

rivista della società italiana di psico - neuro - endocrino - immunologia diretta da Francesco Bottaccioli

PNEI NEWS

I NUOVI SAPERI DELLA SCIENZA E DELLA SALUTE

**I VENT'ANNI
DELLA SIPNEI**



Rivista bimestrale - n. 1-2 - anno XV - Gennaio Aprile 2021

SOMMARIO

PNEINEWS - n. 1-2 Anno 2021

www.sipnei.it

EDITORIALE

3 SIPNEI 2001-2021 I NOSTRI VENT'ANNI

Francesco Bottaccioli

PANDEMIA

6 IL RUOLO PROTETTIVO DELLA VITAMINA D VERSO L'INFEZIONE DA SARS-COV-2

Maurizio Cutolo, Sabrina Paolino, Emanuele Gotelli

L'articolo presenta le evidenze cliniche disponibili sul ruolo della vitamina D nella riduzione del rischio infettivo che ne consiglia la supplementazione.

10 LONG COVID, BRAIN FOG: QUANDO L'INFEZIONE NON C'È PIÙ, MA I SINTOMI RESTANO A LUNGO

A COLLOQUIO CON BETTY RAMAN, GIOVANE INTERNISTA RICERCATRICE

Paola Emilia Cicerone

È passato un anno dai primi casi in Europa e dai tempi in cui l'infezione da SARS-COV 2 era presentata come una grave influenza o, al peggio, una forma di polmonite. Oggi sappiamo che la COVID è una patologia multiorgano, che può lasciare strascichi pesanti anche dopo molti mesi dall'infezione.

MEDICINA E FISIOLOGIA

13 SPOSTARE IL FOCUS DAI SINTOMI AI PROCESSI FISIOPATOLOGICI DI BASE PER UN APPROCCIO PIÙ COMPRENSIVO ALLA SALUTE UMANA

Attilio Cavezzi, Giovanni d'Errico, Roberto Colucci

La formazione scientifica biomedica approccia oggi in modo carente la fisiopatologia delle malattie e il ruolo determinante dell'epigenetica, dedicando invece grande attenzione al trattamento tecnico-farmacologico dei sintomi delle malattie

17 NOVITÀ SULLE INTERAZIONI TRA MICROBIOTA ED OSPITE UMANO

Mauro Bologna

Intestino, cervello, comportamento, risposte immunitarie anti-tumorali e microbiota sono legati da numerose interazioni biologiche di recente scoperta, in piena coerenza con il paradigma PNEI

DOSSIER

20 PSICOFARMACI IN PSICOTERAPIA UNA BREVE GUIDA SU CIÒ CHE OGNI PSICOTERAPEUTA DOVREBBE SAPERE QUANDO LAVORA CON PAZIENTI IN TERAPIA CON PSICOFARMACI

RECENSIONI

30 VITE DA PSICOANALISTA IN DUE LIBRI

IN MEMORIA

31 FRANCISCO VARELA, BIOLOGO E FILOSOFO, CRITICO RADICALE DEL RIDUZIONISMO NELLE NEUROSCIENZE



PNEINEWS. Rivista bimestrale della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia.

Direttore Responsabile

Francesco Bottaccioli - bottac.fra@gmail.com

Hanno collaborato a questo numero

Mauro Bologna, Francesco Bottaccioli, Attilio Cavezzi, Paola Emilia Cicerone, Roberto Colucci, Maurizio Cutolo, Giovanni d'Errico, Emanuele Gotelli, Sabrina Paolino

Illustrazione di copertina

Margherita Allegri - www.margheallegri.com

Impaginazione e grafica

Argento e China - www.argentoehina.it

Registrazione

Autorizzazione del Tribunale Bologna n° 8038 del 11/02/2010

Redazione

Via Trionfale 65, 00195 - Roma

ABBONAMENTO E INFORMAZIONI

Il costo dell'abbonamento per ricevere 6 numeri di PNEINEWS è di 25 euro, in formato elettronico (Pdf) 18 euro. Per i soci SIPNEI l'abbonamento in formato elettronico è compreso nella quota annuale. L'abbonamento cartaceo per i soci SIPNEI è scontato a 20 euro. Il versamento va eseguito a favore di SIPNEI Intesa San Paolo Ag. 16 viale Parioli 16/E IBAN IT 90 B 03069 05077 100000000203 specificando la causale.

