

il caduceo

Vol.14, n° 3 - 2012



Il Caduceo

Rivista di aggiornamento
scientifico e cultura medica

REGISTRAZIONE
AL TRIBUNALE DI ROMA
AUT. N° 196/99 DEL 27/04/1999

DIRETTORE RESPONSABILE
F. Barbatì

DIRETTORE SCIENTIFICO
CO-EDITOR
B. Trinti

COMITATO SCIENTIFICO
**F. Palazzo, A.F. Radicioni,
S. Sciacchitano, A. Torre,
S. Trinti**

COORDINAMENTO EDITORIALE
S. Trinti

SEGRETARIA DI REDAZIONE
A. Cecchi

EDITORE
RM '81 S.p.a.
Via Eschilo, 191 - Roma

STAMPA
Arti Grafiche Tris S.r.l.
Via delle Case Rosse, 23
00131 Roma

FINITO DI STAMPARE NEL MESE
DI SETTEMBRE 2012
TIRATURA: 10.000 COPIE

Foto di Copertina
Japanische teehaus – Monaco di Baviera

Rivista medica periodica a distribuzione gratuita,
edita a cura dell'Unione Sanitaria Internazionale in
collaborazione con Cancer Therapy & Prevention
Research Association - Onlus.

Le pubblicazioni o ristampe degli articoli della
rivista devono essere autorizzate per iscritto
dall'editore.

Il contenuto degli articoli e degli inserti pubblicitari
di Il Caduceo sono redatte sotto la responsabilità
degli autori e degli inserzionisti.

 Associato USPI
Unione Stampa Periodica Italiana

Redazione:
Via Machiavelli, 22 - 00185 Roma
Tel. 06.32.868.331
Fax 06.77.25.04.82
ilcaduceo@hotmail.com
www.usi.it


Unione Sanitaria Internazionale

SOMMARIO

1. Sommario
2. Istruzioni agli Autori
3. Restenosi post-angioplastica: significato fisiopatologico dei progenitori delle cellule endoteliali (EPC)
Marina Polacco, Cesare Greco, Carlo Gaudio
6. Alterazioni dei progenitori delle cellule endoteliali nella Cardiopatia ischemica: l'influenza di età, genere e funzione ventricolare sinistra
Marina Polacco, Giosafat Spitaleri, Elodia Sussolano, Gloria Riitano, Cesare Greco, Carlo Gaudio
11. Patologia otorinolaringoiatrica ed abuso di sostanze: l'alcol
Ermanno Francesco Antonio Bellizzi, Cataldo Marsico, Antonella Corbisiero
16. Associazione Italiana Studio Fegato: a colloquio con il nuovo Segretario
Intervista al Dott. Paolo Caraceni
19. Utilizzo dei nutraceutici in pazienti intolleranti alle statine
Marina Polacco, Cesare Greco, Carlo Gaudio
22. Le "interviste" de il Caduceo
Intervista al Prof. Dino Amadori
24. Focus su: Disturbo da Attacchi di Panico – Le cause
Guido Trabucchi, Amedeo Minichino, Lucilla Vergnani, Rossella Pannese, Roberto Delle Chiaie, Massimo Biondi
30. Nuove frontiere nel trattamento dell'ipertensione arteriosa resistente: la denervazione renale trans-catetere
Gaetano Pero, Elisabetta Popolizio, Emilio Centaro, Carlo Gaudio
33. Tuteliamo noi stessi, Rispettiamo l'Ambiente: "Aria pulita per una vita più sana"
F. Nutta
36. L'amor di madre libertà va cercando, ch'è sì cara
Michele Trecca

ISTRUZIONI AGLI AUTORI

Il Caduceo pubblica articoli originali, rapporti di gruppi di lavoro, presentazioni di casistica, note tecniche, lettere all'Editore, che abbiano come argomento le scienze mediche e biologiche ovvero opinioni pertinenti il campo biomedico.

Gli articoli vanno inviati alla redazione. Si accettano solo articoli non pubblicati, in tutto o in parte, in altri giornali. I testi debbono essere presentati in triplice copia dattiloscritti, con spaziatura doppia ed ampi margini laterali. Al testo scritto va accluso un CD registrato con programmi di Word processor IBM compatibili (Word 2003-2007). Ogni articolo deve essere preceduto da una prima pagina su cui vanno indicati: titolo del lavoro; nome e cognome degli Autori; denominazione dei reparti di appartenenza; titolo corrente; nome, indirizzo e numero telefonico dell'Autore responsabile dei rapporti con la rivista.

Previo accordo con la redazione si accettano anche articoli, con le caratteristiche su citate, inviati come allegati e-mail.

Gli articoli originali debbono essere di regola impostati seguendo uno schema costituito da:

- 1) SOMMARIO
- 2) INTRODUZIONE
- 3) MATERIALI E METODI
- 4) RISULTATI
- 5) DISCUSSIONE
- 6) EVENTUALI RINGRAZIAMENTI
- 7) BIBLIOGRAFIA

1. SOMMARIO. Non deve superare le 250 parole. Deve da solo poter esprimere il significato del lavoro: comprende una frase introduttiva, la presentazione della entità della casistica, i risultati fondamentali e un commento conclusivo. In calce al sommario debbono essere indicate le Parole chiave: da un minimo di tre a un massimo di sei.

2. INTRODUZIONE. Deve comprendere una breve ricapitolazione dell'argomento con richiami bibliografici essenziali, illustrando il punto da cui si è partiti per iniziare lo studio in oggetto. Deve chiarire in modo particolare lo "scopo dello studio".

3. MATERIALI E METODI. Deve comprendere una completa ma breve descrizione della casistica in esame e dei metodi usati per valutarla. Casistiche ampie e/o complesse possono giovare di presentazioni mediante una o più tabelle.

4. RISULTATI. Devono essere espressi in modo chiaro e conciso, senza interpretazioni e commenti, anche per essi possono essere utili una o più tabelle. L'iconografia a completamento della descrizione dei risultati deve essere chiara ed essenziale.

5. DISCUSSIONE. Deve interpretare e commentare i risultati, facendo riferimento alla letteratura esistente, specificando e spiegando eventuali discordanze con la stessa. Nei lavori di tipo clinico, sarà utile paragonare i risultati ottenuti con quanto dimo-

strabile con altre metodiche e presentare l'eventuale impatto dei risultati nella pratica quotidiana.

6. RINGRAZIAMENTI. Eventuali ringraziamenti e riconoscimenti debbono essere riportati su una pagina separata.

7. BIBLIOGRAFIA. Deve essere essenziale, ma completa ed aggiornata. Deve comprendere i soli Autori nominati nel lavoro, elencati in ordine di citazione. I titoli delle riviste vanno abbreviati attenendosi a quanto riportato nell'esempio:

Bosch F.X, Munoz N. *The causal relation between HPV and cervical cancer.* J Clin Pathol 2002;55:244-65.

L'accuratezza della bibliografia è sotto la responsabilità degli Autori.

Figure, immagini o foto

- formato TIFF, JPG, EPS o PDF
- risoluzione delle immagini/foto da 300dpi in su
- ordinate in modo progressivo e usando numeri arabi.

Tabelle

Devono essere ordinate in modo progressivo, usando numeri romani, con numerazione separata rispetto a quella delle illustrazioni, anch'esse vanno inviate in formato elettronico.

Didascalie

A corredo delle figure e delle tabelle, devono essere dattiloscritte, a parte, su uno o più fogli formato Word.

I lavori di Presentazione di Casistica devono essere più concisi e accompagnati da un breve sommario. È necessario peraltro mettere ben in evidenza lo scopo del lavoro e descrivere in modo accurato, ma non prolisso, il caso clinico. Si consiglia di non superare le dieci voci bibliografiche.

Ai manoscritti deve essere acclusa la seguente dichiarazione, firmata da tutti gli Autori: "Il (i) sotto-scritto (i) trasferisce (scono) il copyright concernente il presente articolo a: il Caduceo - Sede redazione - Via Machiavelli, 22 - 00185 Roma.

Egli (Essi) dichiara (no) che l'articolo, non è stato pubblicato in tutto o in parte e che non è presente nell'attesa di accettazione presso altre riviste".

N.B. Si invitano gli Autori, prima di inviare il manoscritto, ad una attenta rilettura dello stesso, sia per quanto riguarda la parte linguistica formale che quella dei contenuti, poiché la redazione, non riproponendo sempre la revisione delle bozze agli Autori, declina ogni responsabilità sulle modifiche interpretative apportate nella stesura definitiva del lavoro.

Restenosi post-angioplastica: significato fisiopatologico dei progenitori delle cellule endoteliali (EPC)

Marina Polacco, Cesare Greco, Carlo Gaudio

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche e Geriatriche.
Policlinico Umberto I. Università "Sapienza" Roma.



Angioplastica coronarica e stent - La dilatazione delle arterie coronariche stenotiche mediante angioplastica percutanea con o senza successivo impianto di stent è un trattamento ormai di comune impiego nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica o acuta. L'introduzione di tale tecnica ha radicalmente modificato il comportamento in corso di sindromi estremamente diffuse come l'infarto miocardico acuto, l'angina pectoris stabile ed instabile.

Restenosi coronarica post-angioplastica - Il principale limite delle metodiche di rivascularizzazione coronarica percutanea è rappresentato dalla restenosi, che ancora oggi, dopo oltre 25 anni dall'esecuzione del primo intervento e nonostante i notevoli progressi tecnologici conseguiti, continua a rappresentare il fattore condizionante il beneficio clinico a medio termine della procedura¹. (Fig.1)

La restenosi è un fenomeno progressivo che inizia nelle primissime ore dopo l'intervento, si completa nei 3-6 mesi successivi ed è ascrivibile al variabile intrecciarsi di tre meccanismi patogenetici principali:

1. il ritorno elastico precoce;
2. il rimodellamento avventiziale;
3. la proliferazione neointimale.

L'impianto di stent è in grado di eliminare le due componenti meccaniche del processo (*recoil* e rimodellamento), ma non la proliferazione intimale, che, al contrario, risulta particolarmente accentuata rispetto ad altre tecniche di trattamento percutaneo. La restenosi intra-stent oscilla tra il 10 ed il 50% dei casi e rappresenta la limitazione principale dell'efficacia a lungo termine dello stent coronarico. In circa il 50-60% dei casi, la comparsa di restenosi all'interno dello stent si accompagna a recidiva di ischemia, la quale potrà richiedere un nuovo intervento di rivascularizzazione. Varie situazioni clinico-demografiche sono state ripetutamente individuate in differenti studi come condizioni favorevoli allo sviluppo di restenosi intra-stent. Il diabete mellito, l'insufficienza renale cronica in trattamento dialitico, il sesso femminile e l'età avanzata² rappresentano le condizioni più frequentemente citate. Di queste tuttavia solo il diabete è segnalato in quasi tutte le casistiche. Inoltre, la maggiore ricorrenza di restenosi è probabilmente ascrivibile alla coesistenza di:

- Fattori angiografici sfavorevoli, quali lesioni coronariche diffuse e calcifiche, specie negli anziani e/o nei dializzati;

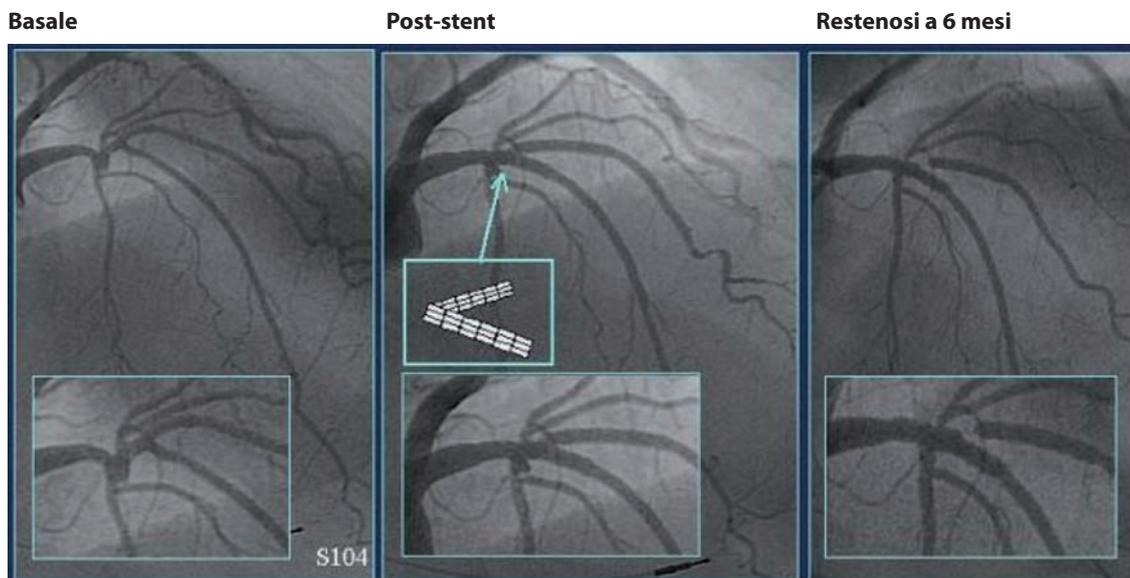


Fig. 1 - Esempio di angioplastica coronarica con impianto di stent.

- Trattamento di vasi di piccolo calibro, caratteristica più facilmente riscontrabile nel sesso femminile;
- Morfologia e sede della lesione (specie nelle lesioni di tipo B2 e di tipo C);
- Fattori procedurali (inadeguata espansione dello stent).

Va tuttavia osservato che solo una parte delle restenosi può essere prevista sulla base di modelli matematici che fanno riferimento a queste variabili, mentre la maggior parte di esse si sviluppa in situazioni con rischio non particolarmente elevato. Come spiegazione viene ipotizzato che alcuni fattori individuali assumono un ruolo rilevante nel condizionare la risposta locale all'impianto dello stent. La quasi totalità di tali fattori, al di là delle condizioni cliniche già citate, è sconosciuta, ma diverse, importanti segnalazioni segnalano la rilevanza del problema. Il riconoscimento dei fattori individuali potrebbe rappresentare un elemento decisivo per una precisa quantificazione del rischio di restenosi e potrebbe migliorare i criteri di selezione dei pazienti da avviare a trattamento percutaneo.

EPC e restenosi coronarica - Il danno vascolare indotto dalla procedura di angioplastica con impianto di stent coronarico stimola un processo di riparazione e rimodellamento arterioso che coinvolge la migrazione e la proliferazione di cellule muscolari lisce vascolari con conseguente iperplasia neointimale³. Infatti, la compromissione dell'integrità endoteliale porta a una concomitante riduzione nella produzione di mediatori vasoprotettivi, quali l'ossido nitrico e la prosta-

ciclina e a un aumento delle sostanze vasocostrittrici e dei fattori di crescita, con conseguente aumento del tono vascolare, incremento dell'adesione piastrinica, esaltata infiammazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce della tonaca media. La perdita di cellule endoteliali costituisce uno dei fattori che contribuisce maggiormente alla riparazione patologica dei vasi sanguigni danneggiati. Ciò spiega perché abbia iniziato a diffondersi la convinzione che le EPC, ovvero proprio i progenitori di tali cellule, svolgano un ruolo decisivo nel processo di restenosi coronarica. I risultati di vari studi indicano che le sottopopolazioni di cellule progenitrici/staminali circolanti, determinate al momento della PCI, risultano differenti nei pazienti con restenosi successiva, a paragone dei pazienti con progressione di aterosclerosi coronarica o di quelli con malattia stabile. È interessante osservare che la progressione della malattia coronarica non è risultata associata con livelli differenti di EPC rispetto ai pazienti con malattia stabile e perfino ai controlli normali.

Il ruolo emergente delle cellule progenitrici/staminali - L'opinione corrente considera le EPC circolanti protettive e diversi studi hanno suggerito che le loro alterazioni rispecchino e predicano la progressione della malattia e gli eventi cardiovascolari futuri⁴. La maggior parte degli studi precedenti, tuttavia, sono stati ostacolati dalla loro natura retrospettiva e dalla mancanza di criteri uniformi per identificare precisamente le EPC⁵⁻⁶. La ricerca si è focalizzata sulle cellule positive per i markers endoteliali CD34, una molecola di adesione espressa sulla cellula staminale ematopoietica e sulla CD133, un antigene di superficie proposto come il marker più appropriato per le EPC in quanto non espresso dall'endotelio maturo⁵. Di contro, pochi dati esistono sul significato fisiopatologico delle altre sottopopolazioni di cellule progenitrici/staminali.

Relazione delle EPC con la restenosi intra-stent - Nel nostro studio, i pazienti che hanno sviluppato successivamente restenosi intra-stent avevano livelli più alti di cellule CD34+/KDR+/CD45- e CD133 positive circolanti rispetto ai gruppi progressione e stabile. Invero, si dovrebbe considerare che la progressione dell'aterosclerosi coronarica e la restenosi intra-stent non condividono caratteristiche istologiche comuni, essendo la seconda causata solo da esuberante iperplasia delle cellule muscolari lisce senza alcuna significativa componente lipidica o di cellule schiumose. In verità, vi è la possibilità che i progenitori mobilizzati dal midollo osseo si differenzino in cellule muscolari lisce, aggravando perciò la severità della restenosi. Questo concetto è supportato dai risultati di due studi recenti che dimostrano che la restenosi angiografica degli stent metallici è associata ad un aumento delle cellule circolanti CD34+ dopo PCI⁶⁻⁷. Le presenti evidenze estendono queste osservazioni e dimostrano che l'outcome del PCI è altresì associato con il pattern di base delle EPC, avendo trovato livelli più alti di cellule circolanti CD34+/KDR+/CD45- e CD133 positive

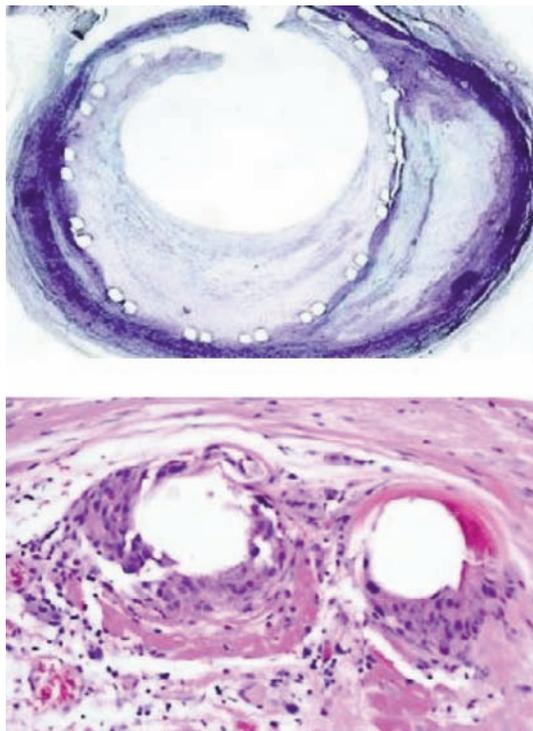


Fig. 2 - Quadro istologico di restenosi intra-stent.

in quei pazienti che hanno successivamente sviluppato una restenosi. Ancora, i nostri risultati segnalano un legame tra le cellule progenitrici/staminali che promuovono lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni e la guarigione del danno dopo angioplastica⁸. In effetti, il numero base di cellule CD105+/CD45-/CD34- e CD14+/CD45+, che abbiamo precedentemente mostrato promuovere la vasculogenesi e lo sviluppo microvascolare, era più basso nei pazienti con restenosi successiva, ma non in altri gruppi⁷⁻⁸. Perciò, potrebbe derivare che l'angiogenesi non giochi un ruolo significativo nella progressione dell'aterosclerosi, mentre sembra esser coinvolta nel fenomeno della restenosi intra-stent⁸.

Implicazioni future - Attingendo ai risultati ottenuti in vari importanti studi nelle esperienze future, si potrebbe modificare radicalmente l'approccio alla restenosi coronarica, sia dal punto di vista prognostico che terapeutico. In primo luogo, infatti, le EPC sembrano costituire un promettente indice predittivo di restenosi intra-stent a medio termine. Quindi, il loro dosaggio potrebbe essere inserito nella "routine" della valutazione clinica di ogni paziente prima di una procedura interventistica per stimare la probabilità di andare incontro a restenosi. In secondo luogo, un nuovo approccio terapeutico alla prevenzione della restenosi potrebbe essere diretto proprio alle EPC. Il numero di cellule staminali nel sangue periferico può infatti essere modificato con opportuni farmaci, quali le sta-

tine e le molecole che interferiscono sull'asse renina-angiotensina-aldosterone.

Bibliografia

1. Colombo A et al. *Preliminary observations regarding angiographic pattern of restenosis after rapamycin-eluting stent implantation*. Circulation 2003; 107: 2178-80.
2. Antoniucci D et al. *Restenosis after coronary stenting in current clinical practice*. Am Heart J 1998; 135: 510-8.
3. Pauleto P, et al. *Smooth muscle proliferation and differentiation in neointima formation and vascular restenosis*. Clin Sci 1994; 87: 467-479.
4. Leor J, Marber M. *Endothelial progenitors. A new tower of Babel?* J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1588-90.
5. Salven P, et al. *VEGFR-3 and CD133 identify a population of CD34+ lymphatic/vascular endothelial precursor cells*. Blood 2003; 101: 168-72.
6. Schober A et al. *Peripheral CD 34+ cells and the risk of in-stent restenosis in patients with coronary heart disease*. Am J Cardiol, 2005; 96: 1116-1122.
7. Inoue T, Sata M, Hikichi Y, et al. *Mobilization of CD34-positive bone marrow-derived cells after coronary stent implantation: impact on restenosis*. Circulation. 2007; 115: 553-61.
8. Guven H, et al. *The number of endothelial progenitor cell colonies in the blood is increased in patients with angiographically significant coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1579-87.

