

HEPATOS *a tutto* FEGATO



Periodico della Fondazione
Lionello Forin Hepatos Onlus

ANNO 18 - N. 2 - MAGGIO 2024

Autorizzazione del Tribunale di Padova n. 2096
del 23.07.2007 - Poste Italiane S.p.a. -
Spedizione in Abbonamento Postale
D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/2/2004 n. 46)
art. 1, comma 2 e 3, CNS PD



PAGINA 2 / 3:
oggi parliamo di...

*Il valore della
ricerca clinica*

PAGINA 4:
l'angolo
del direttore

PAGINA 5:
l'esperto risponde

PAGINA 6:
cosa c'è di nuovo

PAGINA 7:
dalla parte
del paziente

PAGINA 8:
fegato e dintorni
Pillola irritante

PAGINA 9:
il fegato nella storia
della medicina

PAGINA 10 / 11:
editoriale

PAGINA 12:
la Fondazione:
chi, come, dove



Il valore della ricerca clinica

La tragedia della pandemia da Sars-CoV 2, ha rappresentato un vero e proprio tsunami nella comunicazione tra comunità scientifica e società, con molti aspetti negativi e deprecabili che hanno certamente generato confusione o, peggio, disinformazione nella popolazione. Ciò nonostante ha avuto il merito di valorizzare la ricerca clinica, che data l'urgenza di sviluppare vaccini e farmaci efficaci, è stata al centro dei dibattiti sui mezzi di informazione tradizionali e sui social. Ci sono state in questa fase anche delle deviazioni metodologiche estremamente pericolose e deprecabili nella conduzione di alcune sperimentazioni cliniche che hanno condotto a vicende editoriali clamorose con ritrazione di articoli scientifici già pubblicati sulle riviste più prestigiose quali *Lancet* e *New England Journal of Medicine*. Tuttavia, i grandi risultati raggiunti dalla ricerca clinica in uno spazio temporale estremamente breve, hanno contribuito a superare antiche diffidenze nei suoi confronti ed a farla percepire come uno strumento indispensabile per garantire lo stato di salute dei singoli cittadini e, quindi, il benessere della comunità. A dire il vero, la pandemia da Sars-Cov 2, ha solo agito come volano di un processo già in atto e ben conosciuto dagli addetti ai lavori da almeno 10 anni. Mi riferisco al progressivo coinvolgimento dei pazienti e delle loro asso-

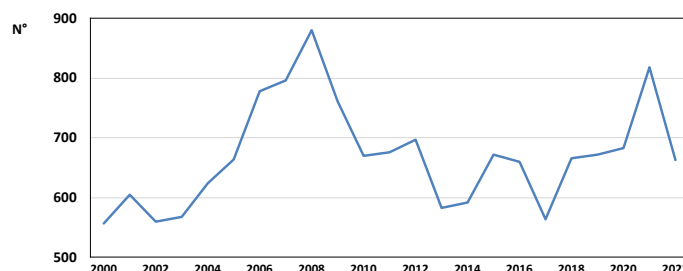
ciazioni nella pianificazione delle sperimentazioni cliniche che sempre più spesso inseriscono tra i loro obiettivi quelli suggeriti e proposti dai pazienti e dalle loro associazioni, noti come PROs o "patient reported outcomes". Quello che resta meno noto al pubblico, e, lasciatemi dire talvolta anche agli addetti ai lavori, è che la ricerca clinica, al di là del suo imprescindibile contributo per lo sviluppo di cure in grado di migliorare la sopravvivenza e/o la qualità di vita delle persone, garantisce un apporto rilevante alle economie dei vari paesi. Vorrei quindi partire da un dato quantitativo facilmente verificabile nel 20° Rapporto dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) pubblicato nel 2023. Nel periodo 2000-2020 il numero delle sperimentazioni cliniche autorizzate da AIFA nel nostro paese si è mantenuto stabile se si eccettuano due "spikes" osservati nel 2006-2009 e nel 2020-2022, rispettivamente. (ved. figura). In particolare, il secondo spike è stato una conseguenza di dinamiche legate alla pandemia

e all'applicazione del Regolamento 536/2014 con l'avvio del Clinical Trial Information System (CTIS) a partire dal 31 Gennaio 2022. Il loro valore economico viene computato attraverso diverse voci, dirette e indirette, che comprendono:

- gli investimenti diretti dei soggetti pubblici e privati;
- le ricadute economiche positive degli investimenti sull'indotto;
- l'effetto sull'occupazione;
- i risparmi per le strutture sanitarie dove si svolgono i trial clinici e, di conseguenza, per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Gli investimenti diretti nella ricerca clinica possono essere di natura **profit** (77%) o **non profit** (23%). Gli studi profit sono promossi tipicamente da aziende farmaceutiche o del settore con lo scopo di immettere sul mercato nuovi prodotti (farmaci o device), o di rafforzare la posizione di prodotti già registrati. Gli studi non profit, che rappresentano la ricerca cosiddetta indipendente, sono promossi e finanziati da soggetti pubblici,

