

Perché l'organo non basta

1

1. SCENARIO CLINICO INIZIALE

La clinica dei sistemi prende avvio da una tipologia di paziente sempre più frequente nella pratica quotidiana. Non si tratta di casi rari o eccezionali, ma della normalità ambulatoriale ed ospedaliera della medicina contemporanea. Pazienti con più diagnosi, spesso correttamente formulate, e trattamenti coerenti con le raccomandazioni vigenti, che tuttavia continuano a presentare una sofferenza clinica significativa.¹⁻⁵

Un uomo di 68 anni si presenta alla visita di controllo. È affetto da ipertensione arteriosa da lungo tempo, diabete mellito tipo 2, dislipidemia e cardiopatia ischemica trattata con rivascularizzazione percutanea alcuni anni prima. La terapia farmacologica è completa e razionalmente impostata. I valori pressori risultano globalmente controllati, l'emoglobina glicata è stabile, il colesterolo LDL rientra nei target raccomandati.^{2, 5, 6}

Nonostante ciò, il paziente riferisce un progressivo peggioramento della qualità di vita. Descrive astenia persistente, ridotta tolleranza allo sforzo, sonno frammentato e non ristoratore, difficoltà di concentrazione, dolori muscolari diffusi ed una sensazione di affanno intermittente, non sempre proporzionata all'attività fisica. Negli ultimi mesi segnala un aumento ponderale non spiegato da variazioni significative dello stile di vita.^{7, 8}

L'iter diagnostico tradizionale non evidenzia anomalie rilevanti. La funzione sistolica ventricolare sinistra è conservata. Gli esami ematochimici di routine non mostrano alterazioni significative. La valutazione respiratoria esclude una patologia ostruttiva o restrittiva clinicamente rilevante. Non vi sono segni di instabilità ischemica.

Il quadro che emerge è quello di una discrepanza crescente tra parametri oggettivi sotto con-

trollo ed una condizione soggettiva di malattia che persiste. Il paziente non recupera un'adeguata capacità funzionale. La risposta alle terapie appare parziale ed instabile nel tempo.^{7, 8}

In questo scenario, l'approccio per apparati mostra un limite strutturale. Ogni specialista conferma la correttezza del proprio ambito di intervento. Il cardiologo ottimizza ulteriormente la terapia cardiovascolare. Il diabetologo interviene sui target metabolici. Il pneumologo esclude patologie respiratorie di rilievo.

Il risultato clinico, tuttavia, non cambia in modo sostanziale. La somma di interventi appropriati non produce un miglioramento globale. Il paziente resta in una condizione di fragilità funzionale, difficilmente classificabile secondo categorie nosografiche tradizionali.^{3, 7, 9, 10}

È in questo spazio clinico che nasce l'esigenza di una lettura sistemica. Quando sintomi diversi coesistono, fluttuano e rispondono in modo incompleto alle terapie, il problema non è più riconducibile ad un singolo organo. È la capacità di regolazione dell'intero sistema che risulta compromessa.

Il medico è allora chiamato a modificare la domanda clinica. Non più soltanto quale organo sia malato, ma quale asse funzionale abbia perso equilibrio. Disfunzione del sistema nervoso autonomo, infiammazione cronica di basso grado, alterazione dei ritmi biologici, aumento del carico allostatico diventano ipotesi cliniche concrete, verificabili e trattabili.

Il caso descritto non rappresenta un'eccezione, ma un paradigma della medicina contemporanea. Una medicina capace di controllare parametri biologici, ma spesso in difficoltà nel restituire integrazione funzionale e adattamento.¹¹⁻¹³

Da pazienti come questo prende forma la clinica dei sistemi. Non come costruzione teorica,

ma come risposta operativa ad un bisogno clinico non soddisfatto.

2. LA MALATTIA COME DISFUNZIONE DI SISTEMA

La medicina contemporanea identifica la malattia a partire dall'organo coinvolto.^{14, 15}

Cuore, polmone, rene, fegato diventano il centro della diagnosi e della decisione terapeutica. È una semplificazione utile, ma spesso tardiva. Nella pratica clinica quotidiana, ciò che definiamo patologia d'organo rappresenta più spesso il punto di arrivo di un processo che ha avuto origine altrove e molto tempo prima.

