Małgorzata Reszczyńska, Beata Marczak-Karpina
Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

Zaburzenia funkcji dolnego odcinka przewodu pokarmowego jako powikłanie cukrzycy — trudny problem w opiece diabetologicznej

Dysfunction of the lower gastrointestinal tract as a complication of diabetes — a problematic issue in the diabetic care

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:
Reszczyńska M, Marczak-Karpina B. Dysfunction of the lower gastrointestinal tract as a complication of diabetes — a problematic issue in the diabetic care. Clin Diabet 2016; 5, 3: 100–106. DOI: 10.5603/DK.2016.0017.
Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Celem artykułu jest przybliżenie problematyki nieprawidłowości dotyczących dolnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z cukrzycą oraz przedstawienie najnowszych poglądów związanych z ich patogenezą i możliwościami leczniczymi, a także przedmiotów kolejnych badań. Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, jako powikłanie cukrzycy, występują często. Najczęściej stwierdza się zaburzenia dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego, objawy z dolnego odcinka występują równie często, jednak ze względu na ich krępujący charakter są rzadziej zgłaszane przez pacjentów. U ich podstawy leżą złożone mechanizmy, nie tylko neuropatia autonomiczna, jak sądzono przez lata. Leczenie jest skomplikowane, tak jak skomplikowana jest patogeneza. Aktualnie nie ma skutecznych metod terapii i jest ona w większości empiryczna. Odkrycie nowych mechanizmów rodzi sposobność dalszych badań, których celem jest stworzenie nowych możliwości terapeutycznych.

Słowa kluczowe: cuk rzyca, neuropatia cukrzycowa, powikłania cukrzycowe, zaparcie, biegunka, stres oksydacyjny

Adres do korespondencji:
lek. Małgorzata Reszczyńska
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław
e-mail: g.reszczynska@gmail.com
Nadesłano: 04.12.2015 Przyjęto do druku: 23.04.2016

ABSTRACT

The purpose of this article is to familiarize the reader with abnormalities concerning the lower gastrointestinal tract in patients with diabetes and to present the latest views related to their pathogenesis and possibilities of treatment as well as subjects of future research. Gastrointestinal disorders as a complication of diabetes are common. Disorders of the upper gastrointestinal tract are diagnosed most often; lower gastrointestinal tract symptoms are equally frequent, but, due to their embarrassing nature, patients are less likely to report them. They are based on complex mechanisms, not only autonomic neuropathy, as was believed for years. Treatment is complex, much like pathogenesis. Currently there is no effective treatment and it is mostly empirical. Discovering new mechanisms of the disease opens the opportunity for further research whose aim is to develop new therapeutic options.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, diabetic complications, constipation, diarrhea, oxidative stress

Wstęp

W ostatnich latach mechanizmy leżące u podstaw zaburzeń gastroenterologicznych w cukrzycy zostały znacznie lepiej poznane. Uważa się, iż oprócz powszechnie uznanej autonomicznej neuropatii cukrzycowej swój udział w ich powstawaniu mają również

inne mechanizmy [1]. Neuropatia cukrzycowa znacząco pogarsza jakość życia pacjentów. Jest ona uznanym czynnikiem rozwoju np. stopy cukrzycowej i zgonu [2]. Pacjenci z cukrzycą często (nawet do 75%) podają objawy ze strony przewodu pokarmowego [3, 4]. Charakter tych dolegliwości jest nietypowy, co spowalnia diagnostykę i utrudnia znacząco leczenie [5]. Wiadomo, iż autonomiczna neuropatia jest częsta, a mechanizmy leżące u jej podstaw są coraz bardziej poznane, jednak jej etiologia jest bardzo złożona [6, 7]. Subkliniczna postać autonomicznej neuropatii cukrzycowej może wystąpić w ciągu roku od rozpoznania cukrzycy typu 2 i 2 lat od rozpoznania cukrzycy typu 1, natomiast pierwsze objawy ujawniają się dopiero po wielu latach [7, 8]. Mając na uwadze ostatnie wyniki badań, wiemy, iż nie sama autonomiczna neuropatia jest odpowiedzialna za te powikłania, coraz częściej wspomina się o skomplikowanych mechanizmach leżących u podstawy uszkodzenia jelitowego systemu nerwowego, komórek Cajala czy mięśni gładkich jako znaczących w etiopatogenezie gastroenteropatii cukrzycowej [1, 4].

Epidemiologia

Według różnych badaczy najczęstszą manifestacją gastroenteropatii cukrzycowej są objawy z górnego odcinka przewodu pokarmowego będące konsekwencją zaburzenia perystaltyki przełyku czy żołądka (gastropareza), występujące odpowiednio u 50 i 40% pacjentów [7]. Objawy wynikające z obecności powikłań w zakresie cienkiego i grubego jelita to biegunki (20%) [7–9] czy zaparcia (wg różnych autorów od 25% [7] do 60% pacjentów [9]), jak również inne zaburzenia funkcji anorektalnej, np. nietrzymanie stolca czy zaburzenia czucia trzewnego [10–12]. W dostępnym piśmiennictwie można odnaleźć wiele badań dotyczących zaburzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z cukrzycą, tych dotyczących dolnego odcinka jest znacznie mniej [11]. Wobec ogromnej złożoności i różnorodności mechanizmów będących przyczyną zaburzeń przewodu pokarmowego u chorych na cukrzycę słuszny wydaje się pogląd niektórych badaczy, iż nieskuteczność dotychczasowego leczenia wynika ze złożoności problemu, a leczenie zazwyczaj jest ukierunkowane tylko na jeden z wielu mechanizmów [13].