Autore referente: Dott.ssa Marina Polacco
e-mail: polamari@libero.it

Vitamina D efficace come farmaci contro pressione alta

La vitamina del sole è amica del cuore, oltre che delle ossa. Secondo uno studio danese presentato a Londra, al meeting della Società europea dell'ipertensione (Esh), assumere pillole di vitamina D una volta al giorno aiuta a ridurre la pressione alta con la stessa efficacia di un farmaco antipertensivo. La vitamina D, ricordano gli esperti, può essere introdotta attraverso la dieta solo in minima parte. La quota maggiore viene fabbricata dalla pelle grazie all'esposizione alla luce del sole, che però in molti Paesi è quasi sempre troppo pallido per attivare la produzione della sostanza. Non è quindi un caso che la ricerca sia stata condotta in Danimarca, nell'ospedale di Holstebro, alla stessa latitudine di città come Glasgow o Mosca. Lo studio ha coinvolto 112 persone, a 92 delle quali è stata diagnosticata una carenza di vitamina D all'inizio del trial. Gli autori hanno osservato che i pazienti trattati con opportuni integratori, rispetto al gruppo al quale era stato dato placebo, otteneva una riduzione significativa della pressione sistolica centrale, quella misurata all'origine ossia a livello dell'aorta, vicino al cuore. La pressione sistolica (la cosiddetta 'massima') diminuiva infatti di 6,8 millimetri di mercurio, ma scendeva di 1,7 mmHg anche la diastolica (la 'minima'). "Probabilmente la maggior parte degli europei soffre di un deficit di vitamina D e molti di questi avranno la pressione alta", avverte Thomas Larsen, coordinatore della ricerca. Ebbene, "il nostro studio suggerisce che i pazienti ipertesi possono beneficiare di supplementi di vitamina D, se presentano una carenza di questa sostanza. La vitamina D non rappresenterebbe una cura contro l'ipertensione - precisa lo studioso - ma un valido aiuto, soprattutto nei mesi invernali. Va comunque sottolineato che si tratta di un piccolo studio, da approfondire con ricerche più estese". Dopo 20 settimane di assunzione "l'effetto dei supplementi di vitamina D è stato consistente quanto quello dei farmaci antipertensivi nei trial", commenta la vice presidente dell'Esh Anna Dominiczack, citata dal quotidiano britannico 'Telegraph'. "Si tratta di uno studio iniziale che necessita di conferme", aggiunge. Ma se queste arriveranno, l'uso di pillole di vitamina D potrebbe diventare "parte di una strategia più ampia per il controllo dell'ipertensione arteriosa nei pazienti con livelli bassi di vitamina" del sole. *Adnkronos Salute*.

Alterazioni dei progenitori delle cellule endoteliali nella Cardiopatia ischemica: l'influenza di età, genere e funzione ventricolare sinistra

Marina Polacco, Giosafat Spitaleri, Elodia Sussolano, Gloria Riitano, Cesare Greco, Carlo Gaudio
Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche e Geriatriche
Policlinico Umberto I. Università "Sapienza" Roma.

Il ruolo delle EPC nell'aterosclerosi coronarica - Le EPC svolgono un ruolo ben definito in numerose situazioni extra-cardiache caratterizzate da un'anomala neoformazione di vasi, quali la retinopatia diabetica o l'angiogenesi tumorale. Diversi studi hanno dimostrato un'associazione fra alti livelli di EPC ed il rischio di sviluppare determinati tumori, come ad esempio il mieloma multiplo. In più, studi su animali hanno mostrato che le EPC derivate dal midollo osseo partecipano attivamente alla angiogenesi tumorale, favorendo la crescita neoplastica. L'apoptosi delle cellule dell'intima e della media è un fenomeno distruttivo per la parete vascolare arteriosa che contribuisce a promuovere lo sviluppo di aterosclerosi e trombosi¹. Per contro, la capacità della parete arteriosa di tutelarsi, contrastando l'apoptosi e di auto-ripararsi in maniera rapida e completa a seguito di un'eventuale lesione, sta emergendo come possibile elemento cruciale nella prevenzione dei disturbi aterotrombotici. Il recupero dell'endotelio disfunzionale è stato messo in relazione al numero di EPC circolanti², essendo queste in grado di differenziarsi e di riendotelizzare le aree vascolari danneggiate da insulti chimici, meccanici o autoimmuni. Il numero di EPC, a sua volta, dipende dalla capacità del midollo osseo o di altri tessuti di produrre e immettere nel sangue le cellule staminali/progenitrici. Questo processo avviene in risposta a fattori di crescita, quali il VEGF, l'eritropoietina e l'insulin-like growth factor-1 (IGF-1). Esperienze recenti indicano che la mobilitazione di EPC dal midollo osseo richiede la nitrossido-sintasi endoteliale¹. È possibile, quindi, che il nitrossido (tipicamente ridotto negli stati aterotrombotici o in presenza dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare) e i fattori che stimolano i progenitori cellulari contribuiscano a rallentare il processo aterotrombotico promuovendo il recupero della parete vascolare lesa. Diverse evidenze concordemente testimoniano come la rigenerazione vascolare sia un efficace meccanismo di prevenzione dell'aterotrombosi. Tra questi: a) una relazione diretta tra funzione endoteliale e numero di cellule progenitrici endoteliali circolanti¹; b) una maggiore incidenza di morte per cause cardiovascolari tra i pazienti con malattia coronarica che presentano bassi livelli di EPC circolanti; c) un effetto protettivo del VEGF contro la restenosi arteriosa; d) la correlazione in studi prospettici tra ridotti livelli cir-

colanti di IGF-1³ o insufficienza renale (quadro caratterizzato da ridotta sintesi di IGF-1 e di eritropoietina) e successivi eventi ischemici cardiovascolari; e) l'assenza di benefici clinici dopo somministrazione di analoghi della somatostatina (inibitori dei fattori di crescita) in pazienti affetti da cardiopatia ischemica⁴. Poiché il danno e l'ischemia tissutale possono determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di vari fattori di crescita, è probabile che gli elevati livelli circolanti di questi fattori durante la fase acuta di malattia aterotrombotica rappresentino una reazione secondaria al danno tissutale piuttosto che elementi causali per l'insorgenza della malattia stessa. In futuro rimane da chiarire se la stimolazione del potenziale rigenerativo individuale possa effettivamente ridurre l'incidenza di malattie aterotrombotiche (Fig.1).

Angina cronica stabile - Nonostante che i numeri dei progenitori cellulari CD34-/CD45- e CD133-/CD34- e delle EPC nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica severa siano simili a quelli dei soggetti di controllo, la capacità funzionale in vitro delle MNC del midollo osseo è significativamente ridotta ed il trapianto delle stesse dai pazienti con cardiopatia ischemica nell'arto superiore ischemico di topi nudi ha mostrato una abilità marcatamente ridotta a ristabilire la perfusione tissutale⁵.

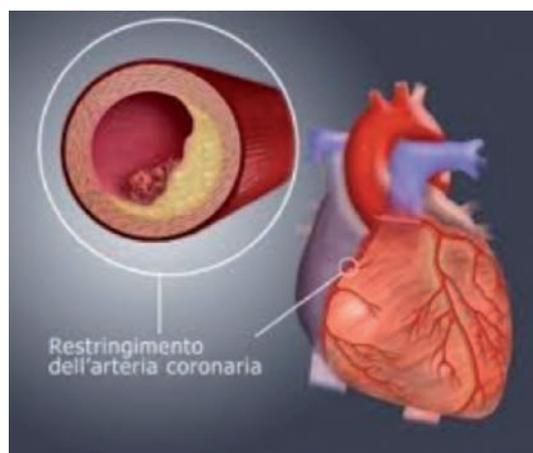


Fig. 1 - Aterosclerosi coronarica.

Alterazioni dei progenitori delle cellule endoteliali nella Cardiopatia ischemica

Sindromi coronariche acute - Nei pazienti con angina instabile, è stato osservato un aumento delle unità formanti colonie EPC, ma nessun cambiamento nelle proprietà adesive; tuttavia, il numero di EPC era ridotto di circa il 50% dopo la stabilizzazione clinica. Correlazioni sono state anche notate tra i livelli di proteina C-reattiva (PCR) ed il numero di EPC circolanti, ma non con la loro capacità adesiva, suggerendo che l'infiammazione sistemica può giocare un ruolo nella mobilitazione delle EPC nei pazienti con angina instabile⁶. Al contrario, la PCR ha mostrato di inibire la proliferazione, la sopravvivenza, la differenziazione e la funzione delle EPC, suggerendo un possibile ruolo nello sviluppo della malattia cardiovascolare. Nell'infarto miocardico il numero di EPC circolanti è marcatamente aumentato dalla fase precoce della malattia con livelli di picco al settimo giorno. Successivamente, il numero di EPC si riduce e diviene simile a quello dei soggetti di controllo entro 60 giorni. I livelli plasmatici di VEGF (un fattore di crescita associato con l'angiogenesi) sono strettamente correlati con il numero di EPC circolanti, con livelli di picco al giorno⁷. Questi dati mostrano il ruolo importante per il VEGF nella mobilitazione delle EPC nelle sindromi coronariche acute. Tuttavia, dato che la maggior parte dei pazienti con infarto miocardico acuto sono trattati con farmaci mobilizzanti le EPC, come statine o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, il fattore primario che guida l'elevazione periferica delle EPC nell'infarto miocardico è incerto. Inoltre, le cellule staminali mesenchimali, che possiedono anche la potenzialità di differenziarsi in cellule endoteliali, sono diminuite al settimo giorno dopo ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI).

Il ruolo funzionale delle cellule del midollo osseo nell'infarto miocardico può essere attribuito non soltanto alle loro proprietà angiogeniche e di rilascio di fattori di crescita e citochine, ma anche alla loro abilità a ristabilire la popolazione di cellule progenitrici cardiache tramite homing selettivi per aree specifiche di danno miocardico e tramite conversione a cellule con fenotipo cardiaco.

EPC e cardiopatia ischemica: influenza dell'età - La ricerca sulle cellule staminali sostiene la nozione che uno dei meccanismi in gioco nelle alterazioni vascolari proprie dell'età avanzata sia l'esaurimento delle cellule, in particolare delle EPC. La rarefazione di questa componente del midollo osseo parrebbe indurre uno squilibrio tra la sofferenza vascolare e la capacità di riparazione, con innesco dell'aterogenesi⁷. Come s'è detto, diversi studi hanno dimostrato che il numero delle EPC circolanti correla inversamente con i fattori di rischio per la malattia coronarica, quali fumo, familiarità, ipertensione, diabete mellito ed età. Tuttavia, il possibile legame tra EPC ed età permane poco noto, con risultati scientifici ancora scarsamente coerenti. Ciò potrebbe dipendere dal fatto della mancanza di criteri uniformi per l'identificazione delle EPC e dell'assenza di studi preliminari sulle differenti popolazioni di EPC presenti nei pazienti anziani. Nondimeno, l'opinione attuale è che esista una dimi-

nuzione associata alla senescenza nelle cellule staminali con potenziale rigenerativo, importante nello sviluppo della malattia cardiovascolare nell'anziano. Diversi studi sono concordi nel ritenere che i numeri delle maggiori sottopopolazioni di EPC non sono diminuiti nei pazienti anziani con malattia coronarica rispetto ai pazienti più giovani con profilo di rischio simile.

Il ruolo delle EPC - Le EPC sono una popolazione eterologa di cellule di derivazione dal midollo osseo con proprietà simili a quelle degli angioblasti embrionali a differenti stadi di maturazione, le quali giocano un ruolo chiave nel mantenimento dell'omeostasi dell'endotelio nell'adulto⁷. Conseguenza che il numero delle EPC circolanti può determinare la capacità di riparazione del danno vascolare ed essere visto come un indice dello "stato di salute vascolare". Il concetto popolare è che le EPC circolanti sono protettive e che la loro alterazione può rendere conto della disfunzione endoteliale e dell'aterosclerosi, comunemente osservata negli individui anziani. Il ruolo delle EPC in relazione all'invecchiamento, tuttavia, permane materia di dibattito: a causa delle difficoltà nella loro identificazione, sono disponibili informazioni limitate sul numero delle EPC normalmente presente negli anziani. Inoltre, gli studi sin qui condotti sulle EPC negli anziani hanno considerato solo la popolazione di cellule staminali positive per i markers endoteliali, ma non le altre sottopopolazioni di EPC che promuovono la vasculogenesi e lo sviluppo microvascolare (es. le cellule CD14+) (Fig. 2).

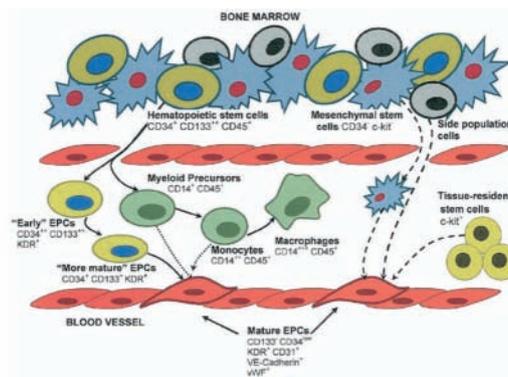


Fig. 2 - Progressiva maturazione delle EPC.

EPC e malattia coronarica negli anziani - I livelli delle EPC sono più bassi nella malattia coronarica e i modelli animali hanno mostrato che un decremento nel pool endogeno di progenitori cellulari può accelerare il corso dell'aterosclerosi. Si pensa ai fattori di rischio, ad iniziare dall'invecchiamento, come a determinanti del deterioramento aterosclerotico in cui siano implicate quantità e funzione delle EPC. L'esposizione cronica a tali fattori di rischio e il danneggiamento delle cellule endoteliali che ne consegue richiede la loro continua sostituzione e, nello stesso tempo, influenza

la mobilitazione, l'integrazione nei siti di danno vascolare e la capacità angiogenica delle EPC⁷. Un ruolo nella diminuzione delle EPC è stato chiarito solo per alcuni fattori di rischio. Sono stati descritti i meccanismi molecolari che sottendono la riduzione delle cellule progenitori nell'ambito dell'iperlipidemia e della iperglicemia, mentre il ruolo dell'età rimane non definito. Studi volti a verificare se il solo fenotipo età, in assenza di altre differenze nelle condizioni cardiovascolari, fosse associato a un declino nel numero delle EPC hanno rivelato che l'età di per sé non è responsabile di modificazioni apprezzabili del numero dei sottotipi più rilevanti di EPC.

Età ed EPC - Lavori sperimentali hanno proposto che il solo meccanismo plausibile per i cambiamenti vascolari nell'età avanzata è l'esaurimento nel numero delle EPC che può produrre un disequilibrio tra il danno vascolare e la sua riparazione portando perciò all'aterosclerosi. Rauscher FM et al. in un modello di aterosclerosi nel topo hanno fornito la prima evidenza sperimentale che l'insulto cronico è associato all'esaurimento età correlato delle cellule di riparazione vascolare di derivazione dal midollo osseo. In modo simile, nell'ambito clinico, l'età è stata inizialmente associata con un numero ridotto di EPC circolanti nei pazienti con malattia coronarica. L'alterazione delle EPC può anche essere il risultato della loro senescenza accelerata ed apoptosi. I livelli ridotti di citochine angiogeniche e di mobilitazione sono stati correlati con il deterioramento età dipendente della mobilitazione delle EPC 'in vivo'. Invero, il fattore di crescita endoteliale vascolare e la produzione di ossido nitrico si è visto diminuire con l'età, e questi fattori giocano ruoli sinergici nella proliferazione e sopravvivenza delle EPC. Esiste la possibilità, tuttavia, che la progressiva riduzione età-dipendente nelle EPC possa accelerare lo sviluppo dell'aterosclerosi solo in presenza di fattori di rischio (per es. l'ipercolesterolemia). In accordo a quanto detto, la riduzione progressiva delle EPC nei pazienti anziani potrebbe essere ascritta più correttamente all'insieme di molteplici fattori di rischio che influiscono sulla mobilitazione e sull'integrazione delle EPC nei siti di danno vascolare, piuttosto che come pura conseguenza dell'età.

EPC e differenze correlate al genere - Differenze legate al genere, i cui meccanismi sono, ad oggi, solo parzialmente conosciuti, determinano differenze nello sviluppo, corso e prognosi della cardiopatia ischemica. Recentemente è emerso l'interesse per le EPC quali possibili fattori di rischio vascolare, evidentemente in relazione alla loro importanza per la funzione endoteliale e la progressione della malattia aterosclerotica. Le EPC, intese come elemento attivo di riparazione del danno vascolare, potrebbero rendere conto della più lenta progressione verso la disfunzione endoteliale e l'aterosclerosi delle donne in postmenopausa⁷. Questo concetto è, al momento, largamente speculativo per la limitatezza delle informazioni disponibili circa il range normale di EPC nelle

donne e negli uomini. La menopausa rappresenta un fattore di rischio per la cardiopatia ischemica, poiché l'esaurimento della secrezione di estrogeni ha un effetto dannoso sulla funzione e sul metabolismo cardiovascolare. La menopausa determina o aggrava molti fattori di rischio tradizionali, quali la redistribuzione del grasso corporeo da un pattern ginoide ad uno androide, una ridotta tolleranza al glucosio, anomalie nei lipidi plasmatici, aumento della pressione sanguigna, aumento del tono simpatico, disfunzione endoteliale ed infiammazione vascolare. Nonostante questi molteplici fattori di rischio, esistono chiare differenze di genere nell'epidemiologia, sintomi, diagnosi e progressione della cardiopatia ischemica nelle donne in postmenopausa, a riprova di un impatto differente dei fattori di rischio nei due sessi. Importanti studi hanno dimostrato che il 'genere femminile' è associato ad un incremento nei numeri delle sottopopolazioni più rilevanti di EPC nella popolazione normale. Questa differenza fenotipica tra donne e uomini scompare quando l'aterosclerosi si sviluppa clinicamente, supportando perciò la nozione secondo cui un meccanismo potenziale per la disfunzione endoteliale e la progressione a cardiopatia ischemica possa essere costituito dal decremento nel numero delle EPC, con conseguente incapacità a mantenere e riparare il monostrato endoteliale⁷. I livelli più alti di EPC nelle donne sane rispetto agli uomini sembrano rappresentare un meccanismo di genere di protezione cardiovascolare. L'evidenza che le differenze nelle EPC sono presenti nelle donne sane, ma non in quelle con cardiopatia ischemica, suggerisce che le cellule staminali diventano incapaci di giocare un ruolo protettivo quando l'aterosclerosi si è già sviluppata. Nel loro insieme, le evidenze scientifiche che si stanno rendendo disponibili suggeriscono che le modificazioni numeriche e funzionali delle EPC possono contribuire alle differenze nella funzione endoteliale e negli eventi cardiovascolari correlati al genere.

Ruolo delle EPC nella disfunzione ventricolare sinistra - Le sottopopolazioni di EPC hanno un comportamento discordante nei pazienti con disfunzione VS ischemica: in particolare, le cellule positive per i markers endoteliali CD34 e CD133 risultano aumentate e le cellule che promuovono la vasculogenesi e lo sviluppo microvascolare significativamente ridotte. La relazione tra EPC e disfunzione VS rimane materia di discussione. A causa delle difficoltà nelle loro identificazione, informazioni limitate sono disponibili circa il range normale di EPC nello scompenso cardiaco. Inoltre, la maggior parte degli studi precedenti sono stati inficiati dalla loro natura retrospettiva e dalla mancanza di criteri uniformi per identificare precisamente le EPC. La ricerca si è concentrata principalmente sulle cellule positive per i markers endoteliali CD34, una molecola di adesione espressa sulla cellula staminale ematopoietica e CD133, un antigene di superficie proposto come il marker più appropriato per le EPC in quanto non espresso dall'endotelio maturo. Di contro, pochi dati esistono sul

Alterazioni dei progenitori delle cellule endoteliali nella Cardiopatia ischemica

significato fisiopatologico delle altre sottopopolazioni di cellule progenitrici/staminali. In particolare, nessuno studio precedente ha valutato nei pazienti con disfunzione VS le altre sottopopolazioni di EPC, quali quelle che promuovono la vasculogenesi e lo sviluppo microvascolare (es. CD14+). È stato dimostrato negli anni passati che le EPC circolanti sono coinvolte nei processi di rimodellamento VS che conducono allo scompenso cardiaco⁸. Più di recente, i pazienti con cardiomiopatia ischemica e non ischemica hanno rivelato popolazioni più rade di EPC rispetto ai controlli sani. Di conseguenza, l'incremento complessivo del numero e della funzione delle cellule staminali è stato proposto come un approccio terapeutico per migliorare la funzione VS nei pazienti con insufficienza cardiaca di origine ischemica. Tuttavia le attuali ricerche hanno evidenziato una riduzione solo della sottopopolazione coinvolta nella neoangiogenesi e non della maggior parte delle EPC circolanti e pertanto forniscono l'evidenza che i pazienti con disfunzione VS possono subire un decremento nelle cellule angiogeniche. Una implicazione clinica di questa informazione è il suggerimento alla ricerca futura di sviluppare trattamenti per l'implementazione dell'angiogenesi cellulo-mediata nella disfunzione VS di natura ischemica, piuttosto che testare potenziali e pericolose strategie per accrescere il pool complessivo di EPC.

