

Diabetická gastropatie – mýty a realita v novém desetiletí

MUDr. Vladimír Kojecký, Ph.D.

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

Diabetická gastroparéza postihuje diabetiky 1. i 2. typu. Pro její rozvoj není určující délka, tíže diabetu nebo přítomnost orgánových komplikací. Etiologickou roli při jejím vzniku hrají degenerativní změny střevního nervového systému a tzv. Cajalových (ICC) buněk při chronickém, oxidačním stresu, deficitu trofických faktorů a vlivu autoimunity. Zlatým standardem v diagnóze je scintigrafie s tuhou stravou značenou radionuklidem. Trávicí potíže s rychlostí evakuace žaludku nekoreluje. Léčba gastroparézy předpokládá dobrou kompenzaci diabetu, nutriční podporu a prokinetika. Z nich je nejúčinnější itoprid. Ve zkoušení jsou analoga ghrelinu. Perspektivní se jeví farmakologická prevence poškození antioxidanty a inhibitory hem1-oxydázy.

Klíčová slova: diabetická gastroparéza, prokinetika, patogeneze, léčba.

Diabetic gastropathy: myths and reality in the new decade

Diabetic gastroparesis affects type 1 as well as type 2 diabetic patients. Its development is not determined by the duration and severity of diabetes or the presence of organ complications. It is the degenerative changes in the enteric nervous system and interstitial cells of Cajal (ICC) in chronic oxidative stress and nutritional factor deficiency along with involvement of autoimmunity that play an aetiological role in its development. Scintigraphy with radionuclide-labelled solid meal is the gold standard in diagnosing the condition. Indigestion does not correlate with the rate of gastric emptying. The treatment of gastroparesis requires good diabetes control, nutritional support, and prokinetics, with itopride being the most effective. Ghrelin analogues are being tested. Pharmacological prevention of damage with antioxidants and hem1-oxidase inhibitors appears promising.

Key words: diabetic gastroparesis, prokinetics, pathogenesis, treatment.

Interní Med. 2013; 15(5): 160–161

Úvod

Retence obsahu u diabetiků byla, jako tzv. gastroparesis diabetorum, poprvé popsána Kassanderem v 50. letech. Přes intenzivní studium nedoznaly naše znalosti za tuto dobu převratného posunu. Až v posledním desetiletí se objevila řada nových skutečností, které některé zažité „pravdy“ relativizují a ukazují na nutnost přehodnocení starších názorů.

Epidemiologie diabetické gastroparézy

Gastroparéza bývala zjišťována variabilně (20–65 %), u diabetu 1. typu častěji (20–55 %) než u typu 2. (30 %) (1,2). Za typického kandidáta gastroparézy se proto považoval diabetik 1. typu, s pozdními komplikacemi a neuspokojivou kompenzací. Ukazuje se, že tomu tak není. Studováni byli především diabetici 1. typu a gastroparéza byla definována nejednoznačně. Považovány za ni byly buď pouze trávicí potíže nebo trávicí potíže a zpomalená evakuace nebo jen zpomalená evakuace. Vyjdeme-li z objektivní definice gastroparézy jako zpomaleného vyprazdňování žaludku, pak není ve výskytu gastroparéz zásadního rozdílu mezi oběma typy diabetu (3). Představa, že by dlouhotrvající nebo těžší diabetes predisponoval ke gas-

troparéze, také neplatí. Žádný z faktorů, jako je délka trvání diabetu, hladina glykovaného hemoglobinu, přítomnost extraintestinálních orgánových komplikací či kardiovaskulární autonomní neuropatie s gastroparézou nesouvisí (1,2). Existuje množství prací dokumentujících vzájemnou souvislost některé z trávicích potíží (zvracení, nauzea, postprandiální plnost, apod.) s rychlostí evakuace žaludku. Vztah žádné z nich však nebyl potvrzen více autory a ne každá gastroparéza je symptomatická. Trávicí potíže jsou proto považovány jen za marker žaludeční dysmotility, a ne zpomaleného vyprazdňování.

Je známo, že gastroparézou častěji trpí ženy. Původně předpokládaná souvislost s tlumivým vlivem estrogenů se nepotvrdila. Patrně půjde o následek sexuálně dané, rozdílné, citlivosti nitrergního mediátorového systému na poškození (4).

Etiologie

Za příčinu diabetické gastroparézy se dříve považovalo poškození vagu. Normální evakuace žaludku je výsledkem koordinované činnosti všech oddílů gastroduodena. Není řízena vagem, ale komplexně, střevním nervovým systémem, autonomním vegetativním systémem a vegetativními centry v mozku. Všechny systémy spolu-

pracují na tzv. hierarchickém principu. Hlavním a autonomním je střevní nervový systém (ENS – enteric nervous systém), vliv ostatních systémů se uplatňuje jen ve zvláštních situacích, kdy např. při stresu, působení centrálního nervového systému převládá nad regulační aktivitou ENS. ENS je anatomicky tvořen trojrozměrnou sítí neuronů myenterického a submukózního plexu v celé délce trávicího traktu. ENS zabezpečuje regulaci střevní motility, slizničního transportu, sekrece, prokrvení, interakce s imunitním systémem, podle lokálních senzorických vstupů. Do přelomu století se nedařilo v žaludku nalézt žádné významné morfologické změny (kromě degenerace vagových vláken), které by byly pro gastroparézu patognomické. Až při zavedení tzv. full thickness biopsie, která dokáže postihnout žaludeční stěnu v celé šířce, se ukázalo, že změny typické pro gastroparézu existují. Postihují všechny struktury stěny, hladké svaly, pojivo a především neurony ENS.