Fizjologia

Skomplikowane mechanizmy regulacji motoryki przewodu pokarmowego zapowiadają złożoną patogenezę jej zaburzeń w cukrzycy. Główną rolę w koordynacji wszystkich procesów odgrywają trzy podstawowe struktury: mięśnie gładkie, odpowiedzialne za motorykę bezpośrednio, układ autonomiczny oraz jelitowy układ nerwowy (ENS, *enteric nervous system*), jak również komórki śródmiąższowe Cajala (ICC, *interstitial cells of Cajal*) — wyspecjalizowane komórki mięśniowe przewodu pokarmowego, pełniące funkcję rozrusznikową i umożliwiające skoordynowany skurcz mięśniówki przewodu pokarmowego, koordynując pracę nerwów i mięśni. Komórki ICC występują w całym przewodzie pokarmowym, począwszy od przełyku, po wewnętrzny zwieracz odbytu. Ostatni mechanizm regulacji dotyczy układu nerwowego, czyli ENS i — niebezpośrednio — autonomicznej części układu nerwowego. Ta część układu nerwowego powiązana jest z ENS za pośrednictwem włókien odprowadzających, parasympatycznego unerwienia od jądra nerwu błędnego i części krzyżowej rdzenia kręgowego oraz sympatycznego unerwienia od nerwów pozazwojowych z przedkręgowych zwojów [13]. Jelitowy układ nerwowy jest to autonomiczna jednostka kontrolująca i koordynująca perystaltykę, przepływ krwi oraz wydzielanie w przewodzie pokarmowym, jej elementy są obecne w przewodach żółciowych, trzustce i wszystkich odcinka przewodu pokarmowego. Układ ten składa się aż z 10^8 komórek nerwowych, tworzących dwa główne sploty — splot Auerbacha i splot podśluzówkowy oraz inne komórki nerwowe, np. glejowe komórki jelitowe. Te neurony odpowiadają za kontrolę motoryki przewodu pokarmowego i wydzielanie, w odpowiedzi na zmiany napięcia mięśni gładkich oraz zawartość światła przewodu pokarmowego. Jelitowy układ nerwowy jest połączony z mózgiem za pośrednictwem włókien doprowadzających i odprowadzających [13, 14]. Kontrola komórek nerwowych zależy od uwalniania neurotransmiterów zarówno pobudzających, jak i hamujących (np. NO, VIP — *vasoactive intestinal peptide*, ATP) [13].

Dodatkowo układ pokarmowy jest ściśle połączony z autonomicznym układem nerwowym, prawie wszystkie części przewodu pokarmowego są unerwione przez włókna odprowadzające współczulne i przywspółczulne i wysyłają sygnały poprzez włókna doprowadzające do układu parasympatycznego. Ze względu na bardzo dobrze poznaną autonomiczną neuropatię w cukrzycy w zakresie innych układów głównie z nią wiązano zaburzenia gastroenterologiczne. Jednakże dostępne wyniki badań związku pomiędzy objawami autonomicznej neuropatii z innych układów a objawami z zakresu układu pokarmowego są kontrowersyjne [1].

Patogeneza

Patogeneza zaburzeń przewodu pokarmowego w cukrzycy wynika z zaburzenia funkcji jednej ze ściśle powiązanych ze sobą struktur warunkujących prawidłową motorykę lub wszystkich w określonym stopniu [13].

Uważa się, że w patogenezie zaburzeń gastroenterologicznych udział swój mają między innym: zabu-

rzenia funkcji motorycznej przewodu pokarmowego (w wyniku zaburzeń jego unerwienia), uwarunkowania genetyczne, nadwrażliwość trzewna, zaburzenia hormonalne, dysregulacje autonomicznego układu nerwowego, hiperglikemia, procesy zapalne, czynniki wzrostu nerwów, jak również rozważa się czynnik autoimmunologiczny, szczególnie w etiologii gastroparezy [7–9, 14]. Istotną rolę należy również przypisać zaburzeniom mikrokrążenia zaopatrującego włókna nerwowe [7, 8, 15].

Mechanizmy leżące u podstawy neuropatii w cukrzycy (autonomicznej i obwodowej) są bardzo złożone o wieloczynnikowej etiologii [6, 7, 9, 15]. Autonomiczna neuropatia u chorych na cukrzycę jest nadal przedmiotem intensywnych badań, np. w badaniu Vazeou i wsp. wykazano brak związku neuropatii autonomicznej z występowaniem objawów ze strony przewodu pokarmowego, jak również brak zależności między wahaniami glikemii a zaburzeniem perystaltyki u pacjentów z cukrzycą typu 1, jednak badanie to miało pewne ograniczenia [16]. Natomiast wyniki innych badań [14, 19, 20] wykazują ewidentny związek. Nadal dyskutuje się na temat zwiększonego ryzyka neuropatii w przypadku cukrzycy typu 1, związanego z dłuższym czasem trwania choroby, okresami wysokiego stężenia glukozy we krwi i zaburzeniami perystaltyki przewodu pokarmowego [6].