Bibliografia

1. Andreotti F, Becker RC. *Atherothrombotic disorders: new insights from hematology*. Circulation 2005; 111: 1855-63.
2. Hill JM, et al. *Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk*. N Engl J Med 2003; 348: 593-600.
3. Conti E, et al. *Insulin like growth factor-1 as a vascular protective factor*. Circulation 2004; 110: 2260-5.
4. Heeschen C, Aicher A, Lehmann R, Fichtlscherer S, Vasa M, Urbich C, Mildner-Rihm C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S. *Erythropoietin is a potent physiological stimulus for endothelial progenitor cell mobilization*. Blood 2003; 102: 1340-1346.
5. George J, et al. *Circulating endothelial progenitor cells in patients with unstable angina: association with systemic inflammation*. Eur Heart J 2004; 25: 1003-8.
6. Asahara T et al. *Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis*. Science 1997; 275: 964-967.
7. Vitale C, et al. *Gender-specific characteristics of atherosclerosis in menopausal women: risk factors, clinical course and strategies for prevention*. Climacteric 2007; 10 (Suppl 2): 16-20.
8. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, et al. *Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem cell and progenitor cells*. Nat. Med 2003 Nov; 9(11): 1370-6.

Autore referente: Dott.ssa Marina Polacco
e-mail: polamari@libero.it

Cioccolato nero, benefici cardiovascolari con 100g/die

Il consumo quotidiano di cioccolato nero, per via dei suoi effetti di riduzione della pressione arteriosa e della colesterolemia, è benefico nell'ambito della prevenzione cardiovascolare (Cv) in soggetti con sindrome metabolica. Lo sostiene un gruppo di ricercatori di Melbourne (Australia) che ha studiato 2.013 pazienti ipertesi con diagnosi di sindrome metabolica, senza storia di malattie Cv e non in trattamento con farmaci antipertensivi. L'obiettivo era verificare a lungo termine l'efficacia e il rapporto costo/efficacia del consumo quotidiano di cioccolato nero in una popolazione ad alto rischio Cv. Per stabilire il numero assoluto di eventi Cv con e senza trattamento sono stati impiegati dati sugli effetti del trattamento associati con il consumo di cioccolato derivati da metanalisi già pubblicate. Allo scopo di determinare l'ammontare potenziale della spesa necessaria per la "dark chocolate therapy" e valutare se poterla considerare vantaggiosa in base al rapporto costo/efficacia sono stati considerati i costi associati agli eventi Cv e ai trattamenti. Dall'analisi dei dati, effettuata secondo il modello di Markov, è emerso che il consumo giornaliero di cioccolato scuro (più precisamente un contenuto di polifenoli equivalenti a 100 g di cioccolato scuro) può ridurre gli eventi Cv nella misura di 85 per 10.000 trattati in 10 anni. Una cifra di 31 euro potrebbe essere spesa in modo efficace per una persona all'anno in questa forma di prevenzione. Questi risultati – specificano gli autori – assumono una compliance del 100% e rappresentano un "best case scenario". *Bmj*, 2012; 344: e3657.

Un sistema a radiofrequenza che permette interventi estetici sicuri consentendo di lavorare in piena tranquillità



Cinematografia e letteratura ci testimoniano che l'umanità da sempre cerca un rimedio alla vecchiaia. Un sogno che ha portato alla messa a punto di tante tecniche estetiche tanto che oggi è possibile conservare un aspetto giovanile attraverso interventi, non traumatici e non invasivi, effettuati con moderne apparecchiature a radiofrequenza. Come molte di voi già sanno, il calore quando agisce direttamente sulle strutture profonde del derma

crea un vantaggio all'intero tessuto cutaneo che appare, già dalle prime sedute, visibilmente disteso e tonico, senza lasciare cicatrici ed evitando il rischio di innaturali o inattesi stiramenti della pelle. Per la naturalezza, l'efficacia dei risultati e la semplicità d'utilizzo delle macchine, la radiofrequenza è un sistema riconosciuto in estetica e ampiamente utilizzato per i trattamenti delle rughe, ma anche per curare, con ottimi esiti, cellulite e lassità cutanea del viso e del corpo. Inoltre la metodica permette di ottenere gli stessi risultati delle tecniche ablative evitando, però, i decorsi delle operazioni chirurgiche. E, poiché oggi si impone di perseguire la bellezza evitando sofferenze, le apparecchiature tecnologicamente più avanzate assicurano un comfort totale durante il trattamento. È il caso di Beauty RF, l'apparecchiatura firmata Tri Works che oltre a rispondere a questi criteri è contraddistinta dall'innovativo sistema di sicurezza definito DTC (Derma Temperature Control) che, misurando in real-time la temperatura della pelle della zona che si sta trattando, regola l'emissione dell'energia da parte della macchina evitando inutili e fastidiosi surriscaldamenti dell'epidermide, perché interrompe l'erogazione di radiofrequenza nelle zone già sottoposte a trattamento. Un vantaggio non da poco, perché, come ci fa presente il Dr. Stefan Dima, ciò limita quanto più possibile la distrazione umana sottoponendola alla precisione tecnologica della macchina. Un particolare molto importante per poter ottenere risultati brillanti, lavorando in totale tranquillità sia per l'operatore che per il paziente.

Dottor Stefan Dima
Direttore Sanitario centri U.S.I.- Santa Bonora e Rocomar
Tel 06 328681
Cell 337 738696
e-mail medestetica@usi.it

Patologia otorinolaringoiatrica ed abuso di sostanze: l'alcol

Ermanno Francesco Antonio Bellizzi¹, Cataldo Marsico², Antonella Corbisiero³

¹Consulente Otorinolaringoiatria USI

²Dirigente Medico, Otorinolaringoiatra Responsabile Servizio di Audiologia
Ospedale S. Eugenio - Roma

³Dirigente Medico, Psicologa-Clinica U.O.C. Dipendenze A.S.L. RME



L'alcol, pur essendo una sostanza legale, viene considerato una droga dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS): infatti, come tutte le altre droghe conosciute, l'alcol è una sostanza psicotropa che modifica chimicamente il cervello, assumendolo in modo continuo produce tolleranza, e nel tempo può instaurare una dipendenza.

In particolare, i giovani sono un gruppo di popolazione molto vulnerabile ai rischi legati al consumo di bevande alcoliche. Il consumo dell'alcol fra i giovani segue sempre più frequentemente modelli di abuso concentrato in singole occasioni e fuori pasto (binge drinking), diversamente dalle modalità della cultura mediterranea che privilegiava il consumo del vino durante i pasti quale parte integrante dell'alimentazione. I rischi legati all'uso e abuso dell'alcol possono coinvolgere, oltre a chi lo consuma, la famiglia o altri individui: è il caso degli incidenti stradali causati dallo stato di ebbrezza, degli atti di violenza e di criminalità commessi sotto gli effetti dell'alcol, delle gravi malattie di cui può essere affetto il neonato di una madre che ha consumato alcol durante la gravidanza (sindrome feto-alcolica).



Struttura molecolare dell'etanolo - L'etanolo o alcol etilico è una molecola estremamente solubile sia nell'acqua che nei lipidi, che grazie alle sue dimensioni molecolari ridotte, penetra facilmente fra i tessuti entrando nel flusso sanguigno rapidamente e, quindi, in tutto l'organismo. L'alcol etilico è una sostanza non essenziale all'organismo e al suo normale metabolismo, tossica per le cellule e sospetta agente tumorale. E pur possedendo un elevato valore calorico, 7 Kcal per grammo, non è utilizzabile dall'organismo per il lavoro muscolare, ma solo per il metabolismo di base, facendo quindi solo ingrassare senza nutrire. La quantità di alcol contenuta nelle bevande si misura in gradazione alcolica: la percentuale di alcol in 100 ml di bevanda.

Farmacologia e tossicologia - L'alcol viene assorbito per il 20% dallo stomaco e per il restante 80% dalla prima parte dell'intestino. Se lo stomaco è vuoto, l'assorbimento è più rapido, mentre è più lento a stomaco pieno e con cibi ad alto contenuto di grassi. L'alcol assorbito passa nel sangue e riesce a raggiungere tutti gli organi del nostro corpo, in tempi diversi: dopo 10-15 minuti arriva al fegato, al cervello, al cuore e ai reni, dopo circa un'ora ai muscoli e al tessuto adiposo, dove tende a concentrarsi. Circa il 90-98% dell'alcol ingerito, è metabolizzato nel fegato; il restante 2-10% è eliminato attraverso l'urina, le feci, il respiro, il latte materno, le lacrime, il sudore e la traspirazione. Nel fe-

gato l'alcol attraverso l'ossidazione viene trasformato in acetaldeide ad opera dell'enzima alcol deidrogenasi (ADH). L'alcol è metabolizzato anche da altri enzimi epatici, il sistema delle catalisi localizzato nei perossisomi, e le ossidasi microsomiali. Il fegato in caso di abuso prolungato può "abituarsi" ad eliminare quantità sempre maggiori di alcol, ma questa aumentata velocità di smaltimento provoca un progressivo danno alle cellule epatiche con l'insorgenza di varie patologie: la steatosi epatica, epatopatie acute o croniche, fino alla cirrosi epatica. In alcuni individui, in alcuni gruppi etnici, negli adolescenti e nei giovani in genere, negli anziani e nelle donne l'efficienza di questo sistema di eliminazione dell'alcol è molto ridotta, queste persone sono quindi più vulnerabili agli effetti nocivi dell'alcol.

Effetti sul sistema nervoso centrale - L'alcol stimola l'attività elettrica dei neuroni dopaminergici, favorendo la liberazione di dopamina e stimolando la stessa trasmissione dopaminergica. La chimica metabolica dell'etanolo è simile a quella degli oppioidi per la presenza delle tetraidroisochinoline, sostanze derivanti dalla condensazione a livello epatico tra acetaldeide e dopamina, che determinano a livello del sistema nervoso centrale (SNC) un effetto gratificante e competitivo nei confronti dei recettori oppioidi. L'alcol esercita dapprima un'azione eccitante che, con l'aumento della quantità assunta, si trasforma in un'azione depressi-

va, con alterazioni comportamentali progressive che vanno da un primo effetto ansiolitico e disinibente ad uno sedativo, fino al coma e alla morte per depressione dei centri respiratori e cardiocircolatori cerebrali. L'alcol stimola la liberazione di dopamina e durante l'astinenza ne provoca la scomparsa. Poiché la liberazione di dopamina è associata a piacere ed euforia, la sua mancanza può manifestarsi con i sintomi psichici della mancanza di piacere e dell'alterazione del tono dell'umore, caratteristici dell'astinenza. L'alcol inoltre, compromette la capacità di giudizio e il controllo degli impulsi, incide poi in maniera più o meno evidente sugli organi di senso, restringendo il campo visivo, disturbando la visione binoculare e diminuendo la capacità di valutare correttamente i suoni.

Effetti cronici dell'abuso di alcol

- *Sistema nervoso centrale*: atassia, epilessia, atrofia cerebrale, demenza e riduzione della memoria a breve e lungo termine, dell'ideazione e dell'affettività; sindrome di Korsakoff caratterizzata da amnesia, anterograda, disorientamento, confabulazione, disturbi della memoria di fissazione.
- *Sistema nervoso periferico*: polineuropatia tossica e carenziale con tremori, parestesie, dolori notturni, disturbi motori, astenia muscolare, neurite ottica, effetti tossici su nervo acustico e nervo vestibolare.
- *Apparato cardiovascolare*: miocardiopatia alcolica, aritmie, aterosclerosi, ipertensione arteriosa.
- *Apparato digerente*: carie, infezioni, flogosi acute e croniche, neoplasie del cavo orale; esofagiti, varici, neoplasie; gastriti, ulcere, neoplasie; malassorbimento, diarrea, pancreatiti acute e croniche, neoplasie, diabete mellito; steatosi epatica, epatiti acute/croniche, cirrosi, epatocarcinoma.
- *Apparato endocrino*: sindrome di Cushing, alterazioni nella secrezione di ipofisi e surrene.
- *Apparato riproduttivo*: ridotta fertilità, riduzione della libido; nel maschio riduzione del livello di testosterone attivo, ipogonadismo ipogonadotropo; maggiore rischio di tumore al seno nella donna.
- *Apparato respiratorio*: tosse, laringiti acute e croniche, cancro della laringe.
- *Apparato locomotore*: osteoporosi.
- *Sistema emopoietico*: anemia megaloblastica e sideropenica.
- *Danni fetali*: l'alcol attraversa la placenta e giunge al feto provocando deficit della crescita, deficit neurologici e psicosociali: sindrome fetale alcolica (FAS).

Patologie otorinolaringoiatriche ed alcolismo

Gli studi pubblicati di recente su questo argomento riguardano in particolare:

- il ruolo dell'abuso dell'alcol nell'insorgenza delle neoplasie delle prime vie aereo-digestive, soprattutto a livello della cavità orale e del faringe;
- gli effetti dell'intossicazione acuta e cronica da alcol sull'apparato audio-vestibolare;

- il rapporto tra alcol e alcune patologie delle prime vie aeree.

Insorgenza delle neoplasie aereo-digestive ed abuso di alcol - L'epidemiologia ha chiaramente evidenziato una relazione tra l'abuso di bevande alcoliche e l'insorgere di alcune neoplasie maligne nell'uomo, in particolare a carico delle prime vie respiratorie e digestive, rappresentate dal punto di vista istopatologico nel più del 90% dei casi da carcinomi squamosi che colpiscono la cavità orale, l'orofaringe, l'ipofaringe e la laringe. Anche se a tutt'oggi gli studi di cancerogenesi nell'animale non hanno confermato chiaramente tale nesso (IARC 1981) (Crispino S., et al. 2000), nesso che nell'osservazione clinica viene ulteriormente accentuato dalla contemporanea esposizione al fumo (Boffetta P. et al. 1990). Questa relazione eziopatogenetica tra consumo di alcolici e neoplasie delle prime vie aereo-digestive è specialmente documentata per la cavità orale e la faringe, in particolare per le neoplasie a carico della lingua, pavimento buccale anteriore, tonsilla palatina e seni piriformi (Jokelainen K. et al. 1996). Infatti, la IARC (1988) segnala che il rischio di insorgenza di neoplasie oro-faringee risulta sensibilmente aumentato nei bevitori rispetto ai non bevitori e Blot W.J. et al. (1988) calcolano che negli Stati Uniti circa il 75% di questi tumori sia causati dall'azione sinergica di fumo ed alcol. Ma secondo uno studio di Talamini R. et al. (1990) l'alcol risulta cancerogeno anche come unico fattore, poiché il rischio di sviluppare questi tumori aumenta, anche indipendentemente dal fumo, proporzionalmente alla quantità di alcol ingerito.

Tutti i tipi di bevande alcoliche (birra, vino, superalcolici) sono potenzialmente cancerogene, ciò fa supportare l'azione cancerogena di sostanze comuni a tutti gli alcolici, con l'etanolo come maggior indiziato. A favore di questa ipotesi è stato osservato un maggior aumento del rischio di neoplasie orali in soggetti che sono soliti lavare la bocca con superalcolici ad elevata concentrazione di etanolo (Winn DM et al 1991), questa osservazione ha fatto anche supporre un'azione cancerogena diretta topica propria dell'etanolo, da solo o in sinergia con altri fattori di rischio, in particolare il tabacco (Shapiro S. et al. 1996).

Ugualmente a quanto segnalato per le neoplasie della cavità orale e del faringe, l'assunzione di alcol comporta un rischio più che doppio per lo sviluppo dei tumori della laringe in associazione con l'esposizione al fumo. Tuttavia, l'entità del rischio varia a seconda della sede anatomica laringea, infatti diversi studi caso-controllo indicano un maggior rischio a livello delle zone sopraglottiche (epiglottide e pliche ari-epiglottiche) rispetto alle zone intra-laringee (corde vocali false e vere, ipoglottide) (IARC 1988) (Tuyns A. et al. 1988), supportando anche in questo caso l'ipotesi di un'azione topica diretta.

Ma, se a tutt'oggi le osservazioni clinico-epidemiologiche sembrano confermare chiaramente una relazione tra consumo di alcol ed insorgenza di neoplasie delle prime vie aeree e digestive, i dati sperimentali ancora non hanno chiarito il meccanismo con cui

le sostanze alcoliche aumentano tale rischio. Diversi meccanismi sono stati ipotizzati: l'azione topica diretta, la formazione di metaboliti cancerogeni, l'azione solvente verso altre sostanze cancerogene, l'immunodeficienza e i deficit nutrizionali indotti; l'azione cancerogena diretta topica delle sostanze alcoliche per i tumori delle prime vie aero-digestive è stata ipotizzata da diversi autori (IARC 1988; Blot W.J. et al. 1988; Winn D.M et al. 1998; Shapiro S. et al.1996; Tuyns A. et al.1988).

Mentre nel 1992 Blot WJ et al. hanno ipotizzato che l'effetto solvente dell'etanolo aumenterebbe la penetrazione di altri agenti cancerogeni, come il tabacco, nei tessuti-bersaglio, partendo dall'osservazione della forte incidenza di neoplasie nelle regioni esposte all'azione topica dell'etanolo, come il cavo orale, l'orofaringe, l'ipofaringe, le zone sopraglottiche della laringe e l'esofago. Sono stati anche studiati (IARC 1985) come possibili agenti cancerogeni i metaboliti prodotti dall'etanolo, in particolare l'acetaldeide che ha un noto effetto cancerogeno e teratogeno sia nell'animale che nell'uomo. È stata valutata anche l'interferenza dell'alcol su varie funzioni enzimatiche, infatti l'etanolo agisce sul citocromo P-450 microsomiale epatico che è implicato nell'attivazione di alcune sostanze chimiche con noto potere cancerogeno (Lieber CS et al. 1986), come le nitrosamine tabacco-specifiche. Questo potrebbe spiegare l'azione combinata tabacco-alcol nell'elevare il rischio di neoplasie del tratto aero-digestivo. (Castonguay A.et al.,1984). La malnutrizione, talora derivante o aggravata dall'abuso di alcolici, comporta anche una notevole riduzione di sostanze antiossidanti che hanno un dimostrato effetto protettivo nei confronti della leucoplachia e del carcinoma orale indotti chimicamente. Infine, è stata osservata un'immunosoppressione a genesi multifattoriale, da denutrizione, insufficienza epatica, etc. (Palmer DL, 1978), che, a livello orale, si manifesterebbe con una marcata diminuzione delle cellule CD4 helper, una riduzione dei T soppressori ed un decremento dell'attività NK, tutto ciò ha fatto ipotizzare (Enwonwu C.O. et al., 1995) che un deficit immunitario locale possa giocare un ruolo nel meccanismo patogenetico d'insorgenza del carcinoma orale in soggetti bevitori.

Funzione audio-vestibolare ed alcolismo - La letteratura, studiando i rapporti tra abuso di alcool e patologie dell'orecchio, si è interessata in particolare:

- degli eventuali danni audio-vestibolari nei neonati con madri alcoliste ed affetti da sindrome fetto-alcolica;
- del danno audio-vestibolare nell'intossicazione acuta e cronica da alcool: tipica è, infatti, l'incoordinazione dei movimenti nell'ubriaco e nell'alcolista cronico ed è supposta la maggiore incidenza delle ipoacusie neurosensoriali nei forti bevitori di alcool.

L'apparato audio-vestibolare nella sindrome fetto-alcolica (FAS) - La sindrome fetto-alcolica (FAS) colpisce i

neonati le cui madri hanno assunto durante la gravidanza un quantitativo di alcool etilico, che è un potente agente fetto-tossico, in media di 40g/die (Hanson et al. 1976). La FAS è caratterizzata da: peso, lunghezza e circonferenza cranica inferiori alla norma; microcefalia ed anomalie facciali (ridotte fessure delle palpebre, naso ipoplasico, padiglione auricolare piccolo appena accennato, denti piccoli, labbro superiore sottile e retrognatismo mascellare); alterazioni cardiache e ritardo mentale.

In una revisione della letteratura sulla sindrome alcolica fetale (FAS) del 1997, Church M.W., et al. indicavano quattro tipi di disturbi dell'udito ad essa associati: un ritardo nello sviluppo del sistema uditivo nei neonati colpiti, una maggiore incidenza di ipoacusia neurosensoriale, la presenza di ipoacusia trasmissiva intermittente a causa di ricorrente otiti medie sierose e un'ipoacusia centrale. Per il sistema vestibolare, che ha le stesse strutture periferiche (orecchio interno e ottavo nervo cranico) ed è embriologicamente e strutturalmente simile al sistema uditivo, sono prevedibili lesioni vestibolari nei bambini FAS, ma i dati riportati dalla letteratura per la disfunzione vestibolare nella FAS sono ancora incerti. Uno studio più recente di Cohen-Kerem R. et al. (2007) non sembra, però, confermare la maggiore incidenza dei disturbi uditivi nei bambini affetti da FAS. Infatti, in 41 bambini tra i 4-6 anni di età affetti da FAS studiati, i risultati audiometrici non hanno evidenziato una maggiore incidenza di ipoacusia neurosensoriale e nessun dimorfismo del canale auricolare o esterno.

