

Malabsorpcija pri sladkorni bolezni

Malabsorption and diabetes mellitus

Nadan Gregorič*

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, UKC Ljubljana
Gastroenterolog 2018; suplement 1: 81–84

Ključne besede: *sladkorna bolezen, malabsorpcija*

Key words: *diabetes, malabsorption*

IZVLEČEK

Številna etiološko raznolika bolezenska stanja, povezana s sladkorno boleznijo, lahko povzročajo motnje prebave in malabsorpcijo. Diabetična enteropatija je relativno znan kronični zaplet sladkorne bolezni. Manj je znanega o eksokrini disfunkciji pankreasa pri sladkorni bolezni, čeprav naj bi šlo za relativno pogosto motnjo. Celiakija je ena najpogostejših komorbinosti pri sladkorni bolezni tipa 1, s katero si delita skupno avtoimunsko ozadje. Malabsorpcija je navsezadnje lahko tudi posledica farmakološkega zdravljenja, še posebej z metforminom.

ABSTRACT

Several etiologically diverse comorbidities associated with diabetes can cause a variety of gastrointestinal disturbances and thus malabsorption. Diabetic enteropathy is well established chronic complication of diabetes. Much less is known about the exocrine pancreatic insufficiency and its relation to diabetes, however it is believed to be a relatively common comorbidity. Celiac disease is another common finding in type 1 diabetes that shares a common autoimmune etiology. Nonetheless, malabsorption could also be a consequence of pharmacological treatment, especially metformin use.

*Nadan Gregorič, dr.med.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, UKC Ljubljana
E-pošta: nadan.gregoric@kclj.si

UVOD

Simptomi s strani prebavnega trakta so zelo pogosti pri sladkorni bolezni, saj naj bi jih navajalo do 75 % bolnikov. V večini primerov gre (zgolj) za neprijetne simptome, kot so zgoden občutek polnjenosti, slabost, napenjanje, bolečina, zaprtje in driska (1). Eden od možnih vzrokov za omenjeno simptomatiko je malabsorpcija, ki je običajno ne povezujemo s sladkorno boleznijo, še posebej pri prekomerno prehranjenih in debelih. Prevalenco je zelo težko določiti, saj gre za etiološko različne vzroke, ki so lahko tudi sočasno prisotni in vsak na svoj način prispevajo k nastanku malabsorpcije. Nekateri od njih so relativno pogosti, zato je povsem upravičena domneva, da gre za pogosto komorbidnost. Postavitve diagnoze je pomembna, saj je zdravljenje lahko zelo učinkovito, medtem ko je v drugih primerih korist zdravljenja vprašljiva.

DIABETIČNA ENTEROPATIJA

Diabetična enteropatija je kronični zaplet sladkorne bolezni, ki zaobjema spekter simptomov: zaprtje, drisko in fekalno inkontinenco, kar govori za predominantno prizadetost debelega črevesa, čeprav je prizadeto tudi tanko črevo. Simptomatika je običajno bolj izrazita v nočnem času. Zaprtje je najpogostejši simptom, driska se pojavlja nekoliko redkeje (2). V osnovi gre za prizadetost avtonomnega živčevja na nivoju motoričnega nevrona in intestinalno preobčutljivost. Pomanjkanje inzulinskega ravnega dejavnika-1 (angl. insulin-growth factor 1, IGF-1) naj bi povzročilo atrofijo gladkih mišičnih celic, kar vodi v moteno motiliteto, razrast bakterij v tankem črevesju in posledično malabsorpcijo (3). Izrazita steatoreja je kljub temu redek pojav. Diabetična enteropatija prizadene pogosteje bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1 kot tiste s tipom 2, kar govori v prid izsledkom, da sta trajanje bolezni in urejenost glikemije povezana z njenim nastankom (4).

EKSOKRINA PANKREATIČNA INSUFICIENCA

Zaradi tesne anatomske in fiziološke povezanosti med endokrinim in eksokrinim sistemom pankreasa je pričakovati, da okvara enega žleznega sistema prizadene tudi drugega. Pomanjkanje trofičnega učinka inzulina na acinarne celice, zmanjšana živčna stimulacija pankreasa ob diabetični avtonomni nevropatiji in mikroangiopatija naj bi bili poglobitni patofiziološki mehanizmi, ki vodijo v fibrozacijo pankreatičnega parenhima in nastanka eksokrine pankreatične insuficience (EPI) pri sladkorni bolezni (5). Klinična slika EPI je odvisna od prizadetosti pankreasa in se lahko izrazi od blage gastrointestinalne simptomatike do izrazite steatoreje. Prevalenca EPI se v literaturi precej razlikuje (5–56 %), vendar je nekoliko bolj pogosta pri sladkorni bolezni tipa 1 kot pri tipa 2 (6). Dejavniki, ki nakazujejo večjo verjetnost za nastanek EPI so trajanje sladkorne bolezni, slabo urejena glikemija in velika potreba po inzulinu. Kljub zelo verjetni povezanosti obeh žleznih sistemov pa še vedno ni povsem dokazano ali zdravljenje enega vpliva na izboljšanje drugega (7).