La malattia, nella sua forma più comune, non nasce in un tessuto isolato. Si sviluppa come progressiva perdita di regolazione tra sistemi biologici interdipendenti. Prima che compaia la lesione strutturale, prima che l'esame strumentale si positivizzi, il corpo segnala una difficoltà di adattamento. Il sintomo precede la diagnosi. La disfunzione precede la malattia codificata.¹¹⁻¹³

Un sistema biologico non coincide con un apparato. È una rete funzionale che integra segnali nervosi, immunitari, endocrini e metabolici. La sua stabilità dipende dalla qualità della comunicazione tra queste componenti. Quando il dialogo si altera, il sistema perde coerenza. La clinica intercetta questa perdita molto prima della tecnologia, se il medico è disposto ad ascoltarla.

In questo quadro, manifestazioni apparentemente eterogenee come l'infiammazione cronica di basso grado, la disautonomia, la resistenza insulinica, la fatica persistente, il dolore diffuso, l'instabilità pressoria o il declino cognitivo non rappresentano entità indipendenti. Sono espressioni diverse di uno stesso disturbo regolativo, che assume volti differenti in base al terreno biologico, all'età, allo stress cronico ed alla storia del paziente.

Il clinico esperto riconosce questi pattern prima che assumano una forma nosologica definita. Osserva la convergenza dei sintomi, la loro fluttuazione, la loro resistenza alle terapie mirate sull'organo. Comprende che il problema non è dove il sintomo si manifesta, ma quale sistema ha perso la capacità di modulare la risposta.

La clinica dei sistemi nasce da questa consapevolezza. Non nega la diagnosi d'organo, ma la colloca in una traiettoria temporale più ampia. La malattia non è un evento acuto, ma un processo che evolve, si compensa, poi si fissa. Intervenire significa riconoscere le fasi reversibili, quando la regolazione può ancora essere recuperata.

Questo spiega perché pazienti con diagnosi diverse condividano sintomi simili e, al contrario, perché la stessa diagnosi produca esiti clinici profondamente differenti. Non è l'organo a determinare il decorso, ma la capacità del sistema di adattarsi allo stress, di mantenere l'equilibrio, di recuperare dopo l'insulto.¹¹⁻¹³

Curare una disfunzione di sistema richiede un cambio di sguardo. Non basta chiedersi quale organo sia malato. Occorre domandarsi quale asse funzionale sia compromesso, quale meccanismo regolativo sia saltato, quale segnale il corpo stia tentando di comunicare.^{11, 12}

In questa prospettiva, la medicina basata sull'evidenza non viene abbandonata, ma completata. La clinica torna a precedere l'esame. Il paziente torna a essere un sistema vivente, complesso, adattativo. Ed è su questo terreno che si gioca la vera decisione medica.^{9, 10, 16}

3. COMPLESSITÀ, TEMPO, REVERSIBILITÀ

La malattia cronica non è un evento puntuale. È una traiettoria.

Si sviluppa nel tempo, attraversa fasi diverse, alterna compenso e scompenso, spesso senza mai presentarsi come un episodio chiaramente delimitabile. La clinica dei sistemi nasce dalla necessità di leggere questa traiettoria, non solo il suo esito finale.

I sistemi biologici complessi non rispondono secondo una logica lineare causa-effetto. Piccole alterazioni iniziali possono produrre conseguenze cliniche rilevanti a distanza di anni, mentre interventi tardivi, anche tecnicamente corretti, possono risultare poco efficaci. Questo spiega perché molte patologie croniche vengano diagnosticate quando il margine di reversibilità si è già ridotto in modo significativo.^{3, 10}