Disturbi audio-vestibolari nell'alcolismo acuto e cronico - Numerosi sono gli studi pubblicati sul rapporto tra abuso di alcool e lesioni dell'apparato uditivo sia nella sua funzione uditiva che in quella vestibolare. Essi confermano che l'intossicazione alcolica provoca alterazioni di tutte le strutture sia periferiche che centrali dell'apparato audio-vestibolare. Già nel 1980 Wheeler D.C., et al., esaminando gli audiogrammi di 52 forti consumatori di alcool, osservarono una marcata perdita uditiva neurosensoriale bilaterale sulle alte frequenze da collegarsi alla durata dell'abuso ed indipendente dall'età. Mentre Ylikoski J.S., et al. (1981) studiando dal punto di vista anatomo-patologico l'ottavo nervo cranico, prelevato per intervento chirurgico, da un paziente alcolista cronico di 55 anni, affetto da ipoacusia e disturbi dell'equilibrio, dimostrarono un'ampia degenerazione delle fibre nervose sia mieliniche che non mieliniche del nervo in entrambe le componenti cocleare e vestibolare. Facendo suggerire agli Autori che la neuropatia alcolica dell'ottavo nervo cranico possa essere una delle cause del disturbo di perdita dell'equilibrio e dell'udito negli alcolisti. E Niedzielska G.et al.(2001) hanno svolto proprio uno studio in 30 alcolisti finalizzato a localizzare le strutture uditive lese dall'abuso di alcool. I risultati hanno evidenziato, oltre ad una maggiore incidenza di ipoacusie neurosensoriali, in particolare, la mancanza di otoemissioni che indica un danno delle cellule ciliate esterne dell'organo del Corti ed alterazioni dei potenziali uditivi evocati co-

me da lesione delle vie uditive a livello del tronco cerebrale. Poi per analizzare gli effetti dell'abuso di alcol sul sistema uditivo, in relazione alla durata dell'abuso e all'esposizione al rumore, Ribeiro S.B. et al. (2007), hanno esaminato 75 persone, divise in due gruppi: uno di ex alcolisti cronici e l'altro di controllo. I risultati audiometrici negli ex alcolisti ha evidenziato un aumento dell'incidenza dell'ipoacusia neurosensoriale sulle alte frequenze senza, però, una correlazione con la durata dell'abuso e l'esposizione contemporanea al rumore. Lo studio dei risultati delle otoemissioni in particolare delle DPOAs ha evidenziato, invece, significative alterazioni, tali da far supporre che l'abuso di alcol a lungo termine può danneggiare la funzione cocleare, in particolare le cellule ciliate esterne.

Infine due studi recentissimi hanno descritto l'insorgenza di ipoacusia improvvisa dopo massivo consumo di alcol e droghe. Schweitzer V.G. et al. (2011) riportano il caso di un adolescente (18 anni) che ha accusato una ipoacusia improvvisa bilaterale grave dopo due giorni di poliabuso (eroina, benzodiazepine, alcol e crack). La perdita uditiva ha risposto positivamente alla terapia con alte dosi di prednisone e pentossifillina, pur reliquando una modesta ipoacusia neurosensoriale sulle alte frequenze. Le ipotesi patogenetiche includono l'ototossicità delle diverse droghe assunte, lo spasmo/ischemia vascolare, l'encefalopatia, l'emorragia intra-labirintica acuta, tutto ciò favorito, forse, da polimorfismi genetici in grado di alterare la metabolizzazione enzimatica delle droghe. Antonopoulos S., et al. (2011) hanno descritto un caso clinico analogo nel quale un giovane ha presentato una improvvisa perdita neurosensoriale bilaterale dell'udito, dopo il consumo di eroina inalata ed alcol. Il paziente è stato trattato con corticosteroidi e magnesio, con conseguente completo recupero dell'udito dopo circa un mese.

Rapporto tra patologie delle prime vie aeree e della cavità orale ed alcol - L'assunzione di alcool causa tipicamente a livello cutaneo la vasodilatazione dei capillari superficiali provocando eritema del volto ed in particolare delle guance. Nell'abuso cronico di alcool tale arrossamento compare anche a livello del naso ed in particolare nelle sue zone prossimali e sulla punta. Questa vasodilatazione cronica determinerebbe ipertrofia epiteliale e delle ghiandole sebacee, con comparsa di rinofima. Per cui la contemporanea presenza del colorito paonazzo e l'aspetto bernoccolato della punta nasale è uno dei segni riscontrabili in alcuni alcolisti cronici, il cosiddetto "naso da barbera". Sempre a livello nasale, spesso gli alcolisti cronici soffrono di epistassi, dato che l'alcol etilico provoca una permanente vasodilatazione dei vasi della mucosa nasale ed altera la coagulazione, sia riducendo il numero delle piastrine ed alterandone l'aggregabilità, sia prolungando il tempo di sanguinamento, probabilmente per una carenza della tromboplastina, a causa della concomitante presenza di un'insufficienza epatica. Pur essendo numerose le alterazioni riscontrabili nella cavità orale degli etilisti, nessuna però può ritenersi

specifico dell'abuso cronico di alcol. Frequente è l'osservazione negli alcolisti di una lingua patinata ed arida, questo è da collegarsi allo stato di disidratazione, che è uno degli effetti dell'alcol etilico che aumenta la diuresi inibendo la produzione della vasopressina, l'ormone antidiuretico. L'osservazione di glossiti, come la lingua villosa nigra, è da porsi in relazione, soprattutto, alla carenza di vitamina B che l'alcolismo induce. Di frequente riscontro, inoltre, è la paradontosi dentale che è da porsi, però, in relazione sia all'azione dell'alcol sia alla scarsa cura dell'igiene orale riscontrabile in molti alcolisti. Inoltre, si possono osservare leucoplachie, in particolare se il soggetto è anche fumatore, da queste lesioni spesso possono originare carcinomi squamosi a carico, in particolare, della lingua. Infine, nell'alcolismo cronico è stato descritto un ingrossamento cronico delle parotidi ed un edema del palato molle, particolarmente nella regione pretonsillare e dell'ugola.

Anche a livello laringeo l'alcol esplica un'azione lesiva con diversi meccanismi. L'assunzione di bevande alcoliche, soprattutto di superalcolici, provoca una vasodilatazione dei vasi della mucosa laringea con suo conseguente edema che ingrossa e appesantisce il movimento delle corde vocali, aumentando lo sforzo vocale, che è ulteriormente aggravato dal senso di disidratazione indotto dall'alcol che non fa avvertire la fatica vocale. La fatica vocale è accentuata anche dallo stato di disidratazione tipico dell'alcolista che ostacola i movimenti della mucosa delle corde vocali, mucosa che per l'azione dell'alcol presenta inoltre una vasodilatazione che con lo sforzo vocale può favorire delle emorragie cordali. Infine, l'alcol favorisce l'insorgere del reflusso gastro-esofageo che può causare diversi sintomi: raucedine, raclage, disfonia, bolo isterico, faringodinia, disfagia, tosse stizzosa e dispnea. Tale sintomatologia trova la sua spiegazione nella flogosi diffusa della mucosa laringea, del vestibolo laringeo e del piano glottico, in particolare delle aritenoidi, e della porzione posteriore delle false corde (Bona G. et al. 2004).

Bibliografia

1. American Psychiatric Association, *DSM-IV-TR Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*, Masson, 2001.
2. Antonopoulos S, Balatsouras G D, Kanakaki S, Dona A, Spiliopoulou C, Giannoulis G. *Bilateral sudden sensorineural hearing loss caused by alcohol abuse and heroin sniffing*. *Auris Nasus Larynx*, 2011 Sep 6.
3. Blot WJ. *Alcohol and cancer*. *Cancer Res*, 1992 (suppl) 52: 2119-2123.
4. Blot WJ, MC Laughlin JK, WinnDM et al. *Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer*. *Cancer Res* 1988, 46: 3282-3287.
5. Boffetta P., Garfinkel L. *Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study*. *Epidemiology* 1990, 1: 342-348.
6. Bona G. ed al. *La sindrome ed i disturbi di interesse internistico da abuso e dipendenza da alcol*. In Trattato completo degli abusi e delle dipendenze di Nizzoli U. Pissacroia M. Ed. Piccin Padova 2004.

7. Brunetto G. P., Candio D., Filippini D., Zermiani M. (a cura di), *Alcol: informazioni dalla ricerca*, Dipartimento delle Dipendenze di Verona (Direttore scientifico Serpelloni G.) 2008.
8. Castonguay A., Rivenson A., Trushin N. et al. *Effects of chronic ethanol consumption on the metabolism and carcinogenicity of N-nitrosoornicotine in F344 rats*. *Cancer Res.*, 1984, 44: 2285-2290.
9. Corbisiero A., "L'adolescenza e le dipendenze patologiche", in Pulito M.L. (eds), *La persona tossicodipendente. Riflessioni e analisi*, Editoriale Italiana 2000, Roma 2009.
10. Crispino S., Ribecco A. *Alcol e tumori*. In Manuale di Alcologia di Angioli D. e Dimauro P. Ed. Le Balze 2000.
11. Enwonwu C.O., Meeks VI. *Bionutrition and oral cancer in humans*. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1995, 6(1): 5-17.
12. IARC *Alcohol drinking* Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans, vol.44, Lyon, France: IARC 1988.
13. Jokelainen K., Heikkonen E., Roine R. et al. *Increased acetaldehyde production by mouthwashings from patients with oral cavity, laryngeal, or pharyngeal cancer*. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996, 20 (7): 1206-1210.
14. Józefowicz-Korczyńska M, Lukomski M, Kurnatowski P. *Vestibular system in alcohol and drug addicts*. *Mater Med Pol.* 1994 Oct-Dec; 26(4): 123-6.
15. Leshner, A.I., and Koob, G.F. *Drugs of abuse and the brain*. *Proc Assoc Amer Physicians* 111: 99-108, 1999.
16. Lieber C.S., Garro A., Leo M.A. et al. *Alcohol and cancer*. *Hepatology* 1986, 6 (5): 1005-1019.
17. Nava F., *Manuale di neurobiologia e clinica delle dipendenze*, Franco Angeli Editore, Roma 2004.
18. NIDA (National Institute on Drug Abuse), *Schede informative sulle sostanze, (Alcol)* Traduzione e adattamento italiano a cura del Dipartimento delle Dipendenze Regione Veneto, Direttore Responsabile dott. Giovanni Serpelloni. I fascicoli sono scaricabili in formato elettronico dal sito www.dronet.org.
19. Niedzielska G, Katska E, Kusa W. *Hearing loss in chronic alcoholics*. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med.* 2001; 56: 99-101.
20. Palmer DL. *Alcohol consumption and cellular immunocompetence*. *Laryngoscope*, 1978, 88.
21. Pekkonen E, Ahveninen J, Jääskeläinen IP, Seppä K, Näätänen R, Sillanaukee P. *Selective acceleration of auditory processing in chronic alcoholics during abstinence*. *Alcohol Clin Exp Res.* 1998 May; 22(3): 605-9.
22. Ribeiro SB, Jacob LC, Alvarenga Kde F, Marques JM, Campêlo RM, Tschöcke SN. *Auditory assessment of alcoholics in abstinence*. *Otorhinolaryngol Braz J.* 2007 Jul-Aug; 4: 452-62.
23. Shapiro S., Castellana JV, Sprafka K.M. *Alcohol-containing mouthwashes and oropharyngeal cancer: a spurious association due to underascertainment of confounders?* *Am J Epidemiol.* 1996, 144(12): 1091-1095.
24. Schweitzer VG, Darrat I, Stach BA, Gray E. *Sudden bilateral sensorineural hearing loss following polysubstance narcotic overdose*. *J Acad Audiol M.* Apr 2011; 4: 208-14.
25. Spitzer JB. *Auditory effects of chronic alcoholism*. *Drug Alcohol Depend.* 1981 Dec; 8(4): 317-35.
26. Talamini R., Franceschi S., Barra S. La Vecchia C. *The role of alcohol in oral and pharyngeal cancer in non smokers and of tobacco in non drinkers*. *Int J Cancer*, 1990, 46: 391-393.
27. Tuyns A., Esteve J, Raymond L et al. *Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol*. *Int J Cancer*, 1988, 41: 483-491.
28. Wheeler DC, Dewolfe AS, Rausch MA. *Audiometric configuration in patients being treated for alcoholism*. *Drug Alcohol Depend* 1980 Jan; 5(1):63-8.
29. Winn DM, Blot WJ, MC Laughlin JK et al. *Mouthwash use and oral conditions in the risk of oral and pharyngeal cancer*. *Cancer Res* 1991, 51: 3044-3047.
30. www.cedostar.it, Ce. Do. S. T. Ar., Centro Documentazione, Studi, e Ricerca sul fenomeno delle dipendenze - Dipartimento delle Dipendenze Azienda U.S.L. 8 Arezzo.
31. www.dronet.org, DRONet, Network nazionale sulle Dipendenze.
32. www.drugabuse.gov, NIDA, National Institute on Drug Abuse.
33. Ylikoski JS, Casa JW, Hernandez M. *Eighth nerve alcoholic neuropathy: a case report with light and electron microscopic findings*. *J Laryngol Otol.* Jun 1981; 6: 631-42.
34. Ziegler RG. *Alcohol-nutrient interactions in cancer etiology*. *Cancer* 1986, 58: 1942-1948.

Ero andato a comprare dei chiodi di garofano.
Devo piantare la mia fidanzata e volevo dirglielo con i fiori.

Sapete perché la neve cade a fiocchi e non a nodi?
Perché se cadesse a nodi farebbe molta più fatica a sciogliersi.

Groucho Marx



Associazione Italiana Studio Fegato: a colloquio con il nuovo segretario

Intervista al Dott. Paolo Caraceni

Dipartimento di Medicina Clinica
Alma Mater Studiorum Università di Bologna
paolo.caraceni@unibo.it

L'Associazione EPAC ha sempre avuto ottimi rapporti con la Società scientifica più rappresentativa dell'epatologia, l'Associazione Italiana Studio Fegato (AISF). Negli ultimi anni le collaborazioni si sono intensificate anche grazie al Prof. Antonio Gasbarrini (Presidente FIRE) e al Prof. Raffaele Bruno (Segretario AISF ultimo biennio) che hanno intuito l'importanza di lavorare a stretto contatto con le Associazioni di pazienti. Questa collaborazione sta dando i primi risultati. Ad esempio sono da sottolineare le attività svolte da ACE (Alleanza Contro l'Epatite) ormai riconosciuta ufficialmente sul piano istituzionale come soggetto portatore di interessi dei medici e pazienti. Durante l'ultimo congresso AISF 2012 è stato eletto anche il nuovo segretario che resterà in carica per i prossimi due anni: il Dott. Paolo Caraceni. Nel dargli il benvenuto gli abbiamo subito chiesto una intervista per il nostro notiziario, per discutere su alcuni temi di interesse per tutti i pazienti epatopatici e soprattutto malati di epatite C.

Dott. Caraceni, abbiamo notato che nell'ultimo periodo, AISF e FIRE si sono avvicinati molto al mondo del volontariato. Qual è la sua visione dei rapporti tra le Società scientifiche e le Associazioni di pazienti?

Nell'ultimo biennio, AISF e la sua fondazione FIRE hanno lavorato insieme ad EPAC per ottenere da parte delle Istituzioni l'applicazione della risoluzione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sulla lotta contro le epatiti virali. Tale collaborazione si è concretizzata nella prima celebrazione della Giornata Mondiale delle Epatiti il 29 Novembre 2011 e, di maggiore importanza, nell'impegno ufficiale delle Istituzioni a creare una Consulta sulle epatiti, a cui parteciperanno esperti e rappresentanti di Istituzioni, Società scientifiche ed Associazioni dei pazienti ed il cui obiettivo sarà arrivare alla piena applicazione della risoluzione dell'OMS. Personalmente, penso che medico e paziente abbiano lo stesso obiettivo: la cura della malattia e la guarigione del paziente stesso. Un obiettivo comune così importante deve obbligatoriamente spingere medico e paziente a lavorare insieme per il suo raggiungimento. Una collaborazione basata sempre sul rispetto delle posizioni reciproche, ma anche sul riconoscimento della distinzione dei ruoli e delle competenze. Esattamente quello che è stato fatto con la creazione di Alleanza contro le Epatiti da parte di EPAC e FIRE, con il supporto scientifico di AISF.

Durante il suo mandato, intende mantenere le collaborazioni già in essere?

Nel prossimo biennio, AISF si impegnerà a continuare e sviluppare la collaborazione con le Associazioni dei pazienti per ottenere la piena applicazione della riso-

luzione OMS sulle epatiti. Inoltre, l'introduzione dei primi due nuovi antivirali e la sperimentazione clinica di molte nuove molecole, alcune delle quali arriveranno in commercio verosimilmente entro pochi anni, determineranno un cambiamento radicale nella gestione del paziente con epatite C.

Ritiene importante sviluppare anche altri fronti di collaborazione?

A questo proposito, ritengo sia fondamentale promuovere un programma di formazione/informazione che fornisca a medici e pazienti gli strumenti di conoscenza necessari ad affrontare una fase di cambiamento così significativa. AISF/FIRE ed EPAC dovranno rappresentare, ciascuna nel proprio ambito di competenza, ma in maniera coordinata, gli esempi ed i riferimenti per una formazione/informazione scientificamente valida ed eticamente corretta.

Qualcuno ha definito quest'anno come "l'inizio della fine" riferendosi all'introduzione dei nuovi farmaci inibitori della proteasi per la cura dell'epatite C e al fatto che nel prossimo decennio questa malattia potrebbe essere sconfitta definitivamente. Lei concorda?

Al di là di Boceprevir e Telaprevir che stanno per essere introdotti in commercio anche in Italia per la terapia dei pazienti con epatite C genotipo 1, una lunga serie di nuovi farmaci antivirali è in corso di sperimentazione, anche avanzata, e si può ragionevolmente affermare che l'epatite C potrà essere definitivamente sconfitta in un futuro relativamente vicino, anche se non è detto che ciò avvenga sicuramente entro il prossimo decennio.

Quali sono le aspettative dei medici italiani su questa grande rivoluzione terapeutica?

Accanto all'aspettativa, comune a quella dei pazienti, di avere a disposizione farmaci sempre più efficaci, i medici italiani hanno la consapevolezza che il loro impiego richiederà notevole preparazione e competenza e sperano di avere regole chiare sulla loro prescrivibilità da parte degli Enti regolatori. Non dimentichiamoci, però, due aspetti importanti:

1. un numero consistente di pazienti ha già sviluppato o svilupperà nei prossimi anni una cirrosi sintomatica o un tumore del fegato;
2. molte persone non sanno di essere affette da epatite C ed in queste la malattia potrà progredire in maniera subdola ed asintomatica sino allo sviluppo delle complicanze cliniche. Pertanto, accanto all'utilizzo dei nuovi farmaci antivirali, sarà essenziale curare nella maniera migliore possibile i pazienti con cirrosi avanzata ed epatocarcinoma e far emergere i casi di epatite C attualmente non diagnosticati.

Quali sono le difficoltà che prevedete di incontrare nell'utilizzare queste molecole e come vi state preparando?

Più che di difficoltà, parlerei di necessità di una maggiore competenza e preparazione riguardo diversi aspetti del trattamento, quali l'inquadramento iniziale del paziente, l'adesione agli schemi terapeutici, l'interpretazione degli esami virologici, la gestione degli effetti collaterali e l'interazione con gli altri farmaci assunti dal paziente. In questa fase, è quindi essenziale che i medici abbiano a disposizione strumenti di formazione adeguati. A tale proposito, l' AISF ha recentemente pubblicato sul proprio sito web, scaricabile come file pdf, il proprio parere sull'uso della triplice-terapia (Peg-IFN + Ribavirina + inibitore della proteasi di prima generazione) per il trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 1. Inoltre, il principale corso di formazione dell'Associazione, che precede la Riunione Annuale, è stato dedicato quest'anno all'uso dei nuovi farmaci antivirali per l'epatite C con la partecipazione di oltre 800 epatologi. Come già detto, l' AISF si impegnerà per garantire su questo tema una formazione di alto profilo scientifico ed etico anche nei prossimi anni.

Le triplici terapie con i nuovi inibitori dovranno essere gestite da centri altamente specializzati che, si suppone, dovranno avere dei requisiti minimi specifici per essere considerati tali. Quali saranno questi requisiti, e quali domande deve porsi un paziente per essere certo di essere curato nel posto giusto?

Premesso che la definizione dei criteri per l'identificazione dei Centri che potranno prescrivere i nuovi farmaci antivirali è di competenza degli Enti regolatori, l' AISF nel parere disponibile sul sito web ha sottolineato che i Centri che gestiranno questi pazienti dovranno disporre della possibilità di:

1. effettuare l'HCV-RNA con metodica PCR real-time e avere il risultato in tempo utile a supportare le decisioni terapeutiche;
2. effettuare la genotipizzazione del polimorfismo del gene dell'IL28B;
3. disporre di un servizio di farmacocinetica clinica al fine di valutare l'impatto delle interazioni farmacologiche;
4. disporre di un dermatologo di riferimento esperto nella gestione degli effetti collaterali di questi farmaci per evitare interruzioni non giustificate del trattamento. Sempre a questo riguardo, l' AISF intende mettere a disposizione entro l'estate sul proprio sito web un censimento dei Centri epatologici in cui lavorano soci AISF con l'indicazione delle aree di eccellenza della struttura. L'obiettivo a lungo termine è sicuramente più ambizioso e consiste nella creazione di una rete di Centri AISF accreditati attraverso un processo di certificazione esterno che permetterà di identificare le strutture dove la cura delle malattie di fegato avviene nel rispetto di elevati standard di qualità.

