



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di *Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari*

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN: Scienze Mediche, Cliniche e Sperimentali
INDIRIZZO: Epatologia e Chirurgia Epatobiliare e Trapiantologica
CICLO XXVII

**IL PAZIENTE CON EPATOPATIA EVOLUTIVA
DIMENSIONAMENTO DEL PROBLEMA NEL TERRITORIO E STRATEGIE DI GESTIONE AVANZATA**

**PATIENT WITH CHRONIC LIVER DISEASE
LOCAL ASSESSMENT OF THE PROBLEM AND INTEGRATED MANAGEMENT STRATEGIES.**

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. Angelo Gatta

Supervisore: Ch.mo Prof. Patrizia Pontisso

Dottorando: Elena Ceranto

A Michele

A Pietro

A Vittorio

INDICE

Riassunto	11
Summary	15
Introduzione	19
Diagnostica clinica e strumentale delle principali complicanze	19
Nuovi aspetti nel management clinico della cirrosi epatica	28
Malattie croniche: morbilità e mortalità	33
Impatto sanitario delle malattie epatiche	34
Importanza e diffusione dei fattori di rischio per cirrosi	34
Impatto socio sanitario della cirrosi epatica	50
Impatto socio sanitario delle cure per la cirrosi epatica	55
Politiche sanitarie implicate nello sviluppo delle strategie di prevenzione secondaria	61
Dimensionamento della patologia epatica evolutiva a livello ospedaliero	76
Caratterizzazione della tipologia dei pazienti ricoverati	77
Prevenzione secondaria in ambito epatologico	85
Obbiettivi	87
Obbiettivi fase 1: analisi epidemiologica delle epatopatie non diagnosticate nel Veneto	87
Obbiettivi fase 2: gestione educativa del paziente con malattia epatica avanzata	88
Materiali e metodi	91
Materiali e metodi fase 1: analisi epidemiologica delle epatopatie non diagnosticate nel Veneto	91

Identificazione di indicatori di epatopatia in soggetti senza diagnosi di malattia epatica	94
Identificazione di indicatori eziologici di epatopatia	95
Articolazione dello studio	96
Materiali e metodi fase 2: gestione educativa del paziente con malattia epatica avanzata	98
Progettazione del percorso di Educazione Terapeutica	98
L'Ambulatorio Multivalente per l'Epatopatia Evolutiva MEpEv	102
Il sito web www.incasodicirrosi.it	103
Il percorso formativo per sanitari	103
Risultati	107
Risultati fase 1: analisi epidemiologica delle epatopatie non diagnosticate nel Veneto	107
Dimensionamento nel Veneto delle epatopatie croniche note o misconosciute	108
Dimensionamento nel Veneto della patologia cirrotica nota e misconosciuta	112
Incidenza delle complicanze caratteristiche della cirrosi	115
Comorbidità di tipo metabolico	117
Risultati fase 2: gestione educativa del paziente con malattia epatica avanzata	118
Il percorso di Educazione Terapeutica	118
Il sito web www.incasodicirrosi.it	124
Percorso formativo per sanitari	127

Discussione	129
Discussione fase 1: analisi epidemiologica delle epatopatie non diagnosticate nel Veneto	129
Discussione fase 2: gestione educativa del paziente con malattia epatica avanzata	134
Criticità del progetto	137
Conclusioni e prospettive future	139
Materiale utilizzato e prodotto	143
Libretto informativo: Cose da sapere e saper fare in caso di cirrosi (estratto)	143
Dossier clinico: In caso di cirrosi (estratto)	145
Immagina contenitore <i>Gioco per me Gioca, Vivi... Vinci la Vita!</i>	147
Immagina tabellone <i>Gioco per me Gioca, Vivi... Vinci la Vita!</i>	148
Home page sito web www.incasodicirrosi.it	149
Portale E-learning www.incasodicirrosi.it	149
Serious games: Liver puzzle	150
Serious games: Cirrosi: spunti per spuntarla	151
Serious games: E tu... cosa prendi?	151
Portale E-learning: Per sanitari	152
Bibliografia	153

RIASSUNTO

Introduzione

La cirrosi epatica è una malattia cronica asintomatica nelle fasi di compenso e la diagnosi avviene talvolta al momento dello sviluppo di una complicanza. Si tratta di una patologia ad elevata mortalità e morbilità con rilevanti costi sociali e sanitari. Gli obiettivi che il progetto si pone sono in primis di dare un dimensionamento del problema epatologico a livello territoriale, in considerazione del fatto che spesso il primo approccio al paziente cirrotico avviene in occasione di un ricovero per complicanza; in secundis ci siamo prefissi di contribuire a sviluppare un approccio multidisciplinare di gestione del paziente cirrotico, proponendo un percorso assistenziale trasversale a tutte le strutture sanitarie.

Materiali e Metodi

Per quanto riguarda l'analisi epidemiologica a livello territoriale, lo studio ha utilizzato come strumento di ricerca il dataset MilleinRete dal quale sono stati raccolti i dati delle cartelle cliniche di 99 medici di medicina generale della regione Veneto. Le prevalenze standardizzate di alcune malattie croniche estratte dal dataset utilizzato sono state confrontate con le prevalenze rilevate dal database *Health Search – CSD LPD, riferimento epidemiologico regionale*. Come indicatori di epatopatia sono state considerate le transaminasi alterate (AST >68 U/l o ALT > 75 U/l) e come indicatore di cirrosi è stata considerata la piastrinopenia (<120.000 μ /L). L'epatopatia cronica è stata definita dalla concomitanza di diagnosi ICD9, consumo di alcol significativo, presenza di virus epatotropi. La prevalenza dei pazienti con cirrosi nota, le complicanze e comorbidità presenti nella popolazione con cirrosi nota e in quella potenziale, sono state calcolate utilizzando come criterio di ricerca i codici della classificazione delle malattie ICD9-CM-1997.

Per quanto concerne il percorso assistenziale e il potenziamento della rete ospedale territorio, sono state inoltre proposte edizioni di un percorso di Educazione

Terapeutica recentemente sviluppato, denominato *In caso di cirrosi*, che prevede una valutazione preliminare delle conoscenze e rappresentazioni di ogni partecipante con carta semantica, un corso pomeridiano a piccoli gruppi (svolto in due incontri a distanza di una settimana), una seconda valutazione a circa tre mesi dalla fine del corso, mediante carta semantica. Per monitorare l'effetto di tale percorso a lungo termine è stata effettuata una terza valutazione, a circa 24 mesi dal corso, per valutare nel lungo periodo come si modificano le competenze e le rappresentazioni dei partecipanti. Nelle tre valutazioni è stata usata sempre la stessa metodologia con somministrazione della carta semantica e breve colloquio integrativo. Sono state affiancate al medico figure diverse (infermiere o psicologo) per la somministrazione della metodica al fine di diffondere e sensibilizzare il personale al percorso educativo e per definire una standardizzazione della metodica della carta semantica. È stato sviluppato un sito web integrato con un portale dedicato all'educazione terapeutica comprendente 3 diversi tipi di serious games.

Abbiamo inoltre proposto un corso ECM con l'Azienda Ospedaliera di Padova, rivolto a medici di medicina generale, epatologi, infermieri di distretto e ospedalieri.

Risultati

Il campione di pazienti studiato ammonta a 139.104 soggetti. Di questi, 35.263, ovvero il 25,35 %, presentano valori di transaminasi registrati nella cartella clinica nel periodo dal 1 Gennaio – 31 Dicembre 2011. Dei pazienti aventi dati relativi alle transaminasi si è determinata la numerosità dei soggetti senza diagnosi di epatopatia con transaminasi alterate che sono risultati 8.004, ovvero il 22,7%. Il gruppo dei pazienti che presenta una epatopatia cronica secondo i criteri definiti, si attesta pari a 11.540. Di questi però solo il 34,84% era stato inquadrato dal medico di medicina generale con una diagnosi certa di epatopatia (18,74%) o era stata segnalata in cartella un chiaro fattore eziologico. La quota maggiore (65,16%) presentava solamente un significativo rialzo delle transaminasi, rilevato in almeno due occasioni, che non era ancora stato associato a una diagnosi clinica. Nel campione considerato è stata rilevata

la presenza di diagnosi ICD9 per steatosi epatica nell'1,26% del totale, corrispondente a 1.748 pazienti. Circa un quarto dei pazienti con steatosi epatica nota presentava una concomitante condizione di transaminasi alterate (ovvero 435 pazienti), definendo quindi una quota di pazienti con possibile NASH non ancora diagnosticata.

Il 18,03% dei pazienti con sindrome metabolica con dati disponibili sulle transaminasi presentavano valori alterati delle transaminasi. I pazienti con sindrome metabolica sono stati diagnosticati su una coorte di 4.802 pazienti con tutti i dati disponibili per la diagnosi di sindrome metabolica.

La popolazione cirrotica con diagnosi definita si attestava nel nostro studio con una prevalenza pari allo 0,3%. La stessa percentuale (0,33%) è stata rilevata per i pazienti che presentavano una piastrinopenia grave, non associata a malattie ematologiche e quindi potenzialmente spia di ipertensione splancnica.

Ne consegue quindi che i pazienti cirrotici in Veneto, nella realtà, sono verosimilmente il doppio della quota di cirrotici già noti. Si stima, rapportando le proporzioni alla popolazione generale del Veneto che i cirrotici noti siano 14.561. I potenziali cirrotici, definiti come piastrinopenici gravi con funzione epatica compromessa ma che non sono ancora stati inquadrati all'interno di una diagnosi, risultano essere 14.945. Pertanto si stima che la popolazione cirrotica globale del Veneto si attesti su 29.506 pazienti.

Le tre complicanze più frequentemente riscontrate nella popolazione cirrotica, ossia il sanguinamento gastrointestinale, l'insufficienza renale e l'epatocarcinoma, sono state registrate anche nella popolazione dei soggetti potenzialmente epatopatici, anche se con numerosità più limitata.

Infine sia nella popolazione cirrotica che in quella piastrinopenica sono state rilevate le prevalenze di quelle tre comorbidity (diabete mellito di tipo II, ipertensione, sovrappeso o BMI>25) che costituiscono gli elementi fondamentali della sindrome metabolica. Il sovrappeso e l'obesità risultano presenti nel 71,58% e 64,34% rispettivamente; l'ipertensione nel 58,1% e 56,84% rispettivamente mentre il diabete

di tipo II nel 38,33% e 25% rispettivamente. La prevalenza di queste comorbidità è maggiore nelle popolazioni interessate, rispetto alla popolazione normale.

Per quanto riguarda lo sviluppo di strategie di gestione integrata del paziente, sono state proposte numerose edizioni del percorso di educazione terapeutica. In caso di cirrosi, rivolto ai pazienti e ai loro caregiver. Dai risultati della valutazione ripetuta dei pazienti che hanno partecipato al corso di educazione terapeutica è emerso che il percorso educativo ha migliorato l'empowerment dei pazienti. La malattia risulta essere meglio accettata e inoltre sono migliorate le strategie di coping attivo. Si notano tuttavia degli elementi che suggeriscono di riprendere ed integrare ciclicamente il corso iniziale con periodici aggiornamenti.

È stato inoltre sviluppato un percorso on line che attraverso serious games, si propone di raggiungere e sensibilizzare la popolazione generale alla problematica epatologica.

Parallelamente è stato sviluppato e proposto un percorso di formazione ECM ai sanitari che si interfacciano con le problematiche dell'epatopatia evolutiva.

Conclusioni

Il panorama territoriale fa scorgere una quota di pazienti con piastrinopenia e transaminasi alterate, parametri suggestivi di cirrosi epatica, sovrapponibile a quella dei cirrotici noti. Verosimilmente una quota significativa di questi nuovi pazienti ha un'eziologia metabolica. A fronte di questi dati, è in atto una collaborazione con i medici di medicina generale, un percorso per raggiungere e identificare con maggiore accuratezza i pazienti cirrotici misconosciuti e, parallelamente, un percorso assistenziale per il paziente epatopatico che integri le competenze e le modalità ospedaliere con quelle territoriali tenendo conto delle potenzialità e delle risorse personali dei pazienti e dei caregiver al fine di contenere i costi legati ai ricoveri e a mantenere e/o migliorare la qualità di vita.

SUMMARY

Background

Liver cirrhosis is a chronic asymptomatic disease in the early stages of compensation and the diagnosis sometimes occurs during the development of a complication. It's a disease with high mortality and morbidity with relevant health and social costs. Primarily, we have provided an assessment of the burden of hepatic disease in the Veneto region, considering that often the first approach to the patient with cirrhosis occurs during hospitalization for complications; then we have developed a multidisciplinary approach for the management of cirrhotic patients.

Materials and methods

The epidemiological analysis at the regional level used the MilleinRete dataset. In this dataset data from medical records of 99 general practitioners in the Veneto region are stored. The standardized prevalence of some chronic diseases extracted from MilleinRete were compared with prevalences detected by the database Health Search - CSD LPD, regional epidemiological center. We considered altered transaminases ($AST > 68 \text{ U / l}$ or $ALT > 75 \text{ U / l}$) as indicators of liver disease, and thrombocytopenia ($< 120,000 \mu / \text{L}$) as marker of cirrhosis. The chronic liver disease was defined by the combination of ICD9 diagnosis, and/or important alcohol consumption, and/or the presence of hepatotropic viruses. The prevalence of patients with already diagnosed cirrhosis, and complications and comorbidities both in the cirrhotic population and in the potentially cirrhotic one, have been calculated using the ICD9-CM-1997 codes as search criteria for the classification of the disease.

Regarding the health care project and for the upgrading the hospital territory network, we have proposed several editions of the previously standardized Therapeutic Education course, named "In caso di cirrosi", which provides a preliminary assessment of knowledge and representations of each participant with a semantic paper. This is a

course performed in small groups (with two meetings within a week), with a second evaluation three months after the end of the course.

To monitor its long term effects we have performed a third assessment, about 24 months after the course, to evaluate the skills and performances of the participants. In the three assessments we have used the same methodology consisting in the semantic paper and a short interview. A nurse or a psychologist collaborated with the physician to define a standardization of the methodology used for evaluation.

A website with an integrated portal dedicated to therapeutic education with three different types of serious games was also developed.

We have organized an ECM course with Azienda Ospedaliera di Padova, addressed to general practitioners, hepatologists, district and hospital nurses.

Results

The patients sample amounts to 139.104 units. 35.263 patients (25,35%) have transaminase values recorded in the medical record in the considered period. The patients with elevated transaminases and without a diagnosis of liver disease are 8,004 (22.7%). 11,540 patients present a chronic liver disease. However, only 34.84% of these patients had been recognized by the general practitioner with a diagnosis of liver disease (18.74%) in the patient record or a clear etiological factor. The largest proportion of patients (65.16%) shows only a significant increase in transaminases, detected on at least two occasions, which is not associated with a clinical diagnosis. Hepatic steatosis is reported in 1,26% of the total, corresponding to 1,748 patients. About a quarter of the patients with fatty liver disease have a concomitant condition of hypertransaminasemia (i.e. 435 patients). These are patients with probable steatohepatitis.

18,03% of patients with metabolic syndrome have altered transaminases. Patients with metabolic syndrome were diagnosed on a cohort of 4,802 patients with all available data for this diagnosis.

The cirrhotic population with known diagnosis has a prevalence of 0.3% (14,561 patients). The same percentage (0.33%, i.e. 14,945 patients) was found for patients who have severe thrombocytopenia, a potential indicator of portal hypertension, not associated with hematological diseases.

Consequently, all the patients with cirrhosis in the Veneto region are probably twice the already known cirrhotic ones. The estimated number of patients with liver cirrhosis in the Veneto region are 29,506.

The most common complications are gastrointestinal bleeding, kidney failure and liver cancer. These complications were recorded both in cirrhotic population and in the population of potentially liver disease, although with lower numbers.

Finally, in both populations we recorded high prevalences of comorbidities that define metabolic syndrome (diabetes mellitus type II, hypertension, overweight or BMI > 25). Overweight and obesity are present in 71,58% in cirrhotic population and 64.34% in the population of potentially liver disease; hypertension are present in 58.1% and 56.84% respectively, while type II diabetes are detected in 38,33% and 25% respectively. The prevalence of these comorbidities is higher in the population of patients with known or suspected cirrhosis, compared to the normal population.

Regarding the development of strategies for the integrated management of the patient, we have proposed several editions of the therapeutic education course, “In caso di cirrosi”, addressed to the patients and their caregivers. Repeated evaluations of patients who participated in educational courses showed that the educational process improved the patient empowerment. The results showed greater acceptance of the disease by the patients, and also that the patients improved active coping strategies. However, the educational intervention must be cyclically proposed and integrated with periodic updates.

We have developed a website with an e-learning portal. The aim was to reach and sensitize the general population to hepatology diseases.

Conclusions

The territorial panorama identifies a number of patients with thrombocytopenia and altered transaminases, as parameters of a liver cirrhosis, comparable to that of the patients with known cirrhosis.

A significant proportion of these newly identified patients may probably have a metabolic etiology.

According to these data, a collaboration with general practitioners is currently being developed to more accurately identify patients with undiagnosed cirrhosis. At the same time, integrated management strategies for patients with chronic liver disease are being implemented, combining different skills and methods.

These strategies should take into account the potential and the personal resources of the patients and caregivers in order to contain the costs associated with hospitalization and to maintain and/or improve the quality of life.

INTRODUZIONE

La cirrosi epatica è una malattia cronica con caratteristiche fisiopatologiche ben definite e associata a uno spettro di condizioni cliniche peculiari. Un singolo quadro anatomo-patologico tipico, caratterizzato da una lesione cronica irreversibile del parenchima epatico e dalla presenza di una fibrosi diffusa associata a rigenerazione epatocitaria nodulare, può essere prodotto da vari insulti e lo stesso quadro anatomopatologico può produrre quadri clinici diversi. Le epatopatie croniche, in particolare la cirrosi epatica, rientrano tra le patologie ad elevata mortalità e morbilità. La cirrosi epatica è una malattia cronica estremamente diffusa e in continuo aumento nel nostro Paese, dove si pone tra le più importanti cause di decesso e comporta elevati costi sociali. In Italia infatti la cirrosi epatica figura tra le dieci principali cause di morte. La cirrosi epatica ha un'importante rilevanza sia sotto il profilo sociale sia sanitario, con ricadute sia sull'individuo sia sulla collettività. Infatti, esse rappresentano un problema sociale sia da un punto di vista di perdite di anni di vita, sia da un punto di vista dei costi che la società è costretta a pagare a causa di spese dirette (terapie mediche e chirurgiche, ospedalizzazioni, trapianto) e indirette (perdita di giornate di lavoro, inabilità al lavoro, pensionamento precoce, etc.). Impatto sanitario delle malattie epatiche

Diagnostica clinica e strumentale delle principali complicanze

La cirrosi si manifesta clinicamente e a livello laboratoristico con un'ampia gamma di sintomi e segni che altro non sono che la conseguenza dell'ipertensione portale e della riduzione degli epatociti funzionanti.

La cirrosi può inoltre decorrere asintomatica fino a quando una delle sue complicanze non si manifesta o fino a quando non vengono eseguiti esami di laboratorio che ne evidenziano la presenza. Molti pazienti presentano astenia generalizzata, anoressia, malessere e calo ponderale. L'ittero, il prurito e gli xantelasma diventano importanti in presenza di un ostacolo deflusso biliare. La malnutrizione è

frequente, secondaria all'anoressia con la scarsa assunzione di cibo, al malassorbimento dei grassi e al deficit di vitamine liposolubili dovuti agli effetti della ridotta secrezione dei sali biliari o al ridotto introito alimentare, soprattutto nell'eziologia alcolica.

Nell'epatopatia correlata all'assunzione dell'alcol, inoltre, un altro fattore può essere rappresentato dall'insufficienza pancreatica.

L'ascite può essere presente come segno dell'ipertensione portale, oltre alla splenomegalia e a circoli collaterali evidenti. Altri segni clinici possono suggerire un'epatopatia cronica, particolarmente negli alcolisti, ma nessuno è specifico: l'atrofia muscolare, l'eritema palmare, la retrazione di Dupuytren dell'aponeurosi palmare, gli spider vascolari (<10 può essere normale), la ginecomastia, l'aumento di volume della parotide, la perdita dei peli ascellari, l'atrofia testicolare e la neuropatia periferica.

Le complicanze maggiori nella cirrosi epatica sono: l'encefalopatia epatica, le varici esofago-gastriche e la gastropatia congestizia, la trombosi portale, l'ascite, la peritonite batterica spontanea, la sindrome epatorenale. Inoltre la cirrosi epatica spesso è considerabile come fattore favorente l'epatocarcinoma, in quanto i noduli di rigenerazione cirrotica sono considerabili come lesioni preneoplastiche.

Si definisce ipertensione portale un aumento della pressione nel sistema portale oltre i valori fisiologici di 6-10 mmHg e/o un aumento del gradiente tra pressione portale e pressione nelle vene sovraepatiche (Gradiente Porto-Epatico o Hepatic Venous Pressure Gradient - HVPG) al di sopra del valore normale di 3-5 mmHg. La principale conseguenza clinica dell'ipertensione portale, cioè la formazione di varici esofagee, si verifica solo in presenza di valori di HVPG di almeno 10-12 mmHg ed il sanguinamento da varici in presenza di valori di almeno 12 mmHg (Lebrec et al. 1980; Viallet et al. 1975; Garcia-Tsao et al. 1985). L'ipertensione portale è una conseguenza sostanzialmente inevitabile nel decorso della cirrosi, in quanto è legata almeno in parte allo sviluppo stesso della malattia (aumento delle resistenze intraepatiche per il sovertimento strutturale del fegato e la perdita di letto vascolare). Infatti dopo un follow-up sufficientemente prolungato sostanzialmente tutti i pazienti cirrotici presentano segni di ipertensione portale (Christensen et al. 1981; Pagliaro et al. 1994).

L'emorragia digestiva rappresenta direttamente almeno 1/5 delle cause di morte in pazienti cirrotici (Schlichting et al. 1983). La mortalità acuta (entro 30-45 giorni) dopo un sanguinamento digestivo si è ridotta in questi ultimi anni dal 50% a circa il 20-25%.

La presenza di varici esofagee o gastriche è sufficiente per porre diagnosi di ipertensione portale, visto che varici esofagee essenziali sono estremamente rare, mentre la presenza di gastropatia ipertensiva portale (portal hypertensive gastropathy - PHG) isolata ha una specificità piuttosto bassa (Carpinelli et al. 1997). L'assenza di varici esofago-gastriche e di gastropatia ipertensiva portale non esclude la diagnosi di ipertensione portale, perché possono essere presenti circoli collaterali localizzati in sede diversa.

Sulla base delle evidenze disponibili (Cales et al. 1990; Zoli et al. 1993; Pagliaro et al. 1994; Merli et al. 2003) è suggerito un controllo endoscopico ogni 1-2 anni in soggetti con varici piccole e ogni 2-3 anni in quelli senza, al fine di individuare i soggetti con varici a rischio di sanguinamento, in cui è indicata la profilassi primaria. Le varici gastriche possono essere osservate nello stomaco dei pazienti con ipertensione portale, sia isolate, sia in associazione con le varici esofagee. La gastropatia ipertensiva portale (Portal Hypertensive Gastropathy-PHG) è caratterizzata istologicamente da dilatazione dei capillari e delle venule della mucosa gastrica (Quintero et al. 1987; Sarfeh et al. 1987) con scarsa infiammazione della mucosa.

In corso di cirrosi non complicata da epatocarcinoma, la trombosi portale (parziale o completa) ha una prevalenza variabile dallo 0,6% (Okuda et al. 1985) al 6% (Gaiani et al. 1991). In corso di epatocarcinoma è molto più frequente. Le trombosi portali in corso di epatopatia possono essere spontanee, neoplastiche, o chimiche (dopo alcolizzazione). L'ecografia con color-Doppler è sufficiente per porre diagnosi di trombosi portale nella gran parte dei casi. Le trombosi portali spontanee possono essere asintomatiche, se segmentarie o lobari, oppure, se parietali, della vena porta. In genere tendono a determinare un peggioramento della funzione epatica e dell'ipertensione portale. Di maggior gravità sono le trombosi complete del sistema portale, che

determinano un peggioramento sia della funzione epatica sia dell'ipertensione portale con incremento del rischio di sanguinamento digestivo e di scompenso ascitico. Non è possibile prevedere la comparsa di trombosi portale, anche se il riscontro di flussi molto lenti, stagnanti o ondulanti nella vena porta, può essere associato ad una successiva comparsa di trombosi portale. Sebbene singoli pazienti siano stati trattati con successo con anticoagulanti, tale terapia non costituisce un'indicazione per la trombosi portale, data la mancanza di trial clinici controllati e tenuto conto del rischio di emorragia insito nella terapia con anticoagulanti.

L'encefalopatia epatica viene definita come porto-sistemica nel caso in cui si sviluppi in corso di cirrosi epatica. Clinicamente bisogna tenere presente che l'encefalopatia epatica può dar luogo ad un ampio spettro di alterazioni neuropsichiche che vanno da lievi alterazioni cognitive, della personalità, della motilità e del ritmo sonno-veglia, fino a quadri di coma profondo. Le manifestazioni iniziali consistono spesso in alterazioni del ritmo sonno-veglia, con insonnia notturna e sonnolenza diurna, rallentamento psico-motorio e ridotta accuratezza, particolarmente nella esecuzione di compiti complessi che richiedono attenzione sostenuta ed elevata memoria di lavoro (McCrea et al. 1996; Amodio et al. 1999). Ad un livello più avanzato di encefalopatia compaiono alterazioni cognitive eclatanti con rallentamento dell'eloquio, acalculia ed incapacità di copiare un disegno semplice (ad esempio, una stella). Si passa poi a classici quadri di confusione con disorientamento, dapprima nel tempo e, successivamente, nello spazio, talvolta in un contesto di diminuzione della vigilanza e sopore, talaltra in un contesto di agitazione e franco delirium nel quale la gestione del paziente può risultare difficoltosa. La presenza di allucinazioni deve far sospettare un quadro di astinenza alcolica; tuttavia, allucinazioni visive sono rilevabili anche in corso di encefalopatia epatica, sia pure raramente. Infine, si giunge allo stupor nel quale il paziente giace a letto, reagendo in modo confuso solamente a stimoli intensi, fino a pervenire a quadri di coma più o meno profondo. Accanto alle alterazioni dello stato di coscienza, l'encefalopatia epatica si esprime con alterazioni motorie, la più nota delle quali è l'asterissi, quadro di tremore a larghe scosse dovuto a caduta del

tono muscolare, facilmente evocabile a livello degli arti superiori con braccia e mani iperestese a dita allargate, ma rilevabile anche a carico di altri gruppi muscolari. Vi è, inoltre, un rallentamento dei movimenti diadococinetici (Joebges et al. 2003). Altri segni di tipo extrapiramidale e cerebellare possono essere rilevati specialmente in corso di encefalopatia cronica: ipomimia, bradicinesia, tremore, atassia, disartria (Krieger et al. 1996) e persino movimenti coreo-atetosici (Victor et al. 1965). Di raro riscontro, all'esordio di episodi di coma epatico, i segni di lato (Cadranel et al. 2001), anche con localizzazione rapidamente mutante. Vi può essere iperiflessia che può tramutarsi in iporiflessia all'approfondirsi del coma; nella fase di passaggio fra la condizione di iperriflessia e quella di iporiflessia vi può essere comparsa del segno di Babinski (Victor et al. 1965). Non si debbono poi dimenticare quadri più prettamente psichiatrici nei quali una condizione di encefalopatia lieve può aggravare l'espressione di patologie psichiatriche preesistenti. Tra i fattori scatenanti vanno distinti i fattori che inducono l'aumento di produzione di ammoniaca e i fattori che potenziano la sedazione a livello cerebrale. L'ammonio circolante può aumentare:

- 1) per aumentata produzione a livello intestinale conseguente ad un'alimentazione iperproteica, a stipsi o ad ingestione e assimilazione di sangue in corso di emorragie delle prime vie digestive, ad insufficienza renale e conseguente aumento dei livelli d'urea;
- 2) per aumentata produzione, a livello muscolare, come in caso di febbre, di sepsi o di eccessivo sforzo fisico, mentre l'incremento della produzione gastrica di ammonio da *Helicobacter Pylori* è ancora oggetto di discussione (Dasani et al. 1998; Huber et al. 2001);
- 3) per ridotta eliminazione dovuta ad un aggravamento dell'insufficienza epatica (trombosi portale e/o apertura di shunt porto-sistemici spontanei, epatopatia acuta sovrapposta ad epatopatia cronica, spesso iatrogena (Gasbarrini 2001)), o aumentato riassorbimento tubulare prossimale in corso di alcalosi, soprattutto se associata ad ipokaliemia (DuBose-Good 1995). Va rilevato, a questo riguardo,

come l'alcalosi ipokaliemica favorisca l'ingresso dell'ammonio non ionizzato nella cellula (Conn-Lieberthal 1979).

Altre alterazioni come l'ipovolemia (emorragia, paracentesi, vomito), l'ipossia, l'ipoglicemia o le alterazioni dell'equilibrio acido-base possono indurre un coma metabolico in un paziente con cirrosi epatica.

Esistono poi fattori che potenziano la sedazione a livello del SNC come l'uso di farmaci (tranquillanti, analgesici) o l'accumulo nel plasma di benzodiazepine (BZD) endogene. I pazienti affetti da cirrosi epatica sono particolarmente sensibili alla somministrazione di BZD e ciò non è dovuto soltanto ad un difetto della clearance epatica di questi prodotti, ma anche ad un'ipersensibilità del cervello a tali sostanze (Branch et al. 1976) in conseguenza ad un ipertono del sistema recettoriale GABA-A. Analogamente vi è una ipersensibilità alla morfina (Laidlaw et al. 1961).

Anche un sovraccarico delle così dette BZD endogene di provenienza alimentare, che talvolta si accumulano nel sangue dei pazienti con cirrosi epatica per una insufficiente clearance epatica (Avallone et al. 1998), può precipitare episodi d'encefalopatia epatica. Le variazioni di sensibilità individuale possono essere ricercate nel diverso assetto genomico dei singoli individui (Gasbarrini et al. 2003).

Da considerare per la diagnosi vi è la TAC cerebrale: può essere indicata in singoli episodi di encefalopatia, qualora si ritenga di dover escludere l'emorragia cerebrale o altre patologie focali. Nei quadri persistenti, la TAC cerebrale può essere inoltre utile per escludere altre cause di deterioramento cognitivo. Per quanto riguarda la RMN cerebrale, numerosi studi hanno dimostrato un incremento simmetrico del segnale del globo pallido nelle immagini T1 pesate in pazienti con cirrosi epatica senza segni evidenti di encefalopatia (Brunberg et al. 1991; Geissler et al. 1997).

Simili rilievi sono stati riscontrati a livello della sostanza nigra e più raramente a livello del cervelletto (Hanner et al. 1988). Le aree che alla RMN appaiono iperintense possono apparire iperdense alla TAC cerebrale (Brunberg et al. 1991). Tali alterazioni, legate ad un accumulo regionale di manganese (Hauser et al. 1996), regrediscono dopo circa un anno dal trapianto di fegato (Weissenborn et al. 1995) e sembrano correlare

con la severità della malattia epatica. Il loro rapporto con il grado di encefalopatia epatica è controverso (Thuluvath et al. 1995; Krieger et al. 1996; Cordoba et al. 2001). Il rilievo di tali quadri non è, pertanto, di per sé indicativo di encefalopatia epatica. L'utilità della RMN cerebrale nella diagnosi di encefalopatia epatica è più legata alla possibilità di escludere altre cause acute o croniche di alterazione neuropsichica. L'EEG è un indicatore sensibile della presenza e dell'entità dell'encefalopatia, ma le alterazioni dell'EEG nell'encefalopatia epatica non sono specifiche, anche se talora suggestive (onde trifasiche) (Bickford-Butt 1955). È utile, inoltre, per escludere altre cause di alterazioni dello stato di coscienza.

Talora la diagnosi clinica è, di per sé, così evidente che i rilievi bioumorali possono essere omessi o ridotti al minimo (ionemia, glicemia, emocromo, ammoniemia), come nel caso di un episodio di encefalopatia epatica successivo a sanguinamento gastrointestinale o a stipsi in soggetto con derivazione porto-sistemica.

L'ascite è una frequente complicanza della cirrosi epatica. L'ascite del cirrotico è determinata dalla ipertensione portale, in particolare dall'aumento della pressione idrostatica nel letto sinusoidale epatico, ed è pertanto assimilabile ad un versamento trasudatizio (Runyon et al. 1992).

Un attento esame clinico permette la diagnosi di versamento libero addominale quando la quantità di ascite supera i 1500 cc (Runyon et al. 1992; Parè et al. 1983). Nel caso di versamento di modesta entità, e quando il risultato dell'esame clinico risulti incerto, il mezzo diagnostico migliore è l'indagine ecografica. (Hoefs et al. 1990; Castellote et al. 2003). L'ecografia identifica anche minime quantità di liquido libero in peritoneo (100 ml), che si dispongono nelle regioni declivi (scavo pelvico in stazione eretta o zona periepatica e perisplenica in stazione supina).

Inoltre, l'ecografia dà importanti informazioni sugli organi ipocondriaci (morfologia, struttura, dimensioni), sull'albero portale e sulle vie biliari, molto utili nella diagnosi eziologica. In caso di ascite è possibile eseguire in alcuni casi una paracentesi (esplorativa o evacuativa) che ci permette di classificare la natura del versamento sulla base del gradiente sieroscitico della albumina (SAAG), riconoscere i

versamenti infetti sulla base della conta dei leucociti neutrofilo e dell'esame colturale (Evans et al. 2003), e diagnosticare i versamenti di natura maligna sulla base della citologia. La gravità dell'ascite può essere espressa in termini semplicemente quantitativi (ascite lieve, moderata o tesa o di primo, secondo e terzo grado), che tuttavia hanno scarso significato in termini prognostici in quanto spesso non correlati alla risposta alla terapia. Al contrario, una classificazione più utile è quella secondo cui la gravità dell'ascite è direttamente proporzionale alle dosi di diuretico da impiegare e alla tolleranza del paziente per i farmaci. L'ascite si può definire come responsiva o refrattaria (Akriviadis et al. 1990). Naturalmente, tra i pazienti con ascite responsiva, si possono distinguere casi di differente gravità a seconda delle dosi minime efficaci di diuretico e soprattutto della necessità di associare al diuretico antialdosteronico dosi più o meno elevate di un diuretico dell'ansa. Bisogna ricordare che, in circa il 5% dei casi, l'ascite è aggravata dalla presenza consensuale di un versamento pleurico o idrotorace (Llaneza et al. 1985). In tali casi si deve stabilire se il versamento toracico sia conseguente al passaggio diretto del liquido ascitico attraverso il diaframma (ciò è altamente probabile quando le caratteristiche fisico-chimiche del liquido pleurico sono sovrapponibili a quelle dell'ascite).

Per ascite refrattaria si intende quella situazione nella quale il versamento peritoneale non risponde alla restrizione dell'introito di cloruro di sodio (5 grammi/24 ore, equivalenti a 90 mEq di sodio) ed alla somministrazione di dosi massimali di diuretici (spironolattone fino a 400 mg/die e furosemide fino a 160 mg/die). Nella storia naturale del paziente con cirrosi e ascite, l'entità della ritenzione renale di sodio aumenta con il progredire della malattia. Questo evento è strettamente legato alle alterazioni dell'emodinamica sistemica, portale e renale ed alla progressiva attivazione dei principali fattori neuroendocrini (sistema RAA e sistema nervoso simpatico) che le accompagna (Moore 2003). La perfusione renale ed il filtrato glomerulare, inizialmente mantenuti o poco ridotti, progressivamente diminuiscono e la ritenzione di sodio, inizialmente legata ad un riassorbimento di sodio localizzato prevalentemente a livello

del tubulo distale, si accentua a causa sia della riduzione del carico di sodio filtrato, sia di un intenso riassorbimento di sodio a livello del tubulo prossimale.

In queste condizioni la quantità di sodio che può raggiungere l'ansa di Henle e il tubulo distale, sedi ove si realizza l'azione, rispettivamente, dei diuretici d'ansa e antialdosteronici, è scarsa (Arroyo et al. 2002). Pertanto, la refrattarietà alla terapia rappresenta una conseguenza delle alterazioni del circolo portale, sistemico e renale che si realizzano nella storia naturale della cirrosi.

La peritonite batterica spontanea (PBS) è un'infezione del liquido ascitico sostenuta dalla localizzazione di batteri in assenza di contaminazione per contiguità (p. es. perforazione intestinale, ascessi, diverticolite, colecistite batterica, etc.) o di altri processi batterici principali (p. es. broncopolmonite, endocardite, etc.). Sul piano fisiopatologico si ritiene che le cause della PBS siano la traslocazione batterica di germi intestinali (in genere gram negativi) attraverso la mucosa enterica, i linfonodi mesenterici, il torrente ematico ed i sinusoidi epatici, favorita dalla ipertensione portale (Garcia-Tsao et al. 1993; Runyon et al. 1994) e la compromissione del sistema reticolo-endoteliale e la carenza di difese antibatteriche proprio del liquido ascitico (Rimola et al. 1984; Runyon et al. 1988). La diagnosi di PBS si basa sulla leucometria e sull'esame colturale del liquido ascitico, ed è diagnostica quando la conta dei leucociti neutrofilici è $>250/\text{mmc}$, mentre l'esame colturale permette di isolare il germe responsabile. Varianti della classica PBS sono: la batteriascite (BA) in cui l'esame colturale è positivo nonostante una leucometria $<250/\text{mmc}$ (Runyon et al. 1990); la neutrascite (NA) in cui la leucometria è $>250/\text{mmc}$ nonostante l'esame colturale sia negativo (Runyon et al. 1984). La PBS e la neutrascite richiedono una terapia antibiotica immediata, mentre la batteriascite va ricontrollata con una seconda paracentesi a 48 ore. Se un prelievo di liquido ascitico effettuato dopo le prime 48 ore di terapia non mostra un calo significativo del numero di leucociti neutrofilici, è da sospettare una peritonite secondaria o la presenza di un agente batterico resistente.

I pazienti affetti da cirrosi epatica sviluppano frequentemente insufficienza renale (Moreau et al. 2003).

L'instabilità emodinamica propria dei pazienti con cirrosi avanzata fa sì che deplezioni della volemia anche moderate (emorragia, diarrea, vomito, etc.) inducano facilmente una classica iperazotemia pre-renale. Un analogo meccanismo fisiopatologico sta alla base dell'insufficienza renale indotta da trattamento diuretico incongruo. In caso di grave deplezione della volemia, tale da indurre prolungata ischemia renale, può instaurarsi una necrosi tubulare acuta. Può essere indotta anche dall'impiego di farmaci nefrotossici (aminoglicosidi). Farmaci in grado di peggiorare la perfusione renale, quali FANS ed ACE-inibitori, possono indurre insufficienza renale in pazienti con cirrosi avanzata e sindrome circolatoria iperdinamica (Arroyo et al. 1986; Bernardi et al. 1999).

Pazienti affetti da cirrosi correlata ad infezione virale B o C possono sviluppare glomerulopatie, in particolare una glomerulonefrite membranosa in caso di infezione da HBV ed una glomerulonefrite membrano-proliferativa in caso di infezione da HCV e crioglobulinemia mista di tipo 2. I pazienti affetti da cirrosi alcolica possono sviluppare una nefropatia da IgA. La sindrome epatorenale è una forma di insufficienza renale funzionale dovuta ad un'intensa vasocostrizione intrarenale. Sul piano fisiopatologico, la sindrome ha un'origine emodinamica ed è legata alla presenza di marcata ipovolemia efficace secondaria a vasodilatazione del circolo sistemico, specie nell'area splancnica.

Si distinguono due forme: tipo 1, rapidamente progressiva nell'arco di due settimane, e tipo 2, caratterizzata da ipercreatininemia relativamente stabile nel tempo. Quest'ultima rappresenta il substrato fisiopatologico di numerosi casi di ascite refrattaria.

Nuovi aspetti nel management clinico della cirrosi epatica

Oltre alla gestione delle complicanze epatologiche, ultimamente, l'attenzione si sta spostando sulla gestione di quelle complicanze, definite minori o secondarie, che determinano in modo sostanziale l'aderenza al percorso terapeutico, l'applicabilità e la risposta alle terapie.

Sempre più numerosi studi confermano che la malnutrizione è associata in modo indipendente con la mortalità nel cirrotico (Ruiz-Margain et al, 2015).

