

Ridurre il rischio cardiovascolare nel nefropatico

Quale ruolo per i PUFA omega-3?

To reduce cardiovascular risk in CKD patient What role for PUFA omega-3?

Summary

Chronic Kidney Disease (CKD) is burdened by a very high prevalence of cardiovascular diseases. They cause more than 50% of deaths among dialysis patients. Every effort must be done to face and treat all factors able to increase the cardiovascular risk. Dyslipidemia, inflammation, arterial hypertension, cardiac arrhythmia are some modifiable cardiovascular risk factors on which the PolyUnsaturated Fatty Acids (PUFA) of omega-3 series could play a positive effect. Some papers support this hypothesis, but sometimes their results do not fully agree, sometimes their intermediate end-points only suggest a possible positive effect. As a consequence, we need further studies to reach a good level of scientific basis.

Cancarini G. To reduce cardiovascular risk in CKD patient. What role for PUFA omega-3? *Trends Med* 2008; 8(2):59-71.

© 2008 Pharma Project Group srl

Key words:

**chronic kidney disease
end stage renal disease
cardiovascular risk
dialysis
omega-3
fish oil
cardiac arrhythmia
inflammation**

Il problema cardiovascolare nella malattia renale cronica

La dislipidemia è un noto fattore di rischio cardiovascolare (CV); meno conosciuti sono i suoi effetti sulla progressione della nefropatia e sul ruolo che può avere incrementando il già elevato rischio CV insito nella malattia renale cronica (MRC). La relazione dislipidemia-MRC è in realtà biunivoca perché, a sua volta, la MRC determina alterazioni del profilo lipidico, creando un circolo vizioso che può accelerare la progressione verso l'insufficienza renale e la comparsa di eventi CV.

I pazienti con MRC soffrono di una forma secondaria di dislipidemia che imita la dislipidemia aterogenica dei pazienti insulinoresistenti (tabella 1). Sia la dislipidemia pre-esistente che quella secondaria

alla MRC possono contribuire alla velocità di peggioramento della MRC, e questo suggerisce che i fattori patogenetici responsabili della malattia vascolare cronica e della MRC siano molto più simili di quanto prima ritenuto¹. Le alterazioni del profilo lipidico in corso di vari tipi di nefropatia ed a vari livelli di funzionalità renale, sono stati recentemente oggetto di una review esaustiva su questa rivista².

La conoscenza degli effetti negativi derivanti da elevati valori lipidici non deve però far dimenticare l'importante ruolo fisiologico che essi svolgono nell'organismo. Essi sono fondamentali per la costruzione ed il mantenimento dell'integrità delle membrane e degli organuli cellulari e per il funzionamento della cellula *in toto*. Ne consegue che gli interventi farmacologici sul pro-

 **Giovanni Cancarini**
U.O. Nefrologia
A.O. Spedali Civili di Brescia
Piazza Spedali Civili, 1
25123 Brescia

Tabella 1. Caratteristiche della dislipidemia secondaria a malattia renale cronica.

↑ Trigliceridi (↑ VLDL remnants, ↑ IDL)
 ↑ Particelle LDL piccole e dense
 ↓ HDL colesterolo

filo lipidico dovrebbero tener conto dell'importante ruolo fisiologico da essi svolto.

L'effetto negativo dei fattori di rischio CV sul rene non deve meravigliare: è infatti noto che i fattori di rischio CV agiscono primariamente determinando un danno endoteliale ed il rene è un organo estremamente ricco di vasi e quindi di endotelio. Basti pensare che la portata renale plasmatica è di circa 625 mL/min/1,73 mq di superficie corporea, equivalente a circa 1200 mL di sangue al minuto. Questo significa che attraverso i reni, che rappresentano solo lo 0,4% del peso corporeo, fluisce quindi circa un quarto

della portata cardiaca al minuto. In altre parole, il flusso renale per grammo di tessuto è circa 70 volte superiore a quello medio del resto del corpo. Questo flusso è dovuto alla ricca vascolarizzazione renale, rappresentata dal milione di glomeruli con le loro arterie, venule e vene, i capillari peritubulari ed i *vasa recta*. Non stupisce quindi che il rene sia un bersaglio favorito dei fattori che agiscono negativamente su vasi ed endotelio. Ma questo non basta, fattori di rischio cardiovascolare tipici della MRC, i cosiddetti "fattori di rischio CV non-tradizionali", si affiancano a quelli noti e tradizionali incremen-

tando la probabilità di eventi cardiovascolari (tabella 2).

Risultato di tutto ciò è che, nella MRC, si assiste ad un progressivo incremento della mortalità CV, man mano che il Volume del Filtrato Glomerulare (VFG) decresce. Muntner e collaboratori hanno dimostrato che se il rischio di morte CV nelle persone con VFG > 90 mL/min è di 6,2/1000 pazienti-anno, esso quasi triplica, arrivando a 17,9/1.000 pazienti-anno, quando il VFG è compreso tra 70 e 89 mL/min e giunge fino a circa il sestuplo (37,2/1000 pazienti-anno) quando il VFG è inferiore a 70 mL/min³. Un altro Autore, utilizzando un cut-off di 65 mL/min ha evidenziato che, nei pazienti con valori inferiori, vi è aumento significativo sia della mortalità, totale e da eventi CV combinati, sia della morbidità per infarto miocardico e scompenso cardiaco⁴.

Tabella 2. Fattori di rischio cardiovascolare, tradizionali e non-tradizionali, che agiscono nei pazienti con malattia renale cronica.

	Tradizionali	Non-Tradizionali
Non-modificabili	Età Genere maschile Anamnesi familiare Menopausa Diabete	Livello di VFG Tipo di nefropatia Tossine uremiche
Modificabili	Iperensione arteriosa Ipertrofia ventricolare sinistra Ipercolesterolemia alto LDL colesterolo basso HDL colesterolo Ipertrigliceridemia Controllo glicemico Fumo Iperomocisteinemia Scarsa attività fisica	Espansione della volemia Anemia Proteinuria Calcemia e fosforemia Infiammazione Malnutrizione Stress Ossidativo Sistema Renina-Angiotensina Aumento dimetilarginina asimmetrica Squilibri elettrolitici Alterato rapporto NO/endotelina

Il culmine del rischio CV in corso di MRC è raggiunto nei pazienti dializzati. Foley e collaboratori, in uno studio condotto sul grande database dell'United States Renal Data System (USRDS), hanno dimostrato (figura 1) che i dializzati d'età compresa tra 25 e 34 anni presentano un rischio di morte per patologia cardiovascolare circa 500 volte maggiore rispetto a quello di un coetaneo non nefropatico⁵. Guardando la figura 1, da un altro punto di vista, è evidente che un paziente 25-35 enne ha la probabilità di incorrere in un evento CV simile a quella di un 85enne non nefropatico. L'insufficienza renale cronica pare quindi gravare, sulla probabilità di sopravvivenza di quel paziente, con un peso simile ad un incremento di età anagrafica di 55 anni. Di fatto, la patologia CV è la principale causa di morte tra i

pazienti dializzati, rendendo conto di circa la metà dei decessi, e qualunque intervento atto a ridurla deve essere messo in pratica. Le Linee Guida Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) della National Kidney Foundation (NKF) indicano che i pazienti con MRC, indipendentemente dal tipo di patologia renale primitiva, devono essere considerati nel gruppo a maggior rischio di sviluppare eventi cardiovascolari⁶.

Benefici della somministrazione di omega-3 nel paziente con MRC

Se gli studi condotti in altre categorie di pazienti fossero estrapolabili ai pazienti con insufficienza renale, dovremmo attenderci anche in questi i benefici derivanti dalla somministrazione di PUFA ome-

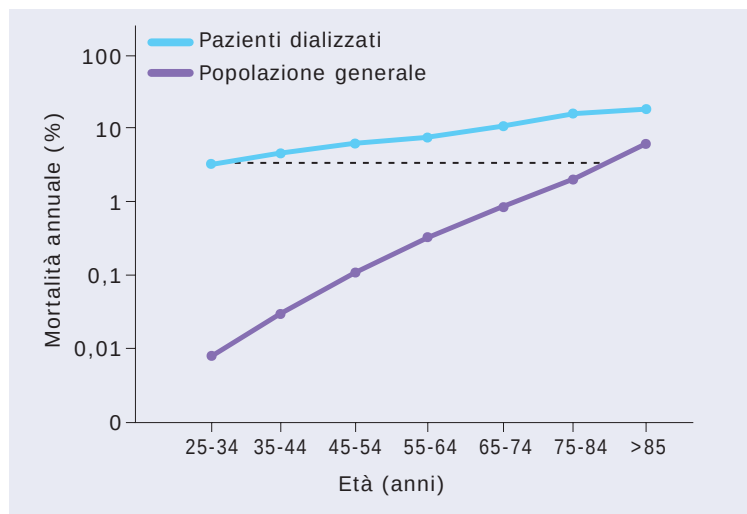
ga-3. Ad oggi purtroppo, gli studi che hanno cercato di valutare gli effetti dei PUFA omega-3 nei pazienti con MRC sono ancora pochi e di dimensioni limitate. La povertà di studi clinici in questa popolazione dipende probabilmente dalla ridotta consapevolezza delle dimensioni epidemiologiche della malattia, che valutazioni recenti suggeriscono possa colpire il 10,9% della popolazione. Inoltre, alcuni studi sono caratterizzati da dimensioni del campione ridotte, ed in altri non è stata valutata la *compliance* del paziente al trattamento, misurabile solo dosando le concentrazioni plasmatiche di omega-3. Infine, vi è una notevole discordanza nelle dosi somministrate.

Iperensione arteriosa

Nella metanalisi di Appel e collaboratori appare evidente che, fra gli 11 *trial* che avevano arruolato pazienti normotesi, solo in due si registrò una significativa riduzione della pressione arteriosa sistolica (PAS), ed in uno la riduzione della pressione arteriosa diastolica (PAD)⁷. Tra i sei *trial* che avevano arruolato pazienti ipertesi non sottoposti a terapia anti-ipertensiva, due evidenziarono una riduzione statisticamente significativa della PAS e 4 anche della PAD. Le dosi di omega-3 somministrate erano generalmente superiori a 3 g/die.

Per quanto riguarda i pazienti dializzati, vi sono 12 studi che hanno analizzato quest'aspetto, ma solo 4 erano randomizzati⁸. Tra quelli non randomizzati, tre riportarono riduzioni statisticamente e clinicamente significative della PA (16-30 mmHg di PAS e 7-15

Figura 1. Confronto della mortalità annuale per patologie cardiovascolari tra pazienti emodializzati e popolazione generale. La linea blu si riferisce a dati medi della popolazione generale; quella azzurra ai pazienti dializzati. La linea tratteggiata orizzontale serve ad indicare a quale età della popolazione generale si ha lo stesso rischio di morte CV di un paziente 25-34enne dializzato. Da notare che la scala delle ascisse è di tipo logaritmico, per cui ad ogni tacca corrisponde un aumento di 10 volte del rischio. (Modificata da Foley RN 1998⁵).



mmHg di PAD). Per contro, solo uno studio randomizzato confermò tale effetto. Allo stato attuale sono quindi necessari ulteriori studi per definire se gli omega-3 abbiano un reale effetto anti-ipertensivo, alle dosi comunemente utilizzate, nei pazienti in dialisi⁹.

Stato infiammatorio e stress ossidativo

Uno degli omega-3, l'acido docosaesaenoico (DHA) svolge un importante effetto anti-infiammatorio, poiché è convertito in *resolvine* e *protectina* D1, due famiglie di sostanze endogene che svolgono un'importante azione antiinfiammatoria. In esperimenti di ischemia/riperfusion, la somministrazione di DHA ha ridotto i danni precoci conseguenti a queste manovre proinfiammatorie, quali l'infiltrazione leucocitaria e l'attivazione macrofagica, ed anche la più tardiva fibrosi ad esse secondaria¹⁰.

Taccone-Gallucci *et al.* hanno studiato il possibile ruolo degli omega-3 sullo stress ossidativo dei pazienti in emodialisi cronica¹¹. Le premesse fisiopatologiche dello studio si basavano sul fatto che la formazione di specie reattive dell'ossigeno ed il rilascio di citochine pro-infiammatorie ed aterogene (Interleuchina 1- β e Tumor Necrosis Factor- α) necessitano dell'attivazione della cascata dell'acido arachidonico, regolata dall'enzima 5-lipo-ossigenasi (5-Lox). L'attività di questo enzima è incrementata nelle cellule mononucleate dei pazienti con MRC sottoposti ad emodialisi. A 16 pazienti emodializzati furono somministrate 3 capsule/die contenenti 2.550-2.650 mg di omega-3 estratti da olio di pe-

sce e con un rapporto EPA/DHA di 1:2. Le variazioni dell'indice ossidativo A234/205, della produzione di LTB4 e dell'espressione ed attività della 5-Lox furono quindi valutate al basale, dopo 3 mesi di terapia e dopo altri 3 mesi di wash-out. I dati ottenuti in questo studio furono anche confrontati con controlli sani paragonabili per età.

Nei pazienti emodializzati tutte le determinazioni eseguite mostrarono valori quasi doppi e significativamente maggiori ($p < 0,001$) rispetto ai controlli. La somministrazione di omega-3 si associò ad una riduzione altamente significativa ($p < 0,001$) di tutti i valori studiati, eccetto che per l'espressione di 5-Lox, ed i valori raggiunti dopo trattamento risultarono sovrapponibili a quelli della popolazione normale di controllo. Le analisi eseguite dopo 3 mesi di wash-out dimostrarono un ritorno alla situazione basale (figura 2). Discutendo i risultati, gli Autori sostengono che gli omega-3 non impediscono la sintesi di 5-Lox, ma agiscono

su di essa come inibitori non-competitivi. Poiché l'effetto ottenuto era non dissimile da quello osservato in altri studi che avevano utilizzato la vitamina E come antiossidante, il dubbio che i benefici del trattamento potessero essere associati all'azione antiossidante della vitamina E è stato fugato sulla base di semplici considerazioni quantitative^{12,13}: in ogni capsula di omega-3 sono contenuti 0,6 mg di α -tocoferolo, quindi con la dose praticata, l'introduzione giornaliera di 1,8 mg sembra insufficiente a determinare un effetto farmacologico così spiccato, considerato che tale dosaggio è ben inferiore alla *Recommended Daily Allowance* per questa vitamina, che è di 8 mg/die per le donne e 10 mg/die per i maschi. Tuttavia l'effetto della vitamina E non è dipendente dalle sole concentrazioni, ma anche dal rapporto con i suoi carrier plasmatici, trigliceridi e colesterolo, rendendo l'interpretazione dei dati più complessa¹⁴. L'importante riduzione di LTB4 che ha portato a valori inferiori a

Figura 2. Effetto della somministrazione giornaliera di 2.550-2.650 mg di omega-3 sull'attività della 5-lipo-ossigenasi in pazienti emodializzati. L'attività è espressa in pmol/min x mg di proteina. (Dati da Taccone-Gallucci M 2006¹¹).

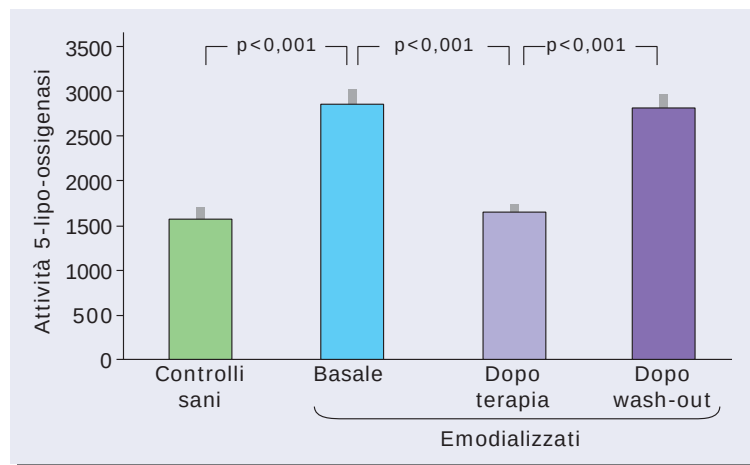
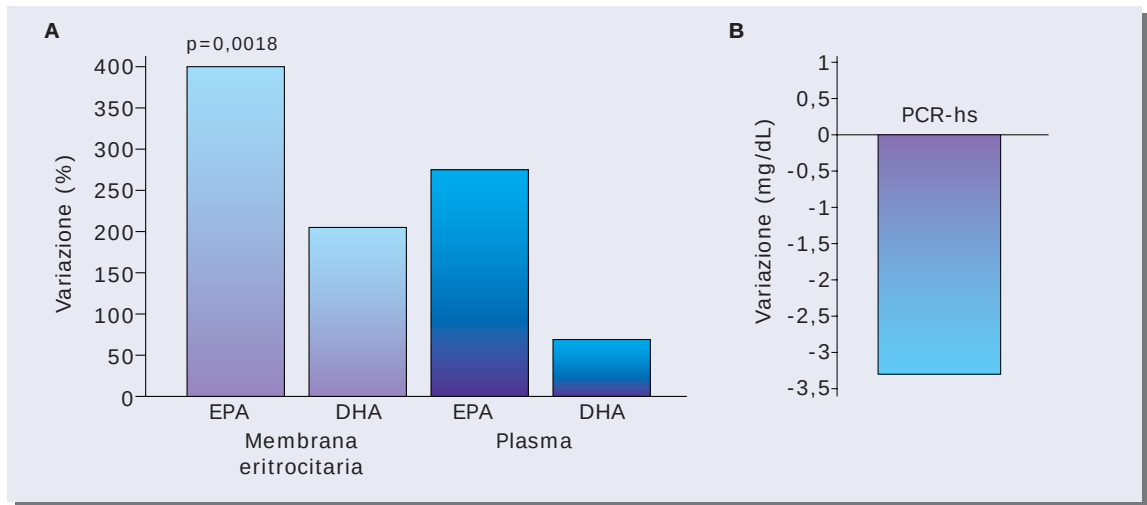


Figura 3. Variazioni rispetto al basale del contenuto eritrocitario e plasmatico di PUFA omega-3 (pannello A) e parallela variazione delle concentrazioni di PCR-hs (pannello B). (Dati da Saifullah A et al 2007²⁴).



quelli dei volontari sani è stata invece suggerita essere effetto di una competizione dell'EPA con l'acido arachidonico come substrato della 5-Lox. I risultati di questo studio mostrano una riduzione quantitativamente notevole dell'attività della 5-Lox ad opera degli omega-3 e, poiché questo enzima gioca un ruolo importante nell'ossidazione delle LDL, fattore patogenetico dell'aterosclerosi, si può dedurre un effetto antiaterogenetico di tale terapia. Tuttavia, lo studio non riferisce se i valori di LDL si siano modificati durante la terapia e *hard endpoint*, quali morbilità o mortalità, non poterono essere inclusi a causa del *follow-up* troppo breve.

Proteina C-reattiva

La proteina C-reattiva (PCR) costituisce un importante marcatore di flogosi sistemica e negli ultimi anni è stato valutato l'impatto di numerosi farmaci sulle concentrazioni di questa proteina soprattutto con tecniche di dosaggio ad alta sensibilità (PCR-hs), osservando per esempio che le

statine, oltre al loro effetto primario sulla colesterolemia, esercitano anche effetti ancillari su altri fattori di rischio, in particolare la PCR^{15,16}. Il ruolo prognostico negativo della PCR è stato confermato da numerosi studi clinici che hanno dimostrato come elevati valori di questo marker correlino con aumentato rischio di eventi tromboembolici e di insufficienza ventricolare sinistra, una condizione ad elevata prevalenza nel paziente con MRC¹⁷⁻¹⁹. Molto recentemente l'incremento della PCR è stato associato anche ad aumentata mortalità e più rapida progressione nei pazienti con malattia renale^{20,21}. La possibilità quindi di intervenire su questo fattore di rischio è particolarmente allettante nel paziente nefropatico e l'uso dei PUFA omega-3 si candida

I PUFA omega-3 sembrano esercitare un potente effetto antiaterogeno inibendo, per competizione con l'acido arachidonico, la 5-Lox.

come un'interessante modalità di intervento. I risultati degli studi condotti nei pazienti con insufficienza renale sono promettenti ma non sempre univoci.

In uno studio randomizzato, condotto in doppio cieco in pazienti con insufficienza renale (creatininemia pari a 1,7-4,5 mg/dL) sono stati somministrati al gruppo in trattamento attivo 2,4 grammi di n-3 PUFA, rilevando una riduzione marginalmente non-significativa (p=0,06) della proteina C reattiva misurata col metodo ad alta sensibilità²². In Portogallo un gruppo di pazienti dializzati e con proteina C reattiva ad alta sensibilità inferiore a 5 mg/dL, ha accettato di consumare un sandwich con sardine conservate in ciascuna delle tre sedute dialitiche settimanali. Nei pazienti appartenenti al terzile maggiore di PCR e nei diabetici si è riscontrata una significativa riduzione della PCR (p=0,047 e p=0,034 rispettivamente)²³. Più recentemente, è stato pubblicato uno studio pilota, prospettico e randomizzato, in pazienti emodializzati assegna-

ti al trattamento con due capsule/die di omega-3 (340 mg di EPA più 170 mg di DHA), le dosi raccomandate dall'American Heart Association: dopo 12 settimane di trattamento si è osservato un sensibile incremento di EPA e DHA, con parallela riduzione dei valori di proteina C reattiva rispetto ai controlli (figura 3).

Risultati in parte sovrapponibili sono stati riportati da Imselfarb e associati su 57 pazienti emodializzati, randomizzati a ricevere placebo o gamma tocoferolo (308 mg) più DHA (800 mg): nei pazienti in trattamento attivo si è registrata una significativa riduzione delle concentrazioni di Interleuchina-6 (IL-6), della conta leucocitaria totale e del numero di neutrofili, mentre non si sono osservate riduzioni delle concentrazioni di Proteina C-reattiva²⁵.

Simili risultati sono stati ottenuti con la somministrazione giornaliera di 2,4 grammi di PUFA per 2 mesi, sempre in pazienti emodializzati²⁶. Prima della somministrazione dei supplementi, le concentrazioni di EPA erano inversamente correlate a quelle di TNF-alfa ed IL-6, mentre dopo somministrazione di PUFA è sta-

ta rilevata una significativa riduzione delle due citochine ed un significativo incremento di HDL, albuminemia ed emoglobina. I benefici clinici a lungo termine su mortalità e morbidità nei pazienti con MRC dovranno essere valutati opportunamente con studi di dimensioni e durata adeguata.

Dislipidemia

Esperimenti genetici hanno mostrato che gli omega-3 modulano l'espressione di geni che regolano l'attività lipolitica e lipogenica ed agiscono anche su sequenze che regolano l'adesione e la proliferazione cellulare e la regolazione dei meccanismi di trascrizione²⁷. A dosi superiori a 3 g/die, gli omega-3 sembrano in grado di ridurre la trigliceridemia di circa il 25%, di aumentare le LDL del 5-10% e in misura inferiore al 5% le HDL²⁸.

Quattro studi sono stati condotti in modo prospettico randomizzato su pazienti dializzati. In uno studio cross-over in doppio cieco su 16 pazienti dializzati, Donnelly e collaboratori hanno mostrato un trend favorevole, benché statisticamente non significativo, di riduzione dei trigliceridi. Questo trend diveniva invece statisticamente significativo se si escludeva 1 paziente con valori di trigliceridemia troppo elevati per essere ridotti adeguatamente con il dosaggio utilizzato²⁹.

