



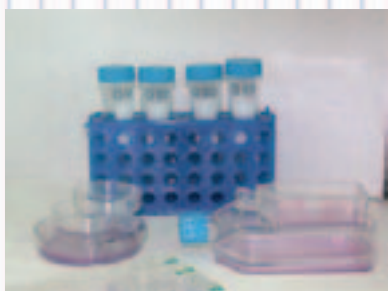
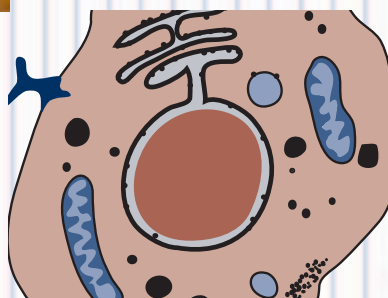
Notiziario

dell'Istituto **S**uperiore di **S**anità



**Valutazione
di sicurezza
dei preparati
erboristici**

**Il diabete mellito:
un'emergenza
socio-sanitaria
del XXI secolo**



**Alternative
alla sperimentazione
su animali
da laboratorio**

Inserto BEN

La SARS in Italia

Sorveglianza epidemiologica
dell'influenza nella stagione
2002-03



**Volume 16
Numero 10
Ottobre 2003**

ISSN 0394-9303

Sommario

Valutazione di sicurezza dei preparati erboristici	3
Il diabete mellito: un'emergenza socio-sanitaria del XXI secolo	9
Alternative alla sperimentazione su animali da laboratorio	16
Seminario in cosmetologia per giornalisti "Il laboratorio della bellezza"	20
Visto... si stampi	22

Bollettino Epidemiologico Nazionale (Inserito BEN)

La SARS in Italia	i
Sorveglianza epidemiologica dell'influenza nella stagione 2002-03	iii

L'Istituto Superiore di Sanità

È il principale ente di ricerca italiano per la tutela della salute pubblica.
È organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale e svolge attività di ricerca, sperimentazione, controllo, consulenza, documentazione e formazione in materia di salute pubblica.
L'organizzazione tecnico-scientifica dell'Istituto si articola in Dipartimenti, Centri nazionali e Servizi tecnico-scientifici

Dipartimenti

Ambiente e connessa prevenzione primaria
Biologia cellulare e neuroscienze
Ematologia, oncologia e medicina molecolare
Farmaco
Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate
Sanità alimentare ed animale
Tecnologie e salute

Centri nazionali

Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute
Centro nazionale per la qualità degli alimenti e per i rischi alimentari
Centro nazionale trapianti

Servizi tecnico-scientifici

Servizio biologico e per la gestione della sperimentazione animale
Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali

Direttore responsabile: Enrico Garaci
Vice Direttore: Franco Piccinno
Redattore capo: Paola De Castro
Redazione: Carla Faralli
Progetto grafico: Eugenio Morassi
Illustrazioni: Cosimo Marino Curianò
Grafici: Massimo Delle Femmine
Impaginazione: Giovanna Morini
Fotografia: Antonio Sesta
Distribuzione: Patrizia Mochi
Versione online (www.iss.it/notiziario):
Simona Deodati, Marco Ferrari

Istituto Superiore di Sanità
Presidente: Enrico Garaci - *Direttore generale:* Sergio Licheri
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
Tel. 0649901 - Fax 0649387118
e-Mail: notiziario@iss.it - Sito Web: www.iss.it
Telex 610071 ISTSAN I
Telegr. ISTISAN - 00161 Roma
Iscritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988.
Registro Stampa Tribunale di Roma
© Istituto Superiore di Sanità 2003
Numero chiuso in redazione il 23 ottobre 2003
Stampa: Tipografia Facciotti s.r.l. - Roma

Valutazione di sicurezza dei preparati erboristici



Francesca Romana Gallo¹, Elena Federici¹, Gianluca Panzini² e Ilaria Altieri³

¹Laboratorio di Chimica del Farmaco, ISS

²Servizio Qualità Sicurezza e Sperimentazione Animale, ISS

³Laboratorio di Biochimica Clinica, ISS

Riassunto - I preparati erboristici sono formulazioni a base di piante, disponibili sul mercato come prodotti di libera vendita, presentati come privi di ogni effetto farmacologico e tali da non avere né poter vantare attività terapeutica, in conformità a quanto previsto dal DLvo n. 178 del 29 maggio 1991 e successive modifiche. Nel lavoro viene effettuata un'analisi degli aspetti più rilevanti relativi alla valutazione "pre-marketing" di questi prodotti in Italia. Per la salute del cittadino la principale preoccupazione è rappresentata dalla qualità e affidabilità dei prodotti oggi disponibili sul mercato e dal fatto che le reazioni avverse segnalate, hanno avuto effetti anche gravi. Al contrario di altri Paesi, in Italia non esiste una normativa che regolamenti la classificazione, la commercializzazione e, soprattutto, la valutazione di sicurezza dei preparati erboristici. Appare quindi estremamente importante ottenere maggiori informazioni scientifiche che possano essere di aiuto per valutare la potenziale tossicità dei diversi preparati erboristici.

Parole chiave: preparati erboristici, farmaci vegetali, tossicità, qualità, sicurezza

Summary (*Safety evaluation of herbal preparations*) - Herbal preparations are generally available over the counter, and, according to the Italian legislation, they are presented as free both from side effects and therapeutic activity. This work analyses the most relevant aspects concerning "premarketing" evaluation of these products in Italy. With regard to human health, the main risk is represented by the safety and the quality of herbal remedies, since side effects related to their assumption, and in some cases extremely severe, were occasionally reported. Contrary to other countries, in Italy there is no legislation regulating classification, commercialisation and safety evaluation of herbal drugs. On account of what previously explained, it appears tremendously important to obtain more scientific information which may be useful to evaluate the potential toxicity of different herbal preparation.

Key words: herbal preparation, herbal drug, toxicity, quality, safety

gallo@iss.it

I preparati erboristici sono formulazioni a base di piante, delle loro parti e dei loro derivati, non addizionati con prodotti di sintesi o semisintesi, e tali da poter essere definiti naturali. Sono disponibili sul mercato come prodotti di libera vendita, e indicati per avere effetti salutari o coadiuvanti le normali funzioni di un organismo (RD n. 1254 del 27 luglio 1934; Legge n. 99 del 6 gennaio 1931; DLvo n. 178 del 29 maggio 1991; Circolare n. 3 del 18 luglio 2002; Proposta di legge Moroni 20 febbraio

2003). Tali preparati vengono presentati come privi di ogni effetto e tali da non avere né poter vantare attività terapeutica. Si dividono in due categorie: a) medicinali che possono essere prodotti e commercializzati esclusivamente come medicinali, comprendenti specialità medicinali e galenici (industriali e magistrali), assoggettati a tutti gli obblighi, limitazioni e vincoli che ne derivano; b) salutari che, sia sotto un profilo tecnico-scientifico che normativo, rappresentano l'erboristeria così detta "salutare"; questi ultimi sono fabbricati e commer-

cializzati al di fuori della regolamentazione vigente per i medicinali e quindi possono essere venduti anche in esercizi diversi dalla farmacia.

A tutt'oggi sia in Europa (Tabella 1) che in Italia non esiste una comune regolamentazione legislativa in merito alla classificazione e commercializzazione dei preparati erboristici. In un articolo pubblicato in un precedente numero del *Notiziario* (1) è stata trattata la normativa italiana dei preparati a base di erbe, mettendo in evidenza il vuoto legislativo che li regola, per cui molte erbe e preparati a base di erbe vengono commercializzati con diverse autorizzazioni che spaziano dall'alimento al farmaco.

Nel nostro Paese sono state presentate, con l'attuale legislatura, tre proposte di legge in materia di erboristeria: la n. 1005 in corso di esame in Commissione Affari Sociali presso la Camera avente come titolo "Norme in materia di erboristeria", la n. 11241 assegnata, ma non ancora esaminata al Senato, in Commissione Igiene e Sanità dal titolo "Regolamentazione del settore dei prodotti vegetali per uso medicinale" e la n. 2377 in corso di esame in Commissione Affari Sociali presso la Camera avente come titolo "Disciplina della produzione, della commercializzazione e del consumo dei prodotti erboristici". Le tre proposte si distinguono in base alla definizione del campo di applicazione. La prima e la ter-

Tabella 1 - Strumenti legislativi impiegati nelle nazioni europee in materia di preparati erboristici

Nazione	Strumento legislativo	Organo competente o normativa vigente
Belgio	Tre liste in cui compaiono piante tossiche, funghi, alimenti senza alcun divieto	Commissione incaricata della revisione delle liste. Fissa confini basati su concentrazioni e dosaggi, tra alimento e farmaco; interviene con decreti
Germania	Tutti i prodotti erboristici sono medicine. Un decreto del 1978 sui farmaci fissa una categoria di farmaci tradizionali erboristici, per i quali è stabilita una procedura semplificata di registrazione	La Commissione E (comitato scientifico del Ministero della Sanità) ha il compito di esaminare la validità terapeutica e il potere tossicologico dei prodotti fitoterapici in relazione al loro uso e alla registrabilità; la Commissione riporta i risultati della propria attività in monografie sulle singole droghe vegetali
Spagna	I prodotti a base di erbe sono farmaci; un primo decreto del 1973 delimita un campo di erbe di libera vendita (un elenco di circa 170 specie), mentre un secondo decreto del 1983 contiene un elenco (circa 24 specie) di piante vendibili per infusione senza obbligo di notifica o registrazione anche per l'inserimento in complementi alimentari	Recepimento nel 1990 della Direttiva 65/65 CEE e sue modifiche sui medicinali, includendo anche fra i farmaci tutti i prodotti a base di erbe. Nel giugno 1999 la regione catalana ha presentato una proposta di legge sulle "fitomedicine", con lista negativa (42 piante) e positiva (95 piante), etichettatura di prodotto "fitotradizionale" con blanda <i>claim</i> sulle proprietà tradizionali, registrazione semplificata, e libera vendita anche fuori dalla farmacia
Svezia	Normativa speciale sui rimedi a base di erbe, emanata nel 1978 poi rinnovata nel 1993 in adeguamento alla normativa UE	Registrazione farmaceutica, libera vendita. Resta l'area "grigia" tra alimento e farmaco e molti prodotti a base di erbe sono considerati e venduti come alimenti senza indicazioni terapeutiche (guaranà e ginseng)
Gran Bretagna	Coesistenza di <i>herbal remedies</i> con registrazione farmaceutica e <i>herbal remedies</i> esenti da registrazione a condizione che sia riportato solo il nome della pianta o delle piante se si tratta di formule composte, non nomi commerciali, non indicazioni terapeutiche, che non siano importati o di lavorazione industriale, <i>herbal products</i> venduti come alimenti, o come cosmetici	Farmaco registrato, farmaco esente da registrazione, alimento, cosmetico
Olanda	La Direttiva 65/65 CEE sui medicinali ha trovato rigida applicazione, con nessuna eccezione per i prodotti erboristici. Erbe considerate come prodotti alimentari purché, beninteso, nel rispetto di tutti i principali dettami richiesti dalle normative degli alimenti	La Commissione per l'esame dei fitoterapici coopera con autorità e industria per creare un regime di autoregolamentazione in vista di una definizione legale delle preparazioni erboristiche. Controlla la <i>safety</i> richiedendo al prodotto un monitoraggio che escluda reazioni avverse in studi su 2 000 soggetti oppure questionari su 100 000 consumatori

za prendono in considerazione un'unica categoria di prodotti erboristici, la cui vendita può avvenire in erboristeria; la seconda distingue due categorie di prodotti vegetali, "prodotti erboristici" e "prodotti medicinali vegetali tradizionali", quest'ultimi vendibili esclusivamente in farmacia. Inoltre la proposta n. 2377, rifacendosi all'impostazione regolatoria della Commissione Europea 2001/83/CE, mira a introdurre nella normativa farmaceutica italiana la nuova categoria dei prodotti medicinali vegetali tradizionali, cioè quei prodotti formulati che contengono sostanze vegetali (droghe e preparazioni) di cui, ormai da un prolungato periodo di tempo, è riconosciuto un uso medicinale (2).

In attesa degli sviluppi normativi, sia in ambito comunitario che nazionale, la commercializzazione dei preparati erboristici è stata subordinata alla procedura di notifica di etichetta al Ministero della Salute prevista dall'art. 7 del DLvo n. 111 del 27 gennaio 1992, concernente gli alimenti destinati a un uso particolare.

In data 18 luglio 2002 con la Circolare n. 3 si è stabilito di applicare la procedura di notifica di etichetta per i prodotti a base di piante e derivati aventi finalità salutistiche, creando una categoria di prodotti che, a differenza del passato, non è più definibile né come farmaco né come prodotto erboristico bensì come prodotto alimentare speciale avente una valenza di tipo salutistico. I prodotti erboristici, collocati di fatto nel settore alimentare secondo la stessa Circolare e il DLvo del 25 luglio 2002 debbono avere proprietà "esclusivamente" nutrizionali in quanto coadiuvano le funzioni fisiologiche dell'organismo.

In linea di principio questa impostazione, sembra porre una barriera normativa rispetto al fatto che per alcune sostanze di derivazione vegetale sia stata riconosciuta un'attività farmacologica, significando di conseguenza che i prodotti erboristici con effetti diversi dai nutrizionali debbano essere considerati farmaci. Al contrario ne deriva che a bassi dosaggi il farmaco di derivazione vegetale viene considerato salutare e nutrizionale (ad esempio, *Iperico*, *Gingko biloba*, *Stevia rebaudiana*, *Citrus aurantium*).

STIME ECONOMICHE E DEMOGRAFICHE

L'80% della popolazione mondiale si affida ai sistemi della medicina tradizionale a base di erbe. Nel mondo il mercato delle erbe medicinali ogni anno è stato valutato corrispondere a 43 bilioni di dollari, e in particolar modo negli Stati Uniti (dove sono vendute annualmente più di 1 500 medicine a base di erbe per un totale di circa 5 bilioni di dollari), incrementando più velocemente la crescita rispetto a quello farmaceu-



tico (Tabella 2) (3, 4). La stima dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indica che da 35 000 a 75 000 specie di piante vengono utilizzate per scopi medicinali, e per solo 5 000 di queste è stata valutata e comprovata l'efficacia scientifica (4).

In Italia secondo stime riportate su il Ddl S4380 per il riassetto del settore erboristico, approvato a ottobre del 2000 dalla Commissione Igiene e Sanità del Senato e mai ultimato, il mercato di questo genere di prodotti, definiti come prodotti erboristici, si calcola valere circa 1 000 miliardi delle vecchie lire e coinvolgere quasi 4 600 esercizi, oltre 2 milioni di consumatori e più di 8 000 prodotti in repertorio (5).

Nel 1999, secondo dati ISTAT, il 4,8% della popolazione, su un campione di circa 30 000 famiglie, ha utilizzato come terapia non convenzionale, come unico trattamento o in combinazione con rimedi omeopatici, la fitoterapia, assumendo quindi a scopo preventivo e curativo piante medicinali e loro derivati.

