, parcheggiando in doppia fila, una vettura impedendone l'uscita. Con tale sentenza la Corte ha annullato una precedente sentenza di assoluzione emanata dai giudici di merito.

La Cassazione ha infatti stabilito che "...il reato di cui all'art. 610 c.p. resta integrato ogni volta che la condotta dell'agente sia idonea a produrre una coazione personale del soggetto passivo, privandolo della libertà di determinarsi e di agire in piena autonomia."

Si osservava infatti che la condotta dell'automobilista "prepotente", che non solo aveva parcheggiato in doppia fila bloccando l'altra autovettura, ma aveva anche opposto un rifiuto al conducente di quest'ultima che lo aveva invitato a spostarla per potersi allontanare, aveva imposto un comportamento non liberamente voluto.

Viene da considerare, a questo punto, cosa potrebbe accadere se l'automobilista bloccato fosse un medico in servizio, e se il blocco dell'autovettura ne impedisse il regolare svolgimento.

E' certamente ipotizzabile che si possa

integrare (naturalmente solo in certi casi) il reato più grave di "interruzione di pubblico servizio".

E se da tale interruzione derivasse un danno alla salute di un paziente, dipendente dal mancato o ritardato intervento del medico impossibilitato a svolgere il suo compito?

Certamente l'incauto prepotente potrebbe correre seri rischi dal punto di vista penale, pur non essendo possibile, al momento, esprimere certezze generali, dipendendo il tutto dalle concrete circostanze dei fatti. (DZ-GZ)

### I lavoratori con neoplasia hanno diritto al tempo parziale

Il Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, (Circ. n. 40 del 22/12/2005) ha sottolineato una serie di benefici, spesso poco conosciuti dai lavoratori stessi, che tutelano i portatori di invalidità civile, di handicap, di malattia oncologica. E' evidente come tali situazioni possano intrecciarsi e coincidere nello stesso soggetto, con diverse importanti conseguenze. Particolarmente tutelati appaiono i lavoratori afflitti da patologie oncologiche, per i quali l'ordinamento giuri-

dico ha introdotto ulteriori importanti istituti che, tuttavia, risultano ancora poco conosciuti ed utilizzati. Tali strumenti stabiliscono ad esempio periodi predeterminati durante i quali è giustificata la sospensione dell'obbligo di prestazione lavorativa, e durante i quali non è lecito licenziare il lavoratore malato. In particolare si sottolinea come debba essere incentivata la flessibilità dell'attività lavorativa mediante il diritto al tempo parziale, conciliando esigenze di cura e mantenimento del posto di lavoro. Già il DL n. 276 del 2003 prevede infatti

per i lavoratori affetti da neoplasie e che presentino ridotta capacità lavorativa (anche per gli effetti invalidanti delle terapie salvavita) il diritto alla trasformazione del rapporto di lavoro a tempo pieno in lavoro a tempo parziale. Il diritto a richiedere tale modifica contrattuale è un diritto soggettivo che mira a tutelarne, unitamente alla salute, la professionalità e la partecipazione al lavoro come importante strumento di integrazione sociale e di permanenza nella vita attiva. (DZ-GZ)