In un altro studio prospettico randomizzato su 60 pazienti allocati rispettivamente all'assunzione di omega-3 (1,5 g/die), olio di granoturco, olio di sesamo o placebo, i primi due supplementi (omega-3 ed olio di granoturco) hanno aumentato le HDL e ridotto le

LDL in misura statisticamente significativa³⁰. Anche i rapporti tra LDL-colesterolo e HDL-colesterolo e trigliceridi/HDL-colesterolo si sono ridotti significativamente. L'incremento della dose di omega-3 ha permesso inoltre di ridurre in misura ancora maggiore i trigliceridi.

Nel terzo studio, 38 pazienti (22 in emodialisi e 16 in dialisi peritoneale) con elevati livelli di lipoproteine e LDL-ossidate sono stati randomizzati al trattamento con acido eicosapentaenoico o placebo per 3 mesi. Il farmaco ha ridotto significativamente i livelli di LDL-ossidate, di trigliceridi e di colesterolo totale, mentre, dopo un periodo di wash-out di altri 3 mesi, i valori ritornarono ai precedenti livelli basali³¹.

Complessivamente questi dati suggeriscono che la supplementazione con PUFA omega-3 nei pazienti in dialisi o con malattia renale cronica migliora l'infiammazione subclinica a livello sistemico, come dimostrato dalla riduzione della PCR, di IL-6, TNF-alfa e neutrofili circolanti, e che tali effetti sono indipendenti da quello primario sui trigliceridi.

Apparato cardiovascolare

Esiste ormai un'evidenza sperimentale e clinica che l'assunzione di omega-3, con la dieta o con supplementazione farmacologica, riduce l'incidenza di morte cardiaca improvvisa. Questo risultato dipenderebbe da vari effetti^{32,33}: bradicardizzante (mediamente -3 pulsazioni/minuto, ma fino a 6 in uno studio³⁴), antiaritmogenico, riduzione delle resistenze periferiche (riduzione della PAS di 3-5 mmHg e del-

I PUFA omega-3 esercitano importanti effetti antinfiammatori nel paziente con malattia renale cronica o nei pazienti in dialisi; tuttavia i benefici clinici in termini di miglioramento della prognosi renale e di riduzione della mortalità/morbidità cardiovascolare dovranno essere valutati in trial clinici opportunamente disegnati.

la PAD di 2-3 mmHg) e miglioramento della compliance cardiaca diastolica. Gli omega-3 assunti con la dieta o con supplementi farmacologici sono rapidamente incorporati nei fosfolipidi delle membrane cellulari dei cardiomiociti, e questo è probabilmente il principale meccanismo che determina i loro effetti positivi a livello cardiaco^{35,36}.

Basi fisiopatologiche degli effetti cardiovascolari degli omega-3

L'effetto cardiaco si manifesterebbe quindi primariamente sui meccanismi cellulari di trasmissione del segnale (canali del calcio, scambio $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ e mobilitazione del calcio dai compartimenti intracellulari), ma anche su taluni meccanismi di regolazione intracellulare (attivazione delle fosfolipasi, sintesi di eicosanoidi, effetti su recettori di protein-kinasi)³⁷. L'effetto sui canali ionici dipenderebbe da modifiche spaziali della membrana cellulare che, grazie all'inserimento degli omega-3 permette la restrizione degli spazi attraverso i quali avvengono gli scambi ionici. *In vitro*, quest'effetto degli omega-3 è dose-dipendente.

In uno studio caso-controllo compiuto su pazienti ultrasessantacinquenni nell'ambito del Cardiovascular Health Study, i "casi" consistevano in pazienti con infarto miocardico fatale o morte da altra malattia ischemica ($n = 54$) e infarto non-fatale ($n = 125$)³⁸. I "controlli" erano confrontabili per sesso ed età. Dai dati esaminati emerge che una maggior concentrazione di DHA ed EPA era associata ad un minor rischio di attacco ischemico fatale, ma non ad infar-

to miocardico non fatale. Questa apparente contraddizione è risolta dagli Autori ricordando l'effetto antiaritmogenico degli omega-3: infatti, le concentrazioni maggiori di DHA ed EPA non prevenivano l'infarto, ma solo gli eventi fatali, spesso dipendenti dallo scatenamento di una crisi aritmica.

Effetti antiaritmogenici

A sostegno di questa ipotesi vi sono i risultati di uno studio prospettico randomizzato che ha dimostrato come la supplementazione con omega-3 riduceva significativamente il rischio di ischemia miocardica fatale, e che tale effetto era principalmente dovuto alla riduzione dei casi di morte cardiaca improvvisa³⁹. In altri lavori si era dimostrato che più elevate quantità alimentari di omega-3, e più elevate concentrazioni degli stessi nella membrana eritrocitaria o maggiori concentrazioni ematiche, riducevano il rischio d'arresto cardiaco e di morte improvvisa^{40,41}.

Probabilmente l'effetto protettivo degli omega-3 a livello cardiaco si esplica principalmente, almeno nel breve-medio termine, con l'azione antiaritmogenica e stabilizzante di membrana. Per questo motivo, gli studi che hanno valutato l'eventuale beneficio di alti apporti alimentari di omega-3 sulla incidenza di malat-

tia ischemica miocardica non-fatale, non si sono conclusi positivamente⁴².

Nella pratica clinica, il dato più significativo associato all'assunzione di omega-3, consiste nella riduzione dei casi di morte cardiaca improvvisa nei pazienti sopravvissuti a precedente infarto miocardico, come dimostrato nel GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico)³⁹. I risultati di questo mega-trial sono stati incorporati nelle nuove Linee-Guida che includono la somministrazione degli omega-3 nella terapia del post-infarto.

In una situazione stressante quale l'intervento cardiaco con by-pass cardiopolmonare, la somministrazione di dosi elevate di omega-3 ha nettamente ridotto i valori di troponina-I il giorno successivo all'intervento⁴³. Infine, è stato dimostrato sperimentalmente l'incremento del periodo refrattario secondario alla somministrazione di omega-3, un'alterazione elettrofisiologica che potrebbe sostanzialmente ridurre il rischio di fibrillazione atriale⁴⁴.

I positivi effetti antiaritmogenici degli omega-3 sono stati ben documentati da Calò e collaboratori in 160 pazienti sottoposti ad intervento di by-pass aorto-coronarico con la somministrazione di PUFA alla dose di 2 grammi/die⁴⁵: fibrillazione atriale è occorsa solo nel 15,2% dei pazienti trattati contro il 33,3% dei controlli. Inoltre, il decorso postoperatorio dei pazienti inclusi nel braccio di controllo è risultato meno favorevole, con una durata della degenza superiore del 12,3% rispetto ai trattati.

Nei pazienti con malattia renale terminale la somministrazione di PUFA omega-3 riduce i tassi di morte cardiaca improvvisa in misura simile a quella osservata nel post-infarto.

Le dimostrazioni dell'effetto antiaritmogenico degli omega-3 sono tali da farli includere, in una recente review, tra le terapie consigliate per il trattamento senza farmaci antiaritmici convenzionali della fibrillazione atriale⁴⁶. L'effetto antiaritmogenico degli omega-3 potrebbe svolgere un ruolo importante nei pazienti in emodialisi, nei quali avvengono brusche modificazioni delle concentrazioni elettrolitiche e dell'equilibrio acido-base. Mediamente, un paziente giunge in dialisi con valori di potassiemia prossimi a 6 mEq/L ed un certo grado di acidosi, una condizione metabolica legata alla mancata eliminazione del potassio e delle valenze acide introdotte con l'alimentazione. In 4 ore la potassiemia è portata a valori prossimi od inferiori a 4 mEq/L, mentre il pH ematico vira verso l'alcalosi. Contemporaneamente possono avvenire modificazioni delle concentrazioni di calcemia e magnesemia, in base alle differenti concentrazioni di questi elementi nel plasma e nella soluzione dializzante. Non ultimo, la rapida riduzione del volume intravascolare, non sempre rimpiazzato in tempi adeguati dal *refilling* dallo spazio extravascolare può favorire, insieme agli altri meccanismi sopra citati, alla comparsa di aritmie atriali.

Omega-3 ed aritmie nei pazienti dializzati

Numerosi lavori hanno focalizzato l'attenzione sull'aritmia negli emodializzati, specie quella post-dialitica. Bozbas e collaboratori hanno trovato battiti prematuri ventricolari nell'85% dei pazienti esaminati⁴⁷. Il 37% di questi

pazienti era classificato come aritmie ventricolari complesse, correlate a presenza di malattia coronarica, ipertensione e dispersione dell'intervallo QT corretto. Nel 56% dei pazienti vi erano battiti prematuri atriali e nel 16% fibrillazione atriale. Queste aritmie sopraventricolari erano correlate solamente all'età dialitica. L'elevata frequenza di aritmie ha indotto gli Autori a suggerire che queste siano responsabili dell'elevata incidenza di morte cardiaca improvvisa notata nei pazienti in emodialisi. Questa ipotesi è suffragata dal fatto che il rischio di arresto cardiaco in pazienti con infarto miocardico acuto è superiore nei pazienti in dialisi rispetto a quelli non in dialisi⁴⁸. In base a questi riscontri, lo stesso Autore aveva caldamente suggerito la presenza di un defibrillatore in ogni Centro di Dialisi⁴⁹.

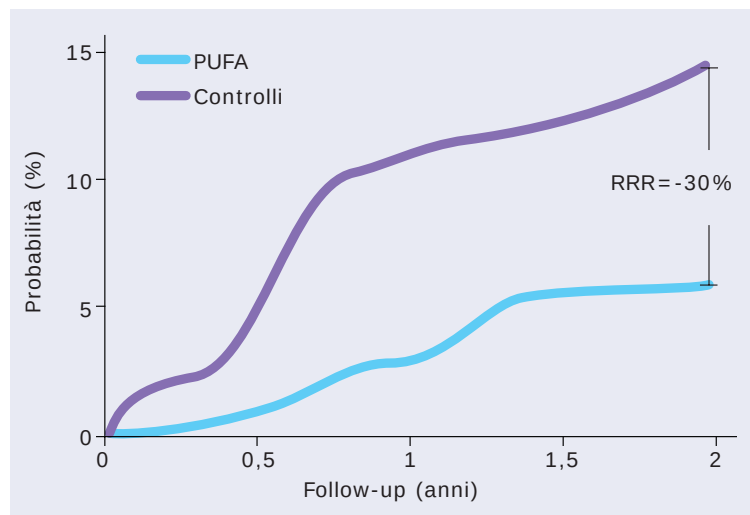
La correlazione tra variazioni elettrolitiche intradialitiche e morte improvvisa è fortemente sostenuta dal riscontro di

una maggiore mortalità nelle giornate di lunedì e martedì che seguono un intervallo interdialitico più lungo (68 ore anziché 44 ore) e quindi hanno maggiori variazioni elettrolitiche e di volemia^{50,51}.

Uno studio prospettico randomizzato danese, svolto con lo scopo di valutare la capacità degli omega-3 di prevenire gli eventi vascolari in 206 emodializzati, ha mostrato che i PUFA omega-3 non riuscivano a ridurre l'end-point combinato di mortalità ed eventi CV, pur riuscendo a ridurre significativamente il numero di infarti miocardici (4 vs 13; $p=0,036$) (figura 4) e di eventi coronarici maggiori (7 vs 17; $p=0,043$)⁵².

Un altro importante fattore di rischio da considerare, nel valutare il rischio CV del paziente uremico, è la sindrome metabolica. Dati sperimentali nel ratto indicano che la somministrazione di n-3PUFA riduce la dislipidemia, migliora la sensibilità all'insulina, riduce le dimensioni degli adipociti

Figura 4. Probabilità di infarto del miocardio nei trattati con PUFA omega-3 rispetto ai controlli: tale andamento corrisponde ad una riduzione del rischio relativo (RRR) di IMA a 2 anni pari al 30%. (Dati da Svensson A et al. 2006⁵²).



che divengono più sensibili all'insulina e rilasciano una minor quantità di acidi grassi. Inoltre, nei muscoli si assiste alla normalizzazione delle vie metaboliche del glucosio ed, infine, nelle cellule beta-pancreatiche isolate il contenuto di lipidi e di glucosio si normalizza⁵³.

Non va infine dimenticato il problema dei diabetici che hanno un rischio di malattie CV circa triplo rispetto alla popolazione generale. I diabetici rappresentano, negli Stati Uniti, circa il 50% dei pazienti in trattamento dialitico; in Italia la percentuale attuale è di poco inferiore al 20%, ma con tendenza all'aumento. Gli effetti della supplementazione con omega-3 in questa tipologia di pazienti sono stati recentemente valutati in una review⁵⁴ e molti quesiti attendono ancora una risposta che dovrebbe venire dai numerosi studi in corso⁵⁴. Infine, considerata l'elevata prevalenza di malattia aterosclerotica nei pazienti dializzati, l'effetto stabilizzante sulla placca esercitato dagli omega-3, potrebbe costituire un importante aiuto nel controllare l'evoluzione di tale patologia in questi pazienti⁵⁵.

Accesso vascolare

La conoscenza delle capacità anti-aggreganti ed antitrombotiche degli omega-3 ha fatto ipotizzare un loro possibile ruolo nel mantenimento della pervietà della fistola artero-venosa per emodialisi. Se a ciò si aggiunge anche un possibile ruolo anti-proliferativo sull'endotelio, è chiaro che le probabilità di un'azione positiva aumentano. Shah e associati hanno documentato che la supplementazione di ome-

ga-3 determina, nei confronti del placebo, un incremento importante della vasodilatazione endotelio-dipendente dell'arteria brachiale ($20,4\% \pm 13,2\%$ vs $9,9\% \pm 5,4\%$; $p=0,036$) e della vasodilatazione endotelio-indipendente mediata dalla nitroglicerina ($32,6\% \pm 16,8\%$ vs $18,0\% \pm 14,9\%$; $p=0,043$)³⁴.

Per quanto riguarda l'interazione piastrine-monociti, un lavoro prospettico randomizzato, per ora disponibile solo sotto forma di abstract, rivela che l'assunzione di 500 grammi di pesce ricco in fish-oil alla settimana per 4 settimane provoca, in volontari sani, una riduzione degli aggregati piastrine-monociti del 35%, altamente significativa dal punto di vista statistico ($p < 0,01$)⁵⁶. Il numero di aggregati circolanti è risultato inversamente correlato ai livelli plasmatici di omega-3. Se questo effetto fosse confermato anche negli uremici, potrebbe costituire un segnale positivo per migliorare la sopravvivenza degli accessi vascolari.

Un altro spunto interessante nasce da una ricerca condotta in soggetti di età medio-avanzata nei quali è stato trovato che il contenuto piastrinico di PUFA omega-3 ed il rapporto omega-3/omega-6 è inversamente correlato alle concentrazioni sieriche di omocisteina⁵⁷. La somministrazione di omega-3 potrebbe perciò ridurre il rischio trombotico secondario ad iperomocistemia con effetti positivi sia sulla mortalità/morbilità CV, sia sulla sopravvivenza dell'accesso vascolare. Questo punto è di particolare interesse nei pazienti dializzati che hanno livelli plasmatici elevatissimi di omocisteina e che si ridu-

cono parzialmente con la somministrazione di folati, raggiungendo solo raramente i valori massimi di riferimento. Diskin e collaboratori hanno riferito un effetto positivo, anche se statisticamente non significativo, della somministrazione di 3 g/die di omega-3 per 6 mesi⁵⁸. In uno studio randomizzato, pazienti con recente inserimento di protesi vascolare ed in trattamento con 3,2 g di omega-3/die hanno ottenuto ad un anno, il mantenimento della pervietà dell'accesso nel 76% dei casi, contro il 15% osservato nel braccio placebo⁵⁹. Questo risultato non è stato tuttavia confermato da un recente studio statunitense, condotto anch'esso su pazienti con protesi vascolare appena instaurata, che non ha dimostrato benefici significativi nel gruppo trattato con omega-3 rispetto al gruppo placebo⁶⁰. Come si può notare, anche in questo caso i dati sono discordanti e sono necessari altri studi per definire il reale impatto clinico degli omega-3 sulla protezione degli accessi vascolari nel dializzato. Per rispondere meglio a questi quesiti è in corso uno studio multicentrico, randomizzato ed in doppio cieco in pazienti emodializzati incidenti, la cui osservazione inizia al momento della creazione dell'accesso vascolare. Lo studio comprenderà 232 pazienti e valuterà la pervietà primaria della fistola nativa nel primo anno. End point secondario è la valutazione degli effetti dei PUFA omega-3 sui fattori che possono favorire la comparsa di stenosi o di trombosi⁶¹. Per quanto riguarda la possibilità di un effetto positivo su protesi vascolari utilizzate come acces-

so dialitico, uno studio prospettico randomizzato non ha dimostrato effetti significativi sulla pervietà primaria dello stesso⁶².

Come somministrare gli omega-3

Le osservazioni iniziali sulla bassa prevalenza di malattie CV nelle popolazioni con dieta a base di pesce, suggeriscono che un cambiamento dietetico in questo senso potrebbe essere sufficiente a risolvere il problema. Tuttavia, nelle nazioni occidentali l'assunzione di omega-3 con la dieta è di circa 100-200 mg/die, contro gli almeno 400-600 mg/die che rappresentano la dose capace di ridurre il rischio di malattie CV⁶³. Di fatto, è noto che suggerimenti di importanti cambiamenti nelle abitudini alimentari non ottengono spesso una buona compliance da parte dei pazienti e questa,

per le sostanze in questione, non potrebbe essere valutata da determinazioni laboratoristiche di routine. Un altro punto da considerare è che non è sufficiente suggerire un maggior consumo di pesce, ma devono anche essere strettamente indicate le specie ittiche a maggior contenuto di omega-3. L'indicazione delle specie più idonee al consumo alimentare deriva dalla constatazione che, oltre ad un elevato contenuto di omega-3 vi devono essere basse concentrazioni di metilmercurio, un inquinante altamente tossico e frequentemente presente in alcune specie di "pesce azzurro". E' noto infatti che in alcune specie ittiche, il contenuto di omega-3 è più basso che in altre, mentre aumenta in modo importante quello di metilmercurio, i cui effetti negativi potrebbero prevalere sugli effetti favorevoli dei primi. Una pubblicazione in corso di

stampa analizza in dettaglio la questione⁶⁴.

Nei pazienti emodializzati il consumo di pesce è inferiore a quanto prescritto dall'American Heart Association, soprattutto se si considera l'elevato rischio vascolare di questa tipologia di pazienti⁶⁵. Va anche ricordato che, oltre ai pesci, anche alcuni formaggi hanno un buon contenuto di omega-3, ma con questi alimenti si pone il problema dell'apporto di sale e di altri grassi (tabella 3).

Di conseguenza, nei casi in cui l'aderenza del paziente alla dieta consigliata non appare elevata o non vi è disponibilità adeguata delle specie ittiche consigliate, è necessario ricorrere alla somministrazione di supplementi purificati. Se poi si considerano le raccomandazioni dell'American Heart Association che invitano ad assumere 2-4 grammi di DHA/EPA al dì⁶⁶ si deduce

Tabella 3. Contenuto di acido α -linolenico (ALA), acido eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA) in pesci e formaggi. I valori esprimono i grammi per 100 grammi di parte edibile. (Adattata da Hauswirth CB 2004⁷⁰ e Howe P 2003⁷¹).

	ALA	EPA	DHA	Totale
PESCI				
Sgombro	0,1	0,9	1,6	2,6
Trota di lago	0,4	0,5	1,1	2,0
Aringa	0,1	0,7	0,9	1,7
Tonno pinne blu	-	0,4	1,2	1,6
Storione	Tr	1,0	0,5	1,5
Acciuga	-	0,5	0,9	1,4
Salmone	0,2	0,3	0,9	1,4
Pesce azzurro	0,0	0,4	0,8	1,2
Anguilla	0,7	0,1	0,1	0,9
Trota iridea	0,1	0,1	0,4	0,6
Tonno	-	0,1	0,4	0,5
Pesce spada	-	0,1	0,1	0,2
FORMAGGI				
Alpino (Svizzera)	-	-	-	1,6
Emmental	-	-	-	1,2
Cheddar	-	-	-	0,7

che solo una corretta supplementazione dietetica permetta di raggiungere questi obiettivi. Le raccomandazioni sul rapporto consigliato omega-6/omega-3 sono disponibili e aggiornate sul sito della International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids⁶⁷. La riduzione del 30% dei valori di trigliceridemia con dosi di 4 g/die di omega-3 è accompagnata da un modesto incremento di LDL²⁸. Tuttavia, considerando l'efficacia, la sicurezza ed il basso costo, questi farmaci possono essere utilizzati con beneficio. Nelle dislipidemie miste, con incre-

mento sia dei trigliceridi che del colesterolo, la terapia combinata statine-omega 3 mostra efficacia, sicurezza e buona tollerabilità da parte del paziente⁶⁸. Questa associazione è supportata dai dati di un recente studio giapponese randomizzato che ha valutato gli effetti della somministrazione di EPA nel lungo termine (5 anni). Nell'analisi condotta con il metodo dell'*intention to treat*, è stata registrata una riduzione significativa dell'endpoint primario combinato (morte improvvisa, infarto miocardico fatale e non-fatale, angina pectoris, necessità di

angioplastica, posizionamento di stent coronario o by-pass aorto coronarico)⁶⁹.