Badania prowadzone na szczurach dowodzą, iż w przebiegu cukrzycy dochodzi do początkowego spadku liczby neuronów, a następnie do ich prawdopodobnej regeneracji [14]. Sugeruje się, że u pacjentów z cukrzycą następuje przebudowa neuronów hamujących i pobudzających, co prowadzi do osłabienia odpowiedzi mięśniowej, w której pośredniczą włókna nerwowe, a w bezpośrednim przełożeniu dochodzi do obserwowanych zaburzeń motorycznych przewodu pokarmowego. Prawdopodobnie uszkodzenie dotyczy w większym stopniu neuronów hamujących, głównie nNOS (*neuronal nitric oxide synthase*), których ilość w cukrzycy spada, jak również VIP oraz neuropeptydu Y [18]. Zmniejszona ekspresja czy aktywność nNOS jest prawdopodobnie najbardziej spójną zmianą dotyczącą ENS, chociaż są badania, które wykazują wzrost czy też brak zmian nNOS u pacjentów z cukrzycą [13]. Neurony nNOS produkują tlenek azotu (NO), który jest nieadrenergicznym, niecholinergicznym głównym hamującym neurotransmiterem, pośredniczącym w relaksacji mięśni gładkich przewodu pokarmowego i przez to odgrywa znaczącą rolę w motoryce [8, 13]. Prawdopodobnie dochodzi do zahamowania ekspresji nNOS przez końcowe produkty zaawansowanej glikacji (AGEs, *advanced glycation end products*) wiążące się ze splotami nerwowymi [9].

Wiele badań przeprowadzono w celu ustalenia odpowiedzi na pytanie, co leży u podstawy tych zaburzeń. Aktualnie wiadomo, iż wysokie stężenie glukozy jest główną przyczyną powikłań cukrzycy [7]. Drugim co do ważność aspektem jest nadprodukcja wewnątrzkomórkowa reaktywnych form tlenu i azotu — RONS (*reactive oxygen and nitrogen species*) [20]. Związki te indukują uszkodzenie DNA komórkowego i stymulują różne procesy naprawcze. W konsekwencji dochodzi do dysregulacji i włączenia sygnałów inicjujących śmierć komórki, takich jak AGEs [7]. Wysokie stężenie glukozy w komórce może indukować dodatkową glikację białek [14]. Końcowe produkty zaawansowanej glikacji powstają w wyniku reakcji nieenzymatycznych pomiędzy grupami aldehydowymi zredukowanych cukrów a białkami, tłuszczami i kwasami nukleinowymi [15]. Wpływają one na białka, zmieniając ich struktury i funkcję, procesy te toczą się zarówno wewnątrz-, jak i zewnątrzkomórkowo, mogą również — poprzez specjalne receptory (RAGEs) — uruchamiać kaskadę czynników prozapalnych (np. IL-1, IL-6, TNF itd.) oraz zwiększać stres oksydacyjny [7]. W badaniu Takuma i wsp. wykazano, że blokada receptorów RAGEs u myszy skutkowała obniżoną częstością powikłań nerwowych [21]. Stres oksydacyjny, który jest znacząco zwiększony w cukrzycy, aktualnie uważa się za ważny czynnik w patogenezie powikłań gastroenterologicznych [9, 22]. W produkcji RONS ważną rolę odgrywają również zaburzone drogi przemiany heksoaminy i kinazy białkowej C (PKC, *protein kinase C*) [7]. Dodatkowy mechanizm, który jest indukowany hiperglikemią, dotyczy tworzenia polioli, np. sorbitolu, którego zwiększone, niefizjologicznie ilości prowadzą do nadmiernego zużycia NADH, niezbędnego do regeneracji antyoksydantów [7, 8], zaburzenie stosunku NAD:NADH może powodować bezpośrednio uszkodzenie neuronów i/albo zmniejszać ukrwienie nerwów [8].

W ostatnich badaniach podkreśla się rolę procesu zapalnego w patogenezie autonomicznej neuropatii cukrzycowej [7, 9]. Wiele czynników (np. nadprodukcja cytokin prozapalnych) przyczynia się do wtórnego uszkodzenia neuronów i naczyń, procesy te pozostają w związku ze stresem oksydacyjnym. Według niektórych badań markery stanu zapalnego, np. CRP, IL-6, IL-8, TNF-alfa czy endotelina-1, uważa się za czynniki predykcyjne w rozwoju neuropatii autonomicznej układu krążenia [7].

Czynniki wzrostu nerwów — neurotrofiny — również biorą udział w patogenezie autonomicznej neuropatii cukrzycowej [7–9]. W nich upatruje się również nowych celów terapeutycznych [13]. Jednym z nich jest insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), którego stężenie w obu postaciach

cukrzycy jest obniżone. To wpływa na zanik mięśni gładkich i bezpośrednio osłabia motorykę przewodu pokarmowego [23].

Z zaburzeń metabolicznych, oprócz ewidentnego znaczenia hiperglikemii w rozwoju neuropatii, zwraca się również uwagę na zaburzenia gospodarki lipidowej [1, 7, 8, 15]. Zaburzenia te są przedmiotem wielu badań prowadzonych w ostatnich latach, np. Fakhir i wsp. wykazali ewidentny związek dyslipidemii z rozwojem neuropatii u pacjentów z cukrzycą typu 2 [23]. U pacjentów z cukrzycą występują zaburzenia metabolizmu tłuszczów oraz zwiększona peroksydacja tłuszczów jako wynik stresu oksydacyjnego, co w efekcie prowadzi do produkcji produktów końcowych reakcji oksydacji lipidów (ALEs, *advanced lipooxidation end-products*), które wykazują chemiczne podobieństwo do AGEs i mają podobne działanie [15]. Natomiast wolne kwasy tłuszczowe, hipertriglicerydemia oraz obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL mogą według niektórych badaczy pośredniczyć w oksydacyjnych i zapalnych procesach uszkadzających tkanki i korelować z rozwojem neuropatii [7]. Badacze wykazali na modelach zwierzęcych, iż dieta bogata w tłuszcze może prowadzić do utraty neuronów układu jelitowego [1].

