

DIABETES MELLITUS A ZAŽÍVACÍ POTÍŽE

MUDr. Vladimír Kojecký, Ph.D.

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

Zažívacími obtížemi trpí osoby s diabetem více než běžná populace. Nejčastěji jde o potíže dysmotilitního charakteru, dále o průjem a zácpu. Při jejich vzniku hraje u diabetiků roli i výše glykémie, kvalita kompenzace diabetu, změněná viscerální senzitivita, neuropatie střevního nervového systému, léčba biguanidy a další. Předpokladem úspěšného ovlivnění potíží je dobrá korekce diabetu, dieta má význam aditivní. V přehledu jsou uvedeny možnosti farmakoterapie horních zažívacích obtíží, průjmu a zácpy u diabetiků.

Klíčová slova: diabetes mellitus, dyspepsie, prokinetika, diabetická gastroparéza, diabetický průjem.

Med. Pro Praxi 2007; 2: 61–63

Zažívací potíže patří k častým zdravotním steskům. V běžné populaci se objeví během jednoho roku u cca 12 % osob a během svého života je zažije asi polovina populace (10). U diabetiků výskyt zažívacích obtíží kolísá od 45 do 76 % při zahrnutí dolních gastrointestinálních potíží (5). Nižší četnosti jsou zjišťovány v populačních studiích (1), ale i tak jsou zažívací obtíže u diabetiků častější, zvláště horní typ dyspepsie, než u nediabetiků.

V čem jsou zažívací obtíže u diabetu významné?

Zažívací obtíže nežádoucím způsobem mění dietní režim, a tak zhoršují stabilitu a kompenzaci diabetu. Dlouhodobé omezení příjmu stravy vede ke zhoršení nutričního stavu. Toto všechno má za následek zhoršení kvality života (17).

Patogenetické vztahy

Výskyt zažívacích obtíží roste s věkem. Více si na ně stěžují ženy. Tento trend není vázán na diabetes, ale je patrný i u osob bez diabetu. U diabetiků se nejčastěji setkáváme s obtížemi dysmotilitního charakteru (časná sytost, nauzea, pocit nafouknutí), s průjmem a zácpou (1, 9).

Specifika vzniku zažívacích obtíží u diabetu

U diabetu existuje řada odchylek, které mohou zažívací obtíže vyvolat. Dyskinéza zažívacího traktu, změněná viscerální senzitivita, dysfunkce autonomního nervového systému, alterace střevní absorpce a sekrece, porucha zevně sekretorické funkce pankreatu, vliv antidiabetik, mikro- a makroangiopatie, změněné hladiny gastrointestinálních hormonů. Nelze zapomínat na fakt, že u části osob nemusí obtíže s diabetem vůbec nesouviset, protože výskyt funkční dyspepsie je u diabetiků obdobný jako v nediabetické populaci (7).

Prevalence horních zažívacích obtíží, především dysmotilitního typu, je vyšší u diabetiků se špatnou dlouhodobou kompenzací (9) a přímo koreluje i s vyšší aktuální glykémie. Akutní hyperglykémie (cca nad

15 mmol/l) moduluje percepci signálů vycházejících ze zažívacího traktu (15), tlumí antrální peristaltiku, zvyšuje tonus pyloru, relaxuje proximální části žaludku, inhibuje motilitu tenkého střeva a také zpomaluje evakuaci žaludku (15), což přispívá ke vzniku obtíží.

Původně se věřilo, že zažívací potíže při diabetické gastroparéze jsou přímým důsledkem zhoršené evakuace. Korelace mezi zažívacími potížemi a rychlostí evakuace je však slabá (8). Nemocní s gastroparézou nemusí mít žádné potíže. U gastroparézy jsou zažívací potíže markerem dysmotility, ne gastroparézy jako takové.

Dále existují důkazy pro podíl viscerální hypersenzitivity při vzniku zažívacích potíží u diabetiků (15).

Z lékových vlivů je nutno zmínit průjem u osob léčených metforminem a acarbosou. Deriváty sulfonylurey zažívací potíže nevyvolávají.

Pyróza, regurgitace jsou obtíže typické pro gastroezofageální reflux. Dříve byla za jednu z příčin refluxu považována gastroparéza. Novější práce ukazují, že se zvýšeným refluxem je spojena jen zpomalená evakuace proximální části žaludku, ne gastroparéza jako taková.

