

Rassegna

Fisiopatologia e clinica delle alterazioni della motilità gastrica nel diabete mellito

L. Scionti, F. Notarstefano, A. Bruno, D. La Torre, V. Barba

Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche, Università di Perugia

Corrispondenza: dott. Luciano Scionti, Dipartimento di Medicina Interna, via Enrico Dal Pozzo, 06126 Perugia
e-mail: luciano.scionti@med.unipg.it

G It Diabetol Metab 2006;26:117-124

*Pervenuto in Redazione il 29-5-2006
Accettato per la pubblicazione il 31-5-2006*

Parole chiave: neuropatia autonoma, diabete mellito, stomaco, motilità gastrica, gastroparesi diabetica

Key words: autonomic neuropathy, diabetes mellitus, stomach, gastric motility, diabetic gastroparesis

RIASSUNTO

La dimostrazione di un'alterata motilità gastrica a cui in genere consegue un rallentato svuotamento del viscere è frequente nei pazienti diabetici. Essa può essere responsabile di quadri clinici invalidanti come la gastroparesi diabetica, o solo di sintomi dispeptici, o causare difficoltà del controllo glicemico nelle fasi post-prandiali; in molte occasioni infine non raggiunge la soglia clinica e i pazienti sono del tutto asintomatici. Dal punto di vista fisiopatologico è possibile documentare alterazioni di uno qualsiasi dei coordinati processi di contrazione e rilasciamento muscolare che avvengono nello stomaco nelle fasi post-prandiali. Queste alterazioni dell'attività contrattile dello stomaco sono conseguenza della neuropatia autonoma, della compromissione della struttura e funzione del sistema nervoso intrinseco gastrointestinale e, infine, dell'iperglicemia che è in grado di per sé di inibire la funzione motoria dello stomaco. La terapia della gastropatia diabetica è essenzialmente basata sull'uso dei farmaci procinetici che peraltro non sono efficaci in tutti i pazienti e non interferiscono in maniera duratura sulle alterazioni della contrattilità della muscolatura gastrica. La chirurgia e l'elettrostimolazione gastrica rappresentano forme di terapia da riservare ai casi di particolare gravità in cui la terapia farmacologica non ha portato ad alcun miglioramento.

SUMMARY

Pathophysiology and clinical features of abnormal gastric motility in diabetes

Abnormal gastric motility and delayed gastric emptying are common in diabetic patients. The relationship between abnormal gastric motility and symptoms is complex: many patients may have no symptoms, others can suffer from upper gastrointestinal symptoms or diabetic gastroparesis and some other patients may have difficulties to control their post-prandial blood glucose. Autonomic neuropathy, abnormalities of the enteric nervous system and hyperglycemia are involved in the pathophysiology of abnormal gastric motility in diabetic patients. A number of prokinetic drugs are available for the treatment of this complication of diabetes, however their long-term efficacy is still questionable. Patients with severe gastroparesis who do not have any symptomatic relief from pharmacological therapy may require gastric electrical stimulation or surgery.

Introduzione

Il termine di gastroparesi diabetica, che fu coniato nel 1958 da Kassander, voleva indicare un quadro clinico caratterizza-

to da senso di ripienezza post-prandiale, nausea e vomito di cibo ingerito anche diverse ore o giorni prima, che si associava a lunga durata della malattia diabetica e ad altri segni e sintomi di neuropatia autonoma avanzata¹. Da quella de-

scrizione molte conoscenze di fisiologia della motilità gastrica e delle sue possibili alterazioni nel diabete sono state acquisite, per cui risulta adesso evidente che il termine gastroparesi diabetica e il quadro clinico sopra descritto rappresentano solo la più grave delle possibili alterazioni della motilità gastrica documentabili nei pazienti diabetici. Per questo motivo è stato proposto il termine omnicomprensivo di gastropatia diabetica².

Scopo di questa rassegna è quello di descrivere le diverse forme di alterazione della motilità gastrica riscontrabili nei pazienti diabetici, indicarne i possibili meccanismi patogenetici e, infine, le opzioni terapeutiche oggi disponibili.

Fisiologia della motilità gastrica

Prima di descrivere le possibili alterazioni della motilità gastrica nel diabete è opportuno ricordare quali sono e come si esplicano le normali funzioni dello stomaco^{2,3}. La funzione principale dello stomaco è quella di ricevere, miscelare e ridurre di dimensioni il cibo e quindi di trasferirlo nel duodeno e intestino tenue per l'assorbimento dei nutrienti. Queste funzioni sono controllate dal sistema nervoso autonomo (parasimpatico e simpatico) e da quello intrinseco costituito dai neuroni del plesso mienterico.