Nella pratica clinica, il tempo è una variabile decisiva ma spesso sottovalutata. Le linee guida descrivono correttamente la gestione della malattia conclamata, ma raramente intercettano la fase preclinica, quella in cui il sistema è ancora instabile ma recuperabile. I concetti di “pre-diabete”, “pre-ipertensione”, “insufficienza d'organo subclinica” o “fragilità iniziale” nascono proprio dal tentativo di riconoscere queste finestre temporali, prima che la disfunzione si cristallizzi.^{7, 9, 10}

Dal punto di vista sistemico, la perdita di reversibilità coincide con il fallimento dei meccanismi di adattamento. All'inizio il sistema compensa. Aumenta il tono simpatico, modifica il metabolismo, attiva l'infiammazione come risposta difensiva. Queste strategie sono efficaci nel breve periodo, ma diventano maladattative se protratte nel tempo. La clinica quotidiana è piena di esempi. L'ipertensione inizialmente compensata che evolve in danno d'organo. L'insulino-resistenza che precede il diabete manifesto. L'attivazione neuro-ormonale nello scompenso cardiaco che da meccanismo salvifico diventa fattore prognostico negativo.¹¹⁻¹³

Le attuali linee guida cardiovascolari, metaboliche ed internistiche riconoscono sempre più chiaramente questo passaggio. La centralità della diagnosi precoce, dell'intervento tempestivo e della stratificazione del rischio nasce dalla consapevolezza che non tutte le fasi della malattia sono ugualmente modificabili. Tuttavia, nella pratica, il focus resta spesso sul parametro alterato più che sul sistema che lo ha generato.^{9, 10}

La complessità clinica emerge con forza nel paziente con comorbidità. Qui il tempo non agisce su un solo asse, ma su più sistemi contemporaneamente. Ogni intervento terapeutico modifica equilibri fragili. Farmaci corretti secondo le linee guida per una singola patologia possono accelerare la perdita di adattamento di un altro sistema. La politerapia diventa così un fattore di rischio sistemico, non per errore tecnico, ma per mancata visione d'insieme.^{8-13, 17}

Leggere la reversibilità significa allora riconoscere quando il sistema può ancora recuperare e quando, invece, l'obiettivo realistico diventa la stabilizzazione. Significa distinguere tra interventi di regolazione ed interventi di sostituzione. Significa accettare che non sempre “normalizzare

un numero” equivale a migliorare la prognosi del paziente.^{3, 10-13}

La clinica dei sistemi propone un cambio di prospettiva. Non nega la necessità delle linee guida, ma le inserisce in una valutazione dinamica, temporale, individuale. La decisione clinica non si limita a ciò che è indicato, ma tiene conto di quando intervenire, su quale asse funzionale e con quale obiettivo di recupero.

In questa visione, il medico non è solo un applicatore di protocolli, ma un interprete della complessità biologica. È colui che riconosce il momento giusto per intervenire, prima che il tempo trasformi una disfunzione reversibile in una malattia definitiva.^{8, 17}

4. FENOTIPO CLINICO E TERRENO BIOLOGICO

Nella pratica clinica quotidiana, pazienti con la stessa diagnosi non sono mai uguali.

A parità di criteri diagnostici, di parametri di laboratorio e di indicazioni terapeutiche, l'evoluzione clinica può essere profondamente diversa. Questa variabilità non è un errore della medicina, ma l'espressione del terreno biologico individuale su cui la malattia si innesta.

Il fenotipo clinico rappresenta la forma con cui una disfunzione di sistema si manifesta in un determinato individuo. È il risultato visibile dell'interazione tra genetica, ambiente, storia clinica, stress cronico, stile di vita, carico infiammatorio e capacità adattativa. La diagnosi descrive la malattia. Il fenotipo descrive il paziente.¹¹⁻¹³

Le linee guida riconoscono sempre più il concetto di eterogeneità clinica. Nei grandi studi regolativi, la popolazione reale è spesso più complessa di quella selezionata nei trial. Età avanzata, comorbidità, fragilità, disfunzioni subcliniche e fattori psicosociali modificano profondamente la risposta alla malattia ed alla terapia. È qui che il terreno biologico diventa clinicamente rilevante.^{7, 9, 10}

