

## Effetti della supplementazione con un nutraceutico a base di carnitine, fruttosio ed antiossidanti in soggetti dispermici

### Effects of a nutraceutical compound containing carnitines, fructose and antioxidant substances administered in subjects with idiopathic dyspermia

#### Summary

Reactive oxygen species (ROS) have a negative impact on spermatozoa morphology and motility. Furthermore, ROS had been involved in DNA fragmentation and a new fertility index, the DNA Fragmentation Index (DFI), is related to male fertility. In this study a new nutraceutical compound based on carnitines, ergogen substances and antioxidants, was administered for 12 weeks in twenty infertile patients with idiopathic dyspermia. Primary endpoint was the DFI, measured with the Halosperm® Test. Antioxidant treatment led to a decrease in sperm DNA fragmentation, (from 20.9% to 12.0%;  $p < 0.05$ ), suggesting that at least part of the decay was linked to exaggerated oxidative stress. Supplementation also ameliorated sperm motility. In subjects with idiopathic asthenozoospermia the administration of a multifunctional antioxidant nutraceutical compound is safe and effective.

Morrone G, Peluso G, Arena G, et al. Effects of a nutraceutical compound containing carnitines, fructose and antioxidant substances administered in subjects with idiopathic dyspermia. *Trends Med* 2012; 12(2):83-88.

©2012 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

**Giancarlo Morrone, Giuseppina Peluso, Giampaolo Arena, Pietro Paolo Cozza, Florinda Linori, Carlo Perri, Pasquale Pirillo\***

U.O.D. di Andrologia e Fisiopatologia della Riproduzione

\* U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia - Dipartimento Materno-Infantile

Azienda Ospedaliera di Cosenza

#### Key words:

**fertility  
sperm  
ROS  
antioxidant  
nutraceutics**

#### Giancarlo Morrone

U.O.D. di Andrologia e Fisiopatologia della Riproduzione

Azienda Ospedaliera di Cosenza

P.O. Annunziata Nuovo Plesso I° Piano

Via Felice Migliori, 1

87100 Cosenza

Nonostante gli impressionanti progressi raggiunti negli ultimi trenta anni dalle tecniche di fecondazione assistita, ad oggi non vi sono ancora trattamenti efficaci per l'infertilità maschile idiopatica, e nessuno studio controllato che abbia utilizzato qualsivoglia trattamento ormonale ha dimostrato di aumentare i tassi di gravidanza<sup>1</sup>. A fronte di questi deludenti risultati dell'ormonoterapia, studi sperimentali e clinici hanno dimostrato che nel liquido seminale dei soggetti dispermici sono presenti esagerate concentrazioni di specie reattive dell'ossigeno (ROS), e che la presenza di ROS ed altri ossidanti riduce il numero e la mobilità degli spermatozoi<sup>2,3</sup>.

Altri studi hanno anche dimostrato che elevate concentrazioni seminali di radicali liberi sono in grado di alterare non solo la morfologia esterna dello spermatozoo, con elevato rilascio di cellule deformi, ma anche la struttura del DNA, che diviene più incline a frammentarsi<sup>4,5</sup>. Un'elevata percentuale di cellule (>15%) con DNA frammentato sembra correlare negativamente con la fertilità, anche quando lo spermatozoo è prelevato direttamente dal testicolo<sup>6</sup>. Questi dati indicano che gli effetti gametotossici dei ROS si

esprimono molto precocemente. L'origine dell'esagerata produzione di sostanze ossidanti in soggetti apparentemente sani e privi di infezioni documentate, non è nota.

Sulla base di queste osservazioni sono stati approntati test in grado di misurare la percentuale di cellule con frammentazione del DNA ed è stato individuato un indice, il DNA Fragmentation Index (DFI), che correla con la fertilità del campione in esame<sup>7,8</sup>. Nello studio di Benchaib è stato dimostrato che campioni contenenti oltre il 20% di spermatozoi con DNA frammentato (DFI>20%) risultavano non fertili<sup>9</sup>. In un successivo studio italiano è stato rilevato che campioni di eiaculato contenevano almeno il 15% di gameti con DNA frammentato risultavano non fertili; tuttavia, se il campione proveniva da biopsia testicolare il DFI si riduceva e, quando utilizzato per la ICSI, il tasso di gravidanze aumentava<sup>10</sup>. In forza di questi dati vi è oggi ampio accordo sulla necessità di eseguire anche il test per il DFI in aggiunta allo spermogramma in tutti i pazienti con dispermia idiopatica<sup>11,12</sup>.