Dysfagie, odynofagie jsou málo časté a pro diabetes netypické. Při jejich primární manifestaci je nutno vždy pátrat po organické příčině (tumor jícnu, ezofagitida).

Pocit napětí v epigastriu, nadmutí, předčasná plnost jsou necharakteristické potíže, na které si stěžují jak diabetici tak nediabetici a jejich etiologie je různá. Od poruch motility, přes změny myoelektrické aktivity, hormonální vlivy, po změny percepcie. Pocity mohou pocházet i z jiných orgánů než je žaludek. Podílet se mohou poruchy intragastrické distribuce stravy (porucha relaxace forniku), které u diabetu nacházíme významně častěji.

Nauzea a zvracení jsou všeobecně považovány za typický projev gastroparézy. Cílené analýzy souvislosti mezi obtížemi a rychlostí evakuace žaludku nepotvrdily (7). Přesto je zvláště u opakovaného zvracení vhodné vyloučit zdroj dráždění a orga-

nickou překážku v oblasti gastroduodena, tumor, vřed či pylorostenózu. Nauzea a zvracení provází závažnější dekompenzaci diabetu, diabetickou ketoacidózu. U diabetické ketoacidózy mohou obtíže i nálezy na břiše imitovat náhlou příhodu břišní (diabetická pseudoperitonitis). Její symptomy po ústupu hyperglykémie rychle mizí. Pokud není příčina potíží jasná, je vždy vhodné cílenou anamnézou vyloučit lékový původ (nesteroidní antiflogistika, theophylliny, digoxin atd.).

Průjem se objevuje až u 1/5 diabetiků, typicky 1. typu. Ne každý chronický průjem u diabetika je průjem „diabetický“. Patogeneze vlastního diabetického průjmu není přesně známa a tyto nemocní tvoří pouze polovinu všech případů chronického průjmu u diabetiků. Ve zbývajícím procentu je příčinou porucha zevně sekretorické funkce pankreatu, bakteriální přerůstání, střevní dysmotilita nebo celiakie. S celiakií se u diabetiků 1. typu setkáváme mnohem častěji než v nediabetické populaci (až 50x více). Myslíme na ni u každého chronického průjmu diabetika 1. typu, zejména pokud je spojen s hubnutím, sideropenickou anémií, hypoproteinémií či dalšími známkami malabsorpcie. U diabetiků 2. typu jsou nejčastější příčinou průjmu biguanidy.

Zácpa je asi nejběžnější zažívací obtíží u diabetiků. Najdeme ji až u 2/3 diabetiků 2. typu (6). Nejčastěji jde o tzv. hypomotilitní typ, se zpomalením doby střevní pasáže. Diferenciálně diagnosticky je potřeba vyloučit jiné příčiny obstrukce, běžné u nediabetiků – organické stenózy, hypotyreózu, anorektální dysfunkci, dysfunkci svalů pánevního dna (3).

Diagnostika

Při zažívacích obtížích, zvláště nově vzniklých, vzniká otázka, do jaké míry jde o obtíže funkční nebo projev jiného, organického onemocnění.

Základní diagnostika obnáší cílenou anamnézu, fyzikální vyšetření, případně laboratorní screening. Pokud klinický obraz nenavědčuje funkčnímu původu, je na místě podrobnější došetření.

Gastroskopie je indikována v případě dysfagií, odynofagií nebo obtíží refluxních, k vyloučení tumoru, stenózy jícnu, ezofagitidy. Při podezření na gastroezofageální reflux je užitečná pH-metrie, alternativou je terapeutický test inhibitorem protonové pumpy. O jícnové dysmotilitě nás informuje rtg polykacího aktu. Scintigrafie není pro ozřejnění jícnové motility přínosná. Nejlepší je jícnová manometrie. Není však běžně dostupná. Rychlost evakuace žaludku lze nejlépe objektivizovat pomocí scintigrafie s tuhou stravou. Obvykle používaný rtg žaludku či gastroskopie i při normálním nálezu gastroparézy nevylučují. Při podezření na diabetický průjem je diagnostický postup zaměřen na vyloučení jiných příčin, včetně celiakie. Zlatým standardem při vyšetřování tlustého střeva je koloskopie, zvláště pokud jsou přítomny enterorhagie či další alarmující symptomy. Méně zatěžující, a také méně přesnou variantou, je irrigografie. Žádné z těchto vyšetření nám nic neřekne o rychlosti pasáže tlustým střevem. V tomto případě lze využít vyšetření pomocí rtg kontrastních markerů. Informaci o tonu análního sfinkteru a možné inkontinenci podá už běžné digitální vyšetření konečníku.

