

SCIENZA E PROFESSIONE

Anno 2 numero 13

Novembre 2005

Indice

Fattori di rischio di neuropatia nel diabete di tipo 1	Pag. 2
Onde d' urto ecoguidate per la periartrite	Pag. 2
Negativa la TAC torace con MdC: esclusa l' embolia polmonare	Pag. 2
Gli antibiotici per le cardiopatie? Inutili	Pag. 3
Diclofenac e rofecoxib: i FANS piu' epatotossici	Pag. 3
Vaccino antimorbillo ed allergia alle uova: un falso problema	Pag. 4
Per la sindrome metabolica lo stile di vita e' la cura migliore	Pag. 4
Estratti vegetali utili per la menopausa, con qualche effetto secondario	Pag. 5
I cardiopatici con by-pass o pace-maker si giovano degli Omega-3	Pag. 5
Eradicare l' H. Pylori non riduce la gastrolesivita' dei FANS	Pag. 6
Asma lieve o persistente: basta la terapia al bisogno?	Pag. 6
K prostatico localizzato: evitabile il trattamento aggressivo	Pag. 7
Il rosso muove e vince, almeno nei rapporti umani	Pag. 7
Le richieste dei pazienti condizionano le prescrizioni sanitarie	Pag. 8
Chernobil e carcinoma troideo	Pag. 8
La comparsa di celiachia e' collegata all' epoca di esposizione al glutine	Pag. 9
Il testosterone salva le arterie nei maschi anziani?	Pag. 9
Colon irritabile, utile anche l' amitriptilina	Pag. 10
Gli studi di cui si puo' fare a meno: gli IGNobels 2005	Pag. 10
Novita' in G.U. di ottobre 2005 (di Marco Venuti)	Pag. 11
Influenza aviaria: il punto della situazione (di Giovanni Peliti)	Pag. 11
Sentenza a Napoli: annullato lodo arbitrale, assolto iperprescrittore	Pag. 11
Cosa faccio se...? (Prescrizioni senza data; ancora sui certificati di morte)	Pag. 12
Ai nipoti spetta il risarcimento per il dolore della morte del nonno	Pag. 12

Mensile di informazione e varie attualita'
Reg. Trib. Roma n. 397/2004
del 7/10/2004
Dir. Resp.: **Daniele Zamperini**
O.M. Roma 19738 - O. d. G. Lazio e
Molise 073422
Versione registrata delle "PILLOLE" DI
MEDICINA TELEMATICA" attive dal
1998

Patrocinate da
O.M. della Provincia di Padova
SIMG-Roma
A. S. M. L. U. C.
Medico&Leggi

Redazione

Luca Puccetti (webmaster)
Marco Venuti (agg. legale)
Renato Rossi (coordinatore)
Giuseppe Ressa (redattore)
Guido Zamperini (redattore)

Per riceverla gratuitamente:
Scrivere a
d.zamperini@fastwebnet.it
Cell. 333/5961678

Archivio precedente:
Oltre 1700 articoli e varie risorse
su <http://www.pillole.org/>
(nuovo sito aggiornato)
O su <http://www.scienzaeprofessione.it>

*Il nostro materiale salvo diverse
indicazioni è liberamente
utilizzabile per uso privato,
riproducibile citando la fonte*

ELEZIONI ORDINISTICHE: INFORMAZIONI E ISTRUZIONI

Si stanno svolgendo, in numerose Province, le elezioni per il rinnovo degli Ordini dei Medici. Riteniamo utile diffondere delle informazioni utili, tenendo presente che sul sito FNOMCeO potranno essere controllate per eventuali difformita' locali.

- La convocazione sara' inviata per posta prioritaria almeno 10 giorni prima della data elettorale.
- Ci si dovra' recare PERSONALMENTE muniti di documento di identita' o di badge dell' Ordine durante l' orario stabilito nella lettera.
- Bisogna inserire tutti i nominativi previsti (Consiglieri, revisori, revisore supplente) Secondo l' interpretazione piu' rigorosa le schede incomplete devono essere annullate. Votare un consigliere in meno quindi puo' annullare l' intera scheda.
- Sono eleggibili tutti i medici iscritti all' Ordine. Si possono inserire quindi anche nominativi non presenti nelle liste "ufficiali". E' bene percio' specificare nome e cognome dei candidati perche' in caso di omonimia, se il medico non e' ben identificabile, l' intera scheda puo' essere annullata. Se ci fossero omonimie complete (nome e cognome uguali) occorre mettere la data di nascita del candidato scelto.
- Le "Liste" di candidati non sono ufficiali ma servono per raggruppare candidati di impostazione omogenea. Chiunque puo' formare una lista elettorale.

I fattori di rischio di neuropatia nel diabete tipo 1

In questo studio sono stati seguiti per oltre 7 anni 1172 soggetti affetti da diabete tipo 1. Al termine del follow-up la neuropatia si sviluppò in 276 di essi. I fattori più importanti associati all'insorgenza di neuropatia erano i livelli di glicemoglobina e la durata della malattia. Tuttavia, dopo aggiustamento per questi fattori, gli autori hanno trovato che il rischio di neuropatia era associato in modo statisticamente significativo con le seguenti condizioni: elevati livelli di colesterolo LDL e trigliceridi, elevato BMI, elevati livelli di fattore di von Willebrand, elevati livelli di escrezione urinaria di albumina, ipertensione e fumo. La presenza di una malattia cardiovascolare al baseline raddoppiava il rischio di neuropatia indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio.

Fonte:

Tesfaye S et al. for the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *N Engl J Med* 2005 Jan 27; 352:341-350

Commento di Renato Rossi

Non ci sono attualmente trattamenti efficaci per la neuropatia diabetica. L'unica misura che finora si è dimostrata utile nel ridurre questa complicanza è il controllo glicemico. Infatti lo studio DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) ha dimostrato che, nel diabete tipo 1, la terapia insulinica aggressiva (rispetto a modalità di trattamento più convenzionali) riduce i livelli glicemici e la progressione della microangiopatia (*N Engl J Med* 1993; 329:977) e che i

benefici si mantengono a lungo (*N Engl J Med* 2000; 342: 381).

Questo studio osservazionale prospettico, effettuato sempre in diabetici di tipo 1, evidenzia come i fattori associati allo sviluppo di neuropatia diabetica siano non solo il controllo glicemico e la durata della malattia ma anche una serie di condizioni potenzialmente trattabili (ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, obesità, ipertensione, fumo, albuminuria).

Il trattamento aggressivo di queste condizioni potrebbe portare ad una riduzione del rischio di sviluppo di neuropatia oltre ad avere ripercussioni favorevoli sul rischio cardiovascolare. E' possibile inoltre che quanto evidenziato per il diabete tipo 1 sia valido anche per il diabete tipo 2.

Onde d'urto ecoguidate per la periartrite

Il pretrattamento della calcificazione con ago ecoguidato incrementa l'efficacia del trattamento con onde d'urto extracorporeo nell'entesopatia calcifica della spalla.

Sono stati reclutati ottanta pazienti affetti da entesopatia calcifica di spalla. Tutti erano stati trattati in modo convenzionale senza apprezzabili risultati e pertanto erano stati selezionati per essere sottoposti ad intervento chirurgico per la rimozione della calcificazione. Quaranta pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento con onde d'urto extracorporee (unica seduta di 2500 impulsi con energia 0.36 mJ/mm²) e gli altri 40 ad un pretrattamento mediante ago e soluzione con anestetico locale ecoguidato e successiva applicazione delle onde d'urto mediante lo stesso protocollo usato per il primo gruppo. Il follow-up medio è stato di 4,1 mesi. La scomparsa dei depositi calcifici mediante controllo radiologico è stata osservata nel 60% delle spalle dei pazienti pretrattati con ago e nel 32.5% delle spalle del

gruppo trattato con sole onde d'urto ($p < 0.05$). La rimozione chirurgica dei depositi calcifici è stata evitata in 32 pazienti del gruppo pretrattato con ago e in 22 del gruppo che aveva ricevuto solo le onde d'urto. Non sono stati osservati effetti collaterali gravi.