Per informazioni: segreteria.sipnei@gmail.com

Per le modalità di abbonamento visita www.sipnei.it

Spostare il focus dai sintomi ai processi fisiopatologici di base per un approccio più comprensivo alla salute umana

Attilio Cavezzi, Giovanni d'Errico, Roberto Colucci – Eurocenter Venalinf, 63074 San Benedetto del Tronto (AP), Italia

La formazione scientifica biomedica approccia oggi in modo carente la fisiopatologia delle malattie e il ruolo determinante dell'epigenetica, dedicando invece grande attenzione al trattamento tecnico-farmacologico dei sintomi delle malattie

Progresso scientifico e malattie degenerative croniche

L'organismo umano va costantemente incontro a cambiamenti psico-biologici determinati da nutrizione, stile di vita, stress ed influenze ambientali. L'obiettivo allungamento della vita media non è stato accompagnato da un allungamento della "salute media" (1). Ne è quindi seguito un aumento esponenziale dell'incidenza di malattie croniche degenerative (MCD), quali cancro, neurodegenerazione, patologia aterosclerotica cardiovascolare e cerebrale, obesità, diabete e malattie autoimmuni.

Un editoriale di "The Lancet" ha definito la salute come "la capacità di adattarsi ai cambiamenti interni ed esterni" (2), confermando l'importanza della resilienza, della tolleranza a stress psicologici, fisici, chimici e biologici, per un invecchiamento salutare. Lo stesso López-Otín indica nella cosiddetta "resilienza cellulare" la pietra angolare della salute umana (3).

La medicina dei nostri giorni, tendenzialmente riduzionista ed afflitta da costi insostenibili, inizia lentamente a contemplare approcci funzionali, che spostino il focus diagnostico-terapeutico sui processi fisiopatologici di base, oltre che sui sintomi delle malattie.

Medicina integrata, invecchiamento e costi sanitari

Le malattie dipendono dal patrimonio cromosomico per circa il 25% (4), mentre per il restante 75% sono legate all'epigenetica, ovvero al complesso di esperienze e scelte

di vita quotidiana dell'individuo, quali nutrizione, stile di vita, condizioni psicosociali.

Accanto agli aspetti prettamente biomedici della salute, negli ultimi anni sono divenuti altrettanto importanti quelli più specificamente socio-economici. Nonostante la scienza sia considerata una "conoscenza in costante mutamento" (5) e si sottolinei come il progresso scientifico debba, oltre che accrescere la conoscenza, generare la risoluzione di problematiche sociali (6), la ricerca e la pratica medica spesso dimostrano di preferire un approccio riduzionista, peraltro poco sottoposto a rivalutazioni critiche. La "cultura farmacoeconomica" privilegia i rapporti di costo-efficacia della cura della salute, al fine di rendere sostenibile la gestione dei sistemi sanitari (7); allo stesso tempo, la farmacoeconomia andrebbe però associata a scelte mediche frutto di ragionamento e dell'analisi dei meccanismi fisiopatologici. Il movimento "choosing wisely" è un po' l'espressione di questo approccio ragionato (8). Tale tendenza è emersa con prepotenza durante il Covid-19, allorché restrizioni socio-economiche si sono imposte in tutto il mondo e si è reso necessario uno sguardo più lungimirante sulle scelte future per la gestione della sanità.

Una medicina più integrata, nell'ottica PNEI e di un approccio più comprensivo, si dovrebbe fondamentalmente basare su correzioni di stile di vita e alimentazione, nonché su una corretta gestione dello stress (1).

I bias nella ricerca scientifica e nella pratica clinica

La medicina basata sull'evidenza (EBM) è oggi la base per la migliore pratica medica. L'evidenza è lo strumento mediante il quale la scienza sostituisce le vecchie teorie e pratiche, in un processo di costante revisione di proposte diagnostiche e terapeutiche.

Nel 2005, tuttavia, Ioannidis ha pubblicato l'articolo attualmente più consultato nella storia della PLOS (Public Library of Science) (9), in cui ha elencato una serie elementi che affliggono la ricerca scientifica: il progresso scientifico sembra soffrire di una serie di pregiudizi intrinseci che possono portare scienziati e ricercatori a prendere scorciatoie mentali e/o inibire il loro senso critico, inducendo a decisioni cliniche improprie.