Figura: Sperimentazioni cliniche autorizzate dall'Autorità competente per anno



20° Rapporto dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) Anno 2023



come il Ministero della Salute, AIFA, Università oppure privati (ConSORZI, Fondazioni) senza scopo di lucro. Anche questi studi possono beneficiare di fondi provenienti da aziende farmaceutiche ma mantengono una chiara distinzione tra soggetto promotore ed ente finanziatore. Per arrivare ad una stima quantitativa segnaliamo che, uno studio CERGAS – SDA Bocconi ha rilevato un totale di finanziamenti alla ricerca clinica pari a 788 milioni di euro nel 2016 e 752 milioni di euro circa nel 2017. Questo dato concorda con l'indicazione da Farmindustria di un investimento totale nella ricerca clinica di circa euro 700 milioni di euro all'anno da parte delle aziende del settore farmaceutico. Ne deriva che in media il 92% degli investimenti diretti proviene da sperimentazioni profit finanziate dalle aziende farmaceutiche.

Non ho la competenza per declinare le ricadute economiche che le sperimentazioni cliniche generano sulla filiera del settore, sia in termini di indotto che in termini di occupazione. Mi affido quindi ad uno dei pochi studi in cui questi parametri sono stati computati evidenziando come ogni euro investito in sperimentazioni cliniche dall'industria farmaceutica in Austria generi 1,95 euro di valore aggiunto per l'economia del paese con un "effetto leva" pari a 2,95 e con un moltiplicatore di occupazione (posti indiretti creati per posto direttamente collegato alla sperimentazione) pari a 1.66. Venendo infine ai risparmi diretti e indiretti generati dalle sperimentazioni cliniche, segnaliamo come i principali bene-

ficiari di questi risparmi siano il SSN e quindi la collettività. I risparmi si riferiscono alla fornitura, a titolo gratuito, di farmaci sperimentali somministrati ai pazienti e di numerose prestazioni diagnostiche ed analisi di laboratorio, che vengono eseguite durante le sperimentazioni i cui costi sono interamente a carico delle aziende promotrici. Volendone cercare, anche in questo caso, una quantificazione, segnaliamo che per ogni euro investito in sperimentazioni cliniche ed erogato dalle aziende sponsor alle strutture sanitarie, il SSN realizza un risparmio di oltre 2 euro, con un effetto leva medio tra 2.2 e 2.77. Vorrei però concludere quest'analisi andando oltre il valore economico della ricerca clinica, sottolineandone altri aspetti rilevanti. Tra i benefici diretti e meno quantificabili vi sono quelli per i pazienti e per le strutture sanitarie presso cui si svolgono sperimentazioni cliniche. I pazienti si avvalgono della possibilità di assumere farmaci innovativi, con vantaggi terapeutici rispetto alle cure standard, con diversi anni di anticipo rispetto alla loro disponibilità sul mercato. Le strutture sanitarie, sedi di sperimentazioni cliniche, possono avvalersi di un mezzo capace di assicurare una notevole crescita profes-

sionale del personale coinvolto, che rappresenta la base della stretta e positiva correlazione che c'è tra ricerca ed assistenza. Tutti siamo a conoscenza dell'allungamento della vita media ma pochi di noi sanno che i nuovi farmaci, la cui introduzione è frutto della ricerca clinica, rendono ragione del 73% della maggiore aspettativa di vita ottenuta nelle ultime decadi in molti Paesi tra cui l'Italia. Il 9 Marzo 2023 Papa Francesco in un'udienza ai dirigenti e al personale dell'INAIL, ha dichiarato: *"La vita non ha prezzo. La salute di una persona non è scambiabile con qualche soldo in più..."*. Condivido pienamente l'assunto ma nel Sistema Sanitario Nazionale la sostenibilità della spesa per qualsiasi nuovo farmaco, dispositivo o procedura deve essere valutata e ponderata. In questa prospettiva, detto che il valore statistico di un anno di vita si aggira sui 300.000 \$, il costo pro capite per un anno di vita guadagnato, grazie alla ricerca clinica e alla conseguente innovazione farmaceutica, è stato stimato tra i 2700 e i 4800 \$. Se ancora ci fosse stato bisogno di una conferma del valore assistenziale, sociale ed economico della ricerca clinica, questa osservazione ne è la prova più eclatante e convincente.

BIBLIOGRAFIA

- La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia. 20° Rapporto dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) Anno 2023
- Angerame L. et al. Il Valore delle sperimentazioni cliniche in Italia: Report 2020, ALTEMS Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche (Aprile 2021)
- Walter E et. Al. Economic impact of industry-sponsored clinical trials of pharmaceutical products in Austria. J. Med. Econ. 2020; 23: 566-574.
- Lichtenberg F.R. et al. The effect of pharmaceutical innovation on longevity, hospitalization and medical expenditure in Turkey 1999-2010. Health Pol. 2014; 117: 361-373.

OGGI PARLIAMO DI...