Należy jeszcze wspomnieć o badanej w ostatnim czasie genetycznej predyspozycji do stresu oksydacyjnego i większego ryzyka rozwoju neuropatii w związku z polimorfizmem enzymów antyoksydacyjnych [13].

Wśród innych przyczyn podkreśla się uszkodzenie mikrokrążenia, zarówno bezpośrednie, jak i pośrednie, w wyniku wspomnianych procesów metabolicznych [7, 8, 15]. Fundamentalnym powodem uszkodzenia drobnych naczyń zaopatrujących nerwy obwodowe jest endoteliopatia (czyli uszkodzenie śródbłonka naczyń) [15].

Wiadomo, na podstawie przeprowadzonych badań pośmiertnych i badań na zwierzętach, że w przebiegu cukrzycy dochodzi do zaburzeń w zakresie mięśni gładkich. Nadal pozostaje niejasne, co powoduje, iż w górnej części przewodu pokarmowego obserwowane są zmiany zanikowe, natomiast w dolnej przerostowe [13].

Rola komórek ICC została odkryta stosunkowo niedawno [13]. Oprócz produkcji niezależnych impulsów odpowiedzialnych częściowo za perystaltykę przewodu pokarmowego wydaje się, że komórki te odgrywają rolę pośredników sygnałów nerwowych pomiędzy neuronami ruchowymi, włóknami odprowadzającymi z autonomicznego układu nerwowego i włóknami mięśniowymi [1]. Zaproponowano pogląd, iż zarówno hamująca, jak i pobudzająca neurotransmisja pomiędzy ENS i komórkami mięśni gładkich jest pośredniczona przez specjalny rodzaj komórek Cajala — ICC-IM [1]. Na podstawie kilku badań przeprowadzonych u pacjentów z cukrzycą oraz na zwierzęcych modelach stwierdzono zmniejszenie liczby tych komórek [13]. Przykładowo w badaniu He i wsp. wykazano ewidentny brak komórek ICC w biopsji jelita cienkiego u pacjenta z długo trwającą, źle kontrolowaną cukrzycą typu 1, powikłaną neuropatią [24]. Podsumowując wyniki dostępnych badań, wiadomo, iż spadek liczby komórek ICC jest bardzo częstym zaburzeniem u pacjentów z powikłaniami gastroenterologicznymi cukrzycy zarówno typu 1, jak i 2. Prawdopodobnie nie jest to zjawisko izolowane i towarzyszą mu dystrofia nerwów i mięśni gładkich [13]. Stopień tych zmian wydaje się korelować z czasem trwania i ciężkością cukrzycy oraz objawami gasteroenetropatii [13]. Mechanizmy leżące u podstawy uszkodzenia tych komórek wymagają dalszych badań, interesujące jest jedno z doniesień badaczy, którzy wykazali, że sama hiperglikemia jest niewystarczająca do uszkodzenia ICC i właściwie niedobór czynników wzrostu — np. IGF-1 — i samej insuliny prawdopodobnie ma większe znaczenie [1].

Wśród innych, nowych czynników patogenetycznych będących przedmiotem intensywnych badań warto wspomnieć o mikroflorze jelitowej oraz mikro-RNA, jak również teorii autofagowej [1]. Wykazano, że eksperymentalne usunięcie mikroflory jelita grubego prowadzi do rozdęcia kątnicy w wyniku nieprawidłowej motoryki, jej odtworzenie niweluje ten efekt [25]. Wiadomo, że spowolnienie perystaltyki przewodu pokarmowego w cukrzycy może prowadzić do zaburzeń mikroflory jelitowej, co z kolei może wpływać na neurotransmisje pomiędzy przewodem pokarmowym a ośrodkowym układem nerwowym — te spostrzeżenia są przedmiotem aktualnych badań [1].

Objawy

Objawy powikłań cukrzycy z zakresu dolnego odcinka przewodu pokarmowego pod postacią biegunek, zaparć czy nieprawidłowości anorektalnych występują relatywnie często u pacjentów z cukrzycą [26, 27] — według różnych źródeł od 60% [3] do nawet 76% [28]. Objawy te w znaczący sposób upośledzają ich jakość życia [26]. Pomimo częstego występowania dolegliwości z zakresu przewodu pokarmowego u pacjentów nadal niska jest świadomość ich obecności wśród lekarzy [29].

Biegunki

Zaburzenia funkcji jelita cienkiego, w przypadku powikłań cukrzycy, objawiają się przede wszystkim przewlekłymi biegunkami, którym może towarzyszyć biegunka tłuszczowa wynikająca z kilku mechanizmów, m.in. z upośledzenia egzokrynnej funkcji trzustki [30]. Pierwsze doniesienie o biegunce jako rzadkim powikła-