Vi sono molti spunti interessanti nell'azione cardiovascolare degli omega-3 che devono essere definitivamente provati da studi prospettici e con un'adeguata selezione dei pazienti. Lo stato infiammatorio, l'aterosclerosi accelerata, l'elevata frequenza di aritmie, specie post-dialitiche e l'alta prevalenza di mortalità cardiovascolare in dialisi rendono necessario definire con urgenza l'impatto clinico degli omega-3 in questa popolazione. **TiM**

Bibliografia

1. Abrass CK. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease. *Am J Nephrol* 2004; 24:46-53.
2. Cappelli P. La dislipidemia nel paziente nefropatico. *Trends Med* 2007; 7:97-112.
3. Muntner P, Coresh J, Klag MJ, et al. History of myocardial infarction and stroke among incident end-stage renal disease cases and population-based controls: an analysis of shared risk factors. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:323-330.
4. Hunt D, Young P, Simes J, et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001; 134:931-940.
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (suppl.3):S112-S119.
6. KDOQI Clinical Practice Guidelines for CKD. Evaluation, Classification, and Stratification *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (suppl 1).
7. Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ, et al. Does supplementation of diet with "fish oil" reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993; 153:1429-1438.
8. Friedman A, Moe S. Review of the Effects of Omega-3 Supplementation in Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:182-192.
9. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, et al. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; 20:1493-1499.
10. Duffield JS, Hong S, Vaidya VS, et al. Resolvin D series and protectin D1 mitigate acute kidney injury. *J Immunol* 2006; 177:5902-5911.
11. Taccone-Gallucci M, Manca-di-Villahermosa S, Battistini L, et al. N-3 PUFAs reduce oxidative stress in ESRD patients on maintenance HD by inhibiting 5-lipoxygenase activity. *Kidney Int* 2006; 69:1450-1454.
12. Maccarrone M, Meloni C, Manca di Villahermosa S, et al. Vitamin E suppresses 5 lipoxygenase-mediated oxidative stress in peripheral blood mononuclear cells of hemodialysis patients regardless of administration route. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:964-969.
13. Maccarrone M, Manca-di-Villahermosa S, Meloni C, et al. Arachidonate cascade, apoptosis, and vitamin E in peripheral blood mononuclear cells from hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:600-610.
14. Aguilera A, Bajo MA, del Peso G, et al. True deficiency of antioxidant vitamins E and A in dialysis patients. Relationship with clinical patterns of atherosclerosis. *Adv Perit Dial* 2002; 18:206-211.
15. Albert MA, Danielson E, Rifai N; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286:64-70.
16. Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *Int J Cardiol* 2006; 106:291-297.
17. Uehara K, Nomura M, Ozaki Y, et al. High-sensitivity C-reactive protein and left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 2003; 18:67-74.
18. Brunetti ND, Troccoli R, Cor-

- reale M, *et al.* C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. *Int J Cardiol* 2006; 109:248-256.
19. Niccoli G, Biasucci LM, Biscione C, *et al.* Instability mechanisms in unstable angina according to baseline serum levels of C-reactive protein: the role of thrombosis, fibrinolysis and atherosclerotic burden. *Int J Cardiol* 2007; 122:245-247.
 20. Menon V, Greene T, Wang X, *et al.* C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68:766-772.
 21. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, *et al.* Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:139-148.
 22. Madsen T, Schmidt EB, Christensen JH. The effect of n-3 fatty acids on C-reactive protein levels in patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2007; 17:258-263.
 23. Moreira AC, Gaspar A, Serra MA, *et al.* Effect of a sardine supplement on C-reactive protein in patients receiving hemodialysis. *J Ren Nutr* 2007; 17:205-213.
 24. Saifullah A, Watkins BA, Saha C, *et al.* Oral fish oil supplementation raises blood omega-3 levels and lowers C-reactive protein in haemodialysis patients: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; Sep 21; [Epub ahead of print].
 25. Himmelfarb J, Phinney S, Ikizler TA, *et al.* Gamma-tocopherol and docosahexaenoic acid decrease inflammation in dialysis patients. *J Ren Nutr* 2007; 17:296-304.
 26. Perunicic-Pekovic GB, Rasic ZR, Pljesa SI, *et al.* Effect of n-3 fatty acids on nutritional status and inflammatory markers in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12:331-336.
 27. Lapillonne A, Clarke SD, Heird WC. Polyunsaturated fatty acids and gene expression. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7:151-156.
 28. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: Human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (Suppl):1645S-1654S.
 29. Donnelly SM, Ali MA, Churchill DN. Effect of n-3 fatty acids from fish oil on hemostasis, blood pressure, and lipid profile of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2:1634-1639.
 30. Khajehdehi P. Lipid-lowering effect of polyunsaturated fatty acids in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2000; 10:191-195.
 31. Ando M, Sanaka T, Nihei H. Eicosapentanoic acid reduces plasma levels of remnant lipoproteins and prevents in vivo peroxidation of LDL in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2177-2184.
 32. Mozaffarian D. Fish, n-3 fatty acids, and cardiovascular haemodynamics. *J Cardiovasc Med* 2007; 8 (Suppl. 1):S23-S26.
 33. Biscione F, Pignatelli C, Totter A, *et al.* Cardiovascular effects of omega-3 free Fatty acids. *Curr Vasc Pharmacol* 2007; 5:163-172.
 34. Shah AP, Ichijui AM, Han JK, *et al.* Cardiovascular and endothelial effects of fish oil supplementation in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2007; 12:213-219.
 35. Masson S, Latini R, Tacconi M, *et al.* Incorporation and washout of n-3 polyunsaturated fatty acids after diet supplementation in clinical studies. *J Cardiovasc Med* 2007; 8 (Suppl. 1):S4-S10.
 36. Metcalf RG, James MJ, Gibson RA, *et al.* Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1222-1228.
 37. Siddiqui RA, Harvey KA, Zalogu GP. Modulation of enzymatic activities by n-3 polyunsaturated fatty acids to support cardiovascular health. *J Nutr Biochem* 2007 Sep 26; (Abstract) [Epub ahead of print].
 38. Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, *et al.* N-3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:319-325.
 39. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, *et al.* Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105:1897-1903.
 40. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, *et al.* Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995; 274:1363-1367.
 41. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, *et al.* Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346:1113-1118.
 42. Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, *et al.* Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995; 332:977-982.
 43. Charman A, Muriithi EW, Milne E, *et al.* Fish oil before cardiac surgery: neutrophil activation is unaffected but myocardial damage is moderated. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72:257-265.
 44. Da Cunha DNQ, Hamlin RL, Billman GE, *et al.* n-3 (Omega-3) polyunsaturated fatty acids prevent acute atrial electrophysiologic remodeling. *Br J Pharmacol* 2007; 150:281-285.
 45. Calò L, Bianconi L, Colivicchi F, *et al.* N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1723-1728.
 46. Murray KT, Mace LC, Yang Z. Nonantiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4(3 Suppl):S88-S90.

47. Bozbas H, Atar I, Yildirim A, *et al.* Prevalence and predictors of arrhythmia in end stage renal disease patients on hemodialysis. *Ren Fail* 2007; 29:331-339.
48. Herzog CA. Sudden cardiac death and acute myocardial infarction in dialysis patients: perspectives of a cardiologist. *Semin Nephrol* 2005; 25:363-366.
49. Herzog CA. Don't forget the defibrillator in the dialysis unit. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2959-2960.
50. Karnik JA, Young BS, Lew NL, *et al.* Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int* 2001; 60:350-357.
51. Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55:1553-1559.
52. Svensson M, Schmidt EB, Jørgensen KA, *et al.* N-3 fatty acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis: a randomized, placebo-controlled intervention trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:780-786.
53. Lombardo YB, Hein G, Chicho A. Metabolic syndrome: effects of n-3 PUFAs on a model of dyslipidemia, insulin resistance and adiposity. *Lipids* 2007; 42:427-437.
54. De Caterina R, Madonna R, Bertolotto A, *et al.* n-3 fatty acids in the treatment of diabetic patients: biological rationale and clinical data. *Diabetes Care* 2007; 30:1012-1026.
55. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, *et al.* Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:477-485.
56. Din JN, Harding SA, Valerio CJ, *et al.* Dietary intervention with oil rich fish reduces platelet-monocyte aggregation in man. *Atherosclerosis* 2007; [Epub ahead of print].
57. Li D, Yu XM, Xie HB, *et al.* Platelet phospholipid n-3 PUFA negatively associated with plasma homocysteine in middle-aged and geriatric hyperlipaemia patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007; 76:293-297.
58. Diskin CJ, Stokes TJ Jr, Pennell AT. Pharmacologic intervention to prevent hemodialysis vascular access thrombosis. *Nephron* 1993; 64:1-26.
59. Schmitz PG, McCloud LK, Reikes ST, *et al.* Prophylaxis of hemodialysis graft thrombosis with fish oil: Double-blind, randomized, prospective trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:184-190.
60. Bowden RG, Wilson RL, Gentile M, *et al.* Effects of omega-3 fatty acid supplementation on vascular access thrombosis in polytetrafluorethylene grafts. *J Ren Nutr* 2007; 17:126-131.
61. Lok CE, Allon M, Donnelly S, *et al.* Design of the fish oil inhibition of stenosis in hemodialysis grafts (FISH) study. *Clin Trials* 2007; 4:357-367.
62. Bowden RG, Wilson RL, Gentile M, *et al.* Effects of omega-3 fatty acid supplementation on vascular access thrombosis in polytetrafluorethylene grafts. *J Ren Nutr* 2007; 17:126-131.
63. Harris WS. International recommendations for consumption of long-chain omega-3 fatty acids. *J Cardiovasc Med* 2007; 8 (Suppl. 1):S50-S52.
64. Stern AH. Public health guidance on cardiovascular benefits and risks related to fish consumption. *Environ Health* 2007; 6:31 [Epub ahead of print].
65. Friedman AN, Moe SM, Perkins SM, *et al.* Fish consumption and omega-3 fatty acid status and determinants in long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:1064-1071.
66. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, *et al.* Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114:82-96.
67. Sito della International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids <http://www.issfal.org.uk/recommendations-of-others.html> (ultimo accesso: 28 ottobre 2007) e <http://www.issfal.org.uk/pufa-recommendations.html> (ultimo accesso: 28 ottobre 2007).
68. Nambi V, Ballantyne CM. Combination therapy with statins and omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006; 98(4A):34i-38i.
69. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, *et al.*, for the Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369:1090-1098.
70. Hauswirth CB, Scheeder MR, Beer JH. High omega-3 fatty acid content in alpine cheese: the basis for an alpine paradox. *Circulation* 2004; 109:103-107.
71. Howe P, Meyer B, Record S, *et al.* Contribution of red meat to dietary intakes of polyunsaturated fatty acids. Report to Meat & Livestock Australia, June 2003.

Sirtuine, restrizione calorica e longevità

Ruolo del resveratrolo

Sirtuins, calorie restriction and life-span extension

Role of resveratrol

Summary

The most challenging aim of gerontology is to extend human life span to 150-160 years. Recent studies performed on yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) aim precisely at achieving this. Certain protein deacetylases, called sirtuins (silent information regulators), are able to slow down ageing, extend life span and counter numerous diseases, such as Alzheimer's, Parkinson's, diabetes mellitus and some cardiovascular complaints, by suppressing the formation of toxic extrachromosomal rDNA circles.

Calorie restriction (CR) can also significantly extend life span. Although the benefits of CR have been known for many years, its mechanism remains unclear. Its complexity lies in its multiple effects, including metabolic, neuroendocrine and apoptotic changes.

Resveratrol is a polyphenolic compound found in grapes, red wine, purple grape juice, peanuts and some berries. It stimulates Sir2 activity and extends the life span of yeast by 70%. However, it is not known whether resveratrol is able to affect human life span.

Cacciapuoti F, Cacciapuoti F. Sirtuins, calorie restriction and life-span extension. Role of resveratrol. *Trends Med* 2008; 8(2):73-82.

© 2008 Pharma Project Group srl

Federico Cacciapuoti

Fulvio Cacciapuoti

Dipartimento di Gerontologia e
Malattie del Metabolismo
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Seconda Università di Napoli

Key-words:

**sirtuine
caloric restriction
longevity
cellular metabolism
resveratrol**

 **Federico Cacciapuoti**

Cattedra di Medicina Interna
Piazza L. Miraglia, 2
Università degli Studi di Napoli
80138-Napoli

La durata media della vita si aggira attualmente intorno ai 75-85 anni, almeno nei Paesi maggiormente industrializzati. La moderna Gerontologia tende ad una dilatazione degli attuali limiti, fino a raggiungere una sopravvivenza che arrivi fino ai 150-160 anni. A tale proposito, alcuni Ricercatori del Johns Hopkins Hospital e dell'Università del Wisconsin hanno scoperto già da qualche anno, che una famiglia di proteine presente nei lieviti e denominata Sir2 (Silent Information Regulator2), è in grado di prolungare significativamente la vita di questi organismi^{1,2}. Ciò si verifica per un incremento della respirazione cellulare, vale a dire di quel processo che (utilizzando l'ossigeno) trasforma le calorie in energia,

che avviene a spese della fermentazione. Studiando il metabolismo dei batteri, il gruppo di Ricercatori del Johns Hopkins ha scoperto infatti che le Sirtuine controllano l'enzima acetil-CoA sintetasi, che trasforma l'acetato (una sorgente calorica) in acetil-CoA (un componente-chiave della respirazione cellulare). L'acetil-CoA così formatosi, evolve ulteriormente in acido citrico ed energia. Più specificamente, le sirtuine agiscono rimuovendo i gruppi acetilici mediante il NAD⁺ e pertanto sono anche denominate NAD⁺-deacetilasi³⁻⁵. Bisogna aggiungere che la modalità ultima che spiega il rapporto tra sirtuine e longevità e delle reazioni chimiche che lo regolano è quella che inibisce la formazione di DNA ricombi-

nante (rDNA) extracromosomiale, che è tossico per l'organismo e che favorisce quelle modificazioni organiche tipiche dell'invecchiamento. Più precisamente, una delezione di Sir2 aumenta la ricombinazione del DNA, provocando un accorciamento della durata di vita, mentre la sua sovraespressione consegue effetti opposti.

Oltre che allungare la durata della vita nei lieviti, nei vermi e nelle farfalle, esse sono coinvolte in numerosi altri processi cellulari, che vanno dalla stabilità del genoma, alla riparazione del DNA, ai processi trascrizionali, all'apoptosi all'adipogenesi e ad altri importanti fenomeni vitali.

Ricerche recenti suggeriscono che la restrizione calorica (RC), cioè quella pratica che limita l'introduzione di cibo con la dieta, può determinare gli stessi effetti provocati dalle sirtuine sulla durata della vita. Questa condizione è di solito contrassegnata da valori bassi di colesterolo, da una riduzione del tasso sierico di glucosio a digiuno, da bassi valori di pressione arteriosa. Al contrario, l'eccessiva introduzione di cibo si traduce in una condizione di sovrappeso o di obesità franca, caratterizzata dall'accumulo di tessuto adiposo in sede viscerale (VAT) che, a differenza del grasso sottocutaneo, si associa ad una condizione di insulino-resistenza, dislipidemia, ipertensione, infiammazione, squilibri dell'assetto ormonale e alterazione di alcuni fattori della crescita. Ciò si verifica perché il tessuto adiposo viscerale, per la sua vicinanza al fegato (organo deputato alla maggior parte delle attività metaboliche), si comporta come un

vero e proprio organo endocrino, capace di indurre le alterazioni sopra-dette, che diventano spesso responsabili dello sviluppo di diabete mellito, aterosclerosi e finanche di alcune forme di cancro.

Riferendoci all'Uomo, non è ancora noto se un regime di RC caratterizzato però dall'apporto di tutti i micronutrienti essenziali, sia in grado di rallentare il processo di invecchiamento. Questo tipo di osservazione appare di difficile evidenziazione, anche se un modo per verificare tale evenienza sarebbe quello di valutare se una RC cronica induce nell'Uomo le stesse modificazioni metabolico-ormonali precedentemente riferite.

Gli effetti della RC sulla durata della vita appaiono conseguenti sia alla prevalenza della respirazione cellulare sulla fermentazione che alla condizione di stress in cui si viene a trovare una cellula sottoposta ad un regime dietetico. Le due condizioni attiverrebbero alcune sirtuine intramitochondriali (Sirt3 e Sirt4) che, a loro volta, aumentano la produzione intramitochondriale di Nicotin-Amide Dinucleotide (NAD). E' sufficiente l'attivazione di tale meccanismo per proteggere la cellula dall'invecchiamento e dalla morte. Infatti il NAD favorisce la rimozione dei gruppi acetilici, evitando la formazione di prodotti tossici.

Tuttavia, considerare la RC quale causa della maggior durata della vita resta per ora solo un'affascinante ipotesi, soprattutto per la complessità dei fenomeni genetici e molecolari coinvolti nel processo di invecchiamento. Dobbiamo anche considerare che la gran parte delle ricerche riportate

si riferiscono ad organismi uni- o oligocellulari e che l'invecchiamento di questi è molto diverso da quello degli esseri umani, nei quali più difficilmente il processo può essere rallentato da una singola sostanza o mediante un singolo meccanismo biochimico. In ogni caso, il significativo prolungamento della vita indotto nei procarioti (*Saccharomyces cerevisiae*), sembra avallare questa che è molto più di una semplice congettura.

A sostegno delle perplessità legate alla RC quale causa di longevità vi è la constatazione che l'aggiunta di Sir2 alla dieta dei topi non è riuscita ad aumentarne la durata della vita. Risultati positivi sono stati invece riportati da Sinclair e Guarente per i lieviti e i moscerini⁶. Queste diverse conclusioni ribadiscono la mancanza di automaticità nel trasferire i risultati ottenuti agli organismi pluricellulari e all'uomo.

Sirtuine

La famiglia delle sirtuine è la principale responsabile del fenomeno della longevità, anche se interviene pure in numerose altre attività fondamentali per la vita. Strutturalmente, esse sono costituite da due domini globulari: uno piccolo e uno largo, separati da un'ampia scanalatura.

Negli organismi oligocellulari, questi enzimi sono divisi in cinque classi (I-IV ed U), a loro volta ulteriormente suddivisi in tre e due sottogruppi rispettivamente.

Come gli organismi unicellulari, anche il genoma umano comprende numerose sirtuine (sette) localizzate sia nel nucleo che nel citoplasma, in gra-

do di svolgere azioni diverse⁷. Analogamente a quanto avviene negli organismi inferiori, nei mammiferi le loro funzioni variano dal riconoscimento del DNA, all'interazione tra le proteine, alla regolazione delle varie fasi della divisione cellulare, all'organizzazione dei microtubuli all'interno della cellula, alla risposta cellulare agli agenti che danneggiano il DNA, alla stabilità della cellula e alla lunghezza dei telomeri. Queste sostanze proteiche sono anche implicate nel regolare i meccanismi molecolari del processo di invecchiamento⁸.

E' stato pure dimostrato che nell'uomo, una loro riduzione si associa ad un aumento del rischio di sviluppare patologie croniche anche molto gravi, quali il diabete mellito, il cancro ed alcune malattie neuro-degenerative come la malattia di Alzheimer o il morbo di Parkinson, nonché ad una ridotta aspettativa di vita⁹.

Sirtuine umane a localizzazione nucleare

La Sirt 1, la Sirt 6 e la Sirt 7 sono situate nel nucleo. Tra queste, la più studiata è la prima che interviene antagonizzando lo stress ossidativo e l'eventuale danneggiamento del DNA. Essa svolge inoltre un ruolo preminente nella regolazione di molti processi fisiologici che si verificano negli organi dotati di attività metabolica, come il pancreas e il fegato.

Due studi eseguiti recentemente hanno documentato che la Sirt1 induce e facilita la secrezione insulinica delle beta-cellule del pancreas susseguente alla somministrazione di glucosio^{10,11}, riportando

alla norma il tasso sierico di glucosio innalzatosi dopo somministrazione dello zucchero. Sappiamo inoltre che l'omeostasi glicidica in risposta alle modificazioni delle condizioni nutritive è mantenuta dal fegato. Durante il digiuno le cellule epatiche provocano un processo di gluconeogenesi che serve a rifornire di zuccheri gli altri organi. Alcuni studiosi hanno notato che anche questa risposta nutritiva è sotto il controllo della Sirt1, fornendo così un'ulteriore prova dell'esistenza di un legame tra Sirt1 e metabolismo¹².

La proteina svolge anche un'azione protettiva verso i neuroni, in particolare verso la malattia di Alzheimer¹³ e nei confronti del Parkinson¹⁴. A tal proposito, è stato evidenziato che la sostanza facilita la sopravvivenza dei neuroni in cultura, agendo come un fattore anti-apoptico¹⁵ ed è pure coinvolta nella protezione assonale tipica della degenerazione Walleriana¹⁶.

Anche la Sirt6 è una proteina a localizzazione nucleare. La sua principale azione consiste nella riparazione del DNA eventualmente danneggiato¹⁷. Infine, la Sirt7 è indovata nel nucleolo delle cellule umane¹⁸, soprattutto degli organi caratterizzati da un'elevata proliferazione come il fegato o la milza, mentre è assente nei tessuti dotati di scarsa attività proliferativa, quale il muscolo cardiaco, il cervello e i muscoli.

In rapporto a queste sue localizzazioni preferenziali, è stato dimostrato recentemente che la Sirt7 è in grado di regolare la crescita cellulare ed il metabolismo¹⁹. La proteina interviene anche nei processi

di divisione cellulare, nella crescita e nella sopravvivenza delle cellule¹⁹.

Sirtuine umane a localizzazione citoplasmatica

Tra le sirtuine localizzate nel citoplasma dei mammiferi è compresa la Sirt2²⁰. La sua azione più importante consiste nell'allungamento della durata della vita dei lieviti e di alcuni organismi batterici²¹. Essa interviene pure nella regolazione del ciclo cellulare di determinate culture cellulari, aumentando la sua concentrazione all'interno della cellula specialmente durante la fase mitotica²². Recentemente è stato puntualizzato il ruolo ricoperto da questa proteina nella patogenesi del cancro ed è stato sottolineato che la sua espressione è severamente ridotta nelle cellule gliomatose²³. A ciò dobbiamo aggiungere i risultati ottenuti da questi stessi ricercatori, che hanno dimostrato che la Sirt2 agisce come soppressore tumorale e svolge pure una funzione di controllo del ciclo cellulare.

Alcune sirtuine sono localizzate nei mitocondri che, come sappiamo, sono delle strutture intracitoplasmatiche che rivestono un ruolo ben definito nei processi apoptotici e nello stress ossidativo. Essi rappresentano anche il sito in cui si producono le Specie Reattive dell'Ossigeno (ROS), che sono, tra l'altro, responsabili dell'invecchiamento dei mammiferi²⁴.

La localizzazione intramitochondriale della Sirt3 e della Sirt5 è indicativa delle loro azioni. Pure queste proteine sono associate al processo di invecchiamento e ad alcune patologie piuttosto comuni,

quali il diabete mellito, determinate malattie neuro-degenerative e il cancro²⁵. La Srt3 interviene inoltre nella composizione del tessuto adiposo e regola alcune funzioni mitocondriali, come l'attività dell'acetil-CoA sintetasi²⁶. E' stato anche evidenziato che questa Sirtuina favorisce la longevità nell'uomo e allunga la vita in alcuni animali da esperimento²⁷.

Un'altra proteina a localizzazione mitocondriale è la Sirt4, che riveste un ruolo strategico nel favorire la secrezione insulinica da parte delle cellule beta-pancreatiche²⁸.

Anche la Sirt5 è situata in sede mitocondriale. Tuttavia, il suo ruolo specifico nella funzionalità della cellula non è stato ancora perfettamente definito.

Restrizione calorica

Per RC si intende la produzione di una minor quantità di calorie derivanti dal metabolismo degli alimenti introdotti²⁹. Vale la pena ricordare che però la RC non è equivalente ad una generica minore introduzione di cibo. Anzi, con la diminuzione della produzione delle calorie, la qualità della dieta deve essere migliorata in modo che non vengano a mancare quantità sufficienti di sostanze nutrienti essenziali, quali le vitamine, i sali minerali ed alcuni aminoacidi³⁰. Per tali motivi si comprende perché alcune popolazioni sottoposte all'Africa non vivono più a lungo di quelle sufficientemente alimentate. Questo significa che la dieta, pur se prevede una minor quantità di produzione calorica, deve essere equilibrata, soprattutto per quanto concerne i suoi componenti essenziali. Qualor-

ra vengano rispettate tali condizioni, meno calorie si producono, meno ossigeno si brucia e meno radicali liberi si liberano. La ridotta produzione di radicali liberi allunga la vita, fino ad una restrizione calorica del 50%, almeno per i roditori³¹. Scendendo al di sotto di tale limite, si entra in uno stadio in cui la mortalità aumenta con la progressiva riduzione dell'introito di cibo. Il meccanismo di azione della RC come causa di longevità non è stato ancora pienamente compreso, anche perché probabilmente non è unico ma deriva da più eventi. Si pensa che la diminuita produzione calorica determini³²:

- 1) maggiori possibilità dell'organismo nel riparare il DNA danneggiato;
- 2) una ridotta produzione di radicali liberi;
- 3) un'aumentata produzione di alcune sostanze proteiche dotate di azione protettiva e di riparazione nelle reazioni da stress;
- 4) un più efficiente metabolismo degli zuccheri;
- 5) un rallentamento del declino immunologico età-dipendente.