Nel 2013 Amodio et al, (vedi figura 1) definiscono che, poiché il metabolismo azoto gioca un ruolo importante nello sviluppo di encefalopatia epatica (HE) in pazienti con cirrosi, la modulazione di questo rapporto è fondamentale per la gestione, ma non è l'unico problema nutrizionale che deve essere affrontato. La valutazione dello stato nutrizionale in pazienti con cirrosi è problematico. In aggiunta, ci sono differenze significative legate al sesso, alla composizione corporea e alle caratteristiche di perdita di tessuto, che limitano l'utilità delle tecniche basate su misure di massa muscolare. Le tecniche che combinano variabili soggettive e oggettive possono fornire informazioni sufficientemente precise. L'apporto di energia e azoto richiesti in pazienti con HE è improbabile che sostanzialmente diversi da quelli raccomandati nei pazienti con cirrosi di per sé, cioè: 35-45 kcal/g kg di proteine 1.2-1.5g/ giorno. La riduzione di assunzione di proteine non è utile per l'encefalopatia epatica, ma la selezione di proteine deve essere presa in considerazione; la supplementazione orale con aminoacidi a catena ramificata ha un ruolo non solo per il suo effetto nutrizionale in cirrosi di per sé, ma anche per il suo effetto nel ridurre il rischio di recidiva di encefalopatia epatica. Piccoli pasti distribuiti uniformemente durante tutto il giorno e un spuntino a tarda notte di carboidrati complessi aiuterà a ridurre al minimo l'utilizzo di proteine. La compliance, però, rischia di essere un problema. Le diete ricche di verdure e proteine da latte possono essere utili e sono pertanto raccomandate, ma la tolleranza varia notevolmente in relazione alla natura del regime di base. Gli integratori di acidi a catena ramificata possono utili nella intolleranza occasionale del paziente a proteine alimentari (Matsuoka et al, 2014). Alterazioni del microbiota intestinale si sviluppano in parallelo con scompenso di cirrosi, e la modulazione di flora intestinale può essere efficace per il trattamento e la prevenzione encefalopatia epatica. Aumentare fibra alimentare è utile, mentre l'efficacia dei probiotici è ancora poco chiara. La supplementazione multivitaminica a breve termine dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti ricoverati con cirrosi scompensata. Infatti la carenza di micronutrienti, che è comune

in malattia epatica allo stadio terminale, ha effetti negativi sul cervello e può sia causare direttamente encefalopatia di per sé, o interagire con i meccanismi che portano alla encefalopatia epatica (Amodio et al., 2014).

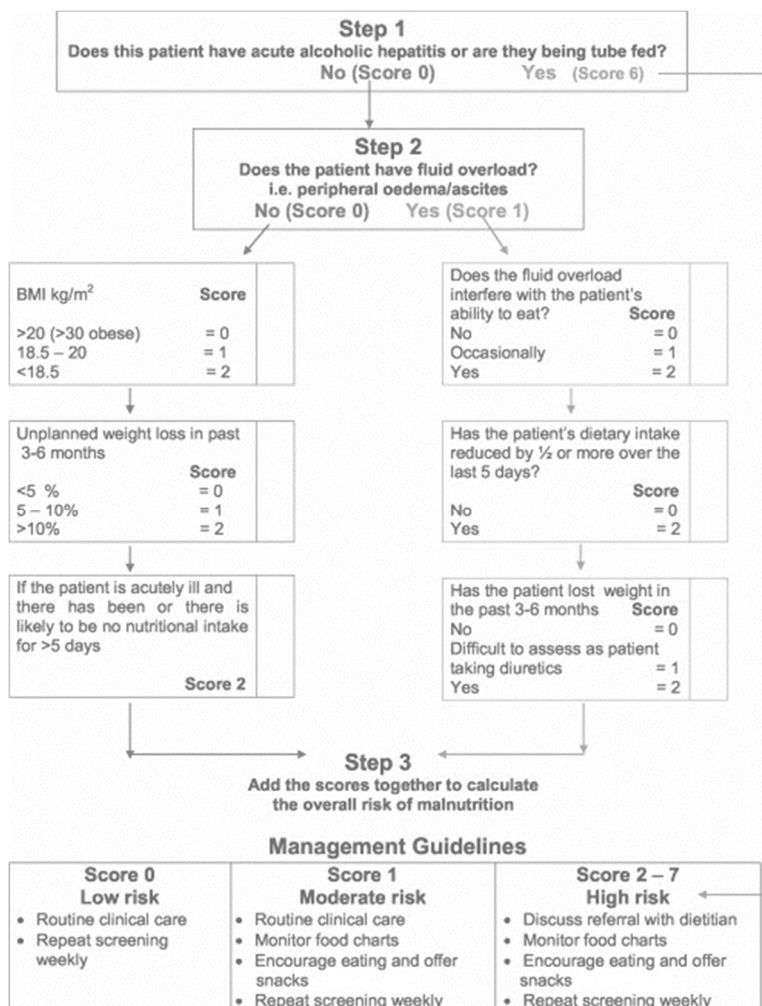


Figura 1: Schema RFFH-NPT per la determinazione del rischio nutrizionale in pazienti con rischio nutrizionale. Linee guida di gestione sono forniti sulla base del rischio nutrizionale valutato. Amodio et al. Hepatology, 2013.

Una parte considerevole di pazienti con insonnia e cirrosi mostra abitudini di sonno ritardate e eccessiva sonnolenza diurna. Questi sono stati variamente attribuiti a encefalopatia epatica compromessa e il metabolismo di melatonina epatica, ma la comprensione della loro fisiopatologia resta limitata e il loro trattamento problematico. La regolazione del sonno circadiano è stato studiato in profondità nei pazienti con cirrosi, che mostrano ritardi nel ritmo della melatonina di 24 ore, molto probabilmente

in relazione alla ridotta sensibilità agli stimoli luminosi. Tuttavia, mentre le anomalie della melatonina sono associati con le abitudini del sonno in ritardo, non sembrano offrire una spiegazione completa per l'insonnia esibita da questi pazienti. È stato recentemente ipotizzato che i pazienti con cirrosi ed encefalopatia epatica potrebbero non essere in grado, a causa di eccessiva sonnolenza diurna, di accumulare la necessità/capacità di produrre sonno ristoratore (Montagnese S et al, 2014).

Sono state descritte alterazioni del profilo plasmatico della melatonina in pazienti con cirrosi e generalmente attribuita ad un alterato metabolismo epatico della melatonina.

È stato riscontrata un'interruzione circadiana centrale nei pazienti rispetto ai controlli sani: le concentrazioni plasmatiche del picco melatonina / cortisolo erano in ritardo e la risposta plasmatica melatonina plasma alla luce è stata ridotta. Tuttavia, la clearance plasmatica circadiana della melatonina non differiva significativamente tra i pazienti e volontari sani. I pazienti hanno mostrato un grado di disallineamento tra il sonno e tempi circadiani (Montagnese et al., 2010)

In un recente studio di Bano et al, 2014, il 33% dei pazienti ricoverato in un reparto di medicina ha riportato una o più notti insonni. L'illuminazione era generalmente bassa, e serrande per metà abbassate per la maggior parte delle 24 h. È stata rilevata un'associazione tra la qualità del sonno e la posizione letto/esposizione alla luce, che necessita di ulteriori approfondimenti.

Sembrerebbe utile sostanzialmente introdurre nei cirrotici le corrette norme dell'igiene del sonno, potenziando il coinvolgimento nelle attività diurne.

Spesso la patologia epatica evolutiva non viene associata alla sintomatologia dolorosa, componente fondamentale della qualità di vita e determinante dello stato d'umore e del sonno.

I pazienti cirrotici lamentano frequentemente crampi muscolari, rientranti un quella gamma di disturbi inficianti il sonno, la mobilizzazione e l'umore. Sembra che ci siano una serie di promettenti trattamenti per crampi muscolari in cirrosi (zinco, 1- α -idrossi vitamina D, vitamina E, aminoacidi a catena ramificata, taurina, L-carnitina,

eperisone cloridrato, albumina per via endovenosa e chinidina). Tuttavia, rimane la necessità di ulteriori, randomizzati, studi clinici in doppio cieco controllati per supportare l'uso di routine di questi interventi (Vidot et al, 2014).

Un'associazione tra fibromialgia e virus dell'epatite C (HCV) è stato descritto in precedenza. Tuttavia, il rapporto tra steatoepatite non alcolica (NASH) e sintomi della fibromialgia non è stata valutata, anche se condividono diversi fattori di rischio.

I pazienti con cirrosi associata a HCV, NASH, o alcol sono stati reclutati da una clinica ambulatoriale epatologia. È stato somministrato l'Hospital Anxiety and Depression Score, Pittsburgh Sleep Quality Index, e la modifica 2010 dell'American College of Rheumatology criteri diagnostici per la fibromialgia. I markers infiammatori sierici sono stati misurati con saggi Luminex standard. Di 193 partecipanti, 53 (27%) ha incontrato i criteri per la fibromialgia. I sintomi della fibromialgia sono risultati significativamente associati con eziologia della malattia epatica (HCV: 35%, NASH: 30%, malattie epatiche alcol-correlati: 12%, $p < 0.01$). Utilizzando la regressione logistica, disturbi dell'umore (OR 1.14, 95% CI 1.06, 1.22), disturbi del sonno (OR 1.32, 95% CI 1.16, 1.52), e eziologia delle malattie del fegato (NASH contro HCV non diverso, alcool contro HCV OR 0,19, 95% CI 0.05, 0.63), sono stati associati con i sintomi della fibromialgia (Rogal et al, 2014).

In un recente studio (Rogal et al, 2014) in un campione di pazienti cirrotici con MELD 12 ± 5 , il dolore è stato riportato dal 79%, la disabilità dolore-correlata è stata segnalata nel 75%, e la depressione e/o ansia è stata riportata dal 47%. I campioni di siero da 58% per cento dei pazienti avevano aumentato i livelli di proteina C-reattiva. Gli oppiacei sono stati prescritti per il 30% dei pazienti con dolore. All'analisi multivariata, i fattori significativamente associati a dolore inclusi più giovane età, livelli sierici di interleuchina 6, Hospital Anxiety and Depression Scale punteggio, e eziologia (infezione da virus dell'epatite C vs alcool: OR, 3.70; 95% CI, 1,27-11,11). I punteggi di disabilità erano correlati in modo significativo ai sintomi psichiatrici, prescrizione consumo di oppiacei, punteggio MELD, il livello di proteina C-reattiva, e gravità del dolore. Il dolore e la disabilità sono comuni tra i pazienti con cirrosi, e sono associati

con l'infiammazione, sintomi psichiatrici, e l'uso di oppiacei, potenzialmente modificabili. Anche se gli oppioidi sono usati comunemente per trattare il dolore, sintomi psichiatrici e l'infiammazione potrebbe essere anche obiettivi di trattamento di questa popolazione, troppo spesso sottostimati e talvolta confusi con sintomatologia imputabile a encefalopatia epatica.

Il prurito da colestasi tende ad essere generalizzato. Il paziente è spinto a graffiare la cute, a volte violentemente, con conseguenti escoriazioni, sede di possibili piodermiti, e nodularis prurigo. Questo tipo di prurito può portare alla privazione del sonno e, in alcuni pazienti, a ideazioni suicidarie. Il prurito intrattabile da malattie del fegato è una indicazione per il trapianto di fegato, anche in assenza di insufficienza epatica. Di conseguenza, prurito è una complicanza della malattia del fegato che richiede una gestione specifica e intensa ricerca nel tentativo di progettare farmaci antiprurito efficaci (Bergasa, 2014).

Malattie croniche: morbilità e mortalità

Le malattie non trasmissibili (MNT), o malattie croniche, principalmente le malattie cardiovascolari, i tumori, le malattie respiratorie croniche e il diabete, sono responsabili del 63% di tutti i decessi in tutto il mondo (36 milioni su 57 milioni di decessi a livello mondiale). L'80% dei decessi MNT si verificano in paesi a basso e medio reddito. Più di 9 milioni di tutti i decessi attribuiti a malattie non trasmissibili si verifica prima dei 60 anni tutto il mondo. Le malattie non trasmissibili colpiscono le donne e gli uomini quasi allo stesso modo. Le malattie non trasmissibili sono prevenibili con interventi efficaci che affrontano principalmente i fattori di rischio: il consumo di tabacco, l'alimentazione scorretta, l'inattività fisica e il consumo nocivo di alcol. Le malattie non trasmissibili costringono molte persone in povertà a causa delle spese ingenti per il trattamento. Essi hanno anche un grande impatto sulla riduzione della produttività. 1,5 miliardi di adulti, dai 20 anni in su, erano in sovrappeso nel 2008. Quasi 43 milioni di bambini sotto i 5 anni erano in sovrappeso nel 2010.

L'uso del tabacco uccide quasi 6 milioni di persone all'anno. Entro il 2020, questo numero salirà a 7,5 milioni, pari al 10% di tutte le morti.

Eliminare i principali rischi potrebbe prevenire la maggior parte delle malattie non trasmissibili.

Se i principali fattori di rischio per le malattie non trasmissibili venissero eliminati, circa tre quarti di malattie cardiache, ictus e diabete di tipo 2 sarebbero evitati; il 40% del cancro sarebbe impedito.

Impatto sanitario delle malattie epatiche

Importanza e diffusione dei fattori di rischio per cirrosi

Le epatopatie croniche, in particolare la cirrosi epatica, rientrano tra le patologie ad elevata mortalità e morbilità.

Problematiche correlate all'alcol

Per quanto riguarda l'eziologia alcolica della cirrosi, un'elaborazione dell'Indagine Multiscopo ISTAT 2002 *Stili di vita e condizioni di salute*, effettuata dall'Istituto Superiore di Sanità, stima in circa 36 milioni i consumatori di bevande alcoliche in Italia, 20.500.000 maschi e 15.500.000 femmine; di questi il 14,2% (7.136.000 circa) dichiara consumi alcolici eccedenti i limiti massimi indicati dalle *Linee guida per una sana alimentazione* in maniera prevalente tra le consumatrici (19,1%) rispetto ai maschi (9,2%). Le classi di età considerate (dai 14 anni in su) consentono di evidenziare la massima prevalenza e numerosità dei consumatori non moderati nella fascia di età 45-64 e 65-74 per entrambi i sessi. Mentre negli adulti si è registrato un calo progressivo dei consumi pro capite, nella fasce più giovanili (14-17 anni e 18-24 anni) si registrano incrementi nel numero di consumatori e consumatrici di bevande alcoliche fuori pasto come di seguito indicato:

Incremento 1998-2000 per 14-17enni: M = +20,5% F = +18%;

Incrementi 1998-2000 per 18-24enni: M = +4,6% F = +27,6%.

Dalle statistiche ufficiali (Ministero della Salute) relative ai ricoveri totalmente alcol-correlati, ogni anno circa 170 dimissioni/100.000 abitanti sono totalmente attribuibili all'alcol con un totale di 108.294 ricoveri totali (84.963 maschi, 23.331 femmine). La distribuzione regionale di tali ricoveri svela una distribuzione sbilanciata con livelli massimi rilevati nel nord-est e minimi nelle regioni meridionali. L'alcol-dipendenza è la principale causa di dimissione ospedaliera insieme alla cirrosi epatica alcolica con il 31,4% ed il 30% dei 108.294 ricoveri tra quelli totalmente attribuibili all'alcol. Il numero di alcol-dipendenti in carico ai servizi alcologici ha raggiunto una numerosità pari a 53.914 nel 2004 rispetto ai 21.509 del 1996 con un incremento medio in soli 8 anni pari al 150%; è pertanto stimabile che in media, ogni anno, 4.000 nuovi alcol-dipendenti necessitano di una presa in carico da parte di uno dei 441 servizi o gruppi di lavoro (erano 280 nel 1996) dedicati alla terapia e al recupero dell'alcol-dipendenza. Le strategie e gli obiettivi di salute adottati dalla fine degli anni '90 (in Italia ed in tutta Europa) hanno subito, negli ultimi anni, un rafforzamento a seguito delle evidenze scientifiche epidemiologiche e delle indicazioni emergenti a livello nazionale ed internazionale. Riguardo alle statistiche ufficiali (Ministero della Salute) inerenti all'impatto sanitario delle patologie alcol correlate nel periodo 2001-2002, si è registrato un incremento nei tassi di ospedalizzazione totalmente alcol-attribuibili (177,1/100.000 abitanti rispetto al 172,2/100.000 del 2001) con un riscontro di dimissioni ospedaliere per patologie totalmente attribuibili all'alcol anche per la classe di età 0-14 anni, in tutte le regioni italiane, con una media di 3,9 dimissioni per 100.000 abitanti per i giovanissimi al di sotto dei 14 anni di età e di 1,8 per 100.000 abitanti per le giovanissime. Dati più recenti attestano intorno al 167/100.000 abitanti il tasso di ospedalizzazione per cause totalmente attribuibili all'alcol. Riguardo alla mortalità alcol-correlata e alla valutazione dell'effetto della diminuzione del consumo medio pro-capite sulle cause specifiche di morte, le variazioni dimostrano un trend decrescente a partire dagli anni '80 costante e progressivo per le patologie croniche (cirrosi epatica, cancro dell'esofago e cardiopatia ischemica), trend meno evidente per le patologie acute (incidenti stradali e domestici, intossicazione etilica, cadute

accidentali) che sembrano essere poco influenzate dalla riduzione complessiva dei consumi (ISTAT 2002; Caputo-Lorenzini et al. 2005; Scafato-Massari et al, 2004; Scafato-Patussi et al. 2004).

L'Unione Europea è la regione con il maggior numero di consumatori di bevande alcoliche e con il più alto tasso di consumo al mondo. In Europa il consumo rischioso e dannoso di alcol è il secondo fattore di rischio di mortalità prematura e disabilità e di numerose patologie tra cui i disordini neuropsichiatrici, le malattie cardiovascolari, la cirrosi epatica ed il cancro. È stato stimato che ogni adulto beva in media 11 litri di alcol puro all'anno, un livello di oltre due volte e mezzo superiore alla media mondiale. Nell'Europa dei 25, circa 53 milioni di adulti (14%) non consumano alcolici; circa 58 milioni (16%) sono invece classificati come forti bevitori (un consumo superiore a 20 g di alcol al giorno per le donne, e superiore a 40 g per gli uomini) di cui circa 23 milioni (6%) risultano alcolodipendenti (Rehm J, 2004). Nell'Unione Europea, il consumo di alcol è il terzo fattore di rischio di malattia e morte prematura, dopo il tabacco e l'ipertensione ed è causa di circa 60 malattie e condizioni patologiche, incluso il cancro. Ogni anno 195.000 individui muoiono in Europa a causa dell'alcol (il 12% dei casi di mortalità prematura nei maschi e il 2% nelle femmine) ed è causa di costi tangibili pari a 125 miliardi di euro l'anno (l'1,3% del PIL europeo) a cui sono da aggiungere circa 270 miliardi di euro relativi ai costi intangibili (2). Il consumo rischioso e dannoso di bevande alcoliche come è noto contribuisce in maniera significativa ai problemi di salute, agli incidenti e ai decessi stradali e a numerose conseguenze sociali in ambito familiare, scolastico e lavorativo e ai fenomeni della criminalità, della violenza e dell'emarginazione sociale. Il danno causato dall'alcol non interessa solo chi beve ma si ripercuote anche sugli altri, sulla famiglia, sulla collettività. I problemi causati a terzi da parte dei bevitori spaziano dal semplice disturbo della quiete pubblica, i rumori molesti notturni, fino a conseguenze più serie come i maltrattamenti coniugali, l'abuso sui minori, la criminalità e la violenza. È stato stimato che l'omicidio su 4 è alcol-correlato. Attualmente si stima che in Europa 5-9 milioni di bambini vivano in famiglie con problemi di alcol (Anderson P, 2006). Nell'ambito

delle attività del progetto europeo AMPHORA - Alcohol Measures for Public Health research Alliance, Commissione Europea, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), attraverso l'Osservatorio Nazionale Alcol del CNESPS, Centro Oms per la Ricerca sull'alcol, in collaborazione con la Società Nazionale di Aggiornamento per il Medico di Medicina Generale (SNAMID) ha svolto un'indagine conoscitiva nazionale sulle conoscenze, le attitudini e le percezioni dei medici di medicina generale (MMG) sull'uso degli strumenti di Identificazione Precoce e delle pratiche di Intervento Breve (IPIB) del consumo rischioso e dannoso di alcol e dell'alcoldipendenza. Obiettivo principale l'identificazione delle principali barriere e dei fattori favorenti l'implementazione dell'IPIB nell'assistenza sanitaria primaria al fine di fornire originali evidenze volte a migliorare la programmazione degli interventi in sanità pubblica per la riduzione del danno alcol-correlato. Oltre il 50% dei MMG che hanno partecipato alla survey europea ha lamentato di non aver ricevuto una formazione universitaria o post-universitaria sufficiente e specifica e/o un'adeguata offerta di formazione attraverso educazione medica continua (ECM) o supervisione clinica sull'alcol e sulle Patologie e/o Problematiche Alcol-Correlate (PPAC). Il 28% ha quantificato la formazione individuale in periodi variabili "da 4 a 10 ore", il 26% in "meno di 4 ore", il 24% ha dichiarato di non aver ricevuto "nessuna" formazione. Solo il 7% dichiara di aver avuto una formazione specifica superiore alle 40 ore in tutta la vita professionale. Questa indagine europea fa emergere evidente la necessità di garantire la formalizzazione dell'integrazione della formazione in alcologia nel percorso universitario e post-universitario, come previsto dalla Legge 125/2001, in tal senso sinora disattesa. Indispensabile, inoltre, attivare a livello territoriale corsi di formazione capaci di soddisfare la dinamica dell'evoluzione della domanda, attualmente in costante crescita, rispetto alle diverse priorità nella grande area dell'assistenza sanitaria primaria. L'Osservatorio Nazionale Alcol del CNESPS per competenze ed esperienze ventennali ha fornito per anni, grazie al finanziamento del Ministero della Salute e del Dipartimento per le Politiche Antidroga, corsi di formazione IPIB identificando la necessità di un adattamento del modello formativo in moduli "ad hoc" rispetto a diversi

contesti/ambiti quali alcol e lavoro, alcol e gravidanza, alcol e minori, alcol e anziani. (ISS-WHO 2013). Considerato l'impatto negativo sulla persona e sulla società del consumo rischioso e dannoso di alcol, nel 2006 è stata adottata la strategia dell'UE volta a sostenere gli Stati membri nel ridurre i danni alcol-correlati (COM, 2006). Il primo rapporto sull'implementazione della suddetta strategia indica che nel 2009 numerose iniziative sono state attivate e in particolare gran parte degli Stati Membri ha adottato nuove politiche sull'alcol quali l'innalzamento dell'età legale per la vendita e la somministrazione di alcol e l'abbassamento dei livelli di alcolemia consentita alla guida per i giovani e i neopatentati (First progress report on the implementation of the EU alcohol strategy. Directorate General for Health and Consumers, 2009).

Importanti studi epidemiologici condotti sia a livello nazionale che internazionale confermano che il rischio di morbilità, di mortalità e di conseguenze sociali nella popolazione aumenta in misura direttamente proporzionale all'aumentare della quantità ingerita senza alcun effetto soglia apparente. Il consumo a rischio di alcol (inteso come un livello di consumo o una modalità del bere che può essere causa di rischio per la salute a seguito del persistere di tali abitudini) è stimato in Europa pari al 15% dei consumatori e il binge drinking (consumo eccessivo episodico inteso come il consumo di almeno 6 unità di alcol in un'unica occasione) è giunto a caratterizzarsi, anche in Italia, come un fenomeno rapidamente diffuso a fasce sempre più ampie di popolazione e non più relegato alle fasce giovanili. All'interno di questo contesto, è importante, quindi, monitorare i modelli di consumo dei cittadini dell'Unione Europea, la consapevolezza e le conoscenze relative ai rischi per la salute e per le conseguenze commesse alle problematiche sociali, l'opinione della popolazione rispetto alle politiche per ridurre i danni alcol-correlati. Un'analisi sui dati dell'Indagine Multiscopo ISTAT pubblicata nell'anno 2010 è stata effettuata al fine di individuare le caratteristiche socio-demografiche che accomunano i consumatori di bevande alcoliche. La percentuale di consumatori di bevande alcoliche aumenta all'aumentare del titolo di studio posseduto per entrambi i sessi. Tra gli uomini le variazioni oscillano tra il 61,8% di chi non possiede alcun titolo di studio e l'88,0% di chi possiede un

titolo di studio superiore alla scuola media superiore. Tra le donne invece le percentuali oscillano dal 37,0% di chi non possiede un titolo di studio e il 72,9% di chi possiede una laurea di dottorato o un diploma universitario. L'88,2% dei consumatori di sesso maschile e il 67,9% di quelli di sesso femminile risultano occupati nel 2009 e le percentuali risultano superiori al dato medio nazionale. La percentuale più elevata di consumatori di bevande alcoliche di età superiore a 15 anni tra uomini si registra tra i lavoratori autonomi o dipendenti (89,2%; 88,0%) seguiti dai pensionati (82,6%) e chi risulta mantenuto dalla famiglia (68,3%). Tra le donne, come per gli uomini, la percentuale più elevata si registra tra chi possiede un lavoro autonomo o dipendente (68,0% e 67,7% rispettivamente) ma non si riscontrano differenze statisticamente significative tra le pensionate o coloro che risultano mantenute dalla famiglia. Come evidenziato nella rilevazione dell'anno 2008, lo stato di salute percepito dagli individui, influisce sulla propensione delle persone a consumare bevande alcoliche. Lo stato civile degli intervistati risulta essere un'ulteriore discriminante del consumo di bevande alcoliche in particolare in relazione alle differenze di genere. La percentuale più bassa dei consumatori di sesso maschile si registra tra i celibi (71,8%) e tra i vedovi (74,9%) mentre la più alta tra i coniugati (87,2%) seguiti dai separati o divorziati (83,9%); tra le donne invece, la percentuale più elevata si registra tra le separate o divorziate (65,4%) seguite dalle coniugate (59,7%), dalle nubili (54,3%) e infine, contrariamente a quanti si è soliti ritenere, dalle vedove (48,5%).

La correlazione tra corporatura degli intervistati, valutata attraverso l'indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI), e consumo di bevande alcoliche evidenzia una maggiore percentuale di consumatori di sesso maschile tra chi risulta in sovrappeso o obeso (85,9%) rispetto ai normopeso (84,4%) e un andamento opposto tra le donne dove la percentuale di consumatrici normopeso (61,6%) risulta maggiore di quella delle donne in sovrappeso o obese (55,7%).

La percentuale di consumatori risulta infine correlata con la zona territoriale di residenza e il sesso degli intervistati. Tra gli uomini non si registrano differenze statisticamente significative tra i consumatori del nord e centro Italia (81,5%-83,0%)

mentre le percentuali diminuiscono tra i residenti delle Regioni meridionali (79,8%) con un minimo registrato nelle isole (75,9%). Tra le donne le percentuali più elevate di consumatrici si registrano nell'Italia nord-orientale (64,6%) seguite da quelle relative alle Regioni dell'Italia nord-occidentale (58,9%) e centrale (59,8%); valori minimi si registrano come per gli uomini nelle isole (47,1%) e nelle Regioni dell'Italia meridionale (50,7%). Nel Veneto gli indicatori di rischio considerati risultano tutti al di sopra dei valori medi nazionali per entrambi i sessi ad eccezione di quello relativo alle donne che praticano il binge drinking (4,3%) che risulta nella media delle altre Regioni. La percentuale di consumatori di almeno una bevanda alcolica tra gli uomini (82,8%) risulta in media con il dato nazionale (Scafato et al, CSDA 2011).

Problematiche correlate all'obesità

La Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) è caratterizzata dalla presenza a livello epatico di steatosi in soggetti in cui sia stato escluso un significativo consumo di alcolici (Petta S., 2009). In tale contesto è possibile distinguere una condizione di semplice steatosi epatica, laddove l'unica alterazione istologica è la presenza di gocce lipidiche negli epatociti, da uno stato di steatoepatite non alcolica (NASH), caratterizzata dalla presenza di danno ed infiammazione epatocellulare con o senza fibrosi epatica (Petta S., 2009). La NAFLD è considerata la manifestazione epatica dell'insulino-resistenza (IR), e pertanto è frequentemente associate con altre espressioni cliniche di IR quali la sindrome metabolica, l'obesità, il diabete tipo 2, la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa (Marchesini G., 2003). La prevalenza della NAFLD è di circa il 30% nella popolazione generale (Bedogni G. 2005) e, in considerazione del rapido incremento dei fattori di rischio per sindrome metabolica, la NAFLD rappresenta oggi la causa più comune di malattia di fegato nei paesi occidentali.

La rilevanza clinica della NAFLD dal punto di vista epatologico deriva dal fatto che una quota pari al 20-30% di pazienti sviluppa NASH, e che quest'ultima può evolvere verso un quadro di cirrosi epatica in circa il 15% dei casi (Ekstedt M, 2006; Fassio E, 2004; Adams LA, 2005).

Inoltre la NAFLD, ed in modo particolare la NASH, rappresentano un fattore di rischio cardiovascolare indipendente dagli altri ben noti fattori che contribuiscono all'insorgenza di eventi cardiaci e vascolari (Targher G, 2008). Allo stato attuale l'obesità, l'IR, lo stress ossidativo, l'azione delle citochine proinfiammatorie, etc., sono stati identificati come i maggiori responsabili della patogenesi della NAFLD, rappresentando quindi potenziali target terapeutici su cui intervenire (Petta S., 2009). Tutti tali fattori infatti, sebbene con meccanismi complessi e non completamente noti, attivano in ultima analisi vie di trasduzione abili a promuovere ed amplificare l'IR, l'infiammazione, il danno cellulare, l'apoptosi, la fibrogenesi, favorendo quindi la progressione della malattia di fegato (Petta S., 2009). Pur non essendoci studi epidemiologici italiani al riguardo, è noto comunque che la sindrome metabolica è molto diffusa nel mondo occidentale e un lavoro americano (Ford et al. 2002), analizzando un campione di 8.814 soggetti dai 20 anni in su, appartenenti alla terza indagine nazionale sulla salute e la nutrizione (NHANES III), riporta una prevalenza del 23,7%, con un range che va dal 6,7% nei soggetti dai 20 ai 29 anni fino al 43,5% nei soggetti dai 60 ai 69 anni, senza differenze di sesso nei soggetti bianchi americani; mentre nei soggetti di origine africana o messicana è più alta nelle donne rispetto agli uomini. Dalla stessa casistica NHANES III appartenente alla popolazione generale americana, ancora più recentemente, De Ferraanti e collaboratori (De Ferraanti et al. 2004) hanno analizzato la prevalenza della sindrome metabolica negli adolescenti (1960 soggetti dai 12 ai 19 anni) dimostrando che il 10% era affetto da sindrome metabolica, che i 2/3 di loro aveva almeno un sintomo correlabile alla sindrome metabolica e che l'incidenza ogni 10 anni della sindrome metabolica era tra l'8 ed il 12% negli adolescenti non obesi e tra il 34 e il 41% negli adolescenti obesi. In Italia il gruppo di Ferrannini (Ferrannini et al. 1991), su una casistica selezionata, suggeriva che addirittura il 70% degli adulti avrebbe almeno un sintomo caratteristico della sindrome metabolica. Il gruppo di Marchesini e collaboratori, assieme ad un gruppo di Medici di Medicina Generale (MMG), sulla base di uno studio aperto su casistica inviata direttamente dai MMG, applicando la definizione universalmente accettata

dell'Oms di sindrome metabolica, ha stimato che il 78% dei soggetti con diabete di tipo 2, reclutati dai MMG dell'Asl di Bologna nell'ambito del Progetto Diabete, aveva una sindrome metabolica (Marchesini et al. 2004). A tutt'oggi non esistono studi sulla storia naturale e l'incidenza della sindrome metabolica, che comunque avrebbe moltissime variazioni a seconda della popolazione esaminata. Sia nei soggetti obesi che in quelli con sindrome metabolica o alcolisti, è quasi sempre presente la steatosi epatica, come è stato chiaramente dimostrato dallo studio Dionysos 1 e 2 svolto sulla popolazione generale (Bedogni et al. 2005; Bellentani et al. 1999; Bellentani et al. 2000). Nello studio Dionysos è stato dimostrato come la prevalenza della steatosi epatica, diagnosticata con ecografia nella popolazione generale in soggetti con alterazione degli enzimi epatici, era del 60-62% nel 1992, e del 49-50% nel 2002, grazie alla riduzione dei consumi alcolici nella coorte studiata.

L'indice di massa corporea IMC (body mass index BMI) è l'indice per definire le condizioni di sovrappeso-obesità più ampiamente utilizzato, anche se dà un'informazione incompleta (ad es. non dà informazioni sulla distribuzione del grasso nell'organismo e non distingue tra massa grassa e massa magra); l'IMC è il valore numerico che si ottiene dividendo il peso (espresso in Kg) per il quadrato dell'altezza (espressa in metri). Le definizioni dell'Organizzazione mondiale della sanità (Oms) sono: sovrappeso = IMC da uguale o superiore a 25 fino a 29,99; obesità = IMC uguale o superiore a 30. L'obesità è una condizione caratterizzata da un eccessivo accumulo di grasso corporeo, condizione che determina gravi danni alla salute. È causata nella maggior parte dei casi da stili di vita scorretti: da una parte, un'alimentazione scorretta ipercalorica e dall'altra un ridotto dispendio energetico a causa di inattività fisica. L'obesità è quindi una condizione ampiamente prevenibile. L'obesità rappresenta uno dei principali problemi di salute pubblica a livello mondiale sia perché la sua prevalenza è in costante e preoccupante aumento non solo nei Paesi occidentali ma anche in quelli a basso-medio reddito sia perché è un importante fattore di rischio per varie malattie croniche, quali diabete mellito di tipo 2, malattie cardiovascolari e tumori. Si stima che il 44% dei casi di diabete tipo 2, il 23% dei casi di cardiopatia ischemica e fino al 41%

di alcuni tumori sono attribuibili all'obesità/sovrappeso. In totale, sovrappeso e obesità rappresentano il quinto più importante fattore di rischio per mortalità globale e i decessi attribuibili all'obesità sono almeno 2,8 milioni/anno nel mondo. Secondo i dati forniti dall'Oms, nel 2008, 1,4 miliardi di adulti (età maggiore di 20 anni) era in sovrappeso. Inoltre, a partire dal 1980 il numero di persone obese nel mondo appare raddoppiato e, ad oggi, 200 milioni di uomini e circa 300 milioni di donne risultano obesi. Obesità e sovrappeso, prima considerati problemi dei soli Paesi ricchi, sono ora in aumento anche nei Paesi a basso e medio reddito, specialmente negli insediamenti urbani, e sono ormai riconosciuti come veri e propri problemi di salute pubblica. L'eccesso ponderale è infatti un fattore di rischio per i decessi: il 65% della popolazione mondiale vive in Paesi in cui sovrappeso e obesità uccidono più che il sottopeso. In particolare, l'obesità infantile ha raggiunto livelli allarmanti: nel 2012, circa 40 milioni di bambini sotto i 5 anni di età erano in sovrappeso. La gravità di questi dati sta anche nel fatto che i bambini obesi rischiano di diventare adulti obesi. E l'obesità è un fattore di rischio per serie condizioni e patologie croniche come le malattie ischemiche del cuore, l'ictus, l'ipertensione arteriosa, il diabete tipo 2, le osteoartriti e alcuni tipi di cancro (corpo dell'utero, colon e mammella). Nella Regione Europea dell'Oms, nel 2008, oltre il 50% della popolazione adulta era in sovrappeso e circa il 23% delle donne e il 20% degli uomini erano obesi. Dalle ultime stime fornite dai Paesi Ue emerge che il sovrappeso e l'obesità affliggono, rispettivamente, il 30-70% e il 10-30% degli adulti. La pubblicazione "Country profiles on nutrition, physical activity and obesity in the 53 WHO European Region Member States (2013)" che comprende i dati di 53 Paesi compresa l'Italia (stime Oms 2008), mostra come la prevalenza di sovrappeso tra gli adulti di sesso maschile vari da un valore minimo del 31% in Tajikistan a un massimo del 72% della Repubblica Ceca mentre, tra le donne, dal 31% del Tajikistan al 64% della Turchia. In Italia, il sistema di monitoraggio 'OKkio alla SalutÈ del Centro nazionale di prevenzione e controllo delle malattie (Ccm) del Ministero della Salute (raccolta dati antropometrici e sugli stili di vita, dei bambini delle terza classe primaria 8-9 anni di età) ha riportato che il 22,9% dei bambini in questa fascia di età è in

sovrappeso e l'11,1% in condizioni di obesità (dati relativi all'anno 2010). Il progetto Hbsc-Italia (Health Behaviour in School-aged Children-Comportamenti collegati alla salute in ragazzi di età scolare), uno studio multicentrico internazionale a cui aderisce anche l'Italia, con l'obbiettivo di approfondire le conoscenze sulla salute dei ragazzi di 11, 13 e 15 anni, nel 2010 ha evidenziato che la frequenza dei ragazzi in sovrappeso e obesi è più elevata negli 11enni (29,3% nei maschi e 19,5% nelle femmine), che nei 15enni (25,6% nei maschi e 12,3% nelle femmine). Questo dato è particolarmente preoccupante, in quanto indica che il fenomeno obesità è in espansione e colpisce più frequentemente le generazioni più giovani. Secondo i dati raccolti nel 2010 dal sistema di sorveglianza Passi, in Italia il 32% degli adulti è sovrappeso, mentre l'11% è obeso. In totale, oltre quattro adulti su dieci (42%) sono cioè in eccesso ponderale in Italia. "Passi d'argento", il sistema sperimentale (avviato in 7 Regioni italiane) di sorveglianza della salute della popolazione anziana, infine indica che nella popolazione tra i 65 e i 75 anni di età sono in sovrappeso/obesi il 60% degli individui; tra i 75 e gli 84 anni le persone in sovrappeso/obesità sono il 53% e tra gli ultra 85enni il 42%.

Problematiche legate ai virus epatotropi

In merito all'eziologia virale, indagini sierologico-epidemiologiche condotte in Italia a partire dagli anni '70 hanno dimostrato che la maggior parte dei casi di epatite cronica diagnosticata era associata alla positività per HBV (Giusti et al. 1983; Giusti et al. 1991). Negli anni '80 si osservò un lieve decremento, dal 44% del 1980 al 34,2% del 1989, dei casi di epatite cronica HBV correlata, casi HDV positivi inclusi, mentre si registrava un discreto incremento del numero di casi Non-A Non-B, dal 43,6% al 52,8% (Giusti et al. 1993). Negli anni '90 peraltro, sono state riportate alte prevalenze di infezione cronica da HCV in soggetti con cirrosi epatica e carcinoma epatocellulare rispetto alla bassa prevalenza di HBsAg positività sempre nello stesso gruppo di soggetti (Giusti et al. 1994; Stroffolini et al. 1998; Stroffolini et al. 2005).

Nel mondo, sono circa 240 milioni i portatori cronici che hanno un'infezione da HBV. L'Oms stima inoltre che circa 780 mila persone muoiano ogni anno a causa delle

conseguenze dell'epatite B. Il vaccino rappresenta la più efficace misura preventiva. Il 90% circa dei bambini che contraggono l'infezione nel primo anno di vita cronicizzano, mentre più del 90% dei soggetti che contraggono l'infezione in età adulta guariscono entro sei mesi dall'insorgenza dei sintomi. La più alta incidenza di infezioni croniche viene segnalata nei Paesi dell'Africa Sub-Sahariana e nei Paesi dell'Est asiatico. Elevate incidenze sono state rilevate anche in Amazzonia e nella parte sud dell'Europa centro-orientale. Nel Medio Oriente e nel subcontinente indiano la percentuale di popolazione affetta da infezione cronica da epatite B è del 2-5%. Nei Paesi dell'Europa occidentale e del Nord America la percentuale di infezioni croniche è inferiore all'1%. Nel 2011 in Europa sono stati segnalati 17.276 casi di epatite B, con un'incidenza di 3,5 casi per 100.000 abitanti, di cui 2832 (16,4%) infezioni acute. Nel 2011, a seguito della revisione della definizione di caso e del rafforzamento del sistema di sorveglianza, 23 Paesi sono stati in grado di fornire dati sull'infezione acuta da virus Hbv: l'incidenza variava da <0,1 per 100.000 abitanti in Portogallo a 2,4 casi in Lettonia; l'incidenza complessiva (0,8 per 100.000) è stata notevolmente inferiore a quella dei casi cronici (8,1 per 100.000). Nel tempo, fino al 2009, le infezioni da virus HBV (come anche le epatiti C e Delta, sempre a trasmissione ematica) hanno mostrato una forte riduzione dell'incidenza. Negli ultimi anni, invece, SEIEVA ha registrato una stabilizzazione dei tassi intorno a 1 per 100.000 e, nel 2013, l'incidenza è stata di 0,9 per 100.000 (0,1 per la fascia d'età 0-14; 0,3 per la fascia 15-24; 1,1 per le fasce d'età ≥ 25 anni). I determinanti del trend in diminuzione osservato negli ultimi decenni sono stati diversi, tra questi vanno menzionati soprattutto: le migliorate condizioni igieniche e socio-economiche, la riduzione della dimensione dei nuclei familiari e quindi della circolazione intra-familiare dei virus, una maggiore conoscenza sulle vie di trasmissione e una migliore prevenzione con l'introduzione di misure quali lo screening del sangue, lo screening per HBsAg nelle donne gravide e la profilassi nei nati da madri HBsAg positive, l'adozione di precauzioni universali in ambito sanitario, la campagna educativa sull'infezione da Hiv le cui modalità di trasmissione sono comuni ai virus HBV e HCV. Con l'introduzione della vaccinazione – iniziata nel 1988 per persone

appartenenti a gruppi ad alto rischio di infezione da virus HBV e divenuta obbligatoria nel 1991 per tutti i nuovi nati e per i dodicenni – si è assistito a un ulteriore calo della prevalenza e dell'incidenza. La diminuzione di incidenza ha interessato in particolar modo il gruppo d'età 15-24 anni, (verosimilmente grazie alla vaccinazione nei dodicenni). Oggi i soggetti che sviluppano epatite B sono soprattutto maschi, la fascia d'età maggiormente interessata è quella 35-54 anni. Le più forti associazioni con le infezioni acute da virus HBV si riscontrano per esposizione percutanea in corso di trattamenti cosmetici, per la terapia odontoiatrica e per rapporti sessuali non protetti. In questi ultimi anni circa il 20% delle infezioni acute da HBV in Italia hanno riguardato gli immigrati, in particolare provenienti dall'Europa orientale e dall'Africa, aree queste ad alta endemia per HBV. Attualmente in Italia possiamo evidenziare un basso livello di endemia nella popolazione generale (<2% di positività per HBsAg) e l'assenza di differenze geografiche nella prevalenza di HBsAg. Si stima, inoltre, una bassa prevalenza di soggetti HBsAg positivi tra gli epatopatici cronici (Bellentani et al. 1994); bassa positività per HBeAg tra i soggetti HBsAg positivi; rara rimane la presenza di coinfezione Delta. La trasmissione sessuale è la principale fonte di contagio per il virus B.