niu cukrzycy odnajdujemy opisane przez Joslin w 1912 roku [31]. Typowa biegunka cukrzycowa ma charakter przewlekły i przerywany [8, 28, 30], z epizodami o różnym i nieprzewidywalnym czasie trwania [30]. Definiuje się ją jako objętość stolca przekraczającą 200 ml na dzień [28], bardzo częstą (do 20 wypróżnień na dobę), z reguły wodnistą z silnym parciem na stolec [31]. Biegunki u większości pacjentów występują wieczorem, nocą lub nad ranem, czasami mówi się o typowej nocnej biegunce cukrzycowej [9, 30]. Charakterystyczny dla tego typu biegunek jest brak dolegliwości bólowych [29, 31]. Na ich etiologię składają się skomplikowane mechanizmy opisane powyżej, które doprowadzają m.in. do zaburzeń motoryki jelita cienkiego. W przypadku biegunek należy zawsze uwzględniać czynnik mikrobiologiczny i związany z nim zespół przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego (SIBO, *small intestinal bacterial overgrowth*) [8, 21, 27, 28, 30, 32]. W badaniu Bettina i wsp. SIBO rozpoznano u ponad 1/3 pacjentów z cukrzycą powikłaną objawami autonomicznej neuropatii w zakresie układu krążenia [32]. Uznaje się, że biegunka pojawia się u pacjentów ze złym wyrównaniem glikemii i z towarzyszącą już neuropatią [9, 28, 29, 31]. Dodatkowo w etiologii należy uwzględnić inne mechanizmy, takie jak niewydolność egzokrynną trzustki, zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych [28, 29, 31], przyjmowane leki i ich działania niepożądane np. metformina [29, 33] czy akarboza [33]. Jako przyczynę należy również wykluczyć spożywanie przez pacjenta dietetycznych produktów zawierających sorbitol czy mannitol — sztuczne substancje słodzące, które również mogą wywołać biegunkę osmotyczną [28, 33]. W toku diagnostyki należy również wykluczyć enteropatią glutenową [28, 31], która częściej występuje u pacjentów z cukrzycą typu 1 (do 5%) [33].

Zaparcia

Zaparcia są najczęstszym objawem z zakresu przewodu pokarmowego zgłaszanym przez chorych na cukrzycę [8, 9, 27–29, 33] — dotyczą nawet do 60% osób [9, 29]. W badaniu populacyjnym Maleki i wsp. [34] wykazano, że 20–44% pacjentów z cukrzycą podaje objawy zaparcia lub częstsze przyjmowanie środków przeczyszczających. Ciężka postać zaparcia przebiegająca z *megacolon* występuje bardzo rzadko [29], wówczas może towarzyszyć biegunka (wynikająca z przecieku stolca) i nietrzymanie stolca [28, 29]. Dokładna etiologia zaparć u pacjentów z cukrzycą nie jest poznana [28]. Jedna z hipotez zakłada wpływ autonomicznej neuropatii oraz brak synchronizacji mechanizmów działających pomiędzy mięśniówką jelitową a zwieraczami odbytu [28]. Nieliczne badania nad czasem pasażu w przewodzie pokarmowym u pacjentów z cukrzycą przynoszą sprzeczne wyniki. Przykładowo Hye-Kyung Jung i wsp. wykazali dłuższy czas pasażu u pacjentów z cukrzycą w porównaniu z grupą kontrolną, jednak w badaniu tym nie stwierdzono korelacji z objawami autonomicznej neuropatii z zakresu układu krążenia [35], co z kolei wykazano w dwóch innych badaniach [36, 37]. Należy pamiętać, że prawidłowa defekacja jest bardzo złożoną interakcją pomiędzy motoryczną i czuciową funkcją odbytniczo-odbytową: odbytnica i esica muszą być wypełnione prawidłową masą kałową, musi wystąpić odpowiednie rozdęcie odbytnicy i akt defekacji, na który składa się skurcz tłoczni jamy brzusznej oraz relaksacja mięśni dna miednicy i odbytu we właściwym momencie [38]. Nieprawidłowości na różnych poziomach w tym złożonym procesie skutkują zaparciem.

Nietrzymanie stolca

Nietrzymanie stolca jest bardzo kłopotliwym i wstydliwym objawem [29], z którym pacjenci przez długie lata nie zgłaszają się do lekarza. Według najnowszych badań w procesie prowadzącym do nietrzymania stolca udział biorą nie tylko zaburzona funkcja zwieraczy odbytu, ale również inne czynniki, w tym: nieprawidłowe odruchy anorektalne czy dysfunkcja czuciowo-motoryczna odbytnicy [39]. Zaburzenia czynności zarówno zewnętrznego, jak i wewnętrznego zwieracza odbytu wynikające z neuropatii w przebiegu cukrzycy mogą objawiać się nietrzymaniem stolca [27, 29]. U większości pacjentów z nietrzymaniem stolca i cukrzycą w badaniu manometrii anorektalnej wykazuje się obniżone czucie trzewne oraz obniżone ciśnienie w zakresie kanału odbytu, co prawdopodobnie wynika z dysfunkcji struktur układu autonomicznego w zakresie zwieracza wewnętrznego odbytu [28]. W etiologii zaburzeń funkcji anorektalnych w cukrzycy prowadzących do nietrzymania bądź zaparcia pod uwagę bierze się bezpośredni wpływ podwyższonego stężenia glukozy we krwi [29, 40, 41]. W badaniu Russo i wsp. wykazano, iż wysokie stężenie glukozy we krwi u zdrowych ochotników wpływa na funkcje zwieraczy odbytu oraz podnosi progi czucia trzewnego [40]. W innym badaniu również wykazano podwyższone progi czucia trzewnego przy hiperglikemii, co może mieć istotny wpływ na etiologię zarówno nietrzymania stolca, jak i zaparć [41].