Nella fase post-prandiale il primo evento è il rilasciamento del fondo gastrico che deve ricevere il cibo ingerito. Esso è sotto controllo di fibre vagali efferenti e del sistema nervoso intrinseco inibitorio (non adrenergico non colinergico) dello stomaco. Inizia quindi l'attività contrattile dello stomaco che ha come finalità la miscelazione e la riduzione di volume delle particelle di cibo. In particolare i cibi solidi devono essere ridotti fino alla formazione di particelle di diametro inferiore a 2 mm. L'attività contrattile gastrica è controllata e generata dalla spontanea depolarizzazione del pacemaker gastrico costituito dalle cellule interstiziali di Cajal che è localizzato lungo la grande curva gastrica, in una regione al passaggio fra fondo e corpo gastrico. Il pacemaker gastrico origina onde di contrazione sia circolari sia in senso orcaudale che interessano il corpo e l'antro a una frequenza di circa 3 cicli per minuto. Lo svuotamento dello stomaco inizia solo dopo una fase di latenza di circa 30-40 minuti ed è funzione delle caratteristiche fisiche del cibo e del contenuto calorico degli alimenti. Il passaggio del chimo in duodeno avviene per l'insorgenza di contrazioni dell'antro coordinate con il rilasciamento del piloro e del duodeno. Esso è anche dipendente da un meccanismo di feed-back negativo originatosi nell'intestino tenue.

In fase di digiuno, invece, la contrazione gastrica avviene secondo altre modalità. In questa condizione si riconoscono quattro differenti fasi di contrazione della muscolatura gastrica che si succedono regolarmente e hanno la finalità di svuotare lo stomaco dal cibo non digeribile. La prima fase è

un periodo di quiescenza della durata di circa 40 minuti con completa assenza di attività contrattile, mentre la seconda fase, che dura circa 50 minuti, è caratterizzata dalla presenza di contrazioni irregolari non efficaci ai fini dello svuotamento gastrico. La terza fase è invece costituita da contrazioni ritmiche, valide dal punto di vista espulsivo e della durata di circa 5-15 minuti. A essa succede la quarta fase, in cui sono presenti per un breve periodo di tempo contrazioni irregolari che preludono al ritorno alla fase di quiescenza. Il ciclo delle suddette quattro fasi richiede quindi circa due ore per essere completo.

Alterazioni della motilità gastrica nel diabete mellito

Un anormale rallentato svuotamento gastrico in fase post-prandiale può derivare da anomalie di ognuna delle componenti sopra descritte (Fig. 1). Nei pazienti diabetici, accanto ai casi (rari) di vera e propria gastroparesi diabetica, sono state documentate anomalie del rilasciamento del fondo gastrico, ipomotilità antrale, dilatazione antrale, anomalie del pace-maker gastrico sia sotto forma di diminuzione della frequenza di depolarizzazione (bradigastria) o di un suo aumento (tachigastria) sia di una combinazione di bradigastria e tachigastria (tachiaritmia gastrica), incoordinazione antro-pilorica, pilorospasmo e anomalie motorie del tratto



Figura 1 Alterazioni della motilità gastrica documentabili nei pazienti diabetici. Ciascuna di queste alterazioni può essere presente, singolarmente o in associazione ad altre, nel singolo paziente con rallentato svuotamento gastrico (da Koch², modificata).

prossimale dell'intestino tenue. Inoltre queste anomalie possono essere presenti singolarmente o in variabile associazione fra di loro².

Meccanismi patogenetici della alterata motilità gastrica

Le prime osservazioni sulla gastroparesi diabetica riconducevano esclusivamente alla neuropatia diabetica autonoma della patogenesi di questa manifestazione clinica. Negli ultimi 20 anni è invece emerso anche il potenziale ruolo di altri fattori (livelli di glicemia e patologia del sistema nervoso intrinseco gastrico) per cui è più giusto ritenere che la patogenesi della alterata motilità gastrica nei diabetici sia multifattoriale.

Ruolo della neuropatia autonoma

Il ruolo importante svolto dal sistema nervoso autonomo, parasimpatico in particolare, nella regolazione dell'attività motoria dello stomaco ha portato a formulare in passato l'ipotesi che un danno vagale inquadrabile nell'ambito della neuropatia autonoma diabetica fosse il principale e unico responsabile dell'alterato svuotamento gastrico nel diabete. Molti studi hanno quindi valutato lo svuotamento gastrico per i cibi solidi e liquidi in pazienti diabetici con e senza neuropatia autonoma cardiovascolare⁴⁻¹⁰. Nella maggioranza di questi studi lo svuotamento gastrico era più lento nei diabetici con neuropatia autonoma cardiovascolare che in quelli senza questa complicanza del diabete mellito. Un altro segno della presenza della neuropatia autonoma parasimpatica a carico dello stomaco è rappresentato dalla riduzione della risposta secretoria gastrica dopo pasto finto (puro stimolo vagale)^{11,12}. Nonostante che in alcuni lavori sia stata documentata una correlazione fra gravità della neuropatia autonoma cardiovascolare ed entità del ritardo di svuotamento gastrico, nella maggioranza di essi, tuttavia, questa correlazione era debole o non apparente¹³. Diverse possono essere le motivazioni di questa mancata correlazione. In prima istanza deve essere sottolineato che la presenza della neuropatia autonoma viene in genere ancora oggi accertata da alterazioni dei riflessi cardiovascolari e, sebbene sia generalmente accettato che riflessi cardiovascolari patologici indichino la presenza di un danno generalizzato del sistema nervoso autonomo, questo può non essere vero in tutti i casi e non può neanche essere esclusa una diversa gravità della neuropatia autonoma nei diversi apparati dell'organismo. Inoltre deve essere rimarcato che negli studi sopra citati quasi mai era stata prestata attenzione ai livelli di glicemia durante l'esecuzione del test di svuotamento gastrico, tralasciando quindi di tenere in considerazione un elemento in grado di influenzare di per sé la motilità gastrica¹³.