Secondo l'Oms, circa 130-150 milioni sono portatori cronici di virus HCV e tra le 300 mila e le 500 mila persone muoiono ogni anno per malattie epatiche correlate a questo virus. Per l'epatite C non c'è al momento un vaccino che possa prevenire l'infezione. L'infezione da HCV è diffusa a livello mondiale. Le zone con i tassi maggiori di infezione si trovano nei Paesi dell'Asia Centro-Orientale e del Nord Africa. L'epatite C colpisce maggiormente alcuni gruppi a rischio, come le persone che fanno uso di droghe per via endovenosa. Nel 2011 in Europa sono stati riportati 30.373 casi di epatite C con un'incidenza di 7,9 casi per 100.000 abitanti. Nel 2011, 11 Paesi europei hanno riportato dati sulle infezioni acute da virus Hcv per un totale di 440 casi e un'incidenza di 0,6 casi per 100.000 abitanti. Anche l'epidemiologia dell'epatite C in Italia è cambiata negli ultimi decenni, con una progressiva diminuzione dell'incidenza dovuta agli stessi fattori che hanno contribuito al trend in diminuzione

dell'epatite B in epoca pre-vaccinale (migliorate condizioni igieniche e socio-economiche, riduzione della dimensione dei nuclei familiari e quindi della circolazione intra-familiare dei virus, maggiore conoscenza sulle vie di trasmissione anche grazie alla campagna educativa sull'infezione da Hiv e migliore prevenzione con l'introduzione di misure quali lo screening del sangue). Come avvenuto per l'infezione da Hbv, anche per l'epatite acuta C è stata registrata una stabilizzazione dei tassi tra 0,2 e 0,3 per 100.000, a partire dal 2009. Nel 2013 l'incidenza è 0,3 per 100.000 (0 per la fascia d'età 0-14; 0,3 per le fasce d'età 15-24 e ≥ 25 anni). Anche per l'epatite C la diminuzione di incidenza ha interessato in particolar modo il gruppo d'età 15-24 anni (verosimilmente grazie a modificazioni comportamentali da parte dei tossicodipendenti). Un dato emerso negli ultimi anni è l'aumento dell'età dei nuovi casi, tanto che nel 2013 la fascia di età maggiormente colpita è stata quella 35-54 anni. Inoltre, riguardo alla distribuzione per genere, negli ultimi anni il rapporto uomini/donne è andato diminuendo e, nel 2013, il numero di casi è pressoché in equilibrio tra i due sessi. I maggiori fattori di rischio sono gli interventi chirurgici, l'esposizione percutanea in corso di trattamenti cosmetici, i rapporti sessuali non protetti e l'uso di droghe per via endovenosa. Più dettagliatamente, la diffusione del virus C è stata studiata con indagini sierologico-epidemiologiche svolte all'inizio degli anni '90 in campioni probabilistici della popolazione italiana d'età tra 3 e 26 anni. Tali studi hanno evidenziato prevalenze di anti-HCV, ricercato mediante ELISA di II generazione, molto basse: 0,2% nella fascia d'età, 0,6% tra 14-19 anni (Romanò et al. 1994) e 0,5% tra 19-26 anni (D'Amelio et al. 1995). Questi dati evidenziano una circolazione molto limitata del virus C in Italia nelle fasce d'età giovanili. Per valutare la prevalenza del virus C in tutte le fasce d'età sono state svolte diverse indagini nella popolazione generale in varie aree geografiche del paese (Stroffolini et al. 1995; Guadagnino et al. 1997; Di Stefano et al. 2002). Tutti questi studi sono stati condotti con analoga metodologia, utilizzando un campione probabilistico della popolazione residente. Tutte le indagini sono state caratterizzate da un elevato tasso di adesione da parte della popolazione campionata. Due aspetti si possono ritenere validi anche per

l'intera realtà nazionale: un forte gradiente Nord-Sud, che riflette le grandi differenze socio-economiche nel passato tra queste aree del paese e un drammatico incremento dei livelli di prevalenza con l'età, passando da valori estremamente bassi negli adolescenti e giovani adulti a livelli superiori anche al 40% in soggetti di età maggiore di 60 anni. Quest'ultimo dato riflette il noto effetto coorte, cioè un'infezione che ha avuto una larga diffusione negli anni '50 e '60. La diffusione del virus in queste aree è avvenuta prevalentemente attraverso modalità iatrogene ed in particolare mediante l'uso nel passato per pratiche sanitarie di siringhe di vetro non adeguatamente sterilizzate. Nonostante l'elevata percentuale nella popolazione di soggetti viremici (HCV-RNA positivi), tra quelli anti-HCV positivi l'infezione è risultata estremamente infrequente nelle generazioni giovanili in quanto le modalità principali con cui in passato essa si era diffusa (in particolare l'uso di siringhe di vetro non adeguatamente sterilizzate) e verosimilmente la trasmissione intrafamiliare all'interno delle numerose famiglie degli anni 50-60 (Romanò et al. 1994; D'Amelio et al. 1995; Bellentani et al. 1999) non erano più operanti già da alcuni anni. La maggior parte dei soggetti anti-HCV positivi presentava valori normali di transaminasi ed era in ottime condizioni fisiche. Il quadro emergente da questi studi su popolazione è quindi estremamente diverso da quello che si osserva nella popolazione ospedaliera, ove la gran parte dei soggetti HCV positivi presenta un quadro più o meno severo di epatopatia.

Gli obiettivi del trattamento dell'epatite da HCV sono modulati in relazione al quadro clinico e possono essere così riassunti: per l'epatite cronica è perseguibile lo scopo di eliminare il virus per prevenire la progressione della fibrosi epatica, l'evoluzione in cirrosi e le sue complicanze e a lungo termine migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza. In caso di cirrosi compensata: eliminare il virus per prevenire le complicanze della malattia, potenzialmente ridurre l'evoluzione verso lo scompenso e/o l'epatocarcinoma e migliorare a breve termine la qualità di vita e la sopravvivenza. Infine in caso di epatite acuta l'obiettivo è quello di eliminare il virus per evitare la cronicizzazione dell'infezione.

La scarsa tollerabilità agli schemi terapeutici finora impiegati, a base di interferone peghilato e ribavirina, ha determinato l'esclusione dal trattamento di molti soggetti con epatite C o la riduzione delle dosi dei farmaci od alla loro sospensione nel 10-30% dei pazienti, fattori che concorrono a determinare una risposta sostenuta globalmente solo il 50-60% dei pazienti trattati.

Negli ultimi anni numerosi studi hanno permesso di sviluppare nuovi farmaci antivirali, in particolare Boceprevir e Telaprevir, due inibitori dell'enzima serina-proteasi dell'NS3/4 del virus HCV in grado di inibire la replicazione virale e con bassa barriera genetica. Gli studi registrativi con Boceprevir e Telaprevir in associazione a PEG-IFN α e Ribavirina, in pazienti con epatite cronica C genotipo I hanno dimostrato di ottenere una risposta virologica sostenuta (SVR) con maggiore probabilità rispetto ai pazienti trattati con la duplice terapia. La triplice terapia (Peg-IFN + RBV + BOC o TVR) aumenta consistentemente la SVR nei pazienti non trattati in precedenza: la SVR cumulativa determinata dai vari studi registrativi è del 66% nei pazienti trattati con BOC contro il 38% dei controlli trattati con duplice e del 75% nei pazienti trattati con TVR contro il 44% dei controlli trattati con duplice, con un vantaggio complessivo medio del 28-31% (Hezode et al., 2009; Kwo et al., 2010; Jacobson et al., 2011; Poordad et al., 2011; Sherman et al., 2011).

La disponibilità della triplice terapia non modifica le indicazioni generali al trattamento del paziente con epatite C, che in accordo alle vigenti linee guida nazionali e internazionali deve essere valutato in tutti i pazienti, ad eccezione dei pazienti con cirrosi scompensata (Craxì et al., 2011; Ghany et al., 2011). Il trattamento è sicuramente indicato nei pazienti con fibrosi almeno moderata (METAVIR F2), con priorità per i pazienti con fibrosi severa (METAVIR F3) e cirrosi compensata (METAVIR F4) in classe Child-Pugh A. Nei pazienti con fibrosi assente o lieve (METAVIR F0-F1), esso deve essere valutato caso per caso, tenendo conto dei fattori di progressione della malattia epatica (età, sesso, alcol, sindrome metabolica/steatosi, attività necrotico-infiammatoria, co-infezioni), dei potenziali effetti collaterali della terapia, della motivazione del paziente e della possibilità di sopassedere al trattamento

in considerazione della disponibilità a breve-medio termine di nuovi approcci terapeutici, dotati di maggiore efficacia terapeutica e gravati da minori effetti collaterali (antivirali ad azione diretta di II generazione, interferone lambda, associazioni di antivirali senza interferone). I pazienti non sottoposti a trattamento devono essere monitorati periodicamente, con frequenza variabile in funzione dello stadio di fibrosi, per evidenziare un'eventuale tendenza evolutiva della malattia epatica (Raccomandazioni AISF, 2012).

Altre eziologie

Tra le cause di cirrosi troviamo anche le già citate patologie autoimmuni e da sovraccarico metabolico.

Le malattie autoimmuni comprendono l'epatite autoimmune, la cirrosi biliare primitiva, la colangite sclerosante primitiva e le sindromi da overlap. La cirrosi biliare primitiva ha una notevole variabilità geografica, con una prevalenza stimata di 19-151 casi per milione (Kaplan et al. 1996). Non esistono dati di prevalenza/incidenza in Italia perché, generalmente, sono patologie di interesse specialistico che vengono inquadrare in centri di riferimento. Anche per le malattie congenite da accumulo di metalli, quali il morbo di Wilson e l'emocromatosi, non esistono dati che analizzino la frequenza delle presentazioni cliniche nelle varie zone geografiche. È presumibile che diversi fattori genetici, non direttamente collegati al gene HFE, e verosimilmente a diversa distribuzione geografica, modulino l'espressione di malattia.

Impatto socio sanitario della cirrosi epatica

La cirrosi epatica è una malattia cronica estremamente diffusa nel nostro Paese, dove si pone tra le più importanti cause di decesso e comporta elevati costi sociali. In Italia infatti la cirrosi epatica figura tra le dieci principali cause di morte nel 2002. Questo dato è ancora più significativo in quanto questa patologia colpisce in maniera maggiore le classi di età a maggiore attività produttiva. Infatti, se si confronta questa causa di morte con altre malattie croniche ad elevata diffusione, quali infarto del

miocardio, malattie cerebro-vascolari, diabete mellito, bronchite cronica/asma/enfisema, nefrite/sindrome-nefrosica/nefrosi, si rileva che la mortalità per cirrosi epatica incide in maniera preponderante nella fascia di età giovanile-adulta (25-54 anni), rispetto alle altre malattie, che sono molto comuni, ma mostrano una netta prevalenza nelle età più avanzate.

Pertanto la cirrosi epatica è un problema sociale primario, sia dal punto di vista di perdite di vite umane sia dal punto di vista dei costi, anche in considerazione del fatto che essa colpisce prevalentemente una classe di età a maggior peso in termini economici, come già detto.

Allo stato attuale non esistono studi epidemiologici affidabili e rappresentativi della popolazione generale italiana. Pertanto non è possibile valutare l'incidenza e la prevalenza della cirrosi epatica, sebbene la conoscenza di questi elementi sarebbe certamente molto utile per l'esatta comprensione di questo fenomeno. Attualmente, quindi, si può effettuare una valutazione solo approssimativa dell'entità di diffusione di questa patologia sul nostro territorio. Un metodo efficace per ottenere tali informazioni è costituito dall'utilizzo dei dati di mortalità, con tutti i limiti che essi comportano. Questi ultimi sono resi disponibili, per l'Italia, dall'Istituto Italiano di Statistica (www.istat.it), per l'Europa dall'EUROSTAT (europa.eu.int/index_en.htm) e per il resto degli altri Paesi del mondo dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (www.who.int).

Dai dati forniti dall'Oms negli anni 1999-2000 relativi ai confronti della mortalità per cirrosi epatica in vari Paesi del mondo, si rileva che l'Italia presenta tassi standardizzati (per sesso e per età) tra i più elevati in Europa e nei Paesi industrializzati del mondo.

Questo fenomeno appare ancora più evidente per quanto riguarda i tassi di mortalità per cirrosi epatica nelle donne. Per il sesso femminile infatti, nella graduatoria dei tassi standardizzati per età per cirrosi epatica nel 1999-2000, l'Italia occupa in Europa l'ottavo posto (su 38 Paesi del mondo) preceduta da Paesi appartenenti

prevalentemente all'area dell'Europa Orientale (Romania, Ungheria, Slovenia, Croazia) e da Lussemburgo, Austria e Germania.

A partire dalla fine del XIX secolo, da quando cioè si sono iniziati a raccogliere i dati di mortalità in Italia, l'analisi dei dati di mortalità generale permette di osservare una progressiva, costante diminuzione, soprattutto in conseguenza delle migliorate condizioni socio-economiche e igienico-sanitarie realizzatesi negli ultimi cento anni in Italia, in maniera analoga a quanto osservato per tutti principali Paesi industrializzati del mondo. Tuttavia, questa tendenza favorevole non si è verificata in misura uguale per ciascuna causa di morte. Infatti, per la cirrosi epatica si è avuto un andamento della mortalità, negli anni dal 1900 al 2002, anomalo rispetto alla mortalità generale ed alle altre principali cause di morte. La curva di mortalità per cirrosi epatica permette infatti di identificare tre differenti periodi: un primo periodo (fase 1: 1900-1950), di decremento di mortalità per cirrosi epatica, che va dall'inizio del secolo scorso fino agli anni '50, cui ne fa seguito un altro (fase 2: 1950-1980), dagli anni '50 agli anni '80, caratterizzato da un progressivo, costante incremento, seguito, infine, da un terzo periodo (fase 3: 1980-2002), che va dagli anni '80 fino agli anni attuali, in cui si assiste ad un costante decremento della mortalità per cirrosi epatica rispetto ai valori della fase precedente.

L'analisi della mortalità per cirrosi epatica per classe di età rileva un progressivo, costante incremento di tali valori con l'aumentare dell'età, sia nel sesso maschile, sia in quello femminile.

Tale andamento è simile a quanto si verifica per le altre note malattie cronico-degenerative che rappresentano importanti e frequenti cause di morte nelle società industrializzate, quali le cardiopatie ischemiche, il diabete mellito, le broncopatie croniche, le nefropatie. La mortalità per cirrosi epatica per classi di età, tuttavia, incide in maniera differente rispetto alle altre malattie cronico-degenerative. Infatti l'incidenza percentuale della cirrosi epatica, quale causa di morte rispetto alla mortalità generale, permette di rilevare una maggiore incidenza della cirrosi epatica nelle età centrali rispetto a quelle giovanili e a quelle senili.

È pertanto utile confrontare i tassi di mortalità per queste importanti cause di morte suddivisi per classi di età nell'ultimo anno disponibile (2002). Si può rilevare che la cirrosi epatica colpisce in maniera preponderante le classi di età più giovani e precisamente quelle che vanno dai 35 ai 54 anni di età, dove, sia nel sesso maschile sia in quello femminile, assume una importanza simile a quella delle malattie ischemiche cardiache e dei disturbi circolatori dell'encefalo.

Nella classe di età 35-44 anni si colloca al secondo posto tra le patologie prese in considerazione, preceduta dai disturbi circolatori dell'encefalo nel sesso femminile e dalle malattie ischemiche cardiache nel sesso maschile. Nella classe di età successiva, 45-54 anni, di maggiore produttività dell'uomo, la cirrosi epatica passa al terzo posto in entrambi i sessi preceduta dalle due succitate malattie.

Tale patologia rappresenta quindi, in termini di mortalità, ma anche di morbilità e quindi di prevalenza, un importante problema sanitario, anche e soprattutto se confrontato con altre ben note e diffuse malattie ad elevato impatto sociale e frequenti cause di decesso. Nella classe di età successiva, tra 55-64 anni, la cirrosi epatica mantiene ancora elevati livelli di mortalità. Progressivamente, nelle classi di età successive, l'impatto della cirrosi epatica perde sempre più peso, essendo percentualmente meno rappresentata ed è superata dalle altre cause di morte, tipicamente appannaggio delle età più avanzate, quali ictus, malattie cardiache, diabete mellito.

Da questa analisi dei tassi di mortalità per cirrosi epatica e per classi di età in confronto con quelli di altre cinque malattie di rilevante impatto sociale (infarto del miocardio, malattie ischemiche cerebrali, diabete mellito, broncopatie croniche/enfisema/asma, nefropatie), si può rilevare quindi che la cirrosi epatica si pone tra le malattie di maggiore impegno sociale, soprattutto nella classe in età lavorativa.

La sopravvivenza nella cirrosi è condizionata dalle sue complicanze. Recentemente una revisione sistematica della letteratura sugli studi di storia naturale della cirrosi ha riportato la sopravvivenza dei pazienti con cirrosi compensata o scompensata e la progressione da uno stadio all'altro. In sintesi il passaggio dalla fase di compenso

(assenza di ascite, encefalopatia, ittero, e sanguinamento da varici) a quella di scompenso avverrebbe nel 5-7% dei pazienti per anno. In particolare i pazienti senza varici e senza ascite avrebbero una mortalità ad un anno dell'1% ed uscirebbero da questo stadio ad un rate di 11% per anno. I pazienti con varici ma senza ascite né sanguinamento, avrebbero una mortalità del 4% ed un passaggio agli stadi successivi del 10% per anno. I pazienti con ascite con o senza varici ma che non abbiano sanguinato avrebbero una mortalità ad un anno del 20% ed una progressione ulteriore di malattia del 8% per anno. Infine i pazienti con emorragia da varici con o senza ascite avrebbero una mortalità del 57% ad un anno (D'Amico 2006). Lo studio effettuato nel 2001 da Sagnelli e altri con lo scopo di comprendere il peso delle epatopatie sui ricoveri ospedalieri, ha valutato per 6 mesi 79 ospedali italiani, selezionati con criterio probabilistico, per valutare i fattori eziologici di epatopatia sia nei soggetti ospedalizzati sia in quelli osservati in ambulatorio. Nei 9.997 soggetti reclutati (sia casi incidenti, cioè con nuova diagnosi di epatopatia, sia casi prevalenti, cioè con pregressa diagnosi di epatopatia ma osservati in quell'arco di tempo) l'infezione cronica da HCV era riscontrata nel 69,9% dei casi ed era il solo fattore eziologico presente nel 56,3% di tutti i soggetti. La positività per HBsAg era presente nel 13,4% dei casi (nel 10,0% dei casi era il solo fattore eziologico). La storia di eccessivo introito alcolico era riportato dal 23% dei casi (nel 9,4% senza contemporanea infezione cronica virale). La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) era diagnosticata nel 4,4% dei pazienti. La prevalenza di casi HCV-associati è risultata significativamente più bassa nei casi incidenti che in quelli prevalenti (44,9% vs. 59,9% $P < 0,01$); invece la percentuale di soggetti con eccessivo introito alcolico e con NAFLD era significativamente più elevata nei casi incidenti che in quelli prevalenti (18,1% vs. 6,6% e 13,6% vs. 2,1%, rispettivamente). Dei 6.999 soggetti anti-HCV positivi, il 23% presentava una patologia epatica severa (19% cirrosi e 4% epatocarcinoma), il 69% presentava un quadro di epatite cronica e solo l'8% valori di biochimica nella norma. Questi dati, confermando numerose precedenti osservazioni, evidenziano che in Italia l'infezione da HCV è il fattore eziologico più frequentemente riscontrato nei pazienti epatopatici. Inoltre l'HCV

determina un peso economico notevole per il Servizio Sanitario Nazionale, in quanto una larga percentuale dei soggetti infetti presenta una severa patologia epatica (cirrosi e/o epatocarcinoma) che richiede frequenti ricoveri ed onerosi percorsi gestionali e terapeutici. Per contro, l'infezione da HBV svolge attualmente un ruolo di limitato rilievo. Comunque, il confronto tra casi prevalenti ed incidenti suggerisce che in futuro anche l'infezione da HCV giocherà un ruolo progressivamente decrescente.

Infine consideriamo il peso dell'epatocarcinoma (HCC). I tumori primitivi del fegato sono al quinto posto tra le cause di morte per tumore. La sopravvivenza relativa a 5 anni per questi tumori è del 10% e le differenze geografiche sono contenute. Anche i miglioramenti nel tempo della sopravvivenza sono limitati. I fattori di rischio dei tumori primitivi del fegato sono noti e in grado di spiegare oltre il 70% dei casi. In larga misura riflettono la prevalenza dell'infezione da virus dell'epatite C nella popolazione. Oltre i 2/3 dei casi di HCC sono attribuibili ad infezione da HCV nel Sud Italia, il 50% al Nord. Nei prossimi anni sono attesi alti tassi di incidenza e prevalenza per l'HCC, in particolare nelle aree del Sud, dove persiste alta l'endemia da virus C, o nelle aree del Nord, dove si mantiene alto il consumo alcolico. Inoltre dovremo tener presente la quota di HCC che prenderanno origine da cirrosi esotossiche o metaboliche, in costante aumento, o da NASH.

Impatto socio sanitario delle cure per la cirrosi epatica

Le epatopatie croniche evolutive rappresentano dunque una rilevante causa di morbilità e di mortalità. Queste patologie hanno un'importante rilevanza sia sotto il profilo sociale sia sanitario, con ricadute sia sull'individuo sia sulla collettività. Infatti, esse rappresentano un problema sociale sia da un punto di vista di perdite di anni di vita, sia da un punto di vista dei costi che la società è costretta a pagare a causa di spese dirette (terapie mediche e chirurgiche, ospedalizzazioni, trapianto) e indirette (perdita di giornate di lavoro, inabilità al lavoro, pensionamento precoce, etc.). A livello nazionale i costi della sola ospedalizzazione, in riferimento al 2002, ammontano a circa 338 milioni di euro, pari all'1% della spesa ospedaliera totale. Nello stesso periodo e a

tale titolo, nel Veneto la spesa è stata pari a circa 26 milioni di euro. Negli ospedali delle province di Padova e Venezia, tra il 2000 e il 2003, ci sono stati quasi 33 mila ricoveri per patologie epatiche. Tra questi, oltre 4.000 ricoveri appaiono causati da tumore del fegato.

L'analisi degli aspetti economici pone in evidenza due tipi di costo: quelli diretti e quelli indiretti. Al tipo dei *costi diretti* sono riconducibili, principalmente, quelli concernenti gli esami di screening sia bioumorali sia strumentali, ai farmaci, ai ricoveri in regime ordinario e in regime diurno (DH), alle dimissioni protette, all'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI), e alla non meno rilevante spesa per il trapianto di fegato. Questi possono essere stimati per *singolo paziente con epatopatia non avanzata*, variabili da un *costo annuale* tra 260-450 euro, mentre ben più alta, tra 725-5.000 euro, risulta la spesa per la gestione del *paziente con cirrosi e complicanze*. Si consideri che ogni trapianto epatico costa approssimativamente da 100.000 a 200.000 euro, senza valutare le numerose e successive sequele che si svolgono con ricorrenza nel tempo, perpetuando i costi di anno in anno. Per offrire un ulteriore elemento di valutazione allo scopo di dare una dimensione alla questione dei trapianti, si ricorda che in Italia ne vengono eseguiti, annualmente, circa mille. Infine, sicuramente la spesa più gravosa in assoluto riguarda la terapia antivirale specifica per la cura delle epatiti da virus e per le ricorrenze d'infezione virale dopo trapianto epatico, che spesso pregiudicano il nuovo organo in breve periodo di tempo.

Uno studio recente, condotto dall'AISF, ha formulato una stima dei costi diretti considerando i tassi di ospedalizzazione, la durata della degenza, i costi degli interventi e la terapia farmacologica, calcolati in base a rilievi nazionali relativi a ciascuno stadio della patologia. I costi di trattamento considerati derivano da uno studio del 1996 che ha valorizzato, in base a DRG e alle tariffe nazionali, le risorse sanitarie associate a ogni singolo stadio di salute relativo alla progressione della malattia epatica (Tabella 1) (Munari-Picciotto 1996; elaborazioni interne AISF).

Tabella 1: Costi del trattamento per stadi di evoluzione della malattia epatica.

<i>patologia</i>	<i>costo [€]</i>
Epatite cronica	246,03
Cirrosi compensata	347,19
Cirrosi scompensata	5465,88
Carcinoma epatocellulare	6075,46
Trapianto di fegato	150.000,0
Trapianto di fegato (dopo il primo anno)	4.729,29
Costo terapia antivirale (48 settimane)	14.750,4

fonte: Libro bianco AISF

Analizzando i dati relativi ai primi 35 DRG è stato possibile rilevare la numerosità dei ricoveri per tre tipologie di malattia epatica: cirrosi ed epatite alcolica, epatocarcinoma, altre malattie del fegato. Tali dati sono stati incrociati con rilevazioni circa il numero medio di degenze per tipologia di malattia e il costo giornaliero della degenza, stimato pari a 481 euro (dato Policlinico San Matteo di Pavia). È stata quindi riportata una stima dei costi direttamente collegabili alla degenza ordinaria per la cura delle malattie epatiche quantificabile in un totale di 420.190.585 euro (Tabella 2).

Tabella 2: Numeri e costi della degenza ospedaliera per epatopatia in Italia.

	<i>giorni degenza</i>	<i>numerosità</i>	<i>totale giornate</i>	<i>costo [€]</i>
Cirrosi e epatite alcolica	*11,50	**55.460	637.790	305.776.990
Epatocarcinoma	*10,74	***12.000	128.880	53.871.840
Altre Malattie del fegato	2,50	**57.239	143.097	59.814.755

* fonte: Libro bianco AISF

** fonte: Sistema Informativo Sanitario 2003

*** fonte: Intermedianews 2008

Questi dati ovviamente sono una stima, parziale e dedotta da altri dati, relativa a un campione limitato e che quindi andrebbe integrata con altri parametri importanti (costi di riferimento di altre istituzioni, campione più ampio, etc.) ma che, tuttavia, può fornire un'indicazione sull'ordine di grandezza delle spese che la sanità deve mettere a disposizione per i malati epatopatici.

Da sottolineare che il costo di un trapianto epatico, considerando le spese prechirurgiche e i farmaci immunosoppressivi per un anno, è stimato pari a 150.000 euro per paziente e, considerato il totale annuo di trapianti epatici in Italia (1.095, secondo il Centro Nazionale Trapianti), si stima un costo totale pari a 164.250.000 euro.

Sono riconducibili alla tipologia dei *costi indiretti* le spese che si riferiscono ai cosiddetti costi sociali che comprendono gli oneri assicurativi collegati alle invalidità permanenti e non, la perdita di giornate lavorative, le relative pensioni d'invalidità, gli indennizzi per chi è stato infettato da trasfusioni di sangue ed emoderivati, etc. Da fonte Inps, è stato ipotizzato che la perdita di giornate lavorative sia pari a 90 giorni/anno per le epatopatie acute e a 180 giorni/anno per le epatopatie croniche. Le conseguenti perdite produttive sono state calcolate facendo riferimento al reddito lavorativo medio relativo alla classe lavoratore-dipendente. Considerando la produttività marginale del lavoratore italiano, il costo per ciascuna giornata lavorativa persa potrebbe essere stimato in 49,8 euro netti (Tabella 3).

Tabella 3: Giornate di assenza lavorativa e costo sociale medio annuo relativo per paziente epatopatico.

	<i>giornate lavorative perse</i>	<i>costo sociale medio annuo per paziente [€]</i>
epatopatia acuta	90	4.482
epatopatia cronica	180	8.964

Fonte: INPS

Di difficile quantificazione numerica, ma non per questo meno significativi, sono i costi relativi alle condizioni psico-fisiche del paziente che peggiorano in modo direttamente proporzionale con l'aggravarsi della patologia epatica. Si tratta, ovviamente, di aspetti che non devono essere generalizzati, che possono essere legati al singolo paziente, ma che spesso sono correlate con l'insorgere di malattie croniche invalidanti. La perdita o riduzione della produttività inoltre, riguardano anche il *caregiver*, ovvero le persone più coinvolte nella gestione del paziente. Sarebbe, inoltre utile associare ai costi diretti, il costo della eventuale perdita prematura di vita, utilizzando un approccio che tenga conto del capitale umano perduto e della spesa sanitaria risparmiata. In riferimento all'epatite B, la letteratura riporta che i costi associati a tale patologia sono alti e tendono ad aumentare con l'aggravarsi della patologia. Alcuni studi condotti sui costi sanitari diretti per il controllo delle varie fasi dell'epatite B cronica in Francia, Italia, Regno Unito, Germania e Svezia, hanno evidenziato un aumento non lineare dei costi medi annuali, in quanto gli stadi di cirrosi scompensata e cancro del fegato sono caratterizzati da costi sproporzionalmente maggiori rispetto agli stadi iniziali di epatite acuta e cirrosi compensata.

Per quanto riguarda l'abuso alcolico, l'Inail stima che in Italia un numero rilevante di persone, ogni anno subisce un infortunio sul lavoro con documentati livelli di alcolemia superiori al 0,80 g/L, con conseguenti elevatissimi costi per le aziende e per lo Stato. La probabilità di infortunio per i bevitori è quattro volte maggiore che negli astemi, l'assenza per malattia nei bevitori è quattro volte più elevata che nei bevitori. Inoltre i problemi collegati al consumo di bevande alcoliche rappresentano il 40% dei cambi di lavoro e la dipendenza si associa a difficoltà nello svolgimento del lavoro, riduzione della capacità lavorativa, assenteismo, alterati rapporti interpersonali.

Le malattie del fegato comportano dunque, come già detto, un rilevante impatto sia sulla salute della popolazione in termini di mortalità e morbosità-cronicità, sia sul ricorso ai servizi sanitari, in particolare ospedalieri ed ambulatoriali.

Di tale impatto, nei prossimi anni, è atteso un progressivo mutamento qualitativo e quantitativo a seguito di diversi fattori come l'invecchiamento della popolazione, la

diffusione di alcuni programmi di screening specifici e l'introduzione di nuove tecnologie diagnostiche e terapeutiche destinate a riflettersi sulla tempestività delle diagnosi e sulla sopravvivenza, specialmente per alcune patologie.

I profili di erogazione dell'assistenza in tali aree di patologia presentano alcune importanti specificità legate sia alla domanda sia all'offerta di prestazioni tra cui: la domanda di prestazioni in regime di urgenza emergenza che, pur non elevata dal punto di vista quantitativo, richiede competenze specialistiche facilmente accessibili; la non irrilevante quota di inappropriata organizzativa più volte osservata, in particolare per l'ospedalizzazione; l'elevato numero di Unità Operative ospedaliere coinvolte nel trattamento di queste patologie; infine, ma non ultimo, la rilevante quota di prestazioni ambulatoriali che caratterizzano tale setting assistenziale rispetto ad altri.

La valutazione dell'impatto specifico delle malattie dell'apparato digerente e in particolare delle epatopatie sul sistema sanitario risulta, pertanto, condizione ancor più opportuna ed urgente al fine di supportare adeguatamente la programmazione sanitaria regionale, alla luce dei nuovi obiettivi di riorganizzazione e razionalizzazione funzionali a garantire sostenibilità, equità e qualità al sistema dell'offerta.

In particolare è emersa l'esigenza di acquisire informazioni valide, pertinenti e tempestive in grado di orientare il sistema delle cure al raggiungimento di obiettivi di ridefinizione del modello organizzativo delle cure ospedaliere e territoriali secondo logiche di rete e di integrazione organizzativa e professionale, di miglioramento dell'*outcome* anche attraverso il tempestivo ed appropriato trattamento delle urgenze, di progressivo miglioramento dell'appropriata organizzativa, anche attraverso il trasferimento di prestazioni dal regime di ricovero ospedaliero verso il regime ambulatoriale o verso l'assistenza residenziale socio-sanitaria.

Politiche sanitarie implicate nello sviluppo delle strategie di prevenzione secondaria

Il concetto che la medicina curativa non sia l'unico determinante dello stato di salute di una popolazione è noto fin dall'antichità. Senza risalire ad Ippocrate, agli albori della medicina moderna, il medico e patologo tedesco Rudolf Virchow (1821-1902), considerato da molti come il fondatore della medicina sociale, scriveva che “il miglioramento della medicina potrà alla fine prolungare la vita umana, ma il miglioramento delle condizioni sociali può raggiungere questo risultato più in fretta e con maggiore successo” (Waitzkin 2006). All'inizio del secolo scorso, Amory-Winslow, fondatore della prima scuola di salute pubblica all'Università di Yale, affermava che “la sanità pubblica è la scienza e l'arte di prevenire le malattie, prolungare la vita, promuovere la salute e l'efficienza fisica attraverso l'impegno organizzato della comunità per la salubrità dell'ambiente, il controllo delle infezioni comunitarie, l'educazione degli individui sui principi d'igiene personale, l'organizzazione di servizi medici e infermieristici per la diagnosi precoce e il tempestivo trattamento delle malattie, e lo sviluppo di un'organizzazione sociale che possa assicurare ad ogni individuo nella comunità uno standard di vita adeguato al mantenimento della salute” (Winslow 1920). La necessità di andare oltre la medicina e la salute pubblica per interagire “con gli Stati Membri e con altre agenzie dell'Onu per promuovere il miglioramento della nutrizione, dell'abitazione, delle condizioni sanitarie, economiche, lavorative e ricreative e delle altre condizioni d'igiene ambientale” è riaffermata nell'atto costitutivo dell'Oms (Organizzazione Mondiale della Sanità *Costituzione* 1946), ed è definitivamente sancita nella Dichiarazione universale dei Diritti umani: “Ogni persona ha diritto a un adeguato livello di vita che assicuri a lui e alla sua famiglia la salute e il benessere, inclusi il cibo, il vestiario, l'abitazione, l'assistenza medica e i servizi sociali necessari, e il diritto alla sicurezza in caso di disoccupazione, malattia, disabilità, vedovanza e vecchiaia.” (Organizzazione delle Nazioni Unite *Dichiarazione universale dei Diritti umani* 1948).

Con poche eccezioni, dopo il 1948, non tutte le politiche di salute nazionali e globali si sono adeguate alle grandi dichiarazioni di principio suddette. Le ragioni sono probabilmente molteplici e potrebbero essere riassunte nel modo seguente.

L'associazione tra salute e condizioni sociali era messa in evidenza soprattutto dai paesi del blocco socialista. Con la guerra fredda ed il conseguente maggior peso assunto dai paesi capitalisti nelle agenzie Onu, quest'associazione tendeva ad essere messa da parte a favore di politiche sanitarie basate sul modello medico.

Molti paesi a basso reddito erano ancora colonie ed i loro sistemi sanitari erano copie di quelli dei paesi dominanti, dove, tra l'altro, si formavano i medici ed i politici incaricati di gestire i servizi e di formare gli operatori sanitari locali.

Tale periodo storico ha visto un importante sviluppo tecnologico, con tendenza a credere che farmaci, vaccini ed altre tecnologie diagnostiche e terapeutiche avrebbero raggiunto un livello di perfezione tale da sconfiggere le grandi piaghe che affettavano l'umanità.

In questo periodo, inoltre, cresce di pari passo la potenza economica e, di conseguenza, la capacità di lobby dell'industria multinazionale di queste tecnologie sanitarie, ovviamente interessata a mettere in risalto l'efficacia dei suoi prodotti per sconfiggere le malattie e migliorare la salute.

I sistemi sanitari nazionali e locali sono dominati dai medici, che oppongono una quasi naturale resistenza all'idea che la salute possa migliorare con interventi sociali e tendono perciò a far pressione affinché gli investimenti per la salute restino alla sanità.

Infine, l'Oms punta soprattutto su programmi verticali per il controllo o l'eradicazione di vaiolo, malaria, tubercolosi, framboesia ed altre malattie, rafforzando l'idea che gli interventi medici e di salute pubblica siano prioritari rispetto agli interventi sociali o per il rafforzamento *orizzontale* dei sistemi sanitari.

Dalla metà degli anni sessanta, tuttavia, si ricomincia a parlare di politiche sanitarie e sociali. A questa svolta contribuiscono numerosi fattori, tra i quali vale la pena ricordare:

- la maggiore influenza che vanno acquisendo a livello globale i paesi socialisti ed il gruppo dei paesi non allineati, creato nel 1955 dopo la conferenza di Bandung, con i loro successi, presunti e reali, in campo sociale e sanitario;
- la fine del colonialismo ed il raggiungimento dell'indipendenza da parte di molti dei paesi chiamati allora del terzo mondo, con il conseguente affrancamento anche in tema di sviluppo di politiche della salute;
- la necessaria riprogrammazione dopo gli scarsi risultati raggiunti dai programmi verticali dell'Oms, tutti progressivamente abbandonati, con l'eccezione di quello per l'eradicazione del vaiolo che proseguirà fino al successo finale nel 1980;
- i successi riportati da molte politiche sociali e sanitarie in vari paesi, compresi alcuni non appartenenti al blocco socialista come il Costarica, lo Sri Lanka e lo stato indiano del Kerala (Bryant 1969). La crescente influenza della società civile, rappresentata da Organizzazioni Non Governative, comunità ecclesiastiche, movimenti popolari ed altre associazioni (ci stiamo avvicinando al 1968), rispetto alla lobby sanitaria.

A queste tendenze globali, bisogna aggiungere alcuni episodi specifici che segnano un punto di svolta. Nel 1973 l'Assemblea Mondiale della Sanità elegge come Direttore Generale dell'Oms il danese Halfdan Mahler, che insieme a Kenneth W. Newell, nominato responsabile della Divisione per il Rafforzamento dei Servizi Sanitari, dimostrano che “molte delle cause dei problemi sanitari derivino dalla società e come un approccio sanitario settoriale sia inefficace” (Newell 1975). La fine dell'approccio medico alla salute basato sui programmi verticali prende forma sempre nel 1975, quando l'Oms e l'Unicef, in un documento congiunto (*Dichiarazione di Alma Ata sull'Assistenza Sanitaria Primaria*, 1978), enfatizzano il ruolo della povertà e di altri fattori sociali nell'origine delle malattie e propongono approcci alternativi per andare incontro ai bisogni di salute delle popolazioni dei paesi in via di sviluppo, e diventa ufficiale nel 1976 quando Mahler lancia all'Assemblea Mondiale della Salute l'idea della Salute per Tutti nel 2000, idea che “implica la rimozione degli ostacoli alla salute,

e cioè l'eliminazione della malnutrizione, dell'ignoranza, dell'acqua contaminata e delle abitazioni inadeguate, nella stessa misura in cui implica la soluzione puramente medica dei problemi di salute”.

Tutto ciò si concretizza ad Alma Ata, in Unione Sovietica, dove l'Oms e l'Unicef organizzano assieme, dal 6 al 12 settembre 1978, una Conferenza Internazionale sull'Assistenza Sanitaria Primaria. Alla conferenza partecipano oltre 3.000 delegati in rappresentanza di 134 governi e 67 tra organismi internazionali e organizzazioni non governative.

La conferenza si conclude con l'approvazione della Dichiarazione di Alma Ata, della quale vale riportare alcuni concetti:

La salute, come stato di benessere fisico, mentale e sociale e non solo come assenza di malattia o infermità, è un diritto fondamentale dell'uomo e l'accesso ad un livello più alto di salute è un obiettivo sociale estremamente importante, d'interesse mondiale, e presuppone la partecipazione di numerosi settori socio-economici oltre che di quelli sanitari.

Le profonde disuguaglianze nello stato di salute tra i paesi più industrializzati e quelli in via di sviluppo, così come all'interno dei paesi stessi, sono politicamente, socialmente ed economicamente inaccettabili e costituiscono motivo di preoccupazione comune per tutti i paesi.

Un livello accettabile di salute per tutti i popoli del mondo nell'anno 2000 può essere raggiunto mediante un uso pieno e migliore delle risorse globali, una parte considerevole delle quali è attualmente spesa in armi e conflitti militari.

La strategia indicata dalla Dichiarazione di Alma Ata per raggiungere gli obiettivi della Salute per Tutti nel 2000 è la *Primary Health Care* (PHC), basata sui principi dell'equità, della volontà politica, della partecipazione della comunità, dell'intersettorialità, della promozione della salute e dell'uso di tecnologie appropriate. La cosiddetta *comprehensive* PHC è definita come “assistenza sanitaria essenziale basata su metodi praticabili, scientificamente validi e socialmente accettabili e su tecnologie

rese universalmente accessibili a individui e famiglie nella comunità attraverso la loro piena partecipazione ed a costi che la comunità ed il paese possano permettersi di abbordare ad ogni stadio del loro sviluppo in uno spirito di autonomia ed autodeterminazione”. Essa comprende:

- educazione sui problemi di salute più importanti e sui metodi per prevenirli e controllarli;
- promozione di un'adeguata alimentazione e del rifornimento di cibo;
- adeguato rifornimento di acqua pulita e adeguata eliminazione degli escreti;
- assistenza materno infantile, compresa la pianificazione familiare;
- immunizzazione contro le più importanti malattie infettive;
- prevenzione e controllo delle malattie endemiche locali;
- trattamento appropriato delle malattie e dei traumi più frequenti;
- rifornimento di farmaci essenziali.

