

Enteropatia cukrzycowa – przeminęła z wiatrem?

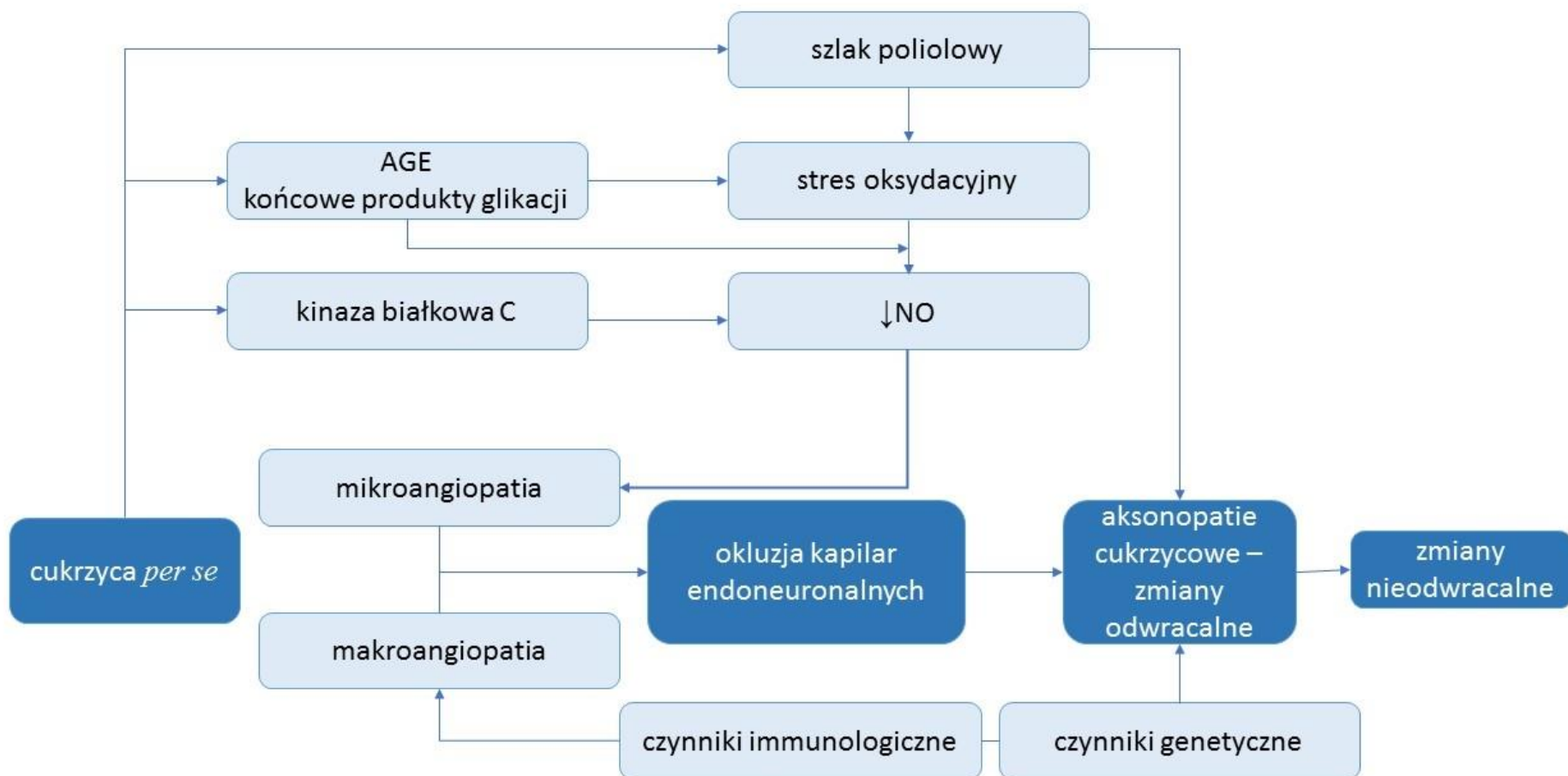


Dr n. med. Beata Mrozikiewicz-Rakowska
Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych WUM
Kierownik Kliniki Prof. dr hab. med. Leszek Czupryniak

Od czego zaczyna się enteropatia?



Cukrzyca - wpływ na rozwój neuropatii przewodu pokarmowego (visceral hiposensitivity)



Neuropatia cukrzycowa – niejedno ma imię

Brak zmienności rytmu serca

Bezbólowe epizody wieńcowe

Hipotonia ortostatyczna

Pęcherz neurogeny

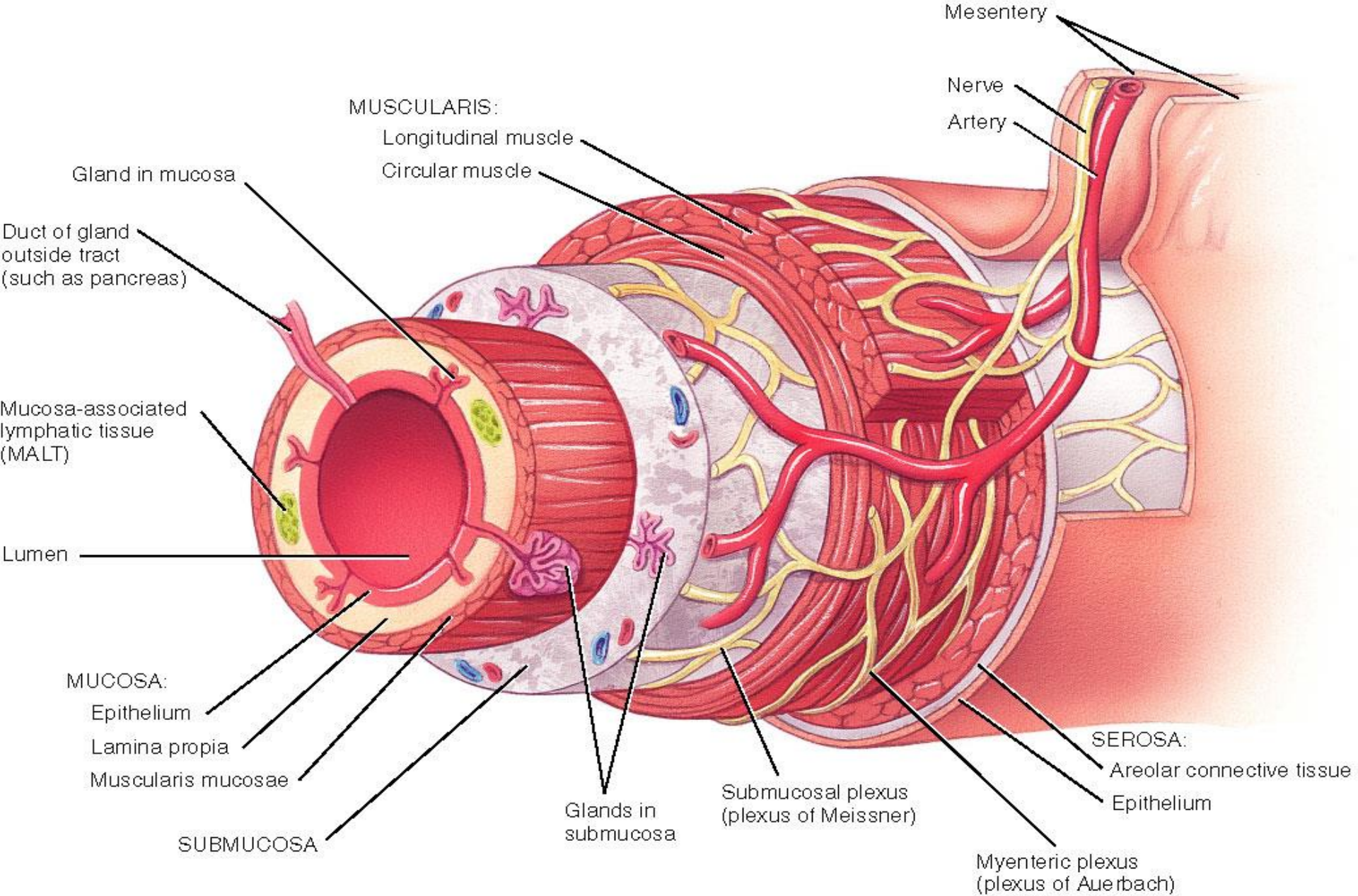
Impotencja

Gastropareza

Dyskinezy dróg żółciowych

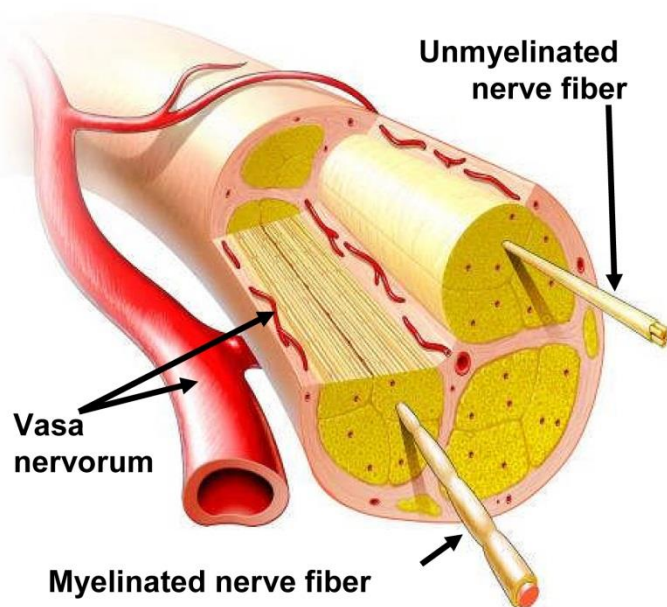
Dystalna symetryczna neuropatia czuciowo-
ruchowa

Staw Charcot'a

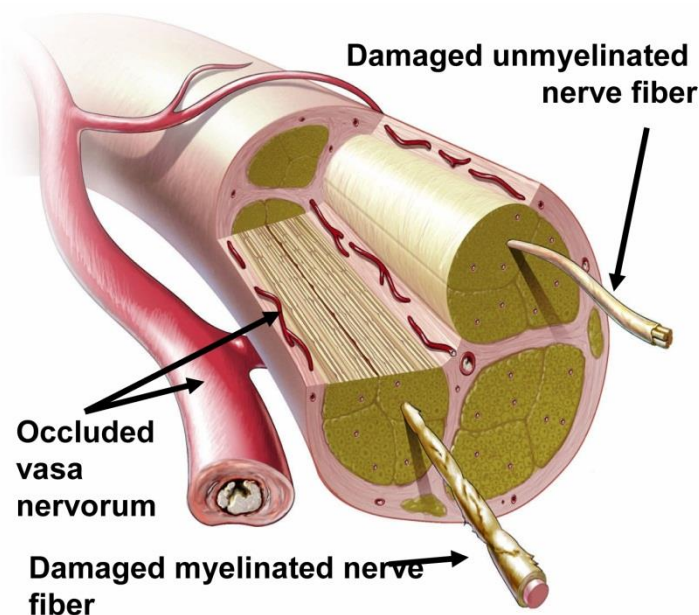


W jakim stopniu dysfunkcja komórki przekłada się na rozwój neuropatii - mikroangiopatia w cukrzycy ?