L'introduzione dei nuovi farmaci porterà dei problemi di sostenibilità, considerato il costo elevato che avrà la triplice terapia. Ciò significa che i medici dovranno "selezionare" i pazienti da curare subito mentre altri dovranno aspettare. Qual è il punto di vista dell' AISF su questo argomento? E come sarà gestita questa eventuale selezione di pazienti?

Premesso nuovamente che i criteri di rimborsabilità della terapia con antivirali non sono ancora stati stabiliti e sono di competenza degli Enti regolatori, l' AISF ha chiaramente indicato nel proprio parere che la disponibilità della triplice terapia non modifica le indicazioni al trattamento dell'epatite C. Piuttosto, le evidenze scientifiche attualmente disponibili dimostrano che nei pazienti mai trattati di genotipo 1 con fattori predittivi di risposta positiva al trattamento (genotipo CC di IL28B e fibrosi <F3), le possibilità di guarigione sono nell'ordine dell'80% con l'utilizzo della duplice terapia con interferone-peghilato e ribavirina, rendendo quindi il guadagno in termini di aumento della probabilità di eradicazione dell'infezione assente o modesto con l'utilizzo della triplice terapia che prevede l'aggiunta di un antivirale.

A causa della scarsità di risorse, è ragionevole pensare che molti medici dovranno convincere i loro pazienti ad aspettare altri 4-5 anni per curarsi con nuovi regimi terapeutici che sembrano più efficaci e con meno effetti collaterali (probabilmente non sarà utilizzato l'interferone e ribavirina). Tuttavia molti pazienti sono motivati a voler guarire subito, tenendo presente che molti di loro sono stati già "parcheeggiati" con la promessa che sarebbero stati curati con i nuovi farmaci. Come si possono coniugare queste diverse esigenze?

È difficile poter rispondere a questa domanda senza conoscere i criteri di rimborsabilità che saranno adot-

tati. Tuttavia, come già detto, pazienti con malattia lieve e fattori predittivi di risposta positiva potranno essere comunque trattati con la terapia standard a base di interferone-peghilato e ribavirina con una probabilità di guarigione molto simile a quella che si ottiene con la triplice terapia. Inoltre, dato il basso rischio di evoluzione della malattia in questi pazienti, potrà essere presa in considerazione la possibilità di attendere l'uscita di nuovi regimi terapeutici potenzialmente più efficaci e gravati da minori effetti collaterali. Tuttavia, ritengo sia importante che tale decisione venga condivisa da medico e paziente dopo attenta valutazione dei rischi e dei benefici. Al contrario, la triplice terapia è fortemente indicata in tutti i pazienti con rischio di evoluzione a breve termine della malattia a meno che non esistano controindicazioni assolute all'esecuzione della terapia stessa o la possibilità di eradicazione del virus sia praticamente nulla.

Nel position paper che AISF ha divulgato sull'utilizzo dei nuovi inibitori c'è ampio riferimento alla fase di "lead in", termine che indica la fase iniziale di 4 settimane di terapia senza il terzo farmaco. Se l'HCV RNA sarà negativo alla quarta settimana, ad alcuni pazienti sarà proposto di proseguire la cura solo con interferone peghilato e ribavirina. Nel caso questa strategia – per qualche motivo – fallisca, al paziente sarà garantita la possibilità di fare un secondo tentativo aggiungendo l'inibitore? Ne farete una regola, oppure ogni centro specializzato adotterà dei propri criteri?

Questo caso si riferisce ai pazienti con malattia lieve e fattori predittivi di risposta positiva. I pochi pazienti che non manterranno una risposta virologica sostenuta alla duplice terapia diventeranno per definizione pazienti "relapser" e come tali non vedo perché negare un ciclo successivo con triplice terapia data la buona possibilità di eradicazione dell'infezione che è stata documentata in questi pazienti con l'aggiunta dell'antivirale ad azione diretta.

L'associazione EpaC teme che la scarsità di risorse spinga i medici a far credere ai loro pazienti che possono aspettare anche quando ciò potrebbe essere discutibile. Di fatto non è facile ammettere che non ci sono le risorse per curare, molto più semplice tentare di convincere il paziente che "non ha bisogno di essere curato". A parte le immaginabili conseguenze, non sarebbe meglio puntare da subito sulla tra-

sparenza comunicando al paziente che il problema sono le risorse? Oppure lei ritiene questo un falso problema?

La risposta è: se si è trasparenti, questo è un falso problema. Mi spiego meglio. Se ci saranno delle limitazioni di prescrivibilità, spero (e credo) che queste non si traducano nell'esclusione di pazienti "che hanno bisogno di essere curati" da terapie che possano essere ragionevolmente efficaci. D'altra parte, tutti noi, medici e pazienti, dobbiamo renderci conto che il sistema sanitario dovrà fare delle scelte per poter garantire la migliore terapia possibile a chi ne ha effettivamente bisogno. Tutto a tutti non è più una regola sostenibile. Facendo un discorso teorico, se dovessi essere costretto a scegliere di trattare un paziente che ha un alto rischio di sviluppare la cirrosi entro 5 anni ed un paziente il cui rischio è praticamente zero, non avrei dubbi a scegliere il primo dei due pazienti. Io spero che arriveremo ad una consapevolezza collettiva per cui sarà lo stesso secondo paziente a dire: trattate l'altro perché io posso tranquillamente aspettare e ricevere il trattamento più avanti (magari più efficace e più tollerabile). Penso che il ruolo di formazione/informazione delle Società scientifiche, come l'AISF, e delle Associazioni pazienti, come EPAC, siano fondamentali a spiegare come solo cercare il bene della collettività può garantire alla lunga il bene di ogni singolo individuo.

Che cosa si aspetta l'AISF dai pazienti e dalle associazioni che li rappresentano?

Mi sento con orgoglio di poter dire che l'AISF, grazie all'attività ed alla professionalità di molti suoi soci, ha nel corso degli anni acquisito e consolidato una reputazione di Associazione di alto valore scientifico, indipendente ed eticamente corretta. Per questo, mi aspetto che le Associazioni dei pazienti considerino AISF il proprio riferimento scientifico con cui confrontarsi e collaborare, così come è avvenuto negli ultimi anni, sempre nel rispetto dei propri ruoli e delle proprie competenze.

In conclusione, c'è qualcosa che desidera comunicare ai nostri lettori?

Una sola cosa. Molto brevemente, continuiamo a parlarci perché abbiamo molto da imparare dal confronto reciproco e perché, come ho detto all'inizio, l'obiettivo che abbiamo è comune.

Utilizzo dei nutraceutici in pazienti intolleranti alle statine

Marina Polacco, Cesare Greco, Carlo Gaudio

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche e Geriatriche
Policlinico Umberto I. Università "Sapienza" Roma.



L'ipercolesterolemia costituisce uno dei principali fattori di rischio per la vasculopatia aterosclerotica e in particolare per quella coronarica. I farmaci ad oggi disponibili per ridurre la colesterolemia sono: Statine, Fibrati, Colestiramina, Acidi grassi polinsaturi di tipo omega 3 (EPA, DHA). Nella pratica clinica si riscontra che non tutti i pazienti tollerano i farmaci ipocolesterolemizzanti; alcuni soggetti infatti riferiscono dolori muscolari e astenia anche in assenza di alterazioni degli esami di laboratorio specifici per danno muscolare. Pertanto, nonostante siano presenti in commercio prodotti sicuri ed efficaci, vi è l'esigenza di adottare prodotti alternativi che associno all'efficacia una maggiore tollerabilità. Le statine hanno un'indicazione di classe I dopo PCI, ma non possono essere usate in pazienti intolleranti. I Nutraceutici sono sostanze alimentari dalle comprovate caratteristiche benefiche e protettive nei confronti della salute sia fisica, che psicologica dell'individuo. Tale termine è stato inventato molti anni fa dal Dott. Stephen L. De Felice, il quale unendo i termini "nutrizione" e "farmaceutico", arrivò alla definizione "nutraceutico", ad indicare una sostanza alimentare che, per le sue proprietà funzionali, si allinea appunto al limite tra l'alimento ed il farmaco.

Dunque i Nutraceutici non sono degli integratori nutrizionali, ma delle sostanze ad attività biologica, in grado di ridurre i livelli di colesterolo LDL e inoltre in quanto prodotti naturali, risultano scevri o comunque gravati da minori effetti collaterali rispetto ai comuni farmaci ipolipemizzanti quindi potrebbero rappresentare un'efficiente terapia alternativa al trattamento con farmaci ipolipemizzanti in pazienti intolleranti. Alcuni nutraceutici, specie se somministrati in associazione, hanno mostrato una buona efficacia nel ridurre i livelli di colesterolo e così anche il peso corporeo e pertanto sembrano essere efficaci nel trattamento delle dislipidemie primitive. In accordo con i più recenti dati statistici circa le malattie cardiovascolari, si stima che più di cento milioni di persone abbiano livelli di colesterolo totale >200 mg/dl¹. Numerosi studi epidemiologici hanno già ampiamente documentato come i livelli di colesterolo sierico siano direttamente correlati con il rischio cardiovascolare^{2,4}. Pertanto appare chiaro come il mantenimento dei livelli di colesterolo nel range di normalità rappresenti il goal primario per la prevenzione cardiovascolare⁵.

Statine e Nutraceutici a confronto

L'efficacia della terapia con statine è ben documentata anche nei pazienti anziani in cui la riduzione dei livelli di LDL-C (lipoproteine a bassa densità) è correlata con la riduzione della mortalità cardiovascolare. Tuttavia il verificarsi di gravi effetti collaterali, quali dolore muscolare, rabdomiolisi, aumento degli enzimi epatici, richiede spesso la sospensione del trattamento con statine, che a lungo andare si traduce nella disfunzione endoteliale e nell'aumento del rischio cardiovascolare. Per ovviare a tale inconveniente sono stati studiati alcuni nutraceutici come possibili alternative alle statine, in pazienti intolleranti, nel trat-

tamento delle dislipidemie. Alcuni nutraceutici (alimenti o parti di alimenti in grado di conferire benefici clinici in termini di prevenzione o trattamento) vengono somministrati in qualità di composti naturali ad attività ipolipemizzante. È stato infatti dimostrato che la berberina, (un preparato vegetale naturale estratto dalla corteccia di *Berberis aristata*, un arbusto spinoso originario dell'Himalaya e del Nepal appartenente alla famiglia delle Berberidaceae) gode di attività farmacologiche che possono essere utilizzate per il trattamento delle malattie metaboliche associate ad un elevato rischio cardiovascolare, quali l'iperlipidemia mista, l'insulino-resistenza, la sindrome metabolica e il diabete di tipo 2. Questa sostanza infatti aumenterebbe il recettore per le LDL-C riducendo i livelli sierici di colesterolo totale, LDL-C e i trigliceridi nel sangue. Inoltre l'efficacia del riso rosso fermentato e dei policosanoli nella riduzione dei livelli di colesterolo è stata dimostrata in diversi trial clinici prospettici. Nonostante attualmente non siano disponibili in letteratura dati circa l'utilizzo di suddetti composti in pazienti anziani dislipidemic, diversi studi, condotti su pazienti anziani (età > 75 anni), intolleranti alle statine, hanno dimostrato una buona efficacia dei nutraceutici somministrati in alternativa alle statine; è emerso infatti che solo una piccola percentuale di tali pazienti ha riferito effetti collaterali quali intolleranze gastrointestinali o mialgie⁷. Inoltre la comparazione dei risultati ottenuti in diversi studi clinici circa l'efficacia dei nutraceutici ha consentito di verificare come l'associazione di più nutraceutici (quali berberina, riso rosso fermentato e policosanoli) abbia dato maggiori benefici in termini di riduzione dei livelli di colesterolo rispetto alla singola somministrazione.

Riso rosso fermentato - La fermentazione del riso rosso (*Oryza Sativa*) si ottiene in presenza del fungo *Monosascus Purpureus*, tradizionalmente impiegato in Cina

per la produzione del vino di riso. Nel 1979 il Professor Akira Endo dell'Università di Tokyo scoprì un metabolita prodotto dal fungo *Monascus Ruber* con spiccate attività inibitorie nei confronti dell'enzima HMG-coA reduttasi, responsabile della trasformazione dell'idrossimetilglutaril-coA in acido mevalonico tra le prime tappe della biosintesi del colesterolo endogeno⁸. Il metabolita in questione, appartenente ad un gruppo di molecole chimicamente affini (monacoline) era la Monacolina K. Successivamente, lo stesso Endo, stabilì l'identità tra la Monacolina K e la Lovastatina, precursore di un'intera classe di farmaci, le statine ampiamente utilizzate come trattamento di elezione delle dislipidemie e una delle categorie di farmaci più importanti di farmaci disponibili per il controllo del colesterolo⁴. Nonostante il suo utilizzo abbia evidenziato una riduzione dei livelli di colesterolo totale e un aumento dei livelli di colesterolo HDL, il suo utilizzo è controindicato dalla contemporanea somministrazione di statine sintetiche. Il motivo di tale controindicazione è facilmente intuibile ed è sostanzialmente legato all'analogo meccanismo d'azione che potrebbe generare un notevole aumento degli effetti collaterali tipici delle statine farmacologiche (epatossicità e miopatie) (Fig. 1).

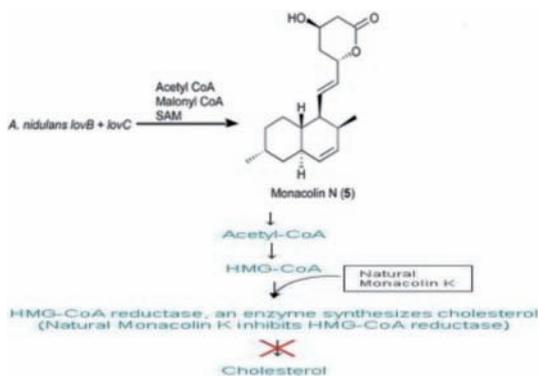


Fig. 1 - Monacolina K e suo sito d'azione.

Berberina - La berberina è un alcaloide vegetale particolarmente attivo nella riduzione della colesterolemia. Questa sostanza – dal sapore amaro e di colore giallo intenso – è presente nella corteccia, nelle radici e nei fusti, inclusi quelli sotterranei (rizoma), di piante appartenenti al genere *Berberis*, come il crespino (*Berberis vulgaris* L.). Per le proprietà antimicrobiche ed antisecretive ascritte, l'impiego tradizionale della berberina è rivolto al trattamento di infezioni di vario genere, come le diarree batteriche e le infezioni ricidivanti da *Candida albicans*. Da qualche anno, tuttavia, i riflettori sono puntati soprattutto sulle proprietà ipocolesterolemizzanti ed ipoglicemiche della berberina. In tal senso, questa sostanza è salita agli onori della cronaca nel 2004, con lo studio pubblicato su *Nature Medicine* da Kong, Wei J, Abidi et al. (*Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins*). Du-

rante questa ricerca la berberina – assunta per os da 32 pazienti ipercolesterolemici per tre mesi – ha ridotto il colesterolo plasmatico del 29%, i trigliceridi del 35% ed il colesterolo LDL del 25%. Dati particolarmente incoraggianti, dunque, che in poco tempo hanno portato a dipingere la berberina come una possibile alternativa naturale alle statine. Il meccanismo con cui questa sostanza riduce i livelli plasmatici di colesterolo differisce tuttavia da quello espletato dalle statine. Mentre questi farmaci diminuiscono la sintesi del colesterolo endogeno, la berberina aumenta l'mRNA per i recettori LDL con conseguente aumento dei recettori LDL⁶; ciò si traduce in un aumento dell'uptake epatico delle lipoproteine LDL che porta alla riduzione dei livelli di colesterolo nel plasma Fig. 3. L'associazione di berberina alle statine può comunque produrre un interessante effetto sinergico, anche per la sua capacità di inibire una proteina (*PCSK9*) responsabile della parziale degradazione dei recettori LDL a livello epatico (che le statine tendono invece a promuovere). In epoca più recente, nuovi studi hanno messo in luce l'efficacia ipoglicemica della berberina in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2. Anche in tal senso la sostanza sembra agire principalmente a livello recettoriale, aumentando l'espressione dei recettori per l'insulina, con aumentata sensibilità a questo ormone e riduzione dell'insulinoreistenza. La molteplicità di azioni benefiche, la capacità di operare a più livelli e l'assenza di effetti collaterali significativi, contribuiscono a rendere la berberina uno degli integratori più interessanti del momento, sul quale si concentrano le ricerche di numerosi studiosi. Tuttavia molto spesso l'attività della Berberina viene potenziata dall'associazione con altre sostanze con attività analoga, come il riso rosso fermentato ed i policosani (Fig. 2 e Fig. 3).



Fig. 2 - Struttura chimica della Berberina.



Fig. 3 - Meccanismo d'azione della Berberina sui trigliceridi.

Utilizzo dei nutraceutici in pazienti intolleranti alle statine

Policosanoli - Il policosanolo è una miscela di alcoli alifatici primari ad alto peso molecolare isolati dalla canna da zucchero (*Saccharum officinarum*). Il loro componente principale è l'octacosanolo. Esso è capace di ridurre il colesterolo, in particolare a carico della frazione LDL del colesterolo e un poco meno del colesterolo totale. Contemporaneamente alcuni lavori hanno segnalato un aumento della frazione HDL (quella buona) del colesterolo⁹. Non è ancora ben noto il meccanismo d'azione con cui questa sostanza esercita il suo effetto. Studi molto recenti indicano che il policosanolo riduce la produzione di un enzima, la HMG-CoA reduttasi, fondamentale per la produzione del colesterolo. I numerosi studi clinici pubblicati finora indicano che una dose di policosanolo compresa tra 10 e 20 mg al giorno è in grado di abbassare il colesterolo totale tra il 17 e il 21% e il colesterolo LDL tra il 21 e il 29% e di aumentare il colesterolo HDL tra l'8 e il 12%. Inoltre il policosanolo abbassa anche i trigliceridi, in media di circa il 10%. È stato dimostrato che il policosanolo ha la stessa efficacia della simvastatina e della pravastatina nel ridurre il colesterolo. Esiste anche uno studio che ha paragonato il policosanolo all'atorvastatina, una statina più recente delle due precedenti. In questo studio è stato dimostrato che l'efficacia del policosanolo cubano nel ridurre il colesterolo è solo leggermente inferiore a quella dell'atorvastatina. Questi farmaci sono le cosiddette statine, e sono i farmaci più efficaci per la riduzione del colesterolo e per la protezione dei vasi sanguigni e del cuore oggi disponibili. Il policosanolo ha anche altre azioni utili sull'apparato cardiovascolare. Infatti esso svolge una valida azione antiaggregante piastrinica, paragonabile a quella esercitata dall'acido acetilsalicilico. In questo modo aiuta a ridurre la formazione dei trombi che possono formarsi nei vasi sanguigni. Inoltre riduce la proliferazione delle cellule muscolari lisce della parete vasale, che quando aumenta troppo riduce il diametro dei vasi sanguigni e quindi

la portata di sangue. Il policosanolo è efficace anche nel combattere i radicali liberi e grazie a questo effetto ostacola l'ossidazione delle LDL, che è la causa principale dello sviluppo dell'aterosclerosi.

Conclusioni

Dunque, la combinazione di nutraceutici (riso rosso fermentato, Berberina e Policosanoli) (fig. 4) riduce significativamente i livelli di colesterolemia totale specie in pazienti anziani ipercolesterolemici intolleranti alle statine. Inoltre la combinazione di tali composti ha mostrato una buona tollerabilità (scarsi effetti collaterali) e un buon profilo di efficacia e sicurezza. Pertanto le attuali evidenze scientifiche sono concordi nel ritenere che questi composti siano efficaci nel trattamento delle iperlipidemie primitive e quindi nella riduzione del rischio cardiovascolare globale.

Bibliografia

1. American Heart Association 2011. Heart and Stroke Statistical Update. Available at: http://www.heart.org/HEARTORG/General/Heart-and-Stroke-Association_statistics_UCM_319064_SubHomePage. Last accessed November 7, 2011.
2. Wald NJ, Law MR. *A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%*. BMJ. 2003;326: 1419. Erratum in: BMJ. 2003;327:586. BMJ. 2006; 60: 823.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. *INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study*. Lancet. 2004; 364: 937-952.
4. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. *Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths*. Prospective Studies Collaboration. Lancet. 2007; 70: 1829-1839.
5. Vaughan CJ, Gotto AM Jr. *Update on statins: 2003*. Circulation. 2004; 110: 886-892.
6. Kalra EK. *Nutraceutical - definition and introduction*. AAPS PharmSci. 2003; 5: E25.
7. Pons P, Rodriguez M, Robaina C, et al. *Effects of successive dose increases of policosanol on the lipid profile of patients with type II hypercholesterolaemia and tolerability to treatment*. Int J Clin Pharmacol Res. 1994; 14: 27-33.
8. Endo A. *Monakolin k, a new hypocholesterolemic agent that specifically inhibits 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coA reductase*. (1980) The journal of antibiotics, Vol.33, No.3 pp 334-336.
9. Greyling A, De Witt C, Oosthuizen W, et al. *Effects of a policosanol supplement on serum lipid concentrations in hypercholesterolaemic and heterozygous familial hypercholesterolaemic subjects*. Br J Nutr. 2006; 95: 968-975.