Alma Ata ha segnato quindi una svolta per le politiche sanitarie globali e nazionali. Era prevedibile che la sua applicazione si scontrasse con resistenze ed ostacoli di vario tipo. Poco più di un anno dopo, considerando le limitate risorse a disposizione (sia temporali, che economiche, che di forza lavoro), si punterà sul fatto che la PHC debba essere selettiva e concentrarsi sulle vaccinazioni contro morbillo, difterite, pertosse e tetano, sul trattamento della malaria e della diarrea, e sulla promozione dell'allattamento al seno (Walsh, Warren 1979). Più o meno allo stesso tempo, il Comitato Esecutivo dell'Unicef nomina come suo direttore James P. Grant, che sposa immediatamente la causa della *selective* PHC. Con il suo entusiasmo convince rapidamente governi e donatori, ma anche la stessa Oms, a lanciare nuovi programmi verticali. Il primo sarà conosciuto in tutto il mondo con l'acronimo GOBI (Growth monitoring, Oral rehydration, Breastfeeding, Immunization). Sarà il progenitore di una lunga serie di iniziative simili; attualmente più famoso derivato del GOBI è nominato GFATM (Global Fund against Aids, Tuberculosis and Malaria).

La *selective* PHC è però debole dal punto di vista teorico.

Le analisi costo/efficacia sono difficili, inaccurate sia per il calcolo dei costi sia per la stima dell'efficacia, non universali in quanto costo ed efficacia si modificano al variare delle situazioni e, soprattutto, tendono ad escludere attività costose ma con effetti positivi che vanno ben oltre la salute, come l'approvvigionamento di acqua, la nutrizione, l'educazione.

L'approccio di rischio, sia per i gruppi di popolazione sia per i problemi sanitari da affrontare, non sempre assicura la maggiore efficacia; a volte si ottiene una maggiore riduzione del carico di malattia applicando un intervento efficace a tutta una popolazione piuttosto che ad un sottogruppo (Rose 1992).

L'enfasi sugli interventi medici efficaci fa dimenticare o mettere in secondo piano i determinanti sociali di salute e malattia, la disponibilità e l'accessibilità di risorse, le condizioni di vita e di lavoro, l'educazione, la cultura.

È ormai dimostrata la tendenza dell'approccio selettivo a non rafforzare, anzi ad indebolire il sistema sanitario ed il suo funzionamento, togliendoli risorse (Italian Global Health Watch. From Alma Ata to the Global Fund: the history of international health policy. Social Medicine. 2008)

La *selective* PHC, può comunque avere indubbi vantaggi, soprattutto se comparati agli speculari svantaggi della *comprehensive* PHC (Tabella 4).

Tabella 4: Vantaggi della selective e svantaggi della comprehensive PHC.

<i>selective PHC</i>	<i>comprehensive PHC</i>
Cicli di programmazione brevi, spesso coincidenti con i cicli finanziari dei donatori	Nessun ciclo di programmazione, o cicli di programmazione lunghi, vaghi e flessibili, in ogni caso non coincidenti con i cicli finanziari dei donatori
Raccolta di fondi (pubblici e privati) relativamente facile	Difficile stima dei costi e dei tempi, donatori poco interessati
Rendicontazione relativamente facile (pur se diversa da donatore a donatore)	Spese distribuite nel “sistema”, difficile e parziale rendicontazione
Controllo affidato ad agenzie ed organizzazioni specifiche, o al ministero della salute	Non esiste un ministero di controllo (intersettoriale per definizione)
Possibilità di risultati visibili a breve termine	Nessun risultato a breve termine, necessità di investimenti sul lungo periodo
Grande visibilità attraverso rapporti annuali o specifici ed uso accorto dei media	Scarsa o nessuna visibilità

Fonte: “Health for All” or “Health for Some”? Monografia. Maciocco, Santamauro, 2008.

Mentre Oms e Unicef firmano la Dichiarazione di Alma Ata e si dibattono nel dubbio tra *comprehensive* e *selective* PHC, scegliendo però di mettere in pratica quest’ultima, un altro attore si inserisce, minando alla radice politiche e sistemi sanitari. Con un documento pubblicato nel 1987, la Banca Mondiale afferma, senza presentare documentazione, che “l’approccio più comune all’assistenza sanitaria nei paesi in via di sviluppo è stato quello di trattarla come un diritto di cittadinanza e di tentare di fornire a tutti servizi gratuiti. Questo approccio di solito non funziona”. Qualche anno dopo,

nel 1993, la Banca Mondiale afferma: “i paesi a reddito medio/basso non possono offrire a tutta la popolazione tutte le prestazioni sanitarie, ma solo pacchetti di prestazioni di provata efficacia e di costo compatibile col reddito per abitante; gli abitanti con reddito più elevato potranno acquistare i servizi non compresi in questi pacchetti nel libero mercato della merce salute”. Sono due operazioni allo stesso tempo: da un lato si avalla l’approccio della *selective* PHC, dall’altro si applicano le politiche neoliberiste che proprio negli anni ottanta, iniziavano a prevalere su quelle socialdemocratiche e liberali che le avevano precedute. Secondo il credo neoliberista della Banca Mondiale, il mercato, libero da interferenze governative, è il migliore e più efficiente distributore di risorse, ed è pertanto il meccanismo più efficace per promuovere il bene pubblico, compresa la salute. Si decide perciò di concentrare gli sforzi sulla crescita economica.

Alla Banca Mondiale si affianca il Fondo Monetario Internazionale. Assieme, le due istituzioni promuovono i cosiddetti Piani di Aggiustamento Strutturale. Per il settore salute questi comportano la riduzione della spesa pubblica, l’incoraggiamento del settore privato, la separazione delle funzioni di acquisto da quelle di offerta dei servizi sanitari, e l’enfasi sull’efficienza rispetto all’equità.

L’Unicef, pur restando fedele all’approccio selettivo alla PHC, si rende conto dei danni causati dai Piani di Aggiustamento Strutturale e tenta di porvi rimedio promuovendo le cosiddette reti di sicurezza: sussidi distribuiti in vario modo, sotto forma di servizi, a protezione delle fasce più deboli della popolazione. L’Oms continua a rivisitare i suoi programmi verticali (vaccinazioni, malaria, tabacco, Aids, etc), e formula un’analisi della situazione (Who Commission on Macroeconomics and Health, *Macroeconomics and health: investing in health for economic development*, 2001):

- i servizi sanitari non sono un diritto, ma un bene di consumo, e sono quindi soggetti alla legge della domanda e dell’offerta, alle leggi del libero mercato, alle regole dell’Organizzazione Mondiale per il Commercio;
- maggiore e migliore salute porta a sviluppo e crescita economica. Il rapporto cerca di dimostrare, senza riuscirci, questo rapporto di causa ed effetto, dimenticando

che la relazione tra salute e povertà è a doppia via, ma non è simmetrica: la povertà è il più importante singolo determinante di una cattiva salute, ma la cattiva salute è lungi dall'essere il più importante singolo determinante della povertà (Katz 2005);

- investire in salute (34 Dollari per persona/anno nel 2015) è quindi essenziale per far aumentare il PIL (94 miliardi di Dollari darebbero un ritorno di 186 miliardi di Dollari);
- questi investimenti dovrebbero essere diretti a pacchetti essenziali di interventi efficaci (ancora in linea con la *selective* PHC, senza tener conto dello sviluppo dei sistemi sanitari);
- gli investimenti dovrebbero essere prodotti e controllati da partnership pubblico/privato, cioè da Fondi Globali con la partecipazione di agenzie dell'Onu, della Banca Mondiale, di rappresentanti dei governi dei paesi ricchi, di delegati delle imprese multinazionali.

In Europa nel frattempo va via via costituendosi una rete internazionale di ospedali volta all'applicazione e realizzazione concreta di quanto definito sopra. La Dichiarazione di Budapest è stata prodotta nella fase iniziale dell'esperienza degli Ospedali per la Promozione della Salute, prima ancora dell'avvio formale del Progetto Europeo degli Ospedali Pilota (European Pilot Hospitals Project - EPHP) e dello sviluppo delle Reti Nazionali e Regionali. Nel 1997 è stata sottoposta a un processo di revisione ed è stato pubblicato un documento che ne rappresenta l'ideale evoluzione, le Raccomandazioni di Vienna. La Dichiarazione di Budapest è composta da una prima parte che descrive i contenuti e le finalità del Programma degli Ospedali per la Promozione della Salute e da una seconda parte che si occupava degli aspetti organizzativi. Interessante risulta essere la parte relativa ai contenuti e alle finalità, in quanto la parte organizzativa è stata superata dalla evoluzione che il Programma ha subito negli anni. Oltre ad assicurare servizi medici e di assistenza sanitaria di buona qualità, un Ospedale per la Promozione della Salute dovrebbe:

- fornire opportunità di sviluppare al suo interno indirizzi, obiettivi e strutture orientati alla salute;
- sviluppare nell'ospedale una comune identità aziendale sugli scopi degli Ospedali per la Promozione della Salute;
- accrescere la consapevolezza dell'impatto che l'ambiente ospedaliero ha sulla salute dei pazienti, del personale e della comunità; l'ambiente fisico degli edifici ospedalieri dovrebbe supportare, mantenere e migliorare il processo terapeutico;
- incoraggiare nei pazienti un ruolo attivo e di partecipazione, in funzione dei loro specifici potenziali di salute;
- incoraggiare nell'ospedale iniziative di partecipazione orientate al miglioramento della salute;
- creare condizioni di lavoro sane per tutto il personale dell'ospedale;
- adoperarsi per rendere l'Ospedale per la Promozione della Salute un modello per servizi e per posti di lavoro sani;
- mantenere e promuovere la collaborazione tra le iniziative di promozione della salute orientate alla comunità e le amministrazioni locali;
- migliorare la comunicazione e la collaborazione con i servizi sanitari e sociali inseriti nella comunità;
- aumentare le opportunità offerte dall'ospedale ai pazienti e ai loro familiari attraverso i servizi sanitari e sociali inseriti nella comunità e/o gruppi e organizzazioni di volontariato;
- identificare e caratterizzare nell'ospedale specifici gruppi target (p. es. pazienti anziani, affetti da patologie di lunga durata, etc.) e i loro specifici bisogni di salute;
- riconoscere le differenze di atteggiamenti, bisogni e condizioni culturali tra individui e tra diversi gruppi di popolazione;
- creare nell'ospedale ambienti di vita favorevoli, umani e stimolanti, specialmente per i pazienti cronici e lungodegenti;
- migliorare la qualità e la varietà dei servizi di ristorazione per i pazienti e per il personale;

- aumentare la disponibilità e la qualità dell'informazione, della comunicazione, dei programmi educativi e di apprendimento di abilità per i pazienti e per i loro familiari;
- aumentare la disponibilità e la qualità dei programmi educativi e di formazione continua per il personale;
- sviluppare nell'ospedale un database epidemiologico, particolarmente orientato alla prevenzione delle malattie e degli infortuni, e comunicare queste informazioni agli amministratori pubblici e alle altre istituzioni nella comunità.

I nuovi sviluppi nel progetto degli Ospedali che promuovono la Salute (HPH), i cambiamenti nella politica sanitaria e le riforme delle cure sanitarie in Europa hanno creato la necessità di rivedere l'impianto sul quale il progetto è basato. Il passaggio dal progetto-pilota HPH (basato sull'impianto definito nella Dichiarazione di Budapest sugli Ospedali che promuovono la Salute) a una più ampia rete sostenuta principalmente da reti nazionali e regionali e la Carta di Lubiana sulla Riforma delle Cure Sanitarie hanno fornito la base per la nuova fase del progetto HPH. La Carta di Lubiana fu promulgata nel giugno del 1996 con l'approvazione dei ministri della sanità, o dei loro rappresentanti, degli Stati Membri della Regione Europea dell'Oms. La Carta affronta le riforme delle cura sanitarie nello specifico contesto dell'Europa ed è centrata sul principio che le cure sanitarie dovrebbero, in primo luogo e fondamentalmente, portare a una migliore salute e qualità di vita per la popolazione. Tradizionalmente, gli ospedali hanno offerto un'ampia gamma di servizi diagnostici e terapeutici, compresi interventi medici e chirurgici, in risposta a malattie acute o croniche. Di conseguenza, gli ospedali sono centrati soprattutto sulle malattie e sugli interventi curativi e non sulla salute. Oggi, gli ospedali dimostrano un crescente interesse per la vita dei pazienti prima e dopo la loro permanenza in ospedale; essi mostrano una crescente consapevolezza delle loro relazioni con altri settori del campo sanitario e con la comunità nel suo complesso. Nonostante gli ospedali siano solo interessati marginalmente alla promozione della salute e alla prevenzione delle malattie,

essi hanno un potenziale enorme in questi campi. La realizzazione di questo potenziale potrebbe ottimizzare il loro impiego delle risorse, dirigendoli non solo alle cure ma alla salute in senso più ampio. Il crescente bisogno e le nuove possibilità di trattamento e cura da un lato e finanziamenti pubblici ristretti dall'altra creano una situazione nella quale i fornitori di cure sanitarie e gli ospedali in particolare devono aumentare la loro efficienza nell'usare le proprie risorse. Allo stesso tempo, sviluppo di tecnologie mediche e informatiche aprono opzioni innovative per i servizi sanitari. Di conseguenza, sono in corso sostanziali cambiamenti negli ospedali come organizzazione, come lo sono cambiamenti nelle responsabilità degli ospedali nell'ambito del settore sanitario. Un chiaro orientamento verso un guadagno di salute dovrebbe contribuire a servizi che rispondano meglio ai bisogni dei clienti e consumatori e all'uso razionale delle risorse.

Nell'ambito della strategie della salute per tutti, la Carta di Ottawa per la Promozione della Salute, la Carta di Lubiana per la Riforma delle Cure Sanitarie e la Dichiarazione di Budapest sugli Ospedali che Promuovono la Salute, un ospedale che promuove la salute dovrebbe:

- promuovere la dignità umana, l'equità, la solidarietà e l'etica professionale, riconoscendo differenze nei bisogni, valori e culture di differenti gruppi di popolazione;
- essere orientato verso il miglioramento della qualità, il benessere dei pazienti, dei loro parenti e del personale, la protezione dell'ambiente e la realizzazione del potenziale di divenire organizzazioni guida;
- focalizzarsi sulla salute con un approccio olistico e non solo ai servizi di cura;
- essere centrato sulla gente fornendo servizi sanitari nel modo migliore possibile ai pazienti e ai loro parenti, per facilitare il processo di guarigione e contribuire alla valorizzazione del paziente;
- usare le risorse in modo efficiente ed efficace in rapporto ai costi e collocare le risorse sulla base del loro contributo al miglioramento della salute;

- formare un legame più stretto possibile con altri livelli del sistema sanitario e con la comunità.

Il progetto HPH fornisce opportunità attraverso gli ospedali di sviluppare prospettive, obiettivi e strutture orientati alla salute.

L'*empowerment* costituisce uno strumento e al tempo stesso un fine della promozione della salute.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità, con la Dichiarazione di Alma Ata (1978), la Carta di Ottawa (1986), la Dichiarazione di Jakarta (1998) e la Carta di Bangkok (2005), ha affermato a più riprese che l'azione di comunità e l'*empowerment* sono pre-requisiti per la salute. I principi sottolineati dall'Oms trovano riscontro a livello europeo anche nell'attuale "Programma di azione comunitaria in materia di salute pubblica (2008-2013)", in cui la partecipazione e l'influenza dei cittadini sui processi decisionali, costituiscono i valori su cui si fonda la strategia comunitaria (Commissione delle Comunità Europee, 2007). A livello italiano, il Piano Sanitario Nazionale 2006-2008, introduce per la prima volta il termine *empowerment* in un documento programmatico nazionale, affermando che, attraverso tale processo, si punta ad erogare cure efficaci ed appropriate sotto il profilo clinico ed etico e, nel contempo, garantire il massimo livello possibile di equità nell'uso delle risorse.

Sulla base di questi principi si è ispirato il Progetto pilota di Educazione Terapeutica In caso di cirrosi, sviluppato nel 2011 in collaborazione con medici esperti di *empowerment* e Educazione Terapeutica dell'Azienda Ospedaliera di Padova appartenente alla rete HPH dal 1992.

Parte integrante è il concetto di *servuction*: tale principio indica il processo di creazione, o meglio di erogazione di un servizio.

Per analizzare il concetto di *servuction*, neologismo dall'unione di *service* e *production*, è necessario rifarsi alla teoria dei sistemi nell'ambito del *marketing* del sistema dei servizi, dove possiamo comprendere che il sistema è costituito da elementi identificabili; tutti gli elementi del sistema sono collegati tra loro; il sistema tende verso

un obiettivo; il sistema chiuso o aperto comporta un frontiera individuabile; il sistema tende verso uno stato di equilibrio; ogni modifica di un elemento provoca un cambiamento indiretto nel risultato del sistema. Nel nostro caso il sistema che viene a costituirsi vede il paziente e il suo *caregiver* come parte integrante del sistema di *servuction*; il paziente è uno degli attori ed è allo stesso tempo produttore e consumatore.

Uno degli obiettivi e al tempo stesso strumenti di successivo sviluppo è l'*empowerment* del paziente e del *caregiver*, che non è più solo utente finale o centro della rete ma attore protagonista al pari dei sanitari.

La domanda di salute, la cui costante crescita è condizionata anche dalla progressiva emancipazione o *empowerment* dei cittadini, è oggi determinata in prevalenza dai seguenti fattori:

- invecchiamento della popolazione;
- maggior incidenza delle malattie cronico-degenerative;
- diffusione e pubblicità di nuovi farmaci e tecniche di diagnosi e cura, costosi e tecnologicamente avanzati;
- distorsione delle informazioni scientifiche acquisite senza filtro e senza sufficiente comprensione da parte della popolazione, senza alcuna competenza a riguardo.

Tutto ciò, in un contesto dalle risorse sempre più limitate, provoca ripercussioni molto negative sull'operato e sulla psiche di quanti operano in campo socio-sanitario. Spesso sia i medici che pazienti si trovano all'interno di un vortice di informazioni e tentativi di controllare la malattia puntando su controlli bioumorali o strumentali ravvicinati e senza precise indicazioni da linee guida (Callahan 2000). Sul territorio, il medico è costretto ad affrontare i sani come potenziali malati, riducendo o mal distribuendo le risorse a scapito dei malati. A tutto ciò si aggiunge la carenza di una corretta comunicazione tra i medici ospedalieri e del territorio e un deficit dei sistemi informativi istituzionali rivolti all'utenza. Come conseguenza si stanno verificando sovrapposizioni fra gli interventi dei curanti, allungamento delle liste di attesa, un

aumento incontenibile della spesa sanitaria per accertamenti e ricoveri impropri ed un incremento della tensione e della conflittualità tra gli utenti, i professionisti e/o le amministrazioni, e tra gli stessi professionisti. Spostando l'attenzione sulle cure ospedaliere, diviene subito evidente che, per i suoi costi, l'ospedalizzazione di un malato oggi appare sempre più limitata alle urgenze mediche e chirurgiche ed agli interventi terapeutici particolarmente complessi, non attuabili al domicilio del paziente. La progressiva chiusura dei reparti internistici e geriatrici o di interi ospedali zionali ha fatto sì che i malati "non acuti" vengano ora affidati alle cure domiciliari del personale sanitario dei distretti. Questa tendenza, fin dal 2000, aveva già spinto le amministrazioni territoriali a sviluppare il più possibile le risorse professionali dei distretti sanitari e delle municipalità, favorendone l'integrazione. Sono così nate delle *équipe* multiprofessionali territoriali (Unità Operative Distrettuali, UOD), con lo scopo di rispondere in modo più soddisfacente ai bisogni degli utenti mediante l'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI). L'esperienza delle UOD, tuttavia, si è scontrata spesso con i problemi di operatori appartenenti a istituzioni diverse, ciascuna caratterizzata da un'organizzazione interna e da obiettivi propri, diversi e quasi mai sinergici con quelli delle altre. Ciò ha reso la gestione più difficile, accrescendo la burocratizzazione e senza riuscire ad offrire soluzioni assistenziali appropriate ai bisogni dei malati e delle loro famiglie. In definitiva, il malato, la sua famiglia e/o i suoi *caregiver* ancora oggi si trovano troppo spesso a dover affrontare e risolvere da soli, a casa e senza una sufficiente competenza, molti dei problemi legati all'avvento della malattia, con il rischio di provocare un grave disagio a tutto il nucleo familiare e di commettere errori nella condotta da tenere nei confronti della condizione morbosa e delle cure.

Questo *gap* tra qualità prevista e situazione reale rende indispensabile lo sforzo coordinato di tutti i professionisti della salute coinvolti, sia in ospedale sia nel territorio, al fine di garantire la migliore soluzione operativa possibile. Il malato e la sua famiglia devono cioè essere accompagnati senza soluzione di continuo dall'ospedale al proprio domicilio e, se necessario, viceversa, ricevendo dai curanti un insieme coerente ed organico di informazioni, conoscenze e abilità pratiche per far fronte in modo

autonomo e competente alla realtà quotidiana della malattia. Una tale integrazione funzionale richiede però che gli operatori sanitari ospedalieri e distrettuali e il paziente stesso o la sua famiglia sviluppino, innanzitutto, un'adeguata conoscenza reciproca, che passi attraverso una precisa comprensione dei rispettivi ruoli e contesti operativi, fino a giungere alla programmazione ed attuazione di procedure e percorsi assistenziali condivisi.

In conclusione, la *Primary Health Care* nasce dall'evidente inadeguatezza dell'approccio puramente medico e sanitario ai problemi di salute. Questa inadeguatezza permane ed è tuttora evidente; la *Primary Health Care* si mantiene perciò attuale. Metterla in pratica comporta un difficile cambiamento di paradigma, se non di ideologia: si deve mentalmente passare dalla sanità alla salute, dai determinanti biologici a quelli sociali, dalla cura alla promozione ed alla prevenzione, dall'ospedale alla comunità ed alla salute pubblica, dal centro alla periferia, dall'operatore sanitario al cittadino (*empowerment e servuction*). Il rischio è che, per non stravolgere i paradigmi noti, si riduca la PHC al primo contatto tra l'utente ed i servizi sanitari, alla fornitura di servizi sanitari alle popolazioni meno privilegiate, ai servizi offerti da operatori non sanitari.

Dimensionamento della patologia epatica evolutiva a livello ospedaliero

In una fase preliminare (Ceranto et al, 2012) si è voluto dare una dimensione epidemiologica ed economica al fenomeno, tenendo presenti i presupposti suddetti.

L'analisi descrittiva dell'ospedalizzazione è stata condotta con riferimento all'impatto complessivo delle epatopatia sul ricorso alle cure ospedaliere, con riguardo alla tipologia di regime di ricovero, di distribuzione per diagnosi, con dettagli sulla mortalità e sui ricoveri ripetuti.

L'analisi della mobilità sanitaria, cioè delle dinamiche di flusso all'interno di una regione o tra province diverse, legate all'erogazione in una certa area amministrativa di

prestazioni sanitarie a soggetti non residenti nella stessa, può fornire un importante contributo alla comprensione della relazione tra domanda e offerta, con riferimento in particolare alle differenze fra Ulss ed ai principali fattori che le determinano, quali la libera scelta dei cittadini, l'accessibilità, la qualità (percepita) e il modello di rete di erogazione per diversi livelli di complessità dei servizi sanitari.

Caratterizzazione della tipologia dei pazienti ricoverati

L'analisi nel dettaglio dei ricoveri si è svolta con le finalità di:

- acquisire informazioni circa il dettaglio nei costi relativi ai ricoveri ordinari per cirrosi epatica;
- confrontare le spese realmente sostenute con il rimborso previsto dal DRG associato a suddetti ricoveri;
- confrontare i costi reali e relativo DRG dei ricoveri per cirrosi o sue complicanze rispetto a ricoveri per altre patologie croniche molto frequenti in area medica.

L'analisi condotta si è svolta tramite selezione dall'archivio regionale delle schede di dimissione ospedaliera (SDO, Datawarehouse Sanità). La SDO è stata istituita con il decreto del Ministero della Sanità 28 dicembre 1991, quale strumento ordinario per la raccolta delle informazioni relative ad ogni paziente dimesso dagli istituti pubblici e privati in tutto il territorio nazionale.

L'analisi condotta si è svolta in collaborazione con il Sistema Epidemiologico Regionale. Sono state selezionate dall'archivio regionale delle SDO (Datawarehouse Sanità) degli anni 2006-2008 le dimissioni dei residenti in Veneto (inclusa la mobilità passiva). Per confronto diretto, gli stessi parametri sono stati valutati sui ricoveri nelle strutture ospedaliere dell'Ulss 16.

In totale (Figura 2) sono stati estratti dall'archivio SDO 57.720 ricoveri per il Veneto, con una mobilità passiva pari a circa il 6%. Per l'Ulss 16 sono stati estratti dall'archivio SDO 4.339 ricoveri, con una mobilità passiva (intra ed extra regionale)

pari a circa il 14%. La maggiore mobilità passiva dei pazienti residenti nell'Ulss 16 è attribuibile essenzialmente al fatto che Padova è una provincia centrale nel territorio veneto, pertanto i residenti di confine è probabile che si rivolgano a strutture spazialmente più vicine. Considerando solo la mobilità passiva fuori dal Veneto, come considerato nel primo caso, tale valore raggiunge il 4,2% per i residenti nell'Ulss 16.

In totale nel 2008 si sono verificati nel Veneto circa 18.000 ricoveri per epatopatia, dei quali circa 1.300 nell'Ulss 16.

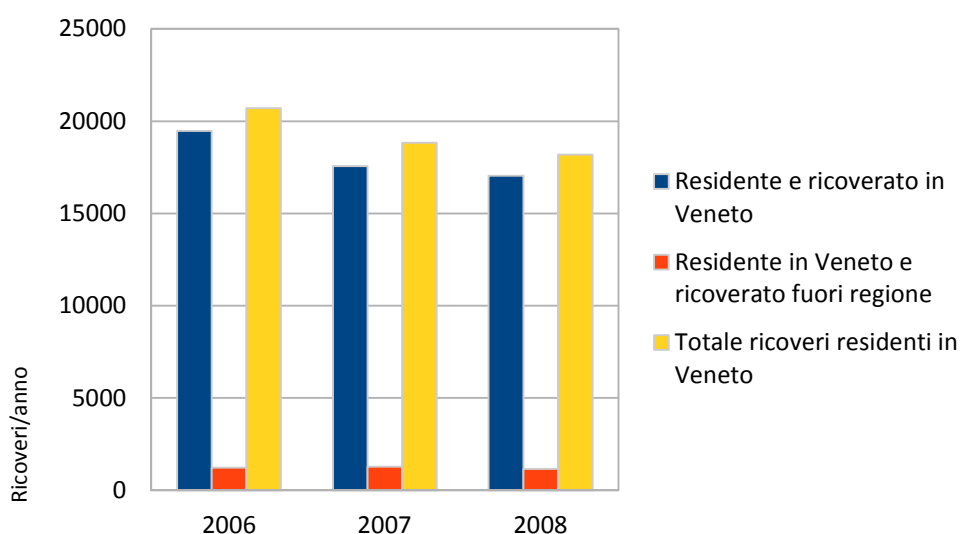


Figura 2: Numerosità per anno dei ricoveri per epatopatia dei residenti in Veneto.

Nel triennio considerato i ricoveri con segnalazione di patologia epatica sono diminuiti del 12% nel Veneto, del 18% nell'Ulss 16; il calo è molto più consistente per i ricoveri in DH (-29% nel Veneto, -45% nell'Ulss 16) che per i ricoveri ordinari (-8% nel Veneto, -9% nell'Ulss 16). Nel complesso i ricoveri in DH rappresentano circa il 18% dei ricoveri totali nel Veneto, il 22% nell'Ulss 16.

La quota più consistente di ricoveri riguarda, in entrambe i casi, i soggetti minori di 65 anni, cioè in età lavorativa, prevalentemente di sesso maschile (Figura 3).

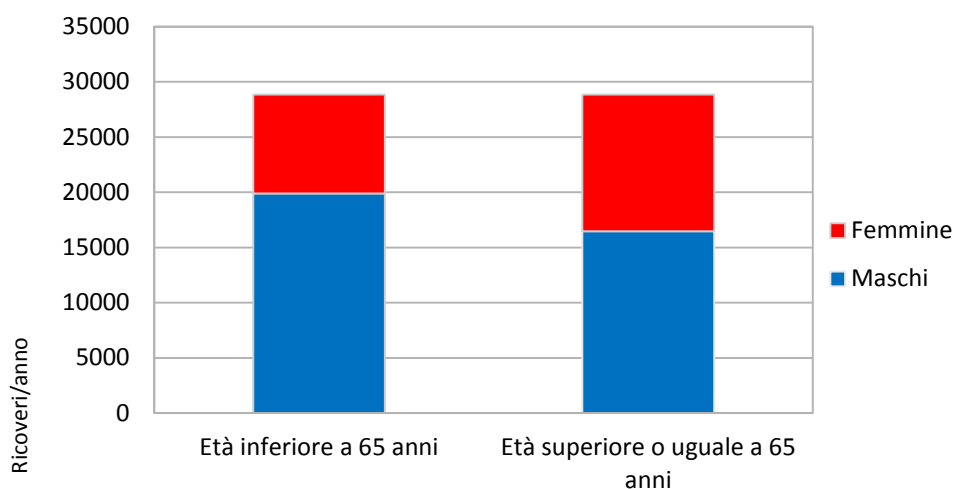


Figura 3: Distribuzione per sesso ed età dei ricoveri per epatopatia nel Veneto.

L'epatopatia alcolica era segnalata nel 27% dei ricoveri nel Veneto, nel 23% nell'Ulss 16, un'epatite virale nel 16% sia nel Veneto che nell'Ulss 16, la presenza di neoplasia primitiva del fegato nel 17%, nel Veneto, mentre nell'Ulss 16 nel 21%.

La figura 4 mostra la distribuzione dei ricoveri nel Veneto, mantenendo una classificazione mutualmente esclusiva delle epatopatie.

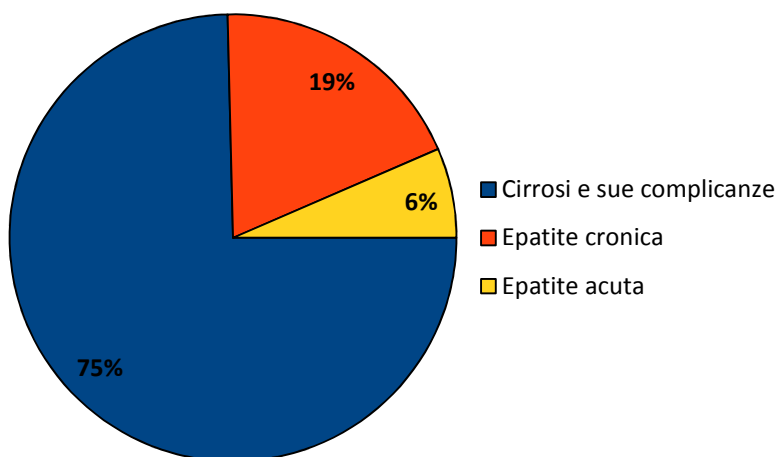


Figura 4: Distribuzione per macrodiagnosi dei ricoveri per epatopatia in Veneto.

Nel Veneto, su un totale di 47.182 ricoveri ordinari, in 5.751 era segnalato il decesso del paziente con una mortalità intraospedaliera pari al 12 %. La mortalità a livello dell'Ulss 16 si attestava sulla stessa percentuale.

Anche tra i ricoveri ordinari con decesso così individuati, la segnalazione di complicanze/evoluzioni dell'epatopatia in qualunque posizione diagnostica si distribuiva nel Veneto come descritto nella figura 5 (le categorie non sono mutualmente esclusive). La distribuzione di queste complicanze tra i decessi risultava sovrapponibile nel territorio padovano.

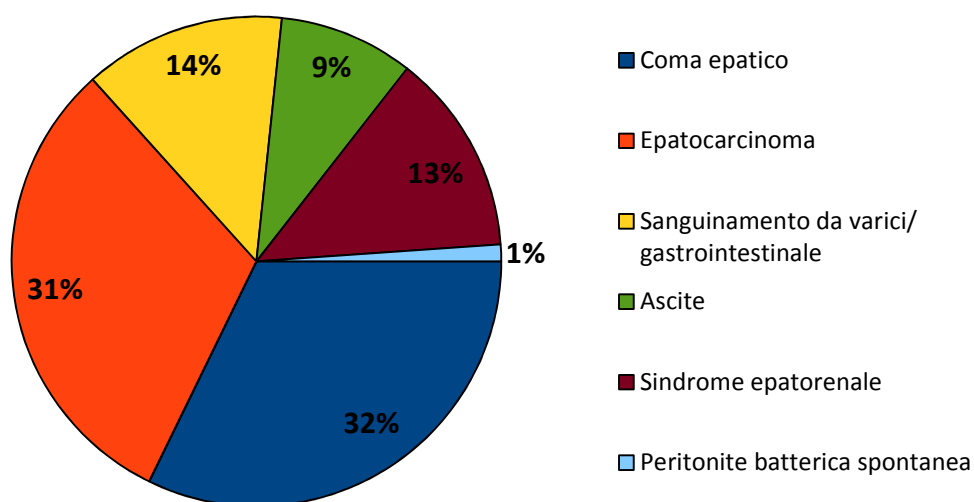


Figura 5: Distribuzione non esclusiva delle complicanze di cirrosi tra i decessi dei ricoveri per cirrosi.

I risultati di questa analisi hanno dimostrato quindi che la malattia cirrotica determina una quota di ricoveri annui in Veneto che è pari a 14.354, di questi 1.096 (7,6%) è determinato dai ricoveri nel padovano (Ulss 16).

Considerando singolarmente le complicanze principali della cirrosi, si è analizzato quali fossero le diagnosi più frequentemente associate, al fine di individuare delle condizioni morbose potenzialmente modificabili, non legate all'epatopatia in sé, eventualmente suscettibili di prevenzione o di cura precoce. Per quanto riguarda l'encefalopatia epatica è emersa una associazione con il diabete mellito ed eventi infettivi, quali l'infezione delle vie urinarie e la broncopolmonite. Per quanto riguarda

l'ascite come diagnosi principale, le associazioni evidenziate sono state nuovamente il diabete mellito e l'infezione delle vie urinarie, oltre a complicazioni della cirrosi. Considerando invece come diagnosi principale l'epatocarcinoma, è emersa, l'associazione con l'ipertensione essenziale benigna, peraltro non tipica del paziente cirrotico e meritevole di approfondimenti di tipo clinico-patogenetico. Verosimilmente questo dato suggerisce l'associazione dell'epatocarcinoma nella NASH o nella cirrosi associata a sindrome metabolica (Leung et al., 2015).

I ricoveri ripetuti sono risultati elevati in caso di encefalopatia e di ascite, verosimile espressione di scarso controllo dei fattori di rischio e/o di inadeguata o inefficace gestione terapeutica. Per quanto riguarda l'epatocarcinoma, l'entità dei ricoveri ripetuti potrebbe rispecchiare la complessità della patologia sia dal punto di vista terapeutico che delle sue complicanze. Il sanguinamento gastroenterico non ha presentato una elevata frequenza di ricoveri ripetuti, indice dell'efficacia della terapia instaurata e della successiva strategia preventiva.

Il campione descritto a livello regionale è per macro caratteristiche comparabile con il campione definito a livello della provincia di Padova. È stata pertanto approfondita l'analisi dei ricoveri in collaborazione con il Dipartimento di Information Technology dell'Azienda Ospedaliera di Padova che ha messo a disposizione il sistema di business intelligence (Qlikview) contenente i riferimenti relativi alle SDO dei ricoveri pertinenti l'Azienda.

Si è quindi voluto studiare nel dettaglio dei costi un piccolo campione di 100 ricoveri ordinari con dimissione da area medica avvenuti nell'anno 2009 e primo semestre 2010.

Di tali ricoveri sono state raccolte informazioni circa i dati anagrafici, le diagnosi dimissione, le patologie concomitanti, i farmaci intra ricovero, la diagnostica bioumorale, microbiologica, istologica, la diagnostica strumentale, le consulenze.

Le suddette cartelle sono state prese in visione singolarmente e di ciascuna è stato calcolato il consumo unitario di farmaci, il numero di prestazioni bioumorali e strumentali richieste e il numero di consulenze effettuate. In particolare per quanto

riguarda i farmaci, è stato calcolato il numero preciso di compresse, fiale, trasfusioni somministrate. È stato eseguito un necessario arrotondamento per quanto riguarda i farmaci in somministrazione per gocce e l'insulina.

Il database che si è delineato è stato gestito in Microsoft Access. Il calcolo dei costi è stato condotto in collaborazione con il dipartimento di Gestione e Controllo Qualità dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Il costo unitario di tali consumi e di tali prestazioni è stato calcolato con il Nomenclatore Tariffario Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali Regionale per quanto riguarda le prestazioni mediche, strumentali e bioumorali, con il Tariffario relativo ai farmaci in vigore per quegli anni nell'Ulss 16, e con il Tariffario fornito dal Centro Immunotrasfusionale dell'Azienda Ospedaliera di Padova. A tali costi diretti, sono stati aggiunti gli altri costi indiretti, forniti dal Controllo di Gestione dell'Azienda Ospedaliera di Padova, costituiti essenzialmente da: servizi sanitari e non, costi fissi specifici e personale.

Al fine di trovare un metro di paragone per i costi riguardanti i ricoveri per cirrosi, sono state considerate le MDC (Major Diagnostic Category). È emerso che la MDC maggiormente rappresentata appartiene alle Malattie e disturbi del sistema cardiocircolatorio, (35%), seguita dalle Malattie e disturbi dell'apparato respiratorio (17%), quindi dalle Malattie e disturbi dell'apparato digerente, che raggiunge la medesima percentuale (10%) delle Malattie e disturbi epatobiliari e pancreas. La cirrosi e le sue complicanze determinano il 62,7% dell'MDC7, ma alcuni ricoveri determinati da sanguinamento da varici esofagee finiscono per rientrare nell'MDC6 con conseguente lieve sottostima della percentuale (Figura 6).

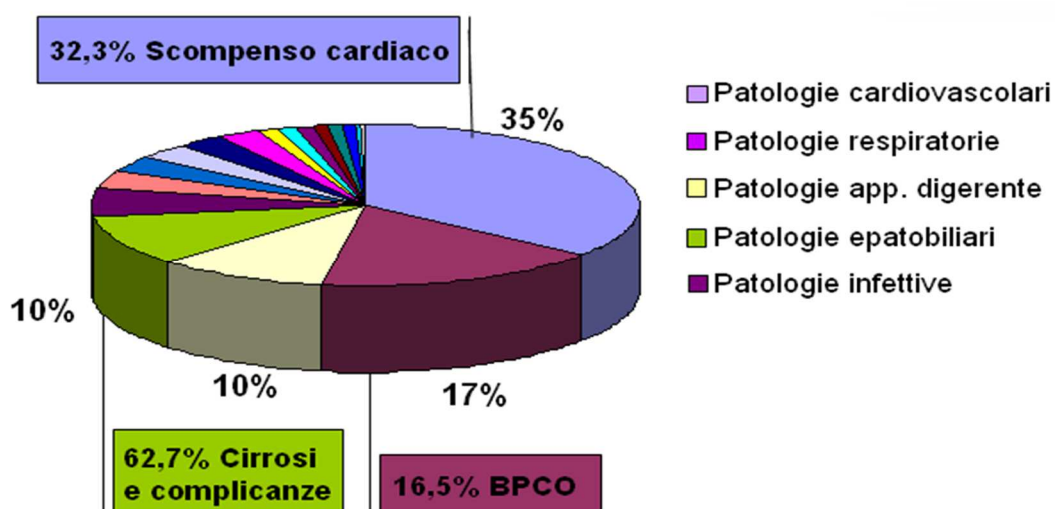


Figura 6: Distribuzione MDC tra i dimessi dall'UO Clinica Medica 5 nell'anno 2010.

Poiché la cirrosi epatica è una patologia cronica, abbiamo considerato come riferimento le patologie croniche più rappresentati nelle MDC più frequenti. Lo scompenso cardiaco rappresenta il 32.3% delle diagnosi riportate dell'MDC5 e la BPCO rappresenta il 16.5% delle diagnosi riportate nell'MDC4. Pertanto, è stato identificato allo stesso modo del campione di ricoveri per cirrosi e complicanze (8100 cartelle), un campione di 100 cartelle con almeno una diagnosi inerente lo scompenso cardiaco e 100 cartelle con almeno una diagnosi inerente la BPCO (Tabella 9) all'interno delle diagnosi SDO.

I dati riportati nella tabella sottostante descrivono le caratteristiche principali dei ricoveri per le tre patologie croniche suddette.

Tabella 5: Dati riassuntivi dei tre gruppi di ricoveri analizzati.

	Cirrosi epatica ^A	Scompenso cardiaco ^B	BPCO ^C	p-value
Totale Ricoveri	100	100	100	
Totale Pazienti (M/F)	78 (49/29)	98 (44/54)	91 (55/36)	0,0026 A vs B,C
Età media (anni)	69,91	80,32	79,26	< 0,0001 A vs B,C
Degenza media (giorni)	12,09	7,92	8,73	0,0637 A vs B,C
Ricoveri ripetuti (%)	22%	2%	9%	< 0,0001 A vs B,C

Il costo totale dei 100 ricoveri per *cirrosi*, risultato dall'analisi dettagliata delle cartelle cliniche precedentemente descritta, è risultato pari a 388.409,00 €, per ricovero il costo medio è risultato di 3.884,09 €, e per giornata di degenza il costo è risultato di 342,25 €. Il rimborso garantito dal DRG per la cirrosi è stato di 257.471,00 € in totale, pari a 2.574,71 € per ricovero (66,28% del costo reale).