Una risposta al quesito sulla rilevanza della neuropatia autonoma nella genesi dell'alterata motilità gastrica potrebbe venire dallo studio morfologico del nervo vago nei pazienti diabetici con gastropatia. In realtà, i lavori esistenti, seppur non numerosi vista l'obiettivo difficoltà nella raccolta della casistica, non aiutano a risolvere il quesito. In due casi infatti^{14,15} sono state documentate una riduzione del numero degli assoni sia mielinizzati sia non mielinizzati a carico del nervo vago, mentre in un'altra casistica nessuna alterazione è stata rilevata¹⁶.

Ruolo dell'iperglicemia

È ormai ampiamente documentato che un aumento acuto della glicemia ha importanti riflessi sulla motilità di tutto il tubo digerente sia nei soggetti normali sia nei pazienti diabetici. Incrementare la glicemia da valori normali o appena superiori alla norma fino a 290-360 mg/dl rallenta lo svuotamento gastrico sia per i liquidi sia per i solidi nei soggetti normali e nei pazienti diabetici di tipo 1¹⁷⁻¹⁹. Un effetto inibente sulla motilità gastrica è esercitato da incrementi acuti della glicemia anche nell'ambito di valori ritenuti normali. Infatti, soggetti non diabetici e pazienti con diabete di tipo 1 svuotano il loro stomaco più lentamente a glicemia pari a 140 mg/dl che a glicemia di 70 mg/dl²⁰. Inversamente, l'induzione di ipoglicemia accelera lo svuotamento gastrico sia nei diabetici sia nei soggetti normali^{21,22}.

Se appare quindi chiaro e incontrovertibile che variazioni acute della glicemia influenzano la motilità gastrica, è ancora tuttavia da definire con precisione il ruolo dell'iperglicemia cronica di per sé. A tale riguardo può essere interessante notare che in uno studio in cui è stato misurato lo svuotamento gastrico in un gruppo di pazienti diabetici di tipo 2 in fallimento secondario alle sulfoniluree, prima e dopo una settimana dal raggiungimento di un buon controllo metabolico con insulina, non è stata riscontrata alcuna variazione della velocità di svuotamento gastrico dopo un pasto semisolido²³.

I meccanismi attraverso i quali variazioni acute della glicemia sono in grado di influenzare la motilità gastrica sono ancora lontani dall'essere delucidati. Un'ipotesi di lavoro è basata sul riscontro di neuroni sensibili al glucosio nel nucleo del tratto solitario nel sistema nervoso centrale²⁴ che potrebbero quindi inibire l'attività vagale efferente. Indicazioni che questo meccanismo potrebbe essere attivo sono fornite dalla riduzione della secrezione del polipeptide pancreatico (ormone sotto controllo vagale)^{25,26} e dalla differenza nella variazione della frequenza cardiaca dopo assunzione della stazione eretta in condizione di iperglicemia rispetto alla euglicemia nei soggetti non diabetici²⁷. In aggiunta a quanto sopra esposto, vi potrebbe anche essere un effetto dell'iperglicemia su alcuni sistemi neuronali localizzati direttamente nell'intestino, che sono anche essi sensibili al glucosio e che sono stati identificati nel ratto, ma non ancora nell'uomo²⁸.

Ruolo del sistema nervoso intestinale

Il sistema nervoso autonomo intrinseco dell'apparato gastrointestinale è costituito dal plesso sottomucoso e da quello mienterico ed è responsabile della coordinata attività motoria gastrointestinale. A carico di questo sistema sono state evidenziate alterazioni anatomico-funzionali sia nell'animale da esperimento sia nell'uomo. Nel ratto reso diabetico con streptozotocina, già dopo 7 giorni dall'induzione della malattia, è stata dimostrata una riduzione del numero dei neuroni del plesso mienterico²⁹, mentre nel topo NOD è stata dimostrata una marcata riduzione del numero delle cellule interstiziali di Cajal³⁰. Oltre che dal punto di vista morfologico, esistono anche prove di alterazioni funzionali di tale sistema. È stata infatti documentata una netta diminuzione dell'attività elettrica delle cellule interstiziali di Cajal e anche una diminuzione dell'espressione della sintasi dell'ossido nitrico nei neuroni del plesso mienterico gastrico³¹. L'ossido nitrico è importante per la dilatazione del fondo gastrico dopo l'ingestione del cibo e per la peristalsi antrale, per cui un suo deficit potrebbe rendere ragione almeno di alcuni aspetti della gastropatia diabetica. Di recente, infine, Anitha e coll.³² hanno prodotto evidenza che l'iperglicemia causa apoptosi di neuroni intestinali di ratto in coltura. Lo stesso gruppo di ricerca ha contemporaneamente dimostrato *in vivo* nel topo diabetico con rallentato svuotamento gastrico l'apoptosi di neuroni a trasmissione nitrgergica del plesso mienterico. Sia nell'esperimento *in vitro* sia in quello nell'animale in toto l'apoptosi neuronale era prevenuta dal fattore di crescita di origine gliale GDNF, indicando quindi una ipotizzabile possibile futura e nuova linea di ricerca e terapia farmacologica della gastropatia diabetica.

