

DYSMOTILITA HORNÍ ČÁSTI ZAŽÍVACÍHO TRAKTU U DIABETU

MUDr. Vladimír Kojecký, Ph.D.

Interní klinika IPVZ, Krajská nemocnice T. Bati a. s., Zlín

Diabetes mellitus ovlivňuje činnost řady orgánů. Zažívací trakt není výjimkou. Spektrum poruch je pestré. Výrazné patologie zjišťované při instrumentálních vyšetřeních jsou často asymptomatické. Za nejvýznamnější je považována gastroparéza a dysmotilita tenkého střeva. Léčba zahrnuje normalizaci glykémie, úpravu dietního režimu, prokinetika, antidiarika. V posledních letech jsou zkoušena analoga některých gastrointestinálních hormonů.

Klíčová slova: diabetes mellitus, gastroparéza, diabetický průjem, hyperglykémie, autonomní neuropatie.

Med. Pro Praxi 2007; 6: 259–261

Dysfunkce může postihnout kteroukoliv část trávicího traktu diabetika od jícnu po rektum. Manifestace poruch je pestrá. Některé, jako diabetický průjem nebo obstrukce, činí problémy především subjektivní. Jiné, jako gastroparéza, při minimálních subjektivních symptomech nepříznivě ovlivňují objektivní zdravotní stav diabetiků. Poruchy gastrointestinální motility a zažívací potíže jsou významnou příčinou zvýšené morbiditativy diabetiků a negativně ovlivňují kvalitu jejich života (26).

V tradičních představách je porucha motility u diabetu přičítána porušené vagové inervaci. Ve skutečnosti je její patogeneze složitější. Klíčovým v regulaci gastrointestinální motility je tzv. střevní nervový systém (ENS). ENS je tvořen vzájemně anatomizujícími neurony myenterického a submukózního plexu. Počtem neuronů, kolem $2 \cdot 10^8$, se ENS blíží míše. ENS autonomně řídí veškerou činnost trávicího traktu (motilitu, sekreci, resorpci, senzitivitu, částečně imunitní funkce) na základě neustálé se měnících aferentních informací. Hlavními synaptickými mediátory ENS jsou acetylcholin, serotonin. Do současnosti bylo identifikováno přes 25 dalších látek účastnících se neurotransmise v ENS a neurony mohou používat i více mediátorů současně (7). Myoelektrickou aktivitu hladkých svalových buněk dále moduluje sympatický a parasympatický nervový systém, cirkulující hormony, gastrointestinální peptidy a další.

Faktory podílející se na dysfunkci zažívacího traktu u diabetiků

Autonomní neuropatie (AN) a neuropatie ENS

Hypotéz, které vysvětlují patogenезi postižení nervového systému řada. Glykace bílkovin, tvorba polyolů, deficit esenciálních omega-6 mastných kyselin, neurotrofních faktorů, ischemické postižení nervů při mikroangiopatii, autoimunní postižení ENS (25). U diabetických zvířat jsou prokazovány odchyl-

né hladiny řady neurotransmiterů a gastrointestinálních hormonů (4). V současnosti není jasné, zda jsou primární, vedoucí k dysfunkci ENS nebo jen odráží endokrinní a metabolické změny u diabetu.

Přes množství navržených patogenetických mechanismů zatím nebyla vytvořena sjednocující hypotéza vzniku diabetické autonomní neuropatie. Je pravděpodobné, že AN bude mít více, vzájemně se ovlivňujících příčin, což se projevuje rozmanitostí jejich projevů.

Glykémie a jiné faktory

Hyperglykémie má vliv na motilitu celého trávicího traktu. Tlumivě působí nejen na žaludek a jícen (19), ale i na další oddíly trávicího traktu, jako jsou žlučové cesty a střevo (3). Mechanismus, jakým hladina glukózy ovlivňuje motilitu, není znám. Možné je přímé působení glykémie na centrální nervový systém (CNS), ale i přímý tlumivý účinek na cholinergní inervaci, či tlumivá aferentace do CNS z porta hepatis.