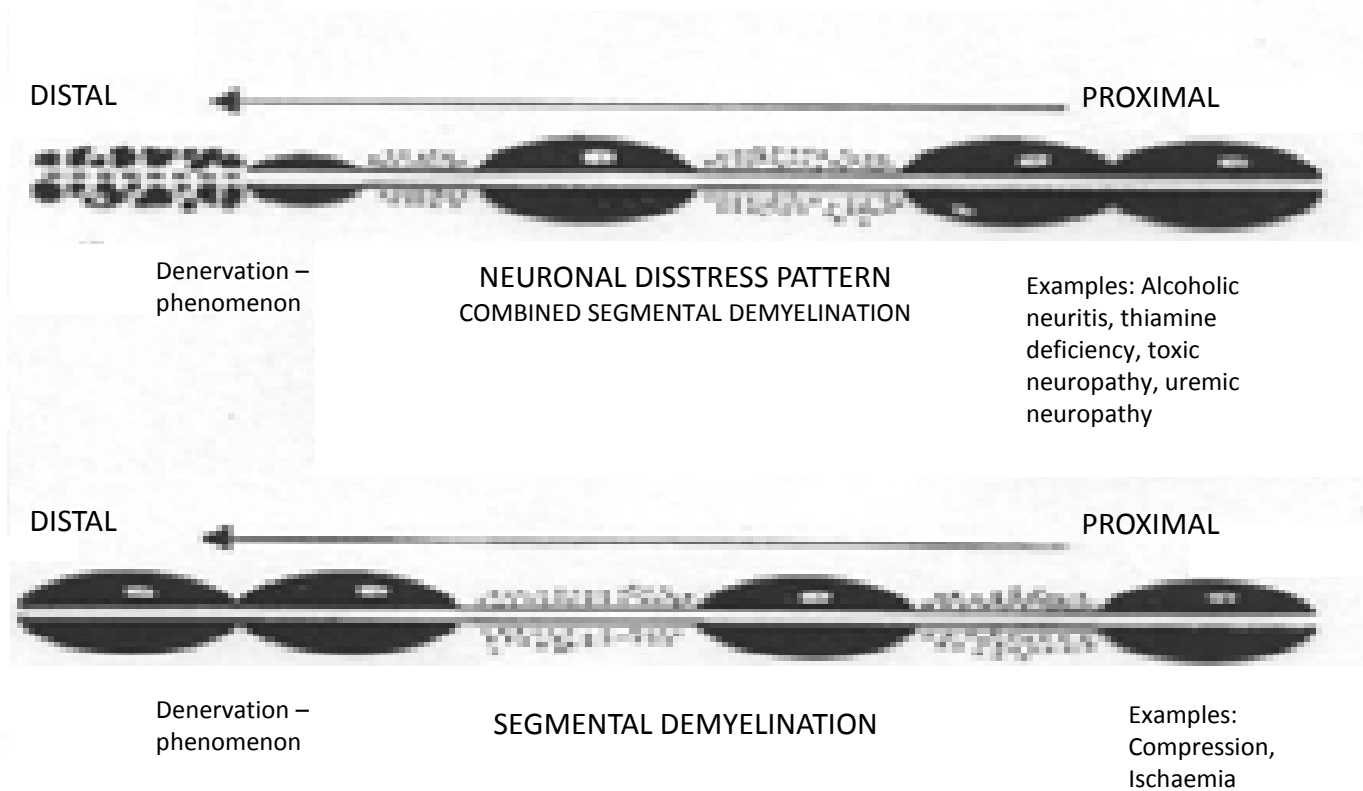
Healthy Nerves and Blood Vessels



Nerves and Blood Vessels Damaged by DPN



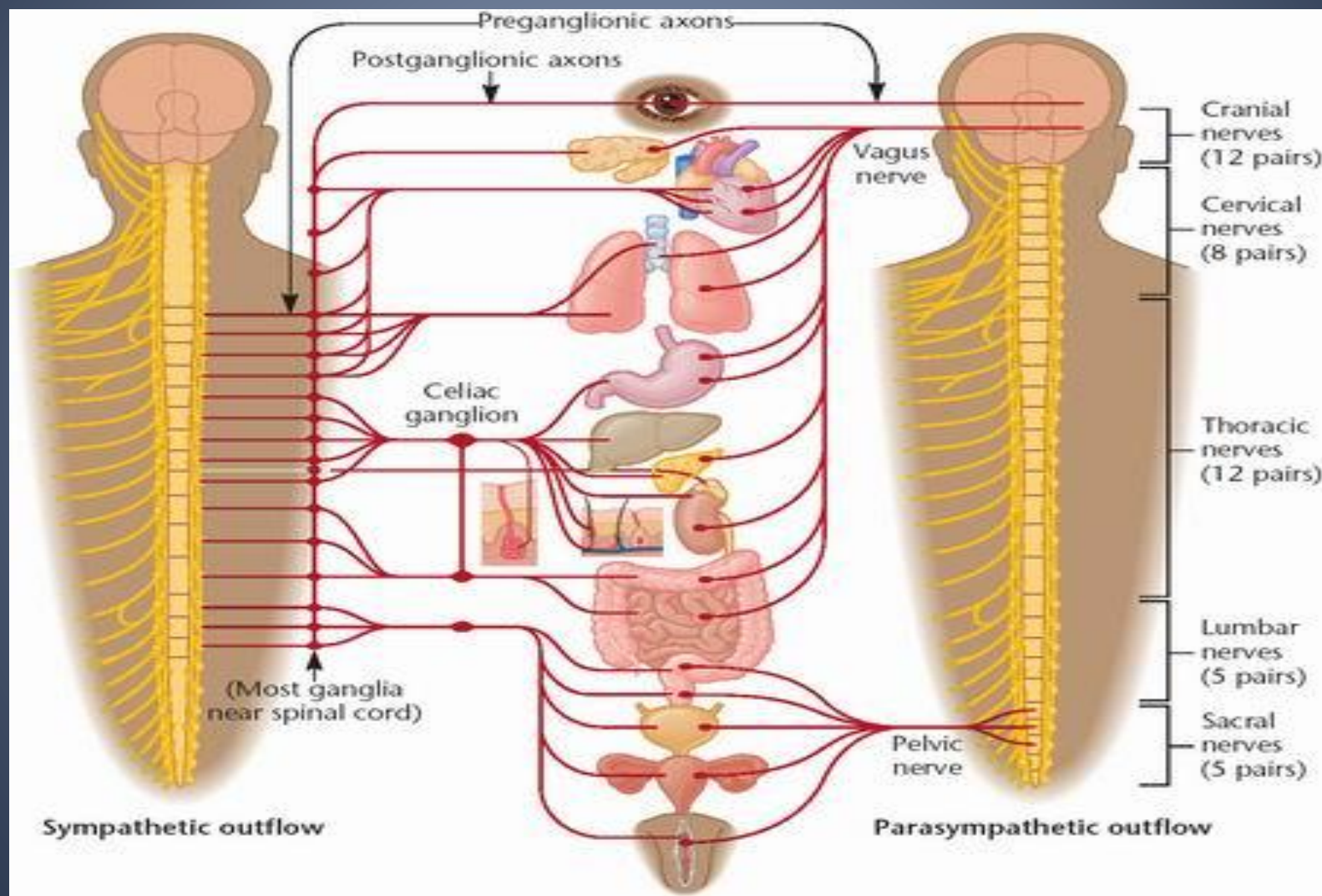
Typy uszkodzeń aksonalnych



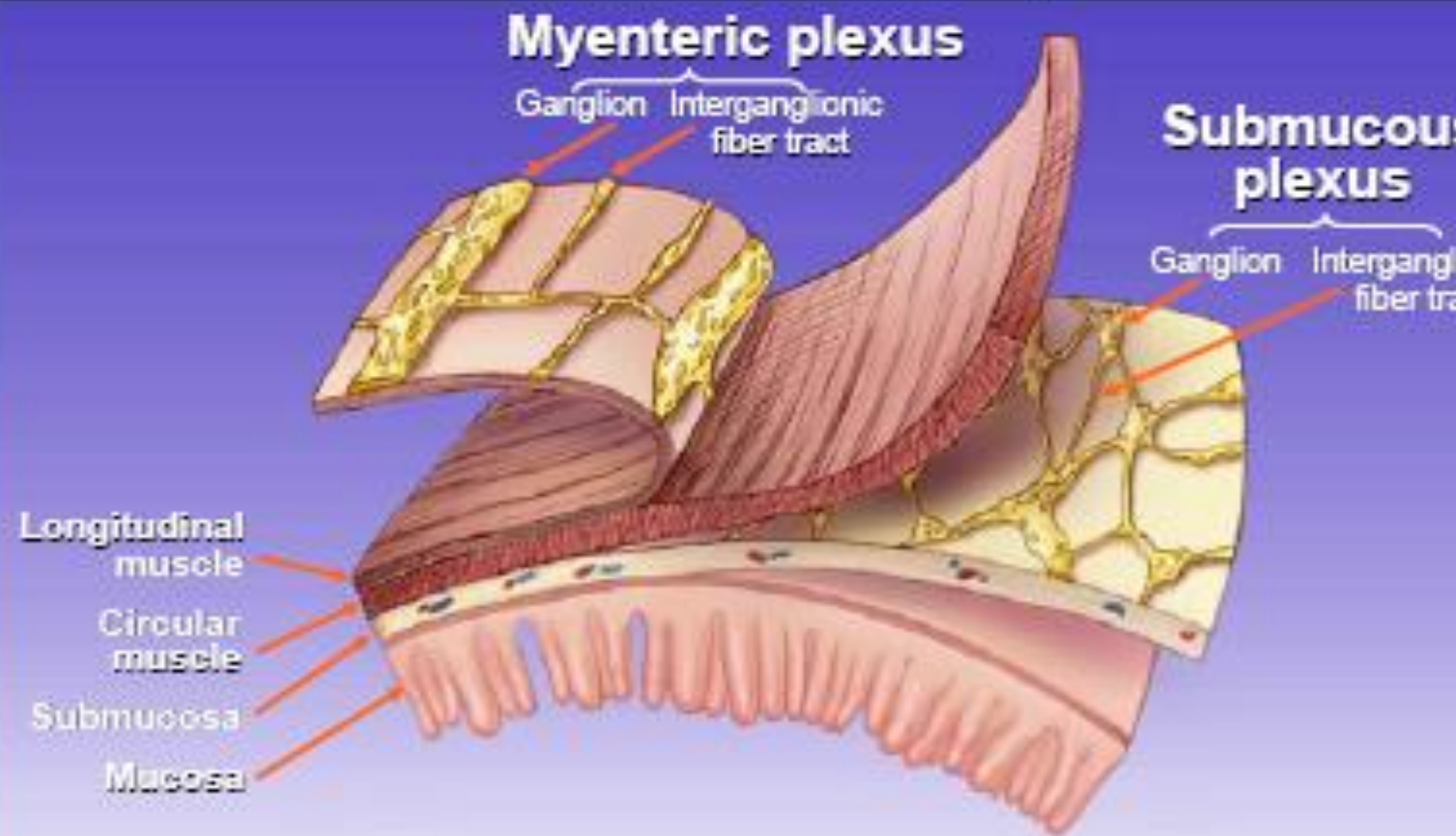
Układ
współczulny

Układ autonomiczny

Układ
przywspółczulny



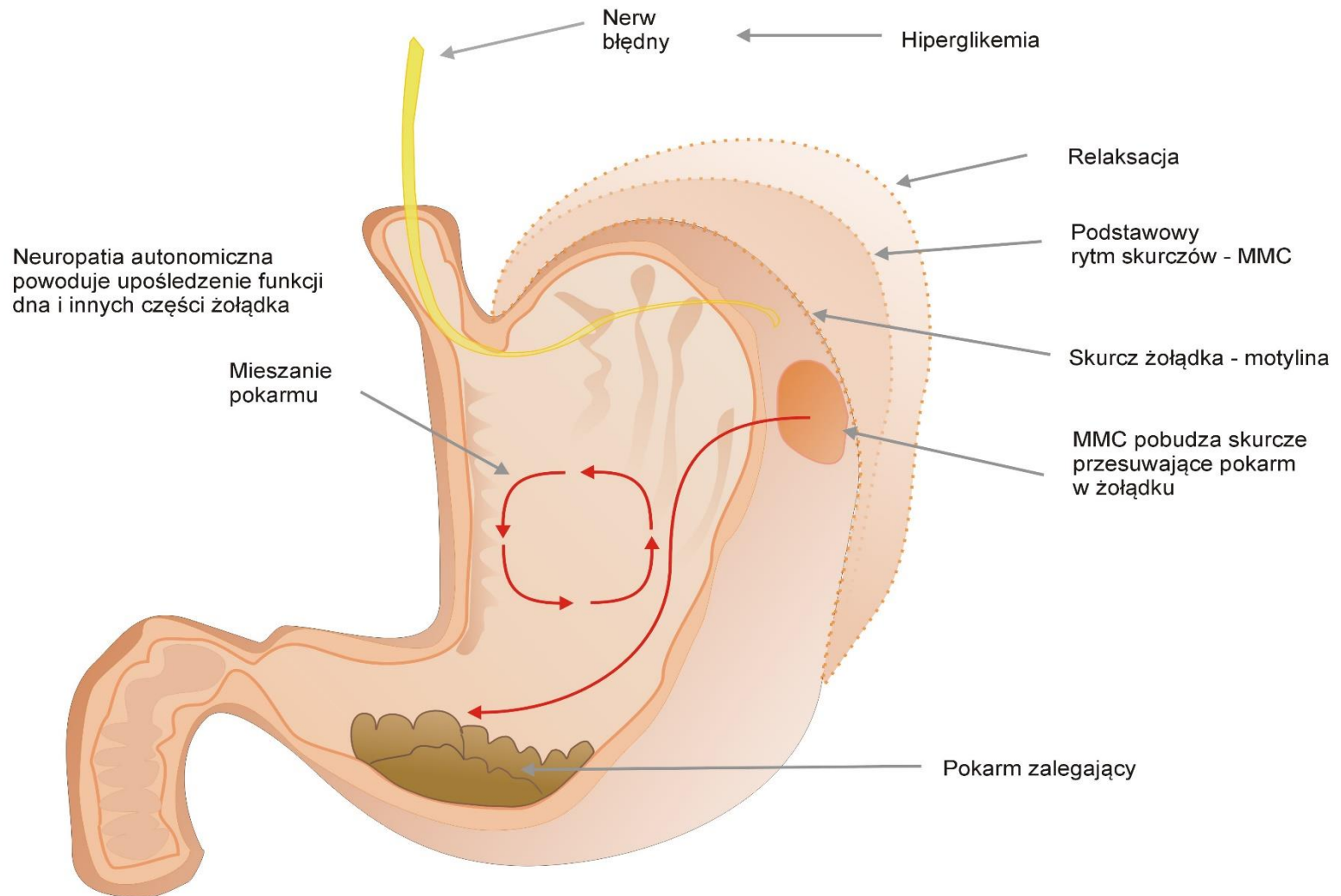
Enteric Nervous System



Neuropatia – cichy zabójca

- „Kobieta skarżyła się na zawroty głowy i mroczki przed oczami w pozycji stojącej (spadek SBP o 80 mmHg w próbie ortostatycznej). W badaniu stwierdzono brak zmienności rytmu serca.
- Po kilku latach występowały nawracające infekcje układu moczowego z powodu retencji moczu w pęcherzu neurogennym.
- 2 lata później u chorej odnotowano nawracające bóle brzucha i wymioty oraz ciężkie niedocukrzenia z drgawkami.
- Po kolejnych 3 latach pojawiły się biegunki do 10-15 /dobę oraz nietrzymanie stolca, nasiliły się zaburzenia opróżniania żołądkowego(...), w konsekwencji wystąpił zespół złego wchłaniania i niedokrwistość.”