Aggressività e violenza



L'uomo è un essere sociale, tende a stabilire relazioni e collaborazioni, nutre sentimenti di protezione e solidarietà verso i più deboli, i più poveri e indifesi. Ma l'uomo è ambivalente: è anche aggressivo e addirittura violento verso i suoi simili. "Homo homini lupus" diceva nel seicento il filosofo Thomas Hobbes e pensava che lo fosse per natura; l'etologo Konrad Lorenz riteneva che la violenza fosse connaturata all'uomo, utile alla sopravvivenza nell'evoluzione darwiniana. Anche Freud riteneva che l'istinto alla violenza, la "pulsione di morte" fosse inerente alla natura umana. Secondo Jean Jacques Rousseau invece l'aggressività e la violenza non sono innate, ma scaturiscono dalle frustrazioni e ingiustizie che l'uomo subisce nella società. Comunque sia, nella società attuale, negli ultimi decenni si è assistito a un aumento dell'aggressività e della violenza ubiquitaria. Sono aumentati in maniera progressiva gli omicidi e in particolare i femminicidi, assistiamo ad episodi violenti in famiglia, atti di stupro individuali e collettivi, studenti che si rivoltano contro gli insegnanti, fenomeni di bullismo, ecc. senza contare le guerre che purtroppo da sempre hanno funestato l'umanità. Una stima dell'organizzazione mondiale della sanità riporta che 1,3 milioni di morti all'anno nel mondo sono dovuti ad atti di violenza (verso se stessi o gli altri) senza contare i morti collegati alla guer-

ra (Am J Psychiatry. 2008; Biology 2023). L'aggressività e la violenza possono essere genericamente definite come un comportamento ostile, dannoso e distruttivo, che può essere individuale o collettivo. Esso può assumere molte forme, tra cui aggressioni fisiche, abusi verbali, molestie sessuali, violenze domestiche, crimini violenti. L'aggressività può essere impulsiva, come reazione a uno stress, scatenata da emozioni negative, come la collera o la paura. Essa non ha solo un connotato negativo: può essere considerata una risposta difensiva fisiologica, come difesa nei confronti di una minaccia imminente; diviene però patologica e dannosa quando è sproporzionata allo stimolo che la evoca. Può essere premeditata: in questo caso non risponde ad una eccitazione istantanea e istintiva, ma è programmata, per raggiungere specifici obiettivi. La violenza può manifestarsi in vari contesti sociali e riconosce cause multifattoriali, politiche, socioeconomiche, culturali, psicologiche e collegate ad abuso alcolico o a patologia. Oltre ai fattori esterni, c'è un substrato biologico interno che favorisce la violenza? La scienza comincia a darci alcune risposte, anche se parziali. Studi effettuati sui gemelli riportano che l'aggressività impulsiva può essere ereditaria (circa il 50% dei casi) (Biology 2023, 12, 469), ma sono molto importanti anche i fattori ambientali, in particolare quelli familiari, come aver assistito o subito violenza da bambini o adolescenti. L'aggressività impulsiva è inoltre associata a vari disturbi psichiatrici come

i disturbi antisociali della personalità, personalità borderline, disturbi bipolari, disturbo post-traumatico, abuso alcolico, ecc. Fra i violentatori, 47% degli uomini e 21% delle donne soffrono di tali disturbi, che facilitano la risposta aggressiva. Minacce, stimoli offensivi che spaventano e provocano stress emotivo, a livello cerebrale stimolano i circuiti nervosi del sistema limbico e l'amigdala, coinvolti nella risposta allo stress, alla paura e nel controllo delle emozioni. L'ipereccitabilità di questi sistemi associata a una diminuzione del controllo da parte della corteccia prefrontale, normalmente deputata alla modulazione delle emozioni, porta allo scoppio di collera e di aggressività. Entrano in gioco anche neurotrasmettitori, come la serotonina, la cui riduzione nella corteccia prefrontale provoca una diminuzione della funzione di inibizione dell'emergere di comportamenti aggressivi. Sono coinvolti anche vari neuropeptidi, tra cui la vasopressina e l'ossitocina, che modulano l'attività delle strutture limbiche influenzando il comportamento sociale. Si spera che in futuro l'avanzamento delle conoscenze sulla neurobiologia della violenza possa contribuire a sviluppare un razionale trattamento dei soggetti con aggressività patologica, mentre interventi multidimensionali a livello individuale, familiare, comunitario e sociale, possono essere efficaci nel prevenire e affrontare la predisposizione alla violenza e nel contribuire a promuovere una cultura di rispetto reciproco.

Casualmente mi è stata riscontrata una calcolosi della colecisti. Mi devo operare?



I calcoli alla colecisti sono molto comuni nella nostra popolazione, circa il 20% dei soggetti

è portatore di calcoli e spessissimo non sa di averli. In un periodo di 20 anni di osservazione, fino al 18% di questi andrà incontro alla comparsa di sintomi descritti come dolore addominale anche ricorrente (quella che viene chiamata colica), nausea e intolleranza al cibo.

In linea generale, un paziente asintomatico a cui vengono diagnosticati dei calcoli alla colecisti non avrà necessità di un intervento chirurgico. Annualmente lo 0,7-2,5% di questi soggetti svilupperà sintomi legati ai calcoli stessi.