Fonte: *Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume*, Vol 87-B, Issue 4, 501-507

Commento di Luca Puccetti

Il trattamento dell'entesopatia calcifica del sovraspinato mediante onde d'urto sta ricevendo conferme. Vari studi ne hanno attestato l'efficacia e la buona tollerabilità. Vari protocolli sono stati sperimentati con energie variabili da 0.18 mJ/mm² a 0.3 mJ/mm² ed un numero di impulsi variabili tra 1000 e 2500 applicati in una o due sedute. I risultati sono apprezzabili dopo 6-12 settimane. La risoluzione della calcificazione avviene spontaneamente nel 6,4-32% dei casi/anno. Il trattamento chirurgico permette di ottenere una rimozione dei depositi calcifici in circa l'80% dei casi,

mentre il trattamento ESWL permette una risoluzione in percentuali variabili, a seconda delle casistiche e delle metodiche usate, tra il 26% e il 71% a 6 mesi. Questo studio dimostra che un pretrattamento meccanico con ago sotto guida ecografica permette di aumentare l'efficacia della terapia ESWL, sia in termini di miglioramento dello score clinico, sia in termini di risoluzione radiografica della calcificazione. Rimane comunque da notare che si trattava di pazienti con entesopatia severa che era stata trattata con metodi convenzionali per almeno 6 mesi prima dell'arruolamento. Pertanto l'effetto sia delle onde d'urto da sole che associate al pretrattamento con ago ecoguidato consente di evitare l'intervento solo in un quarto o terzo dei casi, rispettivamente.

- 1) *J Shoulder Elbow Surg* 1998;7:505-9
- 2) *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1999;137:310-15
- 3) *Clin Orthop* 1995;321:196-201
- 4) *Clin Orthop* 2001;387:83-9
- 5) *Orthopäde* 2002;31:645-51

Negativa la TAC torace con MdC: esclusa embolia polmonare

Una Tac con MdC negativa ha lo stesso valore predittivo e la stessa accuratezza della scintigrafia nell'escludere l'embolia polmonare.

Quindici studi per un totale di 3500 pazienti esaminati da Ottobre 1994 ad Aprile 2002. La probabilità di avere un'evento tromboembolico (falso negativo)

dopo una TAC torace negativa per embolia polmonare è risultata pari a 0.07 (95% IC, 0.05-0.11); il valore predittivo negativo (NPV) è risultato del 99.1% (95% IC, 98.7%-99.5%). I risultati non sono risultati significativamente diversi in funzione delle diverse tecniche TAC usate. La probabilità di morire per un'embolia polmonare non diagnosticata

dalla TAC è risultata dello 0.01 (95% IC, 0.01-0.02) con un valore predittivo negativo del 99.4% (95% IC, 98.7%-99.9%). **Conclusioni:** una TAC torace con MdC negativa ha la stessa validità della scintigrafia polmonare perfusionale (gold standard) nell'escludere un'embolia polmonare.

Fonte: *JAMA*. 2005;293:1949

Gli antibiotici per le cardiopatie? Inutili

In un primo studio [1] sono stati arruolati 4012 pazienti con coronaropatia stabile documentata, randomizzati a ricevere azitromicina (600 mg alla settimana per un anno) o placebo. Il follow-up fu di 3.9 anni mentre l'end-point primario era costituito da una combinazione di morte per coronaropatia, infarto non fatale, rivascolarizzazione coronarica od ospedalizzazione per angina instabile. Non ci furono differenze tra trattamento e placebo per quanto riguarda questo end-point nel suo complesso né per ogni singolo componente di esso. Nessuna differenza venne notata neppure per i vari sottogruppi analizzati (età, sesso, fumo, diabete, ecc.).

In un secondo studio [2] sono stati arruolati 4162 pazienti ospedalizzati nei 10 giorni precedenti per sindrome coronarica acuta, randomizzati a gatifloxacina (un antibiotico attivo contro la *Chlamydia*) o placebo. Lo schema di trattamento prevedeva la somministrazione di 400 mg di gatifloxacina/die per 2 settimane all'inizio dello studio e in seguito un ciclo ogni mese di 10 giorni per una media di 2 anni. L'end-point primario era composto da una combinazione di morte da tutte le cause, infarto, ospedalizzazione per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica e stroke. Questo end-point si verificò nel 23.7% del gruppo gatifloxacina e nel 25.1% del gruppo placebo (differenza non significativa). Nessuna differenza si notò neppure per ogni singolo end-point secondario predefinito e per ogni sottogruppo esaminato.

Commento di Renato Rossi

Si pensa che la flogosi giochi un ruolo importante nella genesi del processo aterosclerotico e l'attenzione si è puntata

soprattutto sulla infezione cronica da *Chlamydia pneumoniae*. In effetti questo germe è stato ritrovato nelle placche aterosclerotiche mentre studi di tipo epidemiologico hanno rilevato che vi è una associazione tra rischio coronarico e presenza di anticorpi anti-*Chlamydia*. L'ipotesi flogistica è avvalorata anche dal fatto che soggetti con indici di infiammazione elevati hanno un rischio cardiovascolare più alto di soggetti con indici normali, tanto che il dosaggio della PCR con tecnica ultrasensibile è stato proposto come ulteriore mezzo per meglio stratificare il rischio cardiovascolare. Uno studio recente mostrava che anche l'aumento dei leucociti è associato a rischio coronarico [3].

Tutto questo ha portato ad ipotizzare prima e a sperimentare poi dei trattamenti antibiotici prolungati, attivi contro la *Chlamydia pneumoniae*, con lo scopo di ridurre gli eventi nei soggetti ad alto rischio.

I risultati degli RCT sono stati però in genere deludenti.

Per esempio in uno studio tedesco riportato a Berlino al XXIV congresso dell'European Society of Cardiology (3 settembre 2002) 872 pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto furono randomizzati a ricevere per 6 settimane antibiotici (roxitromicina) o placebo in aggiunta alla terapia standard. Dopo un anno di follow-up la mortalità fu del 6,5% nel gruppo antibiotici e del 6% nel gruppo placebo. Anche l'end-point combinato di altri eventi cardiovascolari non differiva tra i due gruppi. Una meta-analisi di 9 studi per un totale di più di 11.000 pazienti con malattia coronarica ha dimostrato che l'uso di macrolidi attivi contro la *Chlamydia* non riduce gli eventi o la mortalità fino ad un periodo

di 3 anni [4].

Questi ultimi due studi pubblicati dal NEJM, ben fatti e su un campione numeroso di pazienti, non hanno dimostrato alcun effetto favorevole degli antibiotici, neppure nei pazienti che avevano una positività per gli anticorpi anti-*Chlamydia*. Se non mettono la parola fine alla breve avventura della terapia antinfettiva nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica lasciano comunque intendere che probabilmente saranno necessarie nuove ipotesi e nuovi studi per capire meglio i meccanismi che legano flogosi, *Chlamydia* e processo aterosclerotico.

1. Grayston JT et al for the ACES Investigators. Azithromycin for the Secondary Prevention of Coronary Events. *N Engl J Med* 2005 Apr 21; 352:1637-1645

2. Cannon PC et al. for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Antibiotic Treatment of *Chlamydia pneumoniae* after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2005 Apr 21; 352: 1646-1654

3. Margolis KL et al. for the Women's Health Initiative Research Group. Leukocyte Count as a Predictor of Cardiovascular Events and Mortality in Postmenopausal Women. The Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med.* 2005 Mar 14; 165:500-508.

4. Wells BJ et al. Antibiotics for the Secondary Prevention of Ischemic Heart Disease. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med.* 2004 Oct 25; 164:2156-2161.

Diclofenac e rofecoxib gli antinfiammatori più epatotossici

Diclofenac e rofecoxib presentano una tossicità epatica superiore sia a quella del placebo che degli altri antinfiammatori, tuttavia non sono descritte reazioni avverse gravi, ospedalizzazioni o morti in eccesso.

E' stata effettuata una revisione sistematica della letteratura al fine di ricercare trials randomizzati in cui fossero presenti dati relativi alla tossicità epatica definita come rialzo di almeno 3 volte delle

transaminasi rispetto ai limiti normali, drop-outs, ospedalizzazioni o morti per tossicità epatica. L'analisi dei vari studi selezionati ha rivelato che Diclofenac (3.55%; 95% CI, 3.12%-4.03%) e rofecoxib (1.80%; 95% CI, 1.52%-2.13%) hanno presentato una proporzione significativamente maggiore sia rispetto al placebo (0.29; 95% CI, 0.17-0.51) che agli altri antinfiammatori (tutti = 0.43%) di casi con transaminasi aumentate oltre 3 volte il limite normale. I limiti di con-

fidenza al 95% per le interruzioni da epatotossicità di tutti gli antinfiammatori, escluso il diclofenac, (2.17%; 95% CI, 1.78%-2.64%) sono risultate sovrapponibili a quelle registrate nei gruppi placebo. Solo nei pazienti trattati con naprossene è stata descritta 1 ospedalizzazione su 37671 pazienti per tossicità epatica ed 1 morte su 51942 pazienti per tossicità epatica.

Fonte: Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3:289.

Vaccino antimorbillo ed allergia alle uova: falso problema

Il vaccino per il morbillo offre gli stessi margini di sicurezza degli altri vaccini e non è genericamente controindicato nei bambini con allergia all'uovo.