Una sempre più impellente richiesta di fitoterapici, associata all'apertura delle frontiere e a un mercato ormai mondiale, rende necessario un maggior controllo della qualità e della sicurezza di questi prodotti la cui tossicità potenziale nell'uomo e nell'animale potrebbe essere influenzata non solo dalla qualità del prodotto stesso, ma anche dal tipo di droghe vegetali in esso con-

“
Si stima che l'80%
della popolazione
mondiale ricorre
all'utilizzo
di preparati erboristici
”

Tabella 2 - Stime economiche e demografiche di consumo dei fitoterapici ovvero di formulazioni a base di piante

Anno	Paese	Stime economiche e demografiche
1997	Europa	3 400 miliardi delle vecchie lire spesi per rimedi salutistici
1999	Italia	559 miliardi delle vecchie lire di consumo pari al 16,5 % di quello europeo
2000	Italia	Raggiunto obiettivo di 1 000 miliardi delle vecchie lire nel settore coinvolgendo 2 milioni di consumatori e 8 000 prodotti e 4 600 esercizi
2000	Germania	1 435 miliardi annui pari al 25% del mercato farmaceutico
2000	USA	Bilancio di 50 milioni di dollari da investire per la medicina alternativa e complementare
2000	USA	4-10 americani su 100 ricorrono a pratiche alternative
2000	Europa	Il 50% delle vendite totali di fitoterapici nel mondo
2001	Africa	L'80% della popolazione usa erbe medicinali e costituisce il primo trattamento per la febbre alta nei 2/3 della popolazione pediatrica
2001	Canada	Il 50% della popolazione ha utilizzato medicine complementari o alternative che prevedono l'utilizzo di rimedi a base di erbe
2001	Francia	Il 75% della popolazione ha utilizzato medicine complementari o alternative che prevedono l'utilizzo di rimedi a base di erbe
2001	Giappone	L'85% dei medici giapponesi prescrive medicine tradizionali a base di erbe
Anno	Ente	Stime economiche e demografiche
1999	ISTAT	Il 4,8% della popolazione su 30 000 famiglie fa uso di rimedi erboristici
2000	OMS	L'80% della popolazione mondiale si affida ai sistemi della medicina tradizionale a base di erbe

tenute. Inoltre, poiché ordinamenti diversi regolano i vari mercati del mondo occidentale e orientale, si verifica che alcuni preparati importati vengano venduti nelle erboristerie piuttosto che nelle farmacie, mettendo a rischio la salute dei consumatori che li assumono per periodi anche lunghi senza la prescrizione del medico e senza alcuna precauzione.

QUALITÀ E SICUREZZA

La salute del cittadino è tutelata dalla qualità e affidabilità del prodotto erboristico. Le possibili problematiche sanitarie connesse con l'utilizzo dei fitoterapici possono essere dovute a:

- aggiunta intenzionale di un farmaco che potrebbe causare effetti collaterali;
- sostituzione non intenzionale della pianta con un'altra tossica (sostituzioni);
- inquinamento ambientale della pianta con fattori patogeni o chimici;
- quantità subottimali o variabili del principio attivo dentro una formulazione;
- reazioni tossicologiche accidentali dovute a interazioni farmaco-preparato (6).

In Giappone sono state riportate gravi reazioni avverse e decessi in seguito ad assunzioni di 2 medicine cinesi *Chaso Janfei* e *Chaso Genpi* che contenevano fenfluramina, un farmaco che è stato ritirato dal mercato nel 1997 in quanto può provocare valvulopatie anche fatali, soprattutto quando associato alla fentermina (so-

stanza farmaceutica impiegata come dimagrante). Sulla base di questi riscontri, l'agenzia statunitense del farmaco, Federal Drugs Agency, ha proibito la vendita nel Paese delle due medicine, allertato il personale delle dogane al fine di impedire i tentativi di importazione illegale e avvertito i consumatori di non farne uso in caso ne venissero in possesso e di denunciare gli esercizi che le ponessero ancora in vendita (7).

Anche da dati relativi agli eventi avversi legati all'uso di erbe medicinali, frutto delle segnalazioni spontanee pervenute all'OMS tra il 1968 e il 1997, si



desume che la Germania, che ha un sistema di regolamentazione delle erbe medicinali ed è il Paese con il maggior utilizzo, ha presentato il maggior numero di segnalazioni di reazioni avverse: 611 relative alla singola erba medicinale, 110 relative a più erbe medicinali contenute in un singolo rimedio erboristico o contenute singolarmente in più rimedi erboristici assunti contemporaneamente, 806 relative a un solo rimedio contenente sia erbe medicinali che ingredienti non erboristici, 269 relative a più di un rimedio, di cui almeno un costituente non di origine erboristica (Tabella 3).

In letteratura vengono riportate reazioni avverse gravi (shock, edema del volto, broncospasmo, stenosi esofagea, angioedema, insufficienza circolatoria, ipertensione, allucinazioni, ostruzione intestinale e morte) e reazioni non gravi (prurito, rash, orticaria, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, mal di testa) (8).

Dall'esame dei casi segnalati hanno particolare rilievo clinico casi di:

- epatotossicità in seguito a somministrazione di *Kawa-Kawa* e *The cinese* (9, 10);
- gravi eventi cardiovascolari in seguito a somministrazione di *Ma huang*, erba appartenente al genere *Ephedra* (11);
- intossicazioni dovute alla presenza di metalli pesanti con sviluppo di sintomi neurologici quali vomito e convulsioni, in seguito a somministrazione di *Tse koo choy* (12);
- convulsioni associate a *Ginkgo biloba* (13);
- inibizione degli isoenzimi del citocromo P450 con conseguente aumento del metabolismo dei farmaci che ne sono substrato da parte dell'*Iperico* (14);
- aumento dei livelli serici di farmaci quali alprazolam, calcio antagonisti e inibitori delle proteasi con *Echinacea* (15, 16);

- inibizione di enzimi quali CYP3A4 con conseguente aumento della concentrazione serica e il rischio di tossicità di farmaci quali i calcio antagonisti con *Camomilla* (17).

FITOVIGILANZA E ATTIVITÀ ISTITUZIONALI

In Italia l'ASL è l'autorità competente che si occupa della fitovigilanza intesa come sorveglianza sul territorio di reazioni avverse in seguito a somministrazioni di un preparato erboristico.

Altre competenze specialistiche sono presenti in diversi laboratori e strutture dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Da qualche anno il Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'ISS ha attivato uno studio pilota che si occupa della sorveglianza delle reazioni avverse da prodotti a base di erbe officinali e integratori alimentari. In questo ambito le reazioni avverse segnalate vengono valutate da un gruppo di esperti del Ministero della Salute, dell'ISS, dell'Università "La Sapienza" di Roma e del Servizio di Fitoterapia dell'Ospedale S. Giuseppe dell'ASL 11 di Empoli. Sino a oggi le segnalazioni pervenute sono circa una sessantina.

Il reparto di Chimica delle Sostanze Naturali, del Laboratorio di Chimica del Farmaco dell'ISS, da più di 25 anni si occupa dell'isolamento e dell'identificazione strutturale di metaboliti derivanti da piante usate nella medicina popolare, orientale e del terzo mondo. Nell'ambito di tale attività, attraverso studi dei principi attivi presenti nelle piante esaminate, il reparto ha contribuito all'elaborazione delle tabelle per classificare le piante in base alla loro azione farmacologica (Circolare Aniasi n. 1 emanata l'8 gennaio 1981 dalla Direzione Generale del Servizio Farmaceutico Ministeriale). Oggi il reparto svolge anche attività di consulenza per gli organi istituzionali deputati alla tutela e al controllo della salute pubblica (Ministero del-

“
In Italia la ASL
si occupa
della fitovigilanza,
cioè la sorveglianza
delle reazioni avverse
”

Tabella 3 - Reazioni gravi e non gravi delle erbe medicinali riportate come percentuali relative a singole erbe, più erbe, o erbe e altri ingredienti erboristici nel database dell'OMS dal 1968 al 1997 (8)

	Reazioni gravi %	Reazioni non gravi %
Singola erba in singolo rimedio erboristico	26 su 645 erbe	74 su 1842 erbe
Più erbe in singolo rimedio erboristico o contenute singolarmente in più rimedi erboristici assunti singolarmente	36 su 132 erbe	64 su 236 erbe
Singolo rimedio contenente sia erbe medicinali che ingredienti non erboristici	32 su 1241 erbe	68 su 2591 erbe
Più rimedi di cui almeno uno non di origine erboristica	-	55,5 su 1276 erbe



la Salute, NAS, ASL). Nel corso del 2001 sono state valutate, nell'ambito delle attività istituzionali, più di 230 piante.

La Circolare n. 3 del 18 luglio 2002, di cui si è già parlato, individua il campo delle attività relative alle competenze del Ministero della Salute senza delineare direttamente alcun compito specifico per l'ISS. È quindi ovvio che sia necessario un preciso coordinamento tecnico-amministrativo per la corretta gestione delle attività istituzionali.

Anche in ambito comunitario è auspicabile un accordo che garantisca che i preparati erboristici importati siano accompagnati da adeguata certificazione che assicuri il rispetto alle pertinenti e vigenti disposizioni dell'Unione Europea e nazionale, in analogia con quanto viene effettuato, ad esempio, per gli integratori dietetici.

Soprattutto alla luce della diffusione d'impiego e di una completa valutazione di tali prodotti, è comunque necessario affrontare dal punto di vista scientifico e metodologico il problema della standardizzazione delle procedure finalizzate alla valutazione fitotossicologica dei preparati a base di erbe.

Gli aspetti rilevanti, ancora insoliti, sono rappresentati dall'elaborazione di criteri e metodi per la valutazione della qualità e sicurezza dei prodotti erboristici oggi disponibili sul mercato, in quanto da que-

sta dipende la tutela della salute del cittadino. La valutazione degli effetti tossici potenziali derivanti dall'uso incontrollato di questi prodotti e dei loro metaboliti, mediante l'analisi della biodisponibilità e della tossicità *in vivo* dei preparati erboristici, potrebbe fornire un idoneo modello sperimentale, riproducibile, che consenta di valutare su grande scala tali prodotti, stabilendone la classificazione come farmaco o prodotto salutistico.

Riferimenti bibliografici

1. Cotta Ramusino M, Bartolomei M, Romanini L, et al. Preparati a base di erbe officinali: la normativa italiana. *Not Ist Super Sanità* 2002; 15(1): 3-9.
2. Notizie avvenimenti recensioni. *Piante medicinali* 2002; 1(2): 90-3.
3. Bisestile R. Prodotti naturali, un mercato in rapida crescita. Rapporti di farmaceutica. *Il Sole 24 Ore* del 18 gennaio 1999.
4. Aschwanden C. Herbs for health, but how safe are they? *Bull World Health Organ* 2001; 79 (7).
5. Todaro S, Turno R. La Sanità in affanno per le elezioni: solo 9 riforme ce la possono fare. Norme e tributi. Leggi a rischio. La fine della legislatura incombe sull'approvazione dei Ddl *in itinere*. *Il Sole 24 Ore* del 18 dicembre 2000.
6. Mc Dermott JH, Motyka TM. Valutazione della qualità delle preparazioni botaniche. *Pharmacology* 2000 (www.farmacovigilanza.org).
7. Notizie, avvenimenti, recensioni. *Piante medicinali* 2002; 1(5): 290.
8. Calapai G, Polimeri G, Caputi AP. Reazioni avverse associate all'uso di erbe medicinali (www.farmacovigilanza.org/fitovigilanza).
9. Gruenwald J, Freder J. Kava: the present European situation. *Nutr World* 2002; 1-2: 22-4.
10. Di Chicco M, Loquercio C. Danno epatico da The cinese (www.farmacovigilanza.org/fitovigilanza).
11. Samenuk D, Link MS, Homoud MK, et al. Adverse cardiovascular events temporally associated with ma-huang, an herbal source of ephedrine. *Mayo Clin Proc* 2002; 77(1): 12-6.
12. Kang-Yum E, Oransky SH. Chinese patent medicine as a potential source of mercury poisoning. *Vet Hum Toxicol* 1992; 34(3): 235-8.
13. Gregory PJ. Seizure associated with Ginkgo biloba? *Ann Intern Med* 2001; 134: 344.
14. Obach RS. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St John's wort, an herbal preparation used in the treatment of depression. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294(4): 88-95.
15. Georgetown University Medical Center. Cytochrome P-450 drug interaction table (www.georgetown.edu/departments/pharmacology/davetab.html).
16. Hansten PD, Horn JR. (eds). *Drug analysis and management*. St Louis, MO: Facts and Comparisons. 1999.
17. Budzinski JW, et al. An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine* 2000; 7(4): 273-82.

Il diabete mellito: un'emergenza socio-sanitaria del XXI secolo



Flavia Pricci, Lorena Amadio, Giovanna Oddi e Mariella Sorcini

Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica, ISS

Riassunto - I dati epidemiologici su incidenza e prevalenza della malattia diabetica fanno ormai parlare di "epidemia"; tale aumento è soprattutto a carico del diabete tipo 2 e si osserva sia nei Paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo. Questo quadro deriva non solo dal cambiamento dello stile di vita e dalla globalizzazione, ma anche dalla notevole modifica della storia naturale di questa malattia, dovuta al prolungamento della vita dei pazienti diabetici e all'aumento delle complicanze croniche. Ciò ha indotto ad approfondire gli studi di patogenesi, allo scopo di attuare trattamenti adeguati di prevenzione e, laddove non è possibile, di terapia, che potrebbero permettere di ridurre l'insorgenza e la progressione delle complicanze vascolari del diabete.

Parole chiave: diabete, obesità, vasculopatia

Summary (*The diabetes mellitus: social and health emergency for the 21st century*) - Epidemiological studies show a dramatic increase in incidence and prevalence of diabetes, especially for type 2 diabetes and both in developed and developing nations. These data probably derived both from changes in life style and environment related to globalization, and from variations in natural history of this pathology, due to the prolonged life-time and the increase in vascular complications of diabetic patients. Thus, the understanding of mechanisms underlying micro- and macro-vascular complications represents an essential component of prevention and treatment of diabetic epidemic. Studies on these aspects will permit us to reduce outcome and progression of these causes of premature morbidity and mortality associated with the diabetic disease.

Key words: diabetes, obesity, vascular disease

flavia.pricci@iss.it

La patologia diabetica, che rappresenta la più diffusa malattia endocrina nei Paesi industrializzati, mostra una chiara tendenza all'aumento sia in termini di incidenza che di prevalenza, facendo parlare ormai di "epidemia". Tale andamento è soprattutto a carico del diabete tipo 2 e si osserva sia nei Paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo, rappresentando, così, una delle principali minacce per la salute umana nel XXI secolo (1).

In cifre, il numero dei diabetici negli Stati Uniti (dove il diabete rappresenta la settima causa di morte) è passato da 1,6 milioni nel 1958 a 8 milioni nel 1995,

mentre in Italia la prevalenza è salita da 2,5% negli anni '70 all'attuale 4-4,5%.

I dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità prevedono, in base all'andamento della malattia nelle due decadi trascorse, un raddoppiamento della sua incidenza nei prossimi venti anni e ciò sembra in relazione ai notevoli cambiamenti nell'ambiente, nel comportamento e nello stile di vita. In base a queste previsioni, il numero globale dei malati di diabete passerà dagli attuali 150 milioni ai 220 milioni nel 2010 e 300 milioni nel 2025; si tratterà soprattutto di diabete tipo 2, che è strettamente associato a uno stile di vita sedentario e all'obesità. I più re-

“
Il diabete
è la malattia endocrina
più diffusa
nei Paesi
industrializzati
”

centi studi epidemiologici mostrano, inoltre, un notevole aumento di incidenza di diabete tipo 2 negli adolescenti, tale da far prevedere che diventi la forma predominante di tale malattia in alcuni gruppi etnici entro 10 anni. Anche questo dato sembra in relazione con la globalizzazione e l'industrializzazione che conducono a obesità e sedentarietà.

“
Attualmente nel mondo 150 milioni di persone sono malate di diabete
”

Anche la storia naturale del diabete ha subito, in virtù dei progressi della terapia e del controllo clinico puntuale, un notevole cambiamento caratterizzato dal prolungamento della vita dei pazienti e dal conseguente aumento delle complicanze croniche, che coinvolgono occhi, reni, apparato cardiovascolare e sistema nervoso periferico.

Questi elementi hanno fatto sì che l'attenzione della comunità scientifica internazionale si focalizzasse sul tentativo di conoscere e quindi prevenire o trattare le complicanze del diabete, che rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità della malattia e anche la quota principale dei costi socio-sanitari. Come esempio basti pensare che solo il 13,6% dei costi diretti del diabete è attribuibile alla cure ambulatoriali, mentre il resto è dovuto a cure ospedaliere o ad assistenza nelle case di riposo.

Al fine di avere informazioni più accurate sulla storia naturale della malattia e sulle sue complicanze, negli ultimi anni sono stati condotti studi epidemiologici internazionali su larga scala e di lunga durata che si sono occupati di valutare anche gli effetti di diversi tipi di intervento farmacologico sulle complicanze stesse: il Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) per il diabete tipo 1 (www.diabetes.niddk.nih) e l'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) per il tipo 2 (www.dtu.ox.ac.uk/index.html). Entrambi gli studi hanno evidenziato la necessità di mantenere un buon controllo metabolico al fine di prevenire o ridurre il rischio di complicanze vascolari, ma anche che ciò non è sufficiente, probabilmente per l'effetto del background genetico o di fattori ambientali.

Da queste osservazioni emerge, quindi, l'importanza di approfondire la conoscenza dei meccanismi patogenetici alla base delle complicanze croniche del diabete e di disporre di linee guida per l'assistenza al paziente diabetico che consentano, in base alle indicazioni della letteratura scientifica, di assistere il malato in modo ottimale.

Queste nuove esigenze hanno condotto a numerose iniziative sul piano nazionale e internazionale, volte a sensibilizzare l'opinione pubblica e la classe scientifica verso tali problematiche. Anche l'Istituto Superiore di Sanità partecipa a queste attività, prendendo parte a progetti di ricerca e organizzando convegni e giornate di studio sul tema della malattia diabetica, sia riguardo gli aspetti epidemiologici che di gestione clinica o di eziopatogenesi.

MECCANISMI PATOGENETICI DELLE COMPLICANZE VASCOLARI

Gli effetti dannosi dell'iperglicemia si osservano in tessuti in cui l'ingresso intracellulare del glucosio non è dipendente dall'insulina e che, in condizioni in cui sia presente un aumento dei livelli di glucosio circolante, non sono in grado di limitare il passaggio di tale zucchero.

In condizioni di normalità il glucosio viene metabolizzato attraverso la via della glicolisi e lo *shunt* dei pentosi. Quando è presente un'eccessiva disponibilità di glucosio, queste vie metaboliche vengono incrementate e si osserva anche un'attivazione di altre vie che conducono ad aumento nella produzione di sorbitolo, glucosamina-6-fosfato, diacilglicerolo e trigliceridi. Il glucosio, inoltre, reagisce in maniera non enzimatica con i residui amminici di proteine o acidi nucleici (glicazione non enzimatica), oppure si auto-ossida, generando radicali liberi dell'ossigeno (Radical Oxygen Species - ROS). I ROS derivano anche dall'attivazione delle altre vie metaboliche, tra cui la stessa glicazione non enzimatica, in grado di produrre molecole reattive, oppure la via dei polioli che conduce a deplezione di cofattori necessari al mantenimento di un normale stato redox cellulare (Figura 1).

A loro volta, i ROS, specie molecolari altamente reattive in virtù della presenza di un elettrone spaiato nell'orbitale più esterno, possono interagire con lipidi, proteine e acidi nucleici, modificandone struttura e funzione e innescando, quindi, una serie di reazioni a catena.

Risulta, quindi, evidente che le vie metaboliche attivate dal glucosio in eccesso non sono indipendenti ma intimamente correlate e in grado di potenziarsi a vicenda, per cui ognuna di queste può rappresentare un crocevia importante da cui le altre originano o convergono e, quindi, un possibile punto in cui un

“
Tra 10 anni il diabete di tipo 2 sarà la malattia predominante tra gli adolescenti di alcuni gruppi etnici
”

“
È necessario disporre di linee guida per l'assistenza al paziente diabetico
”

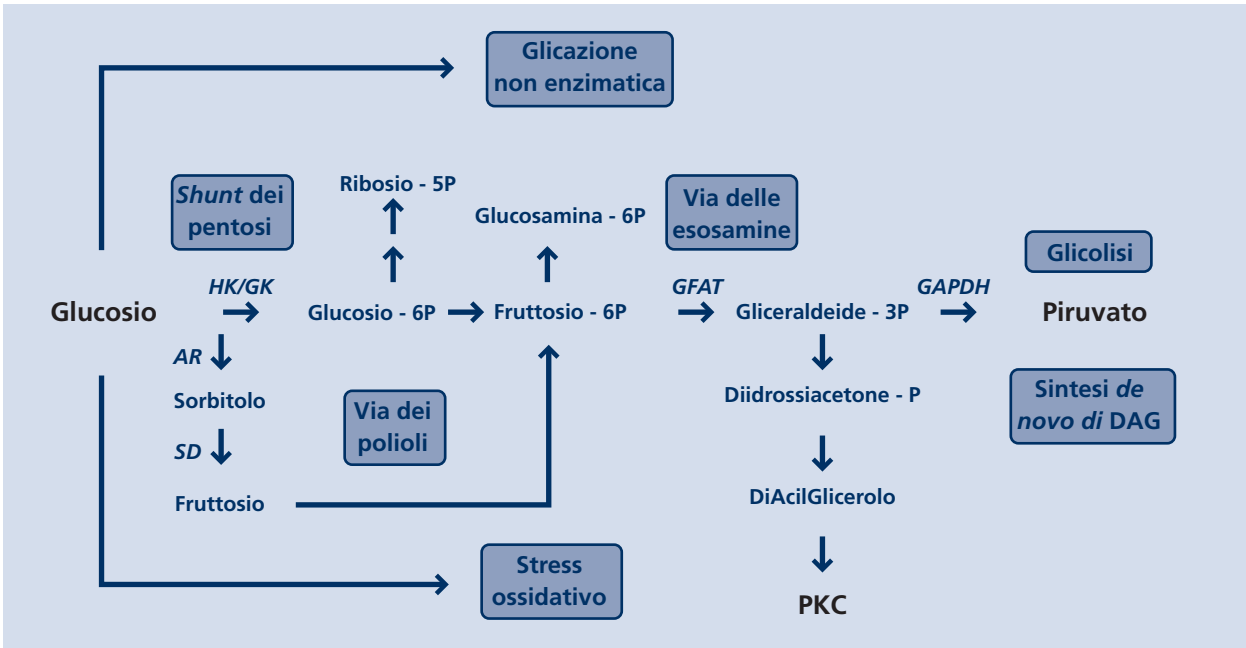


Figura 1 - Alterazioni biochimiche e metaboliche indotte dal metabolismo del glucosio in eccesso. HK: esochinasi; GK: glucokinasi; GFAT: glucosamina-fruttosio-6P-aminotranferasi; GAPDH: gliceraldeide-P-deidrogenasi; PKC: protein kinasi C; AR: aldoso reductasi; SD: sorbitolo deidrogenasi; DAG: diacilglicerolo

intervento terapeutico o preventivo potrebbe bloccare la cascata di eventi innescata dall'alto glucosio (Figura 2).

Nel tentativo di trovare una chiave di lettura unificante di tali meccanismi, si sono delineati due orientamenti di studi. Uno propone che lo stress ossidativo, cioè l'eccessiva produzione di ROS, costituisca l'alterazione

metabolica iniziale innescata dall'iperglicemia e in grado di generare tutte le altre. L'evento iniziale sarebbe rappresentato dalla incrementata produzione a livello mitocondriale di anione superossido, potente radicale libero, come effetto dell'aumentato metabolismo del glucosio in piruvato, creando, così, un elevato gradiente protonico (Figura 3). L'aumento dei livelli

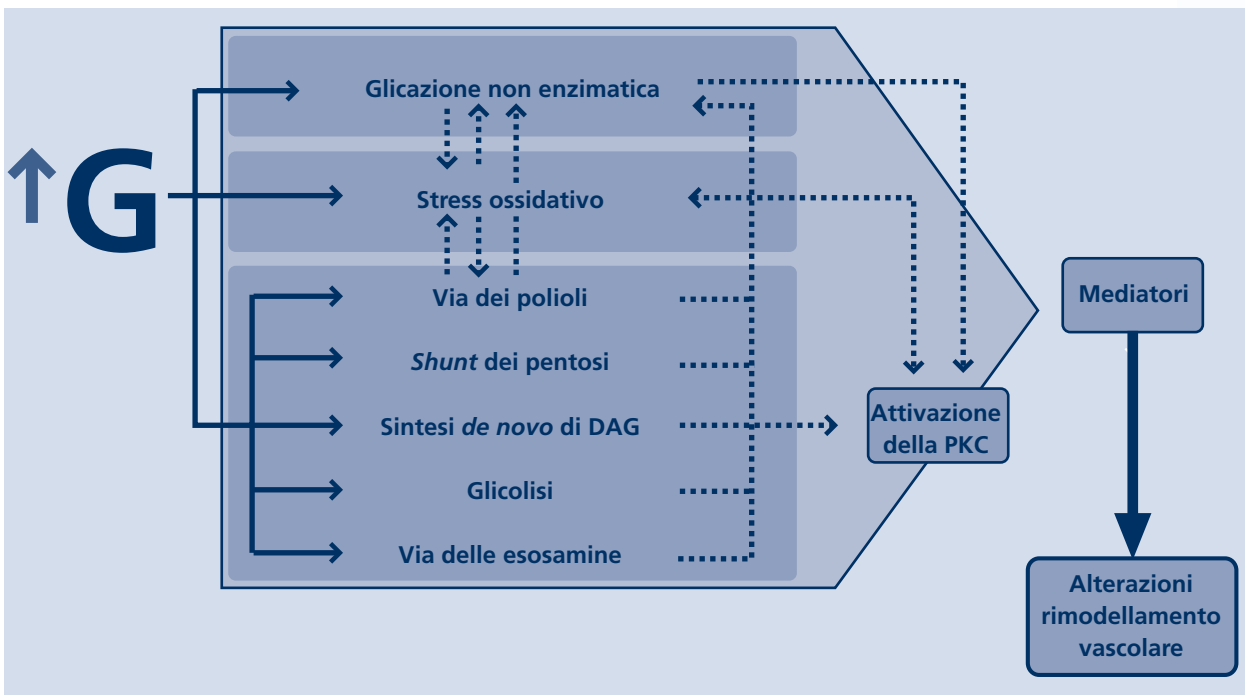


Figura 2 - Interazioni tra metabolismo del glucosio in eccesso per vie enzimatiche e non enzimatiche. DAG: diacilglicerolo

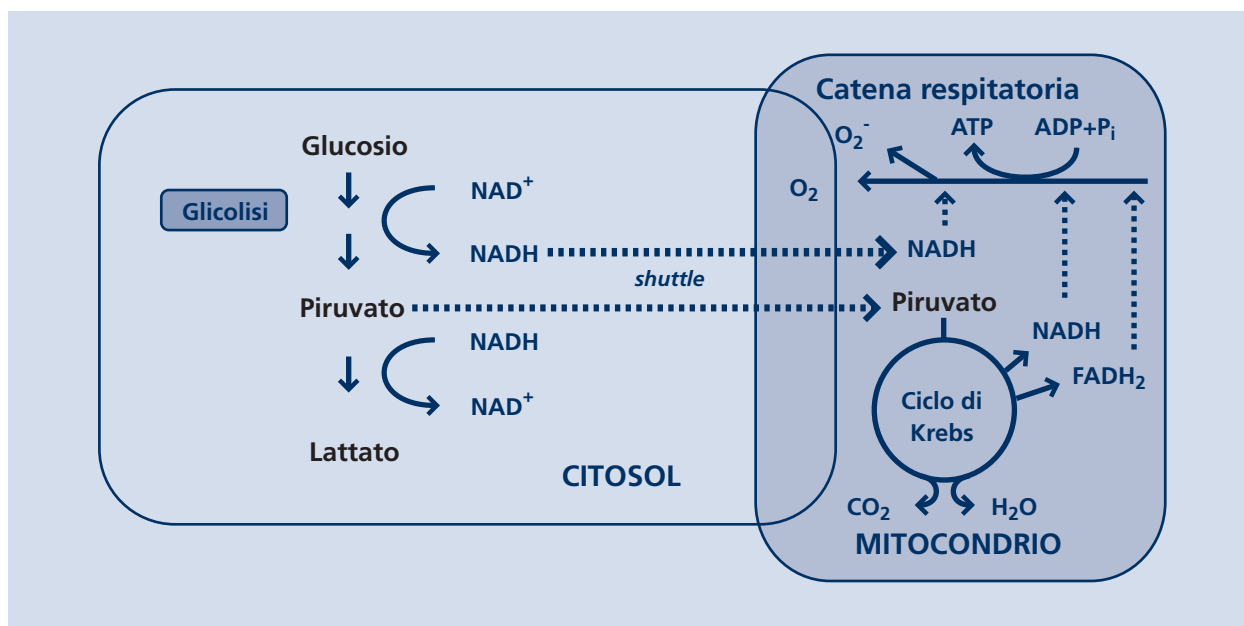


Figura 3 - Vie di produzione di anione superossido a livello mitocondriale a partire dal glucosio

di anione superossido, a sua volta, sarebbe responsabile dell'aumentato flusso di glucosio attraverso le altre vie metaboliche di smaltimento, quali la via dei poliooli, delle esosamine o la glicazione non enzimatica (2).

L'altra teoria si basa sull'osservazione che la via finale comune a tutte le alterazioni metaboliche descritte potrebbe essere l'attivazione della Protein-Chinasi C (PKC) (Figura 2) (3).