L'incidenza annuale di complicanze come pancreatite acute, colecistite, ittero ostruttivo, o colangite è di circa l'0,1-0,3%. Il trattamento chirurgico dei pazienti con calcoli non sintomatici della colecisti non aumenta l'aspettativa di vita, perché il rischio legato alla colecistectomia (complicanze chirurgiche) supera la probabilità di complicanze dei calcoli stessi.

In alcuni paesi orientali, dove il rischio di carcino-

ma della colecisti è più alto, in alcuni casi particolari la colecistectomia profilattica viene proposta (calcoli > 3 cm, colecisti completamente ripiena di calcoli). In questi casi è sempre indicata una valutazione chirurgica.

Diverso invece il caso del paziente sintomatico per cui si consiglia sempre di rivolgersi ad un chirurgo generale. In base al tipo di sintomatologia e alla frequenza dei sintomi si può valutare se indicato un intervento di colecistectomia.

Bisogna considerare che circa il 50% dei soggetti che hanno avuto un episodio di dolore addominale riferibile a calcoli alla colecisti andrà incontro ad un secondo episodio nel corso dei 12 mesi successivi. Il rischio di complicanze come la colecistite acuta, la pancreatite biliare, l'ittero ostruttivo e la colangite può arrivare al 3% all'anno.

La colecistectomia previene tali complicanze ma non è sempre indicata dopo un solo episodio di colica o se i sintomi dolorosi non si sono più presentati nei 5 anni precedenti alla diagnosi.

L'intervento chirurgico che il chirurgo propone al paziente, quando indicato, è la colecistectomia videola-

paroscopica. In anestesia generale e mediante 3-4 piccole incisioni dell'addome, si procede all'asportazione della colecisti e dei calcoli contenuti in essa. La permanenza in ospedale è solitamente di una notte e il paziente molto rapidamente torna alle sue attività quotidiane. Come in ogni intervento chirurgico si può incorrere in complicanze, a volte anche gravi, che si presentano nello 0,5% dei casi e spesso sono legate a quadri di calcoli della colecisti complicati da colecistite, ittero e colangiti.

In quei soggetti con sintomi lievi, calcoli non calcifici e colecisti funzionante si può tentare lo scioglimento dei calcoli con l'uso di acido ursodesossicolico, un acido biliare che si assume per bocca ai pasti e che è ben tollerato e senza particolari controindicazioni o effetti collaterali. Circa il 60% di questi soggetti risponde alla terapia con questo farmaco per più di 6 mesi ma solo un quarto non ha ricomparsa dei calcoli nel lungo periodo (5 anni).

Domenico Bassi

Medico in
Chirurgia
Epatobiliare e
Trapianti Epatici
Azienda
Ospedale-
Università
di Padova

La biopsia virtuale o liquida nella diagnosi del tumore del fegato.



L'epatocarcinoma è la principale neoplasia maligna del fegato e i principali fattori di rischio

per questa neoplasia, che si sviluppa nell'80% dei casi nell'ambito di un fegato cirrotico, sono l'infezione da virus dell'epatite B (HBV) o da virus dell'epatite C, il consumo eccessivo di alcol e la malattia metabolica di fegato (MASLD).

La diagnosi e la gestione dell'epatocarcinoma sono migliorate significativamente negli ultimi anni, con un allargamento delle opzioni di trattamento anche per i pazienti con tumore non trattabile chirurgicamente.

Fino ad ora, per fare diagnosi di epatocarcinoma, nel caso in cui le indagini radiologiche come TAC o risonanze con mezzo di contrasto non siano risolutive, si deve procedere all'esecuzione della biopsia epatica, che è una procedura invasiva che serve a prelevare le cellule o il tessuto patologico tumorale, che deve essere esaminato al microscopio da un medico esperto.

L'analisi del tessuto, oltre alla conferma della diagnosi del tumore, è in grado di rilevare altre importanti caratteristiche, tra cui l'aggressività dello stesso, lo stadio di avanzamento della malattia

e la presenza o assenza di particolari mutazioni genetiche. Tutte queste informazioni possono essere utili al medico nella scelta della terapia più adatta e personalizzata per il singolo paziente.

La biopsia epatica purtroppo però è una procedura invasiva che non è esente da rischi e complicanze (ad esempio: dolore addominale, possibile sanguinamento), e da altre limitazioni (la biopsia del tessuto rappresenta solo una immagine istantanea, limitata nel tempo e nello spazio all'interno dello stesso nodulo, che può essere molto eterogeneo e soprattutto può modificarsi nel tempo).

Anche per questi motivi, la biopsia del tessuto tumorale viene limitata ai casi effettivamente necessari, con lo svantaggio di perdere informazioni sulle caratteristiche del tumore, che potrebbero essere utili nella cura del paziente.

Proprio per questo stanno emergendo test molecolari innovativi e non invasivi per la diagnosi precoce e la gestione dell'epatocarcinoma, e tra questi test vi è la biopsia virtuale o biopsia liquida. La biopsia liquida è una procedura minimamente invasiva che consente di studiare alcune componenti tumorali (Cellule Tumorali Circolanti e il DNA tumorale circolante, ovvero il codice

genetico del tumore), direttamente da un semplice prelievo di sangue.