Gastropareza



Gastropareza

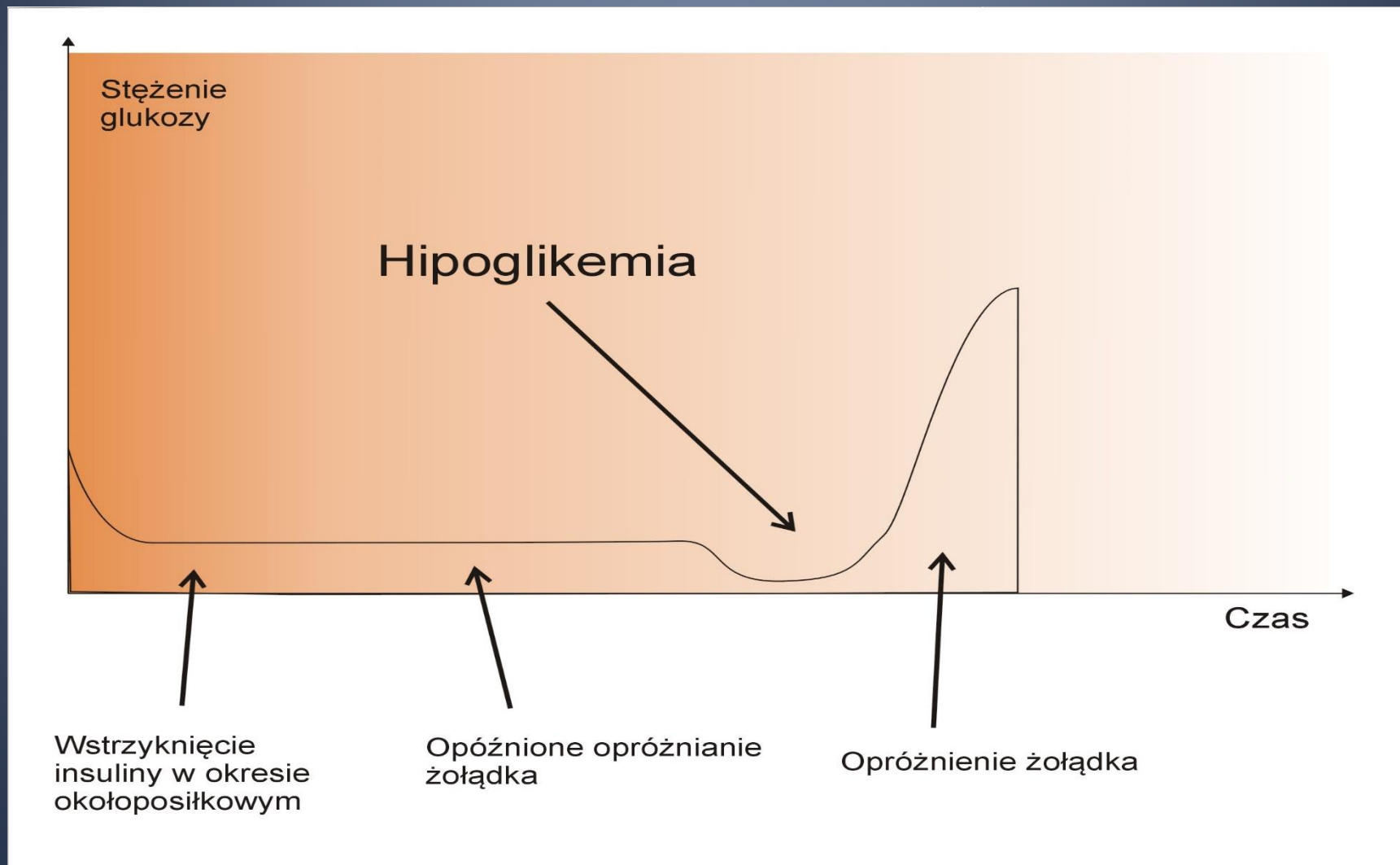
- Zaburzenie opróżniania żołądka będące następstwem neuropatii autonomicznej o różnym podłożu
- 4% populacji
- 60% postać idiopatyczna
- 40% postać organiczna
 - 27-65% c.t1 (objawowa 5%)
 - 30% ct.2 (objawowa 1%)
 - 30% powikłania pooperacyjne zw. z uszk.n X (wagotomia, fundoplikacja, częściowa gastrektomia, gastroplastyka po ezofagektomii lub pankreatektomii)
 - Choroby tkanki łącznej (np.sklerodermia)
 - Choroby neurologiczne (Ch.Parkinsona, SM)

Kiedy myśleć o rozwoju gastroparezy?

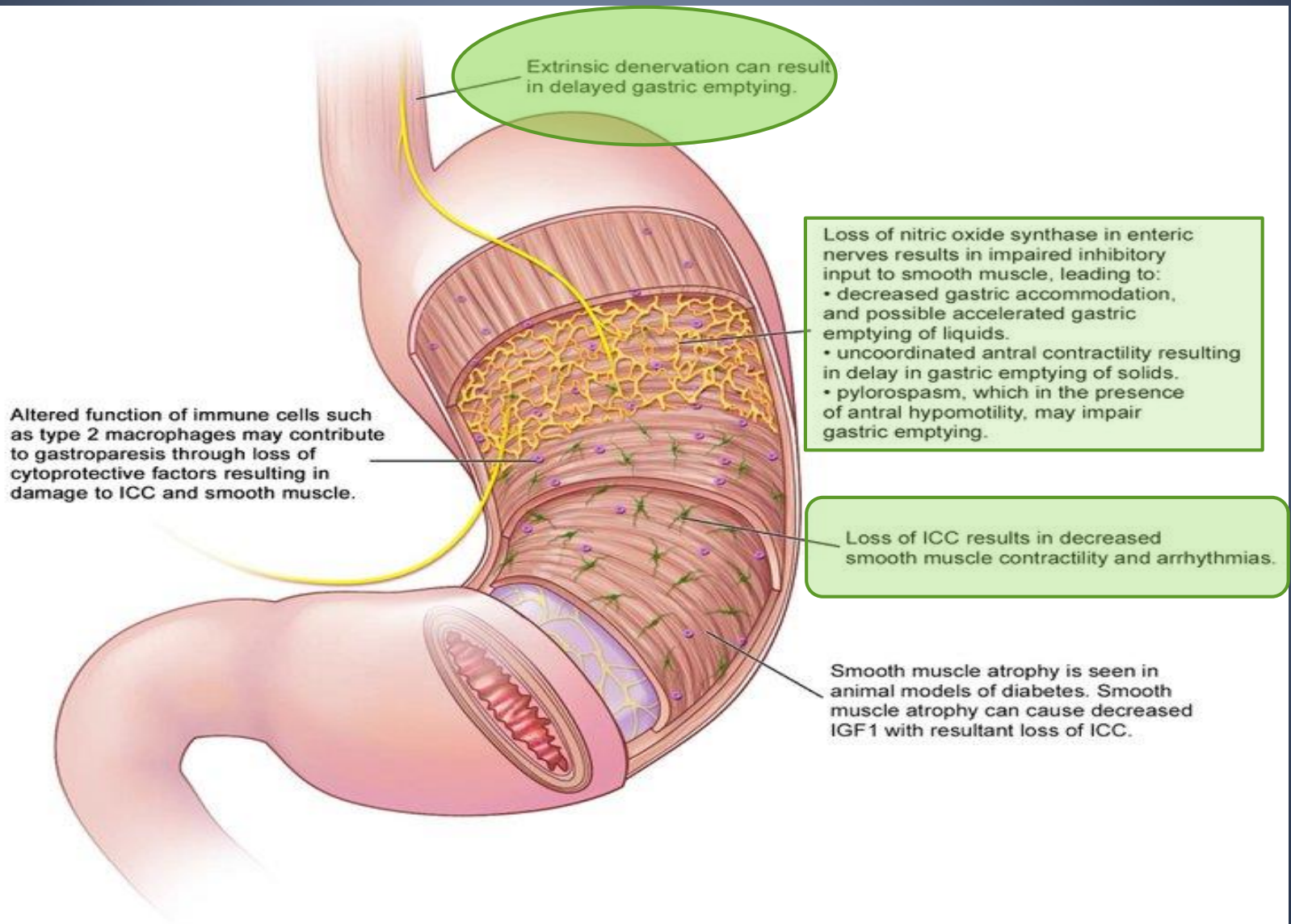
- Nudności
- Uczucie pełności w jamie brzusznej, wczesne uczucie sytości po posiłkach
- Wymioty
- Wzdęcia
- Bóle brzucha
- Utrata masy ciała
- Typowy wzorzec niedocukrzeń



Wczesne hipoglikemie poposiłkowe



Patofizjologia gastroparezy



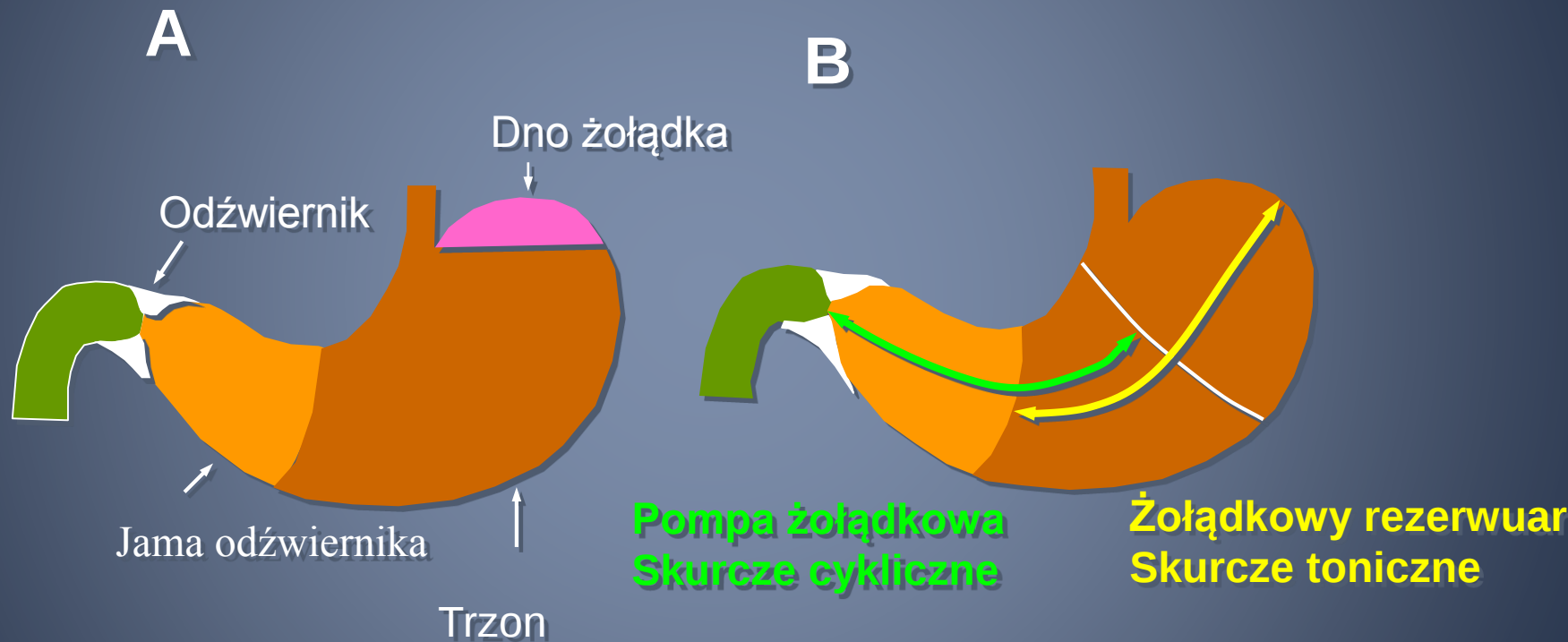
Gastropareza

Komponenta
„naczyniopochodna”

Komponenta
„nerwowa”



Żołądek dzielimy na 3 części anatomiczne (A) i dwie części funkcjonalne (B)

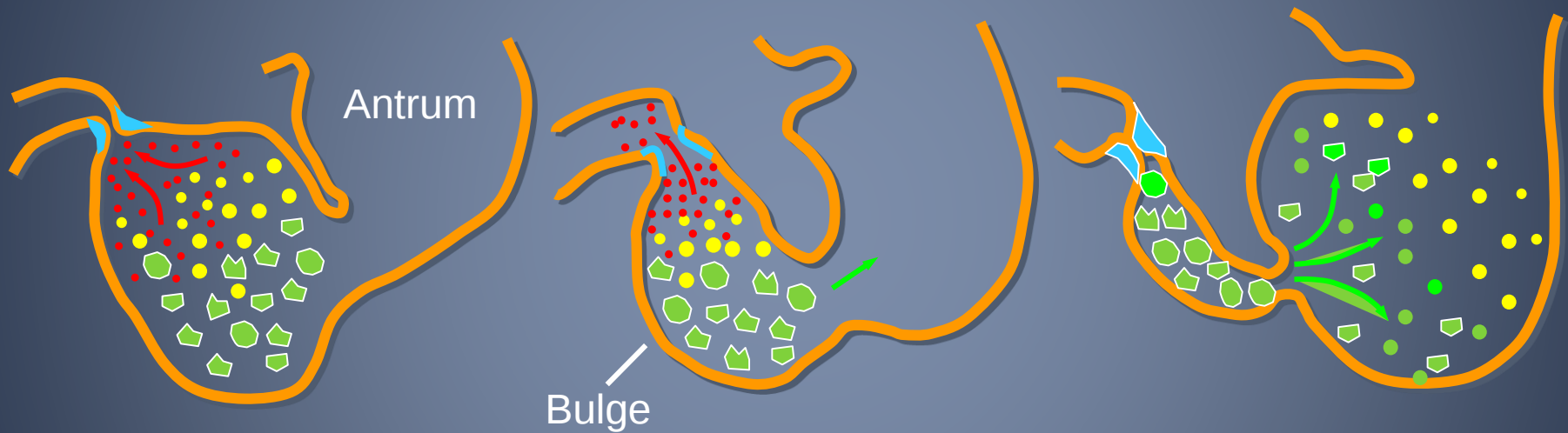


**Liquids and small particles leave the stomach more rapidly than large particles.
This discrimination is called „sieving function“**