La famiglia delle protein-chinasi comprende 11 isoforme che rappresentano il meccanismo di trasduzione del segnale maggiormente utilizzato da messaggeri lipidici e da esteri del forbolo. L'isoforma C si è dimostrata particolarmente importante a livello vascolare, in quanto regola permeabilità, contrattilità, crescita cellulare, angiogenesi, produzione della matrice extracellulare, azione delle citochine e adesione dei leucociti, parametri che risultano alterati in corso di vasculopatia diabetica.

L'attivazione di tale molecola potrebbe derivare sia dall'aumentata sintesi *de novo* di uno dei suoi precursori, il diacilglicerolo, dovuta al metabolismo del glucosio lungo la via dei trioso-fosfati per diversione dalla glicolisi, che dall'interazione dei prodotti finali della glicazione non enzimatica (AGE - Advanced Glycation Endproducts) con i recettori di membrana specifici.

Sono in corso studi clinici di prevenzione delle complicanze microvascolari e neuropatiche mediante l'uso di un inibitore selettivo dell'isoforma $\beta 2$ della PKC che sembra quella coinvolta nello sviluppo delle alterazioni del microcircolo.

Le alterazioni metaboliche indotte dall'alto glucosio si ripercuotono, come già detto, su numerosi tipi cellulari, inducendo modifiche della funzione di cellule vascolari residenti e non residenti, alterandone il pattern di produzione di fattori autocrini e paracrini, quali fattori di crescita, vasoattivi e della coagulazione e molecole di adesione (Figura 4). Questi mediatori influenzano profondamente il normale processo di rimodellamento vascolare, conducendo ad alterazioni del ricambio cellulare e della matrice extracellulare, della regolazione del tono e della permeabilità vascolare e della coagulazione. Questo processo assume poi caratteristiche specifiche in relazione al distretto vascolare colpito, per cui si parla di micro o di macroangiopatia.

Il distretto vascolare risulta colpito, quindi, sia a livello dei grandi vasi, come l'aorta o l'arteria carotidea, che del piccolo circolo, come quello che costituisce la vascolarizzazione di retina, nervi e rene (4) e i vasi risultano danneggiati come dal processo aterosclerotico, con il coinvolgimento di tutte le componenti della parete vascolare e di cellule circolanti che infiltrano la parete stessa.

Gli studi di patogenesi si sono incentrati in particolare sull'endotelio, in quanto le alterazioni della sua funzione rappresentano l'evento centrale in grado di innescare tutte le alterazioni vascolari tipiche della vasculopatia diabetica, ma anche di altre vasculopatie su base sclerotica.

L'endotelio normale, infatti, costituisce una barriera al passaggio di macromolecole e cellule, contribuisce a regolare la pressione arteriosa e il flusso sanguigno, mo-

Il diabete causa danni all'apparato vascolare sia a livello dei grandi vasi che del piccolo circolo



Sorveglianze nazionali

LA SARS IN ITALIA

Giovanni Rezza

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, ISS

La SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) ha rappresentato la prima minaccia globale del XXI secolo. Comparsa nella provincia cinese meridionale del Guangdong negli ultimi mesi del 2002, la SARS approdava poi a Hong Kong e Hanoi, provocando improvvisi focolai epidemici. Tra il 12 e il 15 marzo 2003, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), per la prima volta nella sua storia, ha lanciato un allarme mondiale, raccomandando di rimandare i viaggi provenienti da aree affette o verso le aree infette.

Anche l'Italia, come gli altri Paesi europei, ha dovuto far fronte all'emergenza e organizzare adeguate risposte. La morte del medico Carlo Urbani, avvenuta alla fine del mese di marzo, e la coraggiosa presa di posizione dell'OMS, contribuivano a sensibilizzare i mezzi d'informazione di massa, determinando un picco di attenzione quando, all'inizio di aprile, venivano segnalati due casi sospetti di SARS. A metà del mese di aprile, la situazione precipitava a seguito del decesso, avvenuto a Napoli, di una persona con sospetta SARS, rivelatasi poi affetta da una rara infezione batterica contratta in Thailandia (un'area apparentemente "non affetta").

Preceduta da una conferenza stampa, il 17 aprile 2003 veniva costituita la *Task Force* sulla SARS del Ministero della Salute (Gruppo permanente per la valutazione del rischio e il controllo della SARS e delle emergenze di origine infettiva, costituito presso la Sezione III del Consiglio Superiore della Sanità). Sino alla fine di aprile, l'aumento nel numero dei nuovi casi di SARS in estremo Oriente e l'arrivo di alcuni casi sospetti o probabili nel nostro Paese, determinava un livello di guardia piuttosto elevato che culminava, agli inizi di maggio, con la riunione dei Ministri della Sanità europei, a Bruxelles, nel corso della quale si apriva una fase di dibattito serrato sulle misure da prendere a livello aeroportuale e sulla loro potenziale efficacia. Infine, con l'arrivo dell'estate (giugno) e lo spegnersi dei focolai epidemici, da Hong Kong a Toronto e da Pechino a Taipei, iniziava la fase di riflessione sul da farsi nell'evenienza di una ricomparsa della SARS.

In Italia, il Ministero della Salute ha prontamente gestito un sistema di sorveglianza della SARS, adottando la definizione di caso proposta dall'OMS e concordata con la DG SANCO della Comunità Europea (CE). La definizione, basata esclusivamente su criteri clinici (essenzialmente febbre elevata e sintomi respiratori in assenza di diagnosi eziologica nota) ed epidemiologici (provenienza da aree affette o contatto diretto con persona malata), si basava su due livelli di classificazione dei pazienti in casi sospetti e casi probabili. La presenza di radiografia del torace indicativa di polmonite o di sindrome da *distress* respiratorio (anche all'esame autoptico) permetteva di classificare come probabile un caso inizialmente solo sospetto.

Sebbene il Ministero della Salute avesse indicato l'Istituto Nazionale Malattie Infettive (INMI) "Spallanzani" di Roma e l'Ospedale "Sacco" di Milano come centri di riferimento per la SARS, collegati con i più importanti aeroporti italiani, le segnalazioni di casi sospetti o probabili arrivavano anche da altri reparti di malattie infettive situati in diverse aree del territorio italiano. A fine maggio, risultavano segnalati dall'Italia, all'OMS, 9 casi probabili di SARS. Di questi casi, revisionati da un sottogruppo della Commissione Ministeriale, 4 venivano confermati come probabili. Le principali caratteristiche dei casi probabili diagnosticati in Italia sono riportate nella Tabella.

Come si può notare, 2 dei 4 pazienti risultavano positivi al test PCR eseguito su aspirato naso-faringeo, anche se per il caso 4 veniva riferita una debole positività. Per quanto riguarda il caso 1, il virus, presente ad alto titolo, veniva isolato e sequenziato (il paziente presentava anche sierconversione per anticorpi diretti verso SARS-CoV). Per quanto riguarda gli altri due pazienti, il caso 2 risultava negativo in PCR (eseguita su tampone e su un campione di espettorato ritenuto comunque non idoneo), mentre la sierologia risultava negativa su un campione prelevato in fase di post-ricovero. Il caso 2 risultava inoltre positivo per *Metapneumovirus* (non considerato un criterio di esclusione in quanto di frequente riscontro nei pazienti con SARS), mentre il caso 3 risultava positivo alla PCR su tampone orofaringeo per Parainfluenza 3 (la mancata sierconversione non deponeva comunque per infezione acuta da *paramixovirus* parainfluenzale).

Dei 4 pazienti, due (caso 1 e 2) erano imprenditori italiani, il caso 3 un assistente di volo cinese, il caso 4 una donna cinese che vive in Italia andata a Pechino ad assistere una familiare. Dal punto di vista epi-

Tabella - Casi segnalati in Italia e classificati dal Ministero della Salute come SARS probabile

Caratteristiche	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Sesso	M	M	M	F
Età (anni)	36	25	25	54
Nazionalità	Italiana	Italiana	Cinese	Italo-cinese
Provenienza	Hanoi	Shangai/Hong Kong	Hong Kong/Cina	Pechino
Motivo viaggio	Lavoro	Lavoro	Lavoro	Famiglia
Inizio sintomi	12 marzo 2003	22 marzo 2003	21 marzo 2003	19 aprile 2003
Data ricovero	20 marzo 2003	25 marzo 2003	28 marzo 2003	26 aprile 2003
Luogo ricovero	Ospedale "Sacco"	Ospedale San Martino	INMI "Spallanzani"	Ospedale "Sacco"
SARS-CoV (PCR):				
Tipo campione	Aspirato	Tampone/espettorato	Tampone	Aspirato
Data prelievo	20 marzo 2003	26 marzo 2003	28-29 marzo 2003	26-27 marzo 2003
Risultato	Positivo (+++)	Negativo	Negativo	Positivo (+)

+++ Carica elevata
+ Debolmente positivo

demiologico, il caso 4 è stato probabilmente esposto a casi di SARS nell'ospedale di Pechino, mentre risulta difficile risalire alla fonte di esposizione nel caso 1.

Il caso 1, rientrato in Italia il 14 marzo (prima dell'implementazione del filtro aeroportuale), ha trascorso diversi giorni in famiglia, con moglie e bambino, prima di presentarsi spontaneamente in ospedale. Il caso 2 è stato a casa per 3 giorni a contatto con la nonna ed è arrivato in ospedale tramite il 118. Il caso 3 era stato in albergo a Roma, Firenze, Pisa e Milano prima di rivolgersi a un medico privato che gli consigliava il ricovero ospedaliero. Il caso 4, appena giunta a Milano, veniva condotta direttamente in ospedale dal marito; sebbene la febbre fosse già in remissione, la paziente presentava al ricovero un infiltrato polmonare.

Questo breve resoconto ci permette di fare alcune considerazioni: 1) evidenziare quanto disparate siano le situazioni che precedono il ricovero ospedaliero (in particolare, il filtro aeroportuale è importante, ma è soprattutto essenziale la formazione dei medici di base e la predisposizione di meccanismi di sorveglianza e procedure di controllo a livello territoriale); 2) nessuna delle persone esposte si è poi ammalata (ciò è rassicurante, ma il numero esiguo di casi non permette facili conclusioni); 3) le misure di isolamento a livello ospedaliero sembrano aver funzionato (vale comunque quanto detto al punto precedente) e le capacità diagnostiche sono state rapidamente sviluppate. Per quanto riguarda i casi negativi per SARS-CoV, resta il dubbio circa l'idoneità dei campioni prelevati (trattandosi di pazienti ricoverati all'inizio della fase emergenziale, non erano da escludere problemi nell'appropriatezza del campione e il *timing* del prelievo) o di una specificità relativamente bassa della definizione di caso; allo stato attuale ciò non è comunque facilmente interpretabile.

Oltre alle attività di sorveglianza epidemiologica, il Ministero della Salute, a seguito dell'allarme globale, ha predisposto una serie di misure atte a contenere la

diffusione dell'infezione nell'eventualità dell'arrivo di casi sospetti o probabili dalle aree affette.

Gli obiettivi prioritari, identificati dalla *Task Force* ministeriale, erano i seguenti: 1) identificare e isolare immediatamente i casi di SARS, sospetti o probabili al momento del loro arrivo in Italia (filtro aeroportuale); 2) identificare e isolare immediatamente i casi di SARS, sospetti o probabili che si manifestano in soggetti provenienti da aree affette nei 10 giorni successivi al loro arrivo in Italia; 3) porre sotto sorveglianza i contatti dei casi di SARS; 4) fornire indicazioni per la prevenzione e controllo della SARS in ambito ospedaliero.

Per la realizzazione di tali obiettivi si è resa necessaria una stretta collaborazione con il Dipartimento Emergenze della Protezione Civile (con la nomina del Direttore del Dipartimento a Commissario governativo), le strutture cliniche di riferimento e le Regioni. Inoltre l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) veniva identificato come centro di riferimento per la validazione dei test diagnostici.

Prima della pausa estiva, la *Task Force* metteva a punto una serie di documenti (consultabili nel sito del Ministero della Salute: www.ministerosalute.it), che sono il frutto dell'elaborazione di diversi sottogruppi (epidemiologia e modelli matematici; procedure per fronteggiare la SARS a bordo di aeromobili e negli aeroporti; sorveglianza prevenzione e controllo della SARS nel territorio; indicazioni per la prevenzione e il controllo della SARS in ambito ospedaliero; diagnostica di laboratorio della SARS, problematiche assistenziali e clinico terapeutiche). Un ultimo documento, sulla formazione, è previsto a breve.

L'Italia, come gli altri Paesi europei è stata innanzitutto fortunata. A differenza di quanto accaduto in Canada, non sono arrivati casi prima della fatidica data dell'allarme globale. Ne consegue che, se è possibile dire ciò che ha funzionato, non sappiamo invece ciò che avrebbe potuto non funzionare in situazioni di emergenza quali quelli verificatesi nelle aree cosiddette affette.

In sintesi:

- Le procedure di isolamento adottate nei centri clinici che hanno ricoverato casi probabili di SARS sembrano aver funzionato, non essendosi verificati casi secondari di trasmissione dell'infezione ad operatori sanitari. Difficoltà nella gestione di un caso inizialmente sospetto (un paziente diabetico proveniente dalla Thailandia - Paese non considerato affetto - deceduto per una polmonite batterica) inducono a verificare le effettive capacità di risposta delle strutture sanitarie in alcune aree del Paese. Ciò è particolarmente importante alla luce del fatto che, sebbene 3 dei 4 casi probabili siano stati ricoverati nelle due strutture di riferimento identificate dal Ministero della Salute il coinvolgimento di altri centri clinici è comunque altamente probabile.
- Almeno in un caso, il virus è stato isolato e sequenziato. Inoltre, l'ISS ha messo a punto un test diagnostico del tipo *real time* PCR che ha brillantemente superato una valutazione da parte della rete dei laboratori dell'OMS che aveva fornito campioni biologici a laboratori di diversi Paesi.
- Il nostro Paese ha dato grande importanza al filtro aeroportuale, consistente in uno *screening* clinico dei passeggeri in arrivo da aree infette, informazioni sulla possibilità di comparsa di sintomi, identificazione e sorveglianza sanitaria dei passeggeri dei voli sui quali erano presenti persone affette da SARS. Dal momento che la necessità di tali visite di controllo (ivi compresa la misurazione della temperatura corporea con termometri al laser) non è stata condivisa da tutti i Paesi europei, si è resa necessaria l'identificazione dei passeggeri provenienti da aree affette, transitati in altri aeroporti europei, e quindi giunti in Italia (perciò non necessariamente a Roma Fiumicino o Milano Malpensa, gli unici ad avere voli diretti dall'estremo Oriente). Se da un lato nessuno dei 4 casi probabili è stato direttamente inviato dall'aeroporto all'ospedale, non presentando tali pazienti febbre e altri sintomi al momento del loro arrivo, non si può sottovalutare l'importanza del rinforzo informativo fornito nell'atto dello *screening* clinico all'arrivo.
- L'esiguità del numero dei casi non permette un bilancio della capacità investigativa nei confronti dei contatti e sulla fattibilità di strategie di controllo da applicare a livello territoriale. In particolare, l'esperienza del *contact tracing* è limitata e non è possibile prevedere quanto si sia in grado di applicare misure di tipo "quarantenario" (ad esempio, isolamento domestico) nel nostro come in altri Paesi europei. Per questo, il *training* di epidemiologi regionali e di altri operatori di sanità pubblica appare prioritario e inderogabile.