Due pazienti con la stessa patologia cardiovascolare possono presentare fenotipi opposti. Uno stabile, paucisintomatico, con buona capacità di compenso. L'altro fragile, instabile, con rapida perdita di autonomia. I parametri strumentali posso-

no essere simili, ma il sistema che li sostiene è diverso. Il primo conserva margini di adattamento. Il secondo li ha già esauriti.¹¹⁻¹³

Il terreno biologico si manifesta attraverso segnali spesso considerati secondari. La qualità del sonno, la risposta allo stress, la variabilità pressoria e glicemica, la tolleranza allo sforzo, la tendenza all'infiammazione persistente, la rapidità di recupero dopo un insulto. Questi elementi raramente entrano nei criteri diagnostici formali, ma orientano in modo decisivo la prognosi e la scelta terapeutica.

Nella clinica dei sistemi, il fenotipo non è un dettaglio descrittivo. È uno strumento decisionale. Permette di distinguere il paziente che beneficia di un approccio intensivo da quello che rischia un danno iatrogeno. Consente di modulare la terapia secondo la capacità del sistema di assorbirla, adattarla e sostenerla nel tempo.

Le più recenti raccomandazioni internistiche e cardiovascolari insistono sul concetto di personalizzazione, ma spesso la declinano in termini algoritmici. La personalizzazione sistemica è diversa. Non si limita alla scelta del farmaco, ma riguarda il ritmo dell'intervento, la priorità degli obiettivi, la tollerabilità globale della strategia terapeutica.

Il fenotipo clinico è anche dinamico. Cambia nel tempo. Un paziente può passare da una fase compensata ad una fase fragile senza che la diagnosi cambi. La clinica dei sistemi richiede un'osservazione continua, capace di cogliere queste transizioni prima che diventino irreversibili.

Riconoscere il terreno biologico significa restituire centralità alla visita, all'ascolto, alla longitudinalità della cura. Significa accettare che la stessa linea guida, applicata a fenotipi diversi, produca risultati diversi; e significa assumersi la responsabilità della decisione clinica quando il protocollo non basta.

È su questo terreno che si misura la competenza del medico. Non nella corretta applicazione della diagnosi, ma nella capacità di leggere il sistema che la sostiene.

5. IL LIMITE DELLA MEDICINA PER APPARATI

La medicina per apparati ha rappresentato un progresso straordinario.

Ha permesso di diagnosticare, trattare e salvare milioni di vite. Tuttavia, proprio il suo successo ne ha reso evidenti i limiti nella gestione della malattia cronica e del paziente complesso.

Nella pratica clinica quotidiana, il paziente reale raramente coincide con il modello su cui sono costruite le linee guida. È anziano, con comorbidità, in politerapia, con sintomi che attraversano più sistemi e che non rispettano i confini disciplinari. In questo contesto, l'approccio per apparati tende a frammentare la cura. Ogni specialista interviene correttamente sul proprio organo di riferimento, ma il risultato complessivo può essere una perdita di coerenza terapeutica.^{9, 10, 14, 15}

Il limite non risiede nelle linee guida in sé, ma nel loro utilizzo decontestualizzato. Le raccomandazioni sono costruite su popolazioni selezionate, spesso escludendo i pazienti fragili, complessi o con comorbidità rilevanti. Applicate rigidamente, rischiano di trasformarsi da strumento di supporto a vincolo decisionale, riducendo lo spazio della valutazione clinica.^{9, 10}

La medicina per apparati tende inoltre a privilegiare il parametro misurabile. Pressione arteriosa, glicemia, colesterolo, frazione di eiezione diventano obiettivi terapeutici prioritari. Tuttavia, la normalizzazione di un singolo valore non coincide necessariamente con il miglioramento del sistema nel suo insieme. La clinica offre esempi quotidiani di pazienti "a target" che continuano a peggiorare sul piano funzionale, cognitivo o adattativo.^{2, 5}

Nel paziente complesso, ogni intervento produce effetti che si propagano su più assi funzionali. Un farmaco appropriato per un organo può destabilizzare un altro sistema. La politerapia, spesso inevitabile, diventa così un fattore di rischio sistemico. Non per errore prescrittivo, ma per accumulo di interventi non integrati.^{3, 10}

La clinica dei sistemi non propone l'abbandono della medicina per apparati, ma il suo superamento critico. L'organo resta un punto di riferimento diagnostico e terapeutico, ma non può essere l'unico. La decisione clinica deve tenere conto delle interazioni tra sistemi, della capacità adattativa residua, del tempo biologico del paziente e degli obiettivi realistici di cura.