Phase of propulsion

Phase of emptying

Phase of retropulsion



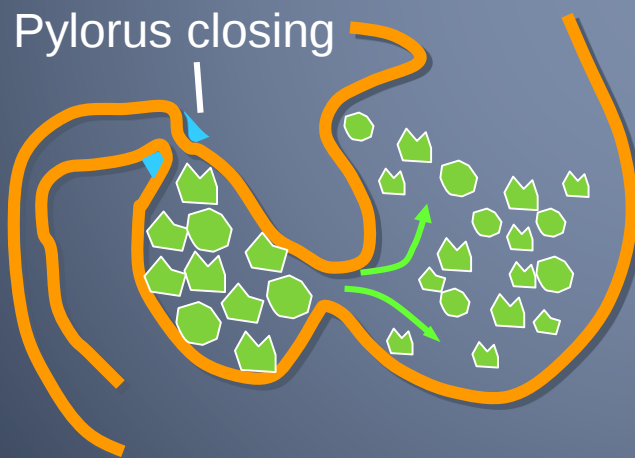
Rapid flow of liquids with suspended small particles and delayed flow of large particles towards pylorus

Emptying of liquids with small particles whereas large particles are retained in the bulge of the terminal antrum

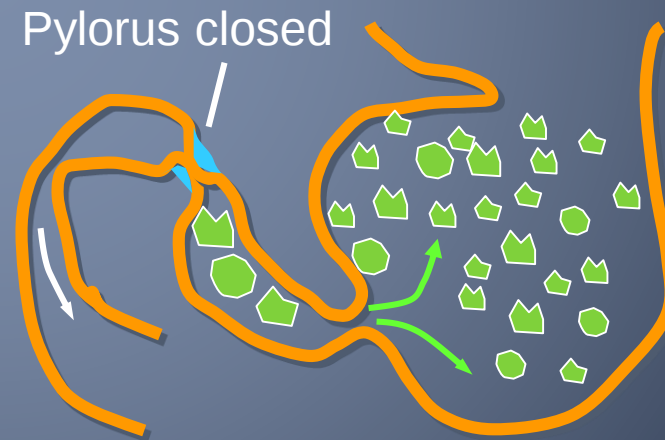
Retropulsion of large particles and clearing of the terminal antrum

Grinding of solid particles is caused by a forceful jet-like retropulsion through the small orifice of the terminal antral contraction

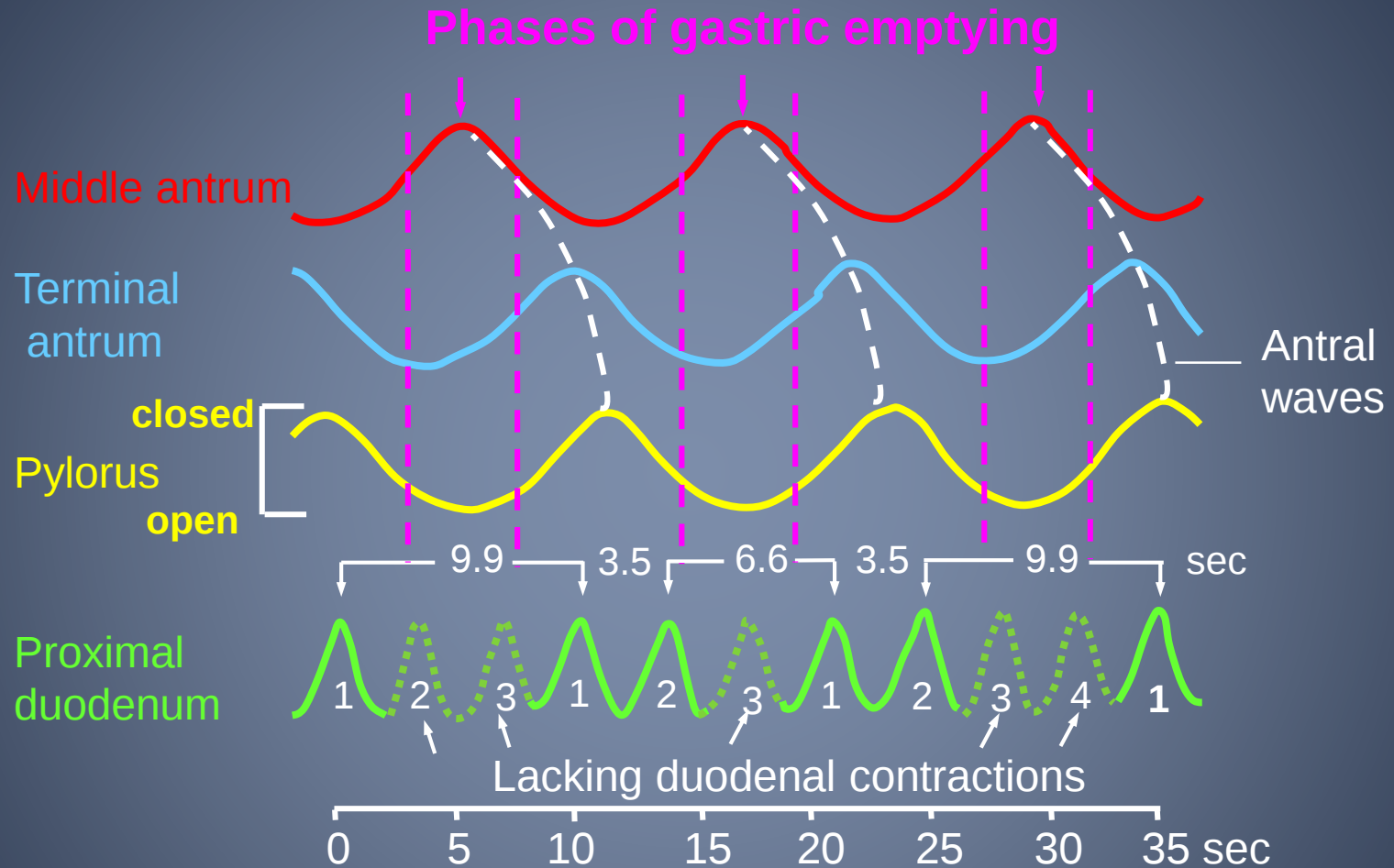
**Onset
of terminal antral
contraction**



**Late phase
of terminal antral
contraction**

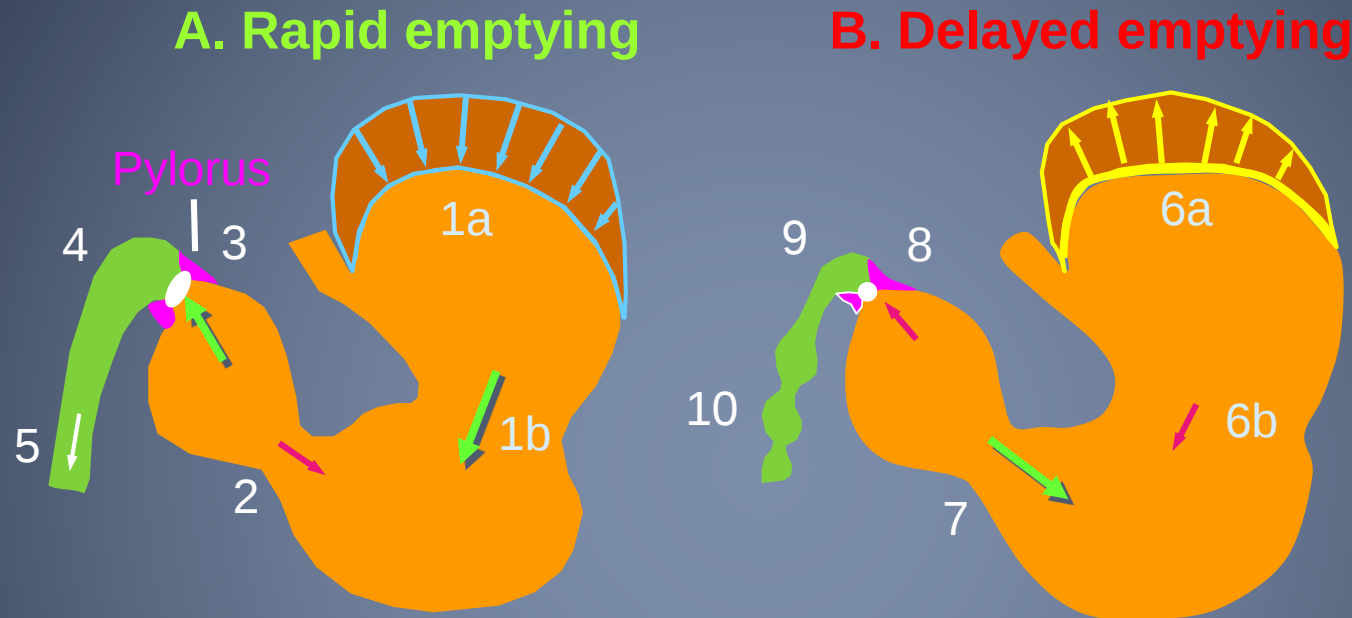


Antro-duodenal co-ordination: Contractions of the proximal duodenum cease during the phases of gastric emptying..



Because of different frequencies between antral and duodenal contractions, the duodenum can contract three to four times during an antral wave

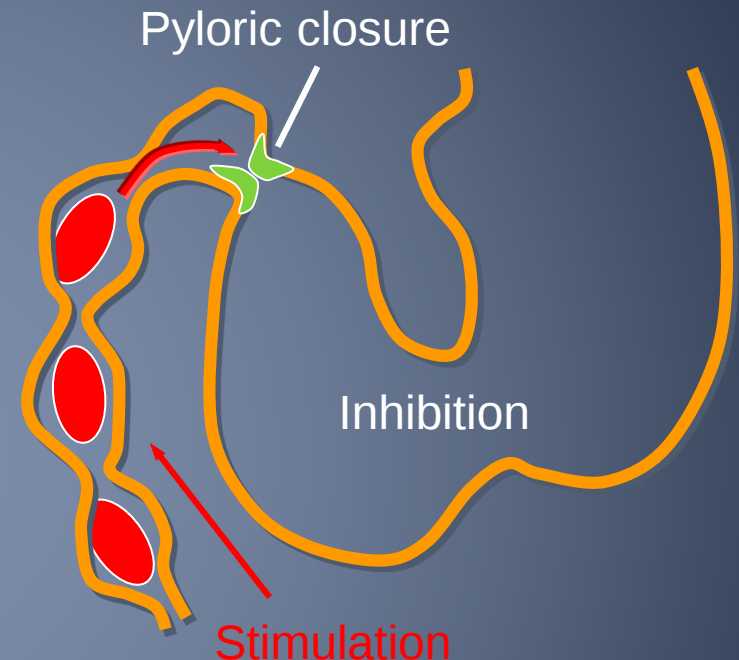
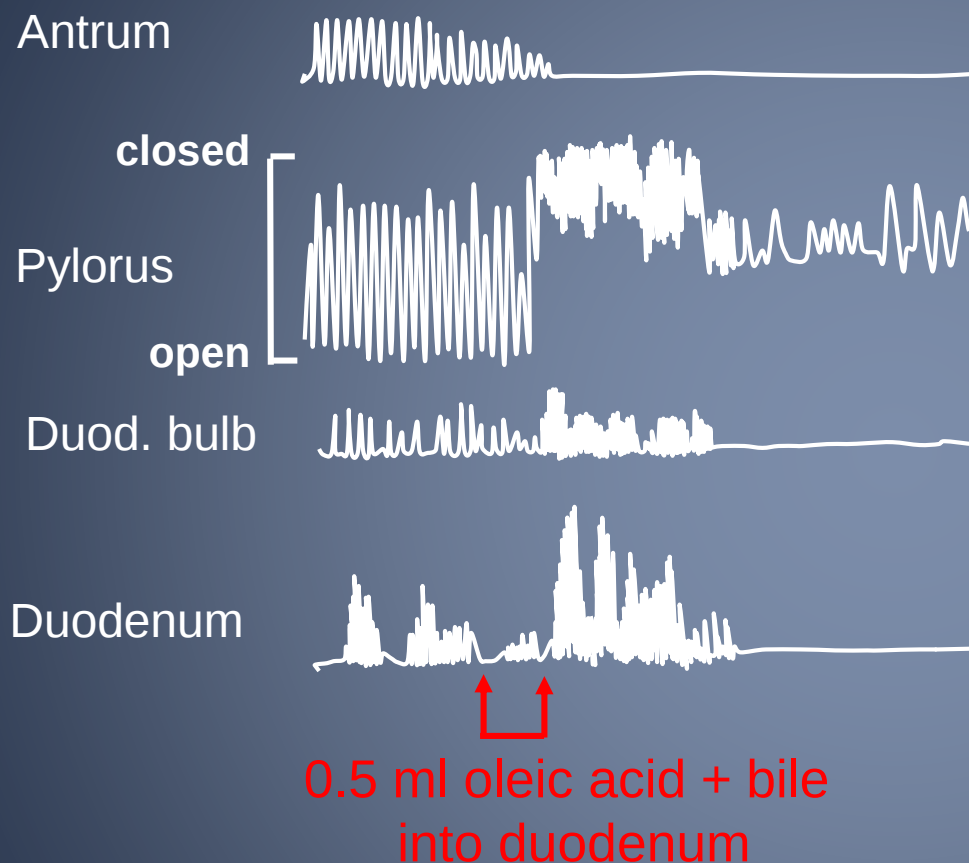
Several factors of gastric and duodenal motility co-operate and modulate gastric emptying:



A. Rapid emptying is caused by tonic contractions of the reservoir (1a), deep peristaltic waves along the gastric body (1b), deep constrictions of the antral waves (2), a wide opening of the pylorus (3), a duodenal receptive relaxation (4) and peristaltic duodenal contractions (5).