Numerosi gruppi di studio hanno valutato se la somministrazione orale di antiossidanti potesse ridurre lo stress ossidativo e migliorare le caratteristiche morfologiche e funzionali degli spermatozoi. I primi studi in tal senso sono stati condotti con complessi multivitaminici, in particolare con vitamina C ed E, con risultati ambigui<sup>13-15</sup>. In studi successivi sono stati utilizzati cocktail di antiossidanti sia liposolubili, in combinazione con cofattori enzimatici ed acidi grassi per migliorare la fluidità di membrana e la mobilità<sup>16,17</sup>. Una conoscenza più approfondita della fisiopatologia dello spermatozoo suggerì, già verso la metà degli anni '90, che la carnitina potesse giocare un ruolo rilevante nell'oligoastenozoospermia idiopatica, grazie alla sua capacità di stimolare il ciclo di Krebs ed aumentare la produzione di energia nello spermatozoo, con studi clinici protrattisi negli anni successivi e contrassegnati da risultati favorevoli<sup>18-21</sup>. I positivi effetti sullo spermogramma e sulla fertilità della supplementazione con carnitine sono stati confermati da una successiva meta-analisi che ha incluso 862 pazienti trattati con L-carnitina da sola o in associazione ad acetil-L-carnitina<sup>22</sup>. Sulla scorta di questi riscontri abbiamo testato l'efficacia di un nutraceutico di recente introduzione a base di carnitine, vitamine, antiossidanti, elementi traccia e fruttosio (Proxeed NF<sup>TM</sup>) in pazienti dispermici. Poiché nel nostro laboratorio è procedura standard eseguire oltre alla valutazio-

ne classica dei parametri spermatici anche un test di dispersione della cromatina per quantificare la frammentazione del DNA, la casistica qui presentata è la prima che abbia valutato gli effetti di un nutraceutico multicomponente a base di carnitine su questo parametro.

## Materiali e metodi

Sono stati inclusi 20 soggetti con precedente diagnosi di dispermia idiopatica. Il campione presentava un'età compresa fra 25 e 43 anni (età media  $30 \pm 3.9$  anni) e con infertilità >1 anno. Tutti i soggetti erano stati precedentemente sottoposti a visita andrologica, per la ricerca di alterazioni anatomiche dell'apparato genitale, e sottoposti ad Ecocolordoppler testicolare con orchimetria. Sono stati esclusi dallo studio soggetti con reflussi venosi spermatici emodinamicamente significativi (grado 3°-4°-5° secondo Sarteschi) e soggetti con volumetria testicolare <6 ml.

La presenza di infezioni delle vie seminali da parte di *germi comuni*, *chlamydia trachomatis*, *mycoplasma hominis*, *ureaplasma urealyticum* è stata esclusa con esame colturale dell'eiaculato ed, in alcuni casi, con tampone uretrale. Il liquido seminale presentava caratteristiche macroscopiche (volume, viscosità, aspetto, fluidificazione e pH) nella norma.

Lo screening del profilo ormonale evidenziava livelli sierici nel range di normalità di ormone luteinizzante (LH: 2,2-8,6 UI/L), follicolostimolante (FSH: 2,3-8,0 UI/L), prolattina (PRL: 2,6-13,0 ng/mL), Testosterone (T: 2,8-6,0 ng/mL), Estradiolo (E2: 20,0-47,0 pg/mL) e tireotropina (TSH: 0,3-5,6 mU/mL). I soggetti non erano affetti da malattie sistemiche e non assumevano farmaci. Sette soggetti (30%) erano moderati fumatori (<10 sigarette/die).