Častěji poruchy motility nacházíme u žen, ale příčina známa není.

Motilitu ovlivňují hladiny elektrolytů, vnitřní prostředí organismu (8).

Možnosti diagnostiky neuropatie ENS

Test, který by umožnil přímo detekovat dysfunkci gastrointestinálního nervového systému, gastrointestinální autonomní neuropatii, není k dispozici. Přítomnost AN se v praxi hodnotí na základě reaktivity kardiiovaskulárního systému jako nepřímého ukazatele funkce sympatického a parasympatického autonomního systému. Korelace mezi kardiiovaskulární AN a dysfunkcí různých částí zažívacího traktu je však variabilní (25, 9).

Klinické projevy dysmotility

Jícen

Abnormality jícnové motility jsou u diabetiků běžné. Manometricky je zjišťováno snížení amplitu-

dy a neperistaltické kontrakce, snížení tonu dolního jícnového svěrače (DJS). Projevy kolísají od lehkého porušení peristaltiky až po absenci koordinované aktivity s terciálními spasmy. Zpomalení tranzitu jícnem bylo nalezeno u 40–60% diabetiků, typicky po tuhém soustu (12). Dysfunkce koreluje s přítomností neuropatie až ve 2/3 případů.

Přes výrazné patologie zjišťované při vyšetřeních jsou poruchy často asymptomatické. Prevalence potíží kolísá od 2 do 27%. Dysfagie byly při cílených dotazech zjištěny u 4–16% osob, retrosternální bolesti až u 1/5 symptomatických (5, 21). Pyróza ukazující na možnost gastroesofageálního (GE) refluxu je udávána nejvíce (8–27%) (21, 15). Patologický GE reflux byl v neselektované skupině diabetiků prokázán ve 45% (18), a častější je i u asymptomatických osob (28%) (15). Nasvědčuje to významnému porušení antirefluxních mechanismů u diabetiků s dysmotilitou. Mimo hypotenze DJS se na něm podílí tranzientní relaxace DJS. Zhoršení clearance jícnu nejspíše nehraje zásadní roli (15).

Dříve byla za jednu z příčin GE refluxu považována gastroparéza. Novější práce ukazují, že se zvýšenou expozicí terminálního jícnu refluxem je spojena jen zpomalená evakuace proximální části žaludku, ne gastroparéza jako taková (24).

Zlatým standardem v diagnostice motorických poruch jícnu je manometrie. Není vyšetřením běžně dostupným a pro pacienta příjemným. Použitelnou a fyziologickému stavu se blížící variantou je scintigrafie jícnu. Umožňuje kvantifikovat průchod radiofarmaka jícnem a rozlišit základní typy poruch (16). Přítomnost patologického refluxu potvrdí pH-metrie. Ještě větší výpovědní hodnotu má měření intraluminální impedance s pH senzorem. Zatím je omezeně dostupné.

Poruchy většinou zvláštní léčbu nevyžadují. V případech, kdy dominují symptomatické spasmy, jsou doporučovány kalciové blokátory, nitráty. Nifedipin, verapamil efektivně snižují amplitudu kontrakcí, ne však tíží symptomů. Účinek nitrátů nebyl

kontrolovanými studiemi potvrzen. Inhibitor fosfodiesterázy, sildenafil, tlumí amplitudu kontrakcí, ovlivnění potíží je nekonstantní (17).

Žaludek

Zpomalení evakuace žaludku se považuje za typický projev gastrointestinální dysfunkce u diabetu. Postihuje 30–50 % diabetiků 1. typu a 30–70 % diabetiků 2. typu (9).