Questo approccio è sempre più riconosciuto anche nella medicina basata sull'evidenza. I concetti

di appropriatezza, deprescrizione, medicina centrata sulla persona e valutazione multidimensionale nascono dalla consapevolezza che la complessità non può essere gestita con algoritmi rigidi.^{8-10, 16, 17}

Il limite della medicina per apparati diventa evidente quando il medico rinuncia al ruolo di integratore del sapere. La clinica dei sistemi restituisce al medico questa funzione. Non come alternativa ideologica, ma come necessità pratica. È il tentativo di ricomporre la frammentazione, di restituire continuità alla cura, di prendere decisioni che abbiano senso per quel paziente, in quel momento, con quel margine di reversibilità.

È su questo terreno che si fonda la decisione medica autentica.

Non nell'applicazione automatica del protocollo, ma nella capacità di governare la complessità biologica senza perdere il senso della misura.^{8, 17}

Bibliografia

1. Tinetti ME, Fried TR, Boyd CM. Designing health care for the most common chronic condition—multimorbidity. *JAMA* 2012;307:2493–4.
2. European Society of Cardiology. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–37.
3. Smith SM, Wallace E, O'Dowd T, *et al.* Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD006560.
4. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, *et al.* Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *BMJ* 2009;339:b2535.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management. NICE guideline NG56. London: NICE; 2016.
6. Reeve E, Gnjdic D, Long J, *et al.* A systematic review of the emerging definition of deprescribing with network analysis implications. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:1254–68.
7. Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, *et al.* Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality. *Lancet Public Health* 2018;3:e323–e332.
8. Grant RW, Ashburner JM, Hong CC, *et al.* Defining patient complexity from the primary care physician's perspective: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;155:797–804.
9. Boyd CM, Darer J, Boult C, *et al.* Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases. *JAMA* 2005;294:716–24.
10. Muth C, van den Akker M, Blom JW, *et al.* The Ariadne principles: how to handle multimorbidity in primary care consultations. *BMC Med* 2014;12:223.
11. Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: Fisher S, Reason J, editors. *Handbook of Life Stress, Cognition and Health*. New York: Wiley; 1988. p. 629–649.
12. Guidi J, Lucente M, Sonino N, *et al.* Allostatic load and its impact on health: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2021;90:11–27.
13. Picard M, Juster RP, McEwen BS. Mitochondrial allostatic load puts the 'gluc' back in glucocorticoids. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:303–10.
14. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 1977;196:129–36.
15. Wade DT, Halligan PW. The biopsychosocial model of illness: a model whose time has come. *Clin Rehabil* 2017;31:995–1004.
16. Montori VM, Brito JP, Murad MH. The optimal practice of evidence-based medicine: incorporating patient preferences in practice guidelines. *JAMA* 2013;310:2503–4.
17. Shippee ND, Shah ND, *et al.* Cumulative complexity: a functional, patient-centered model of patient complexity can improve research and practice. *J Clin Epidemiol* 2012;65:1041–51.

