

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

У міру зростання захворюваності на цукровий діабет усе частіше стали траплятися гастроентерологічні ускладнення цього захворювання. Вони часто зумовлені порушенням моторики ШКК внаслідок діабетичної нейропатії автономної нервової системи, яка включає ШКК. Хоча деякі дослідження засвідчили, що діабетична нейропатія пов'язана з тривалістю захворювання, результати Дослідження контролю діабету та його ускладнень (Diabetes Control and Complications Trial) продемонстрували, що, принаймні в осіб з діабетом I типу розвиток нейропатії та інших гастроентерологічних ускладнень пов'язаний з недостатнім контролем рівня цукру у крові, а не обов'язково з тривалістю перебігу діабету (Bytzer P. et al., 2002). Діабет може викликати такі гастроентерологічні ускладнення: парез шлунка, ентеропатію (з розвитком діареї, закріпів та нетримання калу) і неалкогольну жирову трансформацію печінки.

УРАЖЕННЯ СТРАВОХОДУ

Прояви діабетичної нефропатії з боку стравоходу включають порушення перистальтики, спонтанні скорочення, порушення тону нижнього сфінктера стравоходу (проявляється печією та дисфагією). Зв'язок між гіперглікемією та порушенням моторики неоднозначний. Хоча багато пацієнтів мають об'єктивні прояви рефлюксу або порушення моторики стравоходу, симптоматика виникає тільки в невеликій частині діабетиків. Розвитку рефлюксу, пов'язаного з діабетом, також сприяють такі фактори, як ожиріння, гіперглікемія, зниження секреції бікарбонату привушними слинними залозами. Лікування полягає в контролі рівня цукру у крові та призначенні препаратів проти рефлюксу.

ПАРЕЗ ШЛУНКА

Парез шлунка виникає в 5–12% діабетиків (Camilleri M., 2007). Це ускладнення частіше трапляється в жінок і проявляється раннім відчуттям ситості, нудотою, блюванням, здуттям живота, відчуттям переповнення після обіду або болем у верхній ділянці живота. Сповільнене спорожнення шлунка сприяє неадекватному контролю рівня цукру у крові і може бути першою вказівкою на те, що в пацієнта розвивається парез шлунка.

Патофізіологія

Сповільнене спорожнення шлунка в пацієнтів з парезом шлунка переважно зумовлене порушенням контролю з боку блукаючого нерва. Серед інших факторів можна назвати порушення функції інгібіторних нервів, які містять медіатор оксид азоту, ураження інтерстиціальних клітин Кахала та дисфункцію гладкої мускулатури.

Обстеження

Згідно з рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації, початкове обстеження повинне включати збір анамнезу та проведення фізикального обстеження, виконання розгорнутого загального аналізу крові, тесту на вагітність (у разі необхідності), визначення рівня ТТГ, амілази (при наявності болю в животі), метаболічного профілю (Parkman H. P. et al., 2004). Наступний етап обстеження полягає у виконанні ендоскопії або рентгенологічного обстеження верхніх відділів ШКК для виключення механічної обструкції або іншої патології, проведення УЗД при наявності симптоматики з боку жовчних шляхів або вираженого болю в животі (рис. 1).

Обстеження при підозрі на парез шлунка
(за Parkman H. P. et al., 2004)

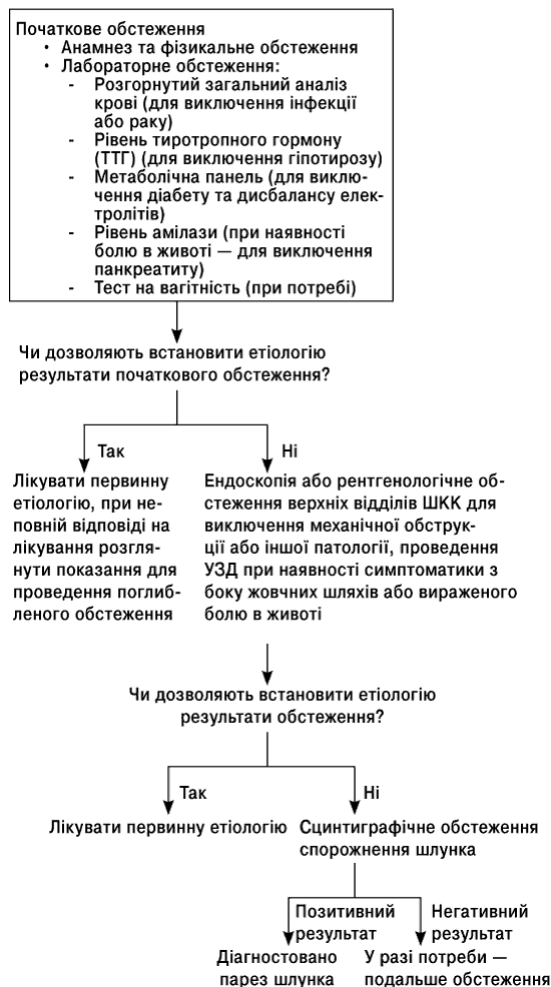


Рис. 1. Алгоритм обстеження при підозрі на парез шлунка.