Ringraziamenti

Si ringraziano per le informazioni dettagliate relative ai casi probabili di SARS Gian Marco Vigevani (Divisione Malattie Infettive, Ospedale "Sacco" di Milano), Matteo Bassetti (Clinica Malattie Infettive, Ospedale "San Martino" di Genova), e Nicola Petrosillo (Istituto Nazionale Malattie Infettive "Spallanzani" di Roma).

SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA DELL'INFLUENZA NELLA STAGIONE 2002-03

A cura del gruppo di lavoro FLU-ISS*

Dal 13 di ottobre 2003 è ripartita l'attività settimanale di rilevazione delle sindromi influenzali della rete sentinella di medici di medicina generale e pediatri di libera scelta. Dalla stagione influenzale 2000-01 la sorveglianza dell'influenza è svolta attraverso la collaborazione di diversi interlocutori: regioni, Istituto Superiore di Sanità, Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza (CIRI), medici di medicina generale e pediatri di libera scelta, laboratori universitari di riferimento e con il coordinamento del Ministero della Salute. Viene riportato un breve resoconto delle osservazioni epidemiologiche per la passata stagione 2002-03, ricordando che la sorveglianza in corso utilizza gli stessi metodi.

L'obiettivo primario della sorveglianza epidemiologica è quello di fornire in tempo reale dati che permettano di tracciare la mappa di diffusione dell'influenza, di identificare il momento di massima diffusione dell'epidemia stagionale e quantificarne l'incidenza. L'oggetto della sorveglianza sono pazienti affetti da sindromi influenzali. Per ogni paziente osservato che risponde alla definizione di caso di sindrome influenzale (vedi protocollo su www.flu.iss.it) i medici registrano l'età, il sesso e lo stato vaccinale e settimanalmente ogni medico trasmette per vie brevi il numero totale per gruppo di età dei casi osservati. I medici della rete gestita direttamente dall'ISS inviano per via telematica mediante la compilazione di una scheda online sul sito Web dedicato su riportato. L'accesso è regolato dal riconoscimento del medico mediante codice identificativo e password assegnata ad ogni singolo medico. I medici sprovvisti di connessione a Internet comunicano settimanalmente il numero di casi individuati a un centro di coordinamento a livello di ASL o di regione, secondo le modalità concordate localmente, che provvede all'immissione dei dati nel database nazionale. I tassi di frequenza sono calcolati usando come denominatore la popolazione assistita da ogni medico, suddivisa per gruppo di età. I risultati settimanali sono disponibili sul sito del Ministero della Salute (www.ministerosalute.iss).

Nella stagione 2002-03 in totale hanno partecipato alla sorveglianza 473 medici di medicina generale e 80 pediatri di libera scelta. La popolazione sorve-

(*) Componenti del gruppo di lavoro FLU-ISS: Stefania Salmaso, Antonino Bella, Tiziana Bravo, Barbara De Mei, Stefania Giannitelli e Maria Cristina Rota (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Reparto Malattie Infettive, ISS).



Figura - Incidenza per fascia di età relativa a tutto il periodo di sorveglianza nelle stagioni influenzali 1999-2000, 2000-01, 2001-02 e 2002-03

gliata dai medici sentinella partecipanti allo studio era composta complessivamente da 716 436 persone in tre fasce d'età: 0-14 anni (118 112 assistiti), 15-64 anni (462 629 assistiti), oltre 64 anni (135 695 assistiti).

Il 62% circa dei medici sentinella aveva la possibilità di inserire i dati direttamente nel database on-line; per gli altri non informatizzati il referente ASL ha provveduto settimanalmente alla trasmissione delle informazioni. La partecipazione dei medici è stata buona per tutto il periodo considerato con punte superiori al 92% nel periodo di massima incidenza dell'influenza. Poiché non tutti i medici hanno partecipato con regolarità al sistema FLU-ISS, la popolazione sorvegliata settimanalmente risulta in media di 666 398 individui (pari al 2,3% del totale della popolazione nazionale), di cui 110 297 (2,6%) nella fascia di età 0-14 anni, 430 539 (2,2%) nella fascia di età 15-64 e 125 562 (2,4%) in quella oltre i 64 anni.

L'incidenza totale relativa all'intera stagione di sorveglianza (42ª settimana del 2002-17ª settimana del 2003) pesata per regione e per età è pari a 95,7 casi per 1 000 assistiti. L'incidenza suddivisa per fascia di età è riportata in Figura e, come atteso, è risultata decisamente maggiore nella fascia di età 0-14 anni.

Dall'analisi dei dati settimanali si può evidenziare che l'incidenza totale dell'influenza è stata molto bassa fino alla 1ª settimana del 2003 con valori inferiori al 2 per 1 000 assistiti. Dalla 2ª settimana del 2003 in poi l'incidenza ha continuato ad aumentare gradualmente fino alla 9ª settimana quando è stato raggiunto il picco epidemico (16 per 1 000 assistiti). Dalla 10ª settimana si è osservato il calo dell'incidenza che è continuato fino alla 15ª settimana del 2003, quando l'attività dei virus influenzali è tornata a livelli di base.

Analizzando i dati per singole fasce di età si nota che l'andamento dell'incidenza nel tempo è stato simile nelle tre le fasce di età (0-14 anni, 15-64 anni, oltre 64 an-

ni) anche se con valori differenti. In tutte e tre le fasce d'età il picco è stato raggiunto nella 9ª settimana del 2003, con un'incidenza di 37,7 casi per 1 000 assistiti nella fascia 0-14 anni, di 12,2 nella fascia 15-64 anni e di 10,3 tra gli individui di età superiore a 64 anni. Nel complesso la stagione influenzale 2002-03 non è stata caratterizzata da un numero di casi maggiore rispetto agli anni precedenti. Anche la caratterizzazione dei virus circolanti non ha identificato il diffondersi di nuove varianti tanto che per la stagione in corso il vaccino contro l'influenza raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per tutto l'emisfero settentrionale del mondo include gli stessi antigeni dello scorso anno. In Italia la vaccinazione è raccomandata per la popolazione a rischio di complicanze da influenza, vale a dire: persone oltre i 64 anni di età, adulti e bambini con patologie croniche, soggetti addetti a servizi pubblici di interesse collettivo primario, persone a contatto stretto con i soggetti a rischio (Circolare n. 5 del 22 luglio 2003 del Ministero della Salute). La copertura vaccinale per gli anziani in Italia ancora non è soddisfacente e i dati regionali disponibili per la stagione 2001-02 variano da un minimo del 46% per la Basilicata e la Sardegna a un massimo del 71% in Friuli-Venezia Giulia.

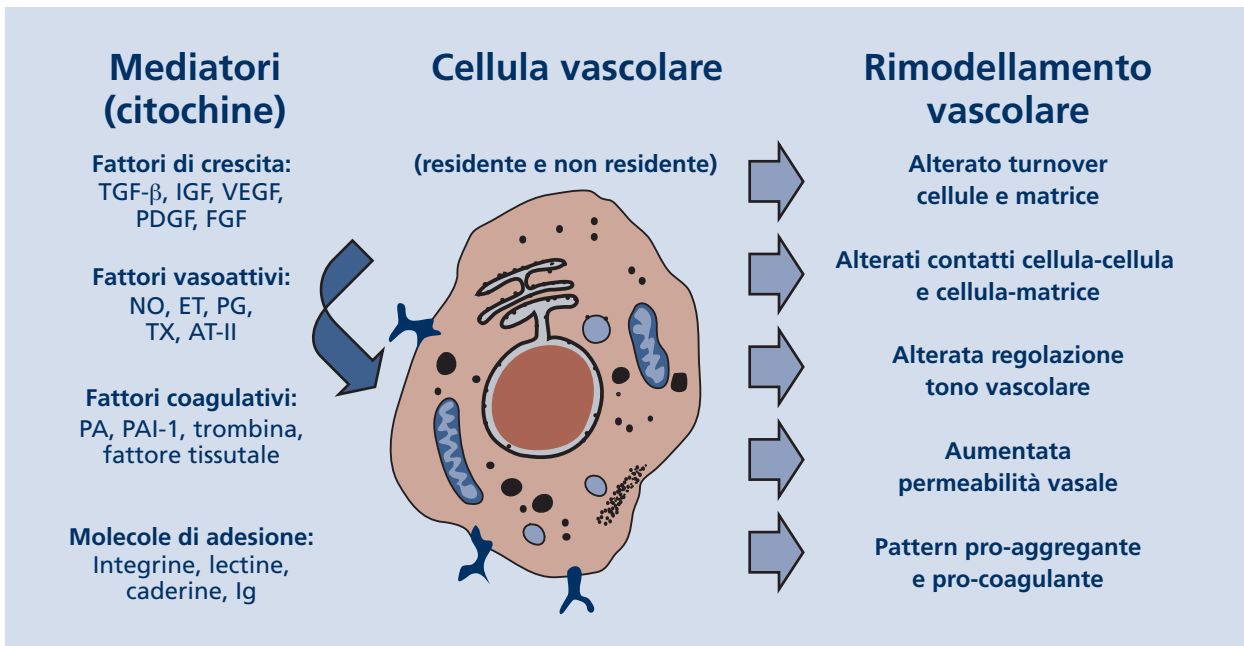
Come ogni anno ci si aspetta che anche per la prossima stagione 2003-04 l'influenza farà parlare di sé. Le vaccinazioni e le sorveglianza sono gli strumenti migliori che abbiamo per tenerla sotto controllo.

Comitato editoriale BEN

Donato Greco, Nancy Binkin, Paolo D'Argenio, Paola De Castro, Carla Faralli, Marina Maggini, Stefania Salmaso

Full English version is available at: www.ben.iss.it
e-Mail: ben@iss.it

continua

**Figura 4** - Mediatori e rimodellamento vascolare

dula la coagulazione e la fibrinolisi e partecipa al rimodellamento vascolare. Un endotelio sano, quindi, tende a determinare vasodilatazione, bassa permeabilità, attività anticoagulante e anti-aggregante, inibizione della proliferazione cellulare e dell'accumulo di matrice. Nell'endotelio aterogeno, al contrario, prevalgono vasocostrizione, elevata permeabilità, pattern pro-coagulante e pro-aggregante e stimolo alla proliferazione cellulare e all'accumulo di matrice (Tabella).

In corso di vasculopatia diabetica sono presenti tutte queste alterazioni, e le alterazioni della funzione di

Tabella - Funzioni dell'endotelio e caratteristiche dell'endotelio normale e aterogeno

Funzioni dell'endotelio

Regolazione pressione e flusso ematici
Barriera verso macromolecole e cellule
Regolazione coagulazione e fibrinolisi
Controllo rimodellamento vascolare

Endotelio normale

Vasodilatazione
Bassa permeabilità
Attività anti-coagulante e pro-fibrinolitica
Inibizione proliferazione e produzione matrice

Endotelio aterogeno

Vasocostrizione
Alta permeabilità
Attività pro-coagulante e anti-fibrinolitica
Stimolo proliferazione e produzione matrice

barriera sono le più precoci ad apparire e si manifestano sia clinicamente, con la proteinuria, lo stravasamento di fluoresceina alla fluorangiografia retinica e l'aumento del passaggio del tracciante nella camera anteriore dell'occhio alla fluorofotometria vitreale, che sperimentalmente, mediante l'incremento della deposizione di macromolecole nella parete vascolare. L'osservazione clinica dell'aumento della permeabilità vascolare ha condotto a studi in modelli animali di diabete sperimentale che hanno consentito di dimostrare che tale alterazione è correlata all'iperglicemia; infatti, in animali resi diabetici o infusi con glucosio si osserva un aumentato stravasamento di albumina marcata, in misura proporzionale ai livelli glicemici e tale alterazione è reversibile con il trattamento insulinico. Inoltre, tale fenomeno è presente soprattutto negli organi bersaglio delle complicanze tardive del diabete.

Queste osservazioni hanno suggerito l'opportunità di studiare le alterazioni dei meccanismi di regolazione della permeabilità endoteliale correlate all'iperglicemia.

In condizioni normali la regolazione della permeabilità vascolare è affidata a diversi fattori, legati alle caratteristiche fisico-chimiche dei soluti e alle proprietà permelettive della parete capillare. L'endotelio con-

“
La comprensione
della patogenesi
può aprire
nuove strade
per la terapia
”

sente il passaggio di soluti attraverso 2 tipi di pori: uno è costituito dalle giunzioni interendoteliali, formate da proteine transmembrana specifiche che promuovono l'adesione tra cellule e sono ancorate a proteine del citoscheletro che regolano il passaggio di soluti di piccole dimensioni, mentre per molecole di dimensioni maggiori e per le cellule i pori sarebbero da identificare nel sistema vescicolare (Figure 5 e 6).

Questo sistema può essere alterato dalle conseguenze del metabolismo del glucosio in eccesso, sia per l'aumento dello stress ossidativo che per l'attivazione della PKC.

Lo stress ossidativo è in grado di interferire con la funzione di barriera dell'endotelio attraverso di-

versi meccanismi. I ROS determinano, sia direttamente che attraverso l'attivazione delle fosfolipasi, aumento di Ca^{++} intracellulare, di fosfatasi, di chinasi e di altri mediatori intracellulari che, a loro volta, intervengono nella regolazione dell'espressione di proteine correlate all'assemblaggio del citoscheletro. Inoltre, i ROS influenzano l'organizzazione del citoscheletro anche attraverso una riduzione dei livelli intracellulari di ATP (Adenosine Tri-Phosphate), con conseguente disassemblaggio dei microfilamenti di actina (Figura 7) (5).