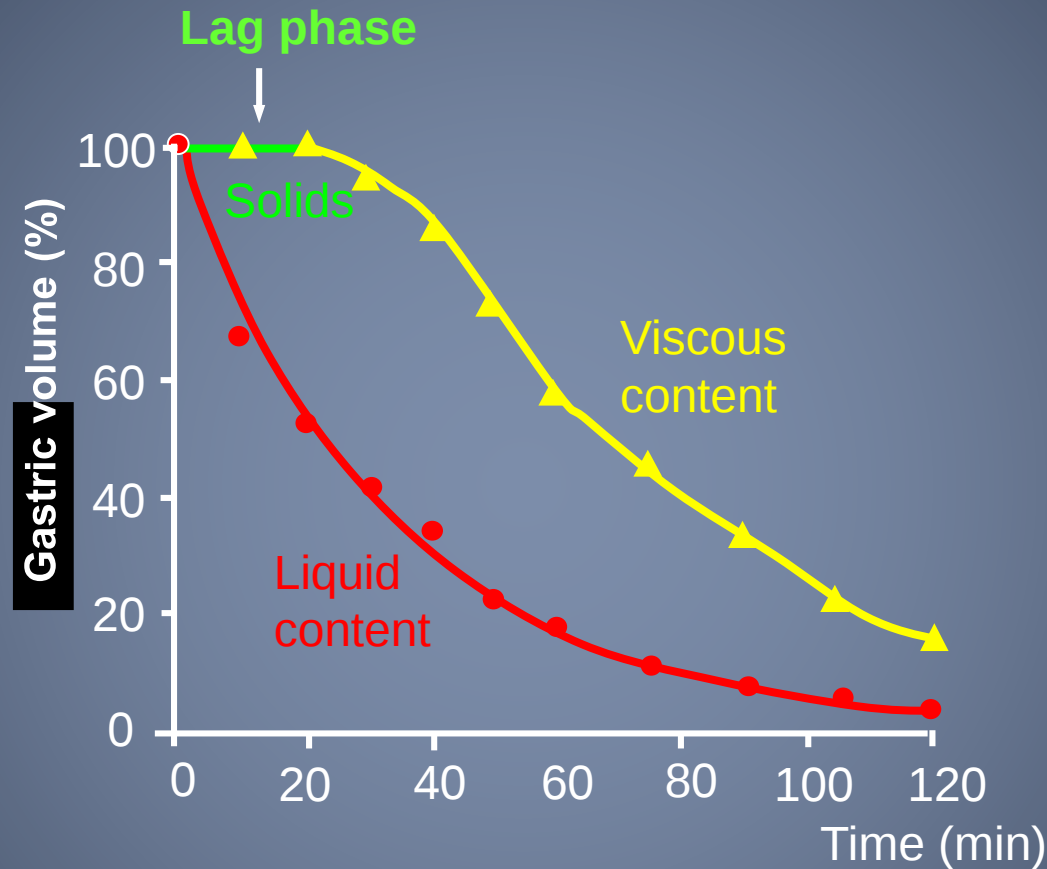
B. Delayed emptying due to feedback inhibition is caused by a prolonged relaxation of the reservoir (6a), shallow peristaltic waves along the gastric body (6b), shallow antral waves (7), a small pyloric opening (8), a lacking duodenal relaxation (9) and segmenting duodenal contractions (10).

An additional function of the pyloric sphincter is to prevent duodeno-gastric reflux



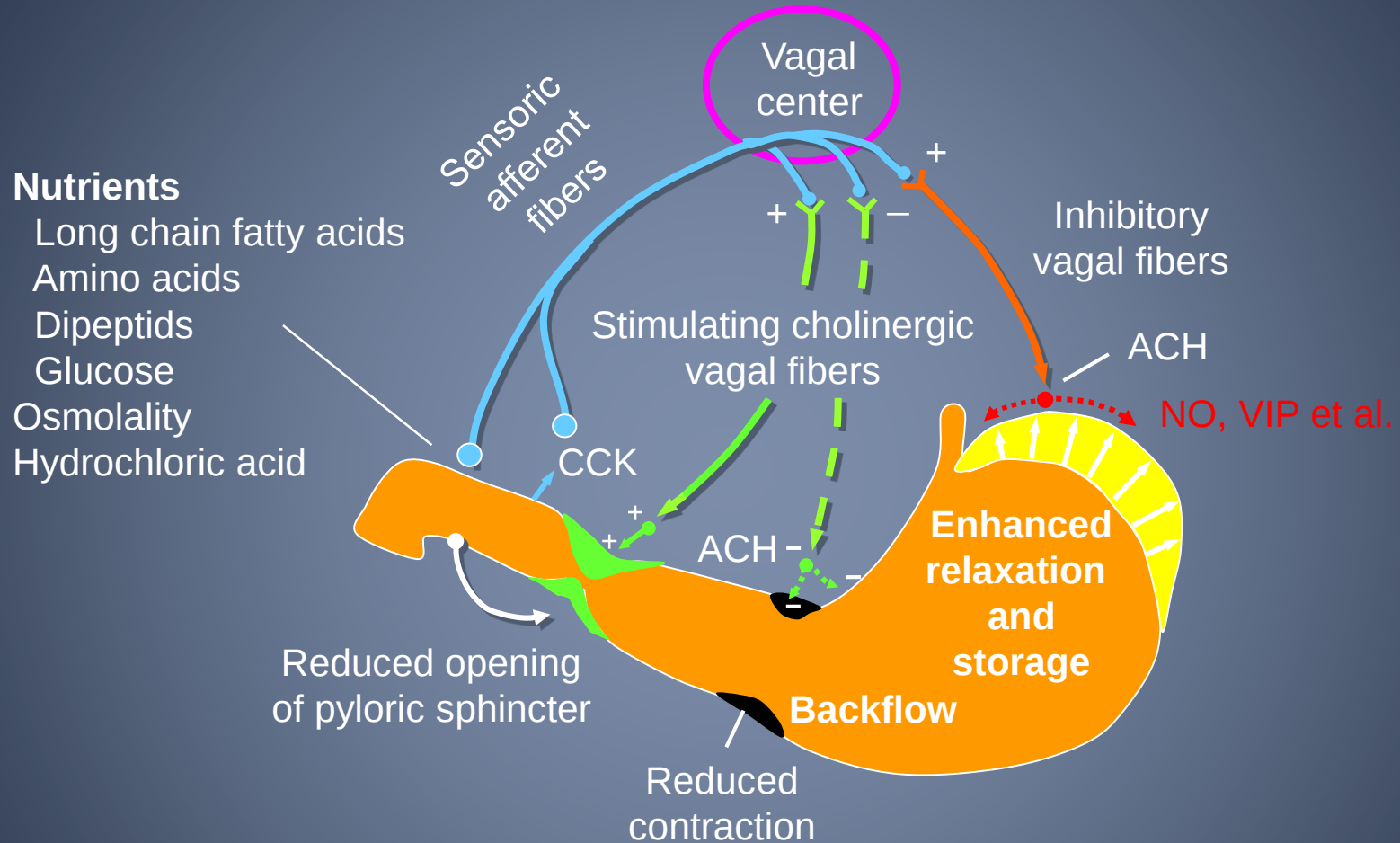
Duodenal stimuli like oleic acid inhibit antral contractions, evoke duodenal contractions, increase pyloric tone and elicit frequent pyloric contractions

Solids and liquids of the gastric chyme are emptied with different velocities.



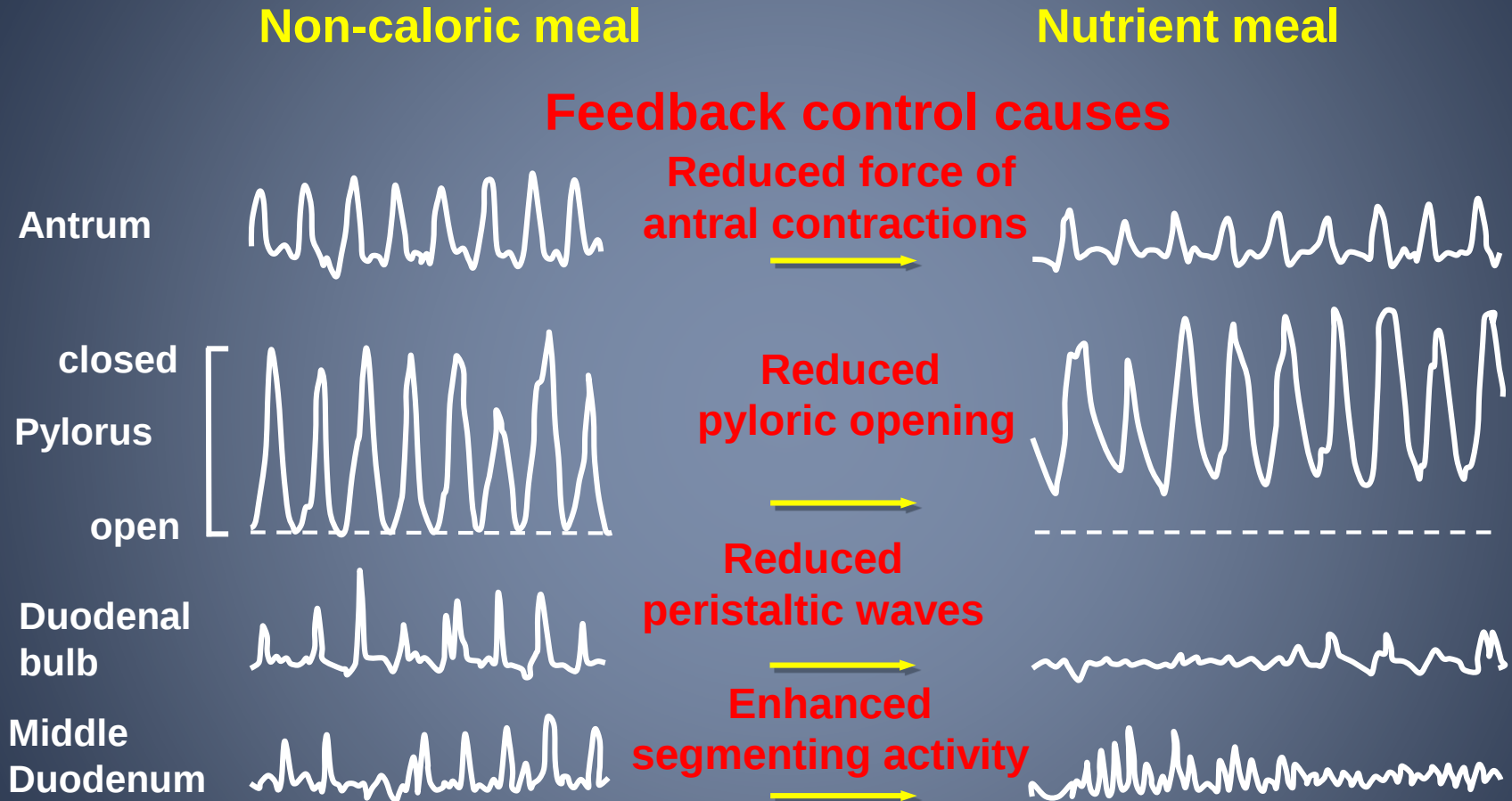
Emptying of **liquids** is **exponential**, emptying of large **solid particles** only begins after sufficient **grinding** (**lag phase**). Afterwards the **viscous chyme** is mainly emptied in a **linear** fashion

The feedback regulation of gastric emptying is performed by entero-gastric reflexes and release of intestinal hormones