I vaccini per il morbillo costituiti da virus attenuati coltivati su fibroblasti umani sono poco immunogeni (1). I vaccini attualmente in uso sono invece ottenuti da virus vivi attenuati coltivati su cellule embrionali di pollo. Nel foglio illustrativo di alcuni vaccini viene riportata come controindicazione alla vaccinazione una storia di reazioni allergiche all'uovo. Questa generica dicitura causa incertezza e determina il rischio che numerosi bambini non vengano vaccinati dai medici o che i genitori rifiutino il vaccino. L'incidenza dell'allergia alle proteine dell'uovo è del 2,6% nei bambini di età inferiore a 2 anni e mezzo (2). Nel tempo si sono accumulate evidenze contrastanti circa l'utilità di procedere a test di sensibilità cutanea al vaccino e/o alle proteine dell'uovo, compresi i test di intradermoreazione. Tuttavia tali pratiche si sono rivelati inutili al fine di

evitare affidabilmente le reazioni avverse e possono esporre i bambini a rischi anche gravi. L'indicazione attuale è che i bambini allergici all'uovo hanno un basso rischio di reazione anafilattica verso i vaccini del morbillo, che i test cutanei non sono utili nello stabilire il rischio di reazioni avverse al vaccino. L'adozione di particolari precauzioni è indicato solo in caso di storia personale positiva per anafilassi in seguito all'ingestione di uovo (3). Speciali precauzioni dovrebbero essere seguite solo in caso di soggetti che abbiano presentato reazioni sistemiche gravi con rischio della vita (dispnea grave, stridore, cianosi, alterazioni dello stato di coscienza, ipotensione) in seguito all'ingestione di uovo. Tali soggetti presentano una ridotta soglia di reattività all'antigene, con il conseguente rischio di reazioni persino fatali anche in seguito al contatto con dosi minime. In questi casi sussiste l'indicazione all'esecuzione della vaccinazione in ambiente protetto (4, 5). Questa indicazione è presente anche in quei rari soggetti che, pur mostrando reazioni minori all'ingestione di

uovo (sintomi orali, gastrointestinali, orticaria locale o generalizzata, altre manifestazioni cutanee ed angioedema), sono anche affetti da asma cronico attivo ritenuto un fattore di rischio per l'anafilassi. Sono esclusi da tale definizione i bambini con broncostruzione indotta da processi infettivi (4, 5).

Fonte: Serena Ballotti, Luisa Galli, Maurizio de Martino - Clinica pediatrica 1, Dipartimento di pediatria dell'Università di Firenze - Ospedale pediatrico Anna Meyer
riportato da Giofil 15 maggio 2005

Referenze

- 1) *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8: 7-20.
- 2) *Pediatrics*. 2003;111:1591-680.
- 3) *Can Commun Dis Rep* 1996; 22:113-5.
- 4) *Clin Exp Allergy* 2000;30:288-293.
- 5) *BMJ* 2000;320:929-32.

Per la sindrome metabolica lo stile di vita e' la cura migliore

Per valutare se i cambiamenti dello stile di vita o la metformina sono in grado di incidere sullo sviluppo della sindrome metabolica sono stati reclutati oltre 3200 soggetti con glicemia a digiuno ≥ 95 mg/dL e ridotta tolleranza al glucosio (determinata secondo i criteri stabiliti dall'OMS). I soggetti sono stati randomizzati a interventi sullo stile di vita, metformina (850 mg due volte al giorno) o placebo e sono stati seguiti per una media di 3.2 anni. Gli interventi sullo stile di vita comprendevano una dieta idonea a ridurre il peso corporeo del 7% e a mantenere poi il risultato ottenuto e 150 minuti alla settimana di attività fisica. Nel 47% dei soggetti reclutati nei quali al baseline non era presente una sindrome metabolica sia la metformina che i cambiamenti dello stile di vita hanno ridotto lo sviluppo della sindrome. Nel 53% dei soggetti che al baseline presentavano una sindrome metabolica entrambi gli interventi, rispetto al placebo, hanno aumentato la probabilità che la sindrome metabolica regredisce. L'efficacia dell'intervento farmacologico è stata minore dei cambiamenti dello stile di vita in entrambi i gruppi.

Rispetto al placebo l'intervento sullo stile di vita riduceva il rischio di sindrome metabolica del 41% ($p < 0.001$) e la metformina del 17% ($p < 0.03$). L'incidenza cumulativa di sindrome metabolica nei tre anni di osservazione fu del 34% nel gruppo stile di vita, del 45% nel gruppo metformina e del 51% nel gruppo placebo.

Fonte:

Orchard TJ et al. The Effect of Metformin and Intensive Lifestyle Intervention on the Metabolic Syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial
Ann Intern Med 2005 Apr 19; 142: 611-619

Commento di Renato Rossi

La sindrome metabolica (SM) viene attualmente definita dalla presenza di almeno 3 dei seguenti criteri:

- 1) circonferenza addominale > 88 cm nelle donne e 102 cm nell'uomo
- 2) HDL < 40 mg/dl negli uomini e 50 mg/dl nelle donne
- 3) trigliceridi > 150 mg/dl
- 4) pressione $> 130/85$ mmHg
- 5) glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dl

Anche se appaiono criteri abbastanza restrittivi, in obbedienza al trend attuale di ridurre sempre più le soglie di normalità, è noto comunque che la SM comporta un rischio elevato di evoluzione verso il diabete e di complicanze cardiovascolari.

Secondo lo studio di Orchard e coll. essa è molto frequente in soggetti con ridotta tolleranza al glucosio perchè si ritrova in circa la metà della popolazione studiata. Interventi in grado di ridurre il rischio di sviluppare una SM o di riuscire a provocare la regressione sono quindi i benvenuti. Lo studio dimostra che la strategia rivolta a migliorare lo stile di vita con dieta e attività fisica è vincente rispetto alla opzione farmacologica. Dallo studio non si evince se gli interventi sono stati in grado di ridurre le complicanze cardiovascolari anche se probabilmente una osservazione più prolungata avrebbe evidenziato benefici in tal senso. Prima di proporre interventi farmacologici vale sempre la pena di consigliare una vita basata su stili sani di alimentazione e di attività fisica, tra l'altro più efficaci della strada farmacologica, che però, purtroppo, appare più sbrigativa e più attraente.

Gli estratti vegetali utili per i disturbi menopausali; da verificare gli effetti secondari

In questo studio sono state reclutate 304 donne che lamentavano una sintomatologia legata alla menopausa (vampate di calore, sudorazioni, disturbi del sonno, ecc.) e successivamente randomizzate ad assumere un preparato contenente un estratto di *Actaea racemosa* (conosciuta anche come Black Cohosh) oppure placebo. Dopo 12 settimane il trattamento si dimostrò più efficace del placebo nel ridurre la sintomatologia e i livelli di FSH. Secondo i ricercatori l'effetto è paragonabile a quello ottenuto dalla terapia ormonale sostitutiva mentre non si notò alcun effetto collaterale degno di nota. In particolare i benefici furono più evidenti nelle donne che erano da pochi anni entrate in menopausa e per le vampate. Sembra che l'azione dell'estratto si esplichi, almeno in parte, con una modu-

lazione dell'ipotalamo.

Fonte:

Obstet Gynecol 2005;105:1074-1083
Dopo i risultati deludenti dello studio WHI medici e donne sono alla ricerca di terapie alternative per i disturbi della menopausa. Gli estratti di piante o di erbe contenenti fitoestrogeni sembrano avere un qualche effetto sui sintomi menopausa ma alcuni studi hanno concluso che i benefici clinici sono minimi [1,2]. Una revisione sulla efficacia delle terapie alternative suggerisce che la cosiddetta Black Cohosh (un'erba tipica del Nord-America della famiglia delle Ranunculacee conosciuta col nome di Cimicifuga Racemosa o *Actaea racemosa*, contenente fitoestrogeni) sia efficace soprattutto sulle vampate di calore ma

non ci sono dati sulla sicurezza per usi prolungati (soprattutto sul pericolo derivante dalla stimolazione estrogenica di mammella ed endometrio).

In effetti anche recentemente è stato segnalato che l'uso prolungato di soia comporta un maggior rischio di iperplasia endometriale [4]. Reazioni avverse segnalate recentemente con cimicifuga racemosa sono di tipo epatotossico [5].

1. JAMA 2003 Jul 9; 290:207-214
2. JAMA. 2004 Jul 7; 292:65-74
3. Ann Intern Med. 2002 Nov 19; 137:805-813.
4. Fertility and Sterility 2004;82: 145-8
5. Focus: bollettino di farmacovigilanza. Febbraio 2005. In: www.sfm.univr.it

I cardiopatici con by-pass o pacemaker si giovano degli Omega-3

Due studi italiani presentati al 26° congresso annuale dell'Heart Rhythm Society suggeriscono che gli acidi grassi omega 3 possono avere un ruolo nel ridurre il rischio di fibrillazione atriale in soggetti sottoposti a by-pass coronarico o portatori di pace-maker (PM).