I ricoveri per *scompenso cardiaco* hanno evidenziato un costo totale di 250.964,25 €, per ricovero il costo medio è risultato di 2.509,6 €, per giornata di degenza il costo è risultato di 321,43 €. Per lo scompenso cardiaco il rimborso totale è stato di 267.369,42 €, pari a 2.673,69 € per ricovero (106,54 % del costo reale). I ricoveri per *BPCO* hanno evidenziato un costo totale di 271.334,57 €, per ricovero il costo medio è stato di 2.713,34 €, con un costo medio per giornata di degenza di 311,1 €. Il rimborso garantito dal DRG per i ricoveri causati da BPCO è stato pari a 240.224,18 € in totale, pari a 2.402,2 € per ricovero 88,53% del costo reale)

L'analisi effettuata ha dimostrato che la spesa sostenuta per far fronte ai ricoveri per cirrosi è risultata maggiore rispetto a quella sostenuta per i ricoveri per scompenso cardiaco e BPCO; inoltre il rimborso DRG risulta coprire soltanto il 66% delle spese sostenute per la cirrosi, mentre rimborsa per il 106% i ricoveri per scompenso cardiaco e per l'88% quelli per BPCO (Figura 7).

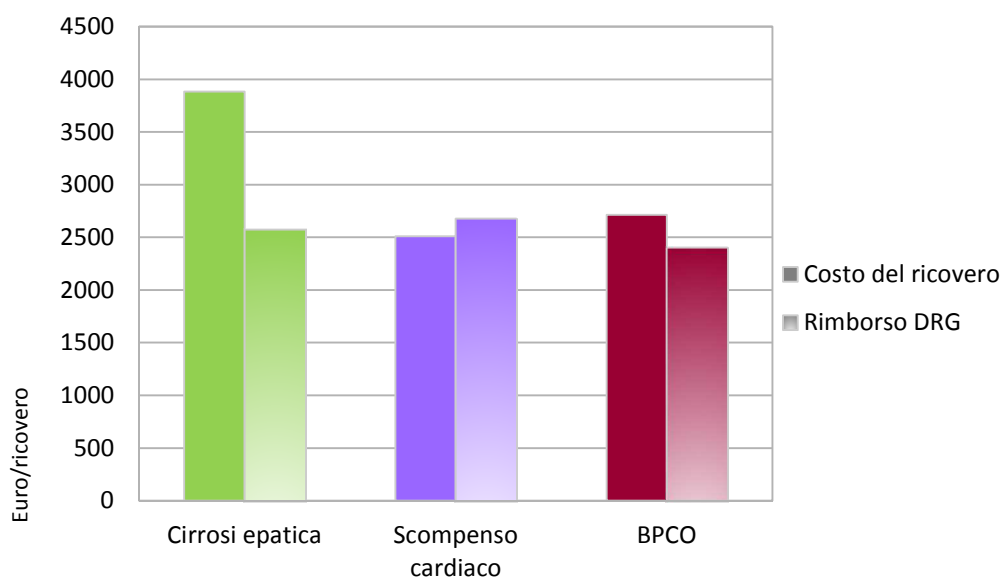


Figura 7: Rappresentazione grafica del costo dei ricoveri nelle patologie croniche in esame

Considerando che i ricoveri ordinari in Veneto per la cirrosi e sue complicanze ammontano a 11.732 all'anno, la spesa totale per i ricoveri ordinari per la sola patologia epatica avanzata ammonta a 45.568.143,88 Euro all'anno, pari allo 0.57% della spesa sanitaria totale dichiarata dall'ISTAT per il Veneto (comprensiva della spesa per i servizi sanitari forniti direttamente o in regime di convenzione).

Nel caso dello scompenso cardiaco, i ricoveri totali dichiarati dal SER in Veneto sono 21.156. Considerando che la spesa reale per un ricovero determinato dallo scompenso cardiaco è di 2.509,64 euro, la spesa totale annua nel Veneto per i ricoveri per scompenso cardiaco ammonta a 53.093.943,84 Euro. Tale porzione rappresenta lo 0.67% della spesa sanitaria totale regionale. Tale proporzione, a fronte della maggiore numerosità di ricoveri per scompenso e comunque dell'età più elevata dei ricoverati per scompenso cardiaco, con conseguenti minori costi sociali, dà un'indicazione del peso economico che il solo ricovero per cirrosi può comportare circa la spesa sanitaria pubblica.

Prevenzione secondaria in ambito epatologico

Alla luce dell'entità anche economica del peso che questa patologia intrinsecamente porta, è stato sviluppato in una fase preliminare un progetto pilota di Educazione Terapeutica definito *In caso di cirrosi*, rivolto ai pazienti cirrotici e ai loro care givers (Ceranto et al, 2011). In considerazione di quanto esposto nei paragrafi precedenti, tale percorso mette il paziente al centro di una nuova prospettiva alla quale contribuiscono tutte le figure sanitarie più competenti in materia di epatopatia evolutiva, per offrirgli la migliore assistenza territoriale, ambulatoriale, ospedaliera. Tale percorso, sviluppato in collaborazione con pazienti e caregivers, infermieri, psicologi, epatologi e medici di medicina generale, ha trovato il sostegno del Ministero della Salute e della Regione del Veneto. È stato prodotto del materiale informativo cartaceo che viene utilizzato come supporto durante i corsi. È stato inoltre ideato un serious game *In caso di cirrosi... gioco per me!* che ricalca le regole del Gioco dell'Oca.

Fondamentale per mettere un freno a questa patologia significativa dal punto di vista socio economico, è sia garantire una assistenza sanitaria sempre più eccellente ai pazienti già affetti al fine di non sprecare tempi diagnostici e terapeutici che potrebbero inficiare la prognosi del paziente e risorse economiche e sanitarie, sia conoscere precocemente, e quindi potenzialmente limitare l'evolversi, di una patologia spesso misconosciuta ma che con la sua lunghissima storia naturale, offre numerosi momenti diagnostici, talvolta sottovalutati.

OBBIETTIVI

Lo studio si inserisce all'interno di un progetto di ricerca più ampio (RF-2009-1492312 *Strategie innovative indirizzate all'interazione territorio-ospedale a livello regionale per una miglior gestione della malattia epatica avanzata* supportato dal Ministero della Salute. Tale progetto, che rientra nelle attività del Centro Regionale per le Malattie del Fegato di Padova, mira ad una riduzione dei costi sanitari per epatopatie croniche che potrà realizzarsi solo con la contemporanea creazione di una rete di supporto e gestione dei malati sul territorio.

Con queste premesse, questa tesi ha lo scopo di perseguire i seguenti obiettivi di fondo:

- conoscere l'entità della problematica epatologica evolutiva nel territorio, diffondendo una cultura della cirrosi epatica che mira a una diagnosi precoce delle condizioni predisponenti.
- sostenere i pazienti con malattia nota attraverso un percorso di Educazione Terapeutica che si inserisce all'interno di un percorso assistenziale mirato.

Obiettivi fase 1: analisi epidemiologica delle epatopatie non diagnosticate nel Veneto

L'obiettivo che questo studio si pone è quello determinare, a livello territoriale, la distribuzione delle malattie epatiche croniche evolutive note e trattate ambulatorialmente (verosimilmente cirrosi in fase di compenso) e la porzione di pazienti che possiedono già le stigate patognomiche della malattia ma che non sono ancora stati identificati.

In questo contesto, si è voluto evidenziare l'esigenza della messa a punto di appropriati protocolli diagnostici, mirati a individuare la presenza di patologie epatiche misconosciute con il coinvolgimento dei medici di medicina generale. Il raggiungimento di questo obiettivo permetterà di formulare adeguati programmi per

la gestione dei pazienti e la prevenzione secondaria dell'evoluzione della malattia epatica.

Con questo studio si vuole inoltre sviluppare un percorso di formazione per medici di Medicina Generale atto a sensibilizzare la popolazione sanitaria alla problematica epatologica, e condividere con i medici del Territorio la necessità e l'ideazione di un percorso facilitatore per proporre alla più ampia fascia di popolazione possibile l'accesso a uno screening mirato.

Obbiettivi fase 2: gestione educativa del paziente con malattia epatica avanzata

In quest'area di sviluppo si è voluto ampliare la diffusione del progetto educativo *In caso di cirrosi* valutare l'impatto che tale percorso di Educazione Terapeutica ha sulle conoscenze, rappresentazioni ed atteggiamenti nei confronti della malattia e, in prospettiva, sui costi di gestione della stessa.

Ci siamo proposti di rivalutare a distanza di 24 mesi i pazienti partecipanti al corso *In caso di Cirrosi* condotto nel 2011. Inoltre si è confrontato il risultato a 24 mesi con i risultati ottenuti a 3 mesi e con i dati relativi all'epoca precedente il corso.

Si è ricorsi all'utilizzo della Carta Semantica nell'esplorazione delle aree cognitivo-comportamentali, funzionali e psicologiche, al fine di ottenere le informazioni su cui si è poi articolato il percorso di Educazione terapeutica. Durante questa fase si è parallelamente standardizzato l'applicazione della carta semantica creando una griglia interpretativa che ha permesso un'analisi dei dati di tipo quantitativo.

Ci si propone inoltre di ampliare l'offerta relativa sia alla promozione di divulgazione di concetti informativi generali, che all'Educazione Terapeutica attraverso l'utilizzo di strumenti web che consentano l'accesso alla maggior parte della popolazione in fascia d'età giovane-adulta.

Come obiettivo globale ci si propone di definire sempre più accuratamente alcuni dei numerosi tasselli che compongono il percorso assistenziale per i paziente con epatopatia evolutiva.

MATERIALI E METODI

Materiali e metodi fase 1: analisi epidemiologica delle epatopatie non diagnosticate nel Veneto

Tale studio è stato svolto in collaborazione con la Società italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) e con la Scuola Veneta di Medicina Generale (S.Ve.M.G).

Lo studio ha utilizzato come strumento di ricerca il dataset MilleinRete, un programma gestito dai medici di medicina generale e contenente i dati clinici, gli esami strumentali ed il trattamento dei pazienti che vengono raccolti e sistematicamente da essi inseriti nel dataset.

Sono stati raccolti i dati di 99 medici di medicina generale della regione Veneto. Tutti i parametri e i dati raccolti nello studio si riferiscono ai valori medi registrati dal medico nella propria cartella clinica dal 1 o Gennaio 2011 al 31 Dicembre 2011.

A garanzia della rappresentatività del campione di pazienti afferenti ai medici di MilleinRete considerati nello studio, le prevalenze standardizzate di alcune malattie croniche estratte dal dataset in questione sono state confrontate con le prevalenze rilevate dal database Health Search – CSD LPD, attivo dal 1998 e che, al 2013, raccoglie i dati generati dall'attività routinaria di più di 900 Medici di Medicina Generale ricercatori (più di 2 milioni di cartelle cliniche) che impiegano per la registrazione e la gestione dei dati clinici un personal computer con un software dedicato (Millewin©, il software di gestione ambulatoriale per il MMG più utilizzato in Italia, soprattutto in Veneto).

In virtù dei criteri di selezione dei medici ricercatori del network Health Search (vedi oltre), la popolazione rappresentata nel database ha una distribuzione per sesso e fasce di età sostanzialmente sovrapponibile a quella della popolazione generale italiana in età adulta, come risulta dal confronto con i dati ISTAT.

Il database Health Search è stato sottoposto a varie procedure di validazione (VII rapporto Health Search, 2012).

Nel dettaglio il processo di selezione del campione di medici con qualità di registrazione dei dati che risponda ai requisiti HS prevede un'analisi su tutto il database Health Search-CSD LPD al fine di individuare per ogni medico un punteggio (ITOTmin=0 max=1), ottenuto attraverso un preciso algoritmo di calcolo, che permetta di isolarne i più performanti.

Per il calcolo dell'indice ITOT vengono selezionati esclusivamente i medici che presentano una registrazione costante dei dati, ovvero coloro che nel loro database riportano un numero di pazienti/anno maggiore di 10 in ognuno degli anni presi in analisi (2001-2011).

L'indice ITOT è una media pesata rispetto al numero di contatti anno (CA) dell'indice finale (IFIN):

$$ITOT = \frac{\sum_{i=2001}^{2011} CA_i \times IFIN_i}{\sum_{i=2001}^{2011} CA_i}$$

Un medico ricercatore HS rientra nel campione dei "validati" se il suo punteggio (ITOT) è maggiore di una certa soglia.

L'indice finale (IFIN) raccoglie le informazioni presenti nel database dal 01 gennaio 1996 al 31 dicembre dell'anno per cui viene calcolato (tale anno varia dal 2001 al 2011). L'indice IFIN è il complementare dell'indice IF:

$$IFIN=1-IF$$

IF è una media pesata di 5 indici ognuno dei quali, come spiegato in seguito, rileva un aspetto diverso della completezza, della stabilità e della correttezza di registrazione del dato da parte del medico:

$$IF=0,4*(ICFIN)+0,15*IVST+0,25*S+0,1*IM+0,1*(ICPCFIN)$$

I medici veneti MilleinRete sono caratterizzati da un performance che supera i valori mediani della rete nazionale Health Search (ITOT MilleinRete: 0.74; ITOT Health Search: 0.72).

A conferma dell'attendibilità della registrazione in MilleinRete, la prevalenza tra questi pazienti di soggetti in trattamento anticoagulante orale è identica a quella

riportata in letteratura negli studi epidemiologici su questa patologia. (Zoni-Berisso M, et al. studio ISAF, 2013).

La procedura di standardizzazione (standardizzazione diretta) è stata eseguita assumendo come riferimento la struttura della popolazione italiana nel 2011 (dati ISTAT 2012) (Figura 1).

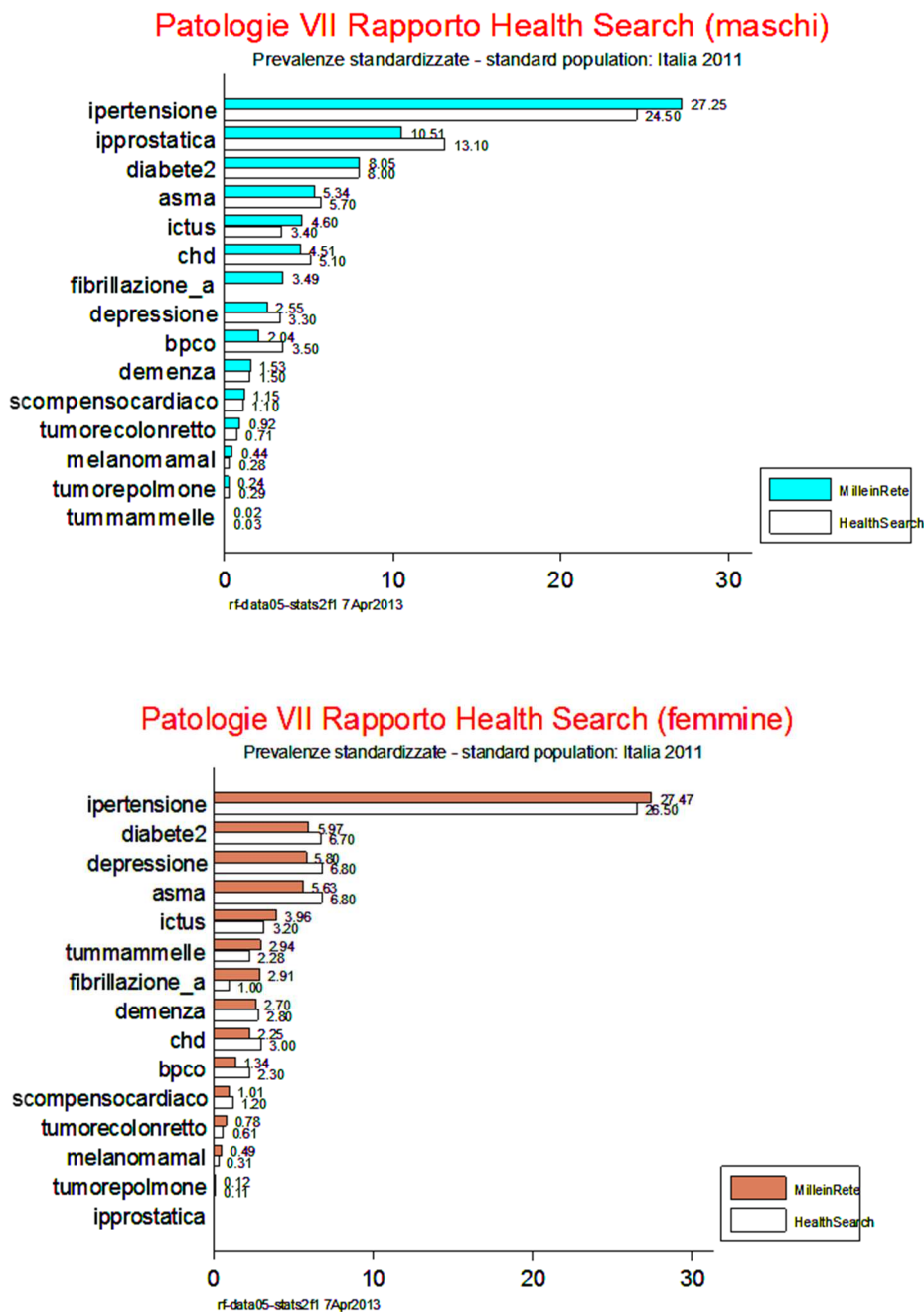


Figura 1: Grafici riassuntivi della valutazione del dataset MilleinRete con HealthSearch.

Il problema di una eventuale sottostima del dato, grazie alla caratteristica lifetime dell'informazione, per le patologie codificabili ICD9 molto probabilmente non è significativa poiché il network è costituito da medici motivati ed addestrati ad un corretto utilizzo del programma gestionale. Per altri dati, quali ad esempio le misure antropometriche o gli esami bioumorali, la registrazione o meno nell'anno indice (2011) dipende da un serie complessa di circostanze quali: il contatto con l'assistito in studio, la presenza o meno di particolari situazioni cliniche, ecc.

Identificazione di indicatori di epatopatia in soggetti senza diagnosi di malattia epatica

Come indicatori di epatopatia sono state considerate le transaminasi (AST e ALT) e sono stati arbitrariamente considerati alterati valori maggiori di 1,5 volte i valori normali (AST>68 U/L o ALT>75 U/L). Come indicatore di cirrosi è stata considerata la piastrinopenia (< 120.000/ μ L). Nonostante il cut off della trombocitopenia sia per definizione 150.000/ μ L, si è deciso di prendere in considerazione un valore inferiore per essere più selettivi e per limitare, nel conteggio finale, il peso numerico di quei pazienti che fisiologicamente presentano valori nei limiti inferiori dell'intervallo di normalità.

La decisione di utilizzare la conta piastrinica quale criterio di selezione è data da due motivi:

- 1) il conteggio piastrinico fa parte di quei parametri che frequentemente vengono dosati nel sangue durante esami di routine e pertanto aumenta la probabilità di trovarlo nella cartella clinica dei pazienti afferenti al medico di base;
- 2) la piastrinopenia è una comune complicanza nei pazienti con epatopatia cronica ed è riportata in circa il 76% dei pazienti con cirrosi (Giannini, 2006).

Nei pazienti con epatopatia cronica sono molti i fattori che contribuiscono alla patogenesi della trombocitopenia; questi includono il sequestro splenico, la soppressione della produzione da parte del midollo osseo e la ridotta attività della trombopoietina (TPO).

È ben noto però, che altre patologie possono determinare piastrinopenia. Pertanto, al fine di rendere la nostra indagine più mirata e selettiva nell'individuazione del paziente epatopatico con piastrinopenia legata alla malattia in questione, si è valutato il peso delle più frequenti malattie associate a piastrinopenia, quali le malattie infiltrative del midollo (linfomi e leucemie) e, successivamente, si è andata ad indagare quella quota di pazienti piastrinopenici che presentavano anche valori di transaminasi alterati (AST).

L'associazione di piastrinopenia e alterati valori delle transaminasi è altamente specifica di epatopatia cronica ed ha un potere predittivo alto.

Del campione in esame è stata calcolata la quantità e percentuale di pazienti aventi registrati nella cartella clinica valori di AST o ALT e la conta piastrinica.

Successivamente è stata misurata la quantità di pazienti (in numero assoluto e relativo) con i parametri suddetti alterati.

Per aumentare la specificità del dato, è stata anche considerata l'associazione di piastrinopenia inferiore a 120.000 e di transaminasi alterate (AST>68 U/L o ALT>75 U/L).

Identificazione di indicatori eziologici di epatopatia

Sono state definite alcune situazioni eziologiche patognomiche che permettessero di scremare la popolazione generale in sottogruppi a rischio. Questo dati sono stati usati per perfezionare l'intercettazione di epatopatie croniche.

In particolare, è stato definito il concetto di abuso alcolico attraverso i codici ICD9 di patologia (405.0 abuso alcolico, 303 sindrome da dipendenza alcolica), oppure identificando i soggetti caratterizzati da un consumo settimanale di alcool > 252 grammi (>36 grammi al giorno). Questi ultimi sono stati identificati tra 8.604 pazienti per i quali il dato del consumo settimanale era stato registrato dal medico.

Il numero totale soggetti caratterizzati da abuso alcolico è 1.779.

Per quanto riguarda la sindrome metabolica sono considerati missing i record non provvisti di tutte le informazioni necessarie per inquadrare la sindrome: circonferenza addominale, pressione arteriosa, glicemia, trigliceridemia, colesterolo HDL, assunzione di fibrati o acido nicotinico.

La presenza di epatite cronica è stata indagata utilizzando nell'estrazione i codici ICD 9 relativi a epatiti acute e croniche di origine virale e non virale (070.22, 070.23, 070.32, 070.33, 070.44, 070.54, 571.4, 070.51, 070.52, 070.3, 070.42)

Quindi tali diagnosi sono state associate ai seguenti fattori di rischio: la presenza di una segnalazione di positività per virus HCV o di positività dell'HBSAg. È stata inoltre associata a presenza di transaminasi elevate e/o consumo di alcool superiore a 36 grammi al giorno

Per la steatosi, l'indagine ha utilizzato i seguenti indicatori di patologia ICD9: 571.0, 571.8.

Tali prevalenze sono state osservate sia come dato grezzo, sia come dato associato a ipertransaminasemia, per indagare la presenza di una condizione di steatoepatite.

La prevalenza dei pazienti con cirrosi è stata calcolata utilizzando come criterio di ricerca i codici della classificazione delle malattie ICD9-CM- 1997 riportati in seguito: 456.0 / 456.1 sanguinamento da varici esofagee, 571.2 cirrosi epatica alcolica, 571.5 cirrosi epatica, 571.6 cirrosi biliare, 572.3 ipertensione portale.

Articolazione dello studio

Lo studio è stato articolato in due fasi:

- Analisi della numerosità e percentuale di epatopatie croniche note o misconosciute
- Analisi della distribuzione della patologia cirrotica nota e misconosciuta

Il secondo punto, in particolare, è stato strutturato secondo i seguenti livelli di analisi:

- 1) individuazione della numerosità e percentuale dei pazienti aventi piastrine < 120.000 nella popolazione dei non cirrotici con dato sulle piastrine disponibile;
- 2) individuazione della numerosità e percentuale dei pazienti aventi piastrinopenia associata a valori elevati di transaminasi) nella popolazione dei non cirrotici;
- 3) individuazione delle complicanze caratteristiche della cirrosi sia nella popolazione con cirrosi nota sia in quella con piastrine < 120.000;
- 4) individuazione della prevalenza di alcune comorbidità (diabete di tipo II, ipertensione, sovrappeso o BMI > 25) nella popolazione cirrotica e in quella con piastrine < 120.000;
- 5) individuazione della prevalenza di alcune comorbidità (diabete di tipo II, ipertensione, sovrappeso o BMI > 25) nella popolazione sana.

Relativamente al punto 1, per affinare la ricerca ed essere più selettivi, è stato sottratto dalla casistica dei pazienti piastrinopenici il numero di pazienti con una piastrinopatia secondaria ad invasione midollare da parte di malattie quali linfomi e leucemie.

La decisione di associare ai valori piastrinici, nel punto 2, livelli alterati di transaminasi incrementa la specificità diagnostica.

Relativamente al punto 3, l'indagine ha puntato ad osservare il verificarsi di quelle complicanze tipiche della malattia epatica avanzata (encefalopatia epatica, ematemesi o melena, gastrite emorragica, IRC effettiva, sindrome epatorenale, ascite, epatocarcinoma e peritonite batterica) sia nella popolazione cirrotica sia in quella non cirrotica con piastrinopenia.

In merito ai punti 4 e 5, si è scelto di valutare il coinvolgimento della sindrome metabolica nell'eziologia dei nuovi cirrotici, in rapporto al peso che questa porta nella popolazione generale. Questo nell'ipotesi che una buona quota di cirrosi non note sia legata a alterazioni metaboliche e che quindi il ritardo diagnostico sia in parte legato al fatto che le patologie maggiormente rilevanti per quei pazienti distogliessero l'attenzione dalla funzione epatica (Adopian et al, 2012; Grattagliano, 2013).

Per lo svolgimento della ricerca sono stati utilizzati i codici ICD9-CM-1997 relativi alle succitate complicanze.

Relativamente alla prima popolazione l'obiettivo è stato quello di osservare quali siano le principali complicanze occorse nell'anno 2011 per poi avere un mezzo di confronto per valutare le eventuali complicanze verificatesi nella popolazione definita non cirrotica ma piastrinopenica.

Materiali e metodi fase 2: gestione educativa del paziente con malattia epatica avanzata

Progettazione del percorso di Educazione Terapeutica

Per quanto riguarda il progetto di educazione terapeutica rivolto ai pazienti cirrotici e ai loro familiari, al fine di renderli più consapevoli del proprio stato di salute, fornendogli i mezzi cognitivi e psicologici per affrontare tale patologia, è stato disegnato un percorso definito In caso di cirrosi, del quale sono state proposte varie edizioni. Tale percorso mira a fornire ai discendenti, in modo semplice e chiaro, le conoscenze e abilità necessarie alla gestione quotidiana dei rischi legati alla malattia, cioè ad identificare precocemente situazioni e stati patologici che potrebbero evolvere in complicanze, in modo da trattarle precocemente o di allertare tempestivamente il medico di famiglia. Inoltre sono il corso prepara i discendenti alla conoscenza e applicazione delle misure igienico-alimentari necessarie ad una corretta e sicura gestione della malattia. Il percorso include:

- una valutazione pre-corso
- la consegna di un libretto informativo e di un dossier clinico (Documenti riportati nella sezione Materiale Utilizzato e Prodotto)
- il corso In caso di cirrosi. Si svolge in due incontri pomeridiani, della durata di circa due ore ciascuno. Tra il primo e il secondo incontro intercorre solitamente una settimana
- una valutazione post-corso (a tre mesi)
- una quota di pazienti sono poi stati ricontattati dopo 24 mesi e rivalutati

Per la realizzazione del progetto pilota di Educazione Terapeutica sono stati contattati 77 pazienti afferenti all'Ambulatorio Integrato per le malattie del fegato, facente riferimento al Centro Regionale Specializzato per le Malattie del fegato. Il gruppo effettivamente partecipante si è composto di 50 pazienti. I criteri di selezione hanno incluso la classe di Child, e l'età, mentre il grado di istruzione non è stato intenzionalmente valutato proprio perchè gli educatori utilizzassero un modus operandi il più possibile standard e comprensibile da personale non sanitario di qualsiasi livello di istruzione.

Tutti i pazienti sono stati contattati telefonicamente con breve illustrazione del progetto. In tale occasione è stato fissato un appuntamento per la valutazione preliminare.

La valutazione preliminare si è svolta presso gli ambulatori del reparto Clinica Medica 5, ed è avvenuta sempre in presenza di un medico, coadiuvato da un infermiere e da uno psicologo coinvolti nel progetto.

In tale occasione è stata somministrata la carta semantica con concetto chiave "La mia malattia di fegato", in seguito "La cirrosi epatica" in quanto i pazienti erano portati a descrivere aspetti più umani legati alla patologia, piuttosto che concetti di gestione.

La carta semantica rappresenta uno strumento didattico e pedagogico che trae origine dalle teorie sull'apprendimento e dai principi della psicologia cognitiva (Ausubel D.,1978). Infatti secondo l'approccio cognitivista, la struttura delle conoscenze è considerata come una rete di concetti associati tra loro da legami significativi (Novak D., Gowin D.B, 1989). La carta semantica rappresenta graficamente questa rete che alcuni autori definiscono "fotografia mentale" (Gineprini M., Guastavigna, 2004). In vari studi è stato dimostrato che la carta semantica è un'utile strumento per la valutazione dell'organizzazione delle conoscenze e dell'expertise (Kinchin Jan M. et al., 2000; Sungur S. et al.,2001; Chi M., Feltovich P., Glaser R.,1981; Rrafferty CD., Fleshner LK., 1993).

Le carte semantiche possono avere un'applicazione nell'ambito sanitario nello sviluppo di competenze di professionisti in formazione, infatti tale strumento è stato

utilizzato sia per formare sia per insegnarne la metodologia anche durante i focus group dei sanitari. (West Daniel C. et al., 2002; Marchand C., et al. 2004). Attualmente si sta diffondendo l'uso nei programmi di Educazione Terapeutica per i pazienti (Ivernois J.F., Gagnayre R., 2004; Marchand C., Ivernois, 2002; França S.,2004; Marcolongo R., Bonadiman L.,2004)

Bonadiman e Marcolongo (2004) hanno definito le modalità di svolgimento della carta semantica. Viene mostrato innanzitutto un esempio. Quindi il medico consegna al paziente una penna e un foglio A4 su cui è stata scritta la parola chiave. Al paziente vengono lasciati circa 20 minuti affinché abbia il tempo di elaborare e scrivere la sua mappa concettuale riguardo la cirrosi epatica. Al termine del periodo previsto, il medico riprende il colloquio con il paziente a partire dalla carta semantica presentata. Durante il colloquio esplicativo il medico, evitando qualsiasi ingerenza o commento personale, invita il paziente a illustrare il contenuto e il significato della carta semantica. Inoltre, il paziente viene invitato a raggruppare o a gerarchizzare i contenuti della carta, stabilendo tra essi nessi logici. Il medico, con una penna di colore diverso modifica e/o integra la carta secondo le indicazioni ricevute e si assicura che le modifiche o integrazioni apportate corrispondano realmente al pensiero dell'interlocutore. Ogni seduta successiva può aprire un'ulteriore fase di sviluppo e articolazione della carta in momenti successivi e si consente la negoziazione e la definizione di possibili obiettivi di cura e/o di apprendimento. Pertanto il momento di valutazione pre e post corso di Educazione Terapeutica, è di per sé un momento educativo a sé stante, e allo stesso tempo introdotto in un percorso più ampio ed articolato.

Al termine del colloquio è stato consegnato il materiale educativo consistente nel Libretto Informativo Cose da sapere e da saper fare In caso di Cirrosi e nel Dossier Clinico. Tale materiale è stato prodotto in una fase preliminare e nasce dalle esigenze dei pazienti che sono stati coinvolti nel progetto sin dalle fasi di progettazione, e dal confronto di competenze tra gli epatologi operanti presso il reparto Clinica Medica 5. Tali strumenti vengono illustrati dai sanitari e viene consigliato di prenderne visione

prima degli incontri. In particolare è stata posta l'attenzione sulle modalità di compilazione del Dossier Clinico e ne sono state fornite adeguate istruzioni.

Gli incontri sono avvenuti a breve distanza temporale dalla valutazione preliminare.

Di tutti i pazienti contattati e sottoposti a valutazione preliminare, il 76.5 % ha partecipato agli incontri di formazione.

I corsi di Educazione Terapeutica si sono svolti in due incontri pomeridiani della durata di due ore ciascuno. Tali incontri si sono svolti nell'arco della stessa settimana. Gli incontri si sono svolti presso il Dipartimento di Medicina. Tali incontri sono stati gestiti da due epatologi, un medico internista, e un infermiere, uno psicologo.

Il corso In caso di cirrosi si svolge in due incontri che prevedono:

- 1) Il primo incontro sviluppa l'analisi della cirrosi e delle sue complicanze. Con linguaggio semplice e chiaro vengono illustrati con linguaggio semplice e comprensibile, mediante l'aiuto di disegni eseguiti al momento su lavagna cartacea, le funzioni fisiologiche del fegato sano, le cause principali di cirrosi, cenni su modalità contagio virus epatotropi, la descrizione del passaggio da epatite a fibrosi. Si parla quindi dell'alterazione delle funzioni fisiologiche del fegato e conseguente innesco delle complicanze con spiegazione maggiori complicanze: ipertensione portale, varici esofagogastriche, gastropatia congestizia, ipersplenismo, ascite, peritonite batterica spontanea, cenni di sindrome epatorenale, encefalopatia epatica, problemi della coagulazione. Vengono indicate manovre di automedicazione e indicazioni riguardo le strutture di riferimento in base alla gravità della sintomatologia. Vengono usate tecniche di brain storming e supporti materiali e audiovisivi sviluppati in precedenza.
- 2) Il secondo incontro spiega i seguenti argomenti: alimentazione e farmaci nella cirrosi. L'alimentazione è stata affrontata attraverso un gioco a squadre: *...e tu, cosa prendi?* ideato nella fase preliminare. Si è sottolineato il fatto che l'unico alimento vietato nella cirrosi epatica è l'alcol. L'alimentazione sana, intesa come varia ed equilibrata, è la migliore per il cirrotico. In alcuni casi, sotto indicazione medica,

è opportuno, eventualmente ridurre il sale e l'introito idrico, oppure ridurre la quota di proteine animali a favore di quelle vegetali, facendo attenzione a non compromettere la palatabilità del cibo per non peggiorare lo stato nutrizionale. È stata inoltre sottolineata l'importanza del frazionamento dei pasti, con particolare attenzione allo spuntino notturno. La farmacologia della cirrosi è stata illustrata da un epatologo esperto.

Al termine degli incontri veniva effettuata una valutazione dell'apprendimento tramite gioco di società *In caso di cirrosi...gioco per me!* (vedi sezione Materiale Utilizzato e Prodotto) Tale gioco è stato ideato per l'evento, riprende la struttura e le regole del famoso Gioco dell'oca. Ad ogni casella corrisponde però un simbolo che rimanda a un mazzo di carte corrispondente. Il giocatore pesca una carta e troverà una domanda sulla gestione della patologia epatica avanzata. In caso di risposta corretta procede dei punti indicati, in caso di risposta errata resta fermo un turno o retrocede. I pazienti hanno partecipato in qualità di giocatori, supportati dal caregiver per le risposte alle domande. In questo modo le risposte corrette ricevevano un rinforzo positivo all'interno del gioco, metafora della vita, con conseguente apprendimento mirato. È stato studiato e sviluppato un logo adeguato alle esigenze del prodotto, esposto nella sezione Materiale Utilizzato e Prodotto.

I pazienti sono quindi stati ricontattati telefonicamente dopo tre mesi e dopo 24 mesi, per le rivalutazioni. Ciascun paziente ha stilato una nuova carta semantica con il concetto "La cirrosi epatica".

L'Ambulatorio Multivalente per l'Epatopatia Evolutiva MEpEv

Nell'ambito dell'Ambulatorio di terzo livello dedicato alla gestione multidisciplinare delle epatopatie evolutive (MEpEv) i pazienti cirrotici entravano in un percorso diagnostico terapeutico mirato, con valutazione multidisciplinare. Qualora il team multidisciplinare (composto da medico specialista in Medicina Interna, infermiere, psicologo), ponesse l'indicazione ad effettuare un percorso di Educazione Terapeutica, il paziente procedeva nel percorso suddetto. In caso contrario veniva

mantenuta la prosecuzione delle cure mediche e veniva proposto un sostegno psicologico.

Il sito web www.incasodicirrosi.it

Parallelamente è stato sviluppato un sito web www.incasodicirrosi.it in grado di offrire una rapida panoramica dei contenuti educativi offerti dal percorso In caso di cirrosi. Attraverso il sito è possibile contattare direttamente l'Ambulatorio MepEv o indirettamente ricevere indicazioni via mail.

Il sito è stato sviluppato in collaborazione con Openview, software house.

Attraverso il sito si accede a un portale di educazione terapeutica che si sviluppa definendo percorsi separati per popolazione generale/pazienti e figure sanitarie.

La popolazione generale accede a un percorso di Serious games interattivi che sviluppano competenze circa l'anatomo-fisiologia epatica/addominale, nozioni di epatologia, nozioni di educazione alimentare.

Il percorso formativo per sanitari

Per poter effettuare una sensibilizzazione e al contempo una adeguata formazione ai sanitari coinvolti nel territorio, è stato ideato e realizzato un percorso di formazione accreditato 20 crediti ECM, che si è svolto nel periodo maggio-dicembre 2013. Tale evento, In caso di cirrosi La Rete ospedale – territorio per la malattia epatica evolutiva Codice Evento: VEN-FOR55451.

Il corso formativo è stato divulgato attraverso i comuni canali di comunicazione (sito web www.omco.it, distribuzione presso tutti i distretti sanitari del territorio padovano).

Tale percorso, improntato sul management sanitario, è stato articolato in 5 incontri formativi + 1 incontro di restituzione. La durata complessiva è stata di 18 ore. Si sono svolte lezioni frontali standard con dibattito tra discenti ed esperto/i guidato da un conduttore esperto, oppure lavoro a piccoli gruppi e/o individuale su problemi

e casi didattici con breve presentazione delle conclusioni in sessione plenaria con esperto. Si sono inoltre attuate tecniche di role-playing.

Gli argomenti affrontati sono stati i seguenti:

- Metodologie informatiche e educative per uniformare l'approccio alla malattia epatica avanzata. Epidemiologia e aspetti di economia sanitaria della cirrosi. Il progetto "In caso di cirrosi". Attualità della malattia epatica nella realtà territoriale. Metodiche informatiche per migliorare la selezione della malattia misconosciuta.
- Educazione terapeutica nella malattia epatica evolutiva. Empowerment ed educazione terapeutica nel paziente cirrotico. La metodica della carta semantica.
- La sindrome metabolica. Il punto di vista dell'epatologo, del medico di medicina generale, del paziente. Ottimizzazione della gestione multidisciplinare.
- Le epatiti virali. Il punto di vista dell'epatologo, del medico di medicina generale, del paziente. Ottimizzazione della gestione multidisciplinare.
- La cirrosi epatica e le sue complicanze. Il punto di vista dell'epatologo, del medico di medicina generale, del paziente. Ottimizzazione della gestione multidisciplinare.
- Incontro di restituzione. Verifica a distanza di tempo delle ricadute dell'attività formativa: incontro per l'analisi dell'impatto delle attività formative sulla pratica professionale.
- Valutazione epidemiologia epatopatia tramite query dopo formazione ecm. Restituzione risultati dei corsi rivolti ai pazienti e caregivers "In caso di cirrosi".

Al termine del corso i partecipanti sono stati in grado di:

- 1) Definire l'educazione terapeutica del malato e della sua famiglia
- 2) Esaminare l'impatto strategico dell'educazione terapeutica rispetto al contesto assistenziale.
- 3) Definire il ruolo della motivazione per il cambiamento dei comportamenti di salute dei malati.
- 4) Descrivere le cause che possono determinare una mancata compliance.

- 5) Individuare le modalità di coinvolgimento attivo per informare il paziente che afferisce al contesto assistenziale di riferimento.
- 6) Definire la metodologia dell'approccio sistemico nell'applicazione dell'educazione terapeutica.
- 7) Riconoscere e gestire patologie epatiche (steatosi, epatiti virali, cirrosi epatica) secondo le competenze di ciascuno. Utilizzo di query preformate volte al riconoscimento di patologia epatica misconosciuta per implementare studi di epidemiologia e per migliorare le cure volte ai pazienti con malattia epatica.

RISULTATI

Risultati fase 1: analisi epidemiologica delle epatopatie non diagnosticate nel Veneto

La distribuzione per provincia dei medici di medicina generale utilizzando il dataset “MilleinRete” inclusi nello studio è rappresentata nella Figura 1.

La popolazione generale del Veneto nel 2011 era calcolata pari a 4.853.657 abitanti (ISTAT, 2011). Considerato che ogni medico di medicina generale fa da riferimento a 1140 adulti residenti per la Regione Veneto (Ministero Salute, 2011), si stima che i medici di medicina generale operanti nel territorio veneto nel 2011 fossero 4.257.

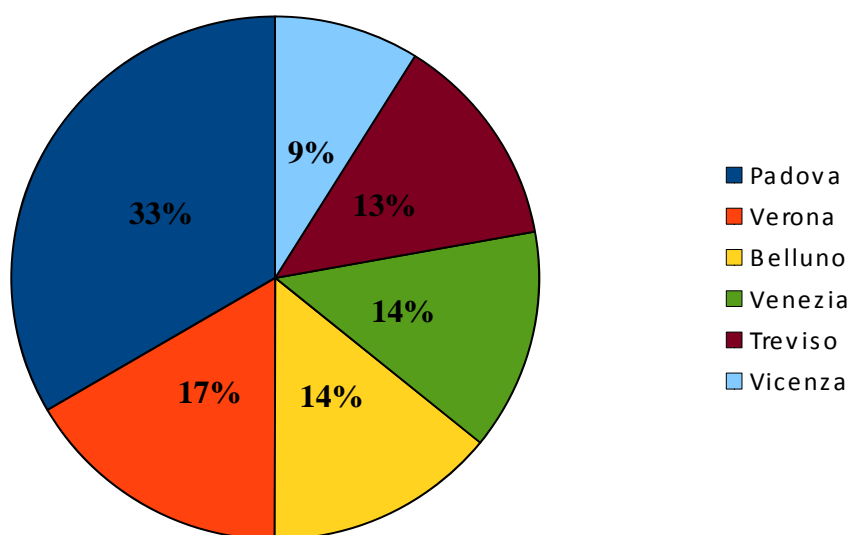


Figura 1: Distribuzione dei medici partecipanti per provincia

Il campione di pazienti studiato ammonta a 139.104 soggetti, di cui il 52,31% è costituito da maschi e il 47,69% da femmine (Tabella 1).