## Spermogramma

La valutazione dei parametri basali prima della supplementazione è stata eseguita in accordo con le raccomandazioni WHO10 e comprendeva conta e concentrazione degli spermatozoi, motilità totale e progressiva (a+b), morfologia, conta leucocitaria con cut-off fissato a  $<1 \times 10^6$ /mL. In tabella 1 sono riportati i risultati della valutazione basale del liquido seminale, incluso il test di dispersione del DNA.

## Valutazione del DFI

La frammentazione del DNA spermatico è stata visualizzata con procedura SCD (Sperm Chroma-

**Tabella 1.** Parametri seminali e del DFI rilevati all'inclusione.

Parametro	Valore medio (DS)
Concentrazione ( $\times 10^6/\text{mL}$ )	20.8 $\pm$ 6.3
Motilità totale (%)	10.4 $\pm$ 5.5
Motilità progressiva (%)	7.2 $\pm$ 5.0
Morfologia (forme tipiche%)	20.3 $\pm$ 5
DFI	20.9 $\pm$ 3

tin Dispersion), usando il kit Halosperm (Halotech DNA SL, Madrid, Spain), secondo le indicazioni fornite dal produttore. In breve, spermatozoi freschi non fissati, sono stati immersi in un microgel inerte di agarosio su vetrino. Il successivo trattamento con soluzione acida denatura prevalentemente il DNA dei gameti con DNA frammentato, cui segue rimozione degli istoni e spaccettamento della cromatina. Il materiale è quindi colorato con fluorocromi specifici per il DNA ed il vetrino è esaminato con microscopio a contrasto di fase<sup>8</sup>.

### Misure di intervento

I soggetti selezionati sono stati invitati a tenere uno stile di vita sano, con abolizione dell'alcol e del fumo di sigaretta e ad integrare la dieta con il nutraceutico oggetto di valutazione (Proxeed NF™ Sigma-Tau SpA I-Pomezia). Il prodotto è commercializzato in bustine solubili. Ciascuna bustina da 5g contiene: L-carnitina (250 mg), acetil-L-carnitina (75 mg), acido citrico (50 mg), fruttosio (250 mg), zinco (10 mg), coenzima Q10 (20 mg), vitamina C (90 mg), vitamina B12 (1.5  $\mu\text{g}$ ), acido folico (200  $\mu\text{g}$ ), selenio (50  $\mu\text{g}$ ). A ciascun soggetto è stato chiesto di assumere una bustina/die a stomaco pieno per i successivi 90 giorni.

### Analisi statistica

Dato l'esiguo campione studiato, la valutazione delle variabili è stata eseguita con procedure di statistica descrittiva. I dati sono stati espressi come valore medio  $\pm$ DS. Abbiamo utilizzato il test *t* di Student ed il test del  $\chi^2$  per i dati appaiati per tutte le variabili obiettivo. Le differenze registrate sono state considerate significative se inferiori al 5% ( $p < 0.05$ ).

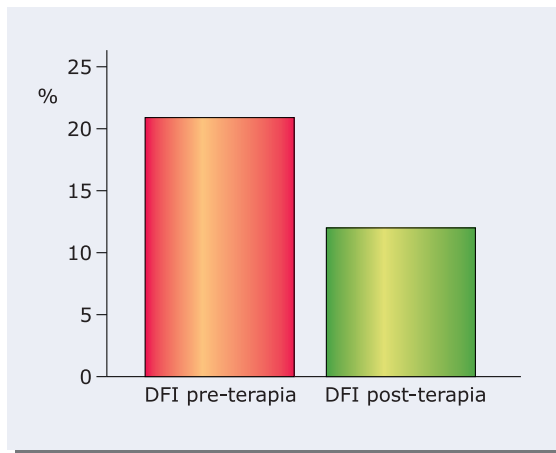
### Risultati

Obiettivo primario di questo studio era valutare gli effetti dopo 12 settimane di somministrazione del nutraceutico sopra descritto sull'indice di frammentazione del DNA. La densità, la morfologia e la motilità spermatica erano obiettivi secondari. Tutti i pazienti inclusi hanno completato lo studio. Un nuovo esame del liquido seminale è stato eseguito dopo 11-13 settimane dall'inizio dell'assunzione. Al termine del follow-up sono state osservate variazioni di tutti i parametri oggetto di valutazione (tabella 2).