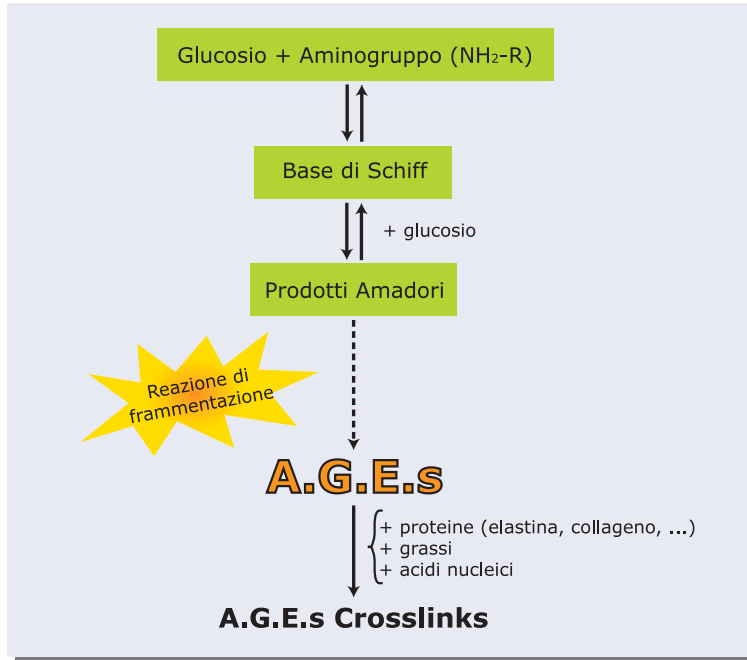
Si può anche ipotizzare che la diminuzione nella produzione di calorie induca una ottimizzazione del metabolismo degli zuccheri: provochi cioè un più efficiente uso del glucosio come combustibile, evitando così il suo accumulo con le conseguenze negative che tale fenomeno determina³³. In conseguenza di uno o più di tali effetti, la RC è in grado di allungare la durata della vita nei lieviti³⁴, nei ragni³⁵, nei pesci³⁶, nei roditori³⁷ e negli animali di laboratorio.

Per ottenere tale effetto, si pensa che sono in gioco una

riduzione del metabolismo basale, dei processi infiammatori sistemici e dello stress ossidativo, assieme ad una riduzione dell'insulino-resistenza, modificazioni a carico del sistema neuroendocrino e del sistema catecolaminergico³⁸⁻⁴². Lo stress ossidativo è sicuramente un importante mediatore dell'invecchiamento. Le ricerche condotte in tal senso evidenziano infatti una stretta correlazione tra danno ossidativo ed invecchiamento precoce dei tessuti⁴³. Molti studi dimostrano anche l'efficacia della RC nel ridurre lo stress ossidativo⁴⁴. In proposito è stato evidenziato che le Specie Reattive all'Ossigeno (ROS), prodotte nel corso della respirazione cellulare, inducono un danneggiamento del DNA, dell'RNA e delle sostanze proteiche⁴⁵⁻⁴⁸. Inoltre, alcuni Ricercatori hanno anche dimostrato che la iper-espressione dell'enzima super-ossido dismutasi (che riduce la produzione dei ROS) aumenta la durata della vita nella *Drosophila*⁴⁹. Un'altra teoria suggerisce che una delle cause dell'invecchiamento precoce è costituito dal ridotto turnover delle proteine^{50,51} o da un'aumentata sintesi delle stesse, che avverrebbe insieme ad un aumento della loro degradazione⁵². E' anche stato preso in considerazione un incremento della glicosilazione proteica, che porta alla produzione di Prodotti Avanzati di Glicosilazione (AGEs) secondo la reazione di Maillard (figura 1).

I legami crociati che si stabiliscono tra gli A.G.E.s e le strutture proteiche connettivali, i grassi e gli acidi nucleici sarebbero responsabili delle modificazioni età-dipen-

Figura 1. Reazione di Maillard, che conduce alla formazione degli AGEs-cross-lines.



denti del connettivo interstiziale, dell'alterato metabolismo dei grassi e delle modificazioni degli acidi nucleici.

Ma la teoria che lega il regime dietetico alle Sirtuine è quella per la quale la RC induce una iper-espressione di queste ultime. Esse limitano l'accumulo di rDNA extramicrosomi che, come si è detto, si traduce in un allungamento della vita dei lieviti.

Il dettagliato meccanismo di azione prevede che, per una ridotta presenza intracellulare di zuccheri (come si verifica nella RC), le cellule del lievito rispondano deviando il metabolismo verso il ciclo degli acidi tricarbossilici (TCA) o ciclo di Krebs⁵³. Questo "shift" metabolico favorisce la formazione di NAD che, a sua volta, stimola l'iper-espressione delle sirtuine, che inducono un allungamento della durata della vita (longevità), secondo lo schema riportato nella figura 2.

In realtà, non si è ancora pienamente compreso in che modo la RC induca questo "switch" delle vie metaboliche. Si pensa tuttavia che la ridotta introduzione di cibo (RC) determini l'attivazione di una via metabolica (respirazione) che facilita la sopravvivenza durante questa fase di ristrettezza.

L'attivazione della respirazione cellulare trasforma una maggiore quantità di NADH in NAD^+ , con aumento del rapporto NAD^+/NADH . Sarebbe proprio lo spostamento verso il NAD^+ di questo rapporto a favorire l'attivazione della Sir2. Nella figura 3 vengono riportati gli innumerevoli effetti della RC e del conseguente spostamento del rapporto NAD^+/NADH verso il

numeratore. Oltre che sulla longevità, sono indicati anche gli effetti organo-specifici, quelli sulla morte cellulare programmata (apoptosi) e sulla resistenza allo stress.

Un'altra possibilità è che l'aumento della respirazione cellulare indotta dalla RC rallenti la glicolisi e che quest'ultima attivi la Sir2, anche se con modalità ancora non conosciute.

Il riconoscimento dei meccanismi coinvolti nella RC rappresenta un passaggio fondamentale per l'individuazione di molecole di sintesi o di derivazione naturale, in grado di mimare gli effetti positivi di questo regime dietetico, senza dover ricorrere necessariamente a una diminuzione della produzione e del consumo di calorie. Tra questi composti chimici, Sinclair e Guarente hanno recentemente trova-

Figura 2. Schema che indica come lo "shift" metabolico a favore della respirazione cellulare (ciclo TCA) favorisca la formazione di NAD, che si traduce in un aumento della durata della vita (longevità).

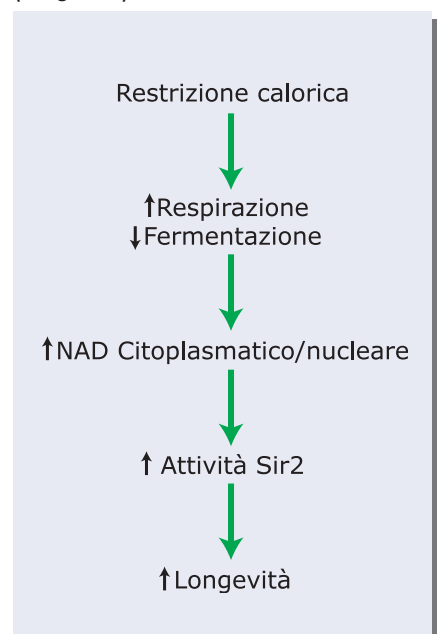
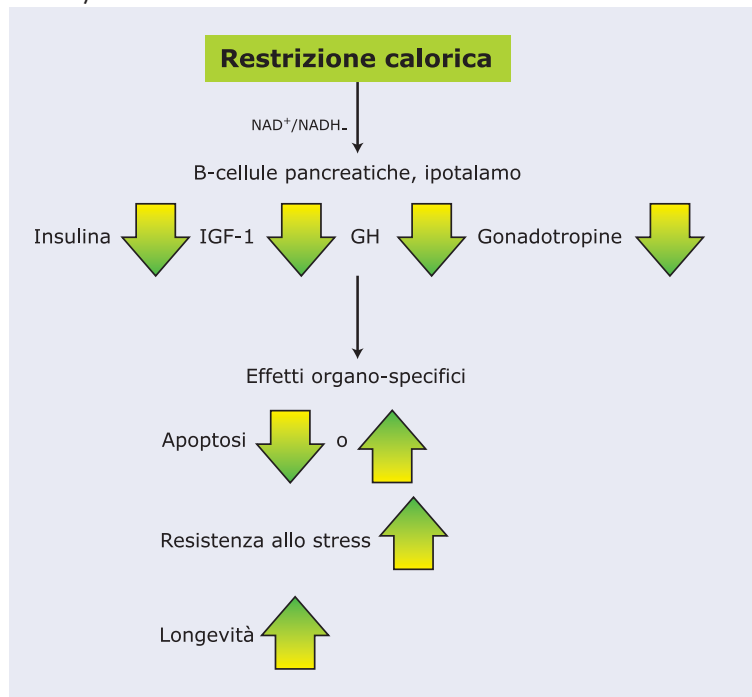


Figura 3. Effetti della restrizione calorica. (Modificato da Koubova 2003⁸⁰).

to che il resveratrolo, un composto polifenolico presente nella buccia dell'uva, nel vino rosso e, in minor misura, in alcuni oli di arachidi, è uno dei più potenti attivatori delle sirtuine nelle cellule di lievito e perciò una sostanza capace di allungarne la vita di circa il 60% (figura 4)⁵⁴.

Il suo effetto sull'allungamento della durata della vita è dovuto alle sue azioni, che sono del tutto simili a quelle prodotte da una RC e dalle sirtuine.

Nella figura 5 è riportata la capacità di attivazione delle sirtuine da parte di diversi polifenoli. Appare evidente che la più intensa azione di stimolo è quella svolta dal resveratrolo.

E' stato dimostrato che questo composto, assunto in modica quantità, è in grado di neutralizzare i radicali liberi ed altri ossidanti⁵⁵ e inibisce anche l'ossidazione delle LDL^{56,57}.

In relazione ai suoi effetti anti-ossidanti svolti soprattutto sull'apparato cardiovascolare,

uno studio epidemiologico aveva evidenziato come, nonostante l'elevato consumo di burro e grassi con la dieta, gli abitanti della Francia soffrivano di eventi infartuali con una percentuale che era ben al di sotto di quella rilevata negli altri Paesi Europei inclusa l'Italia, caratterizzati da un'alimentazione molto più sana. Tale fenomeno, noto col nome di "paradosso francese" è stato messo in relazione all'elevato consumo di vino rosso, tipico di alcune regioni francesi che, per effetto del suo contenuto in resveratrolo, funzionerebbe da protettivo per il sistema cardiovascolare⁵⁸.

A parte il suo ruolo di agente coronaroprotettore, il resveratrolo possiede anche altre proprietà farmacologiche, comprese quelle antivirali, antineoplastiche e antiinfiammatorie^{59,60}. Tra gli effetti della sostanza vale pure la pena ricordare la sua azione antiossidante, che si concretizza sia nella disattivazione dei ROS che nella sintesi del NO^{61,62}, nella notevole attività antinfiammatoria^{63,64} e in quella di prevenzione dei fenomeni aterosclerotici^{65,66}. Gli effetti oncoprotettivi della sostanza si esplicano infine sia sulla induzione che nella fase di progressione e di stabilità dell'oncogenesi. In particolare si è osservato che il resveratrolo riduce l'oncogenesi inibendo la cicloossigenasi-1, un enzima che converte l'acido arachidonico in sostanza pro-infiammatoria che stimola la crescita delle cellule tumorali^{67,68}. La molecola svolge pure un effetto antiaggregante e vasodilatante che la rendono particolarmente utile, sia anche in dosi limitate, negli in-

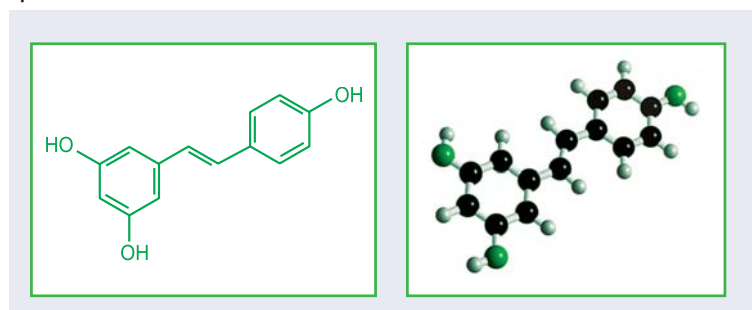
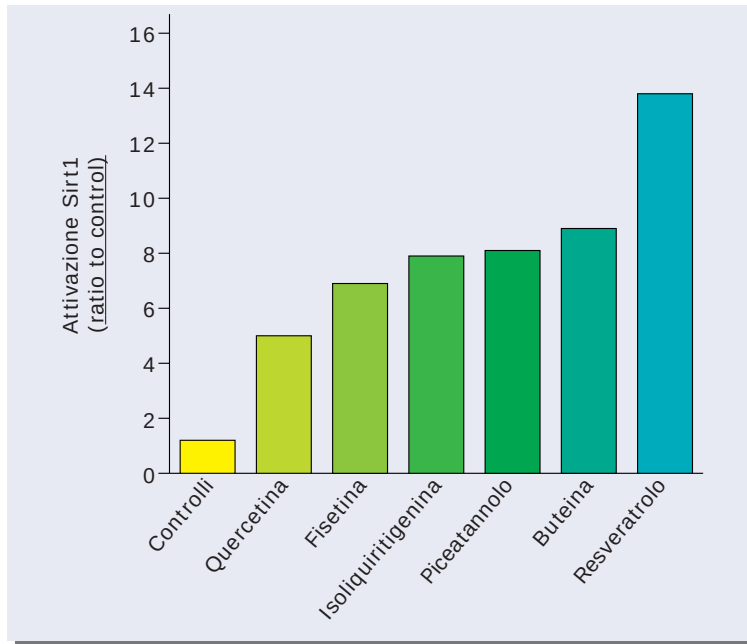
Figura 4. Formula di struttura del resveratrolo e sua conformazione spaziale tridimensionale.

Figura 5. Attivazione della sirtuina 1 da parte di diversi polifenoli. (Adattata da Howitz 2003⁷²).



fartuati soprattutto con alterazioni del metabolismo glucidico, come abbiamo recentemente dimostrato⁶⁹.

Tuttavia, l'effetto del resveratrolo sulla produzione delle sirtuine e quindi sulla longevità è molto più rilevante della sue proprietà^{70,71}. A proposito degli effetti sull'allungamento della vita, è stato segnalato che fornendo questa molecola ai lieviti, si induce un'aumentata attività del gene Sir2 mimandone l'azione sulla stabilizzazione dell'rDNA mitocondriale e favorendo un incremento della durata di vita, fino ad un massimo del 70%⁷². La molecola si è mostrata in grado di allungare la vita dei vermi (*Caenorhabditis elegans*) e di alcuni parassiti della frutta (*Drosophila melanogaster*)⁷³.

Sebbene sia stato evidenziato che il resveratrolo aumenti l'attività dell'omologo enzima umano Sir, tuttavia non si conosce in che modo esso influ-

isca positivamente della durata della vita nell'uomo.

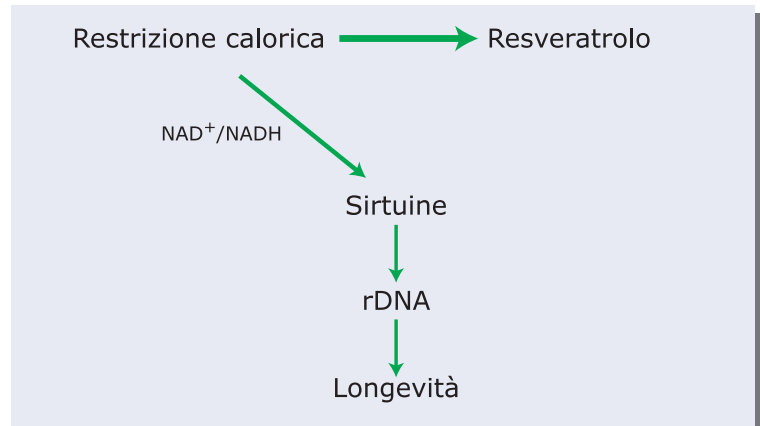
Conclusioni

In questi ultimi decenni, l'aspettativa di vita è aumentata in modo esponenziale e vi sono buone ragioni per ipotizzare che nel 2050 oltre il 5% della popolazione dei Paesi maggiormente evoluti supererà gli 85 anni, contro l'1% del

1994⁷⁴. Questo avanzamento demografico è dovuto alla prevenzione e alla lotta di affezioni prima mortali ed alla drastica riduzione della mortalità infantile. Contemporaneamente però abbiamo assistito ad un vertiginoso incremento delle cosiddette "malattie della prosperità", di cui è un tipico esempio il diabete mellito, imputabile ad un'aumentata produzione di adipocitochine increte dal tessuto adiposo. Queste affezioni hanno contribuito a limitare il progressivo allungamento della vita e a favorire l'insorgenza di alcune comuni affezioni degenerative.

Attualmente, la longevità massima è attestata intorno ai 110-120 anni; quella dei topi di laboratorio si aggira intorno ai 39 mesi, ma è possibile arrivare fino ad un massimo di 56 mesi che, in termini umani, corrispondono a 158-160 anni. E' stato dimostrato che questa meta si può raggiungere nei lieviti e negli organismi oligocellulari attraverso un'attivazione delle sirtuine o mediante la RC. Le numerose esperienze riferite dimostrano come sia possibile attivare, almeno in alcuni procarioti ed

Figura 6. Ipotesi circa i rapporti intercorrenti tra sirtuine, restrizione calorica, resveratrolo e longevità.



organismi a struttura cellulare semplice, l'iper-espressione delle sirtuine, in grado di prolungare significativamente la loro vita, tramite determinati processi biochimici tra cui riveste un ruolo preponderante la stabilizzazione dell'rDNA. Anche la RC influisce positivamente sulla durata della vita, pur se con modalità non ancora completamente conosciute. Certamente essa induce un'attivazione delle sirtuine mediante un innalzamento del rapporto NAD^+/NADH . Bisogna anche ricordare che la diminuita produzione di O_2 derivante dalla RC è alla base di una riduzione dello stress ossidativo, mentre

il ridotto introito di zuccheri aumenta l'insulino-sensibilità, prolungando le aspettative di vita⁷⁵⁻⁷⁷.

Accanto a questi meccanismi va menzionata l'azione di una sostanza, il resveratrolo, che agirebbe analogamente alla RC, inducendo cioè una iper-espressione delle sirtuine e favorendo quindi la stabilità del DNA (inibizione dell'rDNA), come illustrato in figura 6.

Ad ulteriore dimostrazione del rallentamento del processo di invecchiamento, è stato anche segnalato come esso provochi una ridotta velocità del fisiologico deterioramento età-dipendente della funzione diastolica ventricolare⁷⁸.

La maggiore durata di vita così ottenuta, pur nella diversità dei meccanismi patogenetici invocati, è caratterizzata univocamente da un aumento dell'insulino-sensibilità, da una ridotta presenza di combustibile nelle cellule, da una più contenuta produzione dei radicali dell'ossigeno, da un aumentato rapporto NAD^+/NADH e in definitiva, da una stabilità della ricombinazione del DNA extramicrosomiale.

Sono queste le condizioni che si associano alla longevità. Quest'ultima condizione può essere mimata dall'assunzione giornaliera di moderata quantità di vino rosso⁷⁹. **TiM**

Bibliografia

1. Brachmann CB, Sherman JM, Devine SE, *et al.* The SIR2 gene family, conserved from bacteria to humans, function silencing, cell cycle progression, and chromosome stability. *Genes. Dev* 1995; 9:2888-2902.
2. Fritze CE, Verschueren K, Strich R, *et al.* Direct evidence for SIR2 modulation of chromatin structure in yeast rDNA. *EMBO J* 1997; 16: 6495-6509.
3. Guarente L, Imai S, Armstrong CM, *et al.* Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature* 2000; 403:795-800.
4. Smith JS, Brachmann CB, Celic I, *et al.* A phylogenetically conserved NAD^+ -dependent protein deacetylase activity in the Sir2 protein family. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:6658-6663.
5. Landry J, Sutton A, Tafrov ST, *et al.* The silencing protein Sir2 and its homologs are NAD-dependent protein deacetylases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:5807-5811.
6. Sinclair DA, Guarente L. Extrachromosomal rDNA circles-a cause of aging in yeast. *Cell* 1997; 91:1033-1042.
7. Frye RA. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273:793-798.
8. Haigis CM, Guarente LP. Mammalian sirtuins-emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. *Genes & Dev* 2006; 20:2913-2921.
9. Mastro AJ. Calorie restriction and ageing: an update. *Exp Gerontol* 2000; 45:299-305.
10. Moynihan KA, Grimm AA, Plueger MM, *et al.* Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic beta-cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. *Cell Metab* 2005; 2:105-117.
11. Bordone L, Motta MC, Picard F, *et al.* Sirt1 regulates insulin secretion by repressing UCP2 in pancreatic beta-cells. *PloS Biol* 2006; 4:31.
12. Frescas D, Valenti L, Accili D. Nuclear trapping of the forkhead transcription factor FoxO1 via Sirt-dependent deacetylation promotes expression of glucogenic genes. *J Biol Chem* 2005; 280:20589-20695.
13. Zhu H, Guo Q, Mattson MP. Dietary restriction protects hippocampal neurons against the death promoting action of a presenilin-1-mutation. *Brain Res* 1999; 842:224-229.
14. Duan W, Mattson MP. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 1999; 57:195-206.
15. Luo J, Nikolaev AY, Imai S, *et al.* Negative control of p53 by Sir2a promotes cell survival under stress. *Cell* 2001; 107:137-148.
16. Araki T, Sasaki Y, Milbrandt J. Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration. *Science* 2004; 305:1010-1013.
17. Listz G, Ford E, Kurtev M, *et al.* Mouse Sir2 homolog SIRT6 is a nuclear ADP-ribosyltransferase. *J. Biol. Chem.* 2005; 280:21313-21320.
18. Michshita E, Park JY, Burneskis JM, *et al.* Evolutionarily conserved and non conserved cellular