2

La malattia come disfunzione di sistema

1. I SISTEMI DI REGOLAZIONE COME BERSAGLIO CLINICO

Nella pratica clinica quotidiana, i primi segni di malattia raramente coincidono con una lesione d'organo riconoscibile. Più spesso emergono come disturbi sfumati, instabili, difficili da collocare in un apparato specifico. Il paziente riferisce stanchezza persistente, ridotta tolleranza allo sforzo, disturbi del sonno, instabilità pressoria o glicemica, sintomi cognitivi lievi. Gli esami risultano nei limiti o solo lievemente alterati. È in questa fase che la medicina per apparati tende a perdere efficacia.¹⁻³

Ciò che si ammala per primo non è l'organo, ma i sistemi di regolazione.⁴⁻⁶

Sistema nervoso autonomo, sistema immuno-infiammatorio, sistema endocrino-metabolico e microcircolo costituiscono una rete integrata il cui compito è mantenere l'equilibrio dinamico dell'organismo. Quando questa rete perde coerenza, il corpo entra in una condizione di instabilità funzionale che precede la malattia strutturata.⁷⁻⁹

Dal punto di vista clinico, questo passaggio è cruciale. Il paziente non è ancora "malato" secondo i criteri nosologici, ma non è più sano. Le risposte fisiologiche diventano rigide, sproporzionate o inefficaci. Il sistema nervoso autonomo perde la capacità di modulare il tono simpatico e parasimpatico. L'infiammazione, inizialmente adattativa, tende a cronicizzarsi. Il metabolismo si orienta verso la conservazione energetica e la resistenza insulinica. Il microcircolo diventa meno efficiente, con conseguenze diffuse sulla perfusione tissutale.^{2, 3, 6-8, 10}

Questa fase è clinicamente rilevante perché rappresenta una zona di massima reversibilità. Le

linee guida riconoscono sempre più l'importanza dell'intercettazione precoce del rischio, ma la traduzione pratica resta complessa. I parametri standard spesso non catturano la perdita di regolazione. La diagnosi arriva quando il sistema ha già superato una soglia critica.⁴⁻⁶

Il medico, in questa fase, deve cambiare la domanda clinica. Non chiedersi quale organo sia responsabile del sintomo, ma quale sistema di regolazione stia fallendo. L'instabilità pressoria non è solo un problema vascolare. La variabilità glicemica non è solo un problema metabolico. La fatica persistente non è solo un sintomo aspecifico. Sono segnali di un sistema che fatica a mantenere l'equilibrio sotto carico.^{2-7, 9, 11}

Il paziente "difficile", quello che accumula diagnosi parziali senza una spiegazione unitaria, è spesso un paziente con una disfunzione regolativa non riconosciuta. In assenza di una visione sistemica, il rischio è la frammentazione della cura, l'escalation diagnostica inutile o l'etichettamento funzionale riduttivo.

Riconoscere i sistemi di regolazione come bersaglio clinico significa riportare la visita al centro del processo decisionale. L'anamnesi diventa uno strumento di valutazione dinamica. Il sintomo viene letto nella sua evoluzione temporale. La risposta allo stress, allo sforzo, al riposo e alla terapia diventa parte integrante della diagnosi.⁴⁻⁶

Questo approccio non sostituisce la medicina basata sull'evidenza, ma ne anticipa l'applicazione. Permette di intervenire quando il sistema è ancora modulabile, prima che la disfunzione si cristallizzi in malattia d'organo. È qui che la clinica dei sistemi diventa realmente preventiva, non in senso teorico, ma operativo.

2. STRESS CRONICO E PERDITA DI REGOLAZIONE

Nella clinica quotidiana, lo stress rappresenta uno dei principali fattori di disorganizzazione sistemica, ma è anche uno dei meno riconosciuti come determinante biologico. Viene spesso interpretato come variabile psicologica o come fattore accessorio, mentre agisce in realtà come carico fisiologico persistente capace di modificare in profondità i sistemi di regolazione.²⁻⁶

Dal punto di vista biologico, lo stress cronico si traduce in una stimolazione prolungata degli assi neuroendocrini ed autonomici. L'attivazione simpatica persistente e l'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene determinano una risposta adattativa inizialmente efficace, ma progressivamente disfunzionale. Il sistema perde la capacità di spegnere la risposta allo stimolo. La variabilità si riduce. La regolazione diventa rigida.²⁻⁶

Clinicamente, questo si manifesta con segni spesso sottovalutati. Aumento della frequenza cardiaca a riposo, ridotta tolleranza allo sforzo, instabilità pressoria, peggioramento del sonno, aumento ponderale centrale, fluttuazioni glicemiche, facile affaticabilità. Questi elementi raramente soddisfano criteri diagnostici formali, ma descrivono con precisione un sistema in difficoltà.