CELIAKIJA

Sladkorna bolezen tipa 1 je povezana z nastankom nekaterih drugih bolezni s podobno avtoimunsko etiologijo. Celiakija je avtoimunsko povzročena enteropatija ob izpostavljenosti glutenu. Tako kot pri sladkorni bolezni tipa 1 gre tudi pri tej za močno genetsko nagnjenost. Obe bolezni sta namreč povezani z nosilstvom HLA DQ2 in DQ8 (8). V primerjavi s splošno populacijo (1–2 %) je prevalenca celiakije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 precej večja (10 %), zato je smiselno presejanje te populacije (9). Klinična slika vključuje gastrointestinalno simptomatiko povezano z malabsorpcijo, torej drisko in steatorejo ter hujšanje, kar se bistveno izboljša po zdravljenju z brezglutensko dieto.

PREBAVNE MOTNJE POVEZANE Z METFORMINOM

Metformin je učinkovit antidiabetik z dobrim varnostnim profilom in širokimi indikacijami pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2, zaradi česar je tudi najpogosteje predpisovani antidiabetik. Njegovi učinki niso omejeni zgolj na presnovo glukoze, temveč pomembno vplivajo tudi na prebavila. Kar 25 % bolnikov namreč poroča o simptomih s strani prebavil, 5 % pa metformina zaradi tega ne prenaša (10). Slabost, bruhanje, flatulenca in driska so običajni simptomi. Mehanizem ni povsem pojasnjen, predlaganih je nekaj hipotez: povečano izločanje serotonina in s tem povezano simptomatiko, povečano izločanje in zmanjšana absorpcija žolčnih kislin ter sprememba črevesne bakterijske flore (11). Učinek metformina je odvisen predvsem od velikosti odmerka in formulacije. Čeprav se klinična slika malabsorpcijskega sindroma ne izrazi, je dolgoročno zdravljenje z metforminom povezano z malabsorpcijo vitamina B12. Kar pri 30 % bolnikov naj bi šlo za pomanjkanje vitamina B12 (12). Tveganje za nastanek megaloblastne anemije in nevropatije je zato pri teh bolnikih večje.

PRISTOP K SLADKORNEMU BOLNIKU Z GASTROINTESTINALNO SIMPTOMATIKO

Včasih zgolj skrbna anamneza in klinični pregled zadostujeta za skorajšnjo postavitev diagnoze. Učinek antidiabetikov na prebavila je zelo verjeten, zato je sprememba terapije že diagnostično-terapevtski poskus. Že samo zmanjšanje odmerka metformina ali sprememba režima jemanja (med ali po obroku) lahko izboljša simptome ali ti povsem izzvenijo. Uporabi se lahko tudi formulacijo s podaljšanim sproščanjem (13). Od ostalih zdravil, ki lahko povzročajo simptome s strani prebavil, so tudi statini in alfa-glukozidazni inhibitorji (akarboza). Zdravila, ki vplivajo na inkretiski sistem praviloma povzročajo simptome, vezane na zgornja prebavila (slabost, bruhanje in upočasnjeno praznjenja želodca), redko povzročajo driske.

Če sprememba terapije ne izboljša simptomatike, je potrebna bolj usmerjena diagnostika. Pri sladkorni bolezni tipa 1 se je potrebno usmeriti v diagnostiko celiakije. Ne glede na etiologijo sladkorne bolezni je smiselno izključiti EPI. Ob izraženih simptomih prizadetosti avtonomnega živčevja (motnje srčnega ritma, ortostatizmi, motnje mikcije, motnje potenja) so prebavne motnje in malabsorpcija skoraj zagotovo povezane z avtonomno nevropatijo oziroma diabetično enteropatijo. Za potrditev diagnoze se uporablja tudi funkcionalna diagnostika.