Léčba zažívacích obtíží

Předpokladem úspěšného ovlivnění zažívacích obtíží je dobrá kompenzace diabetu.

Jednou z prvních otázek u nemocného se zažívacími obtížemi je dotaz na dietní režim. Univerzálně platné dietní doporučení neexistuje. Je třeba přihlídnout k charakteru potíží (refluxní, dysmotilitní, obtipace atd.) a individuální toleranci potravin, při respektování platných doporučení dietoterapie diabetu (4). Nejčastěji bývá snášena cibule, česnek, tučná jídla. Při průjmu je třeba nemocného varovat před větším příjmem náhradních sladidel se sorbitolem.

Farmakoterapie

Terapie funkčních potíží je z velké části empirická a než na jednotlivé stesky je třeba přihlížet k dominujícímu charakteru potíží (tabulka 2.).

Horní zažívací potíže

Příznivé působení H2 blokátorů a inhibitorů protonové pumpy na funkční zažívací potíže u dyspepsie je známo u nediabetiků. Účinek byl dokumentován až u 1/3 léčených a je větší než po placebu (2). Nejeefektivnější jsou však jen u osob s obtížemi ulcerózního a refluxního typu. Používáme už menší dávky omeprazolu (10mg) než je běžné v léčbě vředové choroby nebo ezofagitidy.

Prokinetika kvantitativně i kvalitativně upravují porušenou motilitu jednotlivých oddílů zažívacího traktu. Užití prokinetik má u diabetu několik výhod. Zrychlují evakuaci žaludku, tranzit tenkým střevem, mohou ovlivňovat i viscerální hypersenzitivitu a zlep-

šovat kompenzaci diabetu (17). Dokumentována je normalizace tonu sfinkterů, vymizení žaludečních arytmií, úprava akomodační funkce žaludku, zvýšení kontraktility antra, zlepšení antroduodenální koordinace. Nejvhodnější jsou u obtíží dysmotilitního charakteru.

U nemocných s poruchou evakuace se doporučuje terapeutický pokus prokinetiky po 4 týdny, při trvání potíží pak vyšetření evakuace žaludku. Oproti jiným komplikacím diabetu, jako je retinopatie anebo nefropatie není zatím důvod léčit asymptomatické poruchy u diabetiků (17).

Metoclopramid (Degan, Cerucal) je centrálním i periferním antagonistou dopaminových D2 receptorů. Antiemetický efekt je dán ovlivněním dopaminergních a serotoninergních receptorů v mozku. Metoclopramid efektivně kontroluje nauzeu a zvracení a po intravenózním podání účinek nastupuje do několika minut. Samotné prokinetické působení je malé a omezené na horní část zažívacího traktu po duodenum. Vliv na rychlost evakuace žaludku je nekonstantní. Při porovnání s placebem metoclopramid však významně zmenšuje symptomy (16). K dlouhodobějšímu (týdny) podávání je nevhodný. Klesá jeho účinek a stoupá riziko nežádoucích vedlejších projevů (až ve 20 %). Ty souvisí s průnikem přes hematoencefalickou bariéru. U diabetiků s renální insuficiencí je nutno pro riziko kumulace nutno dávku snížit.

Domperidon (Motilium) je antagonist dopaminových D2 receptorů. Vedlejší účinky jsou oproti metoclopramidu vzácné, protože do centrálního nervového systému významně neproniká. Při srovnání s metoclopramidem má méně vedlejších účinků při srovnatelné efektivitě (16).