Il bias può anche manifestarsi a causa del supporto economico e logistico dell'industria farmaceutica: negli ultimi decenni si è infatti avuto un proliferare di studi scientifici supportati dalle aziende, che hanno evidenziato nuove e "migliori" proposte diagnostiche e terapeutiche in campo biomedico. È tuttavia interessante notare che molti di tali studi sono stati considerati carenti o inaffidabili per una serie di ragioni (10,11).

Goldacre suggerisce l'esistenza di un effetto intrusivo delle strategie di marketing aziendali nella pratica clinica (12), così come varie pubblicazioni recenti hanno reiterato un appello a combattere la corruzione nell'assistenza sanitaria globale (13).

Una adeguata educazione medica

A fronte del rischio di una medicina riduzionista (14), assistiamo con impotenza ad un drammatico aumento della prevalenza mondiale di MCD, che spingono i sistemi sanitari verso il rischio di collasso per mancanza di risorse. Mentre l'economia di mercato rischia di influenzare (ed indebitare sempre più) i sistemi sanitari, la classe medica rischia una massificazione delle coscienze e conoscenze. La formazione scientifica biomedica approccia oggi in modo carente la fisiopatologia delle malattie e il ruolo determinante dell'epigenetica, dedicando invece grande attenzione al trattamento tecnico-farmacologico dei sintomi delle malattie. Sarebbe dunque auspicabile un approccio più comprensivo alla gestione dei pazienti da un lato, ed un coinvolgimento maggiore del paziente stesso in un'ottica collaborativa dall'altro, evitando che quest'ultimo deleghi sistematicamente la propria salute ai farmaci o alla tecnologia.

Abitudini di vita dannose, quali quelle alimentari (l'uso di cibi processati, grassi idrogenati e soprattutto carboidrati raffinati e in eccesso), il sedentarismo e lo stress cronico sono ad esempio alla base della "diabesità" pandemica e di tutte le MCD ad essa correlate.

Medicina basata sull'eminenza e sul rimborso

La oggettiva carenza di finanziamenti pubblici per la ricerca medica indipendente, nonché varie ragioni culturali-sociali, rendono la letteratura scientifica densa di pubblicazioni da parte di autori autorevoli, con il rischio di linee guida basate più sull'eminenza che sull'evidenza (15).

Un altro tipo di influenza da considerare riguarda il rapporto tra ente erogatore della prestazione sanitaria ed ente pagatore. È facile osservare, soprattutto nei sistemi sanitari basati sulle assicurazioni e la contabilizzazione degli atti medici, come la gestione della pratica medica sia influenzata dalla tipologia ed entità dei rimborsi: intuitivamente, maggiore è il rimborso, maggiore è la praticabilità dell'intervento diagnostico-terapeutico.

Va sottolineato che da un lato le aziende farmaceutiche garantiscono fondi utili per la ricerca scientifica, ma dall'altro possono influenzare quest'ultima in modo significativo (10,18). Una recente revisione Cochrane (11) ha confermato questa tendenza, e alcuni autori hanno affermato l'esistenza di una sorta di "bias di pubblicazione" (10).

Problematiche riguardanti pazienti, professionisti della salute, industrie e politici

Il rapporto medico-paziente si concretizza anche in un feedback-loop, che può assumere caratteristiche negative laddove pazienti e medici preferiscano pillole e tecnologia al cambiamento delle abitudini errate e patogene alla base delle patologie in essere.

In merito alla letteratura scientifica su cui basare la pratica clinica, uno studio del 2013 (16), su 3000 procedure diagnostiche e trattamenti, ha "destabilizzato" molte delle certezze mediche; gli autori hanno riportato come l'11% delle terapie e procedure studiate è risultato benefico, il 24% probabilmente benefico, il 7% ha un grado di incertezza tra benefici e danni, il 5% è probabilmente non vantaggioso ed il 3% risulta inefficace o addirittura dannoso. Il 50% residuo è stato valutato di efficacia sconosciuta, poiché non supportato da evidenza scientifica. Ancora più inquietante è risultato poi uno studio (17), in cui la pratica

diagnostico-terapeutica medica è risultata addirittura la terza causa di morte negli USA.