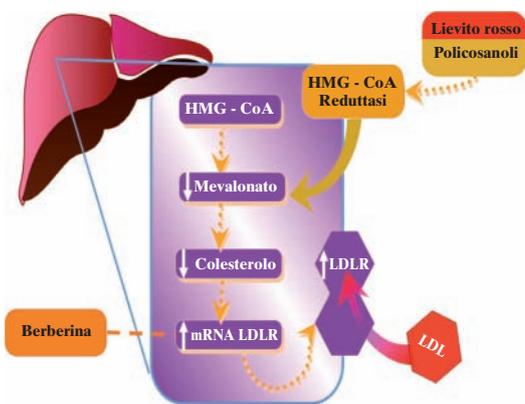


Fig. 4 - Schema riassuntivo del meccanismo d'azione dei diversi nutraceutici.

Autore referente: Dott.ssa Marina Polacco
e-mail: polamari@libero.it



“Le interviste” de il Caduceo

Intervista al Prof. Dino Amadori

Direttore Scientifico dell'Istituto Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) Meldola (Forlì)



1) Prof. Amadori qual è lo stato dell'arte della rete oncologica dell'Emilia-Romagna?

La rete oncologica della Regione Emilia-Romagna si basa sul modello cosiddetto *hub and spoke* ovvero sulla concentrazione della casistica più complessa in un numero limitato di centri di riferimento altamente specializzati (gli “hub”) cui afferiscono, grazie a connessioni fortemente integrate, centri periferici che assicurano l'assistenza di minor complessità secondo criteri di prossimità. La Rete Oncologica della Romagna, di cui l'IRST è perno, rappresenta la prima delle tre reti regionali dedicate alle patologie tumorali – le altre due fanno riferimento alla Rete dell'Area Vasta Emilia Ovest e alla Rete dell'Area Vasta Emilia Centro – e connette le oncologie delle Aziende USL di Cesena, Forlì, Ravenna e Rimini. La Rete insiste su un territorio culturalmente omogeneo, nel quale risiedono oltre un milione di cittadini e dove, da sempre, si registra un'offerta particolarmente ricca di servizi nell'ambito dell'oncologia sia di natura diagnostica sia con finalità terapeutica. L'IRST, operativo a Meldola dal 2007, si inserisce nelle maglie della Rete come *nodo strategico* con funzioni sia di *hub* per attività di alta specializzazione sia di *spoke* e copre ruolo apicale per la *governance* della ricerca oncologica. L'IRST lo scorso anno nelle sue tre sedi (Meldola, Forlì e Cesena) ha preso in carico complessivamente circa 13.400 pazienti erogando oltre 91.500 prestazioni. Il riconoscimento dell'IRST quale Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, giunto lo scorso aprile, oltre a rappresentare un passaggio chiave nella realizzazione della nostra missione, indubbiamente imprimerà un'accelerazione nel ruolo di riferimento per l'intera Regione e l'Italia nel campo dei servizi ad alta complessità, per dotazioni tecnologiche, sperimentazioni e ricerca.

2) Nella regione Lazio la Rete oncologica è stata definita con il DPCA n. 59 del 13 luglio 2010, eppure molte delle azioni da intraprendere, previste sul cronoprogramma indicato nello stesso documento normativo, non sono state ancora implementate, e lo stesso dicasi per l'aggiornamento della Rete Ospedaliera per acuti, più volte invocato dallo stesso Ministero della Salute in sede di tavolo tecnico di verifica. Quale consiglio si sente di poter suggerire ai decisori politici del Lazio affinché la rete oncologica non sia solo un progetto sulla carta ma anche un reale strumento organizzativo di assistenza sanitaria a favore dei pazienti affetti da questa patologia?

Lo sviluppo della Rete Oncologica della Romagna non è stato semplice, nascendo in un contesto caratterizza-

to da un'elevata complessità per molteplici cause: l'aumento della prevalenza delle malattie cronico-degenerative associato a un progressivo invecchiamento della popolazione; gli aggiornamenti tecnologici dettati dal continuo sviluppo di nuove strumentazioni; l'aumento della complessità della domanda e contestualmente del consumo di prestazioni; i vincoli di spesa e di sostenibilità economica sempre più stringenti. In questa cornice è stato inevitabile porsi interrogativi su come coniugare al meglio le ragioni della concentrazione dei servizi con quelle della prossimità nel rispetto dei principi cardine del nostro Servizio Sanitario Regionale e Nazionale, basati sull'equità dell'accesso alle cure e qualità dei servizi offerti, perseguendo le logiche dell'efficacia e dell'efficienza. In tal senso ritengo che il *modus* scelto per sviluppare la Rete Oncologica Romagnola possa esser un buon esempio di come declinare in realtà complesse una rete capace di sostenere e valorizzare i percorsi di specializzazione delle singole branche e, insieme, assicurare i diritti di tutti i cittadini. In particolare, è sempre necessario esser consapevoli che l'oncologia è ancora oggi, in ampia misura, una disciplina sperimentale in cui l'assistenza e la ricerca non possono procedere lungo direttrici disgiunte. I progressi contro le malattie neoplastiche richiedono che ci sia costante interazione tra la cura del paziente e la ricerca clinica e biologica, come evidenziato dall'impegno assistenziale e di ricerca profuso dai centri oncologici di eccellenza in tutto il mondo. In Romagna, grazie anche al supporto di un'associazione di volontariato come l'Istituto Oncologico Romagnolo, l'oncologia ha sempre cercato di seguire questa filosofia. Gli oncologi della Romagna hanno perseguito nel corso degli anni l'approfondimento delle conoscenze su tutti gli aspetti del problema cancro e della loro applicazione, per migliorare la qualità dell'assistenza e del trattamento dei pazienti. I dati più recenti del registro tumori della Romagna evidenziano una delle più elevate probabilità di sopravvivenza per i più comuni tipi di tumore e questo è anche il risultato dell'atteggiamento di stretta collaborazione tra i diversi servizi e unità operative di oncologia di questa area. Nell'ambito di questo processo, il progetto della rete oncologica – volendo garantire, da un lato, un elevato rendimento delle risorse mobilitate, dall'altro l'offerta costantemente adeguata all'evolversi delle conoscenze scientifiche – ha puntato su una *governance* unica della ricerca scientifica, su percorsi di formazione continua per i professioni-

sti, sulla centralizzazione di quei servizi ad alta specializzazione e tecnologia (come la farmacia oncologica) la cui ridondanza sui territori avrebbe indebolito l'opportunità di dotarsi di costose apparecchiature. Laddove, viceversa, non esistono realtà di rete esiste spesso autonomia ed indipendenza delle strutture che si occupano di assistenza ai malati oncologici; strutture che quasi mai dialogano tra di loro e che adottano protocolli sia di tipo organizzativo, sia di tipo assistenziale che terapeutico talora molto diversi tra di loro. Il risultato è che cittadini di aree omogenee per territorio rischiano di ricevere prestazioni diverse a seconda del luogo in cui vivono il concetto di equità di accesso ai servizi. Al contrario, il primo obiettivo che si pone una rete è quello di realizzare uno standard terapeutico-assistenziale omogeneo sul territorio nel quale insiste.

3) Come immagina la Sua rete oncologica “ideale”? Quali sono gli obiettivi futuri da perseguire affinché una rete oncologica regionale possa raggiungere i massimi risultati in termini di appropriatezza, efficacia ed efficienza?

Punto fermo deve essere una sempre maggiore efficienza e qualificazione dell'offerta senza venir mai meno all'approccio globale e alla continuità della presa in carico del paziente. E' fondamentale, poi, mantenere atteggiamenti di apertura verso i territori per alimentare una proficua contaminazione reciproca tra aziende e realtà territoriali. In un contesto di scarsità di risorse, la capacità delle singole aziende di tenersi al passo con gli sviluppi tecnico-scientifici dipende proprio dalla capacità di gestire tali risorse. In tal senso è ineludibile una sempre crescente integrazione tra più realtà dei territori, sia tra livelli – da quello gestionale a quello di programmazione – sia di tipo orizzontale mirando a metter in rapporto non solo le risorse del pubblico ma anche quelle economico-culturali del privato. Obiettivi raggiungibili solo operando per adeguare sempre più il sistema alle esigenze di cura dei pazienti, per abbattere le barriere presenti nel sistema di cura e aumentare le competenze dei professionisti. In una rete “ideale”, naturalmente ragione trainante deve essere la ricerca. I progressi contro le malattie neoplastiche sono frutto di una costante interazione tra la cura del paziente e la ricerca clinica e biologica, come evidenziato dall'organizzazione dei centri di eccellenza di tutto il mondo. La scelta fondante è quella di muoversi nella direzione della ricerca traslazionale, per garantire il diretto trasferimento delle acquisizioni della ricerca di laboratorio alla cura del paziente.

Chi è il Prof. Dino Amadori - Direttore del Dipartimento Interaziendale di Oncologia dell'AUSL di Forlì; Direttore Scientifico dell'Istituto Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) Meldola (Forlì); Componente Comitato di Indirizzo di Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; Presidente Commissione Oncologica Regionale della Regione Emilia Romagna; Presidente del Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità; Membro del Comitato Tecnico Scientifico dell'Istituto Oncologico Romagnolo; già Presidente dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica dal 1997 al 1999; Membro delle principali Società Scientifiche nazionali ed internazionali in ambito oncologico; dal 1998 al 2001 ha fatto parte della Commissione Unica del Farmaco presso il Ministero della Sanità; è stato Coordinatore del Sottoprogetto 9 “Clinical Trials in Solid Tumors” del Progetto A.C.R.O. del CNR e Coordinatore del Sottoprogetto “Caratterizzazione biologica e strategie terapeutiche innovative nei tumori solidi” del Progetto Strategico “Oncologia” CNR-MURST; ha fondato l'Istituto Oncologico Romagnolo nel 1979; ha istituito il Servizio di Prevenzione Oncologica dell'Azienda USL di Forlì; ha ideato e realizzato il Registro Tumori della Romagna nel 1984; ha ideato e realizzato il Laboratorio Biologico Oncologico c/o la Divisione di Oncologia Medica dell'Azienda USL di Forlì nel 1980; ha ideato e realizzato l'Assistenza Domiciliare ai malati terminali nella realtà romagnola nel 1986; ha realizzato l'Unità di Epidemiologia e Statistica Biomedica dell'Istituto Oncologico Romagnolo. Pubblicazioni: L'attività scientifica consiste in oltre 380 pubblicazioni, la maggior parte su riviste a diffusione internazionale indicizzate Pubmed (258). Coeditore di numerose monografie scientifiche tra cui le più recenti sono: *Oncologia Genetica* (Poletto Editore, 2001); *Libro di Cure Palliative* (Poletto Editore, 2003); *Manuale di Semiotica e Diagnostica Oncologica* (Poletto Editore, 2003); *Terapia Molecolare in Oncologia* (Poletto Editore, 2005); *Sviluppo dei farmaci oncologici con bersaglio molecolare dalla tradizione all'innovazione* (Poletto Editore, 2006); *Cardioncologia* (Poletto Editore 2009); *Osteo-oncology text book* (Poletto Editore 2010).



Istituto Tumori della Romagna

Focus su: Disturbo da Attacchi di Panico

– Le cause

Guido Trabucchi, Amedeo Minichino, Lucilla Vergnani, Rossella Pannese, Roberto Delle Chiaie, Massimo Biondi

Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Policlinico Umberto I. Università "Sapienza" Roma.

Il Disturbo di Panico (DP) è uno dei disturbi psichiatrici più diffusi ed è una delle patologie su cui si è più discusso negli ultimi anni.

La quantità di spazio che i media hanno riservato a questo disturbo ha focalizzato l'attenzione dell'opinione pubblica su questo fenomeno patologico, in parte diminuendo la vergogna dei pazienti che ne sono affetti (lo "Stigma", che è proprio l'emarginazione sociale che i pazienti psichiatrici avvertono a causa della patologia da cui sono affetti) e in parte diffondendo molte informazioni, importanti per la prevenzione e il riconoscimento dei sintomi. D'altra parte, spesso, la qualità delle informazioni date è scarsa e si fornisce una conoscenza superficiale del DP; si sono, così, diffuse false credenze e falsi miti riguardo molteplici aspetti di questa patologia. Tale fenomeno si è amplificato poiché, spesso, il paziente non si rivolge direttamente allo psichiatra per comprendere i sintomi vissuti; questo avviene soprattutto a causa dello stigma e della vergogna che si prova. Il paziente che ha avuto un attacco di panico (o una crisi d'ansia acuta) spesso chiede consigli ad amici o a parenti, oppure cerca notizie su internet. Questo potentissimo strumento spesso si rivela essere un calderone di notizie infondate, il cui problema principale è la grande quantità di informazioni e la difficoltà che si incontra è proprio nel selezionare quelle corrette.

Il principale obiettivo di questa rubrica dedicata è proprio sfatare queste false credenze attraverso un'approfondita spiegazione del disturbo e sensibilizzare attraverso un'informazione scientifica.

Eziologia del disturbo di panico

– Le cause

L'Attacco di Panico (AP) deve essere considerato un sintomo che può presentarsi in tutti i momenti della vita in cui si sviluppino manifestazioni ansiose particolarmente intense; ciò significa che l'AP può presentarsi sia in tutte le patologie psichiatriche che in persone che non soffrono (e neanche soffriranno in futuro) di patologie che necessitino di trattamento. In altre parole, l'AP è un fenomeno *momentaneo* che non implica ovvie conseguenze né è patognomonico di una patologia in particolare.

Per quanto riguarda il *Disturbo di Panico (DP)* (che può svilupparsi in seguito ad un AP ma non necessariamente), questo è caratterizzato da una particolare serie di sintomi che si manifestano nel tempo e che si presentano necessariamente in seguito ad un AP: la diagnosi di un DP è quindi *longitudinale* e non può essere fatta solo al manifestarsi di un AP.

Ma perché alcuni soggetti sviluppano il DP ed altri no?

In generale, le persone che soffrono di DP tendono a percepire tutti gli stimoli in modo amplificato, con una sintomatologia ansiosa eccessiva che si sviluppa in seguito a risposte fisiologiche, neurovegetative o psicosensoriali comuni a tutti. Ciò significa che stimoli ancor più intensi (come può essere l'AP) portano ad avere paura che nuovamente tali stimoli (gli AP) si presentino; tendono a far rimuginare il soggetto sull'accaduto e a farlo stare "all'erta" in situazioni simili a quella in cui siano avvenuti i precedenti AP.

Spesso chi sviluppa reazioni ansiose intense lo fa in seguito a stimoli fisiologici banali o poco importan-

ti, come una banale tachicardia dovuta a PVM (Prolasso della Valvola Mitrale) o a disfunzioni tiroidee; reazioni vagali dovute a MRGE (Malattia del Reflusso Gastro-Esofageo) o assunzione di sostanze stupefacenti.

L'eziopatogenesi del DP è complessa in quanto, oltre ai fattori genetici predisponenti, è necessario tener conto del fatto che la risposta emotiva è modellata dallo sviluppo e dall'ambiente soggettivo, oltre che da fattori sociali.

Nonostante sia molto complessa, è fondamentale trovare le motivazioni per riuscire ad approntare adeguate strategie che abbiano una razionalità e una motivazione di fondo. Ciò ci permette di fronteggiare il DP con terapie che siano non solo palliative e sintomatiche, ma che puntino a risolvere le disfunzioni di base e mirino a riequilibrare un sistema alterato che non permette di integrare in modo corretto gli stimoli provenienti dall'interno e dall'esterno.

La teoria comportamentale - La teoria comportamentale considera la risposta emotiva al fattore scatenante come risultato di antiche interazioni filogenetiche tra specie e ambiente. Tale predisposizione rappresenta, quindi, la facilità con la quale ad uno stimolo si associa una specifica risposta affettiva e comportamentale.

Se li osserviamo sotto questa ottica, gli attacchi di panico possono essere concepiti come una risposta esagerata e distorta ad uno stimolo *naturale* (e perfettamente comprensibile) di pericolo. Presentare determinate reazioni, in situazioni specifiche, va inteso come lotta per la sopravvivenza a salvaguardia della specie. Quindi l'esperienza emotiva trova il suo elemento chiave nel concetto della sopravvivenza.

Focus su: Disturbo da Attacchi di Panico – Le cause

In altri casi il pericolo è meno comprensibile e si tratta perlopiù di una minaccia "simbolica" alla propria integrità.

Provando a rieducare questa associazione tra lo stimolo e la risposta si può evitare lo sviluppo dell'AP: questo è alla base della *Terapia Comportamentale* (come vedremo nei prossimi numeri della rubrica).

Educare l'emotività - Il bambino che nasce e cresce dipendendo completamente dalle figure genitoriali si trova ben presto a dover affrontare le proprie spinte vitali e quindi la propria autonomia che porta con sé senso di angoscia e vuoto, senso di colpa ed inadeguatezza che man mano si dovrebbero attenuare procedendo nella crescita. Crescendo si dovrebbe strutturare un rapporto di fiducia con sé stessi e con la realtà, ammesso che l'ambiente sia favorevole.

Se le figure genitoriali non favoriscono tali spinte vitali, tendenti all'autonomia ed all'esplorazione, si struttura il senso di inadeguatezza che può essere più o meno grave dipendentemente da quel substrato genetico predisponente che ognuno di noi può avere.

Un bambino impreparato a gestire le proprie emozioni potrebbe divenire in futuro un adulto incapace di riconoscere le proprie emozioni in modo autonomo e che potrebbe rimanere vittima delle proprie sensazioni corporee senza decodificarle e distinguerle dalle spinte emozionali.

Correlati biologici

Le strutture anatomo-funzionali coinvolte nel DAP sono:

- *Amigdala e Ippocampo (Sistema Limbico)*: tale sistema, inteso più come funzionale che come anatomico, integra le informazioni provenienti dall'esterno (afferenze da aree sensoriali primarie e nuclei talamici) con quelle provenienti dall'interno (visceri e sensazioni enterocettive), in un processo di valutazione del loro significato emotivo, soprattutto in relazione alla pericolosità per la sopravvivenza dell'individuo¹.
- *Corteccia orbito-frontale*: riceve informazioni da molti nuclei: aree corticali sensoriali, talamo medio-dorsale, ippocampo, amigdala, giro del cingolo, e ha il compito di pianificare le risposte agli stimoli in arrivo¹.
- *Locus Coeruleus*: proietta primariamente all'amigdala e alla corteccia orbito-frontale. Ricco di neuroni adrenergici, l'attacco di panico sarebbe dovuto ad una scarica neurotrasmettitoriale adrenergica originata in questo nucleo^{2,3}.
- Le ipotesi riguardanti i sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti sono state concepite in seguito all'osservazione sull'efficacia di alcune molecole:
- *Sistema GABAergico*: è il sistema inibitorio del SNC; la sua attivazione provoca generalizzata depressione dell'attività neuronale conseguente l'iper-

polarizzazione della membrana causata dall'apertura dei canali del cloro. Le Benzodiazepine (BDZ) stimolano tale sistema e sono ansiolitiche; Flumazenil, antagonista delle BDZ, è un farmaco panico-geno^{2,3}.

- *Sistema Serotoninergico (5-HT)*: gli studi di Klein⁴ e le successive conferme hanno reso evidente l'efficacia dei farmaci che deprimono il tono serotoninergico per mezzo della desensibilizzazione recettoriale^{2,3}.
- *Sistema Adrenergico*: questo sistema è coinvolto dal punto di vista delle manifestazioni somatiche neurovegetative; sintomi come tremori, palpitazioni e tachipnea sarebbero il risultato di iperattività adrenergica (confermata da aumentata escrezione urinaria dei metaboliti). I β -bloccanti sono validi antagonisti dei sintomi del panico^{2,3}.

Gli studi sull'eziopatogenesi biologica del DAP sono molti e le evidenze non sempre concordano; il coinvolgimento di ampie zone del Sistema Nervoso Centrale spiegherebbe la possibilità di intervenire in maniere diverse sul DAP (riducendo l'attività del Locus Coeruleus tramite β -bloccanti; promuovendo il tono GABAergico per mezzo delle BDZ; depotenziando le vie serotoninergiche – *approfondiremo nei prossimi numeri della rubrica discutendo il trattamento*)².

Il sistema dell'asfisiostato - Un sistema che è stato studiato molto è quello dell'*asfisiostato* (il sistema centrale di allarme per il soffocamento), che si attiva in concomitanza di segnali che indichino l'imminente scarsità di ossigeno (come l'aumento di CO₂ o di lattato plasmatico).

Il coinvolgimento di questo sistema nella genesi dell'AP è suggerito da due evidenze:

- gli ambienti chiusi predispongono allo sviluppo di ipercapnia (aumento di CO₂) e sono luoghi frequentemente panicogenici;
- il DP è la patologia psichiatrica più frequente nei pazienti che soffrono di BPCO: quindi l'alterazione degli scambi respiratori potrebbe essere la base per una ipercapnia di base, predisponente per lo sviluppo di AP.

Per altri autori l'ipercapnia potrebbe essere la causa di AP per la maggiore sensibilità di alcuni recettori. Questi recettori si trovano nel tronco encefalico e misurano la quantità di CO₂ presente nel sangue. È stato dimostrato che nei soggetti vulnerabili agli AP questi recettori si attivano anche in presenza di una pressione di CO₂ più bassa del normale, generando iperventilazione anche quando non c'è rischio di asfissia⁵.