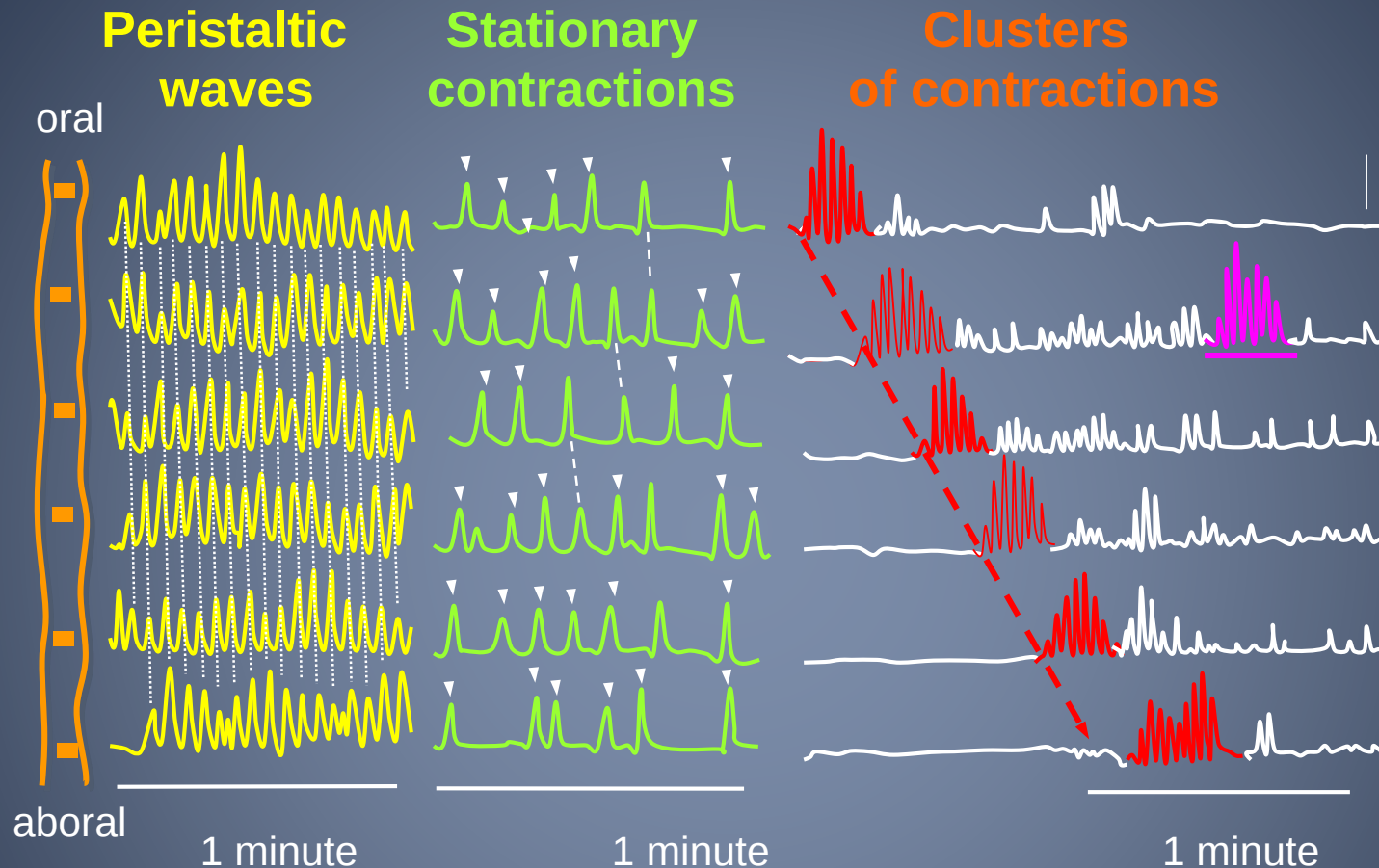
It causes enhanced relaxation of the gastric reservoir, inhibition of the antral pump, and reduced opening of the pyloric sphincter.

Nutrients in the gut activate a feedback control and modulate gastric and duodenal motility



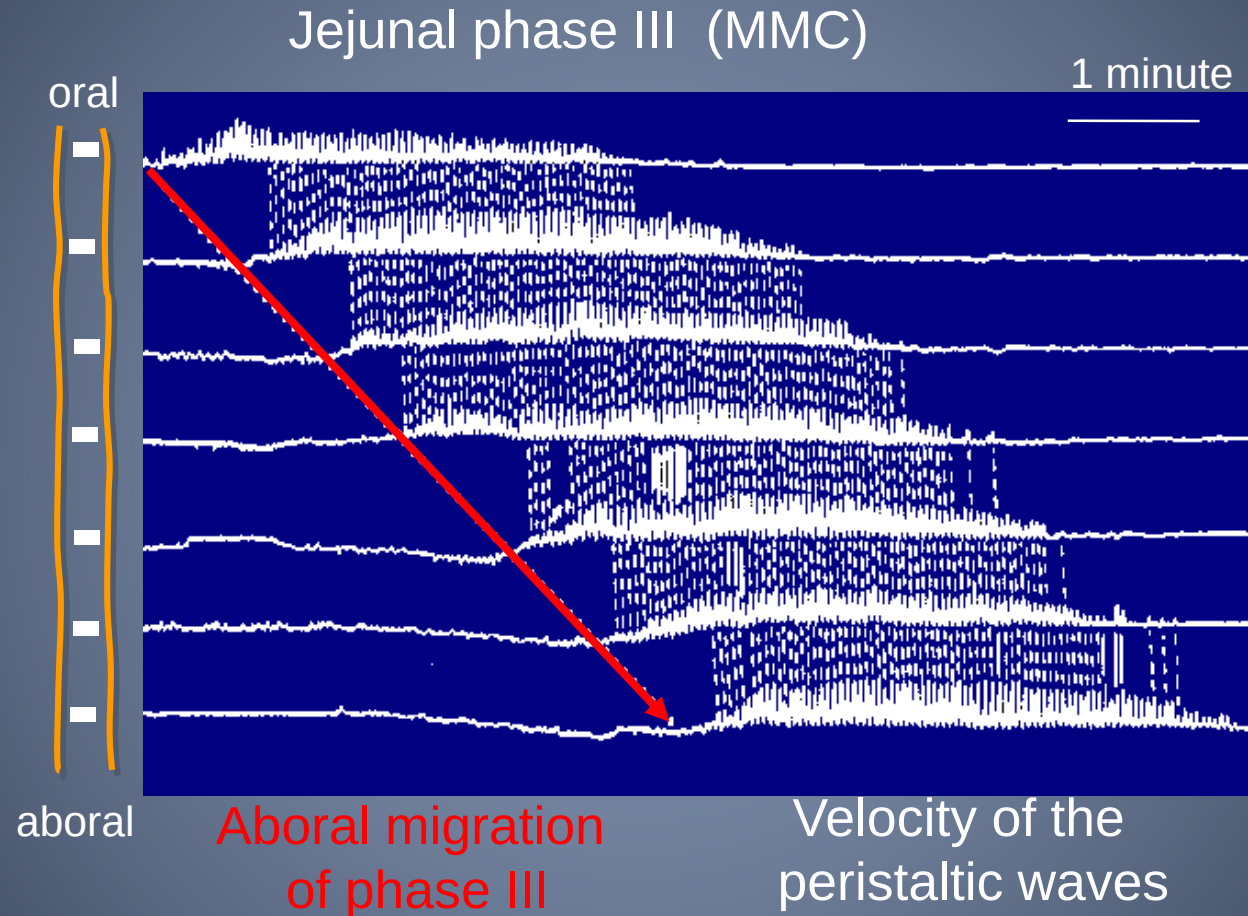
Gastrointestinal motor patterns after a non-caloric and a nutrient meal

Contractile patterns of the small intestine



The most frequent patterns are **peristaltic waves** (dashed lines), **stationary contractions** (arrows), and **clusters of contractions**, which occur either **stationary** at an intestinal segment or slowly **migrate aborally**

Phase III of the interdigestive motility designated as "migrating motor complex" (MMC)

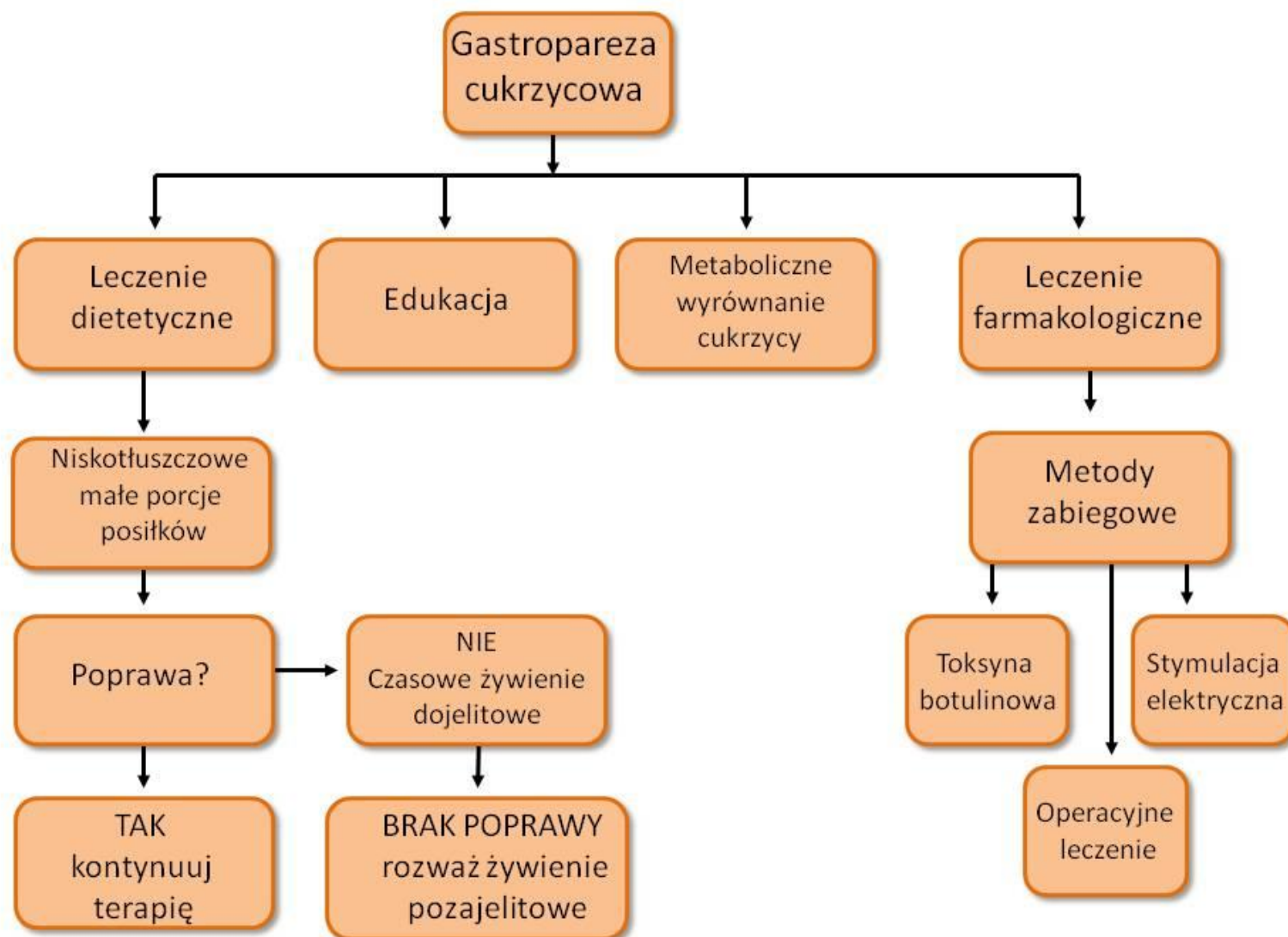


Rectangles: strain gauge transducers, Data of dog.

Metody diagnostyczne w GpC

Metoda diagnostyczna	Objawy sugerujące gastroparezę	Opis badania
Badanie RTG z podaniem barytu	Poszerzenie żołądka, leniwa perystaltyka	Inwazyjna metoda wykorzystująca baryt do oceny morfologii i motoryki przewodu pokarmowego
Badanie USG i techniki dopplerowskie	Ocena zmian w rejonie astralnym po spożyciu posiłków płynnych, co koreluje z szybkością opróżniania żołądka	Mniej inwazyjna metoda dla pacjenta niż badanie RTG przy lepszej ocenie morfologii i zaburzeń organicznych
Ultrasonografia trójwymiarowa		Dostarcza więcej informacji na temat patofizjologii żołądka niż tradycyjne badanie dwuwymiarowe, jednak jest to metoda czasochłonna i wymagająca umiejętności doświadczonego operatora oraz stosunkowo drogiego sprzętu
Scyntygrafia radioizotopowa	Opóźnione opróżnianie żołądka, brak różnicy w opróżnianiu między pokarmami stałymi a płynnymi	Złoty standard w rozpoznawaniu gastroparezy. Polega na mierzeniu szybkości opróżniania żołądka z posiłku wzbogaconego Technet-99 [15]. Skład oraz kaloryczność posiłku są wystandaryzowane. Wydłużenie czasu opróżniania żołądka o 10% ponad 4-godziną normę w przypadku mężczyzn uznaje się za wynik pozytywny, w przypadku kobiet wydłużenie tego czasu musi przekroczyć 20%
Testy wydechowe	Ocena zawartości w powietrzu wydychanym znakowanego CO ₂ , koreluje z szybkością opróżniania żołądkowego	Stosowany dla celów szybkiej diagnostyki. Polega na wzbogaceniu pokarmów izotopem węgla C ¹³ i pomiaru czasu jego wydalania w cząsteczce tlenku węgla (IV) [15]. Specyficzność testu oddechowego wynosi 80% a czułość 86% dorównując tym samym scyntygrafii. Badanie to nie jest jednak swoiste u chorych z jednoczesną chorobą płuc, trzustki, wątroby oraz zespołem krótkiego jelita, a także w przypadku bardzo nasilonej gastroparezy
Manometria	Zmniejszenie aktywności skurczowej żołądka, paradoksalny, przedłużony skurcz zwieracza odzwierniaka	W badaniu ocenia się częstotliwość oraz amplitudę skurczów żołądka na czczo, po posiłku oraz po podaniu leków prokinetycznych. Charakterystyczną dla gastroparezy zmianą jest brak prawidłowej perystaltyki między posiłkowej, zmniejszona siła skurczów po posiłku, a w rzadkich przypadkach nawet brak czynności skurczowej żołądka i dwunastnicy
Elektrogastrografia	Zaburzenia czynności mioelektrycznej	Służy ocenie aktywności motorycznej przewodu pokarmowego i pozwala na jednoczesne rozróżnienie neuropatii od miopatii
Endoskopia kapsułkowa	Zmiany w pH z kwaśnego pH żołądka na zasadowe pH dwunastnicy	Określa opróżnianie żołądka za pomocą zmian w pH z kwaśnego pH żołądka na zasadowe pH dwunastnicy. Czułość tego badania ocenia się na 87%, swoistość na 92%. Pomiary ciśnienia dostarczają dodatkowo informacji o funkcjach motorycznych żołądka, jak również jelita cienkiego i grubego