W ciągu wielu lat przeprowadzono liczne badania dotyczące funkcji anorektum u pacjentów z cukrzycą, wykazując zaburzenia, najczęściej w korelacji do czasu trwania i występowania neuropatii cukrzycowej [10, 12, 42, 43]. Już w latach 50. zaobserwowano związek zaburzeń funkcji anorektalnych z neuropatią cukrzycową [44]. Na przykład w badaniu Deen i wsp. stwierdzono brak lub zaburzenia odruchu hamowania rektoanalnego (RAIR, *recto-anal inhibitory reflex*) u wszystkich pacjentów z nietrzymaniem stolca i cukrzycą. U tych pacjentów

wykazano zaburzone czucie trzewne w porównaniu z grupą kontrolną [43]. W innych badaniach stwierdzono również nieprawidłowości, np. w zakresie zwieraczy odbytu. Podsumowując można stwierdzić, iż neuropatia, mikroangiopatia, miopatia, rozwijające się w toku skomplikowanych mechanizmów jako powikłania cukrzycy, doprowadzają do upośledzenia funkcji anorektalnych u pacjentów z cukrzycą [43]. Te nieprawidłowości, poniekąd niestanowiące bezpośredniego zagrożenia życia, w znaczący sposób pogarszają jego jakość.

Leczenie

Dzięki badaniom przeprowadzonym w ciągu ostatnich lat inaczej rozumiemy mechanizmy prowadzące do zmian w przewodzie pokarmowym w przebiegu cukrzycy. Jeszcze niedawno uważano, że za te powikłania odpowiada neuropatia autonomiczna, dziś wiadomo, iż oprócz neuropatii istotną rolę odgrywają również inne patofizjologiczne czynniki, takie jak: nieprawidłowości jelitowego układu nerwowego, komórek ICC czy miopatia mięśni gładkich, a także zaburzenia mikroflory jelitowej [1, 4]. W związku z powyższym, ze względu na złożoność procesów prowadzących do cukrzycowej gastroenetropatii, przełożenie ich na opracowanie właściwych metod leczenia klinicznego jest dużym wyzwaniem [1]. Przykładowo odkryto dużą rolę stresu oksydacyjnego w etiologii powikłań gastroenterologicznych, jednak próby leczenia antyoksydantami nie dały zadowalających rezultatów [1].

Aktualnie stosowane leczenie jest leczeniem objawowym. Wiadomo, iż po wystąpieniu dolegliwości związanych z cukrzycową neuropatią autonomiczną nie ma sposobu leczenia, które w skuteczny sposób zniosłoby objawy [7]. Ostatnie badania potwierdzają znaczenie właściwej insulinoterapii w przypadku cukrzycy typu 1, spowolniającej rozwój zarówno cukrzycowej neuropatii autonomicznej, jak i neuropatii obwodowej [45]. Z kolei u chorych na cukrzycę typu 2 niektóre leki przeciwcukrzycowe, np. agoniści GLP-1 czy tiazolidinediony, wykazują korzystne działanie w przypadku powikłań cukrzycowych. Są też badania, w których stwierdza się niekorzystny wpływ metforminy, pogłębiający neuropatię poprzez wpływ na metabolizm witaminy B12 [7]. Leczenie poszczególnych objawów ze strony przewodu pokarmowego jest trudne. W przypadku zaparć podstawą terapii jest właściwe nawodnienie, dieta i ruch fizyczny [27, 29], stosuje się również różne osmotyczne leki przeczyszczające [9, 28, 29]. Leczenie dietetyczne powinno obejmować uzupełnienie diety we włókna rozpuszczalne w ilości 20–30 g na dzień. Powinno się unikać włókien nierozpuszczalnych, gdyż w przypadku współistniejącej gastroparezy mogą być przyczyną dolegliwości żołądkowych czy tworzenia bezoaru. Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stosowania leków prokinetycznych, np. cisapiridu [28]. Wśród nowych leków wymienia się lubiproston, który działa poprzez kanały chlorkowe typu 2 w enterocytach i stymuluje wydzielanie wody i elektrolitów, wpływając na czas pasażu jelitowego [9, 29]. Podobny efekt wykazuje inny lek — prucaloprid, który jest selektywnym agonistą receptorów 5HT4 [29].

W przypadku biegunek leczenie jest głównie empiryczne, polega na przyjmowaniu odpowiedniej ilości płynów, suplementacji elektrolitów, utrzymaniu jak najlepszej kontroli glikemii. Leki przeciwbiegunkowe powinno się stosować jedynie doraźnie [27, 29].

Wykazano, że zespół przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego jest stwierdzany często u pacjentów z cukrzycą [32]. Rifaksymina jest lekiem polecanym, eradykuje przerost flory bakteryjnej u około 80% osób [9, 29] oraz zmniejsza objawy u 33–92% [9]. W przypadku ciężkich niepoddających się leczeniu biegunek stosuje się analogi somatostatyny [9, 29]. W leczeniu biegunek istotna jest diagnostyka różnicowa i leczenie przyczynowe, np. w przypadku niewydolności egzokrynnej trzustki — suplementacja enzymów itd. [9, 27, 28].

W nietrzymaniu stolca konieczne staje się stosowanie pieluch [28], pomocne mogą okazać się leki przeciwbiegunkowe — loperamid podawany doraźnie [29].