Itoprid (Ganaton) kombinuje centrální i periferní D2 antagonismus, s inhibičním působením na acetylcholinesterázu. Výsledkem je větší stimulace motility horní části trávicího traktu než u předchozích prokinetik při zachovalém antiemetickém účinku. Průnik přes hematoencefalickou bariéru je zanedbatelný a díky metabolizaci flavinmonooxidázou je minimalizována možnost metabolických interferencí s jinými léky. Itoprid efektivně redukuje četnost zažívacích obtíží. Je účinný nejen u nauzey a zvrace-

ní, ale i v případech, kdy dominuje pocit nadmutí, dyskomfortu a bolesti (13). Mimo to normalizuje rychlost evakuace žaludku u diabetických gastroparéz a tento účinek si zachovává i po 3měsíčním podávání (12).

Levosulpirid je také D2, D3 antagonistou s dokumentovaným prokinetickým působením. Je používán u dysmotilitní dyspepsie a nespecifických zažívacích obtíží. Potíže ovlivňuje lépe než metoclopramid a domperidon. Zlepšuje porušenou intragastrickou distribuci stravy, je proto vhodné jej vyzkoušet tam, kde dominují postprandiální potíže. U nás je k dispozici sulpirid (Prosulpin, Dogmatil, Sulpirol). V této indikaci nepřekračujeme dávku 100 mg/den.

U osob s obtížemi dysmotilitního charakteru, bolestmi, mohou být efektivní malé dávky (do 50 mg/den) amitriptylinu. Terapeutický účinek souvisí s ovlivněním viscerální senzitivity. Je třeba mít na paměti nežádoucí anticholinergní působení, které může zhoršit zácpu a evakuaci žaludku.

Tam, kde dominují obtíže ulcerózního či refluxního typu, zahajujeme léčbu H2 blokátory nebo inhibitory protonové pumpy. U obtíží dysmotilitních je nejvhodnější prokinetikum – itoprid nebo po omezenou dobu metoclopramid. U nevyhraněných tvarů je léčba empirická. Eradikace *Helicobacter pylori* není v současnosti u dyspeptických potíží považována za přínosnou (18).

Průjem

Úspěšná léčba diabetického průjmu předpokládá identifikaci a vyloučení etiologicky ovlivnitel-

Tabulka 1. Prevalence horních zažívacích obtíží u diabetiků podle (6)

plnost v epigastriu	16,8 %
nafouknutí	21,0 %
časná sytost	32,2 %
nauzea	16,8 %
dysfagie	4,0 %
zvracení	5,6 %
průjem	34,9 %
zácpa	27,5 %
bolesti břicha, křeče	16,1 %
inkontinence	3,4 %

Tabulka 2. Typy zažívacích obtíží

Refluxní obtíže	pálení žáhy, regurgitace
Dysmotilitní obtíže	nauzea, tlak v epigastriu, časná sytost, plnost, pocit nafouknutí
Ulcerózní obtíže	bolest, dyskomfort v epigastriu

Tabulka 3. Nežádoucí účinky prokinetik

Metoclopramid	Hyperprolaktinémie, galaktorea, extrapyramidový sy, dyskinezy, riziko kumulace u renální insuficience, selhání jater
Domperidon	Hyperprolaktinémie, riziko kumulace u renální insuficience, selhání jater
Itoprid	Vzácně hyperprolaktinémie

ných příčin. Současná doporučení léčby vlastního diabetického průjmu jsou založena na dobré kompenzaci diabetu a symptomatické kontrole. Počet stolic regulujeme antidiarhoiky, např. loperamidem (Imodium), difenoxylátem (Reasec). Etylmorfin (Diolan) a codein používáme jen po přechodnou dobu pro možnost vzniku závislosti. Antidiarhoika jsou účinná zvláště u osob s rychlým střevním tranzitem. Podání na večer zmenší noční urgence a počet nočních stolic.

U významného zpomalení střevní pasáže je nutno počítat s možností sekundárního bakteriálního přerůstání. Může imitovat zhoršení diabetického průjmu a chybně bývá léčeno zvýšením dávky antidiarhoik. V tomto případě jsou indikována širokospektrální antibiotika (tetracykliny, metronidazol, cefalosporiny) po cca 2 týdny. Existuje několik malých studií prokazujících efektivitu klonidinu u diabetického průjmu. Klonidin stimuluje alfa2 adrenergních receptorů na enterocyty snižuje intraluminální sekreci. V dávkách do 1mg/den je obecně dobře tolerován.