Negli ultimi anni la ricerca in tale ambito ha subito un incremento esponenziale e l'interesse della comunità scientifica è in continuo aumento. Nel contesto dell'epatocarcinoma, l'utilizzo della biopsia liquida potrebbe essere utilizzato in futuro per:

- permettere una diagnosi precoce del tumore
- monitorare la risposta alla chemioterapia
- individuare precocemente meccanismi di resistenza alla terapia stessa

Le biopsie liquide offrono quindi un'alternativa promettente alla biopsia del tessuto epatico, anche se sono ancora associate a sfide legate a sensibilità, costi e accessibilità a tale esame. È ancora presto quindi per pensare che le tecniche di biopsia liquida potranno presto soppiantare le biopsie tradizionali di tessuto, anche se è possibile che entrambe le tecniche possano diventare, insieme, sempre più rilevanti nella gestione personalizzata del paziente con epatocarcinoma.

BIBLIOGRAFIA

Lehrich BM, Zhang J, Monga SP, Dhanasekaran R. Battle of the biopsies: Role of tissue and liquid biopsy in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2024 Mar;80(3):515-530.

Andrea Martini

Dirigente Medico
Clinica Medica 5
Università
di Padova



I mezzi di informazione ci hanno comunicato che il 4 marzo scorso il Parlamento francese ha inserito nella Costituzione

della Francia il diritto della donna ad abortire. Questa decisione può interessare la nostra rubrica che propone riflessioni “dalla parte del paziente”? E' una scelta da invidiare?

Consideriamo queste due domande.

Anche il tema dell'aborto, nel nostro caso, più esattamente, della interruzione volontaria della gravidanza (IVG), ci chiede di porci certamente “dalla parte del paziente”, di quel particolare “paziente” che è una donna incinta che si interroga se interrompere la propria gravidanza. E, come per ogni altro spunto di riflessione in questa rubrica, ci suggerisce di chiederci quale relazione si viene a instaurare con il medico al quale essa si rivolge. Ma di fronte alla recentissima scelta del legislatore francese, appare certamente interessante richiamare anche i motivi di tale decisione e verificare se quel parlamento abbia introdotto criteri profondamente innovativi e comportamenti importanti e differenti conseguenze pratiche nel confronto con la normativa italiana.

Ricordo che la legge italiana (n.194) risale al 1978 e si intitola “Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza”. Il tema dell'aborto si colloca all'interno di previsioni che riguardano, dunque, anche la tutela della donna in gravidanza e la prevenzione delle gravidanze indesiderate. La

scelta del legislatore italiano si era allora basata su una sentenza della Corte Costituzionale italiana del 1975 che, richiamando l'art. 32 della nostra Costituzione, aveva individuato nella **tutela della salute** della donna la causa di giustificazione che rende non punibile la decisione della donna di interrompere la gravidanza. In particolare, nei primi novanta giorni di gravidanza è la donna che decide se le previsioni legate alla gravidanza stessa assumano rilievo per la sua salute (fisica o psichica).

La scelta del legislatore francese è stata invece diversa: si è basata sulla “**libertà garantita**” a ogni persona, quindi anche alla donna che decidesse di interrompere la gravidanza.

Una differenza sostanziale? Certamente nella diversità delle cause di giustificazione, non però nelle conseguenze, perché – come si è detto – anche in Italia, in ultima analisi, nel primo periodo della gravidanza la decisione della donna è affidata solo a se stessa.

Ma, guardando con più attenzione al confronto tra le due diverse normative, possiamo accontentarci di questa constatazione? Non esiste davvero alcuna differenza? La risposta a questo interrogativo va trovata analizzando una importante (e felice) impostazione che il legislatore italiano ha scelto di dare alla normativa sulla IVG e che riguarda proprio la previsione di una relazione tra la donna e alcuni interlocutori ai quali è previsto che essa si rivolga nei primi novanta giorni: in alternativa, il “*medico di sua fiducia*” (non necessariamente il “medico di base” perché il requisito della relazione di fiducia riguarda, appunto, le sue esigenze

di un confronto fiducioso, di attenzione e rispetto, sul tema della IVG) o un consultorio familiare.

Quali sono le finalità di questo “incontro”? Richiamando dalla legge (art. 5), quanto previsto per il consultorio (ma che si ritrova, in sintesi, per il medico di sua fiducia) “*Esaminare le possibili soluzioni dei problemi proposti, aiutarla a rimuovere le cause che la porterebbero alla interruzione della gravidanza, metterla in grado di far valere i suoi diritti di lavoratrice e di madre, promuovere ogni opportuno intervento atto a sostenere la donna, offrendole tutti gli aiuti necessari sia durante la gravidanza sia dopo il parto*”. In altri termini (art. 2): “*contribuendo a far superare le cause che potrebbero indurre la donna alla interruzione della gravidanza*”.

Per la legge italiana, dunque, la donna non rimane sola in un momento e dinnanzi ad una scelta comunque drammatici. Qui sta la differenza. Mi viene da pensare che, facendo riferimento ai valori proclamati dalla rivoluzione francese, mentre la decisione di quel parlamento si richiama alla “*liberté*”, la legge italiana ha privilegiato la “*fraternité*”, cioè la vicinanza e l'accompagnamento di professionisti preparati.