L'attivazione della PKC influenza i meccanismi di regolazione della permeabilità endoteliale a vari li-

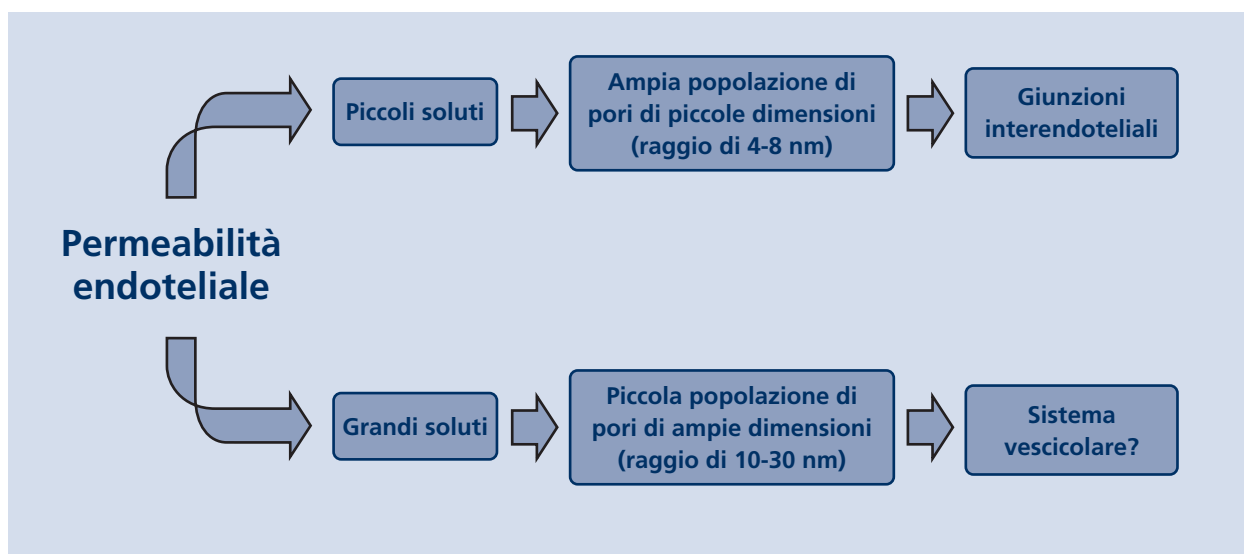


Figura 5 - Meccanismi di regolazione della permeabilità endoteliale

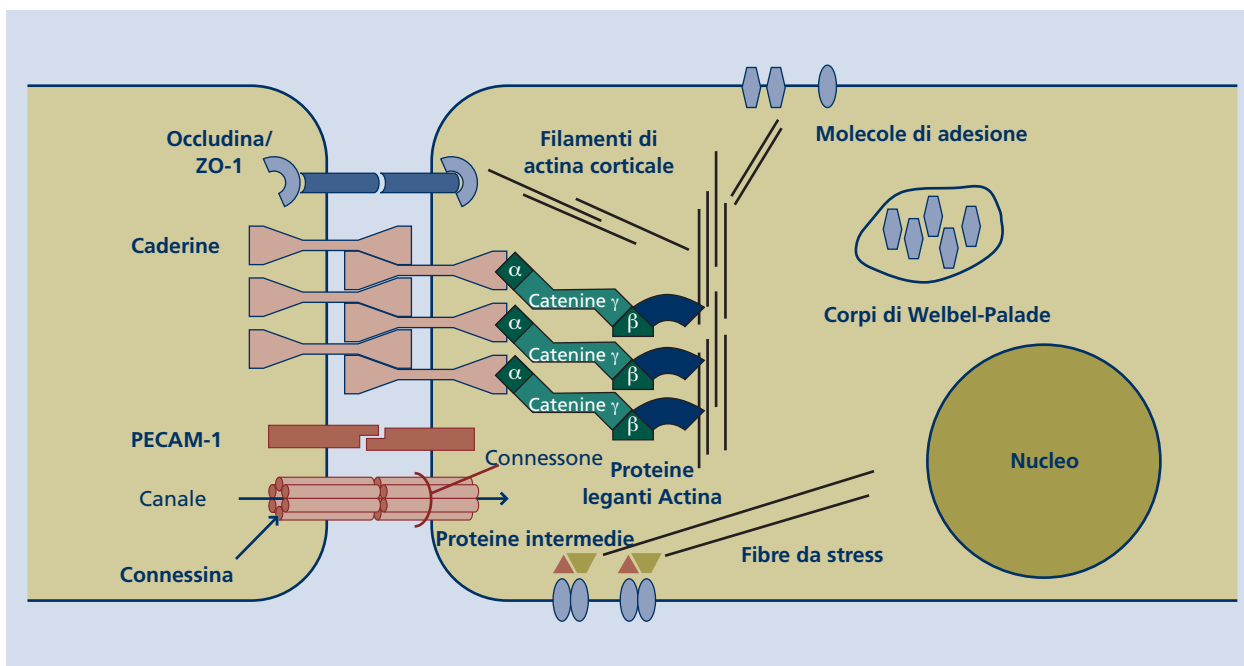


Figura 6 - Struttura delle giunzioni interendoteliali

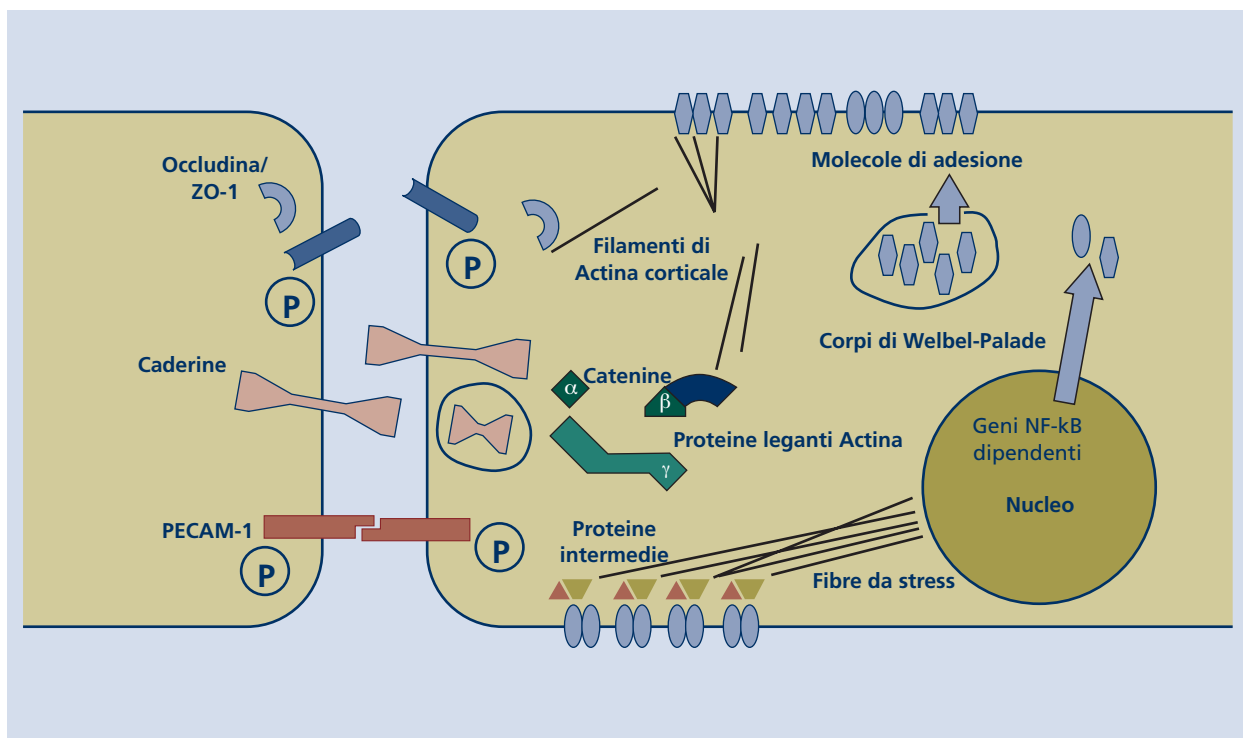


Figura 7 - Alterazioni delle giunzioni interendoteliali in condizioni di stress ossidativo
P: fosforilazione

velli: induce, infatti, l'attivazione di vie di trasduzione del segnale e di fattori di trascrizione che determinano modificazioni di proteine del citoscheletro, di molecole di adesione, di citochine, e dell'ossido nitrico. Questi fattori sono, a loro volta, in grado di alterare la permeabilità dell'endotelio, agendo anche sul ricambio cellulare, sul rimodellamento della membrana basale, sulla regolazione del flusso sanguigno e sull'angiogenesi.

Lo studio della permeabilità endoteliale e dell'influenza dell'iperglicemia su di essa si presenta, quindi, piuttosto complesso, sia per la difficoltà di isolare la funzione dell'endotelio rispetto al vaso intero, sia per le numerose interrelazioni tra le vie metaboliche correlate al metabolismo del glucosio in eccesso.

Studi recenti propongono, quindi, modelli animali di diabete sperimentale e/o geneticamente manipolati oppure sistemi cellulari o tissutali che consentano tale approfondimento.

In un sistema *in vitro* costituito da un monostato di cellule endoteliali retiniche bovine coltivate su membrane semi-permeabili e sottoposte a condizioni sperimentali che riproducono il *milieu* diabetico, si è potuto, ad esempio, osservare che il *milieu* diabetico modifica direttamente la funzione di barriera dell'endotelio isolato (6), e che tale effetto è mediato dallo stress ossidativo (7) contribuendo, così, insieme ad altri meccanismi, alle alterazioni di permeabilità vascolare che si osservano nelle complicanze del diabete. Questi espe-

rimenti hanno anche dimostrato che la durata di esposizione all'iperglicemia potrebbe essere importante nella genesi di alcuni aspetti delle complicanze vascolari del diabete.

In definitiva, gli studi dedicati alla comprensione dei meccanismi patogenetici della vasculopatia diabetica hanno lo scopo importante di aprire nuove strade per la prevenzione e il trattamento di complicanze così invalidanti per il paziente e onerose per il sistema sanitario.

Riferimenti bibliografici

1. Zimmet P, Albert KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-7.
2. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications: *Nature* 2001; 414: 813-20.
3. Koya D, King GL. Protein Kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998; 47: 859-66.
4. Tooke JE. Microvascular function in human diabetes. A physiological perspective. *Diabetes* 1995; 44: 721-6.
5. Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: C719-41.
6. Leto G, Pricci F, Amadio L, et al. Increased retinal endothelial cell monolayer permeability induced by the diabetic milieu: role of advanced non-enzymatic glycation and polyol pathway activation. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 448-58.
7. Pricci F, Leto G, Amadio L, et al. Oxidative stress in diabetes-induced endothelial dysfunction involvement of nitric oxide and protein kinase C. *Free Rad Biol Med* 2003; 35(6): 683-94.

Alternative alla sperimentazione su animali da laboratorio

La nascita di IPAM



Annalaura Stamatì¹, Paola Di Prospero² ed Emanuela Testai¹

¹Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia, ISS

²Laboratorio di Tossicologia Applicata, ISS

Riassunto - Per adeguarsi agli altri Paesi europei, è stata creata recentemente anche in Italia una Piattaforma nazionale per i metodi alternativi alla sperimentazione animale. È denominata IPAM (Italian Platform on Alternative Methods) e comprende figure rappresentative di quattro aree: istituzioni governative, industria, mondo scientifico e organizzazioni animaliste e per il benessere animale. I 14 soci fondatori, tra cui tre ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità, hanno concordato le finalità di IPAM, che, in sintesi, dovrà, promuovere attività scientifiche per lo sviluppo di nuovi metodi, fare pressione per la loro accettazione a livello legislativo e favorire lo scambio di informazioni tra le quattro aree.

Parole chiave: metodi alternativi, sperimentazione animale, piattaforma italiana

Summary (*Alternatives to animal experimentation: IPAM institution*) - In order to follow the European trend, a national Platform on methods alternative to animal experimentation has been recently established also in Italy. Its name is IPAM (Italian Platform on Alternative Methods) and includes four figures representative of: government institutions, industry, scientific community and animal welfare organisations. The 14 promoters, including three researchers of the Italian National Institute of Health, agreed upon the finalities of IPAM, which will substantially have to promote the development of new methods, to press their acceptance at regulatory level and to support information exchanges among the persons belonging to the four fields.

Key words: alternative methods, animal experimentation, Italian platform stammati@iss.it

La pubblicazione della Direttiva europea 86/609, recepita in Italia dal DLvo 116/92, il cui principio guida è la protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o altri fini scientifici, ha spinto la comunità scientifica sia a sviluppare metodi "alternativi" alla sperimentazione animale e promuoverne l'uso quando questi si dimostrino scientificamente affidabili e validati, che a modificare i metodi *in vivo* esistenti per ridurre il numero degli animali utilizzati e/o la loro sofferenza per la produzione di dati a

scopo regolatorio. Le prove per la sicurezza si basano in larga misura sulla sperimentazione su animali da laboratorio. Già da tempo a livello europeo si persegue

l'obiettivo di assicurare lo stesso livello di sicurezza con l'utilizzo di un numero inferiore di animali. Al momento, il risultato di questo impegno nella ricerca ha portato all'approvazione da parte del Comitato Scientifico di ECVAM (European Committee for Validation of Alternative Methods) e alla successiva adozione nella legislazione europea (allegato V della Direttiva 67/548/EC in materia di sostanze e preparati pericolosi) di quattro metodi *in vitro*: tre per lo studio del potenziale di corrosione cutanea e uno per la fototossicità. Questi quattro metodi

“
La normativa,
italiana ed europea,
tutela gli animali
utilizzati per fini
sperimentali
”

stanno per essere approvati come Linee Guida (LG) OCSE, acquisendo così anche una validità extraeuropea. Altri nuovi metodi (test per la sensibilizzazione

cutanea, per l'assorbimento cutaneo, tre saggi per l'embriotossicità, e un saggio di corrosione cutanea in aggiunta a quello già esistente) sono stati approvati da ECVAM, dopo opportuni test di validazione; tuttavia non sono ancora stati inseriti nell'allegato V della Direttiva europea e la loro adozione come LG OCSE è ancora lontana.

L'armonizzazione delle richieste regolatorie per la registrazione di nuove sostanze chimiche che si attua anche attraverso il rispetto delle LG OCSE è un principio fondamentale perché venga pienamente attuato il "mutuo riconoscimento dei dati" tra gli Stati membri, evitando così inutili ripetizioni di test di tipo tossicologico, attrimenti necessarie per ottemperare a obblighi di legge diversi. C'è quindi ancora molto da lavorare, sia per lo sviluppo di nuovi metodi alternativi, sia per la validazione e l'adozione nelle LG nazionali e internazionali di metodi già in uso, tenendo conto del fatto che in alcuni settori non ci sono ancora proposte avanzate per i saggi per la tossicocinetica, la tossicità sistemica, la tossicità riproduttiva, la tossicità acuta e la cancerogenesi, solo per citare il settore della tossicologia. Inoltre, sia la nuova strategia dell'Unione Europea (UE) sulla valutazione di rischio di sostanze chimiche esistenti espressa nel Libro Bianco, che la VII modifica alla Direttiva 76/768/EC sui cosmetici (che proibisce la commercializzazione di prodotti saggiati sugli animali) richiedono lo sviluppo di nuovi metodi *in vitro*, per evitare l'uso di uno spropositato numero di animali nel primo caso, o la paralisi del settore cosmetico nel secondo.

“
**ECOPA, organizzazione
 a livello europeo,
 si occupa di metodi
 alternativi
 alla sperimentazione
 animale**
 ”

In questo contesto è stata costituita in Europa ECO-PA (European Consensus Platform on Alternatives), un'organizzazione internazionale senza fini di lucro, il cui statuto è stato approvato dai rappresentanti di 10 Paesi europei, tra cui l'Italia. L'attività di ECOPA prevede il coordinamento di Piattaforme Nazionali (PN), e appare come un interlocutore di particolare rilievo per la Commissione Europea, che intende essere ancora molto attiva, come già in passato, sul tema dei metodi alternativi alla sperimentazione animale in accordo al modello delle 3R (dall'inglese: Replace, Reduce, Refine), secondo quanto è emerso in occasione della Conferenza organizzata dalla stessa Commissione nel luglio 2002 intitolata "Conference on the state of the art of research into alternatives to animal experimentation and testing".