Nel paziente diabetico con gastroparesi esistono anche evidenze morfologiche di un danno del sistema nervoso intestinale. È stata infatti documentata nello stomaco di pazienti diabetici con gastroparesi l'assenza delle cellule interstiziali di Cajal³³. Analogo reperto è stato trovato da un altro gruppo di ricercatori nel duodeno di un paziente diabetico con gastroparesi unitamente a riduzione di neurotrasmettitori a prevalente funzione inibitoria³⁴.

È infine da segnalare che un'altra indagine morfologica su pazienti diabetici con gastroparesi ha invece sottolineato l'importanza di un danno primitivo della componente muscolare dello stomaco³⁵. Anche questa alterazione potrebbe quindi giocare un ruolo, seppure probabilmente marginale, nella patogenesi della gastropatia diabetica.

Rilevanza clinica della gastropatia diabetica

La rilevanza clinica della gastropatia diabetica può essere valutata evidenziandone la prevalenza, quella dei sintomi che a

essa possono eventualmente essere riferiti e infine le conseguenze che un rallentato svuotamento gastrico può avere nei pazienti diabetici.

Il rallentamento dello svuotamento gastrico, risultato funzionale finale della gastropatia diabetica, è abbastanza frequente nei pazienti diabetici. Da diversi studi condotti in pazienti con diabete sia di tipo 1 sia di tipo 2 valutando lo svuotamento gastrico sia per i cibi solidi sia per i cibi liquidi, è emerso che circa il 30-50% dei pazienti presenta un ritardo dello svuotamento gastrico di entità variabile, ma in genere modesta¹³.

A fronte di questo comunque rilevante dato funzionale vi è il riscontro di una dubbia maggiore prevalenza di sintomi gastrointestinali nella popolazione diabetica. A parte infatti i casi di eclatante ritardo nello svuotamento gastrico che si associa a nausea, vomito e senso di ripienezza post-prandiale, due studi di popolazione hanno fornito risultati contrastanti. Nell'indagine condotta a Rochester (USA) da ricercatori della Mayo Clinic³⁶ non sono state dimostrate differenze nella prevalenza di sintomi a carico dell'apparato gastrointestinale fra soggetti non diabetici e persone affette da diabete. Al contrario, un gruppo australiano³⁷ ha riscontrato che alcuni sintomi (ripienezza post-prandiale, disfagia e altri sintomi a carico dell'esofago) erano comunque maggiormente prevalenti fra i diabetici. Indipendentemente dalla prevalenza dei sintomi gastrointestinali nella popolazione dei pazienti diabetici, in generale vi è concordanza che la relazione fra sintomi e tempo di svuotamento gastrico è piuttosto debole, potendosi incontrare pazienti con importante ritardo di svuotamento gastrico paucisintomatici o addirittura del tutto asintomatici e, viceversa, pazienti con lievi alterazioni della motilità gastrica che riferiscono una sintomatologia importante. Tutto ciò sottolinea che all'insorgenza dei sintomi non contribuiscono solo le alterazioni della motilità, ma anche altre variabili fra cui fattori psicologici, il sesso (più frequenti nel sesso femminile), l'ipersensibilità viscerale, l'uso di farmaci e l'eventuale infezione da *Helicobacter pylori*¹³.

Un ritardo dello svuotamento gastrico può teoricamente avere influenza anche sull'assorbimento di farmaci assunti per via orale e, nelle persone con diabete, anche sulle fluttuazioni glicemiche nelle fasi post-prandiali. Nel primo caso l'effetto può essere più importante con l'uso di farmaci che hanno una breve emivita e raggiungono il picco di concentrazione plasmatica in tempi rapidi, mentre è meno rilevante per farmaci a lunga durata di azione³. I valori della glicemia post-prandiale nei pazienti diabetici sono influenzati dalla motilità gastrica, come è stato dimostrato da Ishii e coll.³⁸ con studi clamp in pazienti con importante ritardo dello svuotamento gastrico. In questi casi è tipico riscontrare valori di glicemia bassi nelle fasi immediatamente post-prandiali con successivi innalzamenti tardivi. La ragione di ciò è da ricercarsi in un disaccoppiamento fra l'assorbimento intestinale di cibo e l'azione dell'insulina iniettata sottocute prima del pasto.

Diagnosi di gastropatia diabetica

La diagnosi di gastropatia diabetica con rallentato svuotamento gastrico prevede che siano escluse tutte le altre malattie che sono in grado di produrre lo stesso quadro clinico (Tab. 1) e che sia documentato il ritardo di svuotamento con metodiche strumentali^{3,13}. La tecnica più affidabile e che rappresenta a oggi quella di riferimento è senza dubbio la scintigrafia a singolo isotopo per cibi solidi o a doppio isotopo per cibi solidi e liquidi. Questo esame è di facile esecuzione e non è invasivo, ma non è eseguibile in tutti gli ospedali. Di utilità diagnostica è senza dubbio l'esofagogastroduodenoscopia quando evidenzia la presenza nello stomaco di cibo ingerito la sera precedente l'esame; essa è anche utile per escludere altri tipi di patologia gastroduodenale che possono provocare ostruzione meccanica allo svuotamento gastrico. Un esame di più recente introduzione è il test del respiro, in cui si utilizza l'acido octanoico coniugato con un isotopo stabile del carbonio (¹³C) che, una volta ingerito con il cibo, assorbito e