Un'ulteriore caratteristica negativa della attuale gestione della salute riguarda l'abuso di servizi medici. Un eccesso di diagnosi e trattamenti può non solo comportare danni per i pazienti (17,18), ma anche aspetti negativi in ambito farmaco-economico. Negli Stati Uniti, ad esempio, solo nel 2013 si è rilevata una spesa in eccesso pari a 270 miliardi di dollari, a causa dell'uso spropositato di farmaci e tecnologie (18).

Partendo dai concetti di unicità e diversità di ogni paziente e dal concetto di scienza medica non infallibile, sarebbe congruo per il medico non considerare inconfutabili le verità convenzionali derivate dalla "regolarità statistica", su cui si basa la pratica clinica. Più correttamente, la pratica medica dovrebbe essere "una relazione transitiva tra una verità della ragione e una verità di fatto, quindi tra evidenze, medico e paziente" (19). Combinare verità scientifiche, che sono sempre temporanee (5), con un approccio centrato sul paziente, può rappresentare un'opzione "epistemologicamente accettabile" per il medico, la cui autonomia intellettuale e "scienza e coscienza" devono rimanere integre (19).

Conclusioni

Il riduzionismo che caratterizza parte dell'attuale scienza biomedica, troppo spesso incentrata su farmaci e tecnologia, è stato oggetto di importanti critiche da parte di diversi autori (1,14,20). Una revisione sistematica di tutte le Cochrane review ha evidenziato che la qualità delle evidenze in medicina non è cambiata in modo significativo negli ultimi 17 anni (21). La conclusione degli autori indica la necessità di una profonda rivalutazione della ricerca scientifica, concentrandosi su diversi pregiudizi e difetti che interessano l'etica e l'economia della scienza biomedica.

Secondo Gillon, la pratica medica è considerata etica quando rispetta le decisioni del paziente, la giustizia sociale, il fine benefico e il corretto rapporto rischio/beneficio (22). È stato tuttavia rilevato come la compenetrazione tra sistemi sanitari ed industria farmaceutica determini un legame significativo tra l'80% di figure leader sanitarie e la stessa industria (23). Ugualmente si è sottolineato in letteratura come gli studi sponsorizzati ottengano risultati più favorevoli rispetto a quelli non sponsorizzati (11).

In questo scenario complesso e certamente inadeguato,

una medicina traslazionale ed integrata, basata anche sull'approccio PNEI (20), sulle opportunità offerte dai processi ormetici (1) e dalla epigenetica, rappresenta senza dubbio il futuro della gestione delle MCD e dell'aging. Nella pratica clinica, l'unione di EBM, etica e una visione più completa delle condizioni cliniche del paziente, può portare ad un più alto grado di appropriatezza, correttezza del rapporto costo-beneficio, sicurezza e, in ultima analisi, efficacia (24).

Il progresso in medicina è da intendersi tale solo quando porta un miglioramento nella efficacia e sicurezza delle procedure diagnostiche e terapeutiche, ma in combinazione con un profilo di costo/beneficio adeguato, e possibilmente migliore, rispetto alle soluzioni già disponibili (24). Il futuro dell'approccio clinico dovrebbe includere una visione incentrata sul paziente, che metta in discussione i meccanismi fisiopatologici alla radice di una certa malattia, affiancando alle terapie convenzionali un'attenzione nuova verso stile di vita, nutrizione e principi naturali utili, nonché gestione dello stress cronico.

In conclusione, nella ricerca scientifica biomedica e nella gestione sostenibile della salute è probabilmente giunto il tempo di riaccendere le stelle consigliere: a) il dubbio Cartesiano, b) lo spirito critico del medico consapevole, c) l'approccio medico al paziente visto come un insieme di mente e corpo (le antiche *Diaita* e *Yangshen*), d) la cura di sé da parte del paziente, e) la visione comprensiva e non semplificativa della complessità della scienza biomedica.

Riferimenti Bibliografici

1. Cavezzi, A.; Ambrosini, L.; Colucci, R.; Di Ionna, G.; Urso, S. U. Aging in the perspective of integrative medicine, Psychoneuroendocrinology and hormesis—A narrative review. *Curr. Aging. Sci.* 2019, doi:10.2174/1874609812666191129095417, PMID: 31782371.
2. Editorial What is health? The ability to adapt. *Lancet* 2009, 373, 781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60456-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60456-6).
3. López-Otín, C.; Blasco, M. A.; Partridge, L.; Serrano, M.; Kroemer, G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013, 153, 1194–1217.
4. Herskind, A. M.; McGue, M.; Holm, N. V.; Sørensen, T. I. A.; Harvald, B.; Vaupel, J. W. The heritability of human longevity: A population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870–1900. *Hum. Genet.* 1996, 97, 319–23.
5. Know, L. *Mitochondria and the Future of Medicine*;

Chelsea Green Publishing: 2018, White River Junction, VT, USA; ISBN: 9781603587679.