Il primo studio mostra che il trattamento pre-operatorio di pazienti sottoposti a intervento di by-pass riduce l'incidenza di fibrillazione atriale post-operatoria del 50%. Nello studio sono stati randomizzati 160 pazienti ad omega 3 (2g/die) o placebo iniziando almeno 5 giorni prima dell'intervento. Il trattamento è continuato fino alla dimissione. La fibrillazione atriale è comparsa nel 15% dei soggetti in trattamento attivo e nel 33% del gruppo controllo. In più la somministrazione di omega 3 ha permesso la dimissione in media un giorno prima (7.3 vs 8.2). La fibrillazione atriale è comparsa indipendentemente dal trattamento con betabloccanti.

Nel secondo studio sono stati reclutati 40 pazienti con PM che avevano presentato episodi parossistici di fibrillazione atriale. I pazienti sono stati trattati con omega 3 (1g/die) per 4 mesi; successivamente la terapia è stata interrotta. Prima del trattamento i pazienti avevano una media di 444 episodi di fibrillazione atriale parossistica, durante i 4 mesi di trattamento il numero di episodi è sceso a 181; alla sospensione ci fu un rimbalzo con 554 episodi.

Fonte:

26° congresso annuale dell'Heart Rhythm Society. Poster P1-31 e P1-51. 5 maggio 2005

Commento di Renato Rossi

Gli acidi grassi omega 3 sono attualmente approvati per il trattamento dell'ipertrigliceridemia e del post-infarto. Le evidenze di una loro efficacia nella prevenzione cardiovascolare primaria derivano soprattutto da studi di tipo epidemiologico ed osservazionale ed è stata documentata soprattutto negli uomini. Tuttavia recentemente, in una analisi del Nurses' Health Study, uno studio di tipo osservazionale prospettico su oltre 8-4.000 donne di età compresa tra 34 e 59 anni al baseline, si è documentato che l'elevato consumo di pesce e di acidi omega 3 era associato a una significativa riduzione dei decessi coronarici e degli infarti non fatali durante i 16 anni del follow-up (JAMA 2002 Apr 10; 287: 1815-1821).

Nel post-infarto è stata dimostrata la capacità degli omega 3 di ridurre la mortalità per riduzione delle morti aritmiche (GISSI - Prevenzione trial. Lancet 1999 Aug 7; 354: 447-455).

Son attualmente in corso studi randomizzati e controllati per dimostrare l'utilità degli omega 3 anche in prevenzione primaria in soggetti ad alto rischio cardiovascolare (Studio Rischio e Prevenzione).

Oltre alle già dimostrate proprietà antiaritmiche gli omega 3 potrebbero ridurre il rischio di infarto e stroke grazie alla loro attività antitrombotica. Altre proprietà attribuite agli omega 3 sono: il rallentamento della crescita della placca aterosclerotica, il miglioramento della funzionalità dell'endotelio, la riduzione (modesta) della pressione arteriosa, l'effetto antinfiammatorio.

Le attuali linee guida (Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:e23-e31,151-152) raccomandano, per i soggetti senza cardiopatia ischemica, il consumo di olio e cibi ricchi di acido alfa-linoleico e il consumo di pesce almeno 2 volte alla settimana. I pazienti con pregresso infarto dovrebbero assumere 1g di omega 3 mentre quelli con ipertrigliceridemia potrebbero trarre benefici dalla assunzione di 2-4 g/die.

I due studi italiani recensiti in questa pillola mostrano che gli omega 3 possono essere dotati di attività antifibrillante, tuttavia si tratta di piccoli studi preliminari (il secondo studio poi non era randomizzato e non aveva un gruppo di controllo). È intrigante l'ipotesi che gli omega 3 possano essere usati nella prevenzione della fibrillazione atriale ma sono necessarie altre conferme derivanti da studi con casistica più numerosa, di più lunga durata.

Eradicare l' H.Pylori non riduce la gastrolesivita' da FANS

L'eradicazione dell'Helicobacter pylori non riduce il rischio di ulcera peptica in pazienti trattati cronicamente con FANS.

Sono stati screenati per H. pylori 2700 pazienti reumatici già trattati con FANS a lungo termine. Tra i 1091 (40%) che sono risultati positivi, 347 hanno acconsentito a partecipare allo studio. I pazienti sono stati randomizzati ad un trattamento eradicante per H. Pylori con tripla terapia contenente un inibitore di pompa protonica (PPI) e 2 antibiotici o placebo per 7 giorni. Un' endoscopia è stata effettua-

ta 3 mesi dopo la randomizzazione o quando i pazienti presentavano dispepsia nell'arco di un follow-up di 12 mesi. L'incidenza di ulcera gastrica è stata pari al 3% nel gruppo sottoposto a trattamento eradicante e del 4% nel gruppo trattato con placebo (P=0.8). L'incidenza dell'ulcera duodenale è stata dell'1% in entrambi i gruppi. Le erosioni sono state osservate nel 27% del gruppo eradicazione e nel 32% di quello placebo (P=0.45). Durante il follow-up non sono state osservate ulcere sintomatiche né complicazioni correlate alle ulcere in entrambi i gruppi. Non sono state osservate diffe-

renze tra i due gruppi per quanto riguarda i sintomi dispeptici né per quanto riguarda le scale di valutazione della qualità di vita, ma il gruppo eradicazione ha presentato più effetti collaterali rispetto al gruppo placebo (20% versus 2%, P<0.001).

Fonte: Helena T.J.I. de Leest et. al. relazione presentata al United European Gastroenterology Week (UEGW), Praga - Settembre 2004

Asma lieve persistente: può bastare la terapia la bisogna?

Questo studio si proponeva di valutare se nell'asma lieve persistente è possibile una strategia basata sull'uso di corticosteroidi al bisogno (breve ciclo quando l'asma si accentua).

A questo scopo sono stati reclutati 225 adulti, successivamente randomizzati a tre tipi di trattamento: corticosteroidi al bisogno per via inalatoria o per os, corticosteroidi al bisogno associati a trattamento di base con budesonide per via inalatoria, corticosteroidi al bisogno associati a zafirlukast per os. Lo studio è durato un anno. L'outcome primario era la misurazione del PEF al mattino, outcomes secondari erano la misurazione del FEV1 prima e dopo broncodilatatore, la frequenza delle riacutizzazioni, il grado di controllo della malattia (misurato tramite uno score), il numero di giorni liberi da sintomi, la qualità di vita.

I tre trattamenti hanno prodotto un incremento sovrapponibile del PEF mattutino; anche la frequenza delle riacutizzazioni, il FEV1 dopo broncodilatatore e la qualità di vita risultarono simili tra i gruppi.

Invece la terapia continua con budesonide (rispetto agli altri due gruppi) mostrava un migliore FEV1 misurato prima del broncodilatatore, un miglior punteggio nel controllo dell'asma e un maggior numero di giorni liberi da sintomi.

Gli autori concludono che l'asma lieve

persistente potrebbe essere trattato con una nuova strategia che prevede un breve ciclo di steroidi per os o per inalazione al bisogno.

Fonte:

Boushey HA et al for the National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Daily versus As-Needed Corticosteroids for Mild Persistent Asthma N Engl J Med 2005 Apr 14; 352:1519-1528

Commento di Renato Rossi

L'asma lieve è caratterizzato da un FEV1 > 80% e si distingue in intermittente e persistente.

Nell'asma lieve intermittente è consigliato solo l'uso di beta 2 stimolanti al bisogno in caso di comparsa dei sintomi. Tuttavia se l'asma, pur mantenendosi di lieve entità, si fa persistente con necessità di usare il broncodilatatore più di due volte alla settimana viene consigliato uno steroide per inalazione. Questo per migliorare la sintomatologia ma anche col presupposto che la terapia inalatoria steroidea sia in grado di ridurre la flogosi e di cambiare, in qualche modo, l'evoluzione della malattia.

Lo studio del NEJM suggerisce invece che anche le forme persistenti (purché lievi) potrebbero essere trattate con un breve ciclo di steroidi (per os o inala-

tori) al bisogno, basandosi sulla comparsa dei sintomi. Se ciò fosse si potrebbe avere un risparmio nell'uso di farmaci con conseguenti benefici anche economici. Inoltre la possibilità di non usare continuativamente steroidi inalatori ridurrebbe gli effetti collaterali di questa terapia che sono comunque possibili.