Le PN devono essere caratterizzate dalla presenza paritaria di rappresentanti delle quattro aree interessate, sia pure per motivi diversi, allo studio e alla introduzione di metodi alternativi all'uso degli animali: enti governativi, industria, mondo scientifico (università, enti di ricerca, associazioni scientifiche) e organizzazioni animaliste e per il benessere animale. Le persone iscritte alle PN e appartenenti alle quattro aree potranno discuterne le relative problematiche esponendo il proprio punto di vista: la pluralità del confronto dovrebbe convogliare le forze verso un'unica direzione, contribuendo positivamente allo sviluppo e all'implementazione dei nuovi metodi. Inoltre, la partecipazione delle organizzazioni animaliste insieme al mondo accademico do-



Tabella - Metodi alternativi validati e loro inserimento nelle linee guida internazionali

Metodi alternativi validati	Allegato V (prodotti chimici, componenti cosmetici, pesticidi)	Linee guida OCSE*
Saggio di corrosione (saggio TER, modelli di pelle umana ricostituita: Episkin, Epiderm, Corrositex)	B 40 Corrosione cutanea (saggio TER, modelli di pelle umana ricostituita: Episkin, Epiderm, Corrositex)	<i>In vitro</i> Skin Corrosion test (<i>draft new proposal for a guideline</i>)
Saggio di fototossicità: <i>in vitro</i> 3T3 NRU-saggio di fototossicità	B 41 Fototossicità: <i>in vitro</i> 3T3 NRU-saggio di fototossicità	<i>In vitro</i> phototoxicity test (<i>draft new proposal for a guideline</i>)
Saggio di sensibilizzazione cutanea: Local Lymph Node Assay (LLNA)	-	TG 406 Skin Sensitisation TG 429 (<i>draft new guideline</i>)
Tossicità orale acuta: metodo a dose fissa	B1 bis Tossicità orale acuta: metodo a dose fissa	TG 420 Acute toxicity (oral) fixed dose method (<i>draft</i> 2000, in revisione)
Tossicità orale acuta: metodo della classe tossica	B1 tris Tossicità orale acuta: metodo della classe di tossicità acuta	TG 423 Acute toxicity (oral) acute toxic class method (<i>draft</i> 2000, in revisione)
Tossicità orale acuta: Procedura <i>up and down</i>	-	TG 425 Acute oral toxicity: up-and-down procedure (<i>draft</i> 2000 in revisione)
Saggi di embriotossicità: <i>whole rat embryo, micromass, embryonic stem cells</i>	-	-

(*) A livello OCSE sono in revisione anche le linee guida n. 404 (*Acute dermal irritation/corrosion*) e n. 405 (*Acute eye irritation/corrosion*), con ulteriore elaborazione di un documento tecnico (*Guidance Document*), che suggerisce una strategia a tappe volta a ridurre il numero di animali utilizzati e la loro sofferenza

rebbe favorire la diffusione di corrette informazioni nei confronti dell'opinione pubblica, che giustamente tanta sensibilità mostra verso questo problema; d'altro canto la presenza dei rappresentanti della parte governativa dovrebbe far sì che si evitino scollamenti tra diversi provvedimenti legislativi a cui spesso il mondo industriale si trova a far fronte e accelerare eventuali processi di approvazione di nuove norme. Alcuni fatti di cronaca recentemente riportati dalla stampa su manifestazioni di varia natura contro strutture coinvolte nella sperimentazione animale, così come l'emanazione di alcune leggi regionali sull'argomento, sono solo esempi che stanno a indicare quanto la problematica sia più che mai attuale e vada affrontata in modo coordinato.

Un lungo processo di organizzazione necessario a coagulare l'interesse di rappresentanti delle quattro aree previste, è stato svolto da Annalaura Stamatì, indicata da ECOPA come referente per l'Italia, sulla base della esperienza derivata dall'impegno pluriennale nel settore dei metodi *in vitro*. A

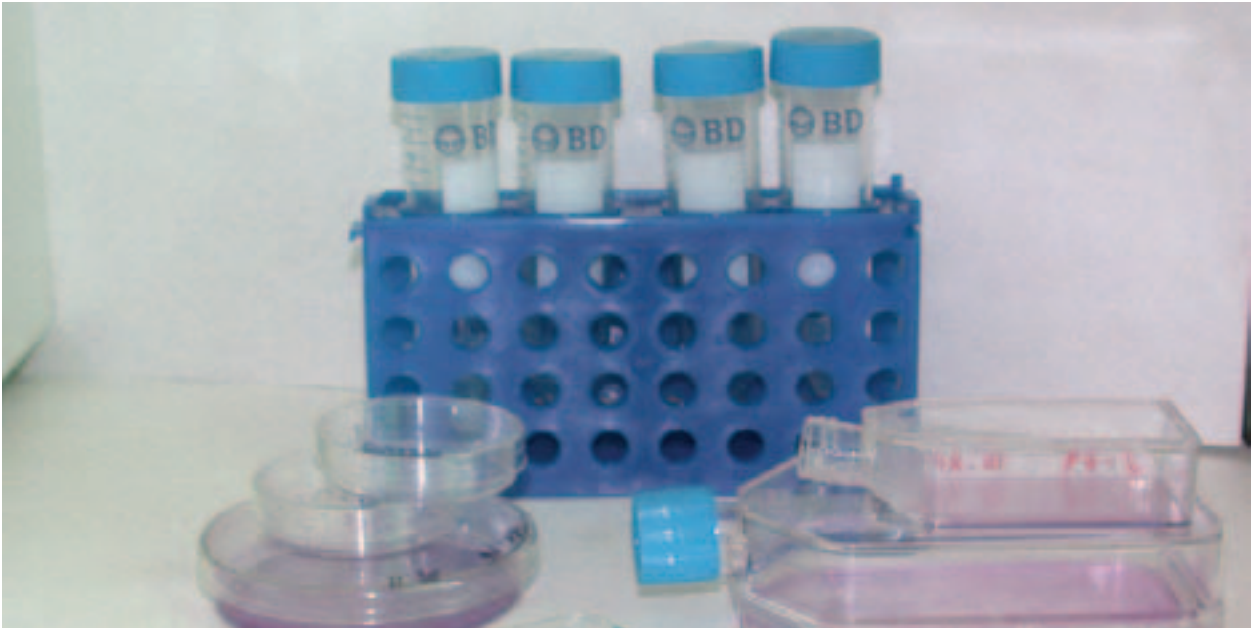
compimento di questa attività, l'8 maggio 2003 è stata costituita anche in Italia la PN per i metodi alternativi alla sperimentazione animale: si chiama IPAM (Italian Platform on Alternative Methods) e va ad aggiungersi alle altre 9 PN già costituite in Austria, Belgio, Finlandia, Germania, Inghilterra, Olanda, Repubblica Ceca, Spagna e Svizzera. Anche Danimarca, Norvegia, Polonia e Svezia hanno espresso il loro interesse all'istituzione di una analoga struttura nei loro Paesi.

I 14 soci fondatori di IPAM, tra cui gli autori del presente contributo, hanno concordato uno statuto in cui

sono chiaramente riportate le finalità di IPAM:

- favorire lo scambio di informazioni scientifiche, di competenze ed esperienze tra mondo scientifico, industria, organizzazioni animaliste e per il benessere animale, istituzioni governative;
- promuovere attività specifiche di cooperazione sui metodi alternativi, in connessione con analoghe organizzazioni nazionali, sovranazionali e comunitarie;

“
L'Italian Platform on Alternative Methods (IPAM) è composto da quattordici soci fondatori
”



- dare impulso all'ulteriore sviluppo e perfezionamento dei metodi alternativi alla sperimentazione animale in Italia;
- adoperarsi per una presa di coscienza da parte dell'opinione pubblica, del governo e degli stabilimenti utilizzatori, affinché, nella pratica della sperimentazione, vengano più facilmente accettati i metodi alternativi disponibili;
- promuovere attività affinché i metodi opportunamente validati vengano accettati nella legislazione nazionale e sovranazionale;
- pubblicare documenti, raccogliere e diffondere informazioni relativamente ai metodi alternativi alla sperimentazione animale.

L'iniziativa di creare anche in Italia una piattaforma di questo tipo è stata approvata dal Ministro della Salute, che ha offerto il Ministero come sede della giornata di presentazione di IPAM che si svolgerà il 19 novembre 2003, nell'ambito delle manifestazioni che saranno organizzate in concomitanza del semestre di presidenza italiana dell'UE. In quella occasione saranno anche organizzate le elezioni del Comitato Direttivo, costituito da 4-8 membri appartenenti in uguale numero alle quattro aeree, che rappresenterà ufficialmente IPAM nelle attività di ECOPA.

Finora ECOPA ha organizzato tre workshop a Bruxelles, in attesa della costituzione ufficiale di IPAM: nel primo (ottobre 2000) è stata discussa l'implementazione di ECOPA a livello europeo, sono stati definiti gli obiettivi e i compiti e proposta una struttura preliminare; il secondo (ottobre 2001) è stato focalizzato sulla previsione contenuta nel Libro Bianco della Commissione di saggiare un gran numero di sostanze chimiche

e ciò che ne deriva in termini di sperimentazione animale e uso di metodi alternativi; il terzo (novembre 2002), organizzato in collaborazione con l'OCSE, ha affrontato il problema di come accelerare il processo di introduzione di metodi alternativi validati nelle linee guida nazionali, europee e sovranazionali.

ECOPA agisce anche attraverso l'istituzione di gruppi di lavoro, che affrontano di volta in volta le necessità del momento. Finora hanno operato tre gruppi di lavoro: 1) VI Programma Quadro e possibilità di ottenere fondi per lo sviluppo di metodi alternativi; 2) strategia del Libro Bianco sulle sostanze chimiche; 3) formazione di esperti e informazione sui metodi alternativi. Recentemente se ne è aggiunto un quarto sui problemi etici. I gruppi di lavoro sono infatti delle strutture temporanee, che si attivano o si chiudono, secondo le necessità del momento.

Da adesso in poi il compito di IPAM sarà quello di partecipare a pieno titolo alle attività di ECOPA con l'obiettivo di contribuire attivamente al conseguimento di un consenso ampio ed equilibrato fra i vari settori interessati, tenendo in adeguata considerazione sia i principi etici del benessere animale che una legittima necessità di salvaguardia della salute dei cittadini e dell'ambiente. In questo ambito l'Istituto Superiore di Sanità, attraverso suoi rappresentanti, potrà dare un contributo importante, in considerazione del suo impegno sia nell'ambito della ricerca tossicologica che per le numerose attività di tipo regolatorio a cui è chiamato a rispondere da precise richieste legislative, soprattutto nel settore delle sostanze chimiche per la salvaguardia della salute dell'uomo e dell'ambiente.

“
**L'ISS si propone
 di dare un valido
 contributo
 alla questione
 della sperimentazione
 animale**
 ”

Il laboratorio della bellezza

Seminario di aggiornamento in cosmetologia per i giornalisti

Roma, 3-4 ottobre 2003

Ivana Purificato

Ufficio Stampa, ISS

Riassunto - I cosmetici sono stati protagonisti de "Il laboratorio della bellezza", seminario rivolto ai giornalisti scientifici, organizzato dall'Ufficio stampa dell'Istituto Superiore di Sanità e dal Direttore del Dipartimento Ambiente e connessa prevenzione primaria Luciana Gramiccioni con Agnese Ferrara, giornalista esperta di cosmesi. Due giorni di relazioni tecniche e dimostrazioni pratiche per offrire al comunicatore informazioni scientifiche sul tema cosmetici sempre più legato, dal punto di vista della sicurezza e della qualità d'uso, alla salute umana. Obiettivo del seminario creare un anello di congiunzione tra due mondi diversi, scienza e mass-media, a favore di una divulgazione chiara e comprensibile al cittadino su quotidiani e riviste che, oggi sempre più, aprono le loro redazioni a supplementi dedicati alla salute e al benessere.

Parole chiave: cosmetici, comunicazione scientifica

Summary (*The "Beauty Laboratory". Workshop in cosmetology addressed to reporters*) - Cosmetics were the main characters of "The beauty laboratory", a workshop addressed to scientific reporters and organized by the Press Office of the Istituto Superiore di Sanità, in collaboration with the Director of the Department Environment and Primary Prevention. The technical papers and practical demonstrations presented during this meeting were intended to offer communicators scientific information on cosmetics which are more and more associated with human health both as regards their safety and quality of use. The aim of the workshop was to create a link between two different worlds, science and mass-media, to promote a correct and easy diffusion of scientific information to the general public through newspapers and magazines and their special supplements devoted to health issues.

Key words: cosmetics, scientific communication

ivana.purificato@iss.it

Shampoo, creme, make up e profumi sono stati i protagonisti assoluti de "Il laboratorio della bellezza", il seminario di aggiornamento per giornalisti specializzati in cosmetologia, svoltosi il 3 e il 4 ottobre presso l'Aula Pochiari dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). L'evento, organizzato dall'Ufficio stampa dell'ISS e da Luciana Gramiccioni, Direttore del Dipartimento Ambiente e connessa prevenzione primaria dello stesso ISS, è stato possibile grazie alla collaborazione di Agnese Ferrara, giornalista scientifico esperta del settore cosmesi e dell'Associazione Italiana delle Industrie Cosmetiche, Unipro.

Spogliato delle vesti pubblicitarie e uscito dai casetti dei laboratori scientifici, il cosmetico è apparso ai giornalisti nelle sue formulazioni chimiche, nelle sue implicazioni psicologiche e di marketing, nelle sue funzioni e nelle sue proprietà con lo scopo di offrire al comunicatore uno strumento tecnico sul tema della bellezza-salute, capace di congiungere il mondo della ricerca e degli addetti ai lavori con quello degli operatori dell'informazione, a beneficio del cittadino. Uno

strumento, cioè, che possa essere, al tempo stesso, fonte e ponte di comunicazione tra scienza e mass-media.

Tante le tematiche affrontate in una due giorni di relazioni scientifiche e dimostrazioni pratiche: dall'evoluzione delle formulazioni cosmetiche, attraverso il progresso delle conoscenze scientifiche e tecnologiche, alla descrizione delle prove di efficacia e sicurezza dermatologica; dalla cosmeticosorveglianza alle normative nazionali e internazionali che regolamentano il settore; dall'analisi economica del mercato a quella delle strategie pubblicitarie, fino allo studio di come i cosmetici appaiono sulle pagine delle riviste di salute in generale e su quelle dei periodici femminili in particolare.

Nel corso del seminario è stata, inoltre, presentata l'attività di controllo svolta dai laboratori dell'Istituto sui prodotti cosmetici, grazie alla quale vengono evidenziate ogni anno almeno cinque nuove molecole pericolose, solitamente in prodotti importati attraverso il commercio parallelo dai Paesi extra-comunitari. Si tratta, in genere, di vere e proprie sostanze ad azione farmacologica, usate in medicina per curare varie patolo-



gie, per lo più prodotte da laboratori stranieri e usate illegalmente nei prodotti cosmetici con l'intento di migliorare l'efficacia: corticosteroidi negli shampoo antiforfora, antistaminici nelle creme doposole, mercurio nelle saponette, idrochinone dall'alto potere cancerogeno nei prodotti sbiancanti per la pelle.