6. Bird, A. What is scientific progress? *Noûs* 2007, 41, 64–89, doi:10.1111/j.1468-0068.2007.00638.x.

7. Powar, P. V.; Nagare, A.; Ambikar, R. B.; Sharma, P. H.; Vyawahare, N. S. Pharmacoeconomics—Costs of drug therapy to healthcare systems. *J. Mod. Drug Discov. Drug Deliv. Res.* 2014, 1, 2:1–6, ISSN: 2348–3776.

8. Born, K.; Kool, T.; Levinson, W. Reducing overuse in healthcare: Advancing Choosing Wisely. *BMJ* 2019, 367, l6317.

9. Ioannidis, J. P. Why most published research findings are false. *PLoS Med.* 2005, 2, e124, doi:10.1371/journal.pmed.0020124.

10. DeVito, N. J.; Goldacre, B. Catalogue of bias: Publication bias. *BMJ Evid. Based Med.* 2019, 24, 53–54, doi:10.1136/bmjebm-2018-111107.

11. Lundh, A.; Lexchin, J.; Mintzes, B.; Schroll, J. B.; Bero, L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017, 2, doi:10.1002/14651858.MR000033. pub3.

12. Goldacre, B. How drug companies mislead doctors and harm patients, In *Bad Pharma*; Farrar Straus & Giroux: New York, NY, USA, 2013; ISBN 0865478007.

13. García, P. J. Corruption in global health: The open secret. *Lancet* 2019, 394, 2119–24, doi:10.1016/S0140-6736(19)32527-9.

14. Engel, G. L. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science* 1977, 196, 129–36.

15. Szajewska, H. Clinical practice guidelines: Based on eminence or evidence? *Ann. Nutr. Metab.* 2014, 64, 325–31, doi:10.1159/000365041.

16. Clinical Evidence Team. What conclusions has clinical evidence drawn about what works, what doesn't based on randomised controlled trial evidence? 2013. Available online: <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/cms/efficacy-categorisations.html> (accessed on 18 January 2021).

17. Makary, M. A.; Daniel, M. Medical error-the third leading cause of death in the US. *BMJ* 2016, 353, i2139, doi:10.1136/bmj. i2139.

18. Lyu, H.; Xu, T.; Brotman, D.; Mayer-Blackwell, B.; Cooper, M.; Daniel, M.; Wick, E. C.; Saini, V.; Brownlee, S.; Makary, M. A. Overtreatment in the United States. *PLoS ONE* 2017, 12, e0181970, doi:10.1371/journal.pone.0181970.

19. Cavicchi, I. L'evidenza scientifica in medicina. In

L'Uso Pragmatico Della Verità; Nexus Edizioni, 2020, Padova, EAN:9788885721241, ISBN:8885721249

20. Bottaccioli F, Bottaccioli AG. *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della cura integrata, il Manuale*. EDRA, Milano 2017

21. Howick, J.; Koletsis, D.; Pandis, N.; Fleming, P. S.; Loeff, M.; Walach, H.; Schmidt, S.; Ioannidis, J. P. The quality of evidence for medical interventions does not improve or worsen: A metaepidemiological study of Cochrane reviews. *J. Clin. Epidemiol.* 2020, 126, 154–59, doi:10.1016/j.jclinepi.2020.08.005.

22. Gillon, R. Medical ethics: Four principles plus attention to scope. *BMJ* 1994, 309, 184.

23. Moynihan, R.; Albarqouni, L.; Nangla, C.; Dunn, A. G.; Lexchin, J.; Bero, L. Financial ties between leaders of influential US professional medical associations and industry: Cross sectional study. *BMJ* 2020, 369, m1505.

24. Cavezzi A. Medicine and Phlebology: Time to Change? *J Clin Med.* 2020 Dec 18;9(12):4091. doi: 10.3390/jcm9124091. PMID: 33353052; PMCID: PMC7766771.