Tuttavia è opportuno richiamare alla cautela. Lo studio ha coinvolto un numero abbastanza piccolo di pazienti, inoltre è durato solo un anno mentre sappiamo che la malattia asmatica è una patologia cronica. Non si sa quindi se il trattamento al bisogno sia in grado di prevenire la pregressione della malattia.

Gli stessi autori ammettono che sono necessari ulteriori studi prima che questo nuovo approccio venga adottato nella pratica. Per il momento la scelta consigliabile non rimane che quella di seguire le indicazioni delle linee guida.

K prostatico localizzato: il trattamento aggressivo potrebbe essere evitato.

In questo studio sono stati reclutati, tra il 1971 e il 1984, 767 uomini (età 55-74 anni) con cancro prostatico localizzato, trattati con vigile attesa oppure con terapia antiandrogena (immediata o differita alla comparsa dei sintomi). Il follow-up medio fu di 24 anni.

Nei primi 15 anni di osservazione la mortalità per cancro prostatico fu di 33 per 1000 persone/anno, dopo il 15° anno fu di 18 per 1000 persone/anno, una differenza statisticamente non significativa. Nei soggetti che avevano un tumore con score di Gleason 2-4 il rischio di morte, durante 20 anni di follow-up, era basso (6 decessi per 1000 persone/anno) mentre coloro che avevano un Gleason di 8-10 avevano un rischio di morte elevato nei primi 10 anni (131 per 1000 persone/anno). Con score intermedi anche il rischio di morte da cancro prostatico risultava intermedio: rispettivamente con Gleason di 5 la mortalità era di 12 per 1000 persone/anno, con Gleason di 6 era di 30 e con Gleason di 7 era di 65. Gli autori concludono che il rischio di morte da cancro prostatico rimane stabile anche dopo 15 anni dalla diagnosi e ciò sconsiglia un trattamento aggressivo nei pazienti con neoplasia localizzata di basso grado.

Fonte:

Albertsen PC et al. 20-Year Outcomes

Following Conservative Management of Clinically Localized Prostate Cancer JAMA. 2005 May 4; 293:2095-2101.

Commento di Renato Rossi

Il trattamento del cancro prostatico localizzato rimane controverso e le linee guida raccomandano di discutere con il paziente le varie opzioni possibili (terapia chirurgica, radioterapia, vigile attesa) perché vi sono pochi dati in letteratura che ci permettano di dire quale di queste sia preferibile.

La scelta deve prendere in considerazione l'età del paziente, la comorbidità, la sua aspettativa di vita, lo score di Gleason, i valori di PSA e infine le preferenze del paziente correttamente informato. Secondo uno studio possono essere candidati al watchful waiting i pazienti che soddisfano i seguenti parametri: PSA < 10 ng/mL, stadio T2A, score di Gleason 3+3 o inferiore (De Vries SH et al. J Urol 2004;172:2193-2196).

La prostatectomia può comportare la guarigione definitiva ma è gravata da complicanze immediate e tardive, la radioterapia non richiede il ricovero ma ha pure essa delle complicanze e potrebbe non essere efficace come la terapia chirurgica per periodi superiori ai 10 anni. La vigile attesa evita le complicanze del trattamento ma lascia il tumore e non ne impedisce la progressione in

caso di forme aggressive.

Anche alla luce di quest'ultimo studio può essere ragionevole proporre la vigile attesa (o la radioterapia) nei soggetti con aspettativa di vita inferiore a 10 anni e basso grado di malignità. Negli altri casi si potrà optare per la terapia chirurgica o la radioterapia tenendo conto dell'età (oggi si tende a proporre la prostatectomia fino ai 75 anni se le condizioni di salute sono buone) e anche delle preferenze del paziente.

Vi sono alcuni problemi che rimangono aperti. Intanto non è sempre facile stabilire se il tumore prostatico è veramente localizzato a causa dei limiti intrinseci alle varie tecniche di imaging per cui una neoplasia definita localizzata potrebbe invece aver già oltrepassato la capsula prostatica. Inoltre gli studi che hanno valutato l'evoluzione dei tumori non trattati chirurgicamente o con radioterapia hanno arruolato pazienti in cui la diagnosi è stata fatta prima dell'era del PSA per cui non è detto che i loro risultati siano applicabili a neoplasie scoperte con lo screening e probabilmente di minor significato clinico. Solo RCT disegnati ad hoc potranno stabilire la reale efficacia dello screening e delle varie opzioni terapeutiche.

Il rosso muove e vince, almeno nei rapporti umani

R.Hill e R. Barton, dell'università di Durham (UK) hanno condotto uno studio statistico che li ha portati ad affermare che chi veste di rosso ha più probabilità di vittoria.

Lo studio è stato condotto analizzando gli scontri in quelle discipline che comportano una lotta fisica diretta, quali boxe, lotta greco-romana, ecc. disputate durante le olimpiadi 2004 ad Atene. Com'è noto, le divise dei contendenti sono rosse e blu, assegnata casualmente ai partecipanti. Hill e Barton hanno notato che i partecipanti con la divisa rossa hanno vinto oltre il 60% delle competizioni.

Ma perché questo fenomeno, a cosa è dovuto? Il meccanismo che sottende

il fenomeno non è ben chiaro.

Diverse sono le ipotesi fatte che mirano a dare una spiegazione alla cosa.

Ad esempio, il rosso è associato alla rabbia. Vestirsi di rosso, quindi, potrebbe intimidire in maniera maggiore l'avversario, rispetto ad un altro colore, e dare quindi un certo vantaggio.

Un'altra ipotesi è che vestirsi di rosso possa attivare maggiormente la produzione di testosterone, ma non è ben chiaro come. C'è però anche da dire che il rosso è il colore usato da molti animali per esprimere pericolo e buona forma fisica.

Ma se non bastasse lo studio fatto durante le olimpiadi, Hille Barton

hanno allargato l'analisi statistica anche ad alcune partite degli ultimi europei di calcio (Portogallo). Più precisamente hanno preso in considerazione 5 diverse squadre, che giocavano indossando divise di due colori differenti, di cui una rossa. Tutte e cinque le squadre hanno mostrato un gioco nettamente migliore mentre indossavano le divise rosse. Chiaramente questo non significa che il vestire di rosso assicura la vittoria, quanto piuttosto che il colore della divisa è in grado di influenzare diversi fattori, inconsci, che si ripercuotono nello scontro, fornendo una ulteriore spinta alla vittoria.

Guido Zamperini

Le richieste dei pazienti condizionano le prescrizioni sanitarie

Le richieste dei pazienti possono influenzare sensibilmente l'operato del medico.

E' stato condotto un trial randomizzato per valutare se richieste precise dei pazienti, dovute all'influenza della pubblicità diretta dei farmaci, possano influenzare le decisioni terapeutiche dei medici. Attrici professioniste sono state invitate a recitare, presso gli studi di 152 medici di Sacramento, San Francisco e Rochester, la parte di pazienti che soffrivano di depressione maggiore o di un disturbo dell'umore e a porre in atto tre comportamenti diversi. Un primo gruppo, dicendo di aver sentito in TV la pubblicità di un farmaco brandizzato a base di paroxetina, (abbondantemente pubblicizzato) chiedeva che fosse prescritto tale farmaco; un secondo diceva di aver assistito ad un programma televisivo in cui si parlava del trattamento della depressione e chiedeva se un farmaco avrebbe potuto aiutarle; un terzo gruppo non avanzava alcuna richiesta. Il tasso di prescrizione di farmaci era altissimo nel gruppo in cui era stata richiesta dal paziente una prescrizione in generale (prescrizione nel 76% dei casi), intermedio se l'assistita richiedeva specificamente un farmaco pubblicizzato (53%); e molto basso nel gruppo che non avanzava richieste (la prescrizione crollava al

10% dei casi). Nei pazienti che simulavano una depressione maggiore, i tassi di prescrizione di antidepressivi sono risultati 53%, 76% e 31% rispettivamente per il gruppo richiedente un farmaco specifico, un farmaco in generale, e nessuna richiesta ($P < .001$) mentre in quelle che mimavano un disturbo minore le analoghe percentuali erano 55%, 39%, e 10% ($P < .001$). Le richieste dei pazienti possono dunque condizionare pesantemente i comportamenti prescrittivi dei medici.