metabolizzato dal fegato, viene eliminato con il respiro come CO₂ marcata. La valutazione del tempo di comparsa del ¹³C nell'aria espirata è una misura della velocità dello svuotamento gastrico, essendo tanto più lunga quanto più lento è quest'ultimo. Questa metodica, che come si può desumere dalla sua descrizione richiede la normalità dell'assorbimento intestinale e della funzione epatica e polmonare, è semplice e non invasiva, ma deve essere ulteriormente validata prima di diventare un test di sicuro affidamento. Essa potrebbe comunque rappresentare un utile test di screening della gastropatia diabetica e potrebbe quindi essere utilizzato in indagini di prevalenza su vaste popolazioni di persone con diabete. La manometria, per il fatto di richiedere l'introduzione di un catetere nello stomaco e duodeno per misurare le pressioni intestinali, è un esame invasivo e richiede molto tempo e personale qualificato per la sua esecuzione. Essa tuttavia è assai utile per distinguere il tipo di anomalia della funzione motoria gastrica presente nel singolo paziente. L'elettrogastrografia è invece un metodo non invasivo attraverso il quale si misu-

Tabella 1 Principali cause di rallentato svuotamento gastrico e gastroparesi.

Farmaci	Opiacei Antidepressivi Anticolinergici Octreotide Ca ⁺⁺ antagonisti
Chirurgia	Vagotomia
Infezioni	Virus di Epstein-Barr Varicella HIV Malattia di Chagas
Malattie del sistema nervoso centrale	Malattie vascolari cerebrali Traumi Neoplasie Malattia di Parkinson Malattie del midollo spinale
Malattie del sistema nervoso periferico	Malattia di Guillain-Barré
Disordini neuropsichiatrici	Anoressia nervosa Bulimia
Collagenopatie	Sclerosi sistemica progressiva Lupus eritematoso sistemico Polimiosite/Dermatomiosite
Endocrinopatie	Diabete mellito Ipotiroidismo
Malattie neuromuscolari	Distrofia miotonica Distrofia muscolare di Duchenne Amiloidosi Pseudo-ostruzione intestinale cronica idiopatica Gastroparesi idiopatica

ra l'attività elettrica della muscolatura gastrica. Essa fornisce esclusivamente indicazioni sulla normale ritmicità della peristalsi gastrica ed eventuali sue alterazioni. L'ecografia gastrica è un'ulteriore modalità di studio della motilità gastrica, non invasiva, di facile applicabilità che misura le variazioni del volume dell'antrum gastrico e dello stomaco in toto. Essa è tuttavia operatore-dipendente, è influenzata dalla presenza di gas nell'addome e richiede tempo.

Quali pazienti sottoporre a un esame della motilità gastrica? La presenza di sintomi persistenti per lungo tempo a carico del tratto superiore dell'apparato gastrointestinale è sicuramente un criterio clinico che può giustificare il ricorso a esami strumentali per lo studio dello svuotamento gastrico, pur tenendo presente che possono esservi pazienti con indiscutibile e marcato rallentamento dello svuotamento paucio o del tutto asintomatici. Anche i pazienti con notevole instabilità del controllo glicemico post-prandiale, pur in assenza di sintomi gastrointestinali, sono pazienti in cui un esame della motilità gastrica è giustificato.

Terapia della gastropatia diabetica

La terapia del rallentato svuotamento gastrico nei pazienti con diabete mellito è ben lungi dall'aver raggiunto un accettabile grado di efficacia. Non tutti i pazienti diabetici con rallentato svuotamento gastrico debbono essere sottoposti a trattamento farmacologico. Esso è indicato nel caso di pazienti con sintomi a carico del tratto superiore dell'apparato gastrointestinale e in quelli in cui il rallentamento dello svuotamento gastrico è ragionevolmente ritenuto essere il fattore predominante dell'instabilità glicemica post-prandiale. In aggiunta al trattamento farmacologico, la chirurgia e il pacing gastrico mediante elettrostimolazione possono essere usati nei casi non responsivi alla terapia medica.

Prima di iniziare la terapia farmacologica del rallentato svuotamento gastrico è opportuno fornire al paziente alcuni consigli

alimentari^{3,13}. Per questi pazienti è infatti consigliabile assumere una dieta povera di fibre o altre sostanze non digeribili, in quanto un loro eccessivo consumo può portare alla formazione di bezoari nello stomaco. Inoltre la dieta dovrebbe anche essere a basso contenuto di grassi in quanto essi rallentano lo svuotamento gastrico. Altre misure consigliabili riguardano il frazionamento della dieta in 6 pasti quotidiani, lo svolgimento di moderata attività fisica appena dopo mangiato e, infine, una scrupolosa attenzione alla ottimizzazione del controllo glicemico per rimuovere l'effetto negativo della iperglicemia sulla motilità gastrica. Tutte le suddette misure non vanno però al di là di semplici consigli in quanto non vi è alcun trial clinico che fornisce evidenza scientifica a queste affermazioni.

Il trattamento farmacologico del rallentato svuotamento gastrico si basa sull'uso dei farmaci procinetici riportati nella tabella 2.