- locations and functions of human SIRT proteins. *Mol Biol Cell* 2005; 16:4623-4635.
19. Ford E, Voit R, Liszt G, *et al.* Mammalian Sir2 homolog SIRT7 is an activator of RNA polymerase I transcription. *Genes & Dev* 2006; 20:1075-1080.
 20. North BJ, Marshall BL, Borra MT, *et al.* The human Sirt2 ortholog, SIRT2, is an NAD⁺-dependent tubulin deacetylase. *Mol Cell* 2003; 11:437-444.
 21. Lamming DW, Latorre-Esteves M, Mcdevik O, *et al.* HST2 mediates SIR2-independent life-span extension by calorie restriction. *Science* 2005; 309:1861-1864.
 22. Dryden SC, Nahhas FA, Nowak JE, *et al.* Role of human SIRT2 NAD-dependent deacetylase activity in control of mitotic exit in the cell cycle. *Mol Cell Biol* 2003; 23:3173-3185.
 23. Hiratsuka M, Inoue T, Toda T, *et al.* Proteomics-based identification of differentially expressed genes in human gliomas: down-regulation of SIRT2 gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309:558-566.
 24. Harmon D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956; 11:298.
 25. Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet* 2005; 39:359-407.
 26. Hallows WC, Lee S, Denu JM. Sirtuins deacetylate and activate mammalian acetyl-CoA synthetases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006; 103:10230-10235.
 27. Rose G, Dato S, Altomare K, *et al.* Variability of the SIRT3 gene, human silent information regulator Sir2 homologue, and survivorship in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38:1065-1070.
 28. Haigis MC, Mostoslavsky R, Haigis KM, *et al.* SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic beta cells. *Cell* 2006; 126:941-954.
 29. Weindruch R. Caloric restriction and aging. *Scientific American* 1996; 274:46-52.
 30. Weindruch R. The retardation of aging and disease by dietary restriction. In Walford RL. ed. 1988, 0-398:05496-05497.
 31. Kaerberlein M, Hu D, Kerr EO, *et al.* Increased life-span due to calorie restriction in respiratory-deficient yeast. *PloS Genet* 2005; 1:e69.
 32. Roth GS, Lane MA, Ingram DK, *et al.* Biomarkers of calorie restriction may predict longevity in humans. *Science* 2002; 297:811.
 33. Lane MA, George S, Ingram DK. Deoxy-D- glucose feeling in rats mimics physiologic effects of caloric restriction. *Journal of Anti-Aging Med* 1998; 4:327-337.
 34. Lin SJ, Kaerberlein M, Andalis AA, *et al.* Calorie restriction extends *Saccharomyces cerevisiae* lifespan by increasing respiration. *Nature* 2002; 418:344-348.
 35. Austad SN. Life extension by dietary restriction in the bowl and doily spider, *Frontinella pyramitela*. *Exp Gerontol* 1989; 24:83-92.
 36. Comfort A. Effect of delayed and resumed growth on the longevity of a fish (*Lestifis reticulatus*, Peters) in captivity. *Gerontologia* 1963; 49:150-155.
 37. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *J Nutr* 1935; 10:63-79.
 38. Barzilai N, Banerjee S, Hawkins M, *et al.* Caloric restriction reverses hepatic insulin resistance in aging rats by decreasing visceral fat. *J Clin Invest* 1998; 101:1353-1361.
 39. Matsuzaki J, Kuwamura M, Yamaji R, *et al.* Inflammatory responses to lipopolysaccharide are suppressed in 40% energy-restricted mice. *J. Nutr.* 2001; 131, 2139-2144.
 40. Macites J. Evidence that underfeeding acts via the neuroendocrine system in influence aging processes. *Prog Clin Biol Res* 1989; 287:169-180.
 41. Hursting SD, Lavigne JA, Berigan D, *et al.* Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanism of action and applicability in humans. *Annu Rev Med* 2003; 54:131-152.
 42. Landsberg L, Young JB. Diet-induced changes in sympathetic nervous activity. In Bassett EG. ed. *Nutritional factors: modulating effects on metabolic processes*. New York: Raven Press 1981:155-174.
 43. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev* 1998; 78:547-581.
 44. Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction and aging. *Science* 1996; 273:59-63.
 45. Fraga CG, Shigenaga MK, Park JW, *et al.* Oxidative damage to DNA during aging: 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in rat organ DNA and urine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:4533-4537.
 46. Stadman ER. Protein oxidation and aging. *Science* 1992; 257:1220-1224.
 47. Head E, Liu J, Hagen TM, *et al.* Oxidative damage increases with age in a canine model of human brain aging. *J. Neurochem* 2002; 82:375-381.
 48. Liu J, Head E, Gharib AM, *et al.* Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R- α -lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:2356-2361.
 49. Parkes TL, Elia AJ, Dickinson D, *et al.* Extension of *Drosophila* lifespan by overexpression of human SOD1 in motoneurons. *Nat Gen* 1998; 19:171-174.
 50. Lavie L, Reznick AZ, Gershon D. Decreased protein and puromycinyl-peptide degradation in livers of senescent mice. *Biochem J* 1982; 202:47-51.
 51. Gracy RW, Chapman ML, Cini JK, *et al.* Molecular basis of the accumulation of abnormal proteins in Progeria and aging fibroblasts. *Basic Life Sci.* 1985; 35:427-442.
 52. Lee CK, Klopp RG, Weindruch R, *et al.* Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. *Science* 1999; 285:1390-1393.
 53. Lin SJ, Kaerberlein M, Andalis AA, *et al.* Calorie restriction ex-

- tends *Saccharomyces cerevisiae* lifespan by increasing respiration. *Nature* 2002; 418:344-348.
54. **Sinclair DA, Guarente L.** Unlocking the secrets of longevity genes. *Scientific American* 2006;48-57.
 55. **Stojanovic S, Sprinz H, Brede O.** Efficiency and mechanism of the antioxidant action of trans-resveratrol and its analogues in the radical liposome oxidation. *Arch Biochem Biophys* 2001; 391:79-89.
 56. **Brito P, Almeida LM, Dinis TC.** The interaction of resveratrol with ferrimyoglobin and peroxynitrite protection against JDL oxidation. *Free Radic Res* 2002; 36:621-631.
 57. **Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE.** Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet* 1993; 341:1103-1104.
 58. **Renaud SG, de Lorgeril M.** Wine, alcohol, platelets and the French Paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339:1523-1526.
 59. **Kaeberlein M, McDonagh T, Heltweg B, et al.** Substrate-specific activation of sirtuins by resveratrol. *J Biol Chem* 2005; 280:17038-17045.
 60. **Borra MT, Smith BC, Denu JM.** Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. *J Biol Chem* 2005; 280:17187-17195.
 61. **Leonard S, Xia C, Jiang BH, et al.** Resveratrol scavengers reactive oxygen species and effects radical-induced cellular responses. *Biochem Biophys Comm* 2003; 309:1017-1026.
 62. **Martinez J, Moreno JJ.** Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on reactive oxygen species and prostaglandin production. *Biochem Pharmacol* 2000; 59:865-870.
 63. **Puxeddu I, Ribatti D, Crivellato E.** Mast cells and eosinophilia, a novel link between inflammation and angiogenesis in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:531-536.
 64. **Dalgleish AG, O'Byrne K.** Inflammation and cancer: the role of the immune response and angiogenesis. *Cancer Treat Res* 2006; 130:1-38.
 65. **Ragione FD, Cucciola V, Borriello A, et al.** Resveratrol arrests the cell division cycle at S/G2 phase transition. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 250:53-58.
 66. **Joe AK, Liu H, Suzui M, et al.** Resveratrol induces growth inhibition, AS-phase arrest, apoptosis, and changes in biomarker expression in several human cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 2002; 8:893-903.
 67. **Mgbonyebi OP, Russo L, Russo IH.** Anti-proliferative effect of synthetic resveratrol on human breast epithelial cells. *Int J Oncol* 1998; 12:865-869.
 68. **Levenson AS, Gehm BD, Pearce ST, et al.** Resveratrol acts as on a estrogen receptor (ER) agonist in breast cancer cells stably transfected with ERα. *Int. J. Cancer* 2003; 104:587-596.
 69. **Marfella R, Cacciapuoti F, Siniscalchi M, et al.** Effect of moderate wine intake on cardiac prognosis after recent acute myocardial infarction of subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2006; 23: 974-981.
 70. **Ferguson LR.** Role of plant polyphenols in genomic stability. *Mutat Res* 2001; 475:89-111.
 71. **Middleton E Jr, Kandaswami C, Theoharides TC.** The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Res* 2000; 52:673-751.
 72. **Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, et al.** Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 2003; 425:191-196.
 73. **Wood JG, Rogina B, Lavu S, et al.** Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature* 2004; 430:686-689.
 74. **Tuljapukur S, Li N, Boe C.** An universal pattern of mortality decline in the G7 countries. *Nature* 2000; 405:789-792.
 75. **Verdey RB, Wlford RI.** Changes in plasma lipids and lipoproteins in humans during a 2-year period of dietary restriction in Biosphere 2. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158:900-906.
 76. **Fontana L, Meyer TE, Klein S, et al.** Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:6659-6663.
 77. **Meyer TE, Kovaks SJ, Ehsani AA, et al.** Long-term caloric restriction ameliorates the decline in diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:398-402.
 78. **Taffet GE, Pharm TT, Hartley CJ.** The age-associated alterations in late diastolic function in mice are improved by caloric restriction. *J Gerontol* 1997; 52A:B285-B290.
 79. **Averna M, Manzato E, Iannello P, et al.** Effetti biologici del Resveratrol. Dalla sperimentazione alla supplementazione. *Therapeutic* 2007; 1:67-86.
 80. **Koubova J, Guarente L.** How does calorie restriction work? *Genes & Development* 2003; 17:313-321.

Sepsi correlate a catetere venoso centrale

Revisione della letteratura e follow-up a 10 anni in un'unità operativa di malattie infettive

Catheter-related bloodstream infections.

Review of literature and 10-years follow-up in an infectious diseases department

Summary

Intravascular devices are used daily in modern clinical practice, although their use often causes complications both locally and systemically. The most significant problem affecting the patient's recovery is that of catheter-related bloodstream infections (CR-BSI). Their incidence can vary, but they are important both as regards morbidity and mortality.

The authors carried out a 10-year surveillance in an infectious diseases department. They evaluated all patients with CVCs and considered infection risk factors. They identified different incidences according to type of CVC, immunodeficiency of the patient and use of parenteral nutrition.

Gattuso G, Palvarini L, Tomasoni D, et al. Catheter-related bloodstream infections. Review of the literature and 10-years follow-up in an infection diseases department. *Trends Med* 2008; 8(2):83-90.

© 2008 Pharma Project Group srl

Gianni Gattuso, Loredana Palvarini, Donatella Tomasoni, Cristina Charelli*, Raffaello Stradoni*, Alfredo Scalzini

Unità Operativa Malattie Infettive,
*Controllo Infezioni Ospedaliere
Direzione Sanitaria
Azienda Ospedaliera "Carlo Poma"
Mantova

Key words:

**intravascular catheter
nosocomial infections
sepsis
central venous catheter**

La problematica delle infezioni CVC-correlate

Gli accessi venosi centrali (CVC) sono ormai parte integrante della pratica medica in ambito ospedaliero; essi vengono routinariamente inseriti ed utilizzati sia in ambiente intensivistico per il monitoraggio dei parametri vitali dei pazienti critici, sia al fine di somministrare, anche in tipologie di reparto diverse ed in regime di ospedalizzazione diurna e di cure domiciliari, farmaci e fluidi di vario genere, come nutrizione parenterale e chemioterapie antitumorali.

L'implementazione tecnologica dei profili assistenziali ha reso possibile tale uso estensivo dei CVC, non però privo di rischi, in quanto l'altra faccia della medaglia è costituita dalle possibili complicanze del

posizionamento e dell'uso del catetere stesso¹, rappresentate sia da problemi "meccanici", che si verificano principalmente al momento dell'inserzione (pneumotorace, lesione vascolare ecc. in una percentuale variabile dal 5 al 19%), sia da possibili complicanze trombotiche (5-25%), ma anche e soprattutto da complicanze infettive (incidenza 5-25% dei casi), le quali sono generalmente le più gravi in termini di prognosi del paziente stesso. Esse sono rappresentate da complicanze *locali* (infezione dell'exit site, cellulite del tratto tunnelizzato sottocute, infezione della tasca del port a cath ecc.) e *sistemiche*, come batteriemie e sepsi catetere-correlate (CR-BSI). Valutando le casistiche descritte negli studi epidemiologici pubblicati, si rileva come le sepsi nosocomiali mostrino



Gianni Gattuso

Unità Operativa Malattie Infettive
Azienda Ospedaliera "Carlo Poma"
Via Lago Paiolo 1
46100 Mantova
Tel. +39-0376-201592
Fax +39-0376-201539
E-mail: giagattuso@jumpy.it

un netto incremento di incidenza negli ultimi anni: uno studio multicentrico francese del 2001² raggruppante 15 servizi di cure intensive e 2201 pazienti, ha permesso di osservare in 111 di essi (5%) che presentavano una batteriemia nosocomiale, un tasso di batteriemie senza focolaio infettivo primario pari al 29%, del 26% per le batteriemie legate ai cateteri e del 45% per le batteriemie secondarie. Il tasso grezzo di mortalità era nettamente più elevato in pazienti con batteriemia (54%) rispetto ai pazienti senza (18.5%), con una odds ratio (OR) di 4.6. La mortalità attribuibile era del 35% (CI 95 28-47%); un eccesso di mortalità di 20% è stato rilevato per le batteriemie senza focolaio infettivo primario, di 11.5% per le batteriemie legate ai cateteri e 55% per le batteriemie secondarie.

La problematica delle sepsi nosocomiali rappresenta certamente una realtà epidemiologica molto rilevante, anche se negli studi disponibili esse si trovano al quarto posto come frequenza di infezioni ospedaliere, come già rilevato più di 20 anni fa dallo studio SENIC³; da questi lavori è possibile estrapolare la casistica relativa alle sepsi correlate a dispositivi intravascolari⁴, verificando come nell'ambito delle sepsi nosocomiali la fonte di infezione sia rappresentata dal dispositivo intravascolare centrale in circa il 30% dei casi e come la presenza di un "device" incrementi il rischio di infezione nosocomiale in modo significativo. M. Kollef⁵ ha dimostrato tale correlazione statisticamente significativa tra presenza di dispositivi invasivi come CVC, tubo en-

dotracheale e catetere urinario e infezioni come CR-BSI, polmoniti da ventilazione e infezioni del tratto urinario.

Inoltre la densità di utilizzo dei cateteri venosi centrali in ICU è in incremento nell'ultimo decennio, secondo i dati del National Nosocomial Infection Surveillance System NNIS⁶, in particolar modo nelle ICU cardiotoraciche, respiratorie e per ustionati: tale dato di incrementato uso è in relazione con il trend in ascesa dell'incidenza di CR-BSI rilevabile in letteratura: esse incidono per il 15% circa delle infezioni ospedaliere, rappresentando il 20-30% delle sepsi, per un dato totale variabile da 50000 a 100000 casi per anno negli USA. Nel quinquennio 1995-2000 gli ospedali appartenenti al sistema NNIS riportarono un tasso medio di CR-BSI di 5.3/1000 giorni-catetere con range variabile da 2.8 nelle ICU cardiocirurgiche a 10.2/1000 giorni-catetere nelle ICU per ustionati, per un numero totale di 2 milioni di casi, con una mortalità attribuibile variante dal 12% al 25% e quindi un numero di decessi pari a circa 28000 casi per anno negli USA⁷.

Uno studio italiano recente che ha coinvolto 46 laboratori di microbiologia clinica di tutto il territorio nazionale, in collaborazione con l'ISS (Fadda G., Nicoletti G. e Schito G.C. Progetto italiano sulle infezioni gravi 2002-2004), ha messo in evidenza come le infezioni del torrente circolatorio abbiano un'incidenza molto elevata, pari a circa il 32%, fenomeno che riflette largamente l'aumento di infezioni CVC-correlate, la cui frequenza è in tale studio vicina al 9%

di tutte le infezioni nosocomiali documentate microbiologicamente, su un totale di 5353 campioni microbiologici raccolti. Lo stesso studio evidenzia, stratificando per area assistenziale, come le CR-BSI siano più frequenti nei reparti "a rischio" come le Terapie Intensive (25.4%) e le Ematologie (23.3%).

Peraltro tale problematica presenta un impatto notevole anche in termini di costi sanitari, in quanto, oltre a peggiorare la prognosi del paziente, comporta un prolungamento della durata del ricovero, incrementando in modo significativo la spesa sanitaria⁸. Si stima che il costo aggiuntivo medio di una batteriemia/sepsi correlata a cateterismo vascolare sia compreso tra i 3000 ed i 25000 Euro, in rapporto al livello di gravità, alla tipologia del paziente ed alle possibili complicanze, le più gravi rappresentate da infezioni metastatiche (endocardite, embolizzazione settica in distretti distali)⁹. Negli USA si calcola che vengano posizionati oltre cinque milioni di CVC per anno, associati a circa 400000 batteriemie/sepsi, il cui singolo costo gestionale è di poco inferiore a 30000 US\$. Nonostante tale importante realtà epidemiologica dovuta agli elevati tassi di infezioni catetere-correlate, è possibile affermare che esse sono prevenibili. Non è d'altra parte possibile attuare programmi di prevenzione senza prendere in considerazione in modo razionale e approfondito la patogenesi delle CR-BSI ed i relativi fattori di rischio. Si è rilevato che il rischio infettivo è variabile in relazione alla tipologia del catetere, alla frequenza di utilizzo e di medi-

cazione e quindi di manipolazione dello stesso, alla tipologia ed alle condizioni del paziente. E' certo che il ruolo patogenetico primario è rivestito dalla colonizzazione batterica del device ad opera della flora microbica residente della cute del paziente o contaminante le mani dell'operatore sanitario; per tale motivazione è condiviso in modo ampio il concetto che tutti gli interventi preventivi delle infezioni catetere-correlate devono concentrarsi contro la possibile colonizzazione del dispositivo¹⁰.

La colonizzazione extraluminale del catetere (figura 1), favorita dalla soluzione di continuo cutanea da inserzione del dispositivo e dovuta alla migrazione di microrganismi dalla cute alla superficie del catetere stesso, rappresenta il *primum movens* delle infezioni che riguardano i cateteri "short term" che vengono posizionati prevedendo un utilizzo non "cronico" e comunque limitato a periodi in genere non superiori ad un mese circa. Dall'altro lato invece si rileva come la colonizzazione endoluminale, causata dalla contaminazione dei punti distali di raccordo del catetere (hub), secondaria in genere alla presenza di germi trasmessi dalle mani dell'operatore durante la medicazione e le manipolazioni del dispositivo stesso, sia l'elemento patogenetico determinante l'infezione nei cateteri "long term" posizionati con tunnelizzazione sottocutanea di un tratto, come i Groshong e gli Hickmann. Essi vengono utilizzati per periodi di tempo prolungati in pazienti cronici (neoplastici, defedati, immunodepressi) per infusione di

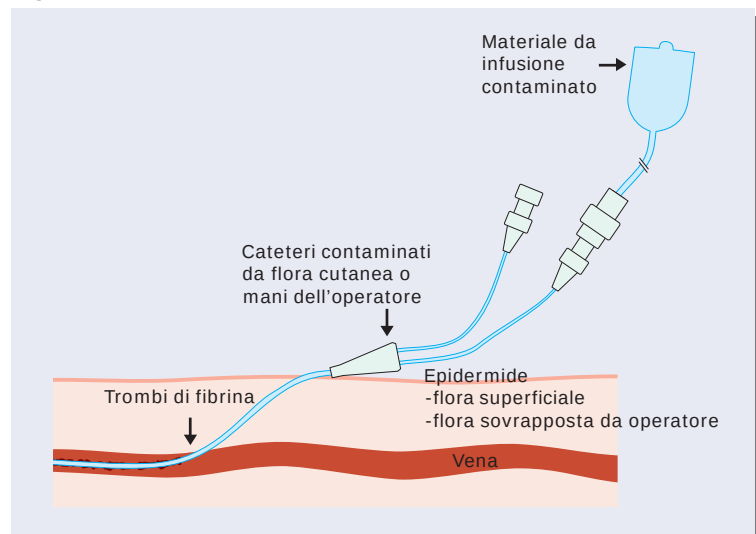
farmaci e preparati per nutrizione artificiale.

Quindi sia il contesto assistenziale e clinico sia alcune variabili relative al paziente ed agli operatori sanitari giocano un ruolo determinante nella frequenza e nell'entità del rischio infettivo: è appurato che il rischio di CR-BSI è più elevato nei reparti ove sono trattati pazienti più gravi, o dove il setting assistenziale non è adeguato per motivazioni varie, ad esempio a causa dell'"understaffing" che non permette un rapporto pazienti/operatori ottimale e di conseguenza un corretto nursing, oppure l'utilizzo in assistenza di personale privo di esperienza e non addetto in modo stazionario ad un dato reparto ("floating nurses")¹¹. Se gli operatori non vengono correttamente formati ed informati sulle metodiche e sulle possibili modificazioni dei comportamenti atte a ottenere un decremento del rischio infettivo, oppure se non esistono protocolli o linee-guida a livello di ospedale e/o di reparto a cui attenersi, si creano situazioni

non ottimali nell'ottica del controllo delle infezioni ospedaliere. In tali contesti andrebbero implementati gli interventi di formazione e di informazione sul rischio infettivo nosocomiale, finalizzati ad aumentare la cultura degli operatori ed incrementare l'accettazione e il ricorso a pratiche semplici ma molto "cost-effective" in termini di decremento dell'incidenza di infezioni; è sufficiente considerare il corretto lavaggio delle mani degli operatori: in letteratura internazionale esiste una messe di lavori scientifici che dimostrano come l'aumento della compliance per l'igiene corretta della mani attraverso l'utilizzo di preparati a base di antisettici porti come diretta conseguenza un netto calo di incidenza di infezioni nosocomiali, anche da microrganismi antibioticoresistenti come *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA)¹².

In relazione alla tipologia dei cateteri, è evidente come il rischio infettivo dei cateteri tunnelizzati o totalmente im-

Figura 1. Vie di infezione del CVC.



piantati (Port-a-cath) sia minore rispetto a quello relativo ai cateteri short in relazione alla conformazione e al tipo di sede in cui il catetere viene impiantato; le infezioni sono meno frequenti e si verificano dopo un periodo di tempo in genere più lungo rispetto agli short, i quali mostrano complicanze infettive dopo un periodo di tempo più breve: a sfavore di questi ultimi gioca però il fatto che vengono utilizzati per brevi periodi di tempo, ma spesso in contesti di criticità nell'ambito delle Terapie Intensive, manipolati di frequente e spesso posizionati e utilizzati in urgenza, quindi talvolta senza attenzione per le corrette norme di asepsi ed antisepsi.

Altre variabili sono quelle "strutturali", in relazione al numero di vie del CVC e alla sede di posizionamento: esiste una correlazione tra un maggior numero di vie di infusione del catetere e l'aumentato rischio infettivo, come pure tra il numero di manipolazioni/die e il rischio; vi è relazione tra sede di cateterizzazione e rischio di infezione catetere-correlata, dato che l'accesso femorale appare come il più rischioso, mentre lo sono meno l'accesso giugulare e succlavio; l'uso di cateteri non medicati con antibiotici ed antisettici, come pure l'infusione di preparati per alimentazione parenterale, paiono essere fattori di rischio significativi¹³. Un dato controverso in letteratura è invece quello rappresentato dal numero, tipo e frequenza di cannulazioni: alcuni lavori depongono per un incrementato rischio infettivo mentre altri hanno dimostrato un dato contrario^{14,15}.