Fonte: JAMA. 2005;293:1995-2002

Commento di Luca Puccetti

Lo studio ha certamente caratteristiche peculiari in quanto è stato realizzato in un paese in cui è consentita la pubblicità diretta ai pazienti. Anzi si spendono ingentissime risorse per lanciare messaggi pubblicitari diretti. In occasione della vicenda dei coxib alcuni commentatori si sono scagliati contro questa pratica accusandola di aver contribuito ad aumentare le prescrizioni di coxib e dunque ad aumentare i presunti eventi avversi. Qualche tempo fa il tema era stato posto anche nella UE. La decisione comunitaria è stata poi di mantenere all'interno della UE il divieto di fare pubblicità diretta per i farmaci non da banco. Nel setting italiano può essere interessante esaminare il comportamento

del gruppo che aveva asserito di aver sentito trasmissioni sulla malattia. In tal caso è verosimile che le percentuali italiane non sarebbero state dissimili da quelle americane. A tutti è nota l'influenza nefasta delle trasmissioni televisive di pseudoinformazione al pubblico, spesso cavallo di troia per altre finalità molto meno elevate. Colpisce la percentuale alta di accondiscendenza dei medici nei confronti delle richieste delle pazienti e la bravura dei preparatori delle attrici. Stupisce che gli sperimentatori e le attrici siano stati capaci di mimare così bene la facies tipica del depresso maggiore tanto da ingannare molti medici. Stupisce anche la facilità con cui i medici abbiano prescritto farmaci a nuove pazienti, sarebbe interessante sapere che tipo di anamnesi abbiano rilevato e se la preparazione delle attrici sia stata così meticolosa da prevedere tutti i possibili dettagli di un vissuto di una depressione. La prassi dei medici di prescrivere qualcosa, magari anche per prendere tempo e per non perdere il contatto con la paziente è certamente assai diffusa, ma la prescrizione di antidepressivi non può essere considerata come quella dei ricostituenti. In Italia uno studio del genere porterebbe sicuramente ad una serie di denunce penali ed ad uno strascico infinito di polemiche.

Chernobyl e carcinoma tiroideo

Dopo il disastro di Chernobyl sono stati puntualizzati la relazione lineare tra dose radioattiva e rischio di carcinoma tiroideo, il tempo medio di insorgenza, il ruolo promuovente della carenza di iodio e quello protettivo della supplementazione con ioduro di potassio.

A seguito del disastro di Chernobyl nel 1986 è stata segnalata una forte incidenza di carcinoma tiroideo tra ragazzi e adolescenti. L'esposizione maggiore è stata quella a iodioisotopi, specialmente Iodio 131. Sono stati studiati 276 casi con carcinoma della tiroide fino al 1998 e 1300 soggetti omogenei di controllo, tutti quanti con età inferiore a 15 anni al momento dell'incidente. E' stata osservata una forte relazione dose dipendente tra dose radiattiva cui si è stati esposti e l'insorgenza di carcinoma tiroideo ($P < .001$). Per una dose di 1 Gy, l'odds ratio stimato di cancro variava da 5.5 (95% CI = 3.1 - 9.5) a 8.4 (95% CI = 4.1

- 17.3), a seconda del modello di valutazione del rischio usato. Una risposta lineare dose-incidenza è stata osservata per esposizioni fino a 1.5-2 Gy. Il rischio è risultato, a parità di dose di esposizione, tre volte maggiore nelle aree con carenza di iodio ($RR = 3.2$, 95% CI = 1.9 - 5.5). La supplementazione con ioduro di potassio riduceva di tre volte il rischio ($RR = 0.34$, 95% CI = 0.1 - 0.9, per supplementazione vs non supplementazione). I ragazzi dimoranti in aree ad alto contenuto di iodio nel suolo e che hanno assunto supplementazione con ioduro di potassio non hanno presentato un rischio di insorgenza di carcinoma tiroideo significativamente maggiore di quello registrato nei controlli (odds ratio a 1 Gy = 1.08, 95% CI = 0.3 - 3.6).

Fonte: Journal of the National Cancer Institute, 2005; 97(10): 724-732.

Commento di Luca Puccetti

La tragedia di Chernobyl nell'immane dolore che ha provocato, ha apportato conoscenze utili sulle conseguenze di una esposizione alle radiazioni di massa. L'esposizione maggiore si è avuta per la ingestione di latte contaminato con ^{131}I che a causa della sua emivita di 8 giorni impiega molti mesi per depositare la sua energia alla tiroide. Si è osservato che il rischio carcinogenetico a seguito di esposizione radioattiva è molto più alto per la tiroide che per altri organi, che il rischio è grande nei bambini e ragazzi (per la maggiore attività replicativa dei tireociti), ma non negli adulti, che dosi molto alte sono, paradossalmente meno pericolose in quanto uccidono le cellule tiroidee e soprattutto che la carenza di iodio aggrava le conseguenze dell'esposizione. La cosa forse più importante è che la supplementazione con ioduro di potassio, anche effettuata molti mesi dopo l'esposizione, esercita un forte effetto protettivo.

La comparsa di celiachia e' collegata all' epoca di esposizione al glutine

Questo studio si proponeva di valutare se il timing della introduzione al glutine nei lattanti è associato allo sviluppo di celiachia.

Sono stati reclutati, tra il 1994 e il 2004, 1560 bambini ad aumentato rischio di celiachia (in quanto portatori degli alleli HLA-DR3 o DR4) o di diabete tipo 1 (in quanto familiari di primo grado di pazienti con diabete tipo 1). Il follow-up medio fu di 4.8 anni.

Cinquantun pazienti svilupparono una celiachia. Per i portatori dell'allele HLA-DR3 l'esposizione al glutine nei primi 3 mesi di vita aumentava di 5 volte il rischio di comparsa di celiachia (definita come una positività degli anticorpi anti-transglutaminasi in due determinazioni oppure una biopsia digiunale positiva) rispetto ai bambini esposti al glutine dal 4° al 6° mese di vita. I bambini esposti dopo il 6° mese presentavano un aumento marginale del rischio rispetto a quelli esposti nel periodo tra il 4° e il 6° mese. Restrungendo l'analisi solo ai bambini con biopsia digiunale positiva l'esposizione al glutine nei primi 3 mesi o dopo il 6° mese aumentava in modo significativo il rischio rispetto all'esposizione tra il 4° e il 6° mese.

Fonte:

Norris JM et al. Risk of Celiac Disease Autoimmunity and Timing of Gluten Introduction in the Diet of Infants at Increased Risk of Disease. JAMA. 2005 May 18; 293:2343-2351.

Commento di Renato Rossi

La malattia celiachia è una intolleranza alle proteine del glutine (grano, avena, orzo, segale) che si manifesta in soggetti geneticamente predisposti perché portatori dell'allele HLA-DR3 (più frequentemente) o HLA-DR4 (meno frequentemente). Il glutine comporta delle alterazioni anatomiche più o meno gravi della mucosa intestinale fino ad arrivare a gradi estremi di atrofia dei villi con conseguente malassorbimento.

Un tempo era ritenuta una patologia pediatrica ma in questi ultimi anni si è visto che esistono diversi gradi di gravità della malattia che spesso può esordire anche nell'adulto. Recenti stime parlano di una prevalenza di circa 1 caso su 200 persone.

In molti casi la celiachia assume un andamento atipico o silente e se vi sono sintomi questi non sono apparentemente correlati con l'intestino (dermatiti, alopecia, anemia, stomatiti, osteoporosi, iper-

transaminasemia, ecc.). Spesso inoltre la celiachia è associata ad altre malattie autoimmuni come il diabete tipo 1 e le tireopatie.

Nella forma tipica prevalgono i sintomi a carico dell'intestino con diarrea e dolori addominali. Se compare nel giovane adulto o più tardi spesso viene scambiata per colon irritabile. Nelle forme a comparsa precoce possono prevalere i disturbi dell'accrescimento.

Lo studio recensito in questa pillola suggerisce che l'esposizione alle proteine del glutine in un periodo compreso tra il 4° e il 6° mese dalla nascita possa ridurre il rischio di comparsa della malattia nei soggetti a rischio. Si tratta di una misura apparentemente semplice da suggerire alle neomamme ma che deve in realtà fare i conti con la complessità delle varie pratiche dietetiche del lattante. Da considerare inoltre che il follow-up è stato relativamente breve (in media meno di 5 anni) per cui non sappiamo se i bambini esposti alle proteine del glutine nel periodo più favorevole (tra il 4° e il 6° mese) col passare degli anni continueranno a beneficiare di un ridotto rischio di sviluppare la malattia.

Il testosterone salva le arterie nei maschi anziani ?

I maschi in andropausa avrebbero uno spessore aumentato dell'intima carotidea rispetto a quelli con normali livelli di testosterone.

Contrariamente ai risultati di vari studi sperimentali che indicano che gli androgeni sono agenti che promuovono l'aterogenesi gli studi clinici sembrano indicare che gli androgeni proteggono i maschi dall'aterosclerosi. Sono stati studiati 99 uomini, con età media di 58 anni, con sintomi di carenza di ormoni sessuali maschili e una delle due condizioni seguenti: testosterone sierico <9.8 nmol/l oppure, in presenza di normali livelli di testosterone, ormone luteinizzante [LH] >6.0 U/l) e 140 maschi non in andropausa.