Algorytm leczenia gastroparezy



Leczenie dietetyczne

- Dieta cukrzycowa
- Częste posiłki o małej objętości
- Dieta ubogoresztkowa z eliminacją tłuszczów
- Przyjmowanie dużej ilości płynów
- Niekiedy dieta płynna lub półpłynna
- Suplementacja składników odżywczych i witamin
- Pokarmy zalecane: solone krakersy, Jell-O, krakersy grahamowe
- Pokarmy bez wpływu: ziemniaki, imbir, produkty bezglutenowe, klarowne zupy, ryż, łosos, , sok jabłkowy
- Pokarmy niezalecane: pokarmy tłuste i ostre, kwaśne, pomarańcze i sok pomarańczowy, kurczak pieczony, kapusta, kiełbasy, pizza, pieprz, cebula, sok pomidorowy, sałata, kawa, salsa, brokuły, bekon, roast-beef,

Leczenie farmakologiczne

LEK PROKINETYCZNE3	MECHANIZM DZIAŁANIA:	DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:
METOKLOPRAMID Dawkowanie: 10mg 30min przed każdym posiłkiem i przed snem przez 2-8tyg W gastroparezie max 30 mg/24h. Stosować max. Przez 5 dni. Wskazania: mnudności i wymioty po zabiegach chir. oraz po chemioterapii	Antagonista rec.D2 Agonista 5-HT4 Antagonista 5-HT3	Hiperprolaktynemia, dyskinezy, objawy parkinsonizmu UWAGI: Podczas stosowania leku nie należy spożywać alkoholu ani prowadzić pojazdów mechanicznych. Od 2014 nie należy stosować przewlekłe EMA wprowadziła ograniczenia – Nie stosować w przewlekłych wskazaniach. Podawać w wolnym bolusie, aby zapobiegać reakcjom sercowo-naczyniowym.
ITOPRYD (Zirid, Prokit) Dawkowanie: 3 x 50 mg 30 min przed posiłkiem	Antagonista rec.D2 Inhibitor Cholinesterazy	Zaburzone wydzielania śliny, zaczerwienienie twarzy. Nie przenika do OUN i dzięki temu brak działań ośrodkowych (zespół neuroleptyczny, hiperprolaktynemia). Metabolizowany przez flawinozależną monooksygenazę (Nie przez CYP, nie wydłuża QT)
DOMPERIDON Dawkowanie: 10mg przed posiłkiem i przed snem	Antagonista rec. D2	Hiperprolaktynemia (Wydłuża odstęp QT – wycofany z powodu nagłego zgonu sercowego u pacjentów)
CIZAPRID (Gasprid) Dawkowanie: 5-10mg 15min przed posiłkiem lub 15 min przed snem Wskazania: leczenie zaostrzeń gastroparezy	Agonista rec. 5-HT4 Słaby Agonista 5-HT3 i 5-HT4	Wydłużenie odstępu QT mogące prowadzić do zaburzeń rytmu komorowego UWAGI: Lek działa na izoenzym P 450 CYP3A4 Obowiązuje wyk. EKG przed rozpoczęciem leczenia
PRUKALOPRYD (Resolor)	Agonista rec. 5-HT4	ból głowy i objawy żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, mdłości lub biegunka), z których każda dotyczy około 20% pacjentów

Leczenie farmakologiczne

LEK PROKINETYCZNE3	MECHANIZM DZIAŁANIA:	DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:
ERYTROMYCINA, AZYTROMYCINA Dawkowanie: 50mg przed posiłkiem i przed snem- nie więcej niż 250mg na dobę Pooperacyjnie: 70-250 mg dożylnie Przygotowanie do gastro- i kolonoskopii Opróżnienie żołądka ze skrzepów po krwawieniu	Agonista rec. motylinowych Blokowanie biosyntezy białka przez odwracalne łączenie się z podjednostką 30S rybosomu	Nudności, wymioty, ból brzucha, szybki rozwój tolerancji UWAGI: nie wolno stosować łącznie z cizaprydem (wydłużenie odstępu QT!!!) Tachyfilaksja Oporność bakteryjna
KARBACHOL, BETANECHOL	Agonista rec. Musk.	Bezladne skurcze mm. Gładkich przewodu pokarmowego
NEOSTYGMINA PIRYDOSTYGMINA	Inhibitor Acetylocholinesterazy	Stosowane w pooperacyjnej atonii jelit
TRIMEBUTYNA (Debretin, Debridat, Tribux, Ircolon) Dawkowanie: 100-200 mg 3 x na dobę	Pobudzenie rec. Opioidowych μ , δ , κ Stosowany zarówno w osłabionej jak i w nadmiernej aktywności skurczowej p. pok.	Rzadko reakcje alergiczne
IBEROGAST Dawkowanie 3 x dziennie 20 kropli	Rumianek, mięta, melisa, kminek, lukrecja, oset, arcydzięgiel, ubiorek gorzki, glistnik jaskółcze ziele	W praktyce nie występują dz, niepożądane
RAMORELIN	Agonista rec. dla Greliny	W fazie badań



Leki przeciwwymiotne

LEK PRZECIWWYMIOTNE	MECHANIZM DZIAŁANIA:	DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:
Fenotiazyna (chlorpromazyna) Dawkowanie: 10-25 mg co 4-6 h	Antagonista receptorów dopaminowych i cholinergiczných	Senność, suchość w jamie ustnej, zaparcia
Ondansetron 4 lub 8mg po 2mg/ml iv Tropisetron 5 mg/5 ml iv (1 amp. 5 ml)	Antagonistów receptora serotoninowego 5-HT3	Bóle, zawroty głowy i zaparcia Przeciwwskazania: głębokie niedociśnienie tętnicze, nie stosować jednocześnie z apomorfina
Amitryptyliny Nortryptyliny Dawkowanie: 50-100 mg/dobę, podawanej na noc jako pojedyncza dawka. Dawki zwiększa się stopniowo do uzyskania skuteczności. Maksymalna dawka stosowana w leczeniu ambulatoryjnym wynosi 200 mg/dobę.	Hamowaniu zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotonininy	Hipotonii ortostatycznej, suchości jamy ustnej, częstszych zaparć i senności Przeciwwskazania: świeży zawał serca, zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa; pobudzenie maniakalne; ciężka niewydolność wątroby; porfiria.

Wisceropatia



Objawy wisceropatii cukrzycowej



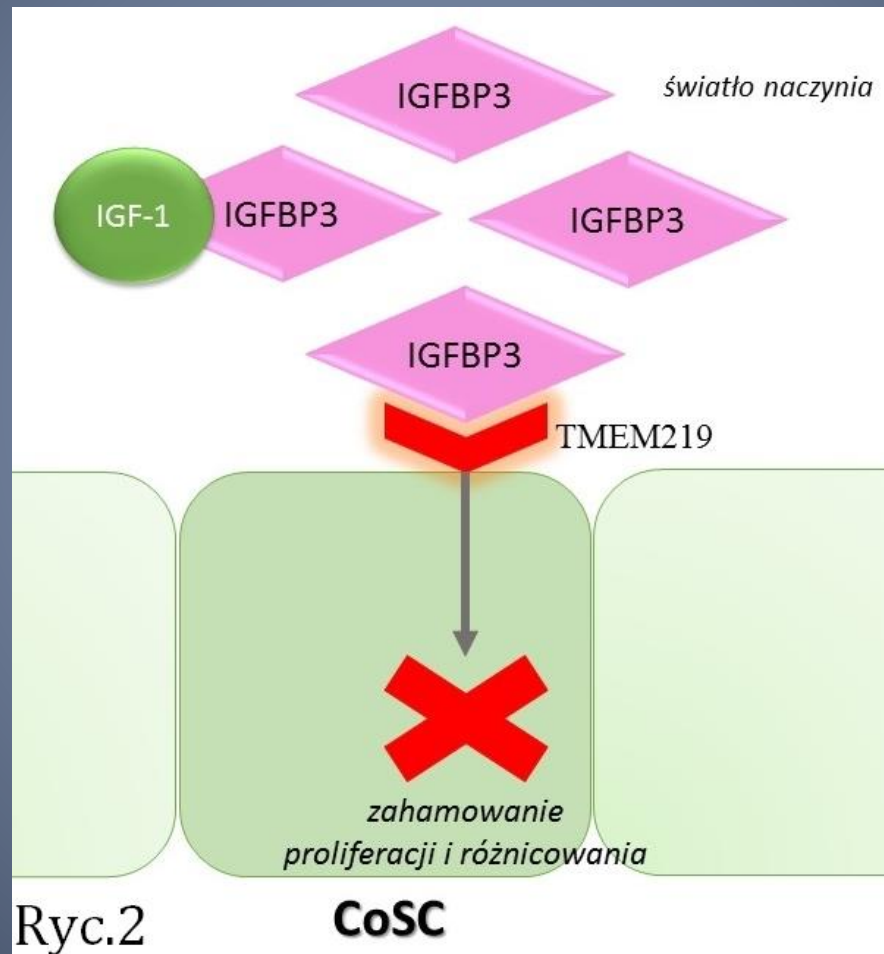
objaw	częstość występowania u chorych na cukrzycę
zaparcia	18%
biegunka	9%
nietrzymanie stolca	12%