Non ultimo come importanza è il rischio di infezioni da patogeni nosocomiali multiresistenti, perché proprio nel contesto dei reparti intensivi si verifica una "pressione antibiotica" notevole, in quanto pazienti defedati e critici vengono trattati con terapia antibiotica a dosaggi elevati e spesso in associazione, frequentemente con molecole ad elevato impatto sull'ecologia microbica. In altri contesti (Oncoematologie, Malattie Infettive, reparti per AIDS) la tipologia del paziente stesso, con le proprie comorbidità e lo stato di immunodepressione, gioca un ruolo preminente nel determinismo del rischio infettivo nosocomiale. E' indubbio che anche lo stato di immunodeficit giochi un ruolo importante nella patogenesi delle infezioni nosocomiali, in relazione ad una condizione di maggior suscettibilità e minor potere di difesa del soggetto: casistiche pubblicate in letteratura anche inerenti a pazienti con infezione da HIV¹⁶⁻¹⁹ mostrano incidenze di CR-BSI più elevate rispetto ad altre tipologie di pazienti. Soprattutto in tali soggetti, ma comunque in tutti i pazienti sottoposti a cateterismo endovascolare, è imprescindibile la massima attenzione dell'operatore per le pratiche di corretta asepsi, di attenta igiene delle mani, di utilizzo razionale dei dispositivi come guanti, sovracamici, mascherine, non solo nel momento del posizionamento del CVC ma anche e principalmente nel periodo in cui il catetere viene utilizzato; è soprattutto in questo periodo che il ruolo del nursing corretto rappresenta la chiave di volta per la prevenzione efficace delle compli-

canze infettive della cateterizzazione endovasale. E' auspicabile una stretta adesione alle linee-guida esistenti²⁰ di gestione e di prevenzione di tali infezioni; infatti una metaanalisi pubblicata recentemente da P. Gastmeier²¹ rilevò tassi variabili di CR-BSI in studi diversi, in relazione al grado di compliance alle linee-guida internazionali e/o locali ed ad altre variabili, come l'utilizzo di cateteri medicati, tipo e frequenza di medicazione del CVC, esistenza di programmi educazionali nei diversi ospedali. I dati riguardanti l'incidenza di sepsi catetere correlate differiscono nelle varie casistiche pubblicate, in relazione verosimilmente al campione in oggetto, alla tipologia dei reparti e dei pazienti, alla sensibilità degli operatori per la problematica, al grado di aderenza alle linee-guida ed alle metodiche clinico-laboratoristiche che consentono di porre con maggior precisione una diagnosi corretta di CR-BSI. Il sistema NNIS statunitense riportava nel 2000 un'incidenza media di 5.7/1000 giornicatetere, variabile in relazione alla tipologia dei reparti monitorati; altri lavori in letteratura mostrano tassi modificatisi in seguito a interventi educazionali riguardanti il personale: Kollef MH e collaboratori²² riportarono un tasso di CR-BSI del 9.4/1000 giornicatetere in una ICU di 19 posti letto, ridotto a 5.5 dopo un intervento di informazione/formazione del personale, stimando un risparmio economico variante da 100000 a 1500000 US\$. Un'altra esperienza di Autori statunitensi nel 2004²³ mostrò un decremento progressivo delle CR-BSI da un'incidenza di 11.3/

1000 giorni-catetere sino a 30 in un'unità di terapia intensiva del "John Hopkins" Hospital di Baltimora, grazie all'implementazione di sistemi di sorveglianza e corretta gestione dei cateteri, oltre che di iniziative di formazione e coinvolgimento attivo degli operatori sanitari; ciò rispetto ad un'altra ICU di controllo, ove non vennero applicate le stesse misure, con variazione da 5.7 a 1.6.

Pertanto sono disponibili pochi lavori che considerino il tasso di CR-BSI in sottogruppi di pazienti selezionati per patologia, come ad esempio in popolazioni di soggetti con infezione da HIV: Petrosillo N. per il gruppo di studio GHIO nel 1999¹⁸ rilevò un tasso di 8 infezioni per 1000 giorni-catetere; lo stesso autore in un'altra casistica del 2001¹⁷ un'incidenza da 1.3 a 12/1000 giorni-catetere, valutando un rischio di infezione sino a 10 volte superiore per i CVC "long term". Una casistica dell'Università del Texas del 1998²⁴ rilevò in 186 pazienti con AIDS sottoposti a cateterismo venoso centrale con CVC "short term" un tasso di CR-BSI di 5.1/1000 giorni-catetere.

Dal punto di vista eziologico, le varie casistiche disponibili concordano sul ruolo principale rivestito dagli stafilococchi (*Staphylococcus aureus* e Stafilococchi coagulasi-negativi), anche se in molti reports sono descritti casi di CR-BSI da bacilli aerobi Gram negativi e da miceti (*Candida albicans* in primis). Tali variazioni epidemiologiche sono anche in relazione alla tipologia del paziente, alle sue comorbidità, agli interventi e pratiche sanitarie a cui è stato sot-

toposto, all'ecologia microbica locale dell'ospedale. La ragione per cui *Staphylococcus* è la specie batterica percentualmente più rappresentata nelle varie casistiche (30-35% i coagulasi-negativi, 10-20% *S. aureus*) è in relazione al fatto che costituisce la normale flora batterica cutanea sia dei pazienti che degli operatori sanitari, con possibilità dunque di colonizzazione della cute periinserzione del CVC oppure endoluminale dello stesso, e di franca infezione quando la colonizzazione raggiunga un livello critico; oltre a ciò, gli Stafilococchi, nonostante la riconosciuta bassa virulenza dei coagulasi-negativi, hanno notevoli capacità di formare sulle superfici polimeriche dei dispositivi biofilm che li proteggono dal sistema immunitario e dall'attività degli antibiotici: tale processo è oggi considerato uno dei più importanti fattori di patogenicità nel determinismo delle infezioni CVC-correlate sostenute da *Staphylococcus epidermidis*. In subsets selezionati di pazienti, l'incidenza di *Staphylococcus aureus* come agente eziologico di sepsi da CVC supera quella dei coagulasi-negativi: ad esempio in pazienti emodializzati cronicamente si rileva un'incidenza del 36.1% contro il 34.7% in uno studio multicentrico italiano (ASTRID) condotto da Viale PL nel 2003-2004²⁵; tali dati vengono confermati anche da casistiche statunitensi, con tassi di meticillino-resistenza elevati (70-80% dei ceppi isolati).

I dati relativi all'eziologia delle CR-BSI hanno un riscontro nella pratica clinica quotidiana, relativamente alle opzioni terapeutiche di tali eventi in-

fettivi. La terapia antibiotica delle CR-BSI è senza dubbio empirica, dato che in buona percentuale si tratta di infezioni gravi, in pazienti defedati e con comorbidità di rilievo. Gli antibiotici utilizzati in terapia empirica sono nella maggior parte dei casi i glicopeptidi (teicoplanina e vancomicina) frequentemente associati a rifampicina per incrementare l'attività antistafilococcica e/o fluorochinoloni/aminoglicosidi come trattamento di possibile infezione da Gram negativi. Esistono in letteratura lavori inerenti la cosiddetta "lock therapy" o terapia topica endoluminale, il cui scopo è rappresentato dal tentativo di sterilizzare il CVC, contemporaneamente al trattamento dell'infezione sistemica. Ciò può essere valido per infezioni non complicate, ad eziologia da Gram positivi, soprattutto Stafilococchi coagulasi-negativi, in CVC tunnelizzati; in questi casi la rimozione del catetere stesso in soggetti defedati (neoplastici, immunodepressi ecc.) potrebbe essere causa di discomfort per il paziente a causa delle possibili complicanze e motivo di incremento della spesa sanitaria (costo operatore, sala operatoria, costo del CVC ecc.). Esistono in letteratura anche esperienze positive di terapia "lock" in pazienti con patologie gravi e in casi di infezioni complesse da Gram negativi. Lo studio multicentrico italiano GHIO²⁶ a cui partecipò il nostro gruppo, comprendente anche pazienti AIDS, mostrò successo in 28 su 30 casi di CR-BSI (93.3%) ad eziologia anche da Gram negativi e da Stafilococchi oxacillino-resistenti grazie a terapia sistemica più "lock", mantenendo

in situ il catetere. Un'esperienza personale²⁷ pubblicata nel 2004 mostrò esito positivo del trattamento locale associato a terapia antibiotica sistemica in un caso di sepsi ad eziologia da *Stenotrophomonas maltophilia* in un paziente con neoplasia solida portatore di CVC Groshong, mantenendo in situ il CVC stesso. Comunque, valutando le metanalisi in letteratura²⁸, si rileva come vi sia ancora dibattito sulle indicazioni della terapia "lock"; sarebbero auspicabili trials controllati per valutare l'applicabilità di tale interessante tecnica.

Casistica

Gli Autori hanno condotto uno studio prospettico di sorveglianza attiva di tutti i casi di CR-BSI verificatisi nella popolazione dei pazienti ricoverati in regime ordinario e di day-hospital nell'Unità Operativa di Malattie Infettive dell'Azienda ospedaliera di Mantova, registrando in un database tutti i cateteri venosi centrali posizionati e i casi di sepsi ad essi correlati, nel periodo Gennaio 1996-Giugno 2006. In seguito è stata eseguita una revisione delle cartelle cliniche dei pazienti, che sono stati stratificati per patologia di base, patologia causa del ricovero, assetto immunitario, tipo di CVC, eventuale adozione di TPN.

Scopo dello studio è stato quello di valutare l'incidenza di sepsi nella nostra struttura, confrontando pazienti con e senza infezione da HIV per rilevare se l'eventuale stato di immunodeficit possa incrementare il rischio infettivo e sia associato ad una particolare eziologia batterica.

Risultati

Nel periodo considerato sono stati posizionati in 111 pz. HIV+ (di cui 11 solamente in terapia antiretrovirale) un totale di 135 CVC e 146 in 138 pz. HIV-. I CVC erano tunnelizzati (CT) tipo Groshong o non tunnelizzati "short term" (CNT), per un totale di 27 CT (21%) in HIV+ e 7 in HIV- (5%); 108 (79%) CNT in HIV+ e 139 (95%) in HIV-. Nella tabella 1 è riassunta la casistica delle sepsi, con il periodo intercorrente tra cateterizzazione ed esordio dell'infezione.

L'eziologia delle CR-BSI (tabella 2) è rappresentata da un totale di 64 isolati colturali, principalmente da Gram positivi; il 33% Stafilococchi MS ed il 35% MR. Nel periodo 2002-06 è stato riscontrato un incremento dell'eziologia da meticillino-resistenti (negli anni precedenti 59% MS e 24% MR).

Il 90% degli HIV+ con CR-BSI era in TPN con miscele

lipidiche. Sei pazienti AIDS con sepsi sono deceduti (4 casi di Stafilococchi MR); sono andati a risoluzione del quadro infettivo 31 casi, di cui 15 con mantenimento in situ del CVC (grazie all'adozione di lock therapy in 7 casi).

Discussione

La casistica è stata divisa in due periodi di cinque anni, per valutare eventuali variazioni di incidenza di infezioni catetere-correlate, dato che dal 2002 abbiamo adottato un protocollo aziendale di nursing corretto per la gestione dei CVC, per la cui redazione abbiamo considerato le raccomandazioni delle linee guida HICPAC ed i dati emersi dagli studi di sorveglianza italiani. L'incidenza di CR-BSI è stata nel secondo quinquennio pari a **6.5/1000 gg-catetere**, in riduzione rispetto al dato 1996-2001, pari a **8.4/1000**. Il dato è meno elevato rispetto ad altri studi multicentrici italiani e statunitensi (media 7/

Tabella 1. Casistica delle sepsi.

	CVC		CR-BSI	Onset BSI (gg)
HIV+	CT	27	12 (45%)	91
	CNT	108	25 (23%)	28
HIV-	CT	7	1 (14%)	52
	CNT	139	16 (12%)	14

Tabella 2. Casistica relativa agli agenti eziologici di CR-BSI.

MRSA	7
MSSA	2
ConS MS	17
ConS MR	13
<i>Enterococcus faecalis</i> / <i>faecium</i>	5/2
<i>Candida albicans</i> / non- <i>albicans</i>	6/3
Gram-negativi (<i>P. aeruginosa</i>)	9 (3)

1000). Nonostante nella casistica dei pz. HIV- si siano rilevate gravi patologie di base anche con immunodeficit, il tasso di infezione secondaria a CVC nei pz. HIV+ è più alto (tabella 1); i fattori di rischio per CR-BSI sono risultati: immunodeficit cellulomediato grave, tossicodipendenza attiva per via endovenosa, assenza di terapia antiretrovirale, utilizzo di TPN con soluzioni lipidiche. Abbiamo verificato un'incidenza più elevata di infezione nei cateteri tunnellizzati, con un periodo di latenza più lungo tra inserzione ed esordio di infezione rispetto ai CVC non tunnellizzati. Inoltre nella nostra casistica

abbiamo riscontrato nel periodo 2002-2006 un incremento dell'eziologia da meticillino-resistenti; va precisato che i dati della sorveglianza dei microrganismi "alert" nel nostro ospedale hanno mostrato costantemente negli ultimi anni un'incidenza di MRSA negli esami colturali pari a circa il 25-30% degli isolati di *Staphylococcus aureus*.

Conclusioni

La problematica delle infezioni da catetere intravascolare rappresenta un capitolo sempre attuale nell'ambito delle infezioni correlate a pratiche sanitarie; è certamente un argomento stimolante per gli

operatori sanitari che si occupano della gestione dei pazienti in reparti di cure intensive ma anche in altre tipologie di ricovero ed assistenza, sottoposti a manovre invasive e per tale motivo particolarmente a rischio infettivo. E' auspicabile un approccio multidisciplinare corretto e basato sulle evidenze cliniche, al fine di raggiungere l'obiettivo di gestire al meglio tali complicanze peggiorative della prognosi del paziente: la sorveglianza attiva dei CVC, la stretta adesione ai protocolli ed alle linee-guida sia internazionali che locali e la "good practice" rappresentano le pietre miliari per la prevenzione delle infezioni ospedaliere.

Bibliografia

1. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterisation. *N Engl J Med* 2003; 348:1123-1133.
2. Renaud B, Brun-Buisson C. Outcomes of primary and catheter-related bacteremia. A cohort and case-control study in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1584-1590.
3. Haley RW, Morgan WM, Culver DH, *et al.* Update from the SENIC project. Hospital infection control: recent progress and opportunities under prospective payment. *Am J Inf Control* 1985; 13:97-108.
4. Wenzel RP, Edmond MB. The impact of hospital-acquired bloodstream infections. *Emerging Infectious Diseases* 2001; 7:174-177.
5. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, *et al.* The Influence of Inadequate Antimicrobial Treatment of Bloodstream Infections on Patient Outcomes in the ICU Setting. *Chest* 2000; 118:146-155.
6. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470-485.
7. Centers for Disease Control and Prevention. NNIS System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control* 2000; 28:429-435.
8. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in critically ill patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *J Am Med Ass* 1994; 271:1598-1601.
9. Mermel L. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000; 132:391-402.
10. Mermel L, Farr BM, Sherertz RJ, *et al.* Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1249-1272.
11. Alonso-Echanove J, Edwards JR, Richards M, *et al.* Effect of nurse staffing and antimicrobial-impregnated CVCs on the risk for bloodstream infections in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:916-925.
12. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mouroug P, *et al.* Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme. Lancet* 2000; 356:1307-1312.
13. Sherertz RJ, Jarvis WR. Vascular catheters inserted in the trenches versus guidelines documents: can the discrepancies be resolved? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 12:887-889.
14. McLaws ML, Berry G. Nonuniform risk of bloodstream infection with increasing central venous catheter-days. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:715-719.
15. Castelli GP, Pognani C, Gattuso G, *et al.* Risk factors for CVC-related infections in ICUs: evaluation of time, type and number of cannulation. *J Hosp Infect* 2005; 60:286-287.
16. Petrosillo N, Viale P, Gattuso G, *et al.* (GHIO) Nosocomial bloodstream infections among human immunodeficiency virus-infected patients: incidence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2002; 34:677-685.
17. Nicastrì E, Petrosillo N, Viale

- P, *et al.* Catheter-related bloodstream infections in HIV-infected patients. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 946:274-290.
18. Petrosillo N, Pugliese G, Girardi E, *et al.* Nosocomial infections in HIV infected patients. Gruppo HIV e Infezioni Ospedaliere. *AIDS*. 1999; 13:599-605.
 19. Tacconelli E, Tumbarello M, De Gaetano Donati K, *et al.* Morbidity associated with central venous catheter use in a cohort of 212 hospitalized subjects with HIV infection. *J Hosp Infect* 2002; 52:130-135.
 20. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR* 2002; 51 (RR-10):1-28.
 21. Gastmeier P, Geffers C. Prevention of catheter-related bloodstream infections: analysis of studies published between 2002 and 2005. *J Hosp Infect* 2006; 64:326-335.
 22. Warren DK, Zack JE, Fraser VJ, *et al.* The effect of an educational program on the incidence of CVC-associated bloodstream infection in a medical ICU. *Chest* 2004; 126:1612-1618.
 23. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA, *et al.* Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2004; 32:2014-2020.
 24. Skiest DJ, Grant P, Keiser P. Nontunneled central venous catheters in patients with AIDS are associated with a low infection rate. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17:220-226.
 25. Viale P, Brunori G, Petrosillo N, *et al.* (ASTRID Study Group). Access site-related infection in dialysis: the ASTRID project, a prospective Italian study. *J Nephrol* 2004; 17:223-227.
 26. Viale P, Pagani L, Petrosillo N, *et al.* (GHIO) Antibiotic lock-technique for the treatment of CVC-related bloodstream infections. *J Chemother* 2003; 15:152-156.
 27. Gattuso G, Tomasoni D, Ceruti R, *et al.* Multiresistant *Stenotrophomonas maltophilia* tunneled CVC-related sepsis, treated with systemic and lock therapy. *J Chemother* 2004; 5:494-496.
 28. Segarra-Newnham M, Martin-Cooper EM. Antibiotic lock-technique: a review of the literature. *Ann Pharmacother* 2005; 39:311-318.

Un caso di LES nel maschio

Introduzione

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia reumatica infiammatoria cronica ad eziologia ancora sconosciuta ed a patogenesi

Acronimi e sigle:

LES: lupus eritematoso sistemico
PIP: articolazioni interfalangee prossimali
TAC: tomografia assiale computerizzata
HIV: virus immunodeficienza acquisita
HCV: virus epatite C
ANA: anticorpi anti nucleo
LAC: anticorpi lupus anti coagulant
PCR: proteina C reattiva
VES: velocità di eritrosedimentazione
APA: anticorpi anti fosfolipidi
FSH: ormone follicolo stimolante
LH: ormone luteotropo
SsANTIDNA: anticorpi anti DNA a singola elica
ENA: antigeni nucleo estraibili
C3: frazione del complemento
FANS: antinfiammatori non steroidei
D.H.: day hospital
Sm: antigene di Smith
RNP: ribonucleoproteina
SSa: antigene specifico sindrome di Sjogren
i.m.: intramuscolo
e.v.: endovena

autoimmunitaria. Colpisce selettivamente i tessuti connettivi diffusi in tutto l'organismo e, per tale peculiarità, si inserisce nelle malattie infiammatorie dei connettivi (connettiviti), delle quali anzi rappresenta, per la varietà e l'estensione delle lesioni, la forma più emblematica. La frequenza nella popolazione del LES è andata aumentando negli ultimi anni e sembra ancora in via di accrescimento, in parte a causa della migliorata capacità e precisione diagnostica, in parte per un reale aumento dei casi. L'età di insorgenza più frequente è tra i 25 e i 40 anni. Vi è una netta prevalenza del sesso femminile con rapporto F/M di 9:1. Proprio per questo verrà trattato un caso di LES nel maschio adulto, che oltre ad aver avuto una tardiva diagnosi, si è mostrato in una forma a rapida evoluzione e più grave delle solite forme "femminili".

Note anamnestiche

Paziente di 29 anni, maschio, riferisce uno sviluppo normale, alvo e diuresi regolare, non è fumatore, ha perso circa 10 kg in tre mesi. Nel '98 e nel 2000 ha avuto coliche renali per calcoli. Appendicectomia all'età di 12 anni. In famiglia c'è familiarità per malattie reumatiche: uno zio ha l'artrite reumatoide e una zia una connettivite indifferenziata. Inoltre nel 2003 inizia una perdita di capelli non controllabile con alopecia cicatriziale, presenta tumefazione delle piccole articolazioni delle dita che si fa sempre più frequente e nel 2004 in seguito al desiderio di avere un figlio, scopre (dopo aver fatto uno spermogramma) di avere una oligo-azospermia, quindi con poche possibilità di procreazione. Il paziente viene ricoverato nel novembre 2000 presso il reparto di Reumatologia dell'Università "Federico II" di Napoli e viene dimesso con la seguente diagnosi: "steatosi epatica focale in soggetto con alterazioni degli indici immunologici da seguire nel tempo. Litiasi ureterale destra."

Cimmino M. A case of LES in the male. *Trends Med* 2008; 8(2):91-93.

© 2008 Pharma Project Group srl



Michele Cimmino

Specialista in Reumatologia
Direttore tecnico-sanitario del centro A.R.S.P.R.I.S.
via G. Falcone n 9/1
Mercato San Severino -SA-
tel. 089825215, cell. 3886924745
e-mail: cim.mic@inwind.it

Quadro clinico

Durante il ricovero nel novembre 2000 presso il reparto di Reumatologia dell'Università "Federico II" di Napoli, il paziente presenta i seguenti sintomi: febbre (37-38° C serotina), astenia, malessere generale e leggera tumefazione delle dita delle mani, che riferisce da alcuni mesi. Inoltre si riscontra perdita di peso (10 kg in tre mesi). All'esame obiettivo presenta una epatomegalia (fegato debordante 2 cm sotto l'arco costale), alcuni linfonodi sottoascellari e sovraclaveari di 1 cm di diametro non dolenti alla digitopressione e una leggera tumefazione delle PIP delle mani, dolenti alla digitopressione. Quindi, esegue prima una ecografia epatica che evidenzia (come da referto): "epatomegalia con zone rotondeggianti iperecogene attribuibili in prima istanza ad angiomi". Viene effettuata una TAC con mezzo di contrasto dell'addome e secondo il radiologo quelle multiple masse rotondeggianti del fegato non sono angiomi ma metastasi leucemiche, per cui d'accordo con l'epatologo si decide di fare una biopsia epatica con ago sottile eco guidata di quelle lesioni. L'esame citologico mostra dei frustoli composti per il 70% da grasso, per cui si fa diagnosi di "steatosi focale multipla", che è una condizione che si può associare a patologie varie tra cui l'infezione da HIV o da HCV, alcolismo cronico o alcune connettiviti. Il quadro laboratoristico presenta globuli bianchi 2700/mm³, gamma globuline aumentate, ANA positivi, ferritina 989 (vn fino 370), HIV-Ab negativo e HCV-Ab negativo.