Lo spessore medio dell'intima (IMT) valutato ecograficamente a livello della carotide comune (1.08 +/- 0.34 vs. 1.00 +/- 0.23, $p < 0.05$) e del bulbo (1.44 +/- 0.48 vs. 1.27 +/- 0.35, $p = 0.003$) è risultato significativamente superiore nel gruppo andropausa ($p < 0.05$). Dopo

aver corretto per numerosi fattori confondenti, lo spessore intima carotideo è risultato inversamente correlato in modo indipendente con i livelli sierici di testosterone ($p = 0.003$) e direttamente con quelli di LH ($p = 0.006$).

Fonte: J Am Coll Cardiol. 45, 1603-1608

Commento di Luca Puccetti

Le vendite di terapie ormonali sostitutive di testosterone sono in aumento. Al di là di aspettative esoteriche-folcloristiche circa presunte azioni mirabolanti di rinforzo del vigore e della virilità alcuni studi cross sezionali dimostrano un'associazione negativa tra testosterone ed aterosclerosi. Per anni si è pensato che le donne fossero protette dalla malattia cardiovascolare dagli estrogeni. I risultati dei trials sulla terapia ormonale sostitutiva hanno messo in discussione quest'assunto. I risultati del presente studio dimostrano un'associazione inversa tra spessore dell'intima

carotidea e testosterone plasmatico ed una correlazione positiva con i livelli di LH. Ma questo che cosa significa? Nei modelli animali l'effetto sull'endotelio del testosterone sembra in realtà mediato dagli estrogeni formati mediante l'aromatizzazione del testosterone medesimo (1). Nel presente studio i soggetti con andropausa erano più grassi ed avevano anche livelli più bassi di estrogeni. E' possibile che la condizione di carenza di testosterone sia correlata a fattori confondenti non considerati o che la presenza di una condizione endoteliale peggiora sia la causa dell'andropausa e non viceversa. Solo studi longitudinali RCT ben disegnati potrebbero chiarire quella che per adesso sembra solo un'ipotesi da studiare che non autorizza certo somministrazione indiscriminata di una terapia sostitutiva con testosterone in maschi anziani.

1) Proc Natl Acad Sci USA. 98, 3589-3593

Colon irritabile: utile anche l' amitriptilina

In questo studio, per il vero di piccole dimensioni, 19 pazienti affetti da sindrome del colon irritabile sono stati randomizzati ad amitriptilina (50 mg/die) o placebo per un mese. Dopo tre settimane di washout i pazienti che avevano assunto amitriptilina sono stati trattati con placebo e viceversa. Hanno riferito un miglioramento dei sintomi 13 pazienti trattati con amitriptilina e 5 trattati con placebo. Un paziente ha riferito di non aver avvertito cambiamenti passando da un trattamento all'altro.

L'amitriptilina potrebbe funzionare grazie ad un effetto a livello del sistema nervoso centrale. Infatti è stato visto con la risonanza magnetica che il dolore da distensione rettale caratteristico del colon irritabile è associato ad una attivazione della corteccia a livello dell'area cingolata anteriore, area importante per le emozioni e per il dolore. L'amitriptilina riduce questa attivazione e ciò potrebbe spiegare la sua efficacia nel ridurre i sintomi del colon irritabile. Ovviamente questi risultati dovranno essere confermati in studi di più ampie dimensioni e di più lunga durata.

Fonte:

Gut 2005;54:601-607.

Commento di Renato Rossi

La sindrome del colon irritabile viene diagnostica sulla base dei cosiddetti "criteri di Roma". Senza entrare nel dettaglio si può dire che la sindrome è caratterizzata da sintomi che sono semplicemente una combinazione di dolore e gonfiore addominale (che si alleviano con la defecazione) e/o alterazioni dell'alvo (stipsi e/o diarrea). A seconda della prevalenza di stipsi o diarrea si distinguono il colon irritabile "stipsi dominante", "diarrea dominante" o "forme alternanti". Ci possono essere altri sintomi o segni come presenza di muco bianco nelle feci, sensazione di incompleto svuotamento, borborigmi, urgenza, tenesmo.

Le terapie farmacologiche proposte sono varie ma nei vari studi spesso l'efficacia non è risultata superiore al placebo.

Gli antispastici (da soli o in associazione ad ansiolitici) vengono prescritti frequentemente: possono ridurre la sintomatologia dolorosa ma non la stipsi o la diarrea.

Nei casi con sintomatologia diarroica importante si usa la loperamide che può avere un buon controllo sul sintomo.

Alcuni pazienti trovano utile un suo uso "anticipato" in determinate situazioni

che potrebbero scatenare la diarrea (un viaggio, un colloquio importante, ecc.). Nei casi in cui la componente principale sia la stipsi si usano lassativi. Sono preferibili i lassativi formanti massa (tipo crusca) oppure quelli osmotici (tipo lattulosio).

Sono stati proposti anche gli antidepressivi che sembrano avere una certa efficacia ma è difficile definire l'entità di questi benefici.

Recentemente sono entrati in uso alcuni farmaci antagonisti dei recettori della serotonina che riducono il transito intestinale e la sensibilità viscerale. Uno di questi, l'alosetron, si è dimostrato efficace ma gravato da gravi effetti collaterali (soprattutto colite ischemica e stipsi importante) per cui è stato approvato dalla FDA solo per casi molto selezionati. Un altro, il cilansetron, è in fase di sperimentazione.

Un diverso versante è quello degli agonisti parziali della serotonina. Attualmente è approvato solo il tegaserod che sembra abbastanza efficace e con un buon profilo di sicurezza anche se è ancora presto per trarre conclusioni definitive.

Gli studi di cui si puo' fare a meno: gli IgNobels 2005

Dite la verità: quando d'estate si nuota nell'acqua tiepida, non ci chiediamo sempre, angosciosamente, se si nuoterebbe meglio in un altro liquido, per esempio in uno sciroppo? Ebbene, ora anche questo fondamentale quesito ha la sua risposta!

Come tutti gli anni, infatti, l'Accademia Reale di Svezia ha premiato, mediante la consegna del premio Nobel, le ricerche più meritorie portate a termine nel corso dell'anno. E come tutti gli anni, parallelamente ai prestigiosi Nobel, sono stati consegnati gli anti-nobel, o IgNobels, assegnati dalla rivista americana "Annals of Improbable Research", rivista che si occupa delle ricerche più strane ed improbabili del mondo scientifico.

Troviamo, quindi, in pole-position alla consegna degli IgNobels, il cane Buck, il primo cane con protesi ai testicoli. "Dovevo farlo castrare, ma poi Buck

non sarebbe stato più lui", afferma Miller, il padrone del cane.

Come risolvere questo increscioso dilemma? Non c'è problema! Si ipotizza casa e si paga un team di veterinari affinché risolvessero il problema del povero Buck. Ed il problema è stato risolto, in effetti, ed il nome della soluzione è "Neuticles", ovvero protesi in silicone da sostituire ai testicoli di Buck, per far superare il trauma della castrazione (decisamente profondo) e per far riacquistare a Buck fiducia in se stesso. Ma il mutuo della casa? Nessun problema nemmeno su quel fronte: 100.000 animali ormai posseggono orgogliosamente i Neuticles, per la gioia loro e quella delle tasche del loro inventore. L'IgNobel per la medicina difficilmente poteva essere più meritato.

Ma le altre discipline si sono fatte distanziare? No di sicuro!

L'IgNobel per la biologia è andato a M. Tyler, professore australiano, che ha studiato le secrezioni delle rane stressate. Fondamentale, per gli impiegati al catasto!

L'IgNobel per la chimica è andato per la ricerca, condotta dall'università del Minnesota, che ha permesso di stabilire, una volta per tutte (e con soddisfazione somma degli addetti ai lavori) se si nuota più velocemente nell'acqua o nello sciroppo. Andranno valutati, con ulteriori ricerche, gli effetti secondari sui pazienti diabetici...

L'IgNobel per la pace è andato a due ricercatori di Newcastle, con il loro studio sull'attività cerebrale delle locuste sottoposte alla visione del film "guerre stellari". Ma la domanda che ci poniamo, è: tutta la "sacra trilogia" o solo uno della serie?

Guido Zamperini

PRINCIPALI NOVITA' IN GAZZETTA UFFICIALE

Il testo integrale dei documenti citati è fornita da "Medico & Leggi" di Marco Venuti: essa è libera fino al giorno 2-3.09.2005. Per consultarli, cliccare <http://www.medicoeleggi.it/pillole/mensili/pillolenovembre05.htm>

Decreto-legge n. 202 del 1° ottobre 2005 (Gazzetta Ufficiale n. 229 del 1 ottobre 2005)

MISURE URGENTI PER LA PREVENZIONE DELL'INFLUENZA AVIARIA

Con questo decreto vengono emanate disposizioni generali per la prevenzione sia dell'influenza aviaria, ma anche di altre eventuali malattie degli animali eventualmente trasmissibili agli uomini, e relative emergenze.