La densità spermatica, a fronte di un trend positivo, non è stata alterata in misura statisticamente significativa dal composto. Miglioramenti significativi sono stati invece osservati per la motilità totale e rettilinea e per l'indice di frammen-

**Tabella 2.** Variazione dello spermogramma e del DFI dopo una media di 12 settimane di supplementazione.

Parametro	Valore medio (DS)
Concentrazione ( $\times 10^6/\text{mL}$ )	21.2 $\pm$ 6.3
Motilità totale (%)	25.2 $\pm$ 7.5
Motilità progressiva (%)	15.8 $\pm$ 6.1
Morfologia (forme tipiche%)	22.3 $\pm$ 5.9
DFI	12.0 $\pm$ 3.8

**Figura 1.** Correlazione fra DFI e supplementazione antiossidante.

tazione del DNA. La motilità totale è aumentata del 150%.

La mobilità progressiva è aumentata del 119% ( $p < 0.05$ ). Sembra plausibile correlare questo risultato non solo con una maggiore efficienza energetica, probabilmente dipendente dalla maggior disponibilità di carnitina e/o di fruttosio da parte dello spermatozoo, ma anche con una migliore coordinazione del movimento caudale, tale da rendere più efficiente la progressione anterograda.

I modesti effetti sul numero di gameti e sulla loro morfologia era atteso, coerentemente con i risultati di studi analoghi con antiossidanti, con o senza aggiunta di carnitine<sup>23-25</sup>.

E' stata registrata anche una riduzione del DFI di 8.9 punti percentuali ( $p < 0.05$ ), con rientro del tasso di frammentazione al di sotto del 15%, la soglia di prudenza. Una riduzione delle cellule con DNA frammentato di questa entità è da considerarsi molto promettente se si considera che la durata del nostro studio è stata relativamente breve (figura 1).

## Discussione

Nell'ultima decade sono stati condotti numerosi studi con antiossidanti in soggetti affetti da oligoastenozoospermia. Nella maggior parte dei casi l'obiettivo era valutare le variazioni dei parametri cinetici. Questo qui presentato è, per quanto a nostra conoscenza, il primo studio nel quale sia stato impiegato un supplemento multicomponente di nuova generazione in soggetti dispermici con l'obiettivo di valutare sia i parametri cinetici e

morfologici sia il DFI. Il nutraceutico da noi utilizzato conteneva L-carnitina ed acetil-L-carnitina, coenzima Q10, vitamina C e B12, acido folico, acido citrico, fruttosio, selenio e zinco in quantità bilanciate.

L-carnitina ed acetil-L-carnitina sono molecole fortemente coinvolte nei processi di produzione dell'energia. Il coenzima Q10 è un antiossidante liposolubile con un elevato potenziale ossido-riduttivo, presente sulla parete della membrana mitocondriale ed in grado di inibire la perossidazione dei fosfolipidi della membrana citoplasmatica e del DNA nucleare, già sperimentato con buoni risultati nell'astenozoospermia idiopatica<sup>26,27</sup>. L'acido citrico ed il fruttosio sono essenziali per il metabolismo energetico<sup>28</sup>. La vitamina C è uno dei più potenti antiossidanti idrosolubili, attivo nel citosol cellulare ed operante in sinergia con il CoQ10 per il circuito di rigenerazione della vitamina E (Vitamin E Regeneration System -VERS-), un'importante barriera antiossidante<sup>29</sup>. La complessa protezione antiossidante è inoltre garantita in questo composto dalla presenza di selenio, cofattore enzimatico di varie superossidodismutasi (SOD) e dallo zinco che, oltre alle funzioni antimicrobiche, svolge anche azioni antiossidanti dirette ed indirette in sinergia con l'acido folico<sup>30</sup>. Lo zinco sembra inoltre coinvolto nei processi di stabilizzazione delle nucleoproteine e, a questa proprietà, potrebbero essere associati parte dei positivi effetti da noi osservati sulla minor frammentazione del DNA<sup>31</sup>.