Le attuali linee guida cardiovascolari e metaboliche riconoscono il ruolo dello stress come fattore di rischio, ma faticano ad integrarlo in modo operativo. Il rischio viene quantificato attraverso parametri statici, mentre lo stress agisce in modo dinamico, modulando nel tempo la risposta infiammatoria, metabolica ed autonoma. Il risultato è una discrepanza frequente tra rischio stimato e quadro clinico reale.^{4, 5, 7, 9}

Un aspetto cruciale è la transizione dallo stress acuto allo stress cronico. Nel breve termine, l'attivazione neuro-ormonale è protettiva. Nel lungo periodo, diventa maladattativa. L'aumento persistente del cortisolo favorisce insulino-resistenza, disfunzione endoteliale, alterazione del ritmo sonno-veglia e vulnerabilità infiammatoria. Il sistema immunitario perde precisione regolativa. Il metabolismo si orienta verso una modalità di conservazione che penalizza la flessibilità energetica.^{2-7, 9}

Nella pratica clinica, il paziente con stress cronico viene spesso trattato per singoli effetti collaterali. Antipertensivi per l'aumento pressorio, ipoglicemizzanti per la dismetabolia, ansiolitici o ipnotici per il disturbo del sonno. Ogni intervento può essere appropriato, ma se il carico sistemico non viene riconosciuto, la risposta resta parziale ed instabile.^{4, 5}

Il medico deve imparare a sospettare la perdita di regolazione da stress quando i sintomi sono multipli, fluttuanti e sproporzionati rispetto ai reperti strumentali. Quando il paziente "non migliora mai del tutto". Quando ogni nuovo intervento sembra risolvere un problema e crearne un altro. In questi casi, la domanda clinica non è quale farmaco aggiungere, ma quale asse regolativo sia sovraccaricato.⁴⁻⁶

Riconoscere lo stress cronico come determinante sistemico consente un cambio di strategia. Non significa medicalizzare la vita quotidiana, ma riportare la valutazione clinica su un piano biologico coerente. Significa modulare gli interventi, evitare escalation inutili, integrare terapie farmacologiche e non farmacologiche con un obiettivo chiaro di recupero della regolazione.⁴⁻⁶

La clinica dei sistemi invita a considerare lo stress non come una diagnosi vaga, ma come una condizione fisiopatologica misurabile nei suoi effetti. È spesso il primo passo verso l'infiammazione cronica, la disautonomia e la perdita di resilienza. Intercettarlo precocemente significa intervenire quando la malattia è ancora un processo reversibile.^{2-5, 7}

3. INFIAMMAZIONE CRONICA DI BASSO GRADO

Nella clinica quotidiana l'infiammazione viene spesso riconosciuta solo quando diventa evidente. Febbre, leucocitosi, proteina C-reattiva marcatamente elevata, infezione acuta o riacutizzazione franca. Ma la parte più rilevante, quella che costruisce lentamente la malattia cronica, agisce in silenzio. È un'infiammazione persistente, a bassa intensità, fluttuante, spesso priva di segni clinici clamorosi. Non si presenta come evento. Si insinua come stato.^{2, 3, 7}

Questa forma di infiammazione non è un semplice epifenomeno biochimico. È una risposta biologica adattativa che diventa disfunzionale quando si cronicizza. Stress protratto, sedentarietà, obesità viscerale, dismetabolia, disturbi del sonno, ipossia intermittente, infezioni ricorrenti, disbiosi intestinale e stimoli ambientali continui generano un carico infiammatorio costante. Ogni fattore può essere modesto, ma la loro persistenza nel tempo mantiene il sistema in uno stato di allerta permanente.^{2-5,7}