La metoclopramide possiede un effetto sia antiemetico centrale sia procinetico periferico ed è il solo farmaco approvato dalla FDA per il trattamento della gastroparesi diabetica. Essa agisce come antagonista dei recettori D2 per la dopamina e come agonista dei recettori per la serotonina. Il suo effetto procinetico sembra essere dovuto a un'azione a livello dei neuroni intestinali del plesso mienterico favorendo la trasmissione eccitatoria colinergica. La metoclopramide, se somministrata *per os*, deve essere assunta dal paziente circa 40-60 minuti prima dei pasti, mentre 5 minuti sono sufficienti se somministrata per via venosa. L'uso della metoclopramide è associato alla frequente insorgenza (> 10% dei casi) di effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale e del sistema extrapiramidale in particolare. Un altro problema con l'uso della metoclopramide è la sua perdita di efficacia nel tempo per lo sviluppo di un fenomeno di tachiflasi. Questa può essere la ragione per cui trial clinici condotti per alcune settimane non hanno mostrato sostanziali effetti positivi del farmaco in termini di tempo di svuotamento gastrico. Tuttavia, dal punto di vista sintomatico, la metoclopramide è in grado di ridurre i sintomi gastrointestinali³⁹.

Tabella 2 Farmaci procinetici usati per la terapia orale del rallentato svuotamento gastrico e gastroparesi.

	Meccanismo d'azione	Dose giornaliera	Principali effetti collaterali
Metoclopramide	Antagonista dopamina (recettore D2) Agonista serotonina (recettore 5HT4)	10-20 mg x 4	Sintomi extrapiramidali Iperprolattinemia
Domperidone	Antagonista dopamina (recettore D2)	10-20 mg x 4	Iperprolattinemia
Eritromicina	Agonista motilina	250 mg x 3	Dolori addominali Rash cutanei
Levosulpiride	Antagonista dopamina (recettore D2)	25 mg x 3	Iperprolattinemia Sonnolenza

Il domperidone è un antagonista periferico del recettore D2 della dopamina e agisce a livello del plesso mienterico. Questo farmaco non supera la barriera ematoencefalica per cui non esercita alcun effetto a livello del sistema nervoso centrale. Esso può tuttavia dare luogo a iperprolattinemia con insorgenza di sintomi a essa correlati (galattorrea, amenorrea) nel 16% dei pazienti trattati per anni con questo farmaco. L'effetto del domperidone sul tempo di svuotamento gastrico è controverso^{40,41}; tuttavia esso si è dimostrato efficace nel ridurre i sintomi in uno studio multicentrico controllato in cui era stata arruolata un'ampia popolazione di pazienti diabetici sintomatici⁴².

La cisapride è un farmaco efficace nel promuovere lo svuotamento gastrico⁴³. Essa tuttavia non è più disponibile in quanto è stata ritenuta responsabile dell'insorgenza di aritmie cardiache.

L'eritromicina è un antibiotico della classe dei macrolidi che agisce come agonista della motilità. Con questo meccanismo essa provoca un aumento della frequenza e dell'ampiezza delle contrazioni antrali e promuove l'insorgenza dell'attività motoria di fase 3 nel periodo di digiuno. Il suo effetto collaterale più importante è l'insorgenza di dolori addominali e crampi. Essa è probabilmente il più potente tra i farmaci procinetici disponibili quando viene somministrata per via venosa e può essere particolarmente utile, se somministrata per questa via, nelle fasi iniziali della terapia. L'efficacia del farmaco *per os* è minore e può svilupparsi anche con l'eritromicina il fenomeno della tachifilassi con l'uso prolungato⁴⁴.

La levosulpiride, enantiomero levogiro della sulpiride, è anch'essa un antagonista del recettore D2 per la dopamina nel plesso mienterico. Uno studio italiano ha mostrato che questo farmaco migliora lo svuotamento gastrico e il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 1⁴⁵.

La stimolazione elettrica gastrica può rappresentare un'alternativa forma di terapia nei casi refrattari alla terapia medica. Essa si basa sulla stimolazione elettrica della muscolatura dello stomaco ottenuta mediante elettrodi impiantati nella parete gastrica. Negli studi in cui è stata applicata questa metodica la stimolazione muscolare è stata condotta mediante due distinti protocolli: in un caso la frequenza di stimolazione era pari a 3 cicli/minuto⁴⁶ in modo tale da mimare la stimolazione fisiologica del pacemaker gastrico, mentre in un'altra occasione la frequenza di stimolazione era maggiore (12 cicli/minuto)⁴⁷. In entrambi gli studi è stato documentato un miglioramento dei sintomi e gradi variabili di riduzione del tempo di svuotamento gastrico. Più di recente sono anche stati pubblicati i risultati a lungo termine ottenuti con la seconda metodica di stimolazione nel sottogruppo di pazienti diabetici⁴⁸. Anche in questo caso si assisteva a un miglioramento sintomatologico che si associava anche al miglioramento dell'equilibrio glicemico.

Infine, nei casi refrattari alle precedenti forme di terapia con persistenza di sintomi invalidanti possono essere attuate mi-

sure chirurgiche come la gastrostomia per decompressione e la digiunostomia che permette di mantenere il paziente in un adeguato stato nutrizionale. Altri interventi chirurgici più demolitivi della normale anatomia del sistema gastrointestinale e del transito intestinale, come la gastrectomia totale o subtotale con ricostruzione con ansa a Y alla Roux devono essere riservati a pazienti assai selezionati, con completa assenza di risposta alla terapia medica e stato di malnutrizione, e devono essere eseguiti in centri altamente specializzati.