Questo spiegherebbe la maggiore probabilità di sviluppare AP in luoghi chiusi e poco ventilati, in quanto questi presentano una maggiore quantità di CO₂ che nei luoghi aperti.

Nei successivi numeri della rivista affronteremo ulteriori aspetti del Disturbo di Panico, rispetto al quadro clinico e al trattamento.

Bibliografia

1. Bellodi L., Perna G. "Capitolo 2 – Emozioni e neuroscienze" in: "Psichiatria e neuroscienze" a cura di Alessandro Rossi; Casa Editrice Masson, 2006, pp. 39-45.
2. Perugi G., Toni C., Musetti L., Petracca A., Cassano G.B. "Disturbo di panico e agorafobia – Correlati biologici" in "Capitolo 50- Disturbi d'ansia" in "Trattato italiano di Psichiatria" di Pancheri P., Cassano G.B., Pavan L., casa editrice Masson, 2002-seconda edizione, pp. 2049-2051.
3. Harold I. Kaplan, Benjamin J. Sadock, Jack A. Grebb "Disturbi d'ansia – Capitolo 16" In Harold I. Kaplan, Benjamin J. Sadock, Jack A. Grebb "Psichiatria – Man-

uale di scienze del comportamento e psichiatria clinica – Settima edizione" Edizione italiana a cura di Adriana Chiò, 1996 - Centro Scientifico Internazionale, p. 577.

4. Klein, Donald "Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes" Psychopharmacology; Springer Berlin / Heidelberg; 1964; 6, 5: 397-408.
5. Griez E. (Université de l'Etat, Maastricht, Pays-Bas.) Experimental induction of anxiety. The case of carbon dioxide. Encephale. 1987 Nov-Dec; 13(6): 335-9.

Autore responsabile dei rapporti con la rivista:

Dott.ssa Rossella Pannese

Email: rossellapannese@libero.it

Urologia: Ultime dagli "States"

A cura del Dott. Francesco de Paula

Dal 19 al 23 maggio u.s. si è svolto ad Atlanta (Georgia) il congresso annuale della Società Americana di Urologia (A.U.A. Annual Meeting). Come tradizione, si è trattato di uno degli eventi Urologici più importanti dell'anno, occasione peculiare (insieme al Congresso della Società Europea di Urologia) per un aggiornamento in tutti i campi dell'Urologia, con "topics" sulle ultime novità in tema di ricerca e terapia.

Non è possibile fornire il quadro completo degli argomenti trattati (decine di sessioni contemporanee dalle 6 di mattina sino alle 21), per cui segnalerò le informazioni, a mio parere degne di rilievo, tra quelle raccolte nelle sessioni a cui ho partecipato.

Come ormai da qualche anno, molte sessioni sono state dedicate alla chirurgia robotica, ma la novità di quest'anno consiste nel fatto che, esauriti gli entusiasmi iniziali, si è cominciato a guardare ai risultati con occhio più critico. E in particolare, per quanto riguarda il trattamento chirurgico dell'Adenocarcinoma Prostatico, si è raggiunto un consenso, pressoché unanime, sull'equipollenza tra chirurgia a cielo aperto (open), chirurgia laparoscopica e chirurgia robotica, per quanto riguarda i risultati oncologici e funzionali. Rimanendo nel campo delle neoplasie prostatiche, alcune importanti sessioni sono state dedicate ai protocolli di "Active Surveillance" (A.S. - Sorveglianza attiva), riservati alle neoplasie a basso rischio, in cui si procede con la terapia solo nei casi di progressione, con risultati apparentemente sovrapponibili a quelli del trattamento immediato. A tal proposito è importante sapere che sono state identificate alcune entità note come "Neoplasie Clinicamente Non Significative", cioè ad andamento indolente, che solo raramente rappresentano una minaccia per la salute e la vita di chi ne è affetto, e che per tale motivo sarebbero i casi ideali per



l'A.S. Il problema è che ancora non siamo in grado di individuarle con certezza (più di un lavoro è stato presentato sull'argomento), ed a tal proposito si stanno approfondendo gli studi sulla "Terapia Focale". In pratica, si stanno studiando delle terapie a basso impatto biologico sulla qualità di vita, riservate a pazienti con neoplasie monofocali di basso grado, in cui la A.S. appare troppo rischiosa, ma per i quali la Chirurgia o la Radioterapia potrebbero comportare un costo troppo elevato in termini di effetti collaterali (se rapportato al rischio rappre-

sentato dalla malattia). Le Terapie Focali dovrebbero eliminare i piccoli focolai di neoplasia presenti nella Prostata, senza necessità di rimuoverla o irradiarla in toto.

Altro argomento (sempre nel tema dell'Oncologia Prostatica) di cui si è molto discusso, è il valore dei nuovi markers PCA3 e PHI di recente a disposizione dell'Urologo. Nel caso del primo, si tratta del dosaggio nel secreto prostatico di un RNA messaggero specifico dell'Adenocarcinoma, che risulta aumentato nei portatori di malattia. Il PHI (Prostate Health Index) consiste invece nel dosaggio ematico di alcune componenti del PSA (tra cui l'ultima identificata è il -2proPSA) che combinate tra loro potrebbero quantificare il rischio che il paziente sia portatore di una neoplasia prostatica. Si tratta di due importanti strumenti da aggiungere al bagaglio dell'Uro-Oncologo, ma è necessario sottolineare che come per tutti i markers servono a quantificare il fattore di rischio, ma non possono da soli confermare o escludere la presenza di una neoplasia. Altro argomento molto discusso è stata la Male Sexual Health (Salute sessuale del maschio), argomento divenuto di interesse generale dopo gli studi di Morgentaler, che hanno portato all'identificazione di una

Focus su: Disturbo da Attacchi di Panico – Le cause

sindrome assimilabile al concetto di “Andropausa”: la ADAM (**A**ndrogen **D**eficiency in **A**ging **M**ale). Si tratta di una sindrome da carenza di ormoni maschili, che si manifesta più frequentemente avanti con l'età, ma che può colpire anche soggetti più giovani. Questa carenza ormonale ha un impatto negativo sulla vita sessuale, ma interferisce anche con il benessere fisico e psichico, e si associa spesso alla *Sindrome Metabolica* (alterazioni nel metabolismo di lipidi e glucidi). L'interesse degli studi presentati si è rivolto a come identificare precocemente i soggetti interessati dalla sindrome, e ai vari prodotti a base di testosterone da utilizzare come sostituti. Si è ovviamente discusso anche dei farmaci per il trattamento del Deficit Erettile, ed è stata presentata una nuova molecola a effetto rapido, l'Avanafil.

Chi si occupa della *Male Sexual Health* non può ignorare che il problema è ancora più frequente nei pazienti affetti da Adenocarcinoma Prostatico. Dopo che Morgentaler con la sua teoria sulla “saturazione recettoriale” ha sconfessato una delle certezze urologiche più datate (quella che considerava la somministrazione di ormoni androgeni nel maschio adulto come fattore di rischio per lo sviluppo delle neoplasie prostatiche), uno degli argomenti più discussi è la possibilità di trattare anche i pazienti affetti da neoplasia prostatica. Vari studi sono in corso sull'argomento, e si sta cominciando ad accumulare esperienza nel trattamento di pazienti considerati guariti dalla neoplasia.

Molte sessioni sono state dedicate al trattamento con vari tipi di Laser dell'Ipertrofia Prostatica, e sono stati

presentati vari studi con risultati incoraggianti.

Ciononostante, la TurP (in particolare la bipolare) resta ancora il “Gold Standard” con cui tutte le varie procedure devono ancora confrontarsi.

In conclusione, l'A.U.A. *Annual Meeting* è a mio parere un'occasione di aggiornamento scientifico da non mancare e, spero che, con questo mio breve resoconto sia riuscito a farne apprezzare la sua importanza.

Chi è il dr. Francesco de Paula - Laureato all'età di 23 anni in Medicina e Chirurgia presso l'Università La Sapienza in Roma, si specializza prima in Urologia e poi in Oncologia e lavora per quasi 17 anni al CTO di Roma (in seguito lavorerà anche presso il Fatebenefratelli e l'Ospedale S.Giovanni, sempre in Roma). Completa la sua formazione presso alcune tra le più prestigiose Cliniche Urologiche Europee: l'Istituto di Ricerca e Cura San Raffaele di Milano, il London Hospital Medical College (Gran Bretagna), l'Università di Mainz (Germania), l'Inselspital della Università di Berna (Svizzera), l'Ospedale Charite' della Università di Berlino (Germania). Socio ordinario di numerose società scientifiche (tra le quali le Società, Italiana, Europea ed Americana, di Urologia). Fellow dell'European Board of Urology, prima forma di riconoscimento a livello europeo della specializzazione in Urologia. È autore di 242 contributi scientifici, tra articoli, comunicazioni e capitoli (20) in testi scientifici. Nel giugno 2008 inizia a collaborare con l'USI, e attualmente svolge la sua attività di consulente presso i centri di Novamedica, Pietralata, Santa Bonora, Rocomar e Biomedical.

Esperti Gb, telefonini non causano cancro ma attendere dati lungo termine

Allo stato attuale, non esiste nessuna prova che i cellulari provochino il cancro. Ma non avendo a disposizione dati a lungo termine, gli scienziati ancora non possono escludere del tutto questa possibilità. È la conclusione alla quale è giunto un gruppo di studiosi incaricati dalla Health Protection Agency (Hpa) britannica di svolgere la più grande analisi mai pubblicata prima su questo argomento. Così l'Advisory Group on Non-ionising Radiation ha ammesso di non aver rilevato prove schiacciante nei confronti di telefonini, ripetitori e wi-fi, ma ha anche precisato di non poter essere sicuro degli effetti a lungo termine, poiché attualmente “ci sono poche informazioni oltre i 15 anni dalla prima esposizione” alle radiazioni emesse da questi strumenti. Dopo aver esaminato i risultati di centinaia di studi sugli effetti dei cellulari sul corpo umano, il team di esperti ha pubblicato un report di oltre 300 pagine nel quale si sottolinea che la maggior parte dei lavori non ha rilevato alcuna associazione fra uso del telefonino e aumento del rischio di cancro. Tuttavia, ammoniscono gli autori, i tumori cerebrali possono richiedere decenni per svilupparsi. Il presidente del gruppo Anthony Swerdlow, quindi, precisa: “Penso che ci sia la necessità di tenere sotto controllo le tendenze nazionali relative al legame fra cellulari e tumori, in particolare cerebrali. Finora i tassi di carcinoma al cervello non risultano in aumento nei gruppi di età che hanno avuto un'esposizione ai telefonini per 10, 15 anni. Ma se questa malattia richiedesse 15, 20 anni o più per presentarsi, abbiamo bisogno di vigilare su questi tassi”. “Salvi” anche la wi-fi, ormai molto diffusa nelle scuole, nelle case e nei luoghi pubblici, e i trasmettitori per i telefoni cellulari. La Hpa continua però a raccomandare di adottare quello che si definisce un'approccio precauzionale all'uso dei telefonini cellulari, in particolare evitando un utilizzo eccessivo da parte dei bambini e preferendo i messaggi alle chiamate, per mantenere una distanza di sicurezza fra l'apparecchio e il capo, o il kit vivavoce. *Adnkronos Salute*

Progettare il benessere

L'assistenza alle persone in difficoltà è un compito delicato, che richiede pazienza, rispetto dell'altro e competenza. La nostra cooperativa ha cominciato la propria esperienza per vocazione verso l'aiuto del prossimo e gradualmente ha acquisito le competenze necessarie verso un compito estremamente delicato ma anche gratificante. L'esperienza trentennale nel settore ci ha aiutato a migliorare gradualmente i servizi offerti per renderli più vicini alle reali esigenze degli assistiti. Per questo motivo l'assistenza che offriamo nel tempo è andata diversificandosi. Infatti accanto ad interventi di tipo prettamente assistenziale (aiuto nell'igiene personale, preparazione pasti, supporto per la deambulazione e pulizia dell'appartamento) offriamo interventi psicologici, che tendono a supportare l'assistito rispetto all'emergere di specifici bisogni legati spesso ad una condizione di solitudine e di povertà affettiva. D'altronde la presa in carico dell'assistito diviene completa con la possibilità di un

reinserimento nel tessuto sociale dal quale troppo spesso l'assistito si estrania a seguito delle difficoltà che si trova ad affrontare. Infatti l'isolamento sociale, come di-

versi studi clinici hanno riscontrato, diventa a sua volta un fattore influente nel peggioramento delle condizioni di salute fisica e psicologica.

HAI BISOGNO D' ASSISTENZA?

Rivolgiti a

“PROGETTO SALUTE”

Da oltre 30 anni la cooperativa sociale “Progetto Salute” opera con successo nel settore dell'assistenza domiciliare rivolta a persone anziane e in difficoltà

Per un preventivo e maggiori informazioni
Tel: 06.88643473-75-76

Cell: 338.8753306

Operatori specializzati sempre a vostra disposizione



Ecco perché siamo attenti alle loro esigenze di socializzazione ed integrazione sociale.

La nostra esperienza si è basata principalmente nell'aiuto verso le

persone anziane e verso i disabili.

Per quanto riguarda le persone anziane, la nostra azione si caratterizza per la valorizzazione delle ri-

sorse di questa età, in termini di esperienza e di saggezza apprese, che possono essere condivise in una rete sociale dalla quale troppo spesso le persone anziane si sentono escluse.

Le persone disabili necessitano della capacità da parte dell'operatore di riuscirne a riconoscere i limiti motori e di deambulazione e di offrire loro l'apporto adeguato per le differenti situazioni, nel rispetto delle loro differenti capacità di autonomia.

Infine la conoscenza delle differenti realtà assistenziali e socio-sanitarie operanti nel territorio di Roma, ci permette di rendere disponibile ai nostri assistiti la rete dei differenti servizi con l'intento di poterne usufruire, ogniqualvolta fosse necessario, congruentemente ai diversi bisogni degli assistiti.

Federico Capo

SERVIZI OFFERTI

“PROGETTO SALUTE” offre servizi domiciliari accuratamente pensati per il benessere della persona e della famiglia

➤ **Assistenza domiciliare**

- Bagno e igiene personale
- Sorveglianza, cura della persona
- Preparazione pasti
- Controllo e assunzione dei pasti
- Compagnia e socializzazione
- Mobilizzazione, ausili e protesi
- Disbrigo pratiche burocratiche
- Parrucchiere, pedicure e manicure
- Assistenza notturna

➤ **Assistenza ospedaliera**

- Cure igieniche
- Nutrizione
- Supporto per la deambulazione
- Assistenza notturna

➤ **Accompagnamento per**

- Visite mediche
- Terapie
- Spesa assistita o a domicilio
- Passeggiate

www.scvprogettosalute.com



Nuove frontiere nel trattamento dell'ipertensione arteriosa resistente: la denervazione renale trans-catetere

Gaetano Pero, Elisabetta Popolizio, Emilio Centaro, Carlo Gaudio

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche e Geriatriche
Policlinico Umberto I. Università "Sapienza" Roma.

L'ipertensione rappresenta al giorno d'oggi il più importante problema sanitario a livello mondiale¹. Si stima che la prevalenza di questa condizione sia del 30-40% nei paesi occidentali e che sia responsabile di circa 7,5 milioni di decessi annui, costituendo la principale causa di morte per le complicanze cardiovascolari di cui è responsabile². Nonostante gli incessanti progressi terapeutici e l'efficacia dei diversi preparati farmacologici a disposizione del medico, si è calcolato in vari studi trasversali che circa il 10-15% dei soggetti ipertesi non riesca ad ottenere valori target di pressione arteriosa nonostante la terapia. In particolare, si può parlare di ipertensione resistente quando i valori pressori, nonostante l'assunzione di tre farmaci anti-ipertensivi tra cui un diuretico, non scendono al di sotto di 140/90 mmHg di pressione sistolica e diastolica, rispettivamente³.

Modelli animali e studi sull'uomo hanno attribuito un ruolo preminente all'iperattività del plesso simpatico renale nella patogenesi dell'ipertensione essenziale, costituendo il principale fattore etiopatogenetico nella genesi delle alterazioni omeostatiche e vascolari che sottendono a questa patologia. Questo ruolo fondamentale fu compreso già 40 anni fa nei pazienti con ipertensione maligna, per i quali veniva praticato un trattamento di simpaticectomia chirurgica che consisteva nella resezione dei plessi simpatici toraco-addominali cui conseguivano notevoli tempi di ricovero (2-4 settimane) e gravi complicanze (ipotensione ortostatica, palpitazioni, disturbi intestinali, disfunzione erettile ed eiaculatoria). Per questo motivo e per l'ingresso in commercio di nuovi e più potenti farmaci anti-ipertensivi, questa tecnica fu abbandonata, nonostante la sua efficacia nel ridurre i valori pressori. Oggi, grazie alla possibilità di effettuare la denervazione renale con metodica trans-catetere, in modo localizzato e minimamente invasivo, con tempi di recupero relativamente brevi e assenza di effetti collaterali sistemici, questa tecnica è finalmente accettabile ed utilizzabile nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa resistente.

Il sistema simpatico renale nella patogenesi dell'ipertensione - Le fibre simpatiche innervano tutti gli organi del sistema cardiovascolare: il cuore, i vasi periferici ed, in particolar modo per quanto si tratta in questo articolo, i reni. La sofisticata rete di fibre efferenti ed afferenti sensitive renali e le loro vie di segnalazione costituiscono la base della modulazione da parte delle strutture centrali sugli effettori renali deputati al controllo dei livelli di pressione arteriosa⁴.

L'innervazione renale efferente nella patogenesi dell'ipertensione - I reni dei mammiferi sono ampiamente innervati da fibre postgangliari che si dirigono alle arteriole afferenti ed efferenti del nefrone, all'apparato jux-

taglomerulare, al tubulo contorto prossimale, all'ansa di Henle ed al tubulo contorto distale. Secondariamente ad una loro attivazione si ottiene un incremento delle resistenze vascolari renali ed un aumento della secrezione di renina, oltre che un aumento del riassorbimento di sodio e cloro a livello del tubulo prossimale e della porzione ascendente dell'ansa di Henle. Quindi, un'iperattività patologica del sistema simpatico efferente sul rene risulta in una positivizzazione del bilancio idrico e dell'attività reninica plasmatica con conseguente innalzamento dei valori pressori.

L'innervazione renale afferente sensitiva nella patogenesi dell'ipertensione - Numerose evidenze in letteratura confermano che il rene rappresenta un organo sensitivo in quanto è stata dimostrata la presenza di meccanocettori e chemocettori capaci di regolare l'attività funzionale. I meccanocettori sono localizzati sia nella corteccia che nella pelvi renale; mentre i chemocettori si possono ritrovare principalmente negli strati sottomucosali della pelvi. Il ruolo dell'innervazione afferente renale è stato studiato in diversi mo-

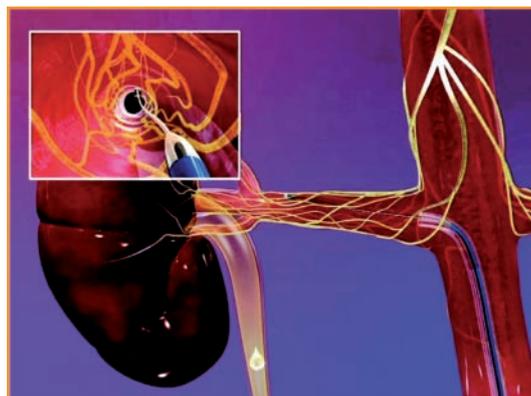


Fig. 1 - Il catetere ablatore in sede renale destra.

Nuove frontiere nel trattamento dell'ipertensione arteriosa resistente

delli animali nei quali le alterazioni patologiche anatomo-funzionali dell'organo hanno causato un aumento sistemico del tono simpatico con conseguente aumento delle resistenze vascolari periferiche, del cronotropismo e dell'inotropismo cardiaco, del riassorbimento di acqua e sali da parte dei reni stessi con conseguente incremento dei valori pressori.

La procedura - Negli studi fino ad oggi effettuati, è stata posta indicazione all'effettuazione della denervazione renale trans-catetere nei pazienti con valori pressori maggiori di 160/90 mmHg nonostante la terapia con tre farmaci anti-ipertensivi tra cui un diuretico, arterie renali uniche con diametro ≥ 4 mm e lunghezza ≥ 2 cm al controllo angiografico pre-procedurale, GFR ≥ 45 ml/min. I criteri di esclusione sono rappresentati da: gravidanza in atto o sospetta, qualsiasi causa di ipertensione secondaria, diabete mellito tipo I,



Fig. 2 - Immagine angiografica che mostra il catetere ablato in sede renale destra.

valvulopatie emodinamicamente significative, progresso impianto di pacemaker o defibrillatore intracavitario ed assunzione di farmaci antiadrenergici o anticoagulanti. Tramite la classica tecnica di Seldinger, attraverso un accesso arterioso femorale, si porta una guida angiografica all'interno dell'arteria renale e su questa viene fatto scorrere il catetere ablato in modo da raggiungere con la punta dello stesso la divisione dell'arteria da trattare nelle segmentali. Vengono quindi effettuate 4-6 ablazioni trans-parietali con radiofrequenza della durata massima di 2 minuti e potenza massima di 8 w, separate tra loro sia sul piano longitudinale che circolare e regolate in durata e potenza dal generatore secondo un apposito algoritmo ed in base all'impedenza della parete arteriosa. Con una totale e duratura distruzione del plesso simpatico renale, si ottiene un miglioramento del flusso renale e della GFR, la diminuzione della ritenzione di liquidi e soluti ed una riduzione dell'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone con conseguente diminuzione della pressione arteriosa. Inoltre il diminuito tono simpatico sistemico, secondario alla distruzione del plesso renale afferente, ha risvolti positivi sull'intolleranza glucidica, sull'ipertrofia e sul lavoro cardiaco conseguenti all'incremento dei valori pressori nonché sulla severità della sindrome da apnee notturne.