Spektrum změn motility žaludku u diabetiků je široké, vznikají jak v interdigestivní, tak postprandiální fázi. Nalačno byla dokumentována redukce až vymizení fáze III. Zhoršuje se tak odsun větších zbytků ze žaludku a zvyšuje riziko vzniku bezoáru. Doba postprandiálního typu motility je u diabetiků zkrácena. Manometrickými studiemi byla u diabetiků 1. typu dokumentována postprandiální antrální hypomotilita, hypertonus pyloru a duodenální dysmotilita (19). Velmi často je přítomna porucha intragastrické distribuce stravy, zvýšení compliance a retence tuhé stravy ve fornixu (11) nebo porucha relaxace fornixu (9). V praxi mohou tyto změny vyústit až ve významné zpomalení evakuace žaludku. Porucha relaxace fornixu může být příčinou postprandiálních zažívacích potíží.

Je zajímavé, že oproti jícnu, nebyla zjištěna jednoznačná souvislost mezi přítomností neuropatie a rychlostí evakuace žaludku (9). Hovoří to pro fakt, že na rychlost evakuace působí další vlivy, jako je glykémie (za významnou se považuje hladina nad cca 15 mmol/l), sekreční činnost žaludku, pankreatu, intraduodenální acidita, které mohou být u AN také změněny. V praxi je nutno u gastroparézy vyloučit souvislost s anticholinergním účinkem některých léků (např. spasmolytika, tricyklická antidepresiva apod.).

Opačným stavem je zrychlení evakuace žaludku. U nediabetiků je známo po resekci žaludu, fundoplikaci, u obézních. Ojedinele bylo popsáno u recentních diabetiků a u obézních diabetiků 2. typu (26). Je otázkou, jaký může mít vliv na postprandiální glykémii (13, 14).

Ve všeobecném povědomí přetrvává představa, že potíže při diabetické gastroparéze jsou přímým důsledkem zhoršené evakuace. Korelace mezi zažívacími potížemi a rychlostí evakuace je slabá (9, 10), navíc nemocní s gastroparézou nemusí mít potíže žádné. Studie z poslední doby ukazují, že u zpomalené evakuace se častěji setkáme s pocitem plnosti, nauzeou, pokud jsou pociťovány postprandiálně a jsou dostatečně silné (9).

Endoskopie ani rentgen (rtg) žaludku nepatří mezi vyšetření, která by mohla blíže stupeň poruchy evakuace objasnit. Patologické je přetrvávání obsahu déle než 6–8 hodin. Normální vyprazdňování při rtg žaludku či gastrokopii diagnózu gastroparézy nevyklučují. Zlatým standardem při vyšetření evaku-

ace žaludku zůstává scintigrafie s tuhou stravou (16). Je to fyziologický test, neinvazivní, který umožňuje kvantitativní hodnocení jeho funkce.

Stále větší popularitu nabývají dechové testy. Ostatní metody, real-time sonografie, manometrie, elektrogastrografie, impedanční epigastrografie, magnetická rezonance, jsou pro technickou, finanční a časovou náročnost v běžné klinické praxi nepoužitelné a vyhrazené specializovaným laboratorům.

Při léčbě zpomalené evakuace žaludku nelze spoléhat pouze na farmaka. Aby nedocházelo k nežádoucí stagnaci stravy v žaludku, nemocní by měli jíst častěji a v menších porcích. Nevhodná jsou jídla s vyšším obsahem tuku, fyziologicky zpomalujícím evakuaci žaludku, tak jako alkohol a kouření nebo zbytková strava. Zlepšení kontroly diabetu zlepšuje kontraktilitu antra a přispívá k úpravě arytmií a normalizaci doby evakuace.

Logickým krokem je užití prokinetik. V současnosti je dostupný metoclopramid, domperidon, itoprid, erytromycin.