Tabella 1: Distribuzione dei due sessi nella casistica in toto

	Numero assoluto	Percentuale
Femmine	72.762	52,31%
Maschi	66.342	47,69%
Totale	139.104	100%

Dimensionamento nel Veneto delle epatopatie croniche note o misconosciute

Dei pazienti aventi dati relativi alle transaminasi si è determinata la numerosità dei soggetti senza diagnosi di epatopatia con transaminasi alterate che sono risultati 8.004, ovvero il 22,7 % (Tabella 4).

In considerazione del parametro alterato si prende in esame il valore medio registrato dal medico nella propria cartella clinica, in cui vi siano almeno 2 valori nell'arco dell'anno superiori al cut off deciso.

Tabella 4: Pazienti con valori elevati di transaminasi

AST >68 U/l o ALT > 75 U/l	Numero	Percentuale
NO	27.259	77,30%
SI	8.004	22,70%
Totale	Totale 35.263	100%

Nella Figura 2 vediamo la distribuzione in percentuale dei pazienti epatopatici cronici:

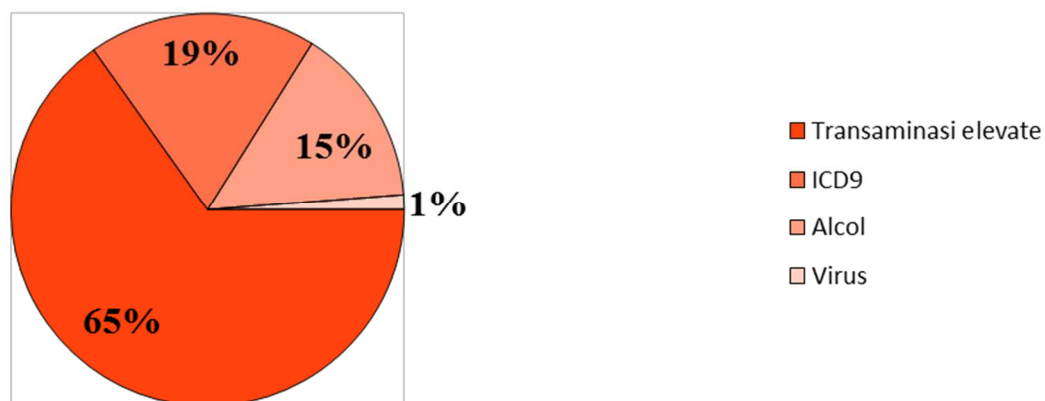


Figura 2: Rappresentazione grafica dei pazienti epatopatici cronici.

Il gruppo dei pazienti che presenta una epatopatia cronica secondo i criteri descritti precedentemente, si attesta pari a 11.540. Di questi però solo il 34,84% era stato inquadrato dal medico di medicina generale con una diagnosi certa di epatopatia (18,74%) o era stata segnalata in cartella un chiaro fattore eziologico. La quota maggiore (65,16%) presentava un significativo rialzo delle transaminasi, rilevato in almeno due occasioni, che non era ancora stato associato a una diagnosi clinica.

È stata quindi analizzata la presenza di steatosi epatica. Nel campione considerato è stata rilevata la presenza di diagnosi ICD9 per steatosi epatica nell'1,26% del totale, corrispondente a 1.748 pazienti.

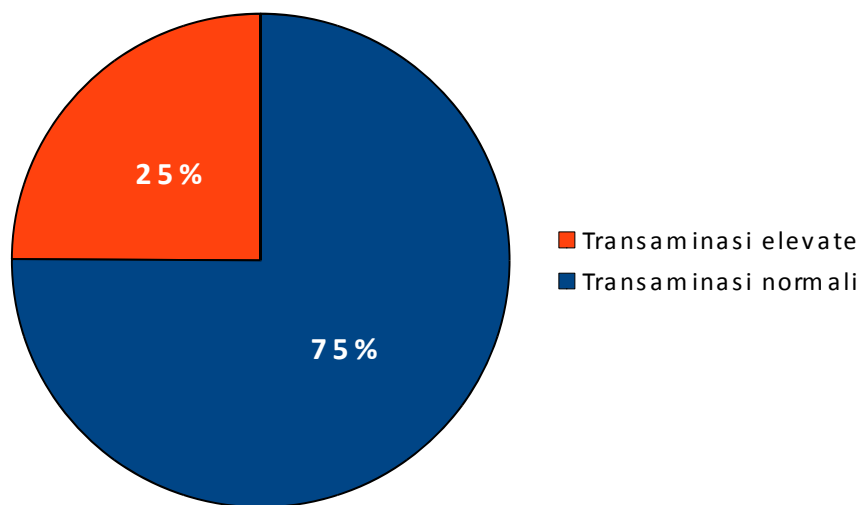


Figura 3: distribuzione in percentuale del riscontro di transaminasi alterate in pazienti con steatosi epatica nota.

Dalla figura 3 emerge che $\frac{1}{4}$ dei pazienti con steatosi epatica nota presentava una concomitante condizione di transaminasi alterate, suggerendo quindi una quota di pazienti con NASH non ancora diagnosticata.

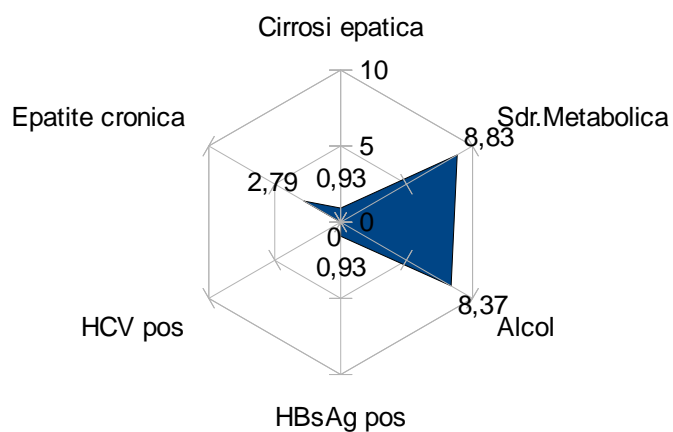


Figura 4: associazione di diagnosi epatologiche presenti nei pazienti con steatosi epatica e transaminasi elevate.

Nel 21,85% dei casi emersi come probabile NASH è stata trovata una diagnosi epatologica associata alla concomitanza di steatosi epatica e transaminasi elevate. Nella

Figura 4, possiamo vedere quali diagnosi epatologiche ICD9 sono associate in modo esplicito a una situazione di verosimile steatoepatite.

Abbiamo quindi considerato l'associazione tra sindrome metabolica e ipertransaminasemia.

La Figura 5 ci dice che il 18,03% dei pazienti con sindrome metabolica con dati disponibili sulle transaminasi presentano valori alterati delle transaminasi. I pazienti con sindrome metabolica sono stati diagnosticati su una coorte di 4.802 pazienti con tutti i dati disponibili per la diagnosi di sindrome metabolica.

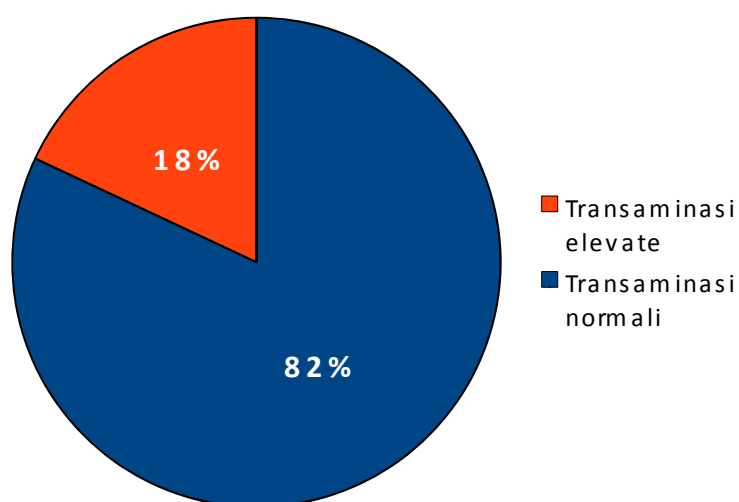


Figura 5: distribuzione in percentuale del riscontro di transaminasi alterate in pazienti con sindrome metabolica nota.

Dimensionamento nel Veneto della patologia cirrotica nota e misconosciuta

Adottando i codici ICD-CM-1997 precedentemente riportati quale criterio di selezione per individuare la popolazione con cirrosi nota nel campione di 139.104 pazienti, è risultato che una quota di pazienti pari a 420, ovvero lo 0,3% del totale, presentava cirrosi epatica nota (Tabella 5).

Tabella 5: Pazienti con cirrosi epatica nota

Pazienti con cirrosi nota	Numero	Percentuale
No	138.684	99,70%
Si	420	0,30%
Totale	139.104	100%

Nel gruppo così identificato di pazienti con diagnosi nota di cirrosi, abbiamo valutato l'associazione con l'ipertransaminasemia (Figura 6).

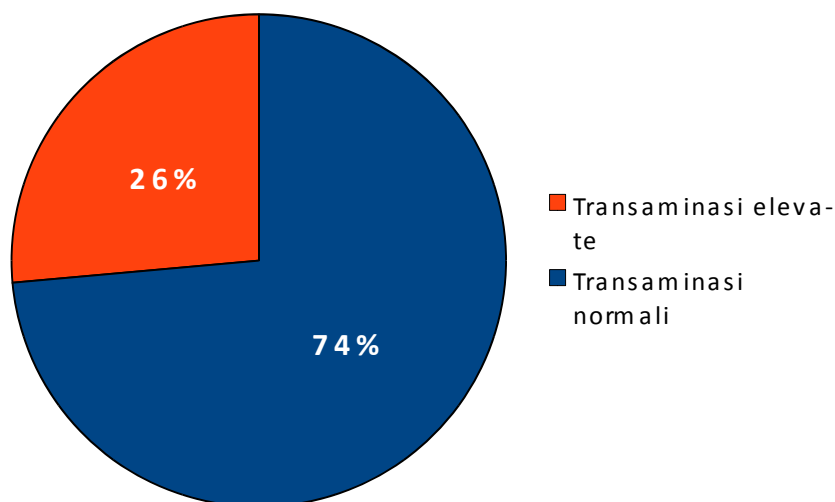


Figura 6: distribuzione in percentuale del riscontro di transaminasi alterate in pazienti con sindrome cirrosi epatica nota.

Rapportandoli alla popolazione del Veneto, i cirrotici riconosciuti come tali nel territorio ammontano a circa 14.561 pazienti.

Indagando invece la patologia cirrotica non ancora riconosciuta nel territorio, abbiamo selezionato nel campione totale, escludendo i pazienti con diagnosi di cirrosi nota, un campione di pazienti che presentava una piastrinopenia grave (inferiore a 120.000/ μ l).

Quindi, tra i pazienti non già noti come cirrotici e aventi dati relativi al numero di piastrine, è emerso che 380 soggetti, ovvero l'1,39%, presentano una conta piastrinica inferiore a 120.000/ μ L (Tabella 6).

Tabella 6: Pazienti con piastrinopenia

Piastrine < 120.000/ μ l	Valore assoluto	Percentuale
No	26.948	98,61
Si	380	1,39%
Totale	27.328	100%

Rapportando alla popolazione totale dei non cirrotici questo valore percentuale, si stima che circa 1.927 pazienti, sul totale dei pazienti analizzati nello studio, possano presentare piastrinopenia.

Tale numero di pazienti piastrinopenici e quindi potenziali epatopatici gravi va considerato tenendo a mente che la popolazione totale presa in esame in questo studio si riferisce ai pazienti afferenti a soli 99 medici di base in tutto il territorio. Si può stimare che nella nostra regione ci possano essere all'incirca 67.465 pazienti con epatopatia avanzata con segni di ipertensione portale (definita dalla sola piastrinopenia grave) non ancora diagnosticata.

Considerando la piastrinopenia quale criterio di selezione si è poi calcolato il peso che altre malattie inducenti piastrinopenia potrebbero esercitare nel ridurre la validità di questo criterio di selezione.

A tal proposito si sono considerate le malattie più frequenti causanti piastrinopenia, quali le leucemie e i linfomi, secondarie a invasione midollare.

Dalle analisi effettuate è risultato che solo il 5,96% circa delle piastrinopenie rilevate era da associarsi a malattie ematologiche e che quindi il rischio di sovrastima dei risultati ottenuti era molto basso. Tenendo in considerazione questa quota di piastrinopenie imputabili a malattie ematologiche, potremmo stimare che la popolazione cirrotica con segni di ipertensione significativa, si attesti su 63.436 pazienti nel territorio veneto.

Si è poi individuata la numerosità e percentuale dei pazienti aventi piastrinopenia associata a valori elevati di transaminasi nella popolazione dei non cirrotici (Figura 6).

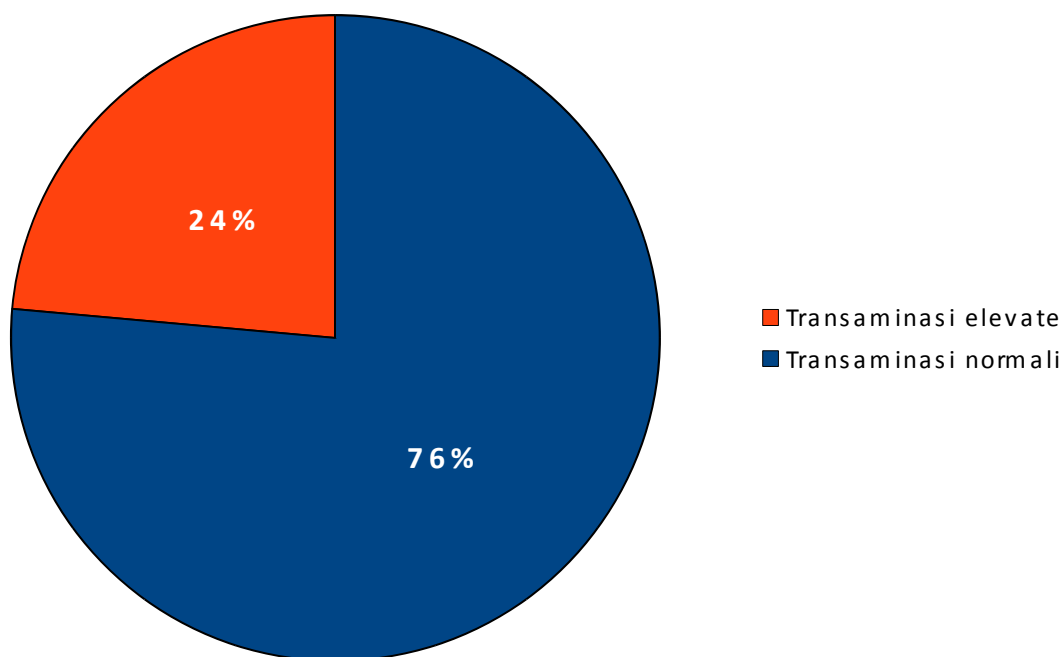


Figura 6: distribuzione in percentuale del riscontro di transaminasi alterate in pazienti con piastrinopenia <math><120.000 \mu/L</math>.

Considerando solo il gruppo di pazienti senza diagnosi di cirrosi, risulta che il 23,56% dei piastrinopenici presenta anche valori alterati delle transaminasi. Quindi, il 23,56% dei 1.927 pazienti potenziali epatopatici cronici stimati nel nostro campione sulla base della piastrinopenia, ossia 454 individui, possono, con molta probabilità, presentare la malattia.

Rapportando poi tutto all'intera regione Veneto risultano 14.945 (23,56% di 63.436) gli individui che, a livello del territorio, presentano, con molta probabilità, una malattia epatica avanzata misconosciuta, caratterizzata da piastrinopenia grave e ipertransaminasemia.

I 454 individui del nostro campione con alta probabilità di presentare un'epatopatia avanzata e quindi calcolati come potenziali cirrotici, corrispondono, in termini percentuali sul totale della popolazione esaminata di 138.684 pazienti non aventi diagnosi nota di cirrosi, a circa lo 0,33%. Tale percentuale è sostanzialmente sovrapponibile a quella che è stata vista corrispondere alla popolazione cirrotica individuata tramite i codici ICD9-CM-1997; da ciò deriva che solo la metà della popolazione con epatopatia avanzata/cirrosi ha ricevuto una diagnosi della propria malattia.

Incidenza delle complicanze caratteristiche della cirrosi

Abbiamo quindi rivolto l'attenzione all'individuazione dell'incidenza delle complicanze caratteristiche della cirrosi riscontrate nella popolazione dei 420 pazienti cirrotici noti e nei 380 pazienti con piastrine <120.000/ μ l (potenziali epatopatici). Le complicanze prese in considerazione sono state l'encefalopatia epatica, l'ematemesi o melena, la gastrite emorragica, l'IRC effettiva, la sindrome epatorenale, l'ascite, l'epatocarcinoma e la peritonite batterica spontanea.

La distribuzione delle complicanze nelle due popolazioni è raffigurata in percentuali nella Figura 7.

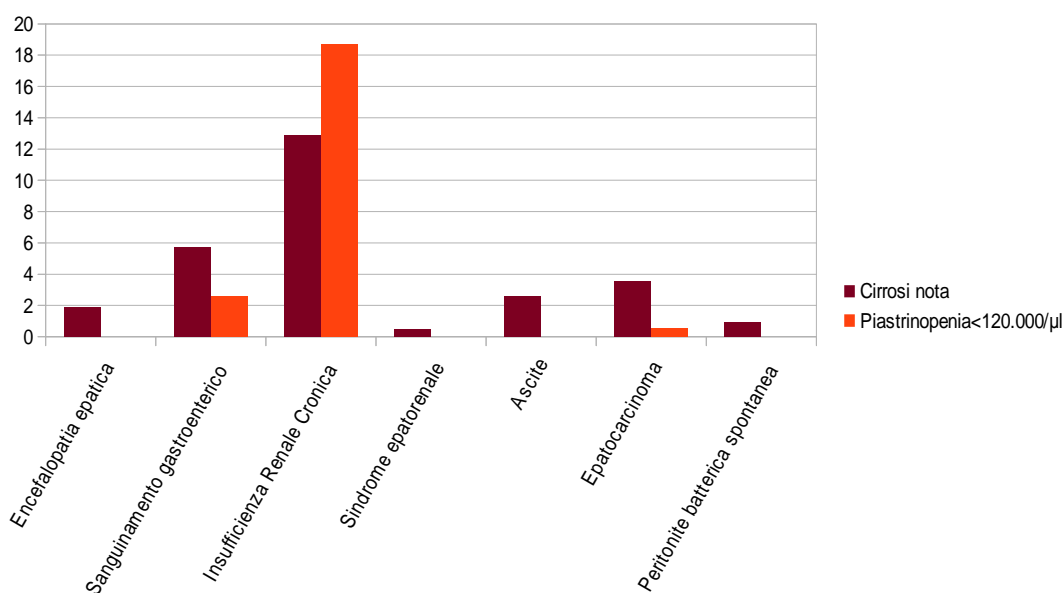


Figura 7: Distribuzione in percentuale delle principali complicanze della cirrosi nei gruppi di pazienti con diagnosi di cirrosi nota e misconosciuta.

Confrontando i dati delle due popolazioni si osserva che le tre complicanze più diffuse nella popolazione cirrotica, ossia il sanguinamento gastroenterinale, l'insufficienza renale e l'epatocarcinoma, si sono verificate anche nella popolazione dei soggetti piastrinopenici, anche se con numerosità più limitata.

Alla luce dei dati a disposizione sulle complicanze rilevate nella popolazione piastrinopenica, si può affermare che, una seppur piccola percentuale della popolazione notoriamente non cirrotica, abbia già una cirrosi avanzata, con segni di scompenso o complicanze, quali l'epatocarcinoma, ad indicare la presenza di una malattia evolutiva del fegato sviluppatasi molti anni addietro. Va considerato che le percentuali calcolate relativamente alle complicanze emorragiche e all'insufficienza renale verosimilmente sovrastimano la reale quota di complicanze dovute all'epatopatia, mentre le percentuali calcolate per l'HCC verosimilmente la sottostimano, ma sono altamente specifiche.

I pazienti senza piastrinopenia e senza cirrosi sono 26.948, in rapporto al campione di pazienti con dati biumorali riportati.

I pazienti con piastrinopenia *oppure* con cirrosi sono suddivisibili in pazienti con solo piastrinopenia (380 pazienti), con sola diagnosi di cirrosi (347 pazienti). I pazienti con piastrinopenia inferiore a 120.000 e con cirrosi epatica nota sono 73 (Figura 8)

Il gruppo totale comprendente o entrambe le caratteristiche o solo una delle due, è costituito da 800 pazienti.

Comorbidità di tipo metabolico

Nell'ultima parte dello studio si sono ricercate le prevalenze di alcune comorbidità (diabete mellito di tipo II, ipertensione, sovrappeso o BMI>25) nella popolazione con diagnosi di cirrosi nota, con diagnosi di potenziale epatopatia avanzata e nella popolazione non epatopatica.

Appare evidente (Figura 9) come sia nella popolazione cirrotica che in quella piastrinopenica sono elevate le prevalenze di quelle tre comorbidità (diabete mellito di tipo II, ipertensione, sovrappeso o BMI>25) che costituiscono gli elementi fondamentali della sindrome metabolica. Il sovrappeso e l'obesità risultano presenti nel 71,58% e 64,34% rispettivamente; l'ipertensione nel 58,1% e 56,84% rispettivamente mentre il diabete di tipo II nel 38,33% e 25% rispettivamente.

Per confronto è stata considerata la presenza di tali comorbidità anche nella popolazione sana dal punto di vista epatologico.

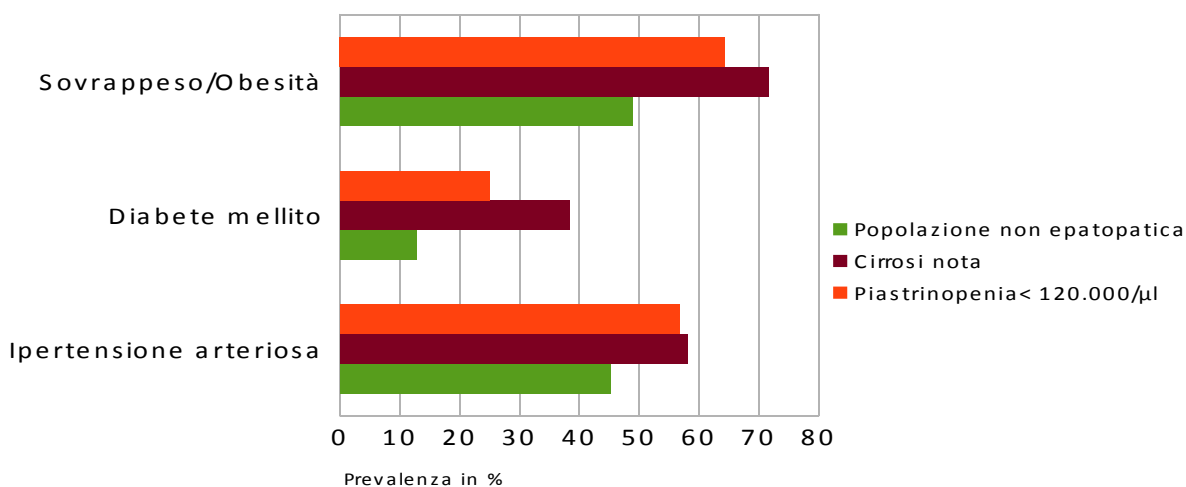


Figura 9: rappresentazione grafica di comorbidità nelle popolazioni di epatopatici avanzati, noti e non, e di non epatopatici.

Nei pazienti cirrotici è possibile che il dato relativo al BMI sia parzialmente alterato per il fatto che il parametro del peso avrebbe potuto essere aumentato in presenza di ascite. In realtà questa ipotesi è verosimilmente improbabile in quanto l'ascite è una macrocomplicanza della cirrosi che, quando presente, fa immediatamente intraprendere un percorso diagnostico. Mentre il dato del BMI è stato registrato in piastrinopenici gravi, in cui la patologia cirrotica, nota o meno, aveva fatto registrare solo nel poco più del 2% la presenza di ascite. Pertanto il dato relativo al peso è, in questa popolazione di epatopatici, verosimilmente realistico.

Risultati fase 2: gestione educativa del paziente con malattia epatica avanzata

Il percorso di Educazione Terapeutica

Il corso di Educazione Terapeutica è stato portato a termine da 50 pazienti (35 maschi e 15 femmine) di età compresa tra i 48 e gli 81 anni afferenti al Day Hospital di Clinica Medica V del Policlinico Universitario di Padova per le cure mediche necessarie. In totale sono stati contattati 77 pazienti, di cui 16 hanno chiesto di posticipare la partecipazione e 62 hanno partecipato al primo colloquio. Di questi, 50 pazienti hanno portato a termine l'intero percorso educativo. In caso di cirrosi. Di questo gruppo solo 35 sono ritornati per una valutazione dopo i 24 mesi (27 maschi, 12 femmine), 12 sono deceduti e 3 hanno rifiutato. Il campione si è quindi ristretto ad una fascia d'età compresa tra i 46 e i 67 anni con una media di 56,22. Tutti i pazienti del campione erano affetti da cirrosi HCV o HBV-correlata (44,4%) ed esotossica (44,4%). I restanti pazienti presentavano eziologia mista (virale e alcolica).

Le analisi statistiche sono state effettuate mediante il software statistico SPSS 17.00 per Windows. Tutti i dati socio demografici e clinici sono stati ricavati tramite tabelle di frequenza, mentre lo studio longitudinale delle tre carte semantiche, effettuate in momenti successivi, è stato descritto mediante media e deviazione standard.

Nel confronto dei concetti emersi dalle carte semantiche tra i gruppi è stato utilizzato il test Anova, così pure per il confronto tra le carte semantiche (1-2; 1-3; 2-3 – 1: carta semantica pre corso, 2: carta semantica a 3 mesi, 3: carta semantica a 24 mesi). Per determinare il livello di significatività delle statistiche calcolate sono state utilizzate probabilità di errore inferiori allo 0,01 e inferiori allo 0,05.

Il campione si è quindi ristretto ad una fascia d'età compresa tra i 46 e i 67 anni con una media di 56,22 (d.s.7,918). Il tempo trascorso dalla diagnosi varia dai 4 ai 23 anni con una media di 8,22 (d.s. 5,805). Solo il 33,3% (12) dei pazienti hanno un caregiver, ma nessuno di questi ha mai partecipato ai corsi di educazione terapeutica.

Le caratteristiche del gruppo che ha effettuato la rivalutazione a 24 mesi sono riassunte nella Figura 10.

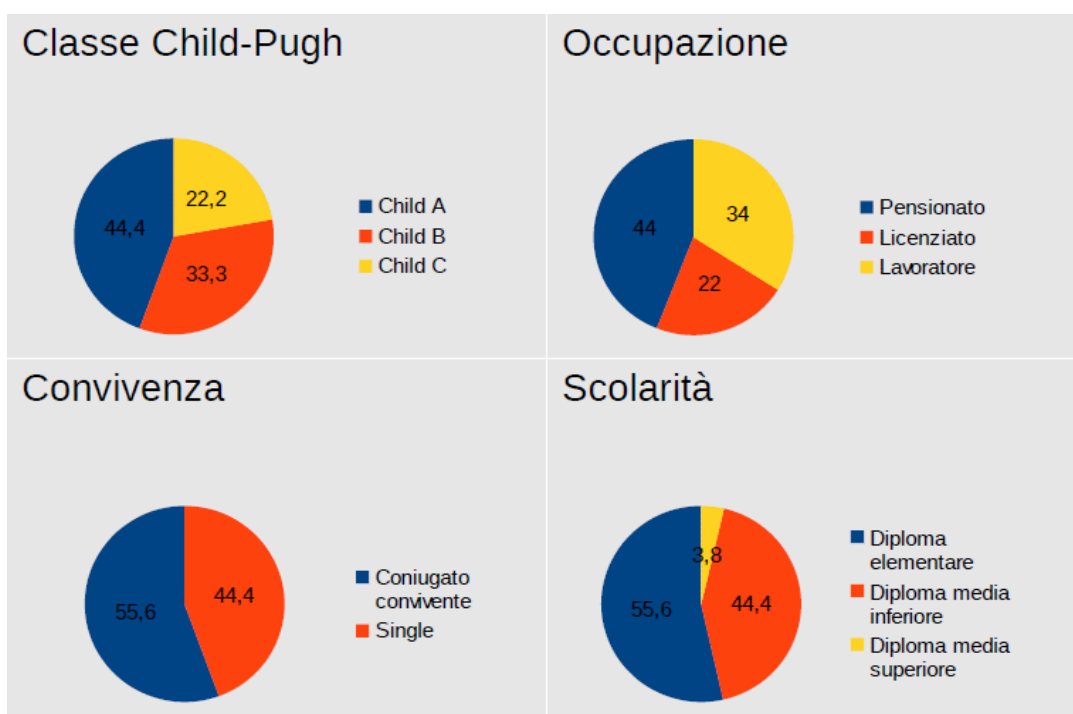


Figura 10: caratteristiche generali del campione di pazienti cirrotici che hanno effettuato rivalutazione 24 mesi dopo il corso di educazione terapeutica.

Il 77,8% (27) assumono diuretici quotidianamente, solamente il 22,22% (8) pazienti assumono antidepressivi.

Di questo campione ristretto, nell'arco di tempo di osservazione, ovvero nei 24 mesi precedenti, si è verificato almeno un ricovero per patologia epatica nel 66,7% (23) dei casi, di cui il 66,7% (15) è stato ricoverato più volte per gli stessi motivi.

Si sono osservati episodi di encefalopatia nel 46,15% (12) dei casi, per ascite nel 57,69% (15), per PBS (peritonite batterica spontanea) nel 11,53% (3) e per sanguinamento gastrointestinale nel 30,7% (8). In tutti questi casi è stato necessario un ricovero o un Day Hospital (nel caso dell'ascite).

Abbiamo voluto focalizzare l'attenzione su dati emersi dalle carte semantiche eseguite in epoca pre-corso, a breve distanza dal corso (3 mesi) e a lungo termine (24 mesi) nelle tre aree cognitiva, comportamentale ed emozionale che la carta semantica va ad esplorare.

In particolare è stata posta attenzione ai concetti primari (i primi concetti scritti dal paziente sulla carta semantica), la storia della malattia (eziologia), la consapevolezza della malattia, al controllo della malattia, alle relazioni, ai comportamenti attivi (coping attivo) e quelli negativi (coping passivo), i rapporti emozionali dovuti alla malattia, i concetti positivi e i concetti negativi (indicano il livello di accettazione o meno della malattia) e il resoconto finale di tutti gli aspetti cognitivi, comportamentali ed emozionali.

L'area cognitiva generale in media per ogni singolo soggetto prima del corso comprendeva 16,67 concetti (d.s. 7,566), con un minimo di 6 e un massimo di 29. Post corso tale media comprendeva 11,78 concetti (d.s. 5,069), con un minimo di 6 e un massimo di 19. Trascorsi 24 mesi i concetti medi che ogni paziente ha espresso

erano 17,56 (d.s. 6,106) con un minimo di 8 e un massimo di 27 (Figura 11, Tabella 7).

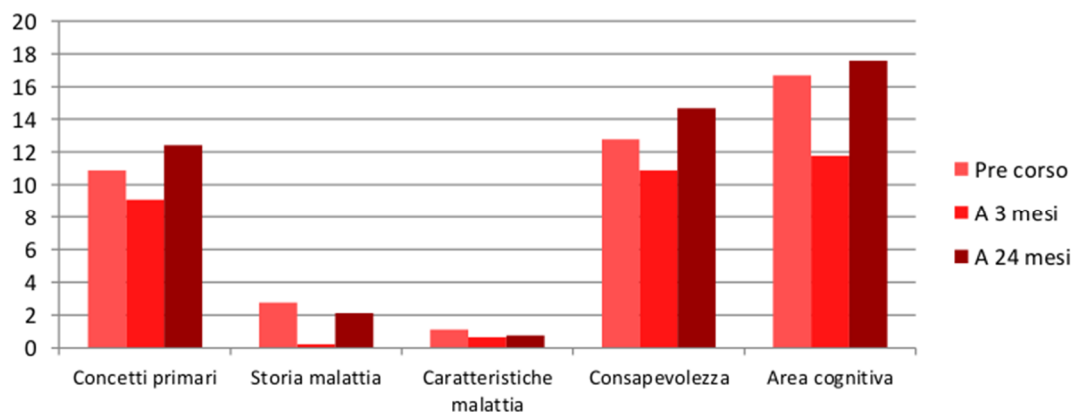


Figura 11: Confronto area cognitiva delle tre carte semantiche. Media dei concetti espressi per soggetto

L'area comportamentale totalizza una media di 7 (d.s. 3,708) concetti espressi per ogni singolo paziente prima del corso, con un minimo di 2 e un massimo di 14. Dopo il corso tale area presenta una media di 8,56 (d.s. 4,799) concetti espressi, con un minimo di 1 e un massimo di 19. Dopo 24 mesi tale media è di 8,22 (d.s. 4,438), con un minimo di 3 e un massimo di 17.

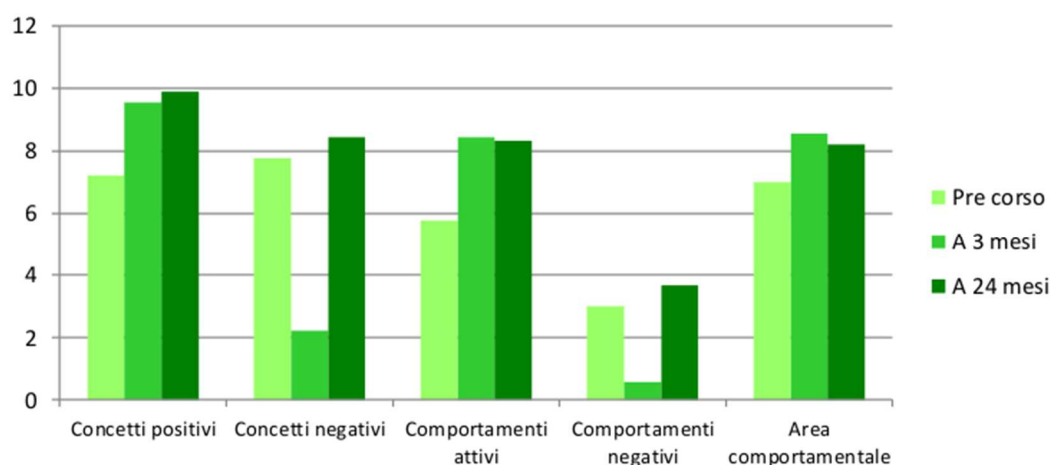


Figura 12: Confronto area comportamentale delle tre carte semantiche. Media del numero di concetti per soggetto

I rapporti emozionali pre corso espressi in media per soggetto erano 4,33 (d.s. 4,031) con un minimo di 0 e un massimo di 10. Dopo il corso la media era di 2,56 (d.s. 3,609) con un minimo di 0 e un massimo di 10. Dopo 24 mesi la media era di 5,22 (d.s. 4,994), con un minimo di 0 e un massimo di 16.

L'area emozionale totalizza, infine, una media di concetti espressi per ogni paziente di 6,11 (d.s. 5.061), con un minimo di 0 e un massimo di 14. A breve termine la medesima media è di 3,89 (d.s. 5,84), con un minimo di 0 e un massimo di 17. A lungo termine la media è di 7,56 (d.s. 7,699) con un minimo di 0 e un massimo di 25 concetti espressi.

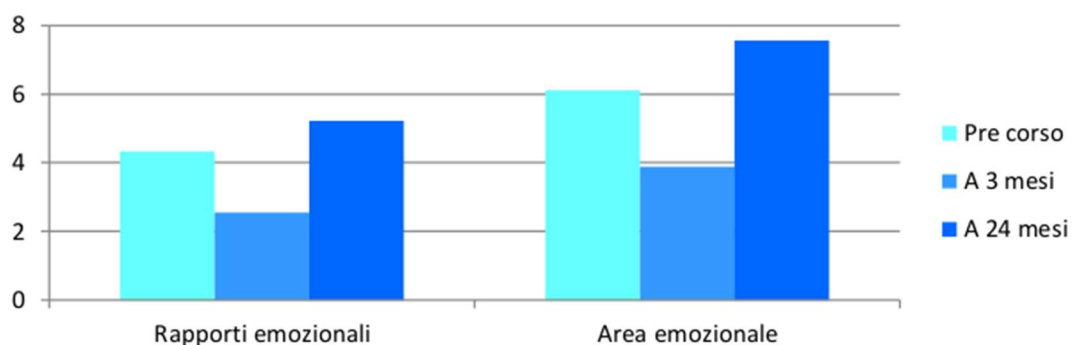


Figura 13: confronti nelle tre epoche riguardanti l'area emozionale. Media del numero di concetti per soggetto

Di seguito è presente un grafico riassuntivo che evidenzia il confronto delle aree cognitiva, delle comportamenti e emozionale (Figura 14).

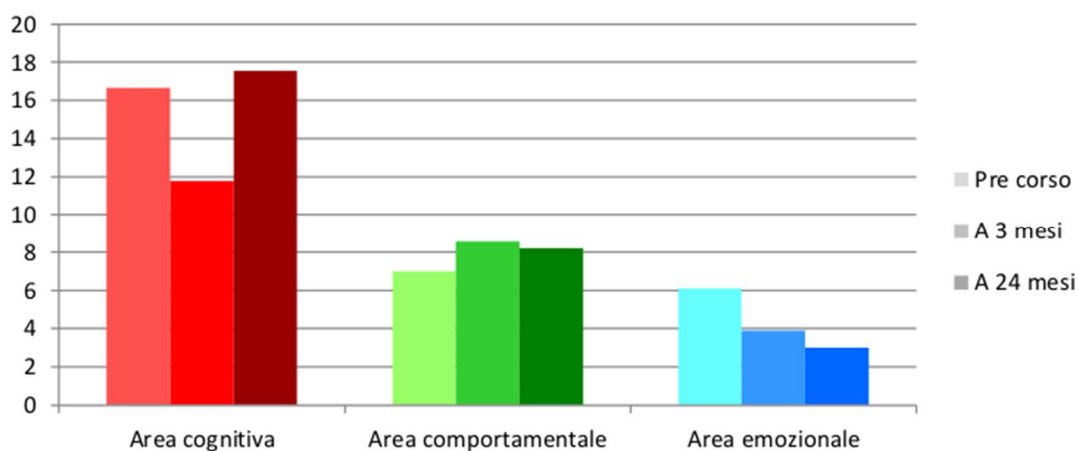


Figura 14: confronto nelle aree esplorate nei tre tempi. Media del numero di concetti per ogni soggetto.

Di seguito è presente una tabella riassuntiva con tutti i valori dei massimi, minimi e medie ricavati dall'analisi delle carte semantiche (Tabella 7).

Tabella 7: analisi delle 3 carte semantiche (prima, post, a lungo termine)

Tempo	Aspetti	Minimo	Massimo	Media	Deviazione std.
CS prima del corso	Concetti Primari	3	29	10,89	8,738
	Storia Malattia	0	9	2,78	3,632
	Caratteristiche malattia	0	6	1,11	1,965
	Consapevolezza	3	23	12,78	6,457
	Controllo Malattia	0	11	5,33	3,873
	Controllo Trattamento	0	1	0,22	0,441
	Relazioni	0	3	1,11	1,364
	Comportamenti Attivi	0	14	5,78	4,522
	Comportamenti Negativi	0	9	3,00	3,808
	Rapporti Emozionali	0	10	4,33	4,031
	Concetti Positivi	0	20	7,22	6,160
	Concetti Negativi	0	15	7,78	5,783
	Totale Cognitivo	6	29	16,67	7,566
	Totale Comportamenti	2	14	7,00	3,708
Totale Emozionale	0	14	6,11	5,061	
CS dopo 3 mesi	Concetti Primari	2	18	9,11	4,755
	Storia Malattia	0	1	0,22	0,441
	Caratteristiche malattia	0	3	0,67	1,118
	Consapevolezza	6	18	10,89	4,540
	Controllo Malattia	1	18	7,78	4,764
	Controllo Trattamento	0	1	0,11	0,333
	Relazioni	0	3	0,44	1,014
	Comportamenti Attivi	1	20	8,44	5,102
	Comportamenti Negativi	0	3	0,56	1,130
	Rapporti Emozionali	0	10	2,56	3,609
	Concetti Positivi	2	20	9,56	5,175
	Concetti Negativi	0	9	2,22	3,073
	Totale Cognitivo	6	19	11,78	5,069
	Totale Comportamenti	1	19	8,56	4,799
Totale Emozionale	0	17	3,89	5,840	
CS dopo 24 mesi	Concetti Primari	2	27	12,44	8,946
	Storia Malattia	0	11	2,11	3,444
	Caratteristiche malattia	0	2	0,78	0,972
	Consapevolezza	6	23	14,67	5,831
	Controllo Malattia	3	12	7,00	3,708
	Controllo Trattamento	0	2	0,44	0,726
	Relazioni	0	5	0,78	1,641
	Comportamenti Attivi	1	16	8,33	4,924
	Comportamenti Negativi	0	13	3,67	4,272
	Rapporti Emozionali	0	16	5,22	4,994
	Concetti Positivi	3	17	9,89	4,485
	Concetti Negativi	1	24	8,44	7,601
	Totale Cognitivo	8	27	17,56	6,106
	Totale Comportamenti	3	17	8,22	4,438
Totale Emozionale	0	25	7,56	7,699	

Dall'analisi effettuata con il programma ANOVA univariata nel confronto tra la carta semantica somministrata prima del corso e quella somministrata dopo 3 mesi solo la variazione dei concetti negativi è statisticamente significativa ($F=6,477$, $p<0,05$).