Podsumowanie

Celem artykułu było przybliżenie tematu nieprawidłowości dotyczących dolnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z cukrzycą oraz przedstawienie najnowszych poglądów związanych z ich patogenezą i możliwości leczniczych, a także przedmiotów kolejnych badań. Według przytoczonych danych z piśmiennictwa większość pacjentów z cukrzycą (do 75%) zgłasza dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, co znajduje potwierdzenie w doświadczeniu klinicznym autorów. Objawy takie jak przewlekłe zaparcia czy biegunki często wpływają negatywnie na jakość życia pacjentów. Na szczególną uwagę zasługuje wstydliwy problem nietrzymania stolca, często pomijany przez pacjentów, a według autorów występujący często, szczególnie u pacjentów z długotrwającą, źle wyrównaną cukrzycą. Autorzy podzielają opinię Bajawa i wsp. dotyczącą zaburzonych funkcji anorektalnych jako przyczynę tych zaburzeń. Opierając się na doświadczeniu klinicznym, autorzy niniejszej pracy stwierdzają, iż znaczącymi, dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia nietrzymania stolca u pacjentów z cukrzycą są płeć żeńska oraz obciążony wywiad położniczy (wiele ciąż, duża masa urodzeniowa dzieci, a także powikłania okołoporodowe w przeszłości), jak również otyłość. Russo i wsp. oraz Avasar i wsp. podejmują zagadnienie hiperglikemii i jej

wpływu na funkcje anorektalne. Pacjenci w wywiadzie często zgłaszają nasilenie objawów — nietrzymania stolca czy biegunek lub też zaparć — przy złym wyrównaniu cukrzycy, co jest zgodne z wynikami przytaczanych w artykule badań. Dlatego też wśród ogromnej złożoności procesów leżących u podstaw powikłań ze strony przewodu pokarmowego u chorych na cukrzycę bardzo istotne wydaje się jak najlepsze jej wyrównanie, które może spowolnić ich rozwój lub zmniejszyć natężenie już istniejących. Z praktycznego punktu widzenia ważne są doniesienia dotyczące częstości występowania u pacjentów z cukrzycą przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego. Gatopoulou i wsp. wskazują na bardzo dużą skuteczność leczniczą ryfaksyminy, co koresponduje z doświadczeniem klinicznym autorów. Zdaniem autorów leczenie empiryczne SIBO powinno zostać podjęte u każdego pacjenta z cukrzycą i przewlekłą biegunką, po wykluczeniu innych przyczyn. Niestety nie ma skutecznych metod terapii powikłań cukrzycowych w zakresie przewodu pokarmowego, jest ona nadal tylko objawowa, jednak odkrycie nowych mechanizmów w patogenezie tych powikłań daje nadzieję na opracowanie skuteczniejszych metod leczenia w przyszłości.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Yarandi S.S., Srinivasan S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions. Neurogastroenterol. Motil. 2014; 26: 611–624.
2. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Diabetologia Kliniczna 2014; 3: A36.
3. Rossol S. Constipation in patients with diabetes mellitus. MMW Fortschr. Med. 2007; 149: 39–42.
4. Gregersen H., Liao D., Drewes A.M. i wsp. Ravages of Diabetes on gastrointestinal Sensory-motor Function: Implications for Pathophysiology and Treatment. Curr. Gastroenterol. Rep. 2016; 18: 6.
5. Drzewoski J., Jarosińska-Wiśniewska M. Zaburzenia przewodu pokarmowego u chorych na cukrzycę. Pediatria Współczesna 2004; 6: 361–364.
6. Kempler P., Amarenco G., Freeman R. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. Diabetes Metab. Res. Rev. 2011; 27: 665–677.
7. Verrotti A., Prezioso G., Scattoni R., Chiarelli F. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. Front. Endocrinol. 2014; 5: 205.
8. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic Autonomic neuropathy. Diabetes Care 2003; 26: 1553–1579.
9. Gatopoulou A., Papanas N., Maltezos E. Diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy: Current status and new achievements for everyday clinical practice. Eur. J. Intern. Med. 2012; 23: 499–505.
10. Caviezel F., Bossi A., Baresi A., Salvini A. Anorectal manometry as evaluating test for impaired ano-rectal function in diabetes mellitus. Acta Diabetol. Lat. 1986; 23: 331–338.
11. Søfteland E., Brock C., Frøkjær J.B. i wsp. Rectal sensitivity in diabetes patient with symptoms of gastroparesis. J. Diabetes Res. 2014; 2014: 784841.
12. Eldeskoy A., Bahgat M., El-Shreif M. i wsp. Anorectal dysfunctions in diabetic autonomic neuropathy and microangiopathy. Arab. Journal of Gastroenterology 2010; 11: 79–82.
13. Ordög T., Hayashi Y., Gibbons S.J. Cellular pathogenesis of diabetic gastroenteropathy. Minerva Gastroenterol. Dietol. 2009; 55: 315–343.
14. Chandrasekharan B., Srinivasan S. Diabetes and the enteric nervous system. Neurogastroenterol. Motil. 2007; 19: 951–960.
15. Sytze Van Dam P., Cotter M.A., Bravenboer B., Cameron N.E. Pathogenesis of diabetic neuropathy: Focus on neurovascular mechanisms. Eur. J. Pharmacol. 2013; 719: 180–186.
16. Vazeou A., Papadopoulou A., Papadimitiou A. i wsp. Autonomic neuropathy and gastrointestinal motility disorders in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2004; 38: 61–65.
17. Wegener M., Börsch G., Schaffstein J. i wsp. Gastrointestinal transit disorders in patients with insulin-treated diabetes mellitus. Dig. Dis. 1990; 8: 23–36.
18. Spångéus A., El-Salhy M., Suhr O. i wsp. Prevalence of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged diabetic patients. Scand. J. Gastroenterol. 1999; 34: 1196–1202.
19. Werth B., Meyer-Wyss B., Spinas G.A. i wsp. Non-invasive assessment of gastrointestinal motility disorders in diabetic patients with and without cardiovascular signs of autonomic neuropathy. Gut 1992; 33: 1199–1203.
20. de M Bandeira S., da Fonseca L.J.S., da S Guedes G. i wsp. Oxidative Stress as an Underlying Contributor in the Development of Chronic Complications in Diabetes Mellitus. Int. J. Mol. Sci. 2013; 14: 3265–3284.
21. Takuma K., Fang F., Zhang W. i wsp. RAGE-mediated signaling contribiutes to intraneuronal transport of amyloid-beta and neuronal dysfunction. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2009; 106: 20021–20026.
22. Kasznicki J., Kosmalski M., Sliwinska A. i wsp. Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of diabetic neuropathy. Mol. Biol. Rep. 2012; 39: 8669–8678.
23. Al-Ani F.S., Al-Nimer M.S., Ali F.S. Dyslipidemia as a contributory factor in etiopathogenesis of diabetic neuropathy. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism 2011; 15: 110–114.
24. He C.L, Soffer E.E., Ferris C.D. i wsp. Loss of interstitial cells of Cajal and inhibitory innervation in insulin-dependent diabetes. Gastroenterology 2001; 121: 427–434.
25. Yoshiya K., Lapchak P.H., Thai T.H. i wsp. Depletion of gut commensal bacteria attenuates intestinal ischemia/reperfusion injury. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2011; 301: G1020-30.
26. Frokjer J.B., Due Andersen S., Ejskjer N. i wsp. Gut sensations in diabetic autonomic neuropathy. Pain 2007; 131: 320–329.
27. Shakil A., Church R.J., Rao S.S. Gastrointestinal complications of diabetes. American Family Physician 2008; 77: 1697–1702.
28. Bekele G., Kabadi U.M. Gastrointestinal manifestation of diabetes mellitus. Int. J. Diab. Dev. Countries 1996; 16: 54–58.
29. Krishnan B., Babu S., Walker J. i wsp. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. World Journal of Diabetes 2013; 4: 51–63.
30. Bjelaković G., Nagorni A., Stamenković I. Diabetes mellitus and digestive disorders. Acta Fac. Med. Naiss 2005; 22: 43–50.
31. Joslin E.P. Metabolism in diabetes mellitus. 1912 Washington DC: Carnegie Institution.
32. Zietz B., Lock G., Straub R.H. Small-Bowel Bacterial Overgrowth in Diabetic Subjects Is Associated With Cardiovascular Autonomic Neuropathy. Diabetes Care 2000; 23: 1200–1201.
33. Sellin J.H., Chang E.B. Therapy Insight: gastrointestinal complications of diabetes — pathophysiology and management. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008; 5: 162–171.
34. Maleki D., Camilleri M., Zinsmeister A.R., Rizza R.A. Pilot study of pathophysiology of constipation among community diabetics. Dig. Dis. Sci. 1998; 43: 2373–2378.
35. Hye-Kyung J., Doe-Young K., Il-Hwan M., Young-Sun H. Colonic Transit time in diabetic patients- comparsion with healthy subjects and the effect of autonomic neuropathy. Yonsei Medical Journal 2003; 44: 265–272.
36. Werth B., Meyer-Wyss B., Spinas G.A., Drewe J. i wsp. Non-invasive assessment of gastrointestinal motility disorders in diabetic patients with or without cardiovascular signs of autonomic neuropathy. Gut 1992; 33: 1199–1203.