Obstipace

Terapie zácpy zahrnuje opatření obvyklá u ne-diabetiků. Zvýšení příjmu tekutin až na 2l/den tam, kde je přívod nedostatečný, pravidelný pohyb, nácvik defekačního reflexu (14), zvýšení obsahu vlákniny v potravě (zbytková strava). Při trvající zácpě doplníme laxativa. Začínáme projímadly osmotickými (laktulóza, minerální soli). U hypomotilního typu zácpy nemusí být ani toto dostačující. Dalším krokem je užití laxancií stimulačních. Projímadla na bázi pikosulfátu (Guttalax, Laxylax), bisacodylu (Bisacodyl, Fenolax) a deriváty senny (Regulax) jsou nemoc-

nými oblíbená. Zvláště bisacodyl a senna nejsou lékaři pro obavy z poškození střeva doporučovány k delšímu užívání. Současné názory však toto riziko při běžném dávkování považují za přehnané (19). Užívají se intermitentně, a pouze při nutnosti vyvolat stolic. Pravidelné, každodenní užívání není vhodné. Prokinetika, která by efektivně zrychlila střevní tranzit v současnosti dostupná nejsou.

Léčbu zácpy začínáme zvýšením příjmu vlákniny (kolem 35 g/den). Při nedostatečném efektu doplníme osmotická projímadla nebo laktulózu. Při

trvající obstipaci (méně než 2–3 stolice týdně) podáváme ke každodennímu užívání výše uvedených předchozích intermitentně stimulační laxativum k vyvolání stolice.

MUDr. Vladimír Kojecký, Ph.D.

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

Literatura

1. Bytzer PM, Talley NJ, Leemon M et al. Diabetes mellitus is associated with an increased prevalence of gastrointestinal symptoms, a population-based study of 15 000 adults. *Arch Intern Med* 2001; 16: 1989–1996.
2. Dobrilla G, Comberlato M, Steekle A., et al. Drug treatment of functional dyspepsia. A metaanalysis of randomized controlled clinical trials. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 169–177.
3. Dolina J, Vlček P, Bartušek D et al. Anorektální dysfunkce – úvod a diagnostika. *Poznatky pro klinickou praxi. Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2006; 2: 65–69.
4. Česká diabetologická společnost. Standardy dietní léčby pacientů s diabetem <http://www.diab.cz/modules/Standardy/dieta.pdf>
5. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983; 3: 378–384.
6. Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE. *Bockus Gastroenterology*, 5.edition, Philadelphia: Saunders, 1995, 4000s.
7. Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL, et al. Gastric emptying in diabetes, clinical significance and treatment. *Diabetic Medicine* 2002; 3: 177–194.
8. Horowitz M, Maddox AF, Wishart JM et al. Relationship between oesophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med* 1991; 4: 229–234.
9. 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.
10. Kheil R. Prokinetika a diabetes mellitus. *Vnitř Lék* 2004; 5: 358–362.
12. Kojecký V, Bernátek J, Bakala J et al. Vliv itopridu na rychlost a průběh evakuace žaludku diabetiků a jejich vztah ke kompenzaci diabetu. *Čes a Slov Gastroenterol a Hepatol* 2005; 1:17–20.
13. Lukáš K, Bureš J, Dítě P et al. Klinický účinek itopridu (Ganaton) u pacientů s horní funkční dyspepsií. *Čes a slov Gastroent a Hepatol* 2002; 4:146–147, 149–152.
14. Mařatka Z, a spol. *Gastroenterologie*. Praha: Karolinum, 1999, 490 s.
15. 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.
16. Smith SD, Ferris CD. Current concepts in diabetic gastroparesis. *Drugs* 2003; 13:1339–1358.
17. Talley NJ. Diabetic gastropathy and prokinetics. *Am J Gastroenterol* 2003; 2: 264–271.
18. Veldhuyzen van Zaten SJ, Talley NJ, Blum AL, et al. Combined analysis of the ORCHID and OCAY studies: does eradication of *Helicobacter pylori* lead to sustained improvement in functional dyspepsia symptoms? *Gut* 2002; Suppl 4:26–30.
19. Wald A. Constipation in the primary care setting: Current concepts and misconceptions. *Am J Med* 2006; 9: 736–739.