Questo comporta, naturalmente, non solo la loro competenza tecnica ma anche la capacità di assumere un ruolo non direttivo, di vicinanza e rispetto della donna, di vera e propria “consulenza”. E la conseguente indispensabile formazione.

Un ruolo corretto e competente che, giustamente, la Regione Veneto (circolare della Giunta n.54/78) ha ritenuto consentito anche a chi avesse sollevato obiezione di coscienza.

Pillola irritante

All'Indeciso, gli amici Giorgio e Marcello, esaurite le brevi ferie pasquali, si lasciano trasportare dai ricordi, mentre Lara sgattaiola leggera tra i tavoli attorno, senza perdere una parola. "Tutto bene?" dice l'uno. "Male solo il traffico, replica l'altro, mezz'ora di coda nel rientro a Padova; e tu?" "Stessa cosa: 30 minuti sulla Vigonovese, quando ormai pensavo di essere a casa." "Lavori per il tram. Speriamo non siano eterni." "Temo che, con i nostri 80, non riusciremo a salirci." "A me poco importa, anche se un po'di traffico in meno.. Ricordi quando negli anni '60 si andava in macchina per via S. Francesco?" "Bei tempi!" "Altroché! Una domenica rimasi con Alfonso ad aspettare che due pigri ragazzi finissero la corsa." "Quale corsa?" "Da Pontecorvo al Canton del Gallo andata e ritorno dribblando le colonne." "Ci riuscirono?" "Certo, e furono presi in squadra." "Bel tipo Alfonso!" "Gran bravo artigiano, e grande atleta, già nazionale di rugby. Appese le scarpette al chiodo, ha allenato per diversi decenni i ragazzi del circondario: calcio, rugby, atletica..." "Beato lui." "Mica tanto. Sui 92, lo ha raggiunto una di quelle ingiustizie che rovinano profondamente la vita." "Cioè??!" "Immagina la

scena: A fine marzo, mentre sta dando acqua all'erba, vede 2 individui che suonano al suo cancello: uno in divisa da poliziotto, l'altro da tecnico dell'acquedotto. Salutano e parlano di un'ispezione da fare all'impianto idrico. Per convincerlo, il falso dipendente chiama la centrale e dalla finta centrale confermano che al n. 7 risulta esserci un guasto: forse una infiltrazione da qualche giunto o una perdita prima del contatore." "Però, che ladri organizzati!" "Aspetta. Il finto tecnico estrae dalla borsa una bombolletta, si fa indicare e apre il pozzetto con la chiusura dell'impianto; mentre gira la chiave d'arresto le dà una forte spruzzata; e invita Alfonso e la moglie ad osservare da vicino il filo di perdita che esce; e mentre i coniugi si chinano

sul pozzetto spruzza nuovamente sul giunto perché vedano meglio. Sono le 11 del mattino. Marito e moglie, soli in casa, guardano bene e aspirano. In pochi secondi rimangono imbambolati, prede di chissà quale droga." "Noo.." "E una volta drogati eseguono come automi le richieste: consegnano ai ladri tutti i soldi che hanno in casa." "Tanti?" "Le rispettive pensioni, ritirate il giorno prima all'ufficio postale, dove -guarda caso- un buontempone li aveva osservati fingendo di attendere il suo turno." "E.. li hanno presi?" "Spariti nel nulla." "Beh, sai che ti dico?" "No, cosa?" "Che i ladri, ai nostri tempi erano dei santi rispetto a questi!" "Hai ragione. Cin cin ai ladri di allora!" "Prosit!". E Lara sorride.



Fegato bioartificiale ed altri supporti extracorporei alla funzione epatica



L'insufficienza epatica acuta e l'insufficienza epatica acuta su cronica sono condizioni

gravate da elevati tassi di mortalità, che si caratterizzano per la compromissione delle numerose funzioni vitali svolte dal fegato (dalla produzione di sostanze essenziali per la vita all'eliminazione di tossine endogene ed esogene). Il trapianto di fegato rappresenta il trattamento definitivo dell'insufficienza epatica.

Tuttavia, negli ultimi decenni il divario tra "domanda e offerta" di organi per il trapianto è progressivamente aumentato. Per questo motivo, la comunità scientifica ha compiuto grandi sforzi per individuare alternative terapeutiche in grado di supportare la funzionalità epatica in attesa di un trapianto o della guarigione del fegato nativo.

Il fegato bioartificiale è un dispositivo extracorporeo che utilizza epatociti viventi (le cellule funzionali principali del fegato), di derivazione umana o animale, allo scopo di vicariare le funzioni sintetiche e cataboliche del fegato insufficiente. Già a partire dagli anni '50 i ricercatori cominciarono ad esplora-

re la possibilità di sviluppare un fegato artificiale. Tuttavia, questi primi tentativi incontrarono numerosi ostacoli tecnici e biologici, limitando l'efficacia di tali dispositivi.

Negli anni '80, l'avvento delle biotecnologie e della bioingegneria consentì ai ricercatori di sviluppare dispositivi più sofisticati e funzionali.