Діагноз парезу шлунка можна підтвердити за допомогою сцинтиграфії. Пацієнт споживає яєчно, мічену технецієм, спорожнення шлунка оцінюють кожні 15 хв протягом 4 годин. Критерієм діагностики парезу шлунка є затримка більш як 10% їжі через 4 години (Tougas G. et al., 2000).

Лікування

Обираючи стратегію лікування діабетичного парезу шлунка, слід виключити іншу етіологію цієї патології, оцінити важкість захворювання, скорегувати можливий дефіцит харчування. Важкість парезу шлунка можна оцінити за допомогою поданої в таблиці 1 класифікації.

Таблиця 1. Класифікація парезу шлунка (за Abell T. L. et al., 2006)

I стадія: легкий перебіг
Симптоматика відносно легко піддається контролю Хворі можуть підтримувати масу тіла та адекватно харчуватися, перебуваючи на звичайній дієті або із незначними модифікаціями дієти Для мінімізації негативного впливу гіперглікемії на функцію шлунка пацієнти повинні намагатися підтримувати оптимальний рівень цукру у крові
II стадія: компенсований перебіг

Помірна симптоматика, яка частково піддається контролю за допомогою фармакологічних засобів (звичайно комбінації протиблювотних і прокінетичних медикаментів, які хворий приймає регулярно через визначений інтервал часу)
Хворі можуть адекватно харчуватися після корекції дієти та способу життя
Госпіталізація необхідна рідко

III стадія: недостатність функції шлунка

Симптоматика не піддається медикаментозній корекції
Хворі не можуть адекватно орально харчуватися
Необхідне агресивне лікування, включаючи госпіталізацію для внутрішньовенної гідратації, введення інсуліну, протиблювотних та прокінетичних засобів
Тривале лікування може включати повне ентеральне або парентеральне харчування з ендоскопічними і/або хірургічними втручаннями

По можливості слід уникати медикаментів, які можуть погіршувати моторику. Спорожнення шлунка сповільнюють антациди, які містять гідроксид алюмінію, антихолінергічні препарати, β -адреноміметики, блокатори кальцієвих каналів, дифенгідрамін, антагоністи H_2 -гістамінових рецепторів, α -інтерферон, леводопа, наркотичні анальгетики, інгібітори протонної помпи, сукральфат та трициклічні антидепресанти, а прискорюють — β -адреноблокатори та прокінетичні засоби. Високий рівень цукру у крові може порушувати ритм скорочень шлунка та сповільнювати його спорожнення, тому важливо контролювати рівень цукру у крові. При легкому перебігу для полегшення симптоматики достатньо скорегувати дієту та призначити протиблювотні або прокінетичні засоби в низьких дозах. Доцільно збільшити рідкий компонент дієти, оскільки в пацієнтів із парезом шлунку, у яких спорожнення твердого вмісту з шлунка сповільнене, пасаж рідини зазвичай збережений. Для зменшення відчуття переповнення шлунка після обіду варто частіше їсти меншими порціями. Необхідно відмовитися від зловживання тютюном. По можливості треба перестати вживати харчові добавки та страви, які містять нерозчинні волокна, жирну дієту, алкоголь, оскільки вони сповільнюють спорожнення шлунка.

Метоклопрамід має центральну протиблювотну дію, його застосовують для зменшення відчуття переповнення шлунка після обіду та нудоти, цей препарат також збільшує тиск у нижніх відділах стравохідного сфінктера та поліпшує антропілородуоденальну координацію. Приблизно 20–30% пацієнтів (Rayner C. K. et al., 2001) скаржаться на побічну дію; оскільки препарат проникає через гематоенцефалічний бар'єр, можливі неврологічні порушення (наприклад сонливість, подразливість, екстрапірамідні та дистонічні прояви). Іноді виникає таке рідкісне дозозалежне ускладнення, як пізня дискінезія, яка характеризується появою несвідомих рухів м'язами обличчя та язиком і буває незворотною. Результатами огляду Parkman H. P. et al. (2004) чотирьох рандомізованих, подвійних сліпих, перехресних досліджень встановлено зменшення важкості парезу шлунка різного ступеня у хворих, які приймали метоклопрамід.

Еритроміцин — агоніст мотиліну, він має потужну прокінетичну дію, стимулює скоротливість антрального відділу шлунка та його спорожнення, безпосередньо діючи на мотилінові рецептори, гладку мускулатуру та ентеральні нерви (Galligan J. J. et al., 2005). Хоч ефективність застосування еритроміцину для лікування парезу шлунка досліджена недостатньо, його можна застосовувати в симптоматичних пацієнтів, враховуючи безпеку препарату.

Для симптоматичного зменшення постійної нудоти можна застосовувати протиблювотні препарати, такі як піпольфен та ондасетрон. У пацієнтів, які резистентні до фармакотерапії та електростимуляції шлунка, можна застосовувати повне парентеральне харчування, ін'єкції ботулінотоксину типу А (Ботокс), накласти гастростому або єюностому, проте клінічні дослідження такого лікування не проводилися. У таблиці 2 подано методи лікування парезу шлунка.