I principi attivi di questi prodotti vengono acquistati, con semplici modalità e a prezzi competitivi, su Internet, per essere poi rivenduti a laboratori extracomunitari, per lo più dell'Estremo Oriente. Qui avviene il confezionamento dei prodotti, gli stessi che saranno poi venduti nei Paesi dell'Unione Europea, così come accaduto nel caso degli shampoo antiforfora che dalla lontana Cina sono arrivati in Spagna e da qui distribuiti in Europa.

Come si può tutelare il consumatore? Evitando di acquistare prodotti di bellezza online o sulle bancarelle dei mercatini rionali dove vengono offerti in abbondanza cosmetici provenienti da Paesi extra-comunitari e controllando, ove possibile, sull'etichetta i contenuti del prodotto. Inoltre, a tutela dei cittadini, dall'aprile 2004 sulla base del recepimento delle direttive europee relative alla produzione e vendita dei cosmetici, le aziende saranno obbligate a indicare la data di scadenza e la validità post-apertura per quei prodotti con scadenza superiore ai 30 mesi. Tra gli altri provvedimenti di attuazione della direttiva europea anche il divieto di sperimentazione dei cosmetici sugli animali, la preparazione di linee guida per l'etichettatura, il divieto per l'impiego di sostanze radioattive e di alcune essenze odorose nei prodotti in vendita, la valutazione della tossicità delle tinture per capelli.

Comunicare come la ricerca nel settore dei cosmetici stia diventando sempre più rigorosa, pur non nascendo spesso da rigorosi protocolli, non è affatto scontato. Non a caso all'interno del seminario si è parlato

anche di un "percorso scientifico della bellezza" indirizzato al raggiungimento del benessere psico-fisico della persona. Sono state presentate oltretutto ricerche cosmetologiche non finalizzate all'innovazione terapeutica i cui esiti, però, hanno a che fare comunque con la salute umana dal punto di vista della sicurezza e della qualità d'uso. E sono proprio questi, alcuni degli input che arrivano sui tavoli delle redazioni e che richiedono ai giornalisti un'attenta valutazione per poter essere trasformati in messaggi chiari e comprensibili ai più. È evidente, d'altra parte, la crescita sui giornali degli spazi dedicati agli argomenti scientifici: si ampliano le pagine sui quotidiani e si moltiplicano riviste e supplementi dedicati alla salute e al benessere.

Oggi il settore cosmetico rappresenta uno dei più importanti mercati dei beni di largo consumo. Rappresenta infatti, secondo i dati elaborati dal centro studi dell'Unipro, il secondo mercato della chimica, dopo la chimica di base, e l'Italia è il terzo mercato europeo, come dimensioni, dopo la Germania e la Francia, con un consumo di circa 8 miliardi di euro nel 2002, un incremento di circa il 40% negli ultimi dieci anni e tassi di crescita annua superiori al 5% fino al 2001. Un trend confermato, secondo le previsioni, anche per il 2003.

Statistiche di mercato, ancora riferite all'anno 2002, hanno rivelato che sono ancora le donne a occupare la fetta più grande del mercato dei cosmetici (il 70%), ma hanno anche evidenziato come che gli uomini stiano diventando sempre più vanitosi e attenti alla propria immagine. È stata registrata, infatti, una crescita del 2,5% dell'acquisto dei cosmetici da parte degli uomini "over 60". Tuttavia lo *status* di nuovi consumatori di prodotti igienici, con incrementi dell'8,3%, spetta oggi ai bambini: il 60% in terza elementare possiede un profumo e, all'età di dieci anni, un terzo di loro è in grado di scegliere il prodotto autonomamente.

Spiegare tutto questo, ovvero come la ricerca cambia il quotidiano non è un'operazione né semplice né scontata, né il suo passaggio dalle riviste scientifiche alla cosiddetta "stampa laica" avviene in modo indolore. Anzi, comporta molte responsabilità di fedeltà al messaggio nella sua traduzione. Le incertezze e i dubbi della scienza tendono, infatti, nelle riviste e nei quotidiani a trasformarsi in risposte, in affermazioni definitive, soprattutto nella titolazione degli articoli e nei brevi occhiali che li accompagnano. Scienza e mass-media, dunque, rappresentano un binomio curioso che incontra due bisogni comunicativi di natura spesso profondamente diversa. Per questo, l'ISS ha voluto offrire, con questa iniziativa, un servizio a doppio binario: l'uno finalizzato a far conoscere ai ricercatori più da vicino *know how* e bisogni del giornalista scientifico, l'altro volto ad aggiungere nuovi strumenti alla cassetta degli attrezzi della comunicazione scientifico-istituzionale.

Visto... si stampi

A cura di Paola De Castro

Servizio per le Attività Editoriali, ISS

In questa rubrica vengono annunciate tutte le pubblicazioni edite direttamente da questo Istituto tramite il Servizio per le Attività Editoriali. Tali pubblicazioni sono accessibili online in full-text prima ancora della loro disponibilità su supporto cartaceo. Per maggiori informazioni su ciascuna serie si rimanda alla consultazione del sito (www.iss.it/pubblicazioni); per richieste specifiche, scrivere a: pubblicazioni@iss.it

Annali

Annali dell'Istituto Superiore di Sanità

Volume 39, n. 2, 2003

Sezione I

Le complicanze macrovascolari nel diabete di tipo 2 -

A cura di R. Raschetti e M. Maggini

Gli score di rischio cardiovascolare e la loro applicazione nello studio DAI - G. Grassi e L. Monge

Standardizzazione dell'emoglobina glicata nell'ambito dello studio DAI - A. Mosca, R. Paleari, per il Gruppo di studio DAI

Iperomocisteinemia e rischio cardiovascolare nel diabete mellito - G. T. Russo e D. Cucinotta

Complicanze macroangiopatiche nei pazienti diabetici di tipo 2 afferenti ai servizi di diabetologia italiani - M. Maggini, S. Spila Alegiani, R. Raschetti et al.

Sezione II

Ricerche e metodologie

Dystroglycan and muscular dystrophies related to the dystrophin-glycoprotein complex - F. Sciandra, M. Bozzi, M. Bianchi, et al.

Collaborative study for the calibration of a new Italian HCV RNA reference preparation against the international standard - G. Gentili, K. Cristiano, G. Pisani et al.

Nerve growth factor e brain derived neurotrophic factor: un possibile ruolo eziopatogenico nell'ipoacusia neurosensoriale. Dati preliminari - F. Salvinelli, A. Antonelli, B. Stampachiacchiere et al.

Prediction of atrial fibrillation from surface ECG: review of methods and algorithms - S. Poli, V. Barbaro, P. Bartolini et al.

Principle of responsibility in medical imaging - A. Suhova, V. Chubuchny and E. Picano

Multilevel analysis in health services research: a tutorial - D. Hoffoss, M. Veenstra and U. Krogstad

Ion chromatography applications in the determination of HF, HCl, NOx, SOx on stationary emissions - C. Giurati, M.C. Cristofori, A. Gorni et al.

Environmental inequities and low birth weight - C. Ricciardi and C. Guastadisegni

Il sostegno alla ripresa della vita sessuale delle donne che partoriscono, un argomento orfano di interesse - S. Donati e M. E. Grandolfo

I punti nascita universitari italiani promuovono l'avvio dell'allattamento al seno? - S. Donati, S. Andreozzi e M. E. Grandolfo

HIV e infezioni correlate negli Istituti Penitenziari Italiani: note di epidemiologia e di organizzazione sanitaria - S. Babudieri, G. Starnini, B. Brunetti et al.

L'approccio psicosociale nella programmazione e nell'implementazione dei trial vaccinali per l'infezione da HIV - F. Starace, F. Embrione, M.L. Fusco et al.

Aspetti metodologici e normativi dei trial clinici per i sintomi comportamentali e psicologici in corso di demenza - G. Diana

Suicidio e tentato suicidio nell'anoressia nervosa e nella bulimia nervosa - M. Pompili, I. Mancinelli, P. Girardi, et al.

Note di commento alla traduzione italiana delle linee guida del 2002 del Consiglio delle Organizzazioni Internazionali delle Scienze Mediche (CIOMS) - G. Tortone e F. Lolas Stepke

Procedure di consenso informato nella ricerca epidemiologica - F. Rosmini e G. Scuderi

Rapporti

Rapporti ISTISAN 03/11

Effetti sulla salute dell'inquinamento atmosferico nelle aree urbane. Risultati di un progetto congiunto Istituto Superiore di Sanità - Ministero dell'Ambiente.

A cura di R. Crebelli e A. Carere
2003, iv, 97 p.

Un progetto di ricerca congiunto Istituto Superiore di Sanità - Ministero dell'Ambiente sugli effetti sulla salute dell'inquinamento atmosferico nelle aree urbane ha permesso di condurre indagini sugli effetti cardiovascolari e respiratori acuti, sul rischio di effetti a lungo termine e sulla prevalenza di fenomeni allergici in popolazioni modello esposte a inquinanti atmosferici. Il monitoraggio di soggetti suscettibili (con broncopneumopatia cronica ostruttiva, asma, infarto del miocardio) ha mostrato variazioni nella funzionalità respiratoria e cardiaca as-

sociate all'inquinamento da polveri fini. Uno studio di mortalità su una coorte di benzinai e l'analisi di biomarcatori di danni genetici nei vigili urbani, addetti al controllo del traffico veicolare a Roma, non hanno mostrato effetti avversi associati alla esposizione a inquinanti. Infine, una elevata incidenza di sensibilizzazione allergica è stata osservata nei vigili urbani con presente o pregressa esposizione a inquinanti atmosferici.

crebelli@iss.it

Rapporti ISTISAN 03/12

"La salute a Firenze": studio di fattibilità di una Health Examination Survey in Italia.

S. Conti, G. Farchi, M. Masocco, G. Minelli, V. Toccaceli, M. Vichi, S. Arniani, S. Bartolacci, Alice Berti, C. Bruschini, E. Buiatti, D. Balzi, P. Naldoni, L. Gargiulo, E. Gianicolo, L. Quattrociochi, L.L. Sabbadini
2003, 45 p.

Viene descritta l'impostazione e la conduzione sul campo dello studio "La salute a Firenze", che scaturisce da un Progetto di ricerca finalizzata del Ministero della Salute promosso dall'Istituto Superiore di Sanità, a cui hanno collaborato: l'Istituto Nazionale di Statistica, l'Agenzia Regionale per la Sanità (ARS) della Toscana, l'Azienda Sanitaria Locale (ASL) 10 di Firenze e la Federazione dei Medici di Medicina Generale. Lo studio ha 3 obiettivi: 1) fattibilità di una rilevazione in ambito del Servizio Sanitario Nazionale dello stato di salute della popolazione, attraverso la somministrazione di un articolato questionario e l'effettuazione di esami per rilevare vari parametri biologici - antropometrici, biochimici, pressori, elettrocardiogramma (ECG), Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC) e altro; 2) ricaduta informativa sulla comunità fiorentina; 3) confronto tra un'indagine HES (Health Examination Survey) e una HIS (Health Interview Survey). In Italia quest'ultima è l'indagine ISTAT "Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari" 1999-2000

susanna@iss.it

Rapporti ISTISAN 03/13

Workshop. La reologia del sangue: una scienza multidisciplinare. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 8 novembre 2002.

Atti a cura di P. Caprari e M.C. Martorana
2003, 99 p.

La reologia del sangue o emoreologia ha avuto, in questi ultimi anni, un crescente sviluppo in diverse aree biomediche. Il Workshop organizzato dall'Istituto Superiore di Sa-

nità in collaborazione con la Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia e con il patrocinio della Società Italiana di Reologia, rappresenta un importante momento di confronto e di scambio di idee ed esperienze tra diverse realtà professionali che lavorano in questo campo. L'emoreologia fornisce strumenti utili di diagnosi e monitoraggio clinico di varie patologie quali le sindromi da iperviscosità, le policitemie, l'anemia falciforme, le sindromi uremiche, le neoplasie maligne e studia la fluidodinamica degli organi artificiali. Varie tecniche reologiche vengono impiegate in medicina trasfusionale per chiarire i meccanismi dell'invecchiamento eritrocitario delle emazie conservate per trasfusione e per valutare la modulazione farmacologica della deformabilità eritrocitaria.

caprari@iss.it

Rapporti ISTISAN 03/14

Indagine sull'attività di Procreazione Medicalmente Assistita in Italia.

A. Spinelli, G. Scaravelli, V. Vigiliano, S. Diemoz, e Gruppo di lavoro del Ministero della Salute

"Studio delle procedure di congelamento degli ovociti nella pratica della fecondazione assistita", Gruppo di lavoro dell'Istituto Superiore di Sanità "Procreazione Medicalmente Assistita"
2003, 35 p.

Nel 2001 il Ministro della Salute richiese ad un gruppo di lavoro di esperti e di epidemiologi dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) di effettuare un'indagine sui centri italiani di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), in particolare sull'attività di crioconservazione. Furono contattati i 384 centri presenti nella lista del Ministero della Salute e dell'ISS e 382 (99,5%) risposero al questionario: 54 (14%) avevano momentaneamente sospeso l'attività o erano chiusi; 130 dichiararono di eseguire solo tecniche di PMA di I livello (inseminazione artificiale con seme omologo fresco) e 198 tecniche di II e III livello (FIVET: Fertilization In Vitro Embryo Transfer; ICSI: Intracytoplasmic Sperm Injection; GIFT: Gamete Intrafallopian Transfer). Di quest'ultimi, 195 centri (98,4%) effettuavano la FIVET, 162 (81,8%) la ICSI e 63 (31,8%) la GIFT. 124 (62,6%) erano centri privati; 62 (31,3%) erano pubblici e 12 (6,1%) privati convenzionati. In totale risultavano 1,4 centri per 100.000 donne 15-49 anni, 29.600 prelievi ovocitari l'anno e un valore medio di gravidanze ecograficamente accertate pari a 23,8%.

giulia.scaravelli@iss.it

Errata corrige. Nell'articolo: "Uranio impoverito e linfomi di Hodgkin nei militari italiani in Bosnia e Kosovo: una possibile associazione?" di M. Grandolfo *et al.* pubblicato sul *Notiziario* di luglio/agosto, Vol 16, 2003, deve essere variato un dato ed eliminata una parte di testo nel paragrafo: "Stima del livello di esposizione", così come di seguito evidenziato: "Per fornire alle valutazioni precedenti un'utile modalità di confronto, vale la pena ricordare che la vigente normativa di radioprotezione (DLvo 230/95 e DLvo 241/2000) limita a 1 mSv/anno la dose efficace per la popolazione, mentre per i lavoratori il limite di dose efficace è di 20 mSv/anno". Il testo eliminato si riferisce all'ultima parte della frase stessa: "in cinque anni con un valore massimo di 50 mSv da non superare mai in un singolo anno".

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299
00161 Roma

tel. +39 0649901

Il **Notiziario**
è a disposizione
per accogliere commenti
e suggerimenti
dei suoi lettori

Redazione del **Notiziario**

e-Mail: notiziario@iss.it
tel. +39 0649902944-2946
fax +39 0649902253

<http://www.iss.it/notiziario>