Nel primi anni '90, all'Università della California, fu testato uno dei primi fegati bioartificiali, chiamato ELAD (Extracorporeal Liver Assist Device), che si basava sull'impiego di epatociti umani per supportare la funzionalità del fegato in soggetti con insufficienza epatica acuta. All'inizio degli anni 2000, presso il Cedars Sinai Hospital di Los Angeles, fu sviluppato il dispositivo HepatAssist, basato sull'utilizzo di epatociti di maiale, che in uno studio pilota si è dimostrato in grado di migliorare la funzionalità epatica e di ridurre i tassi di mortalità in pazienti con insufficienza epatica acuta in attesa di trapianto.

Negli successivi due decenni, numerosi altri prototipi di fegato bioartificiale sono stati sviluppati e testati su modelli animali e anche su pazienti umani.

Oltre al fegato bioartificiale, nel corso degli ul-

timi decenni sono stati sviluppati altri sistemi extracorporei di supporto alla funzione epatica basati sul principio della "dialisi dell'albumina", che prevede la rimozione dal sangue del paziente di sostanze tossiche sia legate all'albumina che idrosolubili. Il Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) è stato il primo di questi sistemi ad essere sviluppato e si è dimostrato efficace nel migliorare la funzionalità del fegato nei pazienti con insufficienza epatica acuta. Tuttavia, il suo utilizzo non si è associato ad un miglioramento della sopravvivenza.

Nonostante le difficoltà, i progressi della ricerca scientifica continuano a fornire nuove tecnologie ed approcci terapeutici in grado di rivoluzionare il trattamento delle malattie epatiche. Nel prossimo futuro, il fegato bioartificiale e gli altri dispositivi di supporto alla funzione epatica diventeranno sempre più diffusi e potrebbero offrire una nuova speranza ai pazienti affetti da insufficienza epatica.

Simone Incicco

Medico
di Medicina
Interna
Clinica Medica 5
Università
Di Padova

L'impatto sulla salute delle politiche sanitarie sull'uso di bevande alcoliche



Il consumo di alcol è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di malattie, disabilità e mortalità, soprattutto negli individui giovani e di mezza età, che vengono colpiti, a differenza di quanto accade per altri fattori di rischio, negli anni di maggiore produttività lavorativa, con un picco di mortalità che si verifica tra la fine della quarta e l'inizio della quinta decade di vita. Le più evidenti conseguenze sulla salute derivanti dal consumo di alcol sono la cirrosi epatica, il carcinoma epatocellulare e l'epatite alcolica. Il consumo di alcol è stato inoltre associato allo sviluppo di diversi tipi di neoplasie extra-

epatiche, traumi, malattie cardiache e disturbi psichiatrici.

L'istituzione di misure per ridurre il consumo di alcol, assieme all'identificazione precoce delle persone a rischio e alla disponibilità di trattamenti per la cura del disturbo da consumo di alcol, sembra essenziale per abbattere l'impatto socio-sanitario delle malattie da alcol.

Se numerosi studi hanno infatti dimostrato come l'implementazione di specifiche politiche di sanità pubblica possa ridurre il consumo di alcol e gli incidenti stradali, pochi lavori hanno finora valutato le conseguenze a lungo termine di tali politiche.

Riguardo ciò, un recente studio, pubblicato sulla rivista scientifica *Hepatology*, ha dimostrato che

l'istituzione di strategie di sanità pubblica è associata a più bassa prevalenza di disturbo da uso di alcol e a una riduzione della mortalità secondaria a malattia epatica da alcol. L'influenza delle differenze sociali, culturali, etniche ed economiche globali potrebbe però incidere sull'utilità e sulla portata complessiva di ciascuna politica.

Peraltro, delle suddette politiche non è chiaro l'effetto a lungo termine nemmeno circa altri importanti aspetti, non strettamente legati alla malattia di fegato, come lo sviluppo di neoplasie e di malattie cardiovascolari.

Da tali presupposti si sono mossi gli autori di un altro recente studio pubblicato sul prestigioso *Journal of Hepatology*, avendo come scopi principali quelli di



**Carmine
Gabriele
Gambino**

Medico
Ricercatore
Universitario
di Medicina
Interna
Università
di Padova



image: Freepik.com

sviluppare uno strumento in grado di quantificare la presenza e la validità delle politiche sull'alcol e di valutarne il rapporto con le conseguenze a lungo termine sulla salute. Partendo dall'analisi di dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità su 169 paesi del mondo, è stato elaborato il cosiddetto "Alcohol Preparedness Index" (API), che prende in considerazione cinque diversi aspetti delle strategie di sanità pubblica sull'alcol di ogni singola nazione, assegnando a ciascuno un punteggio che va da 0 (livello basso) a 2 (livello alto).

Gli aspetti analizzati sono, nel dettaglio: presenza di norme per contrastare le conseguenze dannose del consumo di alcolici; controllo su produzione, prezzi e tasse; marketing e restrizioni sull'accesso agli alcolici; strategie e contromisure su alcol e guida

di veicoli; monitoraggio e sorveglianza.