Bibliografia

1. Kassander P. *Asymptomatic gastric retention in diabetics: gastroparesis diabetorum*. Ann Intern Med 1958;48:797-812.
2. Koch KL. *Diabetic gastropathy. Gastric neuromuscular dysfunction in diabetes mellitus. A review of symptoms, pathophysiology, and treatment*. Dig Dis Sci 1999;44:1061-75.
3. Scott Smith D, Ferris CD. *Current concepts in diabetic gastroparesis*. Drugs 2003;63:1339-58.
4. Ziegler D, Schadewaldt P, Pour Mirza A, Piolot R, Schommartz B, Reinhardt M et al. [¹³C]Octanoic acid breath test for non-invasive assessment of gastric emptying in diabetic patients; validation and relationship to gastric symptoms and cardiovascular autonomic function. Diabetologia 1996;39:823-30.
5. Horowitz M, Maddox AF, Wishart JM, Harding PE, Chatterton BE, Shearman DJC. *Relationships between oesophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus*. Eur J Nucl Med 1991;18:229-34.
6. Kawagishi T, Nishizawa Y, Okuno Y, Shimada H, Inaba M, Konishi T et al. *Antroduodenal motility and transpyloric fluid movement in patients with diabetes studied using duplex sonography*. Gastroenterology 1994;107:403-9.
7. Kawagishi T, Nishizawa Y, Emoto M, Maekawa K, Okuno Y, Taniwaki H et al. *Gastric myoelectrical activity in patients with diabetes: role of glucose control and autonomic nerve function*. Diabetes Care 1997;20:848-54.
8. Buysschaert M, Moulart M, Urbain JL, Pauwels S, De Roy L, Ketelstegers JM et al. *Impaired gastric emptying in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy*. Diabetes Care 1987;10:448-52.
9. Abell TL, Cardoso S, Schwartzbaum J, Familoni B, Wilson R, Massie D. *Diabetic gastroparesis is associated with an abnormality in sympathetic innervation*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994;6:241-7.
10. Merio R, Festa A, Bergmann H, Eder T, Eibl N, Stacher-Janotta G et al. *Slow gastric emptying in type 1 diabetes: relation to autonomic and peripheral neuropathy, blood glucose and glycemic control*. Diabetes Care 1997;39:823-30.
11. Feldman M, Corbett DB, Ramsey EJ, Walsh JH, Richardson CT. *Abnormal gastric function in longstanding, insulin-dependent diabetic patients*. Gastroenterology 1979;77:12-7.
12. Hosking DJ, Moony F, Stewart IM, Atkinson M. *Vagal impairment of gastric secretion in diabetic autonomic neuropathy*. Br Med J 1975;2:588-90.
13. Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL, Feinle C, Rayner CK, Samson M. *Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment*. Diabet Med 2002;19:177-94.
14. Guy RJC, Dawson JL, Garrett JR, Laws JW, Thomas PK, Sharma AK et al. *Diabetic gastroparesis from autonomic neuropathy:*