Clinicamente, il quadro è spesso paradossale. Il paziente riferisce fatica, dolore diffuso, ridotta capacità di recupero, peggioramento della performance fisica e cognitiva, disturbi del sonno, instabilità pressoria o glicemica. Gli esami di routine risultano normali o solo lievemente alterati. È il classico paziente che “non torna”, perché la medicina per apparati cerca una lesione localizzata dove invece è presente una disfunzione diffusa.¹

Uno degli aspetti più fraintesi di questa risposta infiammatoria riguarda il metabolismo lipidico. Nella pratica clinica, l'aumento del colesterolo viene quasi sempre interpretato come fattore causale primario. In realtà, in molte condizioni infiammatorie croniche, l'innalzamento del colesterolo rappresenta anche una risposta adattativa.

Il colesterolo, in particolare nelle lipoproteine a bassa densità, partecipa alla neutralizzazione delle endotossine batteriche, al trasporto di lipidi ossidati ed alla modulazione della risposta immunitaria innata. Durante uno stato infiammatorio persistente, il fegato modifica la sintesi lipoproteica sotto l'influenza delle citochine pro-infiammatorie. L'aumento del colesterolo totale e dell'LDL può quindi riflettere un tentativo del sistema di tamponare uno stato infiammatorio cronico, non solo un errore metabolico isolato.^{1-3,7,9}

Questo non significa negare il ruolo aterogeno delle lipoproteine in determinati contesti di rischio. Significa però riconoscere che, in molti pazienti, il colesterolo è più un marcatore di terreno infiammatorio che la causa primaria del processo. È il contesto sistemico a determinarne il significato clinico. Trattare il numero senza interrogarsi sul perché sia aumentato può portare a una gestione incompleta del problema.^{2,3,7}

Sul piano molecolare, l'infiammazione cronica di basso grado è sostenuta da un profilo citochinico caratteristico. Le principali citochine coinvolte sono interleuchina-6 (IL-6), fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) e interleuchina-1 beta (IL-1 β). In condizioni di infiammazione acuta severa, questi mediatori aumentano in modo marcato. Nella forma cronica, l'aumento è più contenuto, ma persistente.^{1-3,7,9}

Studi clinici mostrano che, nei soggetti con infiammazione cronica subclinica, i livelli di IL-6 possono risultare aumentati di due-tre volte rispetto ai controlli sani, spesso rimanendo entro range che non attivano allarmi diagnostici standard. TNF- α e IL-1 β mostrano incrementi più modesti ma continui, sufficienti a interferire con la segnalazione insulinica, la funzione endoteliale e la regolazione del sistema nervoso autonomo. Questa attivazione di basso grado è sufficiente a modificare profondamente il metabolismo e la risposta allo stress, senza produrre un quadro infiammatorio acuto classico.¹⁻⁹

La IL-6 svolge un ruolo centrale come ponte tra infiammazione e metabolismo. Stimola la produzione epatica di proteina C-reattiva, modula la sintesi lipoproteica, favorisce la resistenza insulinica e contribuisce alla disfunzione endoteliale. Il TNF- α interferisce direttamente con la trasduzione del segnale insulinico e favorisce la lipolisi disfunzionale nel tessuto adiposo viscerale. L'IL-1 β partecipa alla disorganizzazione della risposta immunitaria e al mantenimento dello stato infiammatorio cronico.^{1-3,7,9}

Questo assetto citochinico spiega perché l'infiammazione di basso grado sia un denominatore comune di condizioni apparentemente diverse. Aterosclerosi, diabete tipo 2, steatosi epatica metabolica, insufficienza renale cronica, sarcopenia, fragilità, declino cognitivo condividono lo stesso terreno biologico. La patologia d'organo è l'esito finale. L'infiammazione persistente è il processo che la precede e l'accompagna.^{1-3,7,9,11,12}

Dal punto di vista pratico, la valutazione dell'infiammazione cronica richiede cautela interpretativa. La PCR può essere normale o solo lievemente aumentata. Una PCR persistentemente compresa tra 1 e 3 mg/L, spesso ignorata, può avere significato clinico se coerente con il quadro sistemico.