Největší pozornost je věnována intersticiálnímu, tzv. Cajalovým, buňkám (ICC – Intestinal cell of Cajal), popsaným na konci 19. století španělským histologem Ramonem y Cajalem. ICC buňky vytváří 3rozměrnou síť ve stěně střeva, od jícnu po anus. ICC buňky mají, na rozdíl od neuronů ENS, schopnost spontánní depola-

rizace a modulační elektromechanické aktivity hladkých svalů. Fungují jako tzv. pacemakery, podílí se na přenosu vzruchu ve svalové vrstvě. V žaludku vytváří ICC buňky několik pacemakerových oblastí. Hlavní z nich, která určuje základní pomalý rytmus žaludku (s frekvencí 3 vzruchy/min.), se nachází na velké křivatuře. Odsud se peristaltická vlna propaguje k pyloru (5). Při poškození sítě ICC buněk, se uplatní rytmy (pomalejší či rychlejší) z pacemakerů v jiných částech žaludku nebo dochází k poruše propagace kontrakční vlny (6). U osob s diabetickou gastroparézou byly prokázány degenerativní změny a úbytek ICC buněk, které korelují se zhoršením evakuace žaludku (7). Existuje tedy přímý vztah mezi funkcí ICC buněk a mechanickou činností žaludku. Na poruše motility žaludku se bude dále podílet porucha rovnováhy mezi hladinami excitačně a inhibičně působících neurotransmiterů (např. snížení aktivity neuronální NO syntázy).

Způsobů, jakými diabetes poškozuje trávicí trakt a ICC buňky, je více. Za klíčové se kromě hyperglykemie považuje působení tzv. oxidačního stresu (8). Vliv má dysregulace tvorby růstových a trofických faktorů (např. IGF-1) a autoimunita. Jde o změny částečně reverzibilní, v závislosti na kompenzaci diabetu.

Diagnostika

Gastroparézu nelze diagnostikovat na základě trávicích potíží. Zlatým standardem je scintigrafie. Metodika vyšetření je standardizována pro tuhou stravu (bílý chléb a vejce) (9). O zpomalené evakuaci hovoříme, pokud retence radionuklidu v žaludku převyšuje po 4 hodinách 10 % výchozí aktivity. Alternativou je dechový test s uhlíkem C13. Vyžaduje však technické vybavení, které není běžně dostupné. RTG žaludku nebo gastrokopie nemá pro diagnózu význam. Endoskopie je však nezbytná k vyloučení mechanické překážky.

Diferenciální diagnóza

Diabetická gastroparéza tvoří asi čtvrtinu z celkového počtu gastroparéz. Asi u třetiny nemocných s gastroparézou se příčina nena-
leze, hovoříme o tzv. idiopatické gastroparéze. Ostatní onemocnění, jako pseudoobstrukce, kolagenózy, mentální anorexie tvoří jen procenta z celkového počtu.

Léčba

Diabetická gastroparéza stále patří mezi choroby terapeuticky nevědné. Přes pokroky v poznání příčin ji vyléčit neumíme.

Cílem léčby je úleva od potíží, zabezpečení dostatečné nutriční, zlepšení kompenzace diabetu, normalizace časové synchronizace mezi resorpcí živin a účinkem antidiabetik nebo inzulínu. Tíže gastroparézy není pro výsledek léčby určující. Stále platí ověřená posloupnost terapie – zlepšení kompenzace diabetu, dieta, farmakoterapie. Důležité je ukončit léčbu farmaky zpomalujícími evakuaci žaludku, např. anticholinergiky, fenothiaziny. Rychlost evakuace žaludku dále zpomalují analoga amylinu a glukagon-like peptidu1 (exenatid, liraglutid) a inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 (tzv. gliptiny), běžně při léčbě diabetu používané.

Dietní a režimová opatření

Cílem dietoterapie je omezení faktorů zhoršujících evakuaci žaludku. Na místě je polotuhá strava s nízkým obsahem zbytků, mj. pro zvýšené riziko tvorby bezoárů. Nemocným doporučujeme jídlo dobře kousat a hodně zapít. Množství tuků by nemělo přesáhnout 40g/den, protože tuk fyziologicky zpomaluje evakuaci. Pro snížení mechanické zátěže žaludku je vhodné stravu rozdělit do 6–8 denních jídel. Evakuaci může zlepšit mírná fyzická zátěž (procházka) po jídle. Pro nemocné s malnutricí (ztráta nad 5 % hmotnosti během 3 měsíců) není perorální příjem dostatečný. Indikována je nutriční enterální, která obchází dysfunkční žaludek (nazojejunální sonda). Totální parenterální výživa je vyhrazena pro nemocné, kteří netolerují nutriční enterální.