- surgical considerations and changes in vagus nerve morphology.* J Neurol Neurosurg Psych 1984;47:686-91.
15. Britland ST, Young RJ, Sharma AK, Lee D, Ah-See AK, Clarke BF. *Vagus nerve morphology in diabetic gastropathy.* Diabet Med 1990;7:780-7.
 16. Yoshida MM, Schuffler MD, Sumi SM. *There are no morphological abnormalities of the gastric wall or abdominal vagus in patients with diabetic gastroparesis.* Gastroenterology 1988;94:907-14.
 17. MacGregor IL, Gueller R, Watts HD, Meyer JH. *The effect of acute hyperglycemia on gastric emptying in man.* Gastroenterology 1976;70:190-6.
 18. Oster-Jorgensen E, Pedersen SA, Larsen ML. *The influence of induced hyperglycemia on gastric emptying in healthy humans.* Scand J Lab Clin Invest 1990;50:831-6.
 19. Fraser R, Horowitz M, Maddox A, Chatterton B, Harding P, Dent J. *Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 diabetes mellitus.* Diabetologia 1990;30:675-80.
 20. Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Horowitz M, Stridsberg M, Berne C. *Physiological hyperglycaemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus.* Gastroenterology 1997;113:60-6.
 21. Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Berne C. *Hypoglycemia increases the gastric emptying rate in healthy subjects.* Diabetes Care 1995;18:674-6.
 22. Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Lindkvist B, Beckman KW. *Hypoglycaemia increases the gastric emptying in patients with type 1 diabetes mellitus.* Diabet Med 1993;10:660-3.
 23. Holzapfel A, Festa A, Stacher-Janotta G, Bergmann H, Shorawa N, Brannath W et al. *Gastric emptying in type II (non-insulin dependent) diabetes mellitus before and after therapy readjustment: no influence of actual blood glucose concentration.* Diabetologia 1999;42:1410-2.
 24. Mizuno Y, Oomura Y. *Glucose responding neurons in the nucleus tractus solitarius of the rat: in vitro study.* Brain Res 1984;307:109-16.
 25. de Boer SY, Masclee AA, Lam WF, Lamers CB. *Effects of acute hyperglycemia on esophageal motility and lower esophageal sphincter pressure in humans.* Gastroenterology 1992;103:775-80.
 26. de Boer SY, Masclee AA, Lam WF, Lemkes HH, Schipper J, Frohlich M et al. *Effect of hyperglycaemia on gallbladder motility in type 1 (insulindependent) diabetes mellitus.* Diabetologia 1994;37:75-81.
 27. Yeap B, Russo A, Fraser RJ, Wittert GA, Horowitz M. *Hyperglycemia affects cardiovascular autonomic nerve function in normal subjects.* Diabetes Care 1996;19:880-2.
 28. Liu M, Seino S, Kirchgessner AL. *Identification and characterization of glucoreponsive neurons in the enteric nervous system.* J Neurosci 1999;19:10305-17.
 29. Fregonesi CE, Miranda-Neto MH, Molinari SL, Zanoni JN. *Quantitative study of the myenteric plexus of the stomach of rats with streptozotocin-induced diabetes.* Arq Neuropsiquiatr 2001;59:50-3.
 30. Ordog T, Takayama I, Cheung WK, Ward SM, Sanders KM. *Remodelling of networks of interstitial cells of Cajal in a murine model of diabetic gastroparesis.* Diabetes 2000;49:1731-9.
 31. Takahashi T, Nakamura K, Itoh H, Sima AA, Owyang C. *Impaired expression of nitric oxide synthase in the gastric myenteric plexus of spontaneously diabetic rats.* Gastroenterology 1997;113:1535-44.
 32. Anitha M, Gondha C, Sutliff R, Parsadianian A, Mwangi S, Sitaraman SV et al. *GDNF rescues hyperglycemia-induced diabetic enteric neuropathy through activation of the PI3K/Akt pathway.* J Clin Invest 2006;116:344-56.
 33. Forster J, Damjanov I, Lin Z, Sarosiek I, Wetzel P, McCallum RW. *Absence of the interstitial cells of Cajal in patients with gastroparesis and correlation with clinical findings.* J Gastrointest Surg 2005;9:102-8.
 34. He CL, Soffer EE, Ferris CD, Walsh RM, Szurszewski JH, Farrugia G. *Loss of interstitial cells of Cajal and inhibitory innervation in insulin-dependent diabetes.* Gastroenterology 2001;121:427-34.
 35. Ejskjaer NT, Bradley JL, Buxton-Thomas M, Edmonds ME, Howard ER, Purewal T et al. *Novel surgical treatment and gastric pathology in diabetic gastroparesis.* Diabet Med 1999;16:488-95.
 36. Maleki D, Locke GR, Camilleri M, Zinsmeister AR, Yawn BP, Leibson C et al. *Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community.* Arch Int Med 2000;160:2808-16.
 37. Bytzer PM, Talley NJ, Hammer J, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. *Diabetes mellitus is associated with an increased prevalence of gastrointestinal symptoms: a population-based study of 15,000 adults.* Arch Int Med 2001;86:5836-7.
 38. Ishii M, Nakamura T, Kasai F, Onuma T, Baba T, Takebe K. *Altered postprandial insulin requirement in IDDM patients with gastroparesis.* Diabetes Care 1994;17:901-3.
 39. McCallum RW, Ricci DA, Rakatansky H, Behar J, Rhodes JB, Salen G et al. *A multicenter placebo-controlled clinical trial of oral metoclopramide in diabetic gastroparesis.* Diabetes Care 1983;6:463-7.
 40. Horowitz M, Harding PE, Chatterton BE, Collins PJ, Shearman DJC. *Acute and chronic effect of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy.* Dig Dis Sci 1985;30:1-9.
 41. Soykan I, Sarosiek I, McCallum RW. *The effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms, gastric emptying, and quality of life in patients with gastroparesis.* Am J Gastroenterol 1997;92:979-80.
 42. Silvers D, Kipnes M, Broadstone V, Patterson D, Quigley EMM, McCallum R et al. *Domperidone in the management of diabetic gastroparesis: efficacy, tolerability and quality of life outcomes in a multicenter controlled trial.* Clin Ther 1998;20:438-53.
 43. Horowitz M, Maddox A, Harding PE, Maddern GJ, Chatterton BE, Wishart J et al. *Effect of cisapride on gastric and esophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus.* Gastroenterology 1987;92:1899-907.
 44. Richards RD, Davenport KS, McCallum RW. *The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin.* Am J Gastroenterol 1993;88:203-7.
 45. Melga P, Mansi C, Ciuchi E, Giusti R, Sciaba L, Prando R. *Chronic administration of levosulpiride and glycemic control in IDDM patients with gastroparesis.* Diabetes Care 1997;20:55-8.
 46. McCallum RW, Chen JDZ, Lin Z, Schirmer BD, Williams RD, Ross RA. *Gastric pacing improves emptying and symptoms in patients with gastroparesis.* Gastroenterology 1998;114:456-61.
 47. Abell T, McCallum R, Hocking M, Koch K, Abrahamsson H, Leblanc I et al. *Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis.* Gastroenterology 2003;125:421-8.
 48. Lin Z, Forster J, Sarosiek I, McCallum RW. *Treatment of diabetic gastroparesis by high-frequency gastric electrical stimulation.* Diabetes Care 2004;27:1071-6.