Metoclopramid je efektivní při krátkodobém podání, především útlumem nauzey, obdobně jako u domperidonu je ovlivnění motility nekonstantní (22). Itoprid efektivně upravuje motorickou poruchu při minimu vedlejších účinků (13). S variabilním výsledkem jsou zkoušeny motilidy, analogy makrolidů, s agonistickým účinkem na motilínové receptory a 5HT₄ agonisté (mosaprid, tegaserod). Přínos aplikace botulotoxinu do pyloru, žaludeční stimulace se hodnotí. Při refrakterní gastroparéze přichází v úvahu zavedení nutriční jejunostomie (22). U zrychlené evakuace slibuje zajímavé perspektivy pramlintid, syntetický analog amylinu, glukagon – like peptid 1 (GLP 1) a jeho analoga (23).

Tenké střevo

Tenké střevo a zvláště jeho proximální část je úzce svázána s činností žaludku. U gastroparézy bylo pozorováno snížení duodenojejunální fázické kontrakční aktivity, nepropulzní kontrakce. Přetrvávající interdigestivní typ motility střeva může přispívat ke zpomalené evakuaci žaludku postprandiálně (2).

Doporučený postup pro praktické lékaře

Léčba diabetické gastroparézy

- Dobrá kompenzace diabetu
- Vysazení nevhodných léků
- Jíst 4–6x denně po malých porcích
- Omezit tuky, vlákninu
- Prokinetika
 - itoprid (Ganaton)
 - domperidon (Motilium)
 - metoclopramid (Ceruleal, Degan)

Příčiny chronického průjmu u diabetika

Celiakie
Inkontinence
Bakteriální přerůstání
Porucha zevní sekrece pankreatu
Biguanidy
Sladidla (sorbitol)
„Diabetický“ průjem

Změny motility samotného tenkého střeva jsou u diabetu pestré. Dochází k poruše koordinace, omezená je indukce postprandiální aktivity stravou, porušená cirkadiální distribuce migrujících motorických komplexů, chybí interdigestivní fáze III, objevuje se retrogradní peristaltika, vysokoamplitudové nepropagující kontrakce. Někteří autoři změny charakterizují jako nekoordinovanou hyperaktivitu tenkého střeva.

Za projev dysmotility a zrychlené pasáže tenkým střevem je považován průjem. Chronický průjem u diabetiků je v praxi často označen za průjem „diabetický“. Zrychlení střevního tranzitu je však nacházeno jen u 1/4 postižených diabetiků a ve stejném procentu je pasáž střevem zpomalená. Asi polovina případů „diabetického“ průjmu je způsobena inkontinencí, celiakií (zvl. u diabetu 1. typu), bakteriálním přerůstáním nebo chronickou pankreatitidou (8). U diabetiků 2. typu jsou nejčastější příčinou průjmu biguanidy. Ve zbývajících polovině případů lze uvažovat o alteraci motility, absorpce či sekrece střevní při AN.

Léčba diabetického průjmu je svízelná. Při neznámé patogenetice je terapie empirická a jen symptomatická. Antidiarika (codein, loperamid, difenoxylát) zmenší počet stolic. Lze vyzkoušet efekt vlákniny (Psyllium). V případě bakteriálního přerůstání jsou indikována širokospektrá antibiotika (tetracykliny, metronidazol, cefalosporiny). Efektivita klonidinu je vysvětlována stimulací alfa-2 adrenergických receptorů na enterocyty se snížením intraluminální sekrece. V dávkách do 1 mg/den je obecně dobře tolerován, bez významného poklesu tlaku. Dokumentován je příznivý efekt analogu somatostatinu, octreotidu, v refrakterních případech (6).

Závěr

Přes velký pokrok, ke kterému v posledních desetiletích došlo, stále přetrvává řada nejasností ve vztazích mezi motilitou trávicího traktu a diabetem. Blížší pochopení role gastrointestinálních peptidů v regulaci motility zažívacího traktu slibuje účinnější ovlivnění dysmotilitních stavů.

MUDr. Vladimír Kojecký, Ph.D.