L'acido folico e la vitamina B12 sono metaboliti intermedi con ruoli rilevanti nei processi di meiosi e di duplicazione cellulare<sup>32</sup>. Quasi tutte queste sostanze sono state utilizzate singolarmente o in associazione in studi clinici e sperimentali ma, per quanto a nostra conoscenza, mai in un unico supplemento appositamente disegnato per sfruttare i meccanismi sinergici delle singole componenti.

Sulla base delle nostre osservazioni la loro combinazione presente nel nutraceutico testato sembra aver esercitato effetti moltiplicativi più che additivi. Il dato più rilevante di questo studio è quello relativo alla riduzione di 8.9 punti percentuali (dal 20.9% al 12.0%) del DFI ( $p < 0.05$ ). L'andamento del DFI nell'arco dello studio è descritto in figura 1.

L'incremento della motilità progressiva di 2.2 volte (dal 7.2% al 15.8%) e di quella totale di quasi 2.5 volte è risultato di gran lunga superiore rispetto a quella osservata in altri trial nei quali

erano stati utilizzati singoli componenti<sup>17,27</sup>. I tre principali limiti di questo studio consistono nel mancato dosaggio dei ROS nell'eiaculato dopo assunzione del supplemento e nelle dimensioni del campione. Per tale ragione le due gravidanze registrate al termine delle 12 settimane non possono essere correlate in modo statisticamente significativo al trattamento.

## Conclusioni

La somministrazione di un nutraceutico multi-componente a base di L-carnitina ed acetyl-L-

carnitina più antiossidanti e substrati ergogeni può giocare, un ruolo importante in soggetti di spermici. I dati preliminari di questo studio indicano infatti che l'assunzione di una bustina/die del supplemento utilizzato, migliora i parametri cinetici e morfologici dello spermogramma e protegge il DNA dai processi di frammentazione associati all'insulto ossidativo. Studi placebo-controllati, di maggiori dimensioni e con dosaggio dello stress ossidativo, pre- e post-trattamento, sono auspicabili per una più puntuale correlazione fra supplementazione ed effetti biologici osservati. **TiM**

## Bibliografia

1. Nieschlag E, Leifke E. Empirical therapy for idiopathic male infertility. In Nieschlag E & Behre HE (Eds) *Andrology. Male and Reproductive Health and Dysfunction*. Springer New York 1997.
2. Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SS, *et al.* Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Reprod Biomed Online* 2004; 8:616-627.
3. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility—a clinical perspective. *Hum Reprod* 2008; 14:243-258.
4. Lopes S, Jurisicova A, Sun JG, *et al.* Reactive oxygen species: potential cause for DNA fragmentation in human spermatozoa. *Hum Reprod* 1998; 13:896-900.
5. Aziz N, Saleh RA, Sharma RK, *et al.* Novel association between reactive oxygen species production, sperm morphological defects, and the sperm deformity index. *Fertil Steril* 2004; 81:349-354.
6. Zini A, Boman JM, Belzile E, *et al.* Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis *Hum Reprod* 2008; 23:2663-2668.
7. Larson KL, DeJonge CJ, Barnes AM, *et al.* Sperm chromatin structure assay parameters as predictors of failed pregnancy following assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 2000; 15:1717-1722.
8. Fernández JL, Muriel L, Goyanes V, *et al.* Halosperm is an easy, available, and cost-effective alternative for determining sperm DNA fragmentation. *Fertil Steril* 2005; 84(4):860.
9. Benchaib M, Braun V, Lornage J, *et al.* Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique. *Hum Reprod* 2003; 18:1023-1028.
10. Greco E, Scarselli F, Iacobelli M, *et al.* Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 2005; 20:226-230.
11. Aziz N, Agarwal A. Evaluation of sperm damage: beyond the World Health Organization criteria. *Fertil Steril* 2008; 90:484-485.
12. World Health Organization. Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.
13. Geva E, Bartoov B, Zabludovsky, *et al.* The effect of antioxidant treatment on human spermatozoa and fertilization rate in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1996; 66:430-434.
14. Rolf C, Cooper TG, Yeung CH, *et al.* Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Human Reproduction* 1999; 14:1028-1033.
15. Martin-Du Pan RC, Sakkas D. Is antioxidant therapy a promising strategy to improve human reproduction? Are anti-oxidants useful in the treatment of male infertility? *Hum Reprod* 1998; 13:2984-2985.
16. Comhaire FH, Christophe AB, Zalata AA, *et al.* The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 63:159-165.
17. Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, *et al.* Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J Androl* 2005; 26:349-353.
18. Costa M, Canale D, Filicori M, *et al.* L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility. *Andrologia* 1994; 26:155-159.
19. Vicari E, Caalogeno A. Effects of treatment with carnitines in infertile patients with prostate-vesiculo-epididymitis. *Hum Reprod* 2001; 16:2338-2342.
20. Lenzi A, Sgrò P, Salacone P, *et al.* A randomized double-blind randomized trial of the use of combined L-carnitine and L-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2004; 81: 1578-1584.
21. Balercia G, Regoli F, Armeni T, *et al.* Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and