Tra la carta semantica somministrata pre-corso e quella a lungo termine nessun confronto ha significatività statistica.

Tra la carta somministrata dopo il corso e quella a lungo termine, invece, i concetti negativi hanno subito una variazione con significatività statistica pari a $F=5,183$ e $p<0,05$.

Altro dato significativo è il totale concetti cognitivi con $F=4,771$ e $p<0,05$. Lo stesso vale per il totale concetti che ha un $F=4,738$ e $p<0,05$.

Il sito web www.incasodicirrosi.it

Il sito web è stato ideato e messo online a marzo 2014, dopo una fase di beta testing durata da settembre 2013 a marzo 2014.

Il sito è in grado di offrire una rapida panoramica dei contenuti educativi offerti dal percorso In caso di cirrosi. Attraverso il sito è possibile contattare direttamente l'Ambulatorio MepEv o indirettamente ricevere indicazioni via mail.

Attraverso il sito si accede a un portale di educazione terapeutica che si sviluppa definendo percorsi separati per popolazione generale/pazienti e figure sanitarie.

La popolazione generale accede a un percorso di Serious games interattivi che sviluppano competenze circa l'anatomo-fisiologia epatica/addominale, nozioni di epatologia, nozioni di educazione alimentare.

Le immagini principali sono esposte nella sezione Materiale Utilizzato e Prodotto.

Attualmente non risulta presente nessun altro percorso educativo-terapeutico, che, a parità del progetto svolto dall'azienda ospedaliera di Padova, permetta la partecipazione attiva e diretta del paziente ed inoltre fornisca un punto di riferimento per familiari e caregiver.

Il sito presenta una parte generale che illustra il progetto e fornisce una serie di informazioni pratiche per i pazienti con epatopatia avanzata. Inoltre premette di

accedere a un portale di e-learning dedicato ai pazienti/popolazione generale e uno dedicato ai sanitari, dove potranno essere gestiti corsi ECM via FAD e aperti forum di discussione su quesiti clinici.

Si può accedere al portale e-learning tramite credenziali, username e password, fornite dai gestori del sito, previa identificazione digitale, che permette all'utente di acquisire una propria pagina personale. All'interno di questa egli avrà modo di accedere ai contenuti dei corsi sostenuti e di registrare il proprio percorso didattico usufruendo della sezione di educazione interattiva, costituita appunto da tre Serious Games. (Vedi sezione Materiale Utilizzato e Prodotto).

In questa sezione sono stati creati 3 semplici giochi che permettono all'utente di testare la propria conoscenza e preparazione in merito alla cirrosi. In seguito alla conclusione di tutte e tre le prove ludiche, il sito rende possibile lo scaricamento di un attestato di merito, come elemento incentivante e motivante l'utente. Inoltre i giochi possono essere ripetuti più volte, senza risultare ripetitivi, poichè utilizzano il sistema informatico Random che permette un'estrazione casuale e non combinata dei quesiti di gioco.

Liver puzzle

Questo gioco mira a dare all'utente una conoscenza base sull'anatomia, sulla strutturazione e sulla posizione degli organi che occupano l'addome, quindi fegato, colecisti, vena porta, milza, stomaco, pancreas. Tali componenti rappresentano parti del puzzle che l'utente deve adeguatamente posizionare all'interno dell'addome rappresentato. Ogni qualvolta si procede nella selezione di un determinato organo, appare di lato nella schermata, la descrizione letteraria della posizione anatomica occupata dallo stesso. In questo modo oltre ad acquisire l'informazione visiva sull'anatomia dell'addome, il giocatore impara anche a descriverne correttamente la posizione.

Cirrosi: spunti per spuntarla

Questo gioco, risulta formulato sotto forma di quiz a risposta multipla. Le domande riguardano le funzioni fisiologiche del fegato e delle sue componenti con lo

scopo di impartire all'utente il concetto di multifunzionalità d'organo. Inoltre vengono proposti quesiti relativi alla gestione della malattia di cirrosi, quindi basate sui segni e sintomi, sulla prevenzione di complicanze, o sulla loro corretta gestione al fine di ridurre il danno epatico. La progressione nel gioco, ottenuta dalle risposte corrette, è simboleggiata dalla scomparsa dell'edera posizionata tra gli ingranaggi del fegato che rappresenta, all'inizio del gioco, il tessuto fibrotico epatico (le cicatrici), determinate dalla malattia di cirrosi. Il messaggio educativo che viene quindi impartito attraverso tale pratica interattiva è che, nonostante la malattia cirrotica sia cronica ed evolutiva, è possibile, attraverso una corretta prevenzione, cura e gestione delle complicanze ridurre gli effetti negativi e i danni al sistema corporeo.

E tu... cosa prendi?

In questo gioco il paziente si trova nella situazione di dover degli alimenti durante dei pasti in vari contesti sociali. Il paziente dovrà trascinare l'alimento che desidera consumare dalla credenza alla propria tovaglietta. Il paziente potrà scegliere qualsiasi cibo desideri, tranne l'alcol. Alla fine riceverà un messaggio di congratulazioni e di buon appetito con spiegazione breve del concetto che la dieta del cirrotico è la dieta varia ed equilibrata che tutti dovrebbero seguire. L'unico alimento realmente escluso è l'alcol.

Questo gioco, così come il gioco a squadre *E tu... cosa prendi?* sviluppa un empowerment nel paziente che si rende decisore spontaneo delle scelte alimentari. Questo si traduce in un senso di maggiore autonomia e libertà. Inoltre viene a ridursi la quota di impegno familiare nel preparare un pasto unico per tutti i componenti. In alcuni casi inoltre, può riaprire i rapporti conviviali e quindi sociali che il paziente si preclude per evitare esposizioni. Inoltre il paziente diventa promotore di un sano stile di vita. Infine ci si propone di ridurre il rischio di malnutrizione per eccesso o per difetto.

Si tratta di forme base di gioco che aiutano notevolmente gli amministratori del sito, attraverso il monitoraggio delle partite giocate, a valutare le carenze educativo-

terapeutiche degli utenti e la compliance al percorso e quindi suggerire poi un adeguato percorso educativo.

Questi giochi sono stati ideati attraverso la collaborazione tra medici epatologi, una psicopedagogista, infermieri e pazienti affetti da epatopatia cronica e persone sane.

Percorso formativo per sanitari

Per poter effettuare una sensibilizzazione e al contempo una adeguata formazione ai sanitari coinvolti nel territorio, è stato ideato e realizzato un percorso di formazione accreditato 20 crediti ECM, che si è svolto nel periodo maggio-dicembre 2013. Tale evento, In caso di cirrosi La Rete ospedale – territorio per la malattia epatica evolutiva Codice Evento: VEN-FOR55451.

Il corso formativo è stato divulgato attraverso i comuni canali di comunicazione (sito web www.omco.it, distribuzione presso tutti i distretti sanitari del territorio padovano).

Tale percorso, improntato sul management sanitario, è stato articolato in 5 incontri formativi + 1 incontro di restituzione. La durata complessiva è stata di 18 ore.

A tale evento hanno partecipato 18 persone, di cui 3 medici di medicina generale, 14 infermieri ospedalieri e del territorio, 1 infermiere coordinatore. L'indice di gradimento e il giudizio dei partecipanti al corso è pari a 91/100.

DISCUSSIONE

Discussione fase 1: analisi epidemiologica delle epatopatie non diagnosticate nel Veneto

Nella parte epidemiologica di questo studio ci si è proposti di determinare, a livello territoriale, la distribuzione delle malattie epatiche croniche note e soprattutto quelle attualmente misconosciute attraverso il dataset MilleinRete, un programma gestito dai medici di medicina generale e contenente i dati clinici, gli esami strumentali ed il trattamento dei pazienti che vengono raccolti e sistematicamente da essi inseriti nel dataset. Sono stati raccolti i dati relativi a 99 medici di medicina generale della regione Veneto. Tutti i parametri e i dati raccolti nello studio si riferiscono ai valori medi registrati dal medico nella propria cartella clinica dal 1 o Gennaio 2011 al 31 Dicembre 2011.

Le epatopatie croniche, ed in particolare la cirrosi epatica, sono delle malattie gravate da una elevata morbilità e mortalità e riconoscerle è pertanto una questione di fondamentale importanza sia per la salute della persona affetta che può sviluppare severe complicanze, sia per i costi sociali che queste costituiscono.

Emerge innanzitutto che la popolazione con transaminasi elevate risulta essere nel Veneto pari al 22,7% (11.540 pazienti).

La steatosi epatica invece è risultata presente come diagnosi dichiarata nel 1,26% del campione totale. Di questi, il 24,91% si associava a rialzo delle transaminasi. I pazienti con verosimile steatoepatite presentavano frequente associazione con consumo di alcol e sindrome metabolica.

I pazienti con sindrome metabolica presentavano rialzo delle transaminasi nel 18,03%.

La prevalenza della steatosi epatica, misurata mediante l'ecografia, nella popolazione generale è rimasta in media, negli ultimi 10 anni, costante (circa 50-51%), aumentando gradualmente dai soggetti normopeso a quelli obesi, dove raggiunge valori di prevalenza vicini all'80% (AISF, 2007). Il fatto che la prevalenza della steatosi

epatica sia diversa a seconda dell'introito alcolico e del BMI è dimostrato anche da un altro studio (Bellentani, 2000) eseguito sempre sulla popolazione Dionysos. Da questo studio si evince come tra i 257 soggetti scelti come campione rappresentativo della coorte Dionysos, la prevalenza media della steatosi epatica diagnosticata con l'ecografia, nei 257 soggetti esaminati, era del 58,2 %. I dati dimostrano inoltre che nei soggetti magri ed astemi la prevalenza della steatosi epatica è risultata ugualmente abbastanza alta (16%), che nel determinare la steatosi epatica pare essere più importante l'obesità (prevalenza = 76%) del consumo eccessivo di bevande alcoliche (prevalenza = 46%) e che, se sono presenti entrambi i fattori, la steatosi è praticamente sempre presente (prevalenza = 95%).

Stesso fenomeno avviene, sempre nella stessa popolazione Dionysos per quanto riguarda i dati raccolti nel 1992 e riassunti in una recente review, se noi suddividiamo la steatosi in steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e steatosi epatica alcolica (AFLD) (Bellentani, 2004). . Questi dati sono stati confermati da Pendino che riporta una prevalenza di steatosi epatica nei soggetti con alterazione degli enzimi epatici (transaminasi) del 63.3%. In questo stesso studio la causa maggiore di danno epatico è risultata essere l'alcol (45.6%), seguito dalla NAFLD (24.4%), e poi dall'HCV (18.6%).

La minor prevalenza di transaminasi alterate nei pazienti con steatosi epatica riscontrata, verosimilmente è imputabile alla modalità diversa di acquisizione del dato, avvenuta attraverso un il database clinico dei medici di medicina generale.

Proseguendo nell'analisi è emerso che la cirrosi epatica ha, nel nostro campione una prevalenza pari allo 0,3%. La stessa percentuale (0,33%) è stata rilevata per i pazienti che presentano una piastrinopenia grave, non associata a malattie ematologiche e quindi potenzialmente spia di ipertensione splancnica.

La scelta della piastrinopenia quale criterio di selezione della popolazione epatopatica si è basata sulla conoscenza che quest'ultima complicanza risulta essere molto frequente nei pazienti cirrotici, con una prevalenza che la letteratura riporta essere del 76% (Giannini et al., 2006).

Nei pazienti con epatopatia cronica sono molti i fattori che contribuiscono alla patogenesi della trombocitopenia; questi includono il sequestro splenico, la soppressione della produzione da parte del midollo osseo e la ridotta attività della trombopoietina (TPO).

Ne consegue quindi che i pazienti cirrotici in Veneto, nella realtà, sono verosimilmente il doppio della quota di cirrotici già noti. Si stima, rapportando le proporzioni alla popolazione generale del Veneto che i cirrotici noti siano 14.561. I potenziali cirrotici, definiti come piastrinopenici gravi con funzione epatica compromessa ma che non sono ancora stati inquadrati all'interno di una diagnosi, risultano essere 14.945. Pertanto si stima che la popolazione cirrotica del Veneto si attesti su 29.506 pazienti.

Da dati epidemiologici del Servizio Epidemiologico Regionale (SER, 2011)) emerge che le esenzioni per cirrosi epatica o biliare nel Veneto ammontano a 7.284, mentre le esenzioni per epatite cronica sostengono 21.618 pazienti. I pazienti che godono di un'esenzione per causa epatologica cronica sono 28.902.

Dai nostri dati emerge che, in totale, i pazienti affetti da un'epatopatia cronica (epatite cronica, steatosi epatica o cirrosi) ammontano a 42794.

Si evince quindi la grande sottostima del Sistema Sanitario Nazionale per quanto riguarda le esenzioni per cirrosi epatica; ne vengono infatti erogate metà rispetto ai pazienti cirrotici noti. Questo può trovare una parziale giustificazione nel fatto che una quota di pazienti godono di esenzioni totali per reddito o età o per invalidità civile.

Interessante inoltre la discrepanza tra esenzioni erogate per epatite cronica attiva (pari a 21.618) rispetto ai casi di epatite cronica nota (pari a 11.540) emersi dai nostri dati. Possiamo ipotizzare che una quota di pazienti epatopatici clinicamente avanzati (evidenziati dalla piastrinopenia) continui a usufruire di una esenzione per epatite cronica attiva che non rispecchia più gli attuali bisogni, ma che in una fase di malattia compensata e soprattutto non strettamente monitorata, può continuare ad essere adeguata.

Nello studio, poi, è stata valutata l'incidenza delle complicanze caratteristiche della cirrosi; le tre complicanze più diffuse nella popolazione cirrotica, ossia il sanguinamento gastrointestinale, l'insufficienza renale e l'epatocarcinoma, si sono verificate anche nella popolazione dei soggetti piastrinopenici, anche se con numerosità più limitata. Emerge pertanto che, una seppur piccola percentuale della popolazione non riconosciuta come cirrotica, presenta già una cirrosi avanzata, con segni di scompenso o complicanze, quali l'epatocarcinoma.

Va considerato che le percentuali calcolate relativamente alle complicanze emorragiche e all'insufficienza renale però, verosimilmente sovrastimano la reale quota di complicanze dovute all'epatopatia, mentre le percentuali calcolate per l'HCC verosimilmente la sottostimano, ma sono altamente specifiche.

Nel caso dell'emorragia gastrointestinale la causa può essere ricercata in un inappropriato uso di FANS; nel caso dell'insufficienza renale, complicanza frequente negli epatopatici cronici e dovuta principalmente all'instabilità emodinamica propria dei pazienti con cirrosi avanzata, la causa può essere ricercata nel diabete, una comorbidità che si è visto avere una prevalenza molto elevata sia nella popolazione cirrotica che in quella piastrinopenica.

L'HCC invece, è una complicanza molto più specifica della cirrosi perché si sviluppa principalmente nell'ambito di malattie epatiche croniche evolute in cirrosi causate da HBV, HCV e alcool, ma anche in presenza di NAFLD (Leung, et al, 2015; Viganò et al, 2015). La cirrosi è infatti il principale fattore di rischio singolo di epatocarcinoma essendo presente in circa l'80% degli individui con HCC.

La ricerca delle prevalenze di comorbidità associate alla sindrome metabolica nei pazienti cirrotici noti e nella popolazione con piastrine inferiori a 120.000 μ /L permette di stimare la presenza di fattori di rischio sui quali sarebbe opportuno agire nel paziente con epatopatia cronica al fine di ridurre il potenziale evolutivo della malattia epatica.

L'elevata percentuale di elementi caratterizzanti la sindrome metabolica riscontrata nelle due popolazioni analizzate evidenzia il peso di questa patologia nel determinismo delle forme avanzate di epatopatia.

Vari articoli scientifici sull'argomento riportano che la sindrome metabolica e quindi la NAFLD (considerata la manifestazione epatica della sindrome metabolica) possa divenire in futuro una tra le principali cause di epatopatia cronica e cirrosi epatica. Questa patologia infatti, in linea con le elevate prevalenze di obesità, diabete e sindrome metabolica (quest'ultima con valori di prevalenza riportata del 23,7% (Ford et al, 2002), si pone come una delle più rilevanti, se non la principale, causa di epatopatia cronica nelle prossime decadi. Solo negli Stati Uniti, dove un terzo della popolazione è sovrappeso, viene stimato che circa 9 milioni di pazienti abbiano diversi gradi di NASH (Angulo, 2002) e, tenendo in considerazione che circa il 15% degli affetti da NASH possono sviluppare cirrosi (Ekstedt et al, 2006) ci si aspetta in futuro un gran aumento dei casi di cirrosi su base metabolica considerata attualmente la principale causa di cirrosi criptogenetica. I dati ottenuti dal registro trapianti degli Stati Uniti tra il 2001 e il 2009 inoltre, mostrano come la NASH sia attualmente la terza indicazione più comune di trapianto epatico nel paese e che, vista la rapida crescita con cui negli anni aumentano le percentuali di indicazione a trapianto per questa patologia, sia destinata a diventare in un prossimo futuro la prima; le percentuali di ricorso a trapianto per NASH aumentano infatti di anno in anno negli Stati Uniti partendo dall' 1,2% nel 2001 al 9,7% nel 2009. In un periodo di 10 anni, la frequenza di trapianto di fegato per NASH è infatti aumentata di 5 volte. Numerose risorse sanitarie sono significativamente richieste da questo gruppo di candidati al trapianto nuova e crescente, con caratteristiche cliniche diverse dagli altri gruppi di cirrotici trapiantandi, in quanto a maggior rischio anestesilogico e a maggior comorbidità cardiovascolare (Agopian et al, 2012).

Infine significativo è la rilevazione che le patologie cardine della sindrome metabolica (ipertensione arteriosa, diabete mellito, sovrappeso obesità) sono più

frequenti nella popolazione cirrotica rispetto alla popolazione senza stimate di epatopatia.

Questa informazione permette di stimare la presenza di comorbidità sulle quali sarebbe opportuno agire nel paziente con epatopatia cronica al fine di ridurre fattori di rischio (sovrappeso/obesità e diabete di tipo II) che sono noti sia per aggravare sia per determinare una epatopatia cronica.

Nel caso della presenza di diabete di tipo II poi, va considerato il fatto che epatopatie croniche di varia eziologia (epatiti virali, emocromatosi, epatopatia alcolica e cirrosi di varia natura) sono note per avere una elevata prevalenza di questa patologia.

L'alterata glicemia nelle epatopatie croniche è associata all'insulino-resistenza del muscolo scheletrico, del fegato e del tessuto adiposo con conseguente iperinsulinismo compensatorio che porta ad una disfunzione delle cellule β pancreatiche (Kawaguchi et al., 2011).

L'alterazione del metabolismo glucidico peggiora parallelamente al progredire della epatopatia ed è stato stimato che fino al 96% dei pazienti con cirrosi ha un'alterata tolleranza al glucosio; è stato coniato pertanto il termine di diabete epatogeno per descrivere la presenza di diabete nei pazienti con cirrosi (K. H. Williams et al., 2013).

Si conferma sempre più significativo il fatto che, tra le indicazioni terapeutiche da fornire ai pazienti cirrotici, in particolare ai pazienti con eziologia metabolica, è necessario estendere la cultura del sano stile di vita sia per la prevenzione della epatopatia evolutiva, sia per la prevenzione dell'epatocarcinoma, soprattutto legato a comorbidità metaboliche (Yin Y et al, 2012; Piguet et al, 2015).

Discussione fase 2: gestione educativa del paziente con malattia epatica avanzata

Dai risultati relativi al percorso di educazione terapeutica, si evince che il corso In caso di cirrosi ha avuto un impatto positivo per quanto riguarda l'approccio dei pazienti alla malattia epatica evolutiva.

I risultati più evidenti si sono evidenziati nell'area cognitivo-comportamentale. I risultati relativi all'analisi delle carte semantiche nei momenti di riferimento hanno infatti dimostrato un significativo aumento dei concetti positivi e dei comportamenti attivi espressi nelle carte semantiche eseguite a 3 mesi dal corso. Tale aumento si è attestato a valori pressoché simili nel lungo periodo. Questo fa pensare che durante il corso si sia riuscito a trasmettere ai pazienti quella chiave di volta nell'atteggiamento nei confronti della malattia che è rappresentato dall'empowerment. In questo modo il paziente ha acquisito e fatto propri comportamenti e concetti utili alla gestione della malattia.

Nell'area considerata inoltre è possibile individuare un netto calo dei concetti negativi e dei comportamenti negativi a 3 mesi, che poi ritornano ai livelli iniziali nella valutazione a lungo termine. Il netto miglioramento iniziale potrebbe essere interpretato come un tentativo, più o meno cosciente, di compiacere i curanti con cui poco tempo prima si era condiviso il percorso di educazione terapeutica. Più probabilmente, dopo il corso il paziente è ancora ricco di stimoli e nuove conoscenze che gli permettono una maggiore focalizzazione sugli aspetti attivi e positivi del saper fare. Nel lungo termine, tuttavia, il paziente non più supportato dal team, può venire nuovamente sopraffatto dai concetti negativi inizialmente presenti.

Interessante notare l'andamento esattamente speculare nell'ambito cognitivo e nell'ambito emozionale. A tre mesi, entrambe le aree mostrano una deflessione. Calano i concetti primari, la storia di malattia, le caratteristiche di malattia e la consapevolezza stessa della malattia. Così come calano nel breve periodo le rappresentazioni emozionali.

Questo aspetto può trovare interpretazione nel fatto che il paziente si trova in questa nuova situazione di empowerment ed è teso a dimostrare le scelte attive, i comportamenti volti a contenere la malattia, piuttosto che concetti fisiopatologici distanti dalla quotidianità. Inoltre nel suo nuovo stato di maggiore autonomia tende a tralasciare l'impatto e forse la dipendenza da relazioni emozionali, molto forti nel periodo precedente. Nel lungo periodo però entrambe queste aree riemergono con la

stessa forza che le sosteneva nel periodo precedente il corso. Si ritorna quindi a considerare di più la malattia in sé e gli elementi emotivi che la contornano. Nonostante questo, comunque, è da sottolineare che il paziente non ha perduto le competenze del saper fare.

Il riemergere delle relazioni emotive può indicare anche una riapertura alla vita sociale. Infatti, durante l'ultima valutazione, i pazienti affermavano di parlare più facilmente con la gente, anche con sconosciuti che prima del corso cercavano di evitare, e avevano meno paura della loro malattia, migliorando così le interazioni con i familiari, amici e altre persone. I pazienti affermavano di riuscire ad avere una vita più normale e di sentirsi meno diversi dagli altri, soffrendo meno di solitudine.

Lo strumento utilizzato per rilevare questi dati ha comunque dei limiti, in quanto la carta semantica varia molto a seconda del professionista che la somministra. Alcuni operatori potrebbero guidare l'assistito verso l'ambito cognitivo, altri più verso quello emozionale. In aggiunta è possibile registrare delle variabilità intrapersonali nella gestione della rielaborazione della carta semantica, legate ad aspetti organizzativi, ma anche cognitivi ed emozionali. È pertanto necessario che il professionista somministri la carta soltanto dopo aver seguito un percorso formativo adeguato. Inoltre sarà necessario confrontare tali dati con altri test correntemente utilizzati in psicologia e volti a quantificare in modo standardizzato elementi confrontabili e analizzabili nella carta semantica.

Da queste considerazioni emerge la necessità di integrare nel progetto In caso di cirrosi un percorso formativo costante che motivi il paziente a rinforzare concetti relativi alla malattia e a mantenere vive le relazioni emotive, magari indirizzandole e facendole crescere. Fondamentale inoltre dare un refresh anche del saper fare, in modo che il paziente si mantenga aggiornato e sempre più competente per quanto concerne il coping attivo.

Criticità del progetto

Come emerge dalla discussione in merito ai risultati dell'analisi epidemiologica possiamo evidenziare alcune criticità significative.

Il dataset utilizzato, per quanto gestito da medici ricercatori e addestrati all'inserimento dei dati, rispecchia una realtà clinica. Pertanto lo studio epidemiologico con taglio retrospettivo risulta inficiato da bias di inserimento dati che risultano ricavati da valutazioni cliniche e bioumorali eseguite su richiesta del medico, non come screening alla popolazione.

Il rilievo di complicanze della cirrosi epatica nella popolazione di piastrinopenici gravi, non ancora noti come cirrotici, potrebbe riflettere un grave ritardo diagnostico della epatopatia cronica avanzata dal momento che le complicanze compaiono quando la cirrosi si scompensa e cioè dopo molti anni (in alcuni casi anche 10-15 anni) dall'insorgenza della patologia avanzata.

I malati cirrotici che già presentano complicanze gravi, potrebbero beneficiare, oltre che delle cure specifiche, di un percorso di educazione terapeutica, che dovrebbe essere però inserito in un contesto assistenziale più strutturato.

Sarebbe opportuno inoltre proporre l'educazione terapeutica soprattutto a pazienti in fase di compenso di malattia, piuttosto che a pazienti in attesa di trapianto epatico o pazienti con gravi e costanti complicanze cliniche legate alla malattia. Ai pazienti più gravi e ai loro familiari è necessario dare sia educazione terapeutica intensiva, sia un costante supporto psicologico, volto a mantenere in asse l'umore e a mantenere adeguata l'aderenza al programma terapeutico.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Le informazioni raccolte, sia sui profili di salute che sui profili di utilizzo del sistema sanitario nel suo complesso, tengono conto dei nuovi obiettivi strategici sanitari che prevedono modelli di organizzazione dell'assistenza basati su reti integrate di servizi, delle quali l'Ospedale, il Territorio e il paziente sono nodi fondamentali.

Il rationale di questo studio epidemiologico segue quindi non la logica di realizzare un esaustivo dei quadro delle epatopatie nel Veneto ma quella di una lettura ragionata dei dati di registrazione delle malattie epatiche nel territorio a supporto di un processo di pianificazione.

L'adeguatezza dei risultati dipenderà certamente, oltre che dal grado di validità delle informazioni prodotte e dalla qualità tecnica dell'elaborazione, anche ed in misura forse maggiore, dalla possibilità di una lettura dei risultati condivisa tra medici e sanitari in genere e management del sistema ai vari livelli, tenendo conto che il ricorso ai servizi ospedalieri è associato a tre determinanti principali:

- i bisogni reali (la domanda espressa di salute), a loro volta condizionati dai profili epidemiologici di malattia della popolazione e da condizioni socio-ambientali e demografiche,
- il sistema dell'offerta sanitaria ospedaliera previsto dalla programmazione ospedaliera aziendale e regionale inteso nella accezione più larga
- il profilo clinico - tecnico delle cure erogate
- le strutture di cura e supporto territoriali nella loro accezione più ampia.

Possiamo quindi confermare che la patologia epatica avanzata è una patologia troppo spesso misconosciuta e trattata solamente nelle fasi tardive, dove i costi di gestione e di sostegno sono più alti.

Una possibile soluzione per tentare di contenere i costi potrebbe essere la semplicistica deospedalizzazione. Tale soluzione non è attuabile con la sola riduzione dei ricoveri o della degenza media. I pazienti infatti rimangono numerosi, inoltre la quota di cirrotici è destinata a crescere. La deospedalizzazione pertanto può, a mio

avviso, concretizzarsi solo se di pari passo, verrà a crescere l'assistenza sul territorio. Per rendere possibile tutto ciò, comunque, è necessario che vengano ad radicarsi nella popolazione di malati e non uno stato di empowerment in grado di renderli consapevoli delle situazioni che richiedono un intervento medico, e capaci di individuare la struttura sanitaria cui rivolgersi fiduciosi per far fronte alle esigenze di quel momento, evitando rischi o inutili attese, sia per il paziente, sia per il personale sanitario. È altresì necessaria una seria e continua alleanza tra medici ospedalieri e territoriali per contenere il dispendio della diagnostica fine a se stessa e per garantire una gestione specialistica nei tempi e nei modi adeguati allo stadio di malattia del paziente. Le epatiti virali rappresentano un mondo sommerso. Si potrebbe fortemente ridurre la sottostima della malattia attuando un accurato programma di screening con una migliore sensibilità di sorveglianza. I dati epidemiologici e una accurata anamnesi, soprattutto per una malattia con presentazione clinica spesso subdola, sono un valido aiuto nella formulazione di un sospetto clinico e nella diagnosi precoce.

Il medico di medicina generale dovrebbe avere il compito, identificando i soggetti maggiormente a rischio, di effettuare un counselling dedicato alla presa di coscienza delle condizioni che possono causare il contagio, alla determinazione dello stato di malattia o di portatore, all'autodeterminazione della scelta dello stile di vita più corretto, fino all'informazione sulla capacità delle moderne terapie di debellare l'epatite, scongiurando l'evoluzione in cirrosi e carcinoma epatico.

Sarà necessario condividere un percorso diagnostico-terapeutico in cui siano definiti ruoli e competenze al fine di garantire la migliore assistenza sanitaria possibile, evitando di disperdere risorse economiche e umane.

I progetti attuati sono, a mio avviso, due ponti per iniziare a costruire un solido percorso assistenziale per i pazienti epatopatici. Percorso assistenziale che dovrà essere necessariamente trasversale a ospedale, territorio e domicilio.

Tale percorso dovrà fornire inizialmente un'opera di prevenzione primaria, rivolta alla popolazione in età evolutiva, volta a sensibilizzare i bambini e le famiglie al corretto

stile di vita. Stiamo sviluppando un progetto di educazione alla salute rivolto alle scuole elementari e medie. Tale progetto prevede anche la realizzazione di serious game interattivi.

Sarà necessario collaborare con i medici di medicina generale per formarli sull'argomento e renderli motivati nel counselling rivolto a pazienti a rischio.

È eticamente perentorio contattare tutti quei pazienti potenzialmente cirrotici emersi dall'indagine epidemiologica, verificare l'attendibilità del dato, eseguire una rivalutazione mirata, eseguire un counselling ed eventualmente una valutazione specialistica. A tutti questi pazienti cirrotici risulterà utile accedere al percorso di educazione terapeutica. A tale scopo è in via di preparazione un percorso facilitatore per la selezione di tali pazienti.

In seguito a queste indagini è stato ideato, in associazione ad un progetto infermieristico, un Percorso Assistenziale per il paziente cirrotico (Ardizzon, 2013). Tale progetto, nato durante un percorso di master di primo livello L'Infermiere Case Manager, ha contribuito a permettere l'autorizzazione da parte dell'Azienda Ospedaliera di Padova di un Percorso Assistenziale per il paziente epatologico, presso la Clinica Medica 5, previsto per l'anno 2015.

Una gestione integrata del paziente richiede infatti l'implementazione di modelli organizzativi sia a livello gestionale sia professionale, atti cioè a garantire la continuità dell'assistenza con un impiego coordinato e uniforme delle risorse.

MATERIALE UTILIZZATO E PRODOTTO

Libretto informativo: Cose da sapere e saper fare in caso di cirrosi
(estratto)



INDICE

Il fegato: un meccanismo prezioso	6	Come affrontare lo Scompenso ascitico	22
Cos'è la Cirrosi Epatica?	9	Cosa fare in caso di Sanguinamento gastro-intestinale	24
Quali sono le cause della cirrosi?	9	Il prurito: un fastidioso compagno	27
Quali sono i sintomi della cirrosi?	10	In conclusione, in caso di cirrosi...	28
Quali sono le complicanze più frequenti della cirrosi?	11	L'alimentazione	30
Encefalopatia epatica	11	In caso di Encefalopatia	33
Ascite	12	In caso di Ascite	34
Ipertensione portale e sanguinamento gastrointestinale	13	I farmaci	36
Disturbi della coagulazione	14	Servizi e numeri utili	40
Come si può diagnosticare la cirrosi?	14	Rete Sanitaria di Supporto	40
Come si tratta la cirrosi?	15	Siti internet	43
Posso trasmettere la malattia ai miei familiari o ad altre persone?	16	Servizi utili	43
Gestione dei problemi comuni e rischi della malattia	18	Associazioni dei Pazienti	44
Come comportarsi in caso di Encefalopatia epatica	18	I nostri specialisti	46
		I nostri servizi	47

4

5

GESTIONE DEI PROBLEMI COMUNI E RISCHI DELLA MALATTIA

Come comportarsi in caso di ENCEFALOPATIA EPATICA

Come si riconosce?



L'encefalopatia può presentarsi con vari livelli di gravità. Inizialmente possono presentarsi disturbi del comportamento, talvolta sono presenti anche disturbi di tipo psichiatrico con **euforia** o **depressione**, procedendo quindi verso uno stato di **disorientamento**, quindi di **sonnolenza** fino al **coma**.

Spesso il paziente non è in grado di riconoscere l'encefalopatia, mentre è importantissimo il ruolo di chi sta accanto al malato. In caso di modifiche dell'atteggiamento, discorsi poco chiari o confusi, sonnolenza, rallentamento della produzione mentale, della parola o dei movimenti, l'encefalopatia può essere senz'altro sospettata.

18

Come si può prevenirla?

- Regolarizzando le **funzioni intestinali**;
- usando **farmaci**, su prescrizione medica (come, ad esempio, il lattulosio/lattitolo), che limitano la produzione intestinale di ammoniaca e funzionano anche da lassativi (il fatto che l'intestino funzioni **NON** deve indurre a sospendere la terapia con questi farmaci, se prescritti);
- utilizzando **antibiotici non assorbibili** che hanno un effetto di modificare la flora batterica riducendo la quota di batteri che producono ammonio (come, ad esempio, la Rifaximina);
- in qualche caso, modificando un poco la **dieta** (vedi capitolo *L'alimentazione nella cirrosi epatica*).

Cosa si può fare A CASA se si presenta questa complicanza?

È fondamentale far **scaricare il malato**. Questo si può ottenere con lassativi per bocca (come lattulosio/lattitolo o mannitolo) oppure con un clistere.



19

Quando chiamare il MEDICO di FAMIGLIA?



- Quando il paziente presenta oltre alla confusione mentale anche **febbre**, **tosse** o **bruciore a urinare**;
- se il paziente presenta **confusione mentale** nonostante abbia scaricato adeguatamente;
- se il paziente presenta, oltre alla confusione, **febbre**, **intorpidimento di un braccio o di una gamba**, **mal di testa**;
- quando il paziente oltre alla confusione mentale **comincia a urinare meno** e **aumentare di circonferenza addominale** e quindi di peso in 2 pesate consecutive.

La terapia consigliata dovrà essere assunta in modo completo secondo le indicazioni del medico di base; saranno assolutamente da evitare "aggiustamenti" autonomi come riduzione o aumento del dosaggio.

Nella cirrosi non ci sono controindicazioni assolute alla terapia antibiotica, è invece controindicato avere infezioni che andranno perciò opportunamente combattute.

20

La scelta dell'antibiotico è una decisione medica che tiene conto di eventuali allergie, del sito dell'infezione, del germe più probabile o, in caso di antibiogramma, delle indicazioni emerse sulla sensibilità del germe agli antibiotici.

Quando andare in PRONTO SOCCORSO?



- Quando il paziente **non risponde** alla chiamata o allo scuotimento energetico;
- quando si associa a **sanguinamento dalla bocca** o a **scariche di sangue rosso vivo** o di **sangue digerito** che risulta **maleodorante** e **nerastro**;
- quando **nonostante la terapia antibiotica** e la **terapia catartica** (purganti e clisteri) il **paziente non migliora**;
- quando il paziente **comincia a urinare poco** (meno di 2 volte al giorno), **ad aumentare di peso** e a non migliorare dalla **confusione mentale** dopo **2 giorni di terapia** modificata secondo le indicazioni del medico di base.

21

I FARMACI

È importante **non assumere antidolorifici** (in particolare non assumere farmaci antiinfiammatori non steroidei FANS) perché possono alterare la funzionalità renale in caso di cirrosi e possono essere dannosi per lo stomaco.

In caso di febbre, malessere generale, dolori articolari, cefalea assumere Paracetamolo (Tachipirina) 1 g. Tale dosaggio è ripetibile fino a un massimo di 3 volte al giorno.

Non assumere prodotti di erboristeria perché contengono sostanze a dosaggi non noti che non sono state sottoposte ai necessari studi scientifici, e controlli di sicurezza ed efficacia. Non è noto come queste sostanze vengano metabolizzate o eliminate o se si depositino a livello di organi.



36

Evitare di assumere sonniferi (in particolare Benzodiazepine) per dormire, perché il fegato impiegherà troppo tempo a metabolizzarli e l'effetto sarà più duraturo del necessario.

Se si hanno difficoltà a dormire:

- mantenere abitudini sonno-veglia regolari, andando a letto e alzandosi sempre alla stessa ora (preferibilmente, anche in assenza di impegni, non oltre le 9 del mattino);
- mantenere il buio durante la notte (tende e serrande chiuse) ed esporsi alla luce solare (finestre bene aperte e, se possibile esposizione all'esterno), soprattutto alla mattina;
- mantenere diviso dal resto della casa l'ambiente in cui si dorme (non usare la camera per riposare di giorno, non guardare la TV o leggere a lungo in camera);
- ridurre l'introito di caffeina la sera.



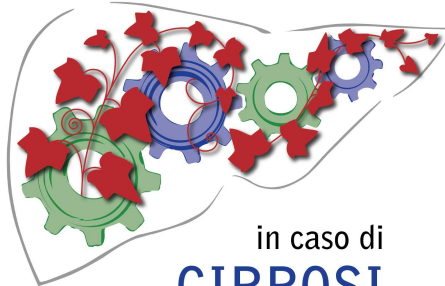
L'eccessiva sonnolenza durante il giorno può essere segno di encefalopatia epatica (vedi capitolo *Cos'è la cirrosi epatica?*).