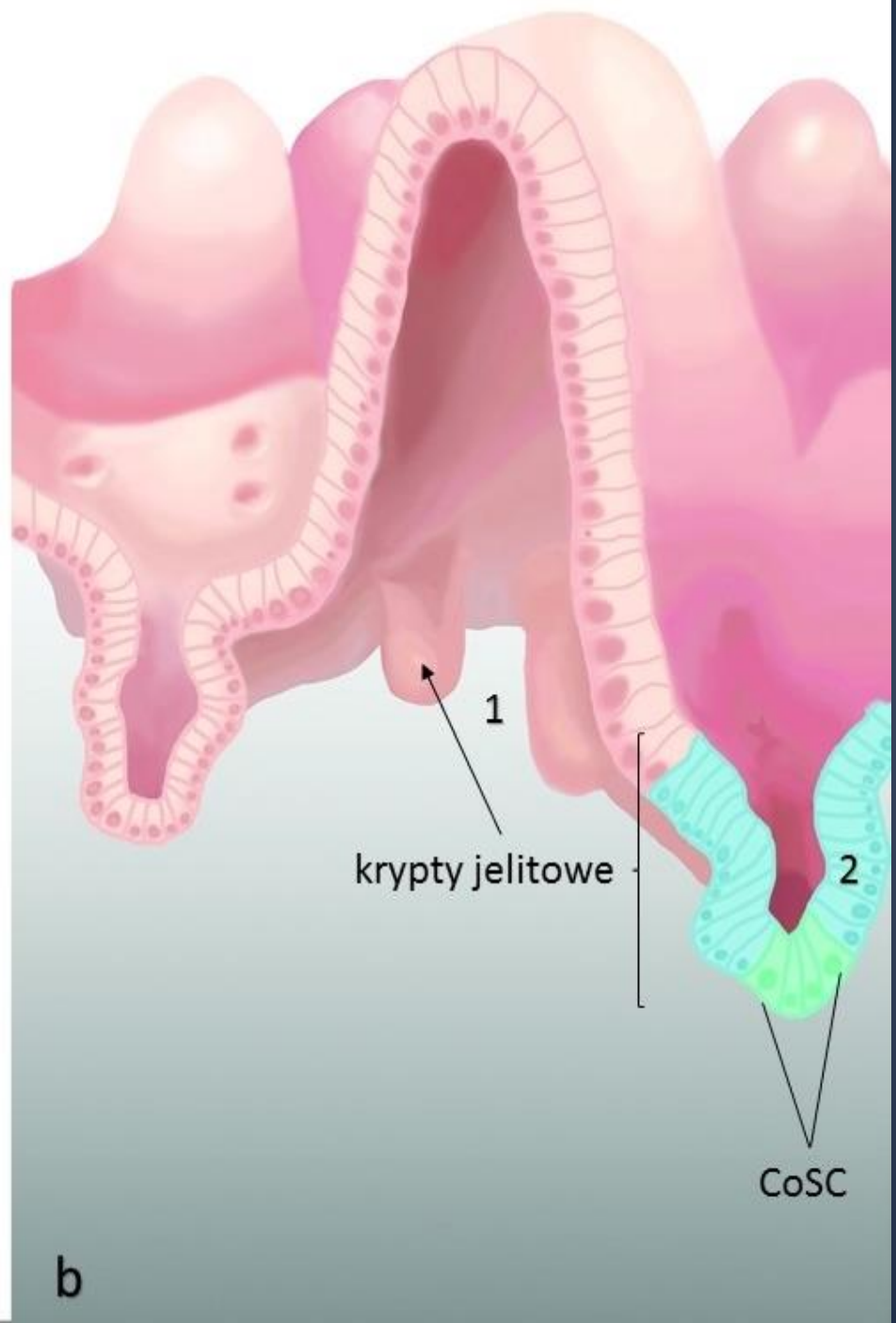
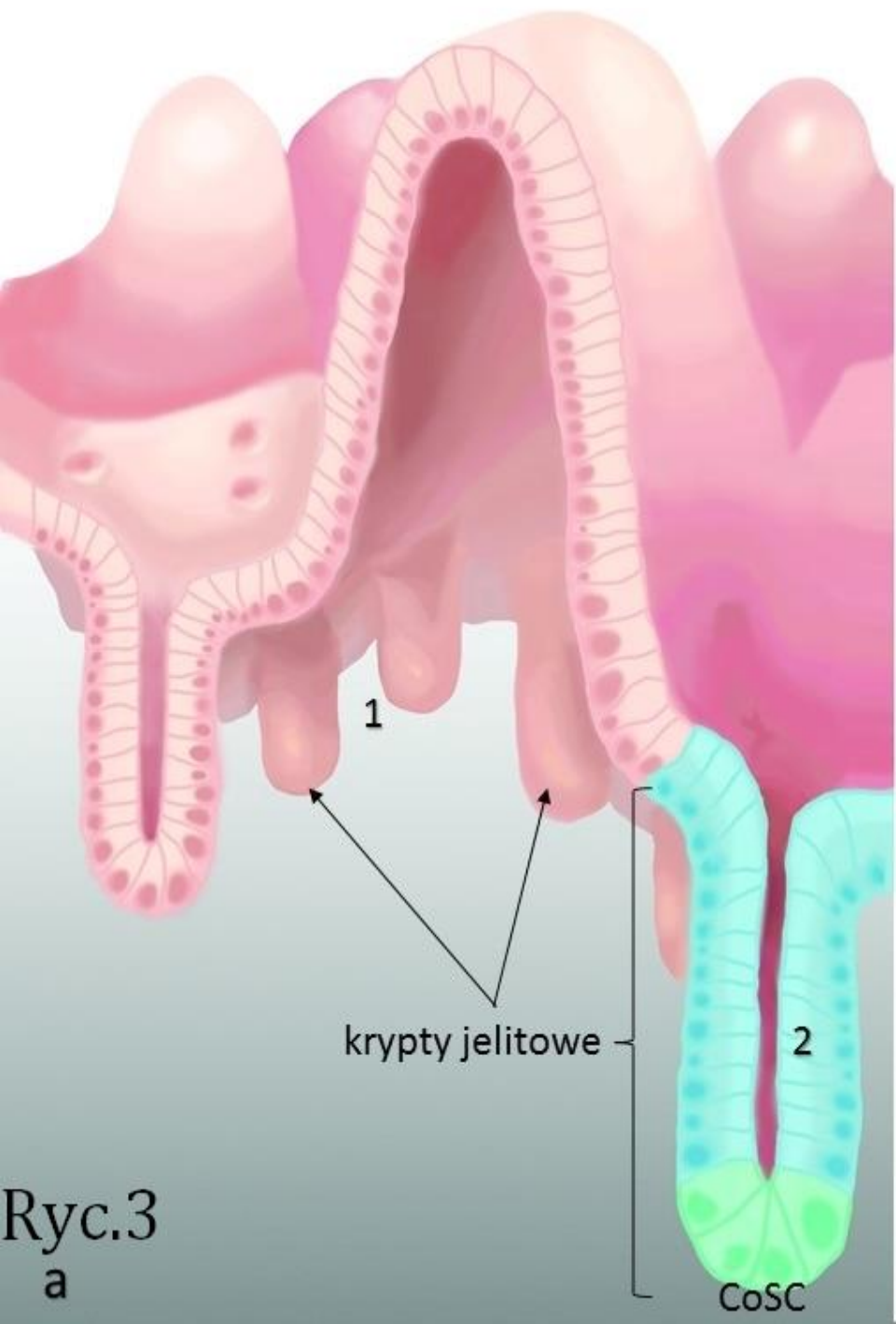
Wisceropatia cukrzycowa

- Teoria neuropatyczna potwierdza fakt, że objawy gastroenterologiczne u chorych z cukrzycą korelują z występowaniem neuropatii obwodowej (autonomicznej i czuciowo-ruchowej)
- Teoria IGF-zależnej, odwracalnej enteropatii*
 - Wykazano, że u chorych z cukrzycą typu 1 IGF-1 było zredukowane, a 5 x wyższe stężenie IGFBP3. Hepatocyty wykazują wyższą ekspresję tego białka,
 - Receptor TMEM219 w kryptach jelitowych, który w obliczu niedostatku IGF-1 i nadmiaru IGFBP3 uruchamia szlak kaspaz, co prowadzi do zaburzeń różnicowania komórek macierzystych okrężnicy

**D'Addio, F. et al. Circulating IGF-I and IGFBP3 levels control human colonic stem cell function and are disrupted in diabetic enteropathy. Cell Stem Cell 10.1016/j.stem.2015.07.010*

Mechanizm destrukcyjnego działania IGFBP3





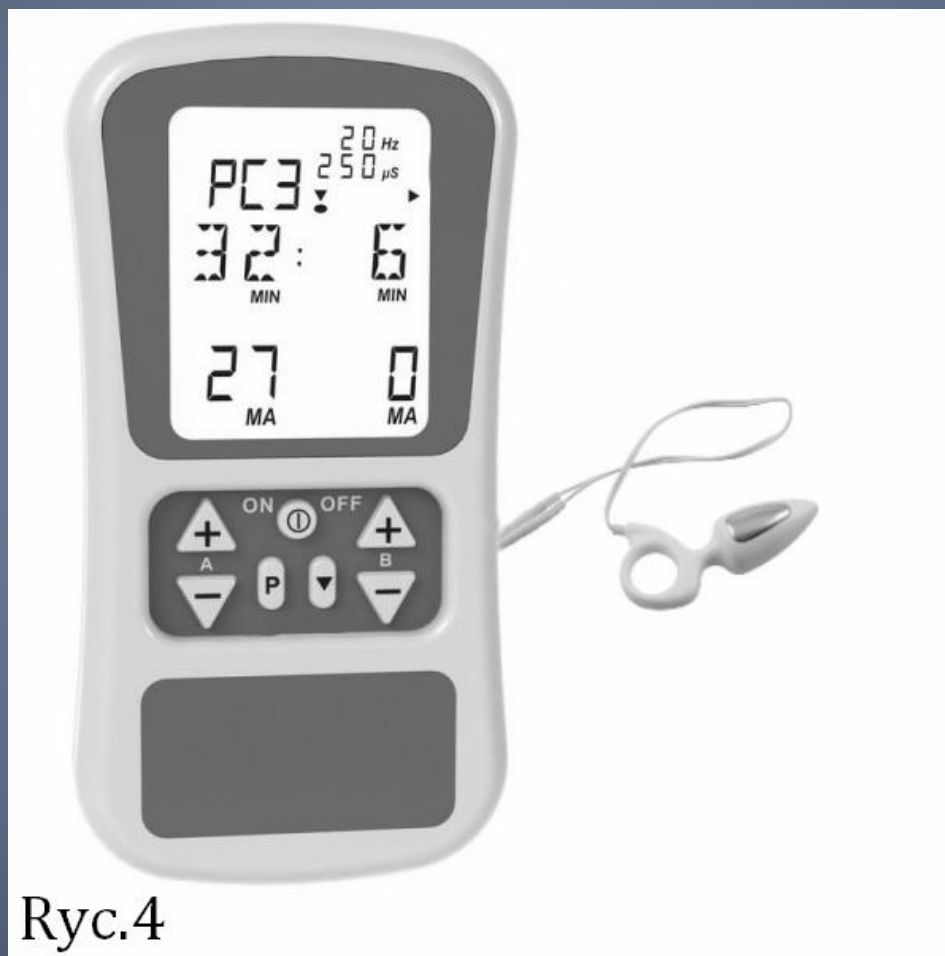
Diagnostyka wisceropatii

- wykluczenie innych chorób:
 - Celiakii
 - Zaburzen funkcji tarczycy
 - SIBO
 - Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki
 - Wpływ przyjmowania leków
- Nietrzymanie stolca – manometria ano-rektalna (podwyższony próg odbioru bodźców czuciowych w górnej części kanału odbytu – zbyt późne uczucie parcia na stolec)
- Scyntygrafia – badanie długości pasazu jelitowego
- WMC – wireless motility capsule

Farmakoterapia w leczeniu objawowym enteropatii cukrzycowej

objaw	leczenie
Biegunka	Loperamid
	Difenoksyilat z atropiną
	Ryfaksymina
	Amoksycylina z kwasem klawulanowym
	Ciprofloksacyna
	Metronidazol
	Doksycyklina
Zaparcie	Modyfikacja stylu życia
	Laktuloza
	Makrogole
	Cizapryd
	Prukalopryd
	Pirydostygmina
Nietrzymanie stolca	Leczenie biegunki (jak wyżej)
	Biofeedback

Elektrostymulator z elektrodą doodbytniczą



Ryc.4

Badanie elektrofizjologiczne



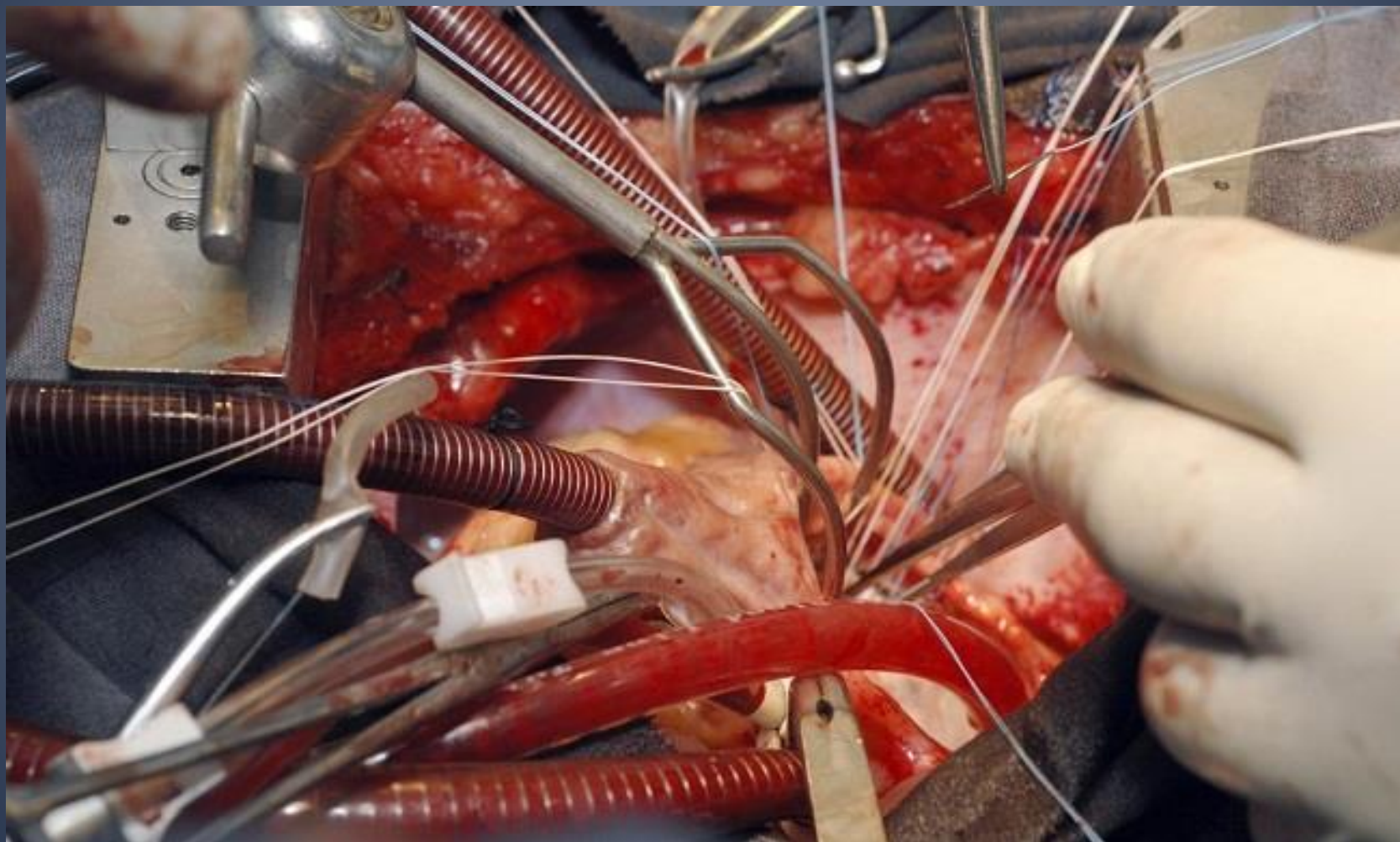
Czy „Przeminęło z Wiatrem”?



Sztuczna trzustka ?



Przeszczep Trzustki



Wspólne cele