- L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2005; 84:662-671.
22. **Zhou X, Liu F, Zhai S.** Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: a systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16 (Suppl 1):383-390.
  23. **Balercia G, Mosca F, Mantero F, et al.** Coenzyme Q(10) supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study. *Fertil Steril* 2004; 81:93-98.
  24. **Khademi A, Alleyassin A, Safdarian L, et al.** The effects of L-carnitine on sperm parameters in smoker and non-smoker patients with idiopathic sperm abnormalities. *J Assist Reprod Genet* 2005; 22:395-399.
  25. **Morgante G, Scolaro V, Tosti C, et al.** Treatment with carnitine, acetyl carnitine, L-arginine and ginseng improves sperm motility and sexual health in men with asthenopermia. *Minerva Urol Nefrol* 2010; 62:213-128.
  26. **Lewin A, Lavon H.** The effect of coenzyme Q10 on sperm motility and function. *Mol Aspects Med* 1997; 18 (Suppl):S213-S219.
  27. **Balercia, G, Buldreghini E, Vignini A, et al.** Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double blind randomized trial. *Fert Steril* 2009; 91: 1785-1792.
  28. **Tauber PF, Zaneveld LJ, Propping D, et al.** Components of human split ejaculates. I. Spermatozoa, fructose, immunoglobulins, albumin, lactoferrin, transferrin and other plasma proteins. *J Reprod Fertil* 1975; 43:249-267.
  29. **Nwose EU, Jelinek HF, Richards RS, et al.** The 'Vitamin E Regeneration System' (VERS) and an algorithm to justify antioxidant supplementation in diabetes—a hypothesis. *Med Hypotheses* 2008; 70:1002-1008.
  30. **Ebisch IM, Pierik FH, DE Jong FH, et al.** Does folic acid and zinc sulphate intervention affect endocrine parameters and sperm characteristics in men? *Int J Androl* 2006; 29:339-345.
  31. **Kvist U, Bjorndahl L, Kjellberg S.** Sperm nuclear zinc, chromatin stability, and male fertility. *Scanning Microsc* 1987; 1:1241-1247.
  32. **Forges T, Monnier-Barbarino P, Alberto JM, et al.** Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health 2007; 13:225-238.

# Microbiology and Virology

Sezione redatta in collaborazione con



Network di Microbiologia  
e Virologia del Nord Est

## Editors

### Dr. Alessandro Camporese

Direttore Struttura Complessa di Microbiologia e Virologia  
Azienda Ospedaliera "S.M. degli Angeli", Pordenone

### Dr. Paolo Lanzafame

Direttore U.O. Microbiologia e Virologia  
Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari - Provincia Autonoma di Trento  
Ospedale Santa Chiara, Trento

### Dr. Roberto Rigoli

Direttore U.O. Microbiologia  
Ospedale di Treviso

Infezioni da Papilloma Virus e genotipi MTHFRC677T in donne con ASCUS-LISL .....	91
<i>P. Battaglia, E. Baritonno, A. Conti</i>	
Sorveglianza delle infezioni delle vie urinarie correlate all'utilizzo del catetere vescicale: risultati di uno studio pilota .....	97
<i>R. De Rosa, S. Grazioli, S. Basso, A.M. Bigaran, E. Fiappo, A. Camporese</i>	