Таблиця 2. Методи лікування парезу шлунка (за Parkman H. P. et al., 2004; Jones M. P. et al., 2003; Maganti K. et al., 2003)

Лікування	Механізм дії	Побічні прояви	Ефективність
Метоклопрамід по 10 мг 4 р. на день	Антагоніст серотонінових (5-HT ₃) рецепторів, центральний антагоніст допамінових (D ₂) рецепторів Нормалізує повільнохвильову аритмію скорочень шлунка, пригнічуючи релаксацію його гладкої мускулатури, зумовлену допаміном	Дистонічні реакції, пізня дискінезія, екстрапірамідна симптоматика, гіперпролактинемія	Зменшення симптоматики у 25–62% пацієнтів (Parkman H. P. et al., 2004) Слід попередити пацієнтів про ризик розвитку пізньої дискінезії та зафіксувати їх згоду в медичній документації
Еритроміцин по 250 мг тричі на день	Агоніст мотилінових рецепторів Прокінетична дія через гастродуоденальні мотилінові рецептори	Нудота, блювання, біль у животі, антибіотикорезистентність	Більшість досліджень були відкритими (Maganti K. et al., 2003)
Бетанехол по 25 мг 4 рази на день	Неспецифічний агоніст М-холінорецепторів	Слинотеча, порушення зору, спазми в животі та сечовому міхурі	Не належить до групи прокінетичних препаратів
Ботулінотоксин типу А (Ботокс)	Пригнічує виділення ацетилхоліну з везикул у пілорусі	—	Більшість досліджень були відкритими
Оперативне лікування	Декомпресія шлунка, парціальна гастректомія з гастроєюностомією по Roux-en-Y	—	Немає досліджень з адекватним дизайном
Електростимуляція шлунка	Електростимуляція високоенергетичними тривалими імпульсами	Можливий розвиток інфекції, ерозії шлунка	Немає досліджень з адекватним дизайном
<i>Примітка. Методи лікування подано в порядку найвищої імовірності їх застосування.</i>			

ЕНТЕРОПАТІЯ

Ентеропатія у хворих на цукровий діабет проявляється діареєю, закрепами або нетриманням калу. Частота розвитку діареї в цієї когорти пацієнтів сягає 4–22% (Rayner C. K. et al., 2001; Ebert E. C., 2005). Порушення моторики тонкого кишківника може призводити до застійного синдрому, який проявляється діареєю. Крім того, підвищення моторики, викликане зниженням симпатичного інгібування, недостатністю функції підшлункової залози, стеатореєю та порушенням абсорбції солей жовчних кислот, може ще більше посилювати діарею. Унаслідок порушення функції внутрішнього та зовнішнього анального сфінктера, зумовленого нейропатією,

виникає нетримання калу. Під час обстеження діабетика з діареєю слід звернути увагу на те, які препарати він приймає (наприклад метформін, лактулозу).

Лікування діабетичної діареї переважно емпіричне і спрямоване на досягнення полегшення симптоматики, зокрема корекції дисбалансу рідини та електролітів, поліпшення харчування та контролю рівня цукру у крові, лікування відповідної етіології. Для зменшення симптоматики можна застосовувати протидіарейні препарати, але обережно, оскільки вони можуть викликати токсичний мегаколон. Для лікування діареї також застосовують антибіотики широкого спектра дії, проте їх ефективність не підтверджена за допомогою досліджень з адекватним дизайном. Згідно з результатами невеликого проспективного дослідження Virally-Monod M. et al. (1998), у 6 з 8 пацієнтів з підтвердженим надмірним ростом бактерій у кишківнику досягнуто значного зменшення діареї після прийому амоксициліну/клавуланової кислоти (Аугментину) протягом 10 днів.

Закрепи, які можуть чергуватися з діареєю, — одне з найчастіших ускладнень діабету. Згідно з даними популяційного дослідження Maleki D. et al. (1998), 20–44% діабетиків скаржилися на розвиток закрепів або часте застосування послаблюючих препаратів. Закрепи виникають унаслідок дисфункції нейронів у товстому кишківнику та порушення гастроколярного рефлексу. Важливо виключити іншу етіологію закрепів, зокрема гіпотироз або побічну дію медикаментів, ретельно зібрати анамнез та провести фізикальне обстеження, включаючи ректальне обстеження. Лікування включає адекватну гідратацію, регулярну фізичну активність, підвищене вживання волокнистої дієти, також можна призначити сорбітол або лактулозу, а у важких випадках — солеві або осмотичні проносні засоби (Rayner C. K. et al., 2001).

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ТРАНСФОРМАЦІЯ ПЕЧІНКИ

Неалкогольна жирова трансформація печінки виникає в пацієнтів, у яких патанатомічна картина нагадує алкогольне ураження печінки, але які не зловживали спиртними напоями. Етіологія невідома, проте це захворювання пов'язане з цукровим діабетом II типу й ожирінням. У деяких випадках неалкогольна жирова трансформація печінки може прогресувати до неалкогольного стеатогепатиту із