Dall'analisi dei dati emerge come le politiche di sanità pubblica sull'alcol siano estremamente eterogenee e solo un terzo dei paesi esaminati abbia raggiunto punteggi significativi in ognuna delle cinque dimensioni considerate. A tale proposito, l'associazione tra outcomes e punteggio API è risultata più

significativa in America, Europa ed Africa, rispetto alle altre regioni geografiche.

Uno score API più elevato è risultato associato a una minore prevalenza di disturbo da consumo di alcol, a una minore mortalità per malattia epatica alcol-correlata e a un minore numero di casi di epatocarcinoma secondario all'abuso alcolico, oltre che a una minore mortalità per malattie cardiovascolari e neoplasie.

Appare chiaro quindi come politiche più stringenti possano tradursi in una riduzione della morbilità e della mortalità correlate all'alcol nel corso del tempo.

È pertanto fondamentale che tali politiche vengano prioritariamente sviluppate e implementate da governi, società scientifiche e da tutti i possibili soggetti interessati.

BIBLIOGRAFIA

Díaz LA, Idalsoaga F, Fuentes-López E, Márquez-Lomas A, Ramírez CA, Roblero JP, Araujo RC, Higuera-de-la-Tijera F, Toro LG, Pazmiño G, Montes P, Hernandez N, Mendizabal M, Corsi O, Ferreccio C, Lazo M, Brahmania M, Singal AK, Bataller R, Arrese M, Arab JP. Impact of Public Health Policies on Alcohol-Associated Liver Disease in Latin America: An Ecological Multinational Study. *Hepatology*. 2021 Nov;74(5):2478-2490. doi: 10.1002/hep.32016. Epub 2021 Aug 22. PMID: 34134172.

Díaz LA, Fuentes-López E, Idalsoaga F, Ayares G, Corsi O, Arnold J, Cannistra M, Vio D, Márquez-Lomas A, Ramírez-Cádiz C, Medel MP, Hernandez-Tejero M, Ferreccio C, Lazo M, Roblero JP, Cotter TG, Kulkarni AV, Kim W, Brahmania M, Louvet A, Tapper EB, Dunn W, Simonetto D, Shah VH, Kamath PS, Lazarus JV, Singal AK, Bataller R, Arrese M, Arab JP. Association between public health policies on alcohol and worldwide cancer, liver disease and cardiovascular disease outcomes. *J Hepatol*. 2024 Mar;80(3):409-418. doi: 10.1016/j.jhep.2023.11.006. Epub 2023 Nov 21. PMID: 37992972.



LA FONDAZIONE: CHI, COME, DOVE

Organigramma

Presidente
MICHELE FORIN

Vicepresidente
Prof. Dott. ALBERTO FRATTINA

Consiglieri
Prof. Dott. ANGELO GATTA
Prof. Dott. PIERO AMODIO
Prof. Dott. PAOLO ANGELI

Presidente Comitato Scientifico
Prof. Dott. PAOLO ANGELI

Collegio dei Revisori dei Conti
Dott. MORENO BOVO *Presidente*
Rag. CARLUCCIO SANTACROCE
Dott. PAOLO DUSO

Presidente Comitato Promotori
Prof. Dott. ALBERTO FRATTINA

Contatti

Sede e Segreteria
via Martiri Giuliani e Dalmati, 2/A
35129 - Padova
tel. 049/8070099 r.a.
fax 049/8071034
info@hepatos.org

Comitato Scientifico
presso Clinica Medica 5
Ospedale di Padova
via Giustiniani 2 - 35128 Padova
tel. 049/8212291 - 049/8212285
fax 049/8754179

SE VUOI RICEVERE
GRATIS IL GIORNALINO
TELEFONA al numero 049/8070099

**Per contribuire
alle nostre attività:**

**Fondazione Lionello Forin
Hepatos Onlus:**

Bonifico Bancario
presso Banca Intesa San Paolo
filiale Albignasego (Pd)
IBAN: IT90 D030 6962 3441 0000 0000 437

Conto Corrente Postale
IBAN IT 38 G 07601 12100 85228369

Per anticipazioni, curiosità ed altre
informazioni o per un contatto
più diretto con la Fondazione è
disponibile il nostro sito internet

www.hepatos.org

Seguici su Facebook
FONDAZIONEHEPATOS

"HEPATOS A TUTTO FEGATO"
Periodico della Fondazione L.F.H.O.
Sede e Segreteria:
Via Martiri Giuliani e Dalmati 2A
35129 Padova

Direttore Responsabile:
Angelo Gatta

Comitato di Redazione:
Paolo Angeli - Michele Forin
Patrizia Forin - Patrizia Pontisso

Hanno collaborato:
P. Angeli, G. Bacilieri,
D. Bassi, P. Benciolini, P. Forin,
C. Gambino, A. Gatta,
S. Incicco, A. Martini.

Autorizzazione del Tribunale di
Padova n. 2096 del 23.07.2007
Poste Italiane S.p.a. - Spedizione
in Abbonamento Postale - D.L.
353/2003 (conv. in L. 27/2/2004
n. 46)
art. 1, comma 2 e 3, CNS PD

Progetto Grafico:
Franco Ferlini

Stampa:
Fratelli Zampieron - Padova