Review della letteratura - Sono stati pubblicati diversi lavori in letteratura che hanno studiato l'efficacia, la sicurezza e gli effetti della procedura sui valori di pressione arteriosa, sul controllo dell'intolleranza glucidica, della sindrome da apnee notturne e delle modificazioni ventricolari sinistre secondarie all'aumentato lavoro cardiaco tipiche del soggetto iperteso. La riduzione arteriosa ad un anno è stata di circa -30/-10 mmHg^{5,6,7}. Il miglioramento del profilo glucidico ottenuto ha mostrato significatività statistica così come la riduzione delle desaturazioni notturne in termini di numero e di gravità⁸. A sei mesi dall'intervento è stata documentata una riduzione degli spessori ventricolari sinistri all'ecocardiogramma ed un miglioramento

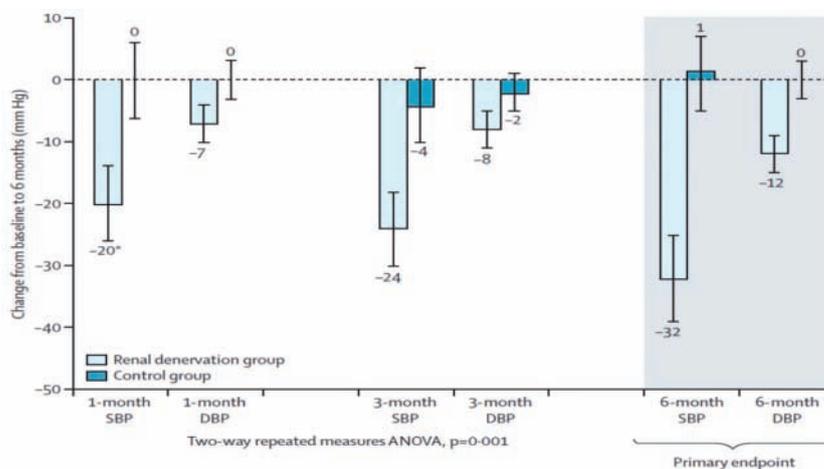


Fig. 3 - Confronto della riduzione dei valori di pressione arteriosa a 1 e 6 mesi nel gruppo dei pazienti trattati con denervazione renale trans-catetere e il gruppo di controllo. Symplicity HTN-2 Investigators, Lancet. 2010 Dec 4; 376(9756): 1903-9.

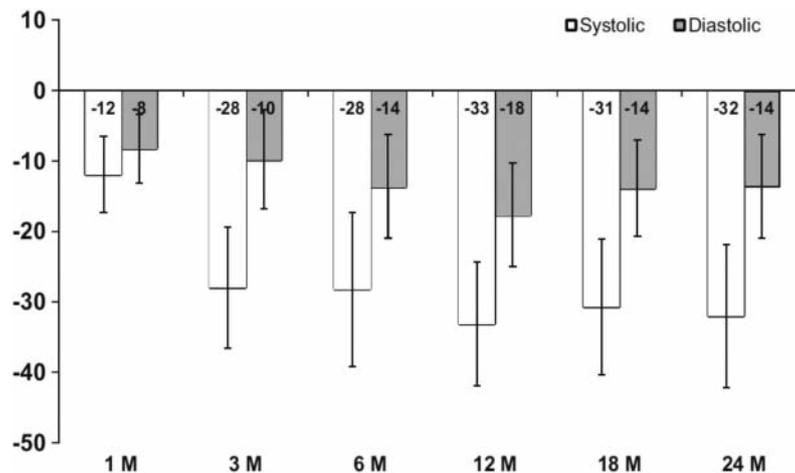


Fig. 4 - Fig.4 Riduzione dei valori di pressione arteriosa a 1, 3, 6, 12, 18 e 24 mesi dalla procedura di denervazione renale trans-catetere. 8. Symplicity HTN-1 Investigators. Hypertension. 2011 May; 57(5): 911-7.

degli indici di funzionalità diastolica¹⁰. Non si sono verificate complicanze maggiori e le principali problematiche sono state rappresentate dalla comparsa di pseudoaneurismi dell'arteria femorale, sede dell'accesso arterioso del catetere ablatore.

Conclusioni - La denervazione renale trans-catetere rappresenta una metodica sicura, efficace ed accettabile nei pazienti con ipertensione resistente. Grazie all'utilizzo di questa nuova procedura si potranno ottenere valori pressori ottimali in una maggiore percentuale di pazienti ipertesi, con notevoli implicazioni socio-economiche e sanitarie. La capacità di migliorare inoltre il controllo glico-metabolico del paziente, la severità della sindrome da apnee notturne, dell'ipertrofia ventricolare sinistra e delle alterazioni emodinamiche diastoliche, miglioreranno la prognosi a lungo termine dei malati con ipertensione refrattaria. In futuro sarà necessario rivedere le indicazioni all'effettuazione della metodica con lo scopo di includere pazienti in fasi non così avanzate della patologia ipertensiva in modo da comprendere in modo più esatto i possibili effetti della denervazione renale sulla storia naturale dell'ipertensione.

Bibliografia

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. Lancet. 2005 Jan 15-21; 365(9455): 217-23.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. Lancet 2002. Dec 14; 360(9349): 1903-13.
3. Egan BM et al. *Treatment of resistant hypertension in a community-based practice network*. J Clin Hypertens 2009. Apr 11s1; OR-12:A6.
4. Katholi RE, Rocha-Singh KJ. *The role of renal sympathetic nerves in hypertension: has percutaneous renal denervation refocused attention on their clinical significance?* Prog Cardiovasc Dis. 2009 Nov-Dec; 52(3): 243-8.

5. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. *Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study*. Lancet. 2009 Apr 11; 373(9671): 1275-81.
6. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. *Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial*. Lancet. 2010 Dec 4; 376(9756): 1903-9.
7. Symplicity HTN-1 Investigators. *Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months*. Hypertension. 2011 May; 57(5): 911-7.
8. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Creemers B, Brandt MC, Hoppe UC, Vonend O, Rump LC, Sobotka PA, Krum H, Esler M, Böhm M. *Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study*. Circulation. 2011 May 10; 123(18): 1940-6.
9. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kądziela J, Śliwiński P, Bieleń P, Michałowska I, Kabat M, Warchol E, Januszewicz M, Narkiewicz K, Somers VK, Sobotka PA, Januszewicz A. *Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea*. Hypertension. 2011 Oct; 58(4): 559-65.
10. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, Hoppe UC. *Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension*. J Am Coll Cardiol. 2012 Mar 6; 59(10): 901-9.

Autore referente: Dott. Gaetano Pero
email: Gaetano.pero@gmail.com

La speranza è un sogno fatto da svegli.

Aristotele

TUTELIAMO NOI STESSI, RISPETTIAMO L'AMBIENTE: "Aria pulita per una vita più sana"

Studi recenti hanno dimostrato che l'aria presente nelle nostre abitazioni e luoghi di lavoro, è inquinata fino a 100 volte in più rispetto all'aria esterna. Dalla casa, ai locali di servizio pubblico come ristoranti, pizzerie, centri benessere, fino ad ambienti con grandi aree come ospedali, scuole ed industrie, la sanificazione dell'aria ci garantisce una vita migliore e decisamente più sana, poiché aiuta a prevenire e combattere tutti quei problemi causati dai fattori inquinanti e contaminanti presenti nell'aria.

Grazie alla pluriennale esperienza acquisita dalle società consociate ed alla sapiente unione commerciale con partners di levatura internazionale e leader nel settore della purificazione dell'aria, **Controlsecurity Ambiente s.r.l.** nasce con l'esclusiva finalità di risolvere i problemi di sanificazione e depurazione dell'aria in ambienti confinanti.

Sebbene l'inquinamento ambientale (esterno) sia uno dei più grandi problemi dei nostri tempi, grazie alle nuove tecnologie ed all'impegno di ogni singolo individuo, si è sempre più portati ad ottimizzare le risorse ed a prendere le dovute precauzioni. Vengono effettuati maggiori controlli sui fattori inquinanti come per esempio i gas di scarico delle automobili, sul risparmio energetico, sulla raccolta differenziata ed altre attività di prevenzione, che permettono, per quanto sia possibile, di limitare i danni nell'impatto globale.

Si tende, tuttavia, a sottovalutare l'importanza dell'aria che respiriamo all'interno degli ambienti a noi più familiari dove, invece, trascorriamo la maggior parte del tempo e che può essere, perciò, veramente determinante per la nostra salute.

Controlsecurity Ambiente è impegnata attivamente nella sensibilizzazione e risoluzione di ognuna di que-



Fig. 2 - Visualizzazione componenti e filtri serie GC.

ste problematiche che riguardano da vicino ognuno di noi. Il controllo, infatti, può essere capillare e rivolto alla verifica di: ambienti domestici, uffici, luoghi di ritrovo come negozi, locali commerciali e sale di attesa, fino ad arrivare agli ospedali, studi medici, alle camere sterili ed agli ambienti sotto questo punto di vista molto critici.

Una corretta sanificazione e purificazione dell'aria, permette di salvaguardare la nostra salute, garantendo un maggior benessere ed un miglioramento della qualità della vita stessa.

I particolari sistemi e le apparecchiature di filtrazione adottati da Controlsecurity Ambiente sono integralmente certificati secondo le Normative Europee EN 1822 in materia di purificazione dell'aria e rispettano pienamente le direttive del D.L. n. 626/94 e D.L. n. 81/2008 (che regola e analizza con rigore i fattori di rischio e sicurezza sul lavoro).

Ogni depuratore d'aria è certificato IAACM (International Association of Air Cleaner Manufacturers), garantendo al 100% la totale assenza di emissioni di ozono.

Vengono utilizzati solamente **filtri HEPA** (sistema di filtrazione ad elevata efficienza) che hanno "un'efficacia minima dimostrata e documentata di rimozione del 99.97% di particelle di diametro \geq a 3 μ m (micron)". Non a caso per il controllo delle infezioni, il CDC (Centro di controllo e prevenzione delle malattie) raccomanda di utilizzare esclusivamente filtri HEPA certificati.



Fig. 1 - Depuratori d'aria serie GC e GCX.

Aria pulita per una vita più sana

Queste particolari caratteristiche fanno sì che tutti i prodotti e sistemi per la depurazione d'aria che fornisce la Controlsecurity Ambiente, possano essere estremamente efficaci per prevenire le infezioni e combattere:

- Batteri e Virus
- Allergeni (pollini, forfora, polvere, acari, spore fungine)
- Polveri sottili e Composti organici volatili (V.O.C.)
- Polveri grosse
- Fumo di tabacco, Sostanze chimiche e Odori
- Formaldeide e altri Agenti Cancerogeni

Prodotti e applicazioni

Tutti i sistemi di filtrazione e depurazione d'aria si adattano a molteplici applicazioni sia in ambito medico, pubblico, industriale commerciale e domestico, per far fronte ad ogni problematica ed esigenza del caso.

Ad esempio le persone sensibilizzate agli allergeni trasportati dall'aria come polveri sottili, pollini, spore di muffe, forfora di cani e gatti, potranno ridurre l'esposizione ovunque, in particolar modo casa e luoghi di lavoro, usando apparecchiature che permettono una depurazione dell'aria molto efficiente e sicura.

Depuratori d'aria compatti e carrellabili: serie GC e GCX

I depuratori per ambiente della serie GC e GCX (carrellabili e con un design moderno), offrono un alto livello di depurazione dell'aria plug-and-play alle persone affette anche da allergie e asma.



Fig. 3 - Sistema di filtrazione delle micro-particelle per condotti Perfect 16.



Fig. 4 - Depuratore d'aria serie CleanZone 5000.

Sono in grado di trattenere particelle microscopiche di allergeni e sostanze inquinanti più piccole dei virus (inferiori a 0.003 micron). La linea della Serie CG e CGX comprende inoltre un controllo avanzato delle sostanze chimiche, gassose, fumo di tabacco e in generale odori sgradevoli. Garantiscono un bassissimo consumo energetico pari ad una lampadina da 60 Watt, immediatamente utilizzabili in qualunque ambiente 24h su 24h ed hanno un bassissimo livello di rumorosità.

Sistema di filtrazione canalizzato: Perfect 16

Il sistema di filtrazione canalizzato Perfect 16 consente di rimuovere le micro particelle, in pratica senza riduzione del flusso d'aria. Questa avanzata tecnologia, che impiega filtri a microfibra, permette un alto livello di depurazione per grandi ambienti. Il depuratore, installato da personale specializzato, funziona congiuntamente al sistema di riscaldamento o condizionamento della casa o della struttura.

Perfect 16 è il primo depuratore al mondo classificato MERV 16, durata ultra lunga del filtro, semplicità d'installazione in quanto non sono necessari collegamenti elettrici e può essere appeso facilmente con Kit adattabili anche a soffitto. Produzione Svizzera con garanzia 10 anni.

Depuratore d'aria mobile ad alte prestazioni: serie CleanZone 5000

In ambito medico-sanitario uno tra i prodotti più richiesti è la serie CleanZone 5000. Questo sistema di depurazione dell'aria ad altissima efficienza, sfrutta una innovativa tecnologia di filtrazione, la quale consente di ottenere una qualità dell'aria mai raggiunta fino ad ora con una minima rumorosità.



Fig. 5 - Depuratore d'aria serie Cleanroom.

La struttura modulare garantisce l'adattamento perfetto della serie CleanZone 5000 a molteplici applicazioni oltre che in ambito medico, anche pubblico, industriale e commerciale. Ha la capacità di filtrare oltre 2000 sostanze, migliora l'aria respirabile degli ambienti confinati fino al 99%, con una capacità di portata del flusso d'aria fino a 2400 m³/h. Permette quindi, fino a 12 ricambi d'aria/ora, molto silenzioso, adatto per ambienti purificati controllati a norma FDA, progettato per il controllo delle infezioni aero-trasportate a norma con le direttive OSHA e CDC, testato secondo i criteri delle normative di sicurezza vigenti per ambienti ospedalieri.

È particolarmente indicato per la filtrazione di:

- polveri sottili e sospese di qualsiasi genere
- agenti infettivi come virus, batteri e spore (es. TBC, SARS, MRSA, Aspergillus, Influenza A e B, ecc.)
- fumo di tabacco
- nebbie oleose

- composti organici volatili, come benzene, toluolo, xilolo
- formaldeide e altri agenti cancerogeni

Controllo professionale di Microrganismi e Particolato: serie Cleanroom

Per ambienti particolarmente critici è consigliata la serie Cleanroom, considerata la soluzione autonoma più efficace per il controllo delle particelle trasportate dall'aria e dei microrganismi infettivi.

Questi depuratori sono stati studiati specificatamente per eliminare particelle trasportate dall'aria solide e liquide, goccioline e aerosol, in ospedali, laboratori e ambienti controllati.

Grazie all'alta efficacia di filtrazione garantita e certificata al 99,97% per particelle di dimensione $\geq 0,3$ micron, la loro garanzia d'efficienza anche per i più minuscoli virus e batteri, i modelli Cleanroom vengono prevalentemente usati in istituti di cura e in molteplici applicazioni critiche, per il controllo del particolato e delle infezioni aerotrasportate.

Ogni depuratore Cleanroom H13 dispone di un Prefiltro e un filtro HyperHEPA antimicrobico che uccide i microrganismi attraverso il contatto, oltre a caratteristiche anti-manomissione che impediscono l'accesso non autorizzato ai filtri o la disconnessione accidentale del depuratore.

Ogni sistema è in grado di depurare l'aria attraverso ricircolo oppure può essere collegato a speciali adattatori per condutture (InFlow W125 e OutFlow W125) per creare ambienti con pressione positiva o negativa.

Le differenti pressioni sono particolarmente utili quando è necessario contenere microrganismi e particelle pericolose o quando è necessario l'isolamento preventivo di pazienti immunodepressi.

La Controlsecurity Ambiente, a garanzia della grande professionalità e riguardo verso le problematiche legate alla sanificazione dell'aria, assicura assistenza a 360 gradi ed effettua sopralluoghi gratuiti e senza nessun impegno.

Attraverso appositi strumenti è in grado di misurare l'inquinamento in ambienti, dimostrando in questo modo l'efficacia e il risultato effettivo degli apparecchi oltre a fornire progettazione, posa in opera e successivi monitoraggio con un servizio di manutenzione periodica.

Sito internet:
www.controlsecurityambiente.com

Numero Verde 800.029.148
Tel. (+39) 06 62275031
Cell. (+39) 328 9226795

Fabio Nutta
Direttore Commerciale Controlsecurity Ambiente s.r.l.



La libertà dell'individuo contro il diritto consuetudinario, la legge di natura contro il patto sociale: Non c'è dolcezza di Anilda Ibrahim, italiana di origine albanese, un grande romanzo sulla maternità nella magia di un tempo sospeso fra tradizione e modernità.

L'amor di madre libertà va cercando, ch'è sì cara

di Michele Trecca



La Besa, letteralmente "parola data", impegno che deve essere mantenuto anche a costo della vita, è uno dei principi fondamentali del Kanun, e cioè del Canone o codice consuetudinario albanese che per secoli ha regolato la vita di quel popolo, soprattutto delle comunità delle zone montuose dell'interno. *Non c'è dolcezza*, pagine 75-78, picco drammatico del nuovo romanzo di Anilda Ibrahim, italiana di origine albanese: la gioia della quarta maternità di Lila, la protagonista, è annichilita e stravolta da una promessa generosa ma incauta. Basterebbe poco per porre rimedio, un po' di ragionevolezza, ma sarebbe uno strappo ad una regola antica. Più che l'amore di madre, poté l'onore. Lila si piega alla tradizione. Sopporterà il dolore di una dannazione biblica per tanta insensata lealtà? «Che si apra la terra per inghiottirmi, come ho potuto? Lila, sulla corriera, strozza in gola la sua maledizione».

Con questa materia sentimentale forte, la maternità nel tritacarne dell'eterno conflitto fra individuo e società, Anilda Ibrahim ha scritto un romanzo di straordinaria modernità. I suoi personaggi sono creature nella tempesta, squassate da una Storia che dal medioevo al comunismo replica e rafforza sempre lo stesso imperativo categorico della sottomissione dell'individuo ad un'unità superiore.

Non c'è dolcezza, terzo romanzo di Anilda Ibrahim, come già il suo fortunatissimo *Rosso come una sposa*, vincitore a Foggia del premio Libri A Trazione Anteriore 2009, è anch'esso ambientato nell'Albania degli anni di fine secolo del crollo della dittatura di "zio E." e dell'inizio dei viaggi della speranza verso l'Occidente dell'opulenza capitalista. È la storia sentimentale di due amiche, Lila ed Eleni, innamorate da ragazze dello stesso uomo, poi divise dalla sorte e quindi di nuovo ricongiunte prima da un imprevedibile vincolo

familiare e, infine, da un affettuoso e lodevole ma scellerato patto. Il romanzo ha il suo centro di gravità nell'aspro villaggio natale di Urta, dove resta Eleni, ma spazia fino alla capitale, dove approderà Lila, seguendo il suo percorso professionale di maestra.

Ancora una volta, in *Non c'è dolcezza*, Anilda Ibrahim incastona profili individuali ben marcati in una narrazione epica e corale e riesce a tenere insieme una certa aura di magica indeterminazione con sontuosità antropologica e profondità storica. Un affluente del romanzo è, per esempio, la vicenda sentimentale di Aneta e Zeno, uniti dall'amore ma divisi dalle diverse scelte politiche delle rispettive famiglie negli anni burrascosi del secondo

conflitto mondiale. Di nuovo, in primo piano la difficile battaglia per l'affermazione della propria libertà: in essa si forgiavano i caratteri e si decidono i destini degli esseri umani.

Ciò che colpisce di *Non c'è dolcezza* è la dolente e affettuosa serenità dello sguardo, la *pietas*, con cui Anilda Ibrahim racconta questa lotta senza fine: prima il Kanun, poi il Partito, quindi il nuovo idolo, la Ricchezza, che spinge a rinserrarsi ognuno nel proprio sogno. «All'imbrunire si sente lo scatto collettivo della chiusura dei portoni. Di collettivo a Urta è rimasto solo questo. Il cambiamento ha cancellato il nome del nemico della classe assieme all'usanza di dormire con le porte aperte. Nessuno è più né nemico né amico. Ora sono come tanta altra gente sparsa in tanti altri posti al mondo».

Con questo nuovo romanzo Anilda Ibrahim conferma d'essere ai vertici della nostra narrativa perché riesce a dare valore universale ad ogni "straccio del tempo" che accoglie nelle sue pagine.



Anilda Ibrahim *Non c'è dolcezza*
Einaudi, pagg. 230, € 17,50