Interní klinika IPVZ, Krajská nemocnice T. Bati a. s.
Havlíkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín
e-mail: kojecky@bnzlin.cz

Literatura

1. Bertin E, Schneider N, Abdelli N et al. Gastric emptying is accelerated in obese type 2 diabetic patients without autonomic neuropathy. *Diabetes Metab* 2001; 3: 357–364.
2. Camilleri M, Malagelada JR. Abnormal intestinal motility in diabetics with the gastroparesis syndrome. *Eur J Clin Invest* 1984; 6: 420–427.
3. de Boer SY, Masclee AM, Jebbink MC et al. Effect of acute hyperglycaemia on gall bladder contraction induced by cholecystokinin in humans. *Gut* 1993; 8: 1128–1132.
4. El-Salhy M. Neuroendocrine peptides of the gastrointestinal tract of an animal model of human type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1998; 4: 194–198.
5. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Arch Int Med* 1983; 98: 378–384.
6. Freeman R, Mivawaki E. The treatment of autonomic dysfunction. *J Clin Neurophysiol* 1993; 1: 61–82.
7. Goyal KR, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med* 1996; 17: 1106–1115.
8. Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE Bockus Gastroenterology, 5. edition, Philadelphia: Saunders 1995.
9. Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL et al. Gastric emptying in diabetes, clinical significance and treatment. *Diabetic Medicine* 2002; 3: 177–194.
10. Horowitz M, Harding PE, Maddox AF et al. Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989; 3: 151–159.
11. Jones KL, Horowitz M, Wishart J et al. Relationship between gastric emptying intragastric meal distribution and blood glucose concentrations in diabetes mellitus. *J Nucl Med* 1995; 12: 2220–2228.
12. Keshavarzian A, Iber FL, Nasrallah S. Radionuclide esophageal emptying and manometric studies in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1987; 7: 625–631.
13. Kojecký V, Bernátek J, Bakala J, Weisssová D. Vliv itopridu na rychlost a průběh evakuace žaludku diabetiků a jejich vztah ke kompenzaci diabetu. *Čes a Slov Gastroenterol a Hepatol* 2005, 59, 1, 17–20.
14. Lacigová S, Rušavý Z, Mindlová J. Žaludeční vyprazdňování u diabetiků. *Vnitř Lék* 2000; 4: 213–217.
15. Luch I, Ascaso JF, Mora F et al. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1999; 4: 919–924.
16. Mariani G, Boni G, Barreca M et al. Radionuclide gastroesophageal motor studies. *J Nucl Med* 2004; 6: 1004–1028.
17. Mittal RK, Bhalla V. Oesophageal motor functions and its disorders. *Gut* 2004; 10: 1536–1542.
18. Murray FE, Lombard MG, Ashe J et al. Esophageal function in diabetes mellitus with special reference to acid studies and relationship to peripheral neuropathy. *Am J Gastroenterol* 1987; 9: 840–843.
19. Rayner CK, Samsom M, Jones KL et al. Relationship of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care* 2001; 2: 371–381.
20. Samsom M, Jebbink RJ, Akkermans LM et al. Abnormalities in antroduodenal motility in type I diabetes. *Diabetes Care* 1996; 1: 21–27.
21. Schvarcz E, Palmer M, Ingberg CM et al. Increased prevalence of upper gastrointestinal symptoms in long-term type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1996; 5: 478–481.
22. Smith DS, Ferris CD. Current concepts in diabetic gastroparesis. *Drugs* 2003; 13: 1339–1358.
23. Stacher G. Diabetes mellitus and stomach. *Diabetologia* 2001; 9: 1080–1093.
24. Stacher G, Lenglinger J, Bergmann H et al. Gastric emptying, a contributory factor in gastro-oesophageal reflux activity? *Gut* 2000; 5: 661–666.
25. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 5: 1553–1579.
26. Talley NJ. Diabetic gastropathy and prokinetics. *Am J Gastroenterol* 2003; 2: 264–271.