Trattamento

Viene dimesso con la seguente diagnosi: "steatosi epatica focale in soggetto con alterazioni degli indici immunologici da seguire nel tempo. Litiasi ureterale destra" e consigliata terapia con prednisone per os 12,5 mg al giorno per 3 mesi con regressione dei sintomi. A giugno 2001, in seguito a controlli periodici si riscontra un LAC positivo per cui inizia terapia con acido acetilsalicilico 100 mg die per os. Nel settembre 2001 effettua un Day Hospital in Reumatologia, dove si riscontra una normalizzazione dei globuli bianchi, degli ANA e dei LAC e un leggero aumento della PCR e delle gamma-globuline. All'ecografia epatica si confermano le multiple formazioni iperecogene (steatosi focale multipla). Alla TAC dell'addo-

me non risultano apprezzabili le multiple lesioni ipodense del dicembre 2000, si apprezza invece piccole aree nodulari al V e al VIII segmento epatico a margini sfumati; inoltre si segnala una marcata ectasia delle cavità escrettrici del rene destro sino all'uretere iliaco con un calcolo endoluminale di 1 cm. Per più di un anno riferisce di stare bene, poi a novembre 2002 ad una periodica visita di controllo presenta di nuovo tumefazione diffusa delle dita delle mani ed agli esami ematochimici presenta VES 20, PCR 7 (vn 6), ANA leggermente positivi, APA e LAC negativi per cui si varia la diagnosi in "connettivite indifferenziata in paziente con steatosi focale multipla epatica" ed inizia ad assumere prednisone 10 mg al giorno ed azatioprina al dosaggio di 100 mg al giorno per os. Nel maggio 2003 il paziente di "sua sponte", sia per un miglioramento della sintomatologia sia perché intende avere un bambino, cessa l'assunzione dell'azatioprina su consiglio dell'andrologo che in seguito riscontra anche dei valori alterati delle gonadotropine: FSH 70,8 (vn 1,5-14), LH 29,1 (vn 1,4-7,7); gli ANA e gli ssANTI-DNA sono leggermente positivi, le gamma-globuline 28,8 (vn sino 19). Il paziente effettua anche uno spermogramma che evidenzia una carenza sia di numero che di vitalità degli spermatozoi (oligoazospermia), per cui si rivolge ad un ginecologo per intraprendere una fecondazione assistita utilizzando un centrifugato del suo seme. Nel frattempo il paziente ha assunto solo metilprednisolone con dosaggio variabile da 4 a 8 mg al giorno. In ottobre 2003 presenta agli esami ematochimici: PCR 7,3 (vn 6), fattore reumatoide 53,8 (vn 10), ANA e ssANTIDNA positivi, ENA presenti, C3 17,4 (20-40) VES 20; all'esame obiettivo si evidenzia tumefazione delle PIP delle mani, rigidità mattutina inferiore ad un'ora; inoltre riferisce perdita massiva di capelli con alopecia cicatriziale. Il paziente si rifiuta di iniziare terapia con metotressato in quanto insiste nel volere un bambino anche se i suoi spermatozoi sono pochi e poco mobili. Nel gennaio 2004 il paziente riferisce tumefazione diffusa delle piccole articolazioni delle dita delle mani e per la prima volta fenomeno di Raynaud alle mani. Gli esami riportano: VES 64, PCR 13,4 (vn 6), ANA e ssANTIDNA positivi ed ENA 38 (vn < 8). Il paziente assume solo metilprednisolone da 16 a 4 mg al giorno e FANS, con temporaneo miglioramento della

sintomatologia algica. Nell'aprile 2005 la moglie del paziente è finalmente gravida (con fecondazione assistita) per cui il paziente accetta di effettuare una terapia immunosoppressiva. Prima però viene ricoverato in regime di Day Hospital presso l'unità di Reumatologia dell'Ospedale di Scafati (SA) dove viene dimesso con la seguente diagnosi: "lupus eritematoso sistemico complicato da sindrome da anticorpi antifosfolipidi. Pregressa tiroidite. Nefrolitiasi con idronefrosi rene destro". Durante il D.H. si riscontra: ANA 2560 (vn 25), ENA positivi, Sm positivo, RNP positivo, SSa positivo, LAC 55 (vn 17), VES 47, fattore reumatoide 77 (vn < 15), PCR 25 (vn < 5). All'esame obiettivo presenta tumefazione delle mani che sono cianotiche, riferisce fenomeno di Raynaud alle mani e tosse stizzosa. Inizia terapia con metilprednisolone 8 mg al giorno, metotressato 10 mg i.m. a settimana, acido acetilsalicilico per os 100 mg al giorno, aceclofenac per os 100 mg al bisogno, lansoprazolo cp 15 mg al giorno. A luglio 2005 riferisce di stare meglio con le mani, ma alcuni indici di laboratorio sono alterati: azotemia 61 (vn < 50), PCR 8 (vn < 6), alfa2 11,78 (vn < 10), ANA positivi (1:80), ssANTIDNA negativi, ENA 65 (< 8), beta2microglobulina 2132 (vn < 2000), FT4 0,66 (vn 0,71-1,85), per cui continua ad assumere metilprednisolone per os 4 mg die ed aumenta il metotressato a 15 mg a settimana i.m. Nel novembre 2005 riferisce edemi delle caviglie e astenia con malessere generale. Gli esami di laboratorio evidenziano: azotemia 89 (vn < 50), creatininemia 1,5 (vn < 1,2), proteinuria delle 24 h: 3 gr, ipoalbuminemia e aumento delle alfa1 e 2 globuline, ANA positivi (1:320), ssANTIDNA 250 (vn < 25), PCR 15 (vn < 5); inoltre il paziente presenta una sindrome nefrosica, per cui si ricovera in nefrologia per una biopsia renale che evidenzia una glomerulonefrite membranosa. Inizia quindi una terapia corticosteroidica con metilpredni-

sone in bolo al dosaggio di un grammo e.v. al giorno per tre giorni consecutivi, poi continua con metilprednisolone 32 mg al giorno per os a scalare e inizia ciclofosfamide in bolo e.v. al dosaggio di un grammo al mese per 6 mesi. Attualmente il paziente presenta un miglioramento degli indici clinici (non presenta tumefazioni delle piccole articolazioni delle mani, né edemi declivi) e degli indici di laboratorio, con normalizzazione della funzionalità renale. Ad oggi il paziente assume ciclofosfamide per os 100 mg al giorno ed è consapevole che difficilmente potrà avere un altro bambino, in quanto ad un nuovo spermioγραμμα il numero degli spermatozoi era assente.

Discussione

Il LES nel maschio ha una bassa incidenza, però nei pochi casi in cui compare spesso è devastante. Si noti la rapida evoluzione sia clinica che laboratoristica, che ha portato da una diagnosi di "alterazioni immunologiche da seguire nel tempo" ad una diagnosi di certezza di LES. L'approccio diagnostico all'inizio è stato confuso anche dal radiologo che si riteneva certo che le lesioni epatiche fossero metastasi leucemiche, per cui per un certo periodo è stato seguito più dagli ematologi che dai reumatologi. Inoltre in questo caso all'inizio della malattia non si è potuto essere incisivi con il trattamento in quanto il paziente (giovane peraltro) voleva a tutti i costi un figlio generato dal suo seme e avendo già uno spermioγραμμα fortemente compromesso, l'uso degli immunosoppressori l'avrebbero certamente azzerato. Questo credo abbia in parte influenzato l'evoluzione della malattia rendendola più rapida e aggressiva. Per fortuna l'approccio, poi corretto alla gravità della nefropatia lupica (dopo aver avuto il consenso del paziente) ha portato ad una attuale parziale remissione della malattia.

Trauma penieno da autoerotismo con aspirapolvere: "subrogatiofilia"?

Penile trauma by autoerotism with vacuum cleaner: "subrogatiofilia"?

Summary

In recent years, autoerotism has received increasing ethical, psycho-sociological and even medical attention. Several psychiatric disorders involving deviated sexual tendencies both in males and females have now been categorized and grouped under the label of "paraphilia". One type of erotic auto-stimulation includes the substitution of the copulative organ with tools or objects, which may also result in dangerous consequences. This disorder is characterized by the pathological replacement of the desired object and may be defined as "subrogatiofilia" from the Latin term "subrogatio" (from subrogare 'to choose as substitute'). We report on a case of penile trauma in a 25-year-old man after masturbation with a vacuum cleaner.

Campo G, Giannarini G, Pomara G, et al. Penile trauma by autoerotism with vacuum cleaner: "subrogatiofilia"? Trends Med 2008; 8(2):94-96.

© 2008 Pharma Project Group srl

**Giuseppe Campo¹, Gianluca Giannarini¹,
Giorgio Pomara², Filippo Menchini-Fabris¹,
Andrea Mogorovich¹, Maurizio De Maria¹**

1) Urologia Universitaria, Ospedale Santa Chiara, Pisa

2) Urologia Ospedaliera, Ospedale Santa Chiara, Pisa

Introduzione

L'autoerotismo, nel corso dei secoli, ha subito valutazioni psico-sociologiche ed etiche diverse¹.

Da un passato in cui l'etica ha trovato alleanza nella scienza nel condannare l'autoerotismo e nel giudicarlo immorale, contro natura, abominevole e responsabile di danni severi alla salute² (cecità, depressione, pazzia, ecc.) ad una interpretazione odierna, che ne vede una espressività normale della sessualità ed anzi un completamento armonico della sessualità funzionale al piacere, privandola anche di contenuti auto-frustranti.

Nell'autoerotismo, il supporto fantastico può richiedere l'ausilio di comportamenti o oggetti che agevolano l'eccitazione e l'orgasmo.

Sono state descritte forme masturbatorie che, pur essendo finalizzate all'autogrificazione sessuale e non masochistiche, comportano un rischio reale per l'incolumità della persona e in particolare per gli organi genitali³⁻⁶.

In particolare, in letteratura sono riportate lesioni peniene anche gravi fino alla perdita del glande per autostimolazione erotica maschile tramite l'utilizzo di aspirapolvere e scope elettriche⁷⁻¹¹. Nell'uso di tali elettrodomestici, l'aspirazione d'oggetti avviene per la differen-

 **Giuseppe Campo**

Urologia Universitaria

Ospedale Santa Chiara

Via Roma 57

56100 Pisa

Tel: 340-8276990/392-1160334

E-Mail: gcampo2005@libero.it

za di pressione tra quella positiva dell'ambiente esterno e quella negativa nell'estremità distale del tubo dell'apparecchio, la cui potenza è correlata al grado di pressione negativa e alla velocità con cui è creata. L'inserimento del pene nell'estremità distale del tubo dell'aspirapolvere in funzione determina un'adesione dei tessuti all'estremità stessa dell'aspirapolvere, costituita solitamente da materiali duri e talvolta spigolosi, ed è tanto più rilevante quanto maggiore è la depressione creata e tanto minore è la possibilità di flusso aereo esterno-interno. Le lesioni sono determinate dal trauma diretto subito dai tessuti penieni nell'impatto contro la struttura dell'elettrodomestico e ancor di più dai tentativi di estrarre il pene dal tubo, a macchina in funzione. La rilevanza numerica del comportamento descritto trova conferma dal fatto che la ricerca sulla rete internet di "trauma penieno e aspirapolvere e scope elettriche" ha dato 225 risultati su "Medline" e ben 1780 su "Yahoo-salute". Riportiamo il caso di un paziente trattato presso la nostra U.O per trauma penieno da masturbazione con aspirapolvere.

Case report

F.P., di 25 anni, è giunto alla nostra osservazione per copiosa emorragia peniena per lesioni riportate da stimolazione erotica con aspirapolvere. L'esame obiettivo evidenziava la presenza di due lacerazioni: una profonda a margini netti a carico della superficie dorsale del glande (figura 1), l'altra a carico della mucosa peniena a livello del solco balano-prepu-

Figura 1. Lacerazione profonda a margini netti, a carico della superficie dorsale del glande.



Figura 2. Lacerazione a carico del solco balano-prepuziale.



ziale per tutta l'estensione ventrale (figura 2). Non si repertavano lesioni a livello del meato uretrale, né nella porzione prossimale del pene. L'ecografia mostrava assenza di lesioni a carico dei corpi cavernosi e normali parametri flussometrici delle arterie cavernose. Il paziente presentava un IIEF-5 di 25, e veniva quindi sottoposto ad intervento chirurgico. Previo posizionamento di catetere vescicale tipo Foley 16 CH si è proceduto dapprima a sutura della lacerazione del glande in punti staccati di poliglecaprone 3-0 monofilamento. Successivamente è stata riparata, tramite medesima modalità, la ferita della mucosa ventrale del solco balano-prepuziale. Il decorso post-operatorio è stato regolare; il paziente dopo circa un mese riferiva funzione erettile nella norma e ripresa di regolare attività sessuale (IIEF-5: 25).

Discussione

L'autostimolazione erotica è occasionalmente attuata in maniera potenzialmente dannosa; sono riportati in letteratura differenti tipi di traumatismi penieni, dalla semplice lacerazione, alla perdita del glande o alla frattura dei corpi cavernosi. Nel caso di ferite superficiali la sutura della breccia è possibile nella maggior parte dei casi consentendo generalmente un buon risultato estetico e funzionale. Oltre all'aspetto sanitario, considerazioni psico-relazionali portano a constatare come alcune forme di autostimolazione potenzialmente pericolose traggono le loro dinamiche effettri-

ci da una presupposta sostituzione dell'organo copulatorio con strumenti o surrogati potenzialmente pericolosi (aspirapolvere, scope elettriche, oggetti diversi, ecc.).

Tali forme manifestano comportamenti, a volte compulsivi, che prevedono l'uso di oggetti inanimati (o meccanici) e la cui rivelazione può essere giudicata da altri vergognosa e quindi motivo di disagio relazionale sociale e lavorativo, pur interessando la sfera prettamente personale.

Si tratta di forme di autoerotismo che, soddisfacendo alcuni requisiti del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Quarta Edizione (DSM-IV) dell'American Association of Psychiatry, potrebbero essere inseriti

tra i comportamenti sessuali con focalizzazione parafilica¹².

Tali condotte potrebbero far parte della "Parafilia non altrimenti specificata" (cod. 302.9 del DSM-IV) oppure, comportando la sostituzione patologica ed estrema dell'oggetto del desiderio, possono essere in tal senso definite come il termine "subrogaziofilia" (dal latino "sub rogatio", "far eleggere in sostituzione").

La letteratura riporta alcuni casi con modalità di presentazione e personalità degli interessati che non consentono un chiaro inserimento di tali forme tra i comportamenti patologici; in tali casi è possibile che un programma di educazione sessuale, sin dall'età adolescenziale, possa essere utile alla prevenzione primaria. **TiM**

Bibliografia

1. Singy P. The history of masturbation: an essay review. *J Hist Med Allied Sci* 2004; 59:112-121.
2. Whorton J. The solitary vice: the superstition that masturbation could cause mental illness. *West J Med* 2001; 175:66-68.
3. Schwartzman P, Viner Z. Male genital self mutilation—a cause of hematuria. *Harefuah*. 2001; 140:588-589, 679.
4. Bancroft J, Vukadinovic Z. Sexual addiction, sexual compulsivity, sexual impulsivity, or what? Toward a theoretical model. *J Sex Res* 2004; 41:225-234.
5. Breitmeier D, Mansouri F, Albrecht K, et al. Accidental autoerotic deaths between 1978 and 1997. *Institute of Legal Medicine, Medical School Hannover. Forensic Sci Int* 2003; 137:41-44.
6. Sank LI. Traumatic masturbatory syndrome. *J Sex Marital Ther*. 1998; 24:37-42.
7. Wenderoth U, Jonas U. Curiosity in urology? Masturbation injuries. *Eur Urol* 1980; 6:312-313.
8. Benson RC Jr. Vacuum cleaner injury to penis: a common urologic problem? *Urology* 1985; 25:41-44.
9. Cass AS, Gleich P, Smith C. Male genital injuries from external trauma. *Br J Urol* 1985; 7:467-470.
10. Rossi M, Cascini F, Torcigliani S. Penile injuries caused by masturbation with a vacuum cleaner. Description of a case and review of the literature. *Minerva Urol Nefrol* 1992; 44:43-45.
11. Falk J, Riepert T, Rothschild MA. Traumatic partial amputation of a penis; a reconstruction of the circumstances of the accident. *Versicherungsgemedizin*. 2005; 57:154.
12. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994: 243-246.

Trattamento con Gefitinib nei pazienti anziani o con scarso performance status (PS), affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

Treatment with gefitinib in elderly patients or patients with poor performance status (PS) affected with non small cell lung carcinoma (NSCLC)

Summary

The majority of NSCLC patients are elderly, with significant co-pathologies and poor PS. Twenty-five patients with advanced NSCLC were enrolled in this study between October 2002 and April 2006. Sixty percent of them were 65 or older and 48% had a poor PS. The disease was seen to be progressive in all patients after at least one line of chemotherapy. The enrolled patients were treated with 250 mg of gefitinib/day orally. The median overall survival was 2 years from the date of first diagnosis and 12 weeks from the date of first gefitinib administration. One patient showed a partial response and three, stable diseases. Gefitinib was well tolerated, without significant toxicity. EGFR selective inhibitors may therefore be important in the treatment of elderly and/or poor PS patients, who cannot undergo chemotherapy.

Ardizzoia A, Arnofi J, Colombo I, et al. Treatment with gefitinib in elderly patients or patients with poor performance status (PS) affected with non small cell lung carcinoma (NSCLC). *Trends Med* 2008; 8(2):97-102.

© 2008 Pharma Project Group srl

Antonio Ardizzoia¹, Jessica Arnofi¹, Ilaria Colombo¹, Federica Villa¹, Elisa Dapretto¹, Luciano Frontini¹, Paolo Lissoni¹, Massimo Maria Vaghi¹, Marina Cazzaniga¹, Ilaria Viganò¹, Gianstefano Gardani², Paolo Bidoli¹

¹U.O. di Oncologia Medica, A.O. San Gerardo Nuovo, Monza – Italia

²U.O. di Radioterapia, A.O. San Gerardo Nuovo, Monza-Italia

Key words:

gefitinib

EGFR

advanced non small cell lung cancer carcinoma

elderly patients

Introduzione

Il tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) rappresenta attualmente la neoplasia più frequente nel mondo occidentale ed è la principale causa di morte cancro-correlata nel mondo¹. Oltre la metà dei pazienti affetti da tumore polmonare possiede al momento della diagnosi un'età superiore ai 60 anni e circa il 30% di essi è ultrasessantenne. E' importante inoltre considerare che, in seguito al progressivo aumento dell'aspettativa di vita, la popolazione di pazienti anziani affetta da cancro sarà in continuo aumento².

Tutte le linee guida nazionali e internazionali per il trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico concordano nel proporre come gold standard una polichemioterapia contenente platino, mentre per i pazienti anziani viene suggerita una terapia con un singolo agente antitumorale³. Spesso però, nel gruppo di pazienti con ridotto Performance Status (PS) o con importanti comorbidità associate, l'approccio chemioterapico risulta essere controindicato, visto l'elevato rischio di indurre tossicità clinicamente significative o di peggiorare la qualità di vita di questi pazienti.

 **Antonio Ardizzoia**

U.O. di Oncologia Medica

A.O. S. Gerardo

Via Pergolesi 33

20052 Monza -MI-

Tel. +390392332257 - Fax +390392332284

e-mail: a.ardizzoia@hsgerardo.org

Recentemente sono stati condotti numerosi studi sugli inibitori della tirosin-chinasi associata all'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), tra cui Gefitinib ed Erlotinib, che non hanno determinato un incremento dell'Overall Survival (OS) ma hanno mostrato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità⁴⁻⁸.

In questo lavoro vengono riportati i risultati di uno studio prospettico effettuato presso la nostra Istituzione che ha analizzato l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo di Gefitinib in pazienti anziani o con ridotto PS affetti da NSCLC in fase avanzata, precedentemente sottoposti ad almeno una linea di trattamento chemioterapico.

Materiali e metodi

Pazienti

Tra Ottobre 2002 e Aprile 2006, presso l'A.O. San Gerardo di Monza sono stati arruolati 25 pazienti. I criteri di eleggibilità includevano: diagnosi istologica o citologica di NSCLC in fase avanzata o metastatica, età superiore ai 18 anni, qualsiasi PS (secondo scala ECOG), adeguata funzionalità epatica, renale e midollare, presenza di almeno una lesione misurabile, almeno un precedente trattamento chemioterapico. Ogni paziente, prima di ricevere il farmaco, ha firmato un modulo di consenso informato approvato dal Comitato Etico della nostra Azienda Ospedaliera

Regime terapeutico

Lo schema di trattamento prevedeva la somministrazione di 250 mg/die per via orale di Gefitinib fino a progressione di malattia, assenza di beneficio clinico, comparsa di tossicità inaccettabile o exitus del paziente. Prima di iniziare il trattamento i pazienti dovevano effettuare le seguenti valutazioni: anamnesi, esame obiettivo, parametri vitali, elettrocardiogramma, esami ematochimici e indagini strumentali per identificare le lesioni misurabili (TC torace e addome, ecografia addominale, TC o RMN encefalo, scintigrafia ossea e radiografie mirate).

I pazienti venivano sottoposti a visita clinica ogni 4 settimane durante le quali si valutavano: esame obiettivo, parametri vitali, esami ematochimici, variazioni della sintomatologia riferita dai pazienti, modificazioni della terapia domiciliare, eventuali tossicità correlate alla

terapia. Ogni 8-10 settimane i pazienti effettuavano una rivalutazione strumentale delle sedi di malattia. In caso di risposte obiettive (complete o parziali) o di stabilità di malattia si continuava tale trattamento per altre 8 settimane; in caso di progressione di malattia il paziente usciva dallo studio.

Valutazione della risposta e della tossicità

Le risposte obiettive al trattamento sono state analizzate in accordo con i criteri WHO ogni 8 settimane di trattamento con Gefitinib⁹. È stato analizzato anche il beneficio clinico offerto da tale trattamento, definito come un miglioramento soggettivo della sintomatologia e/o del Performance Status.

Il tempo al fallimento della terapia è stato calcolato dal giorno di inizio del trattamento al momento in cui questo è stato sospeso per progressione di malattia, insorgenza di effetti tossici gravi, scelta del paziente, assenza di beneficio clinico o decesso. Per i pazienti che assumevano ancora Gefitinib al momento dell'analisi dei dati, il tempo al fallimento del trattamento è stato valutato considerando la data di arruolamento nello studio e la data dell'ultima visita.

La sopravvivenza globale (Overall Survival - OS) è stata calcolata come il tempo intercorso tra la data della prima diagnosi di malattia al decesso del paziente. È stato calcolato anche l'OS a partire dalla data in cui i pazienti hanno assunto la prima compressa di Gefitinib fino all'exitus. Gli eventi avversi sono stati registrati e classificati in gradi, in base ai criteri di tossicità del National Cancer Institute versione 2.0¹⁰.

Risultati

Caratteristiche dei pazienti

Nel nostro studio sono stati arruolati 25 pazienti, il 60% dei quali presentava un'età superiore a 65 anni. L'età mediana dei pazienti arruolati era di 67 anni (range=38-84 anni), 18 soggetti erano di sesso maschile e 7 di sesso femminile. Il PS dei pazienti era così distribuito: PS 0-1 nel 52% dei pazienti arruolati, PS 2 nel 28% e PS 3 nel 20%. Tutti i pazienti erano affetti da una neoplasia polmonare in stadio IV con differenti sedi di metastatizzazione: il 68% dei pazienti presentava metastasi polmo-

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti.

Caratteristiche	Pazienti	%
Età (anni)		
mediana	67	
range	38-84	
Sesso		
maschile	18	72
femminile	7	28
PS (ECOG)		
0	5	20
1	8	32
2	7	28
3	5	20
4	0	0
Diagnosi istologica/ citologica		
adenocarcinoma	15	60
bronchioloalveolare	6	24
squamocellulare	1	4
a grandi cellule	3	12
Stadio della malattia alla diagnosi		
I	0	0
II	1	4
IIIa	2	8
IIIb	4	16
IV	18	73
Sede metastasi al momento dell'arruolamento		
polmone	17	68
osso	14	56
encefalo	8	32
surrene	2	8
fegato	2	8
N° sedi delle metastasi:		
1	8	32
2	14	56
3	3	12
Chemioterapia precedente		
cisplatino + vinorelbina	8	32
cisplatino + gemcitabina	11	44
cisplatino + etoposide	3	12
carboplatino + gemcitabina	3	12
irinotecan + taxotere	1	4
vinorelbina	3	12
taxotere	17	68
gemcitabina	2	8
cisplatino	1	4

nari, il 56% ossee, il 32% encefaliche, l'8% epatiche e l'8% surrenaliche. L'istotipo più rappresentato è stato l'adenocarcinoma (60%), invece gli altri istotipi risultavano così distribuiti: 24% carcinoma spinocellulare, 12% carcinoma a grandi cellule e 4% carcinoma bronchiolo-alveolare.

Tutti i pazienti erano stati precedentemente sottoposti ad almeno una linea di trattamento chemioterapico, con una mediana di due. Il trattamento chemioterapico più frequentemente utilizzato è stato un regime platino-basato come prima linea, invece, come seconda linea, una monochemioterapia con docetaxel. Le caratteristiche dei pazienti sono elencate nella tabella 1.

Risposta alla terapia

Sedici pazienti erano valutabili per la risposta secondo la scala W.H.O. Il tempo mediano di assunzione è stato di circa 2 mesi (range = 0-12 mesi).