Farmakoterapie

Inhibitory protonové pumpy, často používané jako panaceum při trávicích potížích, nemají u gastroparézy, kromě koincidující refluxní choroby jícnu, opodstatnění.

Jedinou racionální volbou jsou prokinetika. Očekává se od nich úprava regionální motility rychlosti evakuace, žaludečního rytmu a vy-mizení trávicích potíží. Vliv na dlouhodobou kompenzaci diabetu není jednoznačný.

Spektrum použitelných prokinetik je malé. Metoclopramid, domperidon jsou centrálními a periferními antagonisty dopaminových D2 receptorů. Antiemetický účinek je dán centrálním antidopaminergním a antiserotoninergním působením. Samotný prokinetický efekt je malý (10). Prostup metoclopramidu do mozku je příčinou vedlejších účinků, které omezují jeho použitelnost. Navíc během 2–3 týdnů dochází k rozvoji tolerance s poklesem účinku. Erytromycin vazbou na motilinové receptory působí jako agonista motilinu. Zvyšuje frekvenci a amplitu-

du kontrakcí a podporuje vypuzení zbytků z žaludku. V České republice k dispozici není. Jeho analoga, tzv. motilidy, se zachovalým prokinetickým působením, stále nepřekročily stadium zkoušení. Itoprid je látka s centrálním i periferním D2 antagonizmem, inhibicí acetylcholinesterázy. Stimuluje motilitu horní části trávicího traktu, včetně tenkého střeva, a má antiemetický účinek. Proti metoclopramidu či domperidonu jsou nežádoucí účinky minimální. Itoprid upravuje evakuaci žaludku a redukuje potíže u diabetické gastroparézy (11). Ghrelin a jeho agonisté (TZP 101) zlepšují jak evakuaci, tak trávicí potíže. Mechanismus účinku není zatím znám. Dříve doporučovaný botulotoxin, aplikovaný lokálně do pyloru, s cílem zmenšit spasmus, není účinný.

Pokroky v chápání patogeneze diabetické gastroparézy, především vlivu nadměrného oxidačního stresu, ukazují další možná léčebná východiska. Zlepšení funkce ICC buněk a rychlosti evakuace bylo v experimentu prokázáno u preparátu s ginkgo biloba, heminu indukujícího hem-1 oxygenázu (8) a donorů NO jako cytoprotektivních látek.

Refrakterní gastroparéza

Trvající gastroparéza vede k malnutrici. Cílem léčby je zabezpečit dostatečnou výživu nemocného. Totální parenterální nutriční je vhodná jen po krátkou dobu. Výhodnější je jejunostomie. Resekce žaludku je spojena s vysokým rizikem septických komplikací a dalšího zhoršení stavu. V refrakterních případech se zkouší žaludeční stimulace, nově formou tzv. sekvenční vícebodové stimulace.

Literatura

1. Talley NJ: Diabetic gastropathy and prokinetics. *Am J Gastroenterol.* 2003; 2: 264–271.
2. Parkman HP et al. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology.* 2004; 127: 1592–1622.
3. Bharucha AE, Camilleri M, Forstrom LA, et al. Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus. *Clin Endocrinol.* 2009; 3: 415–420.
4. Gangula PR, Maner WL, Micci MA, et al. Diabetes induces sex-dependent changes in neuronal nitric oxide synthase dimerization and function in the rat gastric antrum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007; 3: G725–33.
5. Owayng CH, Hasler WL: Physiology and Pathophysiology of the Interstitial. *Cells of Cajal: From Bench To Bedside VI. Pathogenesis and therapeutic approaches to human gastric dysrhythmias* *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002; 283: G8–G15.
6. O'Grady G, Angeli TR, Du P, Lahr C, et al. Abnormal initiation and conduction of slow-wave activity in gastroparesis, defined by high-resolution electrical mapping. *Gastroenterology.* 2012; 13: 589–598.
7. Grover M, Farrugia G, Lurken MS, et al. Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology.* 2011; 5: 1575–1585.

8. Choi KM, Gibbons SJ, Nguyen TV, et al. Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2008; 6: 2055–2064.

9. Abell TL, Michael M, Donohoe K, et al. Consensus Recommendations for Gastric Emptying Scintigraphy: A Joint Report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine, *J Nucl Med Technol*. 2008; 1: 44–54.

10. Smith DS, Ferris CD. Current concepts in diabetic gastroparesis. *Drugs*. 2003; 13: 1339–1358.

11. Kojecy V, Adamikova A, Bernatek J, et al. 12 week itopride therapy for gastroparesis improved gastric emptying and dyspeptic symptoms without change of long-term control of diabetes. *Gut*. 2005; 54(Suppl 7): A253.

Článek přijat redakcí: 11. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 3. 2. 2013

MUDr. Vladimír Kojecý, Ph.D.

Interní klinika IPVZ Zlín

Havl. náb. 600, 760 00 Zlín

kojecy@bnzlin.cz