Nenazadnje je diferencialno diagnostično potrebno pomisliti tudi na depresivno razpoložensko motnjo, ki je pri sladkornih bolnikih pogosta, a tudi pogosto spregledana, in je prav tako možen vzrok prebavnih težav (3).

ZDRAVLJENJE PREBAVNIH MOTENJ PRI BOLNIKU S SLADKORNO BOLEZNIJO

Če je etiologija opredeljena, je vzročno zdravljenje večinoma učinkovito (celiakija, EPI, neželjeni učinki zdravil). Ob nepojasneni etiologiji in pri diabetični enteropatiji pa je zdravljenje simptomatsko z zadostno hidracijo in uporabo antiperistaltikov (loperamid). Zaradi možnosti razraščanja bakterij se v literaturi priporoča terapevtski poskus z antibiotičnim zdravljenjem (14). Ne glede na etiologijo je pomembna dobra urejenost glikemije, s čim nižjo variabilnostjo. Če simptomi kljub temu vztrajajo, se poskusi s somatostatinskimi analogi (oktreotid, lanreotid), ki pa lahko močno poslabšajo urejenost glikemije.

VPLIV MALABSORPCIJE IN NJENEGA ZDRAVLJENJA NA UREJANJE GLIKEMIJE

Urejanje glikemije pri bolniku z gastrointestinalno simptomatiko in malabsorpcijo je pričakovano bolj težavno. Antidiabetično zdravljenje v osnovi temelji na čim bolj predvidljivem vnosu hrane. Vsaka motnja na nivoju prebave lahko povzroči hipoglikemijo ali hiperglikemijo. Zato je zdravljenje malabsorpcije

tudi z vidika urejanje glikemije smiselno, a kljub temu ne prinese vedno koristi. Sočasno upoštevanje dveh strogih diet poslabša complianco in sodelovanje. Brezglutenska dieta pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa I lahko vodi v neuravnoteženo prehranjevanje s povečanim vnosom nasičenih maščobnih kislin in živil z visokim glikemičnim indeksom in zmanjšanim vnosom beljakovin in vlaknin (15). Glede izboljšanja urejenosti glikemije ob nadomeščanju pankreatičnih encimov pri EPI žal ni prepričljivih dokazov (7).

Literatura

1. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15000 adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1989-96.
2. Ohlsson B, Melander O, Thorsson O, Olsson R, Ekberg O, Sundkvist G. Oesophageal dysmotility, delayed gastric emptying and autonomic neuropathy correlate to disturbed glucose homeostasis. *Diabetologia* 2006; 49: 2010-4.
3. Krishnan B, Babu S, Walker J, Walker AB, Pappachan JM. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2013; 4: 51-63.
4. Schvarcz E, Palmér M, Ingberg CM, Aman J, Berne C. Increased prevalence of upper gastrointestinal symptoms in long-term type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996; 13: 478.
5. Hardt PD, Ewald N. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: a complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes? *Exp Diabetes Res* 2011, Article ID 761950, 7 pages.
6. Vujasinovic M, Makuc J, Tepes B. Exocrine Pancreatic Insufficiency and Diabetes Mellitus. *JOP. J Pancreas (Online)* 2016; 17: 263-68.
7. Piciocchi M, Capurso G, Archibugi L, Delle Fave MM, Capasso M, Delle Fave G. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetic Patients: Prevalence, Mechanisms, and Treatment. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 595649.
8. Bratanic N, Smigoc Schweiger D, Mendez A, Bratina N, Battelino T, Vidan-Jeras B. An influence of HLA-A, B, DR, DQ, and MICA on the occurrence of celiac disease in patients with type 1 diabetes. *Tissue Antigens* 2010; 76 Suppl 3: 208-15.
9. American Diabetes Association. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41 Suppl 1: 126-36.
10. Dujic T, Zhou K, Donnelly LA, Tavendale R, Palmer CN, Pearson ER. Association of organic cation transporter 1 with intolerance to metformin in type 2 diabetes: a GoDARTS study. *Diabetes* 2015; 64: 1786-93.
11. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia* 2016; 59: 426-35.
12. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1975-79.
13. Blonde L, Dailey GE, Jabbour AS, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 565-72.
14. Pimentel M. Review of rifaximine as treatment for small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18: 349-58.
15. Scaramuzza AE, Mantegazza C, Bosetti A, Zuccotti GV. Type 1 diabetes and celiac disease: the effects of gluten free diet on metabolic control. *World Journal of Diabetes* 2013; 4 Suppl 4: 130-34.