Un paziente ha ottenuto una Risposta Parziale (RP), tre una Stabilità di Malattia (SM) e i restanti pazienti una progressione di malattia (PRO). Un miglioramento o una stabilità delle condizioni cliniche è stata riscontrata nel 44% dei casi. Nei pazienti responders la risposta obiettiva e il beneficio clinico sono perdurati per circa 3 mesi (tabella 2).

Per quanto riguarda la sopravvivenza globale dei pazienti dalla data della prima diagnosi, questa ha presentato una mediana di 2 anni (range da 2 mesi a 10 anni). Invece, la sopravvivenza mediana dalla prima assunzione di Gefitinib è risultata essere pari a 12 settimane (range = 4-48).

Tossicità

Sono stati valutati per tossicità 20 soggetti, poiché 3 pazienti sono deceduti prima dell'inizio del trattamento e 2 hanno ritirato il consenso al trattamento stesso. Gefitinib è risultato essere ben tollerato. La tossicità che si è manifestata con maggior frequenza (3 pazienti) è stata quella cutanea, caratterizzata dalla comparsa di un rash acneiforme di grado 1 localizzato al vol-

Tabella 2. Frequenza e tipo di risposta registrate nei 16 pazienti valutabili a fine trattamento.

Risposte	N° pazienti	%
Risposte Complete	0	0
Risposte Parziali	1	6
Stabilità	3	19
Progressione	12	75

to e al torace; le altre tossicità sono state: nausea e vomito di grado 1 in due pazienti, diarrea di grado 1 in un paziente, rialzo delle transaminasi di grado 1 in un paziente e stomatite di grado 3 in un paziente. Solo in quest'ultimo caso è stata necessaria la sospensione permanente del farmaco. La compliance è stata elevata e tale farmaco è stato ben accettato dai soggetti. Gli eventi avversi correlati al trattamento sono elencati nella tabella 3.

Discussione

La principale causa di morte per cancro in Europa e nel Nord America è rappresentata dal carcinoma polmonare che, in più del 50% dei casi, interessa soggetti anziani^{1,2}. La diagnosi è spesso tardiva e ciò giustifica l'elevata percentuale di casi già metastatici al momento del primo riscontro di tale neoplasia. La sopravvivenza mediana dalla diagnosi di carcinoma del polmone metastatico è di circa 6 mesi se il paziente non viene sottoposto ad alcun trattamento, di circa 8 mesi se il paziente viene sottoposto a chemioterapia platino-basata. Tuttavia, nei pazienti con malattia in stadio IV, la terapia ha il solo scopo di prolungare il tempo di progressione, aumentare la sopravvivenza e migliorare la sintomatologia, ma non è priva di tossicità, a volte anche importanti, e può anche causare un peggioramento della qualità di vita. È necessario valutare il rapporto rischio-

beneficio, in particolare nei soggetti anziani, in virtù delle possibili copatologie, dello scadente PS e della scarsa compliance ai trattamenti somministrati in regime di Day Hospital. Visto lo sfavorevole rapporto tra efficacia e tollerabilità, questo sottogruppo di pazienti può essere anche sottoposto alla sola migliore terapia di supporto.

In questi ultimi anni studi scientifici, effettuati grazie alle maggiori conoscenze di genetica e biologia molecolare applicata all'oncologia, hanno messo in evidenza il ruolo delle terapie a bersaglio molecolare nel trattamento dei tumori solidi. In particolare nel carcinoma polmonare non a piccole cellule è stata dimostrata l'utilità di farmaci inibitori delle tirosin-chinasi (TKIs), soprattutto per quanto riguarda quelli in grado di bloccare l'attività della via dell'Epidermal Growth Factor (EGF).

La sostanziale differenza esistente tra queste terapie target e la chemioterapia, è l'azione specifica e selettiva verso le cellule neoplastiche e il basso profilo di tossicità.

Da studi di fase II e III condotti su Gefitinib è emerso che esso ha uno scarso impatto sulla sopravvivenza globale, ma in alcuni casi porta ad una risposta obiettiva e/o ad un miglioramento della sintomatologia riferita dal paziente. Inoltre gli effetti collaterali sono risultati essere estremamente ridotti rispetto a quelli causati dal regime chemioterapico standard⁴⁻⁸. Anche nel nostro studio Gefitinib ha dimostrato una efficacia limitata, ma è stato ben tollerato dai pazienti e non si sono evidenziate sostanziali differenze nei vari sottogruppi di età o PS. Inoltre la compliance al trattamento è stata elevata, fatto sicuramente legato alla comodità della somministrazione orale e domiciliare del farmaco ed al suo buon profilo di tollerabilità.

Nel 25% dei pazienti arruolati nel nostro studio si è ottenuta una risposta o una stabilità di

Tabella 3. Eventi avversi registrati in corso di trattamento con Gefitinib.

Tossicità	G1-G2		G3-G4	
	n°pazienti	%	n° pazienti	%
Rash cutaneo	3	15	0	0
Nausea/Vomito	2	10	0	0
Diarrea	1	5	0	0
Stomatite	0	0	1	5
Rialzo transaminasi	1	5	0	0

malattia, dato che non si discosta dalle possibilità di successo dei trattamenti chemioterapici di seconda o terza linea, ma con un profilo di tossicità più favorevole: in un solo paziente si è registrata una tossicità di grado III e l'evento avverso più frequente è stato il rash cutaneo, reazione prevedibile e strettamente condizionata dal meccanismo d'azione del farmaco in studio. In uno studio, recentemente presentato da Duillart *et al*¹¹, si è dimostrata una non inferiorità del gefitinib rispetto al docetaxel nel trattamento di seconda o terza linea del NSCLC avanzato o metastatico; inoltre il farmaco target ha mostrato una minor tossicità e un miglioramento della qualità di vita rispetto al gruppo di pazienti trattati con l'agente chemioterapico. Gli inibitori selettivi della tirosin-chinasi associata all'EGFR potrebbero rappresentare una valida alternativa nel trattamento dei pazienti con NSCLC in fase avanzata che hanno un'età superiore ai 65 anni, con importanti comorbidità e scadute condizioni generali.

Inoltre, come evidenziato da diverse analisi di casistiche di pazienti sottoposti a terapia con TKIs, si possono identificare alcune caratteristiche dei pazienti e delle neoplasie che correlano con aumentata risposta a tali agenti: sesso femminile, non fumatori, adenocarcinoma, razza asiatica. In questi sottogruppi di pazienti affetti da NSCLC vi è una maggiore possibilità di identificare delle mutazioni genetiche a carico dei geni che codificano per EGFR, bersaglio molecolare di tali farmaci. Infatti, come

dimostrato da Lynch¹², questi farmaci determinano una risposta importante e duratura nei soggetti che risultano positivi a tali mutazioni. Per queste ragioni sono in corso studi in cui questi test di genetica molecolare vengono applicati in modo routinario per lo screening preliminare dei pazienti da sottoporre a questo tipo di trattamento, in modo da identificare i soggetti maggiormente responsivi ed incrementare sensibilmente i tassi di risposta.

Conclusioni

Gli inibitori delle tirosinchinasi associate all'EGFR sono farmaci biologici che sicuramente hanno dimostrato un ruolo nel trattamento del NSCLC in fase avanzata o metastatica, soprattutto in determinati sottogruppi di pazienti nei quali si registra la maggiore efficacia in termini di risposte obiettive. Inoltre, il buon profilo di tossicità e la via di somministrazione orale, rendono queste molecole di facile impiego nelle popolazioni di pazienti 'fragili': anziani, soggetti con ridotto PS e con importanti copatologie associate, per i quali non sarebbe proponibile un trattamento chemioterapico. Lo sforzo che sarà sempre più importante effettuare è quello di selezionare i pazienti che maggiormente beneficeranno di tale terapia, introducendo sempre più frequentemente la genetica e la biologia molecolare nella pratica clinica e nella scelta del piano di trattamento più appropriato per il singolo paziente. **TiM**

Bibliografia

1. Peto R, Chen ZM, Boreham J. Tobacco-the growing epidemic. *Nat Med* 1999; 5:15.
2. Fry WA, Mench HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base report on lung cancer. *Cancer* 1996; 77:1947-1955.
3. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, *et al*. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer Guidelines: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22:330-353.
4. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, *et al*. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:2237-2246.
5. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, *et al*. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2149-2158.
6. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, *et al*. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22:777-784.
7. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, *et al*. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22:785-794.
8. Thatcher N, Chang A, Parikh P, *et al*. ISEL: a phase III survival study comparing gefitinib (IRESSA) plus best supportive care (BSC) with placebo plus BSC, in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) who had received one or two prior chemotherapy regimens. *Lung Cancer* 2005; 49 (Suppl 2):4.
9. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, *et al*. New guidelines to evaluate the response to treatment in

- solid tumors. *J. Natl. Cancer Inst* 2000; 92:205-216.
10. **National Cancer Institute.** Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria manual. Common toxicity criteria. Version 2.0. http://ctep.cancer.gov/forms/CTCManual_v4_10-4-99.pdf
 11. **Duillart Y.J, Kim E.S, Hirsh V, *et al.*** Phase III, randomized, open label, parallel-group of oral gefitinib (IRESSA) versus intravenous docetaxel in patients with locally advanced or metastatic nonsmallcell lung cancer who have previously received platinum-based chemotherapy (INTEREST). *Eur J Cancer Abstract Book* 2007; 5:2.
 12. **Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al.*** Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350:2129-2139.

Ruolo del trattamento a breve termine con dutasteride nella resezione transuretrale endoscopica della prostata (TURP)

Role of short term treatment with dutasteride in transurethral prostate resection

Summary

The bleeding associated with transurethral prostate resection can often be significant and may be prolonged, leading to clot retention and blood transfusion. We hypothesized that bleeding could be decreased in patients undergoing TURP by administering dutasteride for one week before surgery. A total of 57 patients scheduled to undergo elective TURP were prospectively randomized to receive 0,5 mg of dutasteride a day before TURP or TURP alone. Serum haemoglobin was measured before and after surgery, and on the following day. There was a significantly lower mean blood loss in irrigation fluid in the dutasteride group than in the control group. The mean difference was more significant when blood loss was calculated per gram of resected prostate. This study shows that dutasteride administered preoperatively for one week decreases bleeding in patients undergoing TURP.

Arena F. Role of short term treatment with dutasteride in transurethral prostate resection. *Trends Med* 2008; 8(2):103-106.

© 2008 Pharma Project Group srl

Key words:
transurethral resection of prostate
dutasteride
hematuria

Introduzione

La dutasteride utilizzata per il trattamento della ipertrofia prostatica benigna (IPB), è un 6 aza-steroido che inibisce gli iso-enzimi della 5 alfa-reduttasi tipo 1 e 2, responsabili della conversione del testosterone a diidrotestosterone necessario per la crescita regolare, la funzione e lo sviluppo dell'IPB¹. L'azione del diidrotestosterone si esplica mediante una azione paracrina favorendo la diffusione dei fattori di crescita da una cellula a quella adiacente, una azione autocrina, mediante l'utilizzo dei fattori di crescita da parte della stessa cellula e una azione endocrina attraverso la produzione dei fattori di crescita in periferia, che per via ematica si diffondono alle cellule¹. Le 5 alfa reduttasi hanno una affinità 10 volte superiore per i recettori androgeni rispetto al testosterone². L'isoenzima tipo 1 prevale in linee cellulari di neoplasia della prostata ed è localizzato principalmente nei follicoli piliferi, ghiandole sebacee, fegato e rene¹. L'isoenzima tipo 2 è localizzato nella prostata e nell'IPB¹. La finasteride riduce il diidrotestosterone sierico di circa il 70,4%, mentre la dutasteride al dosaggio di 0,5 mg riduce il diidrotestosterone del

Fabio Arena

Unità Semplice di Urologia
Azienda Unità Sanitaria Locale di Parma
Ospedale S. Maria
Via Benefattori 11
Borgo val di Taro -PR-
Tel 0525 970288
fabio_arena@virgilio.it

94%¹. L'azione della dutasteride presenta sia un effetto paracrina e autocrino, bloccando l'attività intraprostatica delle 5 α reduttasi tipo 2, che un effetto endocrino, bloccando l'attività della 5 α reduttasi tipo 1 presente in circolo¹. La finasteride è il primo inibitore dell'enzima 5 α reduttasi tipo 1 utilizzato per il trattamento della IPB riducendo il volume prostatico, i sintomi da ostruzione delle vie urinarie associati alla IPB e le sue complicanze³. La finasteride, inibisce i fattori di crescita responsabili dell'angiogenesi controllati dagli androgeni quali il fattore di crescita epidermico, il fattore di crescita fibroblastico, il fattore di crescita vascolare endoteliale⁴. Essa inoltre riduce gli antigeni per il CD-34, il fattore VIII e il fattore vascolare endoteliale (VEGF); quest'ultimo è un potente fattore angiogenetico che regola l'angiogenesi patologica e fisiologica, risulta essere 50 volte più potente dell'istamina nell'aumentare la permeabilità vascolare ed è altamente espresso nel tessuto muscolare liscio dell'IPB^{5,6}. Una alterata espressione del VEGF mRNA è stata dimostrata nei tumori e negli acini dell'epitelio cellulare suburetrale rispetto alle cellule stromali: tutto questo ha evidenti implicazioni nella terapia dell'IPB e dei tumori prostatici^{1,5}. Diversi lavori riportano l'utilizzo della finasteride per un periodo di almeno 4 settimane per ridurre la macroematuria da sanguinamento prostatico associato a IPB e il sanguinamento perioperatorio secondario a resezione endoscopica della prostata⁷. E' anche riportato l'utilizzo per almeno 4 settimane della finasteride per ridurre la macroematuria secondaria a sanguinamento prostatico associato ad IPB⁷ e il sanguinamento perioperatorio secondario a TURP⁸. Una settimana di terapia con dutasteride riduce il flusso ematico a livello prostatico dello 0,64 a livello della zona periferia e dello 0,30 a livello della zona periuretrale⁹; inoltre la maggiore riduzione del diidrotestosterone e l'inibizione di entrambe le 5 α reduttasi tipo 1 e 2¹ dovrebbero comportare una azione più precoce ed efficace nella riduzione del sanguinamento intra e post-operatorio nei pazienti sottoposti a TURP.

Lo scopo del lavoro presentato è quello di verificare in maniera prospettica se un pre-trattamento per una sola settimana con dutasteride possa essere utile nel limitare il sanguinamento intra e post-operatorio nei pazienti sottoposti a TURP.

Materiali e metodi

Lo studio prospettico comprende 57 pazienti con età media di 68 anni (range compreso tra 50-86 anni) sottoposti a TURP dall'Ottobre 2004 al Novembre 2005. Il gruppo di pazienti 1-29 è stato trattato una settimana prima dell'intervento di TURP con dutasteride al dosaggio di 0,5 mg die, mentre il gruppo 2-28 è stato trattato con la sola TURP. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti sottoposti precedentemente a chirurgia prostatica, con insufficienza renale cronica, con diagnosi di carcinoma prostatico o che erano stati trattati precedentemente alla TURP con anticoagulanti vari e i pazienti in cui si è verificato durante l'intervento una perforazione della capsula o l'apertura di seni venosi. Tutti i pazienti presentavano una esplorazione digitorettale senza evidenza di particolari patologie e un valore di PSA minore di 4 ng/ml. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi riguardanti l'età, il PSA, il volume prostatico, il valore pre-operatorio di emoglobina, l'ematocrito, il tempo operatorio medio e il tipo di liquido irrigante utilizzato. In tutti i casi è stato valutato il grado di sanguinamento rilevando la riduzione dei valori dell'emoglobina e dell'ematocrito dopo 4 ore e la mattina successiva all'intervento. Tutti i pazienti sono stati operati nello stesso reparto e dallo stesso urologo. I frammenti di prostata resecata sono stati valutati dallo stesso patologo sia per la determinazione del peso che per la diagnosi istopatologica. I pazienti sono stati monitorati sia per il sanguinamento perioperatorio sia per l'eventuale presentarsi di ritenzione urinaria da coaguli o macroematuria richiedente terapia specifica entro il mese dal trattamento.

Risultati

Dei 57 pazienti sottoposti a TURP 3 sono stati esclusi dallo studio per perforazione della capsula prostatica durante la TURP, 2 appartenevano al gruppo non trattato con dutasteride e 1 a quello trattato con dutasteride. Nello studio entrarono 54 casi, di cui 28 trattati una settimana prima con dutasteride e 26 nel gruppo di controllo. Non è stata rilevata alcuna differenza per l'età, il peso del tessuto prostatico resecato e in tutti è stata utilizzata l'anestesia spinale. Nessuno dei pazienti ha richie-

sto emotrasfusioni. Il peso medio del tessuto prostatico resecato è stato di 19 gr. E' stata rilevata una significativa riduzione della presenza di emoglobina nel liquido irrigante nel gruppo trattato con dutasteride rispetto al gruppo controllo (46,3 *versus* 74,6 gr di emoglobina, $p=0.01$) (tabella 1). In riferimento a interventi di più lunga durata e come conseguenza a maggiori perdite ematiche, è stata divisa la quantità di emoglobina presente nel liquido irrigante per il peso della prostata resecata. In tal modo la differenza per la riduzione delle perdite ematiche è stata più evidente nel gruppo trattato con dutasteride rispetto al gruppo di controllo (2,72 *versus* 4,78 gr di emoglobina per grammi di prostata resecata) (tabella 1). Due pazienti del gruppo controllo non trattato preoperatoriamente con dutasteride sono stati nuovamente ricoverati a distanza rispettivamente di 8 e 13 giorni per ritenzione urinaria da coaguli e sono stati sottoposti a revisione endoscopica della loggia prostatica.

Discussione

L'emorragia intra e post-operatoria durante TURP è una delle complicanze che maggiormente può angosciare il chirurgo in quanto, alterando la visione endoscopica e conseguentemente i reperi anatomici, può comportare il rischio di lesioni sfinteriche, perforazione della capsula prostatica, allungamento dei tempi operatori, rischio di ricorrere a emotrasfusioni e incompleta resezione della prostata. L'incidenza di emotrasfusioni eseguite dopo TURP è del 3,9% e la percentuale di ritenzione urina-

ria da coaguli è del 3,3%¹⁰. La finasteride riduce il volume prostatico, induce atrofia e apoptosi nell'epitelio del tessuto prostatico benigno, che risulta essere un importante indice di regressione prostatica conseguente a terapia antiandrogena^{4,5}. Dopo terapia con finasteride è riportata una riduzione della densità microvascolare (MVD) nei pazienti che hanno eseguito un intervento di TURP⁶. Questo dato è stato osservato anche in quelli trattati con dutasteride¹. E' inoltre riportata una più alta densità microvascolare nei pazienti con ematuria da IPB⁸. La terapia con dutasteride provoca una significativa diminuzione (18%) della ampiezza media delle cellule epiteliali benigne, con un grado di atrofia simile sia nella zona transizionale che in quella periferica¹. Il diidrotestosterone intraprostatico nei pazienti trattati con finasteride si riduce del 68%, mentre in quelli trattati con dutasteride del 97%¹. Il periodo necessario per ridurre l'ematuria di origine prostatica attuato dagli inibitori della 5-alfa reduttasi è sicuramente più veloce rispetto al periodo necessario per ridurre il volume prostatico, ed è legato alla riduzione della neoangiogenesi e del flusso ematico prostatico come evidenziato all'ecodoppler, già evidente dopo una settimana di trattamento con dutasteride⁹. A conferma che sono coinvolti altri meccanismi al di fuori del volume prostatico, è stato mostrato come il trattamento con finasteride riduce gli episodi di macroematuria da ipertrofia prostatica benigna già dopo 4 settimane di terapia⁷. Una settimana di terapia con dutasteride prima dell'intervento di TURP è il periodo minimo,

Tabella 1. Effetti del pre-trattamento con dutasteride sul sanguinamento in corso di resezione prostatica transrettale.

Variabili	Trattamento		p
	TURP + Dutasteride (n=28)	TURP (n=26)	
Età media (range)	68 (50-86)	68,5 (51-87)	Non significativo
Prostata resecata (g)	19,3 (7-62)	18,8 (6-58)	Non significativo
Riduzione media Hb			
dopo 4 ore dalla TURP	1,62 (0,1-5,9)	1,93 (0,9-4,8)	0,3
la mattina seguente	1,02 (0,2-3,6)	1,53 (1,3-4,6)	0,6
Perdita di emoglobina			
nel liquido irrigante (g)	46,3 (6-196)	74,6 (8-242)	0,01
per peso di prostata resecata (g)	2,72 (0,4-7,11)	4,78 (1,06-29)	<0,01

ma già efficace per ridurre l'angiogenesi e quindi le perdite ematiche nei pazienti sottoposti a TURP. Inoltre essendo assunto per un breve periodo, esso è ben accettato dal paziente e pratico da gestire nel periodo pre-operatorio. Sono necessari ulteriori studi per verificare se un periodo più lungo di terapia con dutasteride possa essere più appropriato nel ridurre maggiormente le perdite ematiche anche in rapporto al volume prostatico. L'utilizzo della dutasteride nei pazienti con IPB, oltre ad avere l'indicazione per la riduzione dei sintomi ostruttivi, potrebbe essere utile nei pazienti con episodi di macroematuria ricorrente, sia da sola che in associazione agli alfa-litici, nella fase interlocutoria o prepara-

toria all'intervento di TURP.

Conclusioni

Il trattamento con dutasteride una settimana prima dell'intervento di TURP è utile per ridurre le perdite ematiche indipendentemente dal volume prostatico, benché nel nostro studio in nessuno dei due gruppi è stato necessario ricorrere ad emotrasfusioni. Ulteriori studi sono necessari sia per valutare la durata ottimale del pre-trattamento con dutasteride sia per verificare se tale profilassi riducendo le perdite ematiche possa migliorare la visione endoscopica e quindi il risultato chirurgico. **TiM**

Bibliografia

1. Andriole G, Humprey P, Ray P, *et al.* Effect of the dual 5 alpha reductase inhibitor dutasteride on markers of tumor regression in prostate cancer. *J Urol* 2004; 172:915-919.
2. Zhu Y, Cai L, You X, *et al.* Androgen-induced prostate-specific antigen gene expression is mediated via dihydrotestosterone in LNCaP cells. *J Andrology* 2003; 24:512-516.
3. Gormley G, Stoner E, Bruskewitz R, *et al.* The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327:1185-1188.
4. Ravindranath N, Wion D, Brachet P, *et al.* Epidermal growth factor modulates the expression of vascular endothelial growth factor in the human prostate. *J Androl* 2001; 22:432-436.
5. Hochberg D, Basilote J, Armenakas N, *et al.* Decreased suburethral prostatic microvessel density in finasteride treated prostates: a possible mechanism for reduced bleeding in benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002; 167:1731-1737.
6. Foley S, Bailey D. Microvessel density in prostatic hyperplasia. *BJU int*, 2000; 85:70-74.
7. Foley S, Soloman L, Weddenburn A, *et al.* A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. *J Urol* 2000; 163:496-498.
8. Donohue J, Sharma H, Abraham R, *et al.* Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of the role of finasteride for decreasing blood loss. *J Urol* 2002; 168:2024-2026.
9. Ives E, Gomella L, Halpern E, *et al.* Effect of dutasteride therapy on Doppler US evaluation of prostate: preliminary results. *Radiology* 2005; 237:197-201.
10. Mebust W, Holtgrewe H, Cockett A, *et al.* Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluation of 3,885 patients. *J Urol* 1989; 141:243-247.