37. Kawagishi T., Nishizawa Y., Okuno Y., Sekiya K. Segmental gut transit in diabetes mellitus: effect of cisapride. Diabetes Res. Clin. Pract. 1992; 17: 137–144.
38. Basilisco G., Coletta M. Chronic constipation: A critical review. Digestive and Liver Disease 2013; 45: 886–893.
39. Bajawa A., Emmanuel A. The physiology of continence and evacuation. Best Practice and Research Clinical Gastroenterology 2009; 23: 477–485.
40. Russo A., Sun W.M., Sattawatthamrong Y. i wsp. Acute hyperglicaemia affects anorectal motor and sensory function in normal subjects. Gut 1997; 41: 494–499.
41. Avsar E., Ersoz O., Karisik E. i wsp. Hyperglicemia-Induced attenuation of rectal perception depends upon pattern of rectal balloon inflation. Digestive Diseases and Sciences 1997; 42: 2206–2212.
42. Deen K.I., Premaratna R., Fonseka M. i wsp. The recto-anal inhibitory reflex: Abnormal response in diabetic suggests an intrinsic neroenetropathy. Journal of Gastroenterology and Hepatology 1998; 13: 1107–1110.
43. Epanomertakis E., Koutsoumbi P., Tsiaoussis I. i wsp. Impairment of Anorctal Function in Diabetes mellitus Pararellels Duration of Disease. Dis. Colon Rectum 1999; 42: 1394–1400.
44. Martin M. Diabetic neuropathy: a clinical study of 150 cases. Brain 1958; 76: 594–624.
45. Lee S.S., Han H.S., Kim H. A 5-yr follow-up nerve conduction study for the detection of subclinical diabetic neuropathy in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. Pediatr. Diabetes 2010; 11: 521–528.