37

Dossier clinico: In caso di cirrosi (estratto)

Centro Regionale per le Malattie del Fegato
Clinica Medica V
Direttore Prof. Angelo Gatta

DOSSIER CLINICO di _____



in caso di CIRROSI



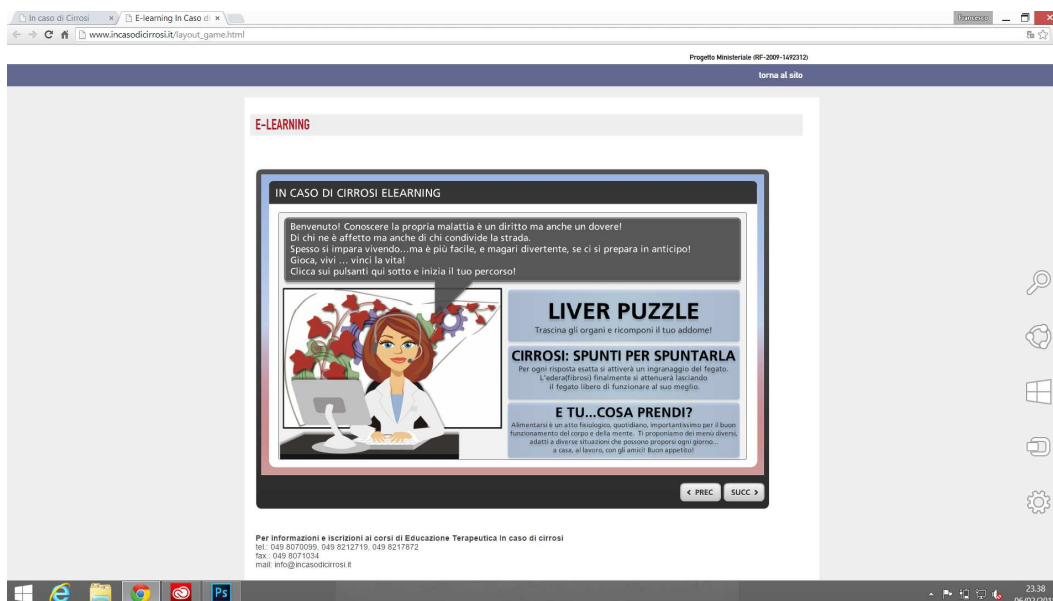
Immagina contenitore *Gioco per me Gioca, Vivi... Vinci la Vita!*



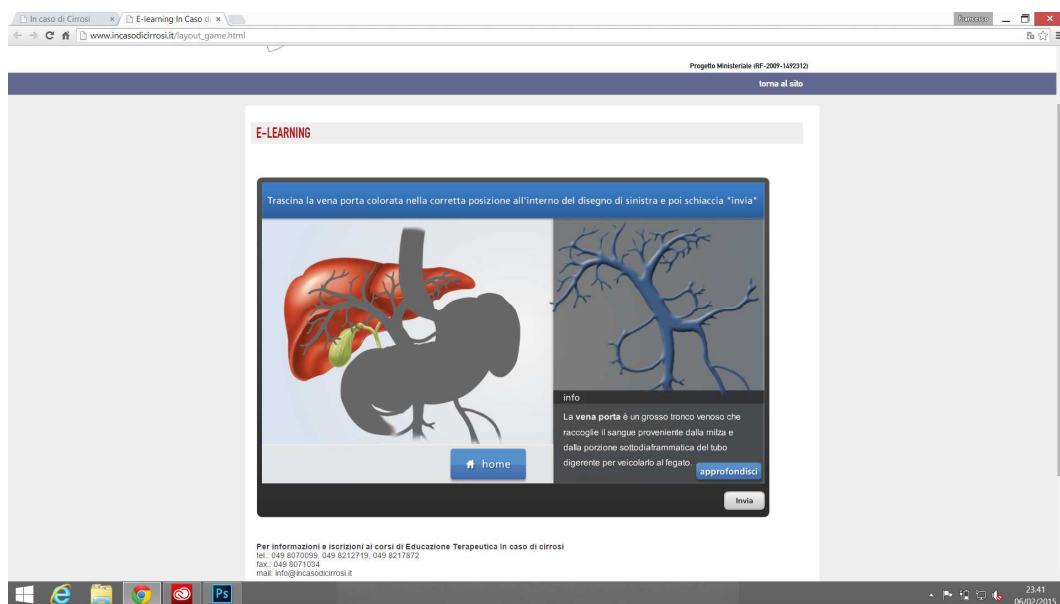
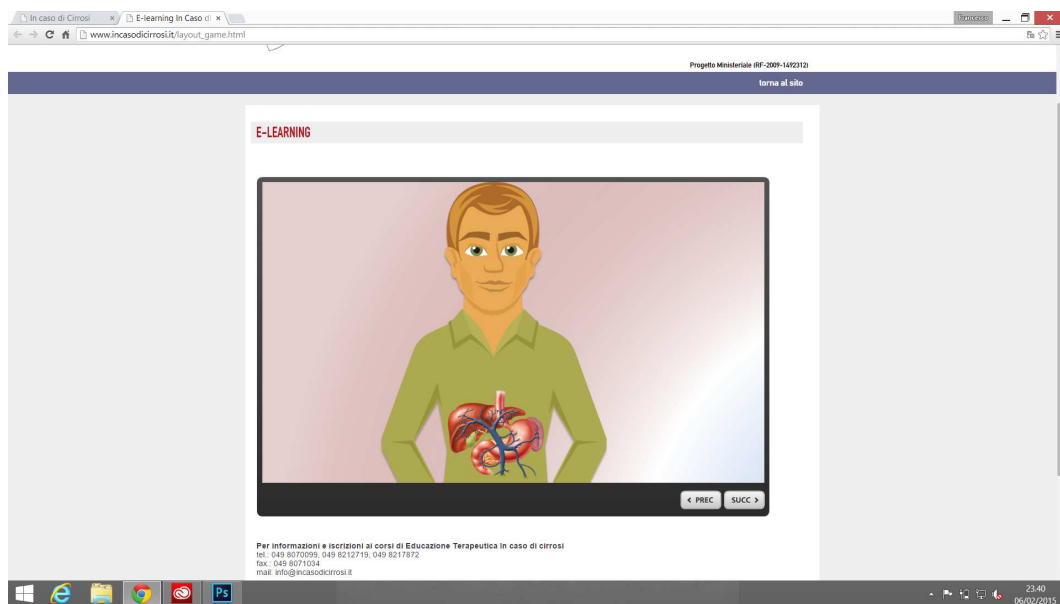
Home page sito web www.incasodicrosi.it



Portale E-learning per pazienti



Serious games: Liver puzzle



Serious games: Cirrosi: spunti per spuntarla

Progetto Ministeriale (RF-2009-1482312) torna al sito

E-LEARNING

Scegli la risposta corretta

Indica quale di queste affermazioni è corretta:

Indica almeno 2 risposte di componenti/molecole che vengono distrutte a livello del fegato:

- Emoglobina
- Piastrine
- Plasma
- Ammoniaca
- Anticorpi

Invia

Per informazioni e iscrizioni ai corsi di Educazione Terapeutica in caso di cirrosi
tel. 049 8070099, 049 8212719, 049 8217872
fax. 049 8071034
mail. info@incasodcirrosi.it

23:45
06/02/2015

Serious games: E tu... cosa prendi?

Progetto Ministeriale (RF-2009-1482312) torna al sito

E-LEARNING

Sei con degli amici casa
Scegli tra le diverse portate che ti puoi cucinare. Trascina le pietanze della dispensa sulla tovaglia e poi clicca su INVIA.

Dispensa

Milanzane alla parmigiana	Pasta al ragù	Tortellini in brodo
Pollo alla piastra	Frittata	Insalata verde
Mozzarella	Macedonia	Pane
Vino	Birra	Acqua

Invia

Per informazioni e iscrizioni ai corsi di Educazione Terapeutica in caso di cirrosi
tel. 049 8070099, 049 8212719, 049 8217872
fax. 049 8071034
mail. info@incasodcirrosi.it

23:51
06/02/2015

Portale E-learning: Per sanitari

in caso di
CIRROSI

Accedi
Username
Password
 Ricorda username
Login

Ti trovi nella sezione Home

Navigazione
Home
Corsi

Calendario
febbraio 2015
Dom Lun Mar Gio Ven Sab
1 2 3 4 5 6 7
8 9 10 11 12 13 14
15 16 17 18 19 20 21
22 23 24 25 26 27 28

Inserisci nome utente e password nei box di login e inizia il percorso di formazione. Se non sei ancora registrato nel portale clicca sul pulsante "Login" e segui le indicazioni contenute nel paragrafo "E' la prima volta che accedi qui?"

Corsi disponibili
La Rete ospedale - territorio per la malattia epatica evolutiva - VEN-FOR55451
Entra nel corso per visualizzare e scaricare i materiali didattici

Categorie di corso
Professionisti (1)

Cerca corsi: Val

Progetto Ministeriale (RF-2009-1492312), P.I. Prof. A. Galta
copyright Openview 2013 / Powered by Moodle
23:53
06/02/2015

BIBLIOGRAFIA

Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129:113

Adinolfi L.E., Gambardella M., Andreana A., Tripodi M.F., Utili R., Ruggiero G., Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity, in *Hepatology*, n. 33, 2001, pp. 1358-1364. [Studio svolto su una casistica selezionata].

Agopian VG, Kaldas FM, Hong JC, Whittaker M, Holt C, Rana A, Zarrinpar A, Petrowsky H, Farmer D, Yersiz H, Xia V, Hiatt JR, Busuttil RW. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: the new epidemic. *Ann Surg.*2012 Oct;256(4):624-33.

Akriviadis E.A., Runyon B.A. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis, in *Gastroenterology* n. 98, 1990, pp. 127-133.

Albini S., Trabucchi M., Documento introduttivo Rapporto Sanità 2001, Fondazione Smith e Kline.

Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, Uribe M, Vilstrup H, Morgan MY. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):325-36

Amodio P, Canesso F, Montagnese S. Dietary management of hepatic encephalopathy revisited. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014 Sep;17(5):448-52

Amodio P., Del Piccolo F., Marchetti P., Angeli P., Iemmolo R., Caregaro L., Merkel C., Gerunda G., Gatta A., “Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests”, in *Hepatology*, n. 29, 1999, pp. 1662-1667.

Anderson P, Baumberg B. Alcohol in Europe. A public health perspective. London: Institute of Alcohol Studies; 2006

Angulo P., Lindor K.D., Primary sclerosing cholangitis, in *Hepatology*, n. 30, 1999, pp. 325-332.

Arroyo V., Ginés P., Rimola A., Rodés J., Renal function abnormalities, prostaglandins, and effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with

ascites. An overview with emphasis on pathogenesis, in *Am. J. Med.*, n. 81 suppl. 2b, 1986, pp. 104-122.

Arroyo V., Guevara M., Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment, in *Gastroenterology*, n. 122, 2002, pp. 1658-1676.

Ausubel D., Rinchart and Winston, *Educational psychology. A cognitive view*, New York, 1978.

Avallone R., Zeneroli M.L., Venturini I., Corsi L., Schreier P., Kleinschnitz M., Ferrarese C., Farina F., Baraldi C., Pecora N., Frigo M., Baraldi M. (1998). Endogenous benzodiazepine-like compounds and diazepam binding inhibitor in serum of patients with liver cirrhosis with and without overt encephalopathy, in *Gut*, n. 42, 1998, pp. 861-867.

Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217

Bano M, Chiaromanni F, Corrias M, Turco M, De Rui M1, Amodio P, Merkel C, Gatta A, Mazzotta G, Costa R, Montagnese S. The influence of environmental factors on sleep quality in hospitalized medical patients. *Front Neurol.* 2014 Dec 11;5:267

Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44–52

Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., Tiribelli C., Marchesini G., Bellentani S., Prevalence of and risk factors for non alcoholic fatty liver disease: the dionysos nutrition and liver study, in *Hepatology*, n. 42, 1272005, pp. 44-53. [Studio caso-controllo intra-coorte svolto sulla popolazione generale del progetto denominato Dionysos].

Bellentani S, Pozzato G., Saccoccio G., Crovatto M., CrocÈ L.S., Mazzoran L., Masutti F., Cristianini G., Tiribelli C.. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study, in *Gut* n. 144, 1999, pp. 874-880.

Bellentani S., G.Bedogni, L.Miglioli and C.Tiribelli. The epidemiology of fatty liver. *Eur.J.Gastroenterol. & Hepatol.* 2004; 16 (11): 1087-1094

Bellentani S., G.Saccoccio, F.Masutti, L.S.CrocÈ, G.Brandi, F.Sasso, G.Cristianini, C.Tiribelli. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann.Int.Med.* 2000; 132:112-117

Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F., CrocÈ L.S., Brandi G., Sasso F., Cristianini G., Tiribelli C. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy, in *Ann. Int. Med.* n. 132, 2000, pp. 112-117. [Studio caso-controllo svolto all'interno dell'unico studio di coorte prospettico italiano svolto sulla popolazione generale].

Bellentani S., Tiribelli C., Saccoccio G., Sodde M, Fratti N., De Martin C., Cristianini G. and the Dionysos Study Group. Prevalence of chronic liver disease in the general population of Northern Italy: the Dionysos Study, in *Hepatology* n. 20 (6), 1994, pp. 1442-1449.

Bensaïd. N. *La Lumière médicale*. Seuil, Paris, 1981.

Bergasa NV, Carstens E, Akiyama T. Pruritus of Cholestasis. Mechanisms and Treatment. Chapter 6. *Frontiers in Neuroscience*. 2014

Bernardi M., Trevisani F., Caraceni P. The renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. In: "The Liver and the Kidney", Schrier RW, Arroyo V, Rodés J, Ginés P, Blackwell Scientific Pub: Malden MA 1999, pp. 175-197.

Bickford R.G., Butt H.R. Hepatic Coma: The Electroencephalographic Pattern, in *J. Clin. Invest.* n. 34, 1955, pp. 790-799.

Bollettino informativo del Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto - n.1, marzo 2011 pp.1-4.

Bonadiman L. Belleggia G., Rossato E., Marcolongo R. Therapeutic patient Education can help networking between hospitals and outpatient health facilities. 10th International Conference on Health Promoting Hospitals (HPH), Bratislava, Slovakia, May 15-17, 2002.

Bonadiman L., Gagnayre R., Marchand C., Marcolongo R. Utilisation de la carte conceptuelle en consultation médicale Education, du Patient et Enjeux de Santé, Vol. 24, n°2, 2006.

Bonadiman L., Marcolongo R., Metodologia standard per l'applicazione della carta semantica, 2004.

Branca F, Nikogosian H, Lobstein T, eds. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2007 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/74746/E90711.pdf, accessed 24 July 2013)

Branch R.A., Morgan M.H., James J., Read A.E. Intravenous administration of diazepam in patients with chronic liver disease, in *Gut* n. 17, 1976, pp. 975-983.

Brunberg J.A., Kanal E., Hirsch W., Van Thiel D.H. (1991). Chronic acquired hepatic failure: MR imaging of the brain at 1.5 T, in *Am. J. Neuroradiol.* n. 12, 1991, pp. 909-914.

Bryant J.H. *Health and the developing world.* Cornell University Press, Ithaca, NY, 1969.

Cadranel J.F., Lebiez E., Bernard B., El Koury S., Tourbah A., Pidoux B., Valla D., Opolon P. (2001). Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity?, *Am. J. Gastroenterol.* n. 96, 2001, pp. 515-518.

Cales P., Desmorat H., Vinel J.P., Caucanas J.P., Ravaud A., Gerin P., et al. Incidence of large esophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding, in *Gut* n.31, 1990, pp. 1298-1302.

Callahan D. *La medicina impossibile, utopie ed errori della medicina moderna.* Baldini & Castaldi, Milano, 2000.

Caputo F., Lorenzini F., Vignoli T., Scafato E. *Epidemiologia dei consumi e dei problemi alcolcorrelati.* Trevisani F, Caputo F, ed. *Alcolismo.* Bologna: CLUEB; 2005. pp. 27-35.

Carpinelli L., Primignani M., Preatoni P., Angeli P., Battaglia G., Beretta L., et al. Portal hypertensive gastropathy: reproducibility of a classification, prevalence of elementary lesions, sensitivity and specificity in the diagnosis of cirrhosis of the liver. A NIEC multicenter study, in *It. J. Gastroenterol. Hepatol* n.29, 1997, pp. 533-40.

Carta di Bangkok per la promozione della salute in un mondo globalizzato. VI Conferenza mondiale della promozione della salute - Bangkok (Tailandia) agosto 2005.

Carta di Lubiana sulle Riforme della Sanità Conferenza Europea dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sulle riforme della Sanità. Lubiana, Slovenia, 17-20 giugno 1996.

Carta di Ottawa per la Promozione della Salute. Dalla 1° Conferenza Internazionale sulla promozione della salute. 17-21 novembre 1986, Ottawa, Ontario, Canada.

Castellote J., Lòpez C., Gornals J., Tremosa G., Rodríguez Farina E., Baliellas C., Domingo A., Xiol X. Rapid Diagnosis of Spontaneous Bacterial Peritonitis by Use of Reagent Strips, in *Hepatology* n. 37, 2003, pp. 893-896.

Cattaneo A. *Le politiche sanitarie globali a trent'anni da Alma Ata.* 2000.

Ceranto E, Pontisso P, Marcolongo R, Castellani V, De Nardi P, Donato D, Rupolo G, Gatta A. Advanced liver disease burden: epidemiology, clinical features and economic analysis. *Intern Emerg Med* (2012) 7 (Suppl 4): S361-S568.

Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 141: 1249–1253. 2011

Chi M., Feltovich P., Glaser R. Categorization and representation of physics problems by experts and novices, in *Cognitive Science*, n. 5, 1981, pp. 121-52.

Christensen E., Fauerholdt L., Schlichting P., Juhl E., Poulsen H., Tygstrup N. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effects of prednisone, in *Gastroenterology* n. 81, 1981, pp. 944-952.

Commission of the European Communities. Communication from the Commission of 24 October 2006. An EU strategy to support Member States in reducing alcohol-related harm. Brussels: EC; 2006. (COM (2006) 625 final)

Commissione delle Comunità Europee, Libro Bianco Un impegno comune per la salute: Approccio strategico dell'UE per il periodo 2008-2013, Bruxelles, 2007.

Conn H.O., Lieberthal M.M. *The Hepatic Coma Syndrome and Lactulose*. Baltimore: Williams & Wilkinson. 1979.

Cordoba J., Alonso J., Rovira A., Jacas C., Sanpedro F., Castells L., Vargas V., Margarit C., Kulisevsky J., Esteban R., Guardia J. (2001). The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of (1)H magnetic resonance abnormalities after liver transplantation, in *J. Hepatol.* n.35, 2001, pp. 598-604.

Corrao G., et al. Exploring the combined action of lifetime alcohol intake and chronic hepatotropic virus infections on the risk of symptomatic liver cirrhosis, in *Eur. J. Epidemiol.* n. 14, 1998, 447.

Craxì A. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology* 2011; 55:245-264

Cricelli I, Lapi F, Montalbano C, Medea G, Cricelli C. Mille general practice governance (MilleGPG): an interactive tool to address an effective quality of care through the Italian general practice network. *Prim Health Care Res Dev.* 2013 Feb 22:1-4

Cueto M. The origins of primary health care and selective primary health care, in *Am. J. Public. Health.* n.94, 2004, pp. 1864-74.

D'Amelio et al. Low prevalence of anti-HCV antibody among Italian air force recruits, in *Scand. J. Infect. Dis.* n. 27, 1995, pp. 12-14.

D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies, in *J. Hepatol.* n. 44, 2006, pp. 217-31.

Dasani B.M., Sigal S.H., Lieber C.S. Analysis of risk factors for chronic hepatic encephalopathy: the role of *Helicobacter pylori* infection, in *Am. J. Gastroenterol.* n. 93, 1998, pp. 726-731.

De Ferranti S.D., Gauvreau K., Ludwig D.S., Neufeld E.J., Newburger J.W., Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescent. Findings from the third national health and nutrition examination survey, in *Circulation* n.110, 2004, pp. 2494-2497. [Dati ottenuti dalla terza indagine nazionale americana sulla salute e la nutrizione nella popolazione degli adolescenti: NHANES III].

Di Stefano R., Stroffolini T., Ferraro D. et al. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission, in *J. Med. Virol.* n. 67, 2002, pp. 339-44.

Dichiarazione di Budapest sugli Ospedali per la Promozione della Salute 1991, Budapest, Ungheria.

Dichiarazione di Jakarta sulla promozione della salute nel 21° Secolo. Quarta Conferenza Internazionale sulla Promozione della Salute. Jakarta, Indonesia, 21-25 luglio 1998.

Dickson E.R., Grambsch P.M., Fleming T.R., Fisher L.D., Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making, in *Hepatology* n.10, 1989, pp. 1-7.

Dir. Gen. della Programmazione sanitaria, dei Livelli di assistenza e dei Principi etici di sistema (Ministero della Salute). Attività di ricovero 2010. Analisi preliminare. Aprile 2011.

Djukanovic V., Mach E.P. Alternative approaches to meeting basic health needs of populations in developing countries: a joint Unicef/WHO study. WHO, Geneva, 1975.

DuBose T.D., Jr. Good D.W. Effects of chronic Cl depletion alkalosis on proximal tubule transport and renal production of ammonium, in *Am. J. Physiol.* n.269, 1995, pp. 508-514.

Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44: 865-73

Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865-73

https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1203_ulterioriallegati_ulterioriallegato_8_alleg.pdf

Emanuele Scafato, Claudia Gandin, Lucia Galluzzo, Alessandra Rossi e Silvia Ghirini (Centro Servizi Documentazione Alcol) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia. Valutazione dell'Osservatorio Nazionale Alcol-CNESPS sull'impatto dell'uso e abuso di alcol ai fini dell'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute Rapporto 2011

Engelmann G1, Hoffmann GF2, Grulich-Henn J2, Teufel U2. Alanine aminotransferase elevation in obese infants and children: a marker of early onset non alcoholic Fatty liver disease. *Hepat Mon* 2014 Apr 7;14(4)

Evans L.T., Kim W.R., Poterucha J.J., Kamath P.S. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites, in *Hepatology* n. 37, 2003, pp. 745-747.

Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004; 40:820-6

Ferrannini E., Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders, and insulin resistance, in *Am. Heart J.* n. 121, 1991, pp. 1274-1282.

First progress report on the implementation of the EU alcohol strategy. Directorate General for Health and Consumers, 2009

Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third national health and nutrition examination survey, in *Jama* n. 287, 2002, pp. 356-359. [Dati ottenuti dalla terza indagine nazionale americana sulla salute e la nutrizione: NHANES III].

Franca S., Ivernois D.J.F., Marchand C., Haenni C., Ybarra J., Golay A., Evaluation of nutritional education using concept mapping, in *Patient Education and Counseling*, n. 52, 2004, pp. 183-192.

Gaiani S., Bolondi L., Li Bassi S., Zironi G., Siringo S., Barbara L. Prevalence of spontaneous hepatofugal portal flow in liver cirrhosis. Clinical and endoscopic correlations in 228 patients, in *Gastroenterology* n. 100, 1991, pp.160-167.

Garcia-Tsao G., Albillos A., Barden G.E., West A.B. Bacterial translocation in acute and chronic portal hypertension, in *Hepatology* n. 17, 1993, pp. 1081-1085.

Garcia-Tsao G., Groszmann R.J., Fisher R.L., Conn H.O., Atterbury C.E., Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding, in *Hepatology* n. 5, 1985, pp. 419-424.

Gasbarrini G., Corazza G.R., Gasbarrini A. Fattori individuali ed ambientali nelle malattie dell'apparato digerente: verso una medicina personalizzata, in *Ann. Ital. Med. Int.* 18 (S1), 2003, pp. 55-120.

Gasbarrini, G. Epatite da farmaci, in *Ann. Ital. Med. Int.* 16 (S4), 2001, 7-80.

Geissler A., Lock G., Frund R., Held P., Hollerbach S., Andus T., Scholmerich J., Feuerbach S.,

Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54:1433-1444

Giannini E.G. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. *Aliment Pharmacol Ther*, 23 (2006), pp. 1055-1065

Giannini E.G. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. *Aliment Pharmacol Ther*, 23 (2006), pp. 1055-1065

Giannini. E.G. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. *Aliment Pharmacol Ther*, 23 (2006), pp. 1055-1065

Gineprini M., Guastavigna M., *Mappe per capire. Capire per mappe.* Scuola Facendo, Carocci Faber edizioni, Settembre, 2004, pp. 17-25.

Giusti G., Galanti B., Gaeta G.B., Sagnelli E., Piccinino F., Ruggiero G. Clinical presentation and natural history of chronic persistent hepatitis. A multicentre retrospective study on 1197 cases, in *Ital. J. Gastroenterol.* n.23, 1991, pp 111-8.

Giusti G., Ruggiero G., Galanti B., Piccinino F., Sagnelli E., Gallo C. Chronic active hepatitis in Italy: a multicentric study on clinical and laborator data of 1154 cases, in *Pepato-Gastroenterology* n. 30, 1983, 126-30.

Giusti G., Sagnelli E., Gallo C., Piccinino F., Galanti B., Gaeta GB. The etiology of chronic hepatitis in Italy: a multicentre study. *Pepato-Gastroenterology* n. 41, 1994; pp. 397-400.

Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011

Grattagliano I, Ubaldi E, Napoli L, Marulli CF, Nebiacolombo C, Cottone C, Portincasa P. Utility of noninvasive methods for the characterization of nonalcoholic liver steatosis in the family practice. The "VARES" Italian multicenter study. *Ann Hepatol.* 2013 Jan-Feb;12(1):70-7.

Guadagnino V., Stroffolini T., Rapicetta M. et al. Prevalence, risk factors and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community based survey in Southern Italy, in *Hepatology*, n. 26, 1997, pp. 106-111.

Hanner J.S., Li K.C., Davis G.L. Acquired hepatocerebral degeneration: MR similarity with Wilson disease, in *J. Comput. Assist. Tomogr.* n. 12, 1988, pp1076-1077.

Hauser R.A., Zesiewicz T.A., Martinez C., Rosemurgy A.S., Olanow C.W. (1996). Blood manganese correlates with brain magnetic resonance imaging changes in patients with liver disease, in *J.Neurol.Sci.* n. 23, 1996, pp. 95-98.

Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-1850

Hoefs J.C. Diagnostic paracentesis. A potent clinical tool, in *Gastroenterology* n. 98, 1990, pp. 230-236.

Holstege A. Cerebral abnormalities in patients with cirrhosis detected by proton magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging, in *Hepatology* n.25, 1997, pp. 48-54.

Huber M., Rossle M., Siegerstetter V., Ochs A., Haag K., Kist M., Blum H.E. Helicobacter pylori infection does not correlate with plasma ammonia concentration and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis, in *Hepatogastroenterology* n.48, 2001, pp. 541-544.

Informazione Epidemiologia Salute, Bollettino informativo a cura del Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto - n.1, marzo 2011 pp.1-4

Informazione Epidemiologia Salute, Bollettino informativo a cura del Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto. Anno VIII, numero 2, luglio 2011.

ISFOS-Regione Veneto. Educazione Terapeutica, una risorsa per malati e curanti. Marsilio, Venezia, 2001.

Istituto Superiore di Sanità. Osservatorio Nazionale Alcol – CNESPS Reparto Salute della Popolazione e suoi Determinanti World Health Organization. Collaborating Centre for Health Promotion and Research on Alcohol and Alcohol-related Health problems. Rischio alcol: urgente garantire conoscenze e formazione medica per la diagnosi precoce e l'intervento breve. 2013

Italian Global Health Watch. From Alma Ata to the Global Fund: the history of international health policy. Social Medicine. 2008.

Italy. Patient Education and Counseling, 2001, vol. 44, cap.1, pp. 59-63.

Ivernois (D.) J. F. Gagnayre R., Apprendre à éduquer le patient, in Collection « Education du Patient » (2e éd.), Maloine, Paris, 2004; pp1. 2-103.

Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 364:2405-2416

James SP. Primary biliary cirrhosis, in NEJM n. 312(16), 1985, pp. 1055-7.

Joebges E.M., Heidemann M., Schimke N., Hecker H., Ennen J.C., Weissenborn K. (2003). Bradykinesia in minimal hepatic encephalopathy is due to disturbances in movement initiation, in J.Hepatol. n. 38, 2003, pp. 273-280.

Kaplan M.M. Primary biliary cirrhosis, in NEJM n. 21, 1996, pp. 1570-1580.

Katz A. The Sachs report: investing in health for economic development--or increasing the size of the crumbs from the rich man's table? Part II, in Int. J. Health Serv. n. 35, 2005, pp. 171-88.

Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Sakata M, Sumie S, Sata. Insulin resistance and chronic liver disease. World J Hepatol 3:99-107. 2011

Kinchin Jan M. et al. How a qualitative approach to concept map analysis can be used to aid learning by illustrating patterns of conceptual development, in Educational Research, n.42, 2000, pp. 43-57.

Krieger S., Jauss M., Jansen O., Theilmann L., Geissler M., Krieger D. Neuropsychiatric profile and hyperintense globus pallidus on T1- weighted magnetic resonance images in liver cirrhosis, in Gastroenterology n. 111, 1996, pp.147-155.

Krieger S., Jauss M., Jansen O., Theilmann L., Geissler M., Krieger D. Neuropsychiatric profile and hyperintense globus pallidus on T1- weighted magnetic resonance images in liver cirrhosis, in Gastroenterology n.111, 1996, pp.147-155.

Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, Davis MN, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010; 376:705-716

Laidlaw J., Read A.E., Sherlock S. Morphine tolerance in hepatic cirrhosis, in *Gastroenterology* n. 40, 1961, pp. 389-396.

Lebrec D., Fleury P., Rueff B., Nahum H., Benhamou J.P. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis, in *Gastroenterology*, n. 79, 1980, pp. 1139-1144.

Lee Y.M., Kaplan M. Primary sclerosing cholangitis, in *N. Eng. J. Med.* n. 332, 1995, pp. 924-933.

Leung C., Yeoh SW, Patrick D, Ket S, Marion K, Gow P, Angus PW. Characteristics of hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 28;21(4):1189-96

Liu Z1, Que S, Ning H, Wang L, Peng T. Elevated alanine aminotransferase is strongly associated with incident metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. *PloS One* 2013 Dec 4;8(12)

Llaneza P., Salt W.B. Unilateral pleural effusion without clinical ascites in Laennec's cirrhosis, in *Dig Dis. Sci.* n. 30, 1985, pp. 80-91.

Maciocco G., Santomauro F. Health for All or Health for Some? La salute come diritto o come bene di consumo? A TRENT'ANNI DA ALMA ATA. L'evoluzione delle politiche globali per la salute. Gli ambiziosi obiettivi del Millennio. La dilatazione delle diseguaglianze sociali di salute. Il fenomeno immigratorio: politiche sanitarie e percorsi di tutela. 2008

Mahl T.C., Shockcor W., Boyer J.L. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years, in *Journal of Hepatology* n.20, 1994, pp. 707-713.

Maio G., D'Argenio P., Stroffolini T. et al. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a Southern Italian town, in *J. Hepatol.* n. 33, 2000, pp. 116-20.

Marchand C., Ivernois (D.) J.-F., Les cartes conceptuelles dans les formations en santé, in *Pédagogie Médicale*, n.5, 2004; p. 230-240.

Marchand C., Ivernois (D.) J.F., Assal J.P., Slama G., Hivon R., An analysis, using concept mapping, of diabetic patients knowledge, before and after patient education, in *Med. Teach.* n. 24, 2002, pp. 90-99.

Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917–23

Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G., Marzocchi R., Zannoni C., Vanni E., Manini R., Rizzetto M., Melchionda N. Non-alcoholic steatohepatitis in patients cared in metabolic units, in *Diabetes Res. Clin. Pract.* n. 63(2), 2004, pp. 143-51.

Marcolongo R., Bonadiman L. Il percorso continuo della salute. Quale ospedale per XXI secolo?, a cura del Comitato di Bioetica degli Ospedali Riuniti di Bergamo. Quaderni di Janus, Zadig editore, Roma, 2002, pp.77-93.

Marcolongo R., Bonadiman L., Really Expert patients can «empower» doctors, in *BMJ.com*, n. 328, 2004;pp. 7442, rapid responses.

Marcolongo R., Bonadiman L., Rossato E., Belleggia G., Tanas R., Badon S., Gagnayre R. Curare “con” il malato. L’Educazione Terapeutica come postura professionale. 2006.

Marcolongo R., Rossato E., Pavan V., Laveder F., Bonadiman L., Rigoli A.M. Current perspectives of therapeutic patient education in Italy, in *Patient Educ. Couns.* n. 44(1), 2001, pp. 59-63.

Matsuoka s, Tamura A, Nakagarawa h, Moriyama M. Improvement in the nutritional status and clinical conditions of patients with liver failure using a live diet combined with a branched chain amino acids-enriched elemental diet. *Hepatogastroenterology.* 2014 Jul-Aug;61(133):1308-12

McCrea M., Cordoba J., Vessey G., Blei A.T., Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy, in *Arch. Neurol.* n.53, 1996, pp. 758-763.

McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1292-1303

Merli M., Nicolini G., Angeloni G. et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients, in *J. Hepatology* 2003; 38:266-72.

Mirza M.S. Obesity, Visceral Fat, and NAFLD: Querying the Role of Adipokines in the Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease, in *ISRN Gastroenterol.* 2011;2011:592404. Epub 2011 Aug 28.

Montagnese S, De Pittà C, De Rui M, Corrias M, Turco M, Merkel C, Amodio P, Costa R, Skene DJ, Gatta A. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2014 Feb;59(2):705-12

Montagnese S, Middleton B, Mani AR, Skene DJ, Morgan MY. On the origin and the consequences of circadian abnormalities in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2010 Aug;105(8):1773-81

Moore K.P., Wong F., Gines P., Bernardi M., Ochs A., Salerno F., Angeli P., Porayko M, Moreau R., Garcia-Tsao G., Jimenez W., Planas R., Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club, in *Hepatology* n. 38, 2003, pp. 258-266.

Moreau R., Lebrech D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD, in *Hepatology* n.37, 2003, pp. 233-243.

Munari L.M., Picciotto A. Recombinant interferon a-2b therapy of chronic hepatitis C in Italy: an economic analysis, in *Trends Exp. Clin. Med.* n. 6, 1996, pp. 347-53.

Newell K.W. *Health by the people*. WHO, Geneva, 1975.

Novak D., Gowin D.B., *Learning how to learn*, New York, Cambridge University Press, 1989, p 199.

Okuda K., Ohnishi K., Kimura K., Matsutani S., Sumida M., Goto N., et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients, in *Gastroenterology* n. 89, 1985, pp. 279-286

Pagliari L., D'Amico G., Pasta L., et al. Portal hypertension in cirrhosis: natural history. In: Bosch J, Groszmann R, eds. *Portal hypertension: Pathophysiology and treatment*. Cambridge, MA. In Blackwell Scientific, 1994, pp. 72-92.

Paul Angulo, M.D. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*, 2002; 346: 1221-31

Pendino GM, Mariano A, Surace P, Caserta CA, Fiorillo MT, Amante A, Bruno S, Mangano C, Polito I, Amato F, Cotichini R, Stroffolini T, Mele A; ACE Collaborating Group. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology*. 2005 ;41(5):1151-1159

Petta S, Muratore C, Craxì A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: The present and the future. *Dig Liv Dis* 2009

Piguet AC, Saran U, Simillion C, Keller I, Terracciano L, Reeves HL, Dufour JF. Regular exercise decreases liver tumors development in hepatocyte-specific PTEN-

deficient mice independently of steatosis. *J Hepatol.* 2015 Jan 23. pii: S0168-8278(15)00048-3.

Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195-1206

Quintero F., Pique J.P., Bombi J.A., Bordas J.M., Sentis J., et al. Gastric mucosal vascular ectasias causing bleeding in cirrhosis, in *Gastroenterology*, n. 93, 1987, pp.1054-1061.

Raccomandazioni AISF per la gestione integrata del Paziente con HCC. In; 2012

Raccomandazioni di Vienna sugli Ospedali per la Promozione della Salute. 3[^] Workshop dei Coordinatori delle Reti Nazionali e Regionali HPH 17 Aprile 1997, Vienna, Austria.

Rafferty C.D., Fleshner L.K., Concept Mapping. A viable alternative to objective and essay exams, in *Reading Research and Instruction*, n. 32 (3), 1993, pp: 25-34.

Rehm J, Room R, Monteiro M, Gmel G, Graham K, Rehn N, Sempos CT, Frick U, Jernigan D. Alcohol use. In: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL (Ed.). *Comparative quantification of health risks: Global and regional burden of disease due to selected major risks factors.* Geneve: WHO; 2004

Rimola A., Soto R., Bory F., Arroyo V., Piera C., Rodes J. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its reation to bacterial infection and prognosis, in *Hepatology* n. 4, 1984, pp. 53-58.

Rogal SS, Bielefeldt K, Wasan AD, Lotrich FE, Zickmund S, Szigethy E, DiMartini AF. Inflammation, Psychiatric Symptoms, and Opioid Use Are Associated With Pain and Disability in Patients WithCirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Nov 5

Rogal SS, Bielefeldt K, Wasan AD, Szigethy E, Lotrich F, DiMartini AF. Fibromyalgia Symptoms and Cirrhosis. *Dig Dis Sci.*2014 Nov 30

Romanò et al. Low prevalence of anti-HCV antibody among italian children, in *Infection*, n. 22, 1994, pp. 350-352.

Rose G. The strategy of preventive medicine, in Oxford Medical Publications, Oxford, 1992.

Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A, Ríos-Torres SL, Espinosa-Cuevas Á, Torre A. Malnutrition assessed through phase angle and its

relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Dig Liver Dis.* 2015 Jan 3

Runyon B.A. Monomicrobial nonneutrocytic bacteriascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis, in *Hepatology* n. 12, 1990, pp. 10-715.

Runyon B.A. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis, in *Hepatology* n. 8, 1988, pp. 632-635.

Runyon B.A., Hoefs J.C., Culture-negative neutrocytic ascites: A variant of spontaneous bacterial peritonitis, in *Hepatology* n. 4, 1984, pp. 1209-1211.

Runyon B.A., Montano A.A., Akrividis E.A., Anrillon M.R., Irving M.A., McHutchison J.G. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites, in *Ann. Intern. Med.* n. 117, 1992, pp. 215-20.

Runyon B.A., Sqier S., Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis, in *J. Hepatol.* n. 21, 1994, pp. 792-796.

Sagnelli et al. The importance of HCV on the burden of chronic liver disease in Italy: a multicenter prevalence study of 9997 cases, in *J. Med. Virol.* n. 75, 2005, pp. 522-527.

Sarfeh I.J., Tarnawsky A. Gastric mucosal vasculopathy in portal hypertension, in *Gastroenterology*, n.93, 1987, pp. 1129-1131.

Scafato E, Massari M. Il consumo di bevande alcoliche: generazioni a confronto. In: Sabbadini LL, Costa G, ed. *Informazione statistica e politiche per la promozione della salute. Atti del Convegno. Roma 10-11-12 settembre 2002.* Roma: Istituto nazionale di statistica; 2004. p. 61-74.

Scafato E., Patussi V., Ghirini S., Russo R., Mattioli D., Carosi G., Di Pasquale L., Gruppo di lavoro OssFAD. Alcohol Prevention Day 2004. L'analisi dell'Osservatorio Nazionale Alcol-OssFAD sui consumi alcolici in Italia. Roma, 23 aprile 2004. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.*

Servizio Epidemiologico Regionale. Luglio 2011. L'ospedalizzazione nel Veneto dal 2000 al 2009. Stroffolini T. The changing pattern of hepatitis B virus infection over the past three decades in Italy, in *Digestive and Liver Disease* n. 37, 2005, pp. 622-627.

Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365:1014-1024

Stroffolini T., Andreone P., Andriulli A., Ascione A., Craxì A., Chiaramonte M., et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy, in *J. Hepatol.* n. 29, 1998, pp. 944-52.

Stroffolini T., Gaeta G.B., Taliani G., Giusti G. Pathogenetic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma: a multicenter Italian study, in *Hepatology* n. 20, 1994, pp.1225-30.

Stroffolini T., Menchinelli M., Taliani G. et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in a small Central Italian town: lack of evidence of parenteral exposure, in *Ital. J. Gastroenterol.* n.27, 1995, pp. 235-8.

Studio ISTAT. Salute, Stili di vita e Fattori di rischio, 2002. Tavole scaricabili dal web sul sito: <http://www.istat.it/sanita/sociosan>.

Sungur S. et al., The contribution of conceptual changes texts accompanied by concept mapping to students.understanding of the human circulatory system, in *School Science and Mathematics*, n. 101, 2001, pp. 91-101.

Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia.* 2008;51:1947-53

Thuluvath P.J., Edwin D., Yue N.C., deVilliers C., Hochman S., Klein A. Increased signals seen in globus pallidus in T1-weighted magnetic resonance imaging in cirrhotics are not suggestive of chronic hepatic encephalopathy, in *Hepatology* n.21, 1995, pp. 440-442.

Tripodi A, P.M. Mannucci. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *J Hepatol*, 46 (2007), pp. 727–733

United Nations. Universal declaration of human rights. UN, New York, 1948.

Victor M., Adams R.D., Cole M. (1965). The acquired (non Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration, in *Medicine* n.44, 1965, pp. 345-396.

Vidot H, Carey S, Allman-Farinelli M, Shackel N. Systematic review: the treatment of muscle cramps in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Aug;40(3):221-32

Viganò L, Conci S, Cescon M, Fava C, Capelli P, D'Errico A, Torzilli G, Tommaso LD, Giuliani F, Vecchio FM, Salizzoni M, David E, Pinna AD, Guglielmi A, Capussotti L. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with metabolic syndrome: A multicenter matched analysis with HCV-related HCC. *J.Hepatol.* 2015 Jan 31. Doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.024.

VII Report Health Search. Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale. 2011/2012

VIII Report Health Search. Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale. 2013/2014

Waitzkin H. One and a half centuries of forgetting and rediscovering: Virchow's lasting contributions to Social Medicine. *Social Medicine*. 2006.

Walsh J.A., Warren K.S. Selective primary health care: an interim strategy for disease control in developing countries, in *N. Engl. J. Med.* n. 301, 1979, pp. 967-74.

Weissenborn K., Ehrenheim C., Hori A., Kubicka S., Manns M.P. (1995). Pallidal lesions in patients with liver cirrhosis: clinical and MRI evaluation, in *Metab. Brain. Dis.* n.10, 1995, pp. 219-231.

West Daniel C. et al, Concept mapping assessment in medical education: a comparison of two scoring systems, in *Medical Education*, n. 36, 2002, pp820-826.

WHO Commission on Macroeconomics and Health. *Macroeconomics and health: investing in health for economic development*. WHO, Geneva, 2001.

WHO European Action Plan for Food and Nutrition Policy 2007–2012. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2007.

<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/healthtopics/diseaseprevention/nutrition/publications/who-european-action-plan-for-food-and-nutritionpolicy-2007-2012>, accessed 24 July 2013).

WHO. *Global status report on noncommunicable diseases 2014*

WHO/Unicef. *Declaration of Alma Ata*. WHO, Geneva, 1978.

Williams K. H, N. A. Shackel, M. D. Gorrell, S. V. McLennan, and S. M. Twigg. Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Pathogenic Duo. *Endocrine Reviews*, February 2013, 34(1). Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H., Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third national health and nutrition examination survey, *Jama* 2002, 287:356-359

Williams K. H., N. A. Shackel, M. D. Gorrell, S. V. McLennan, and S. M. Twigg. Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Pathogenic Duo. *Endocrine Reviews*, February 2013, 34(1)

Winslow CEA. *The untilled fields of public health*. Science. 1920.

World Bank. *Financing health services in developing countries*. World Bank, Washington DC, 1987.

World Bank. World development report 1993: investing in health. Oxford University Press, Oxford, 1993.

World Health Organization. Constitution. U.N., New York, 1946.

World Health Organization. European Health for All Database (HFA-DB). WHO; 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/data-and-evidence/databases/european-health-for-all-database-hfa-db2> ultima consultazione 9/11/2010

Xia MF, Yan HM, Lin HD, Bian H, Pan BS, Yao XZ, Li RK, Zeng MS, Gao X. Elevation of liver enzymes within the normal limits and metabolic syndrome. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011 Jun;38(6):373-9

Yin Y, Yu Z, Xia M, Luo X, Lu X, Ling W. Vitamin D attenuates high fat diet-induced hepatic steatosis in rats by modulating lipid metabolism. *Eur J Clin Invest*. 2012 Nov;42(11):1189-96.

Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2417-2428

Zoli M., Iervese T., Merkel C., Bianchi G., Magalotti D., Marchesini G., et al. Prognostic significance of portal hemodynamics in patients with compensated cirrhosis, in *J. Hepatol.* n. 17, 1993, pp. 56-61.

Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study). *Am J Cardiol* 2013; 111: 705-11