Vengono istituiti:

a) il "Centro nazionale di lotta ed emergenza contro le malattie animali", con il compito di definire e programmare gli obiettivi e le strategie di controllo e di eradicazione delle malattie e di svolgere compiti di indirizzo, coordinamento e verifica ispettiva anche per le

finalità di profilassi internazionale;

b) il "Dipartimento per la sanità pubblica veterinaria, la nutrizione e la sicurezza degli alimenti".

Vengono definite, inoltre, le linee di indirizzo per le modalità di costituzione di scorte nazionali di farmaci antivirali e viene aumentato il personale del "Comando Carabinieri per la tutela della salute".

Il decreto-legge prevede l'emanazione di ulteriori provvedimenti attuativi delle diverse disposizioni in esso contenute.

Influenza aviaria: come regolarsi? (di Giovanni Peliti)

Al momento attuale (nessuno può prevedere gli sviluppi futuri) la situazione è così schematizzabile:

- Oggi in Italia: non vi sono casi di influenza aviaria né tra i volatili né tra gli umani.

- In tutto il mondo: sono stati registrati 120 casi di influenza aviaria nel sud est asiatico di cui 60 mortali tra allevatori o manipolatori di galline e che avevano subito il contagio per contatto diretto con le deiezioni degli animali infetti.

- Caratteristiche del virus: è sensibile al caldo (è distrutto a 70°), resistente al freddo (può persistere attivo nella carne surgelata), è trasmissibile da volatile a uomo, non è trasmissibile da uomo a uomo

- Perché temerlo: in Alaska sono stati

ritrovati dei corpi di marinai morti per la spagnola conservati nel permafrost; le indagini virologiche effettuate sui corpi hanno permesso di ricostruire le caratteristiche genetiche del virus che risultava essere un virus aviario (H5N1) modificato che era trasmissibile da uomo a uomo; se il virus ritrovato nelle galline del sud est asiatico dovesse modificarsi potrebbe assumere le caratteristiche del virus della spagnola diventando pericoloso per l'uomo.

- Come difendersi: una volta che il virus si fosse modificato e fosse stato isolato sarebbe possibile produrre un vaccino specifico, unica vera arma contro il virus.

- Gli antivirali sono utili?: il Center of Disease Control degli USA (C.D.C.) ha evidenziato che l'uso della amantadina

provoca una mutazione delle caratteristiche genetiche del virus influenzale per cui attualmente i Virologi ne sconsigliano l'uso; lo zanamivir è in grado di controllare la carica virale, ma non è in grado di distruggere il virus.

- Come comportarsi attualmente: al momento attuale non vi è nessun pericolo per le Persone in Italia, né è possibile effettuare terapia preventiva con antivirali o vaccini; è molto utile sottoporsi a vaccinazione antinfluenzale ed assumere gli immunostimolanti orali per potenziare le difese immunitarie dell'organismo; acquistare pollame di origine certificata e consumarlo cotto.

Dr Giovanni Peliti Roma 12/10/2005

(Fonti: Ministero della Salute IT, Organizzazione Mondiale Sanità, Center Disease Control U.S.A.)

Tribunale di Napoli: assolto "iperprescrittore"

Importante sentenza del Tribunale di Napoli a favore di un medico

"iperprescrittore" (dal sito UNAMEF).

Con sentenza del Tribunale di Napoli, emessa il 27/09/2005 a seguito della causa iscritta nel ruolo affari contenziosi della sezione lavoro al n. 9941/03, tra il dott. M.P. (uno dei 91 "iperprescrittori", poi sanzionato dalla

ASL NA1, attraverso il lodo arbitrale che comminava una trattenuta dagli emolumenti mensili) e l'ASL NA1, viene accertata la nullità del lodo arbitrale emesso in data 01/07/2003, viene accertata l'illegittimità della sanzione disciplinare adottata nei confronti del suddetto medico, viene condannata la ASL NA1 al pagamento delle spese di lite.

Sarà necessario, ovviamente, attendere le motivazioni della sentenza, che presenta due punti interessanti, da tenere d'occhio:

- l'annullamento del lodo arbitrale (che, di regola, non è appellabile)
- l'illegittimità delle sanzioni pecuniarie e disciplinari per "iperprescrizione".

Daniele Zamperini

COSA FARE SE...? (Pronto Soccorso Normativo per Medici di Famiglia)

D.: Cosa faccio se il paziente mi chiede una ricetta o una prescrizione senza data per evitare che questa venga a scadere?

R.: Non acconsento. Questo perché la data è “elemento essenziale” di una ricetta in quanto attesta il momento in cui il paziente ha avuto la necessità di quella prestazione.

La mancanza di data non è nemmeno compresa tra gli errori “regolarizzabili”, secondo diverse norme (Gazzetta Ufficiale N.274 Del 23 Novembre 1998- Ministero Della Sanita' Circolare 12 Novembre 1998, N. 100/359.13/10632) (1).

E' da tener poi presente che una ricetta senza data può essere usata in modo fraudolento dal paziente: utilizzando ad esempio la prescrizione in data successiva al decesso del paziente per ritirare dei farmaci utili a qualche altro componente della famiglia con conseguenze gravissime per il medico; oppure la prescrizione può essere postdatata dal paziente per simulare la presenza di un'affezione in epoca diversa da quella reale, per ottenere rimborsi da una assicurazione o giustificare un'assenza dal lavoro. In ogni caso la mancanza di data, se fraudolenta, può configurare addirittura il reato di falso ideologico (falso per omissione).

D.: Cosa faccio se un paziente mi chiede un certificato di malattia predata in quanto il suo stato morboso è, a quanto riferisce, iniziato precedentemente al momento della visita?

R.: Si può fare, con cautela.

Il certificato deve in ogni caso riportare la data del giorno stesso in cui la visita viene effettuata. Porre una data precedente o successiva configura, come ormai ampiamente confermato dalla giurisprudenza, un falso ideologico che può comportare gravi danni al medico. Il medico può tuttavia certificare l'inizio di una malattia in data precedente alla sua visita qualora dalle condizioni del paziente, dalle notizie cliniche e dalla documentazione in suo possesso, dalla conoscenza dell'iter comune della malattia, questo rientri nei corretti parametri di una diagnosi effettuata in scienza e coscienza.

Il medico quindi riferirà (in un certificato riportante la data effettiva della visita) che la malattia risulta iniziata il giorno X. In ogni caso, indicare una data precedente come inizio di una malattia non costituisce di per sé reato.

D.: Posso scrivere, constatando il decesso di un paziente che egli è "presumibilmente" morto?

R.: No.

Una dichiarazione del genere, oltre che essere erronea (la legge chiede affermazioni certe e non equivocate) può esporre oltretutto il sanitario a contestazioni molto pesanti in quanto dovrebbe giustificare (qualora non sia stato certo del decesso del paziente) il fatto di non aver attivato tutte le procedure di rianimazione e soccorso che possono interessare in questo caso, e che abbia invece dichiarato il decesso. Il certificato di constatazione di decesso può esser fatto soltanto quando il paziente è certamente deceduto.

Il risarcimento per decesso del nonno spetta anche ai nipoti

La Corte di Cassazione (sez. Civile sentenza 15019 del 15/7/2005) ha sancito un diritto più “largo” per il risarcimento del danno biologico, estendendo ai nipoti il diritto al ristoro del danno non patrimoniale da stress emotivo per la perdita dei nonni.

La fattispecie riguardava il decesso, in seguito ad incidente stradale, di un anziano e la richiesta di risarcimento avanzata da un nipote. La Corte ha sentenziato che la morte di un congiunto, conseguente a fatto illecito, configura per i superstiti del nucleo familiare un danno (non patrimoniale) indiretto ed

ingiusto. Ciò è valido anche nei casi in cui ci sia assenza di coabitazione, in quanto ciò non esclude il permanere di vincoli affettivi e la vicinanza psicologica con il congiunto deceduto.

Si pone, in concreto, il problema della corretta valutazione della presenza di tale danno, e della sua entità. A tale proposito, sentenzia la Corte, poiché il danno in questione incide sulla psicologia, sugli affetti e sul legame parentale esistente tra la vittima dell'atto illecito e dei superstiti, questo può essere rilevato solo in forma indiretta, attraverso ele-

menti indiziari e presuntivi, non potendosi fornire una prova in senso tecnico del dolore per la morte del congiunto: tali elementi, opportunamente valutati, con il ricorso ad un criterio di normalità, devono essere pertanto posti a convincimento del giudice.

(Cassazione Civile, n. 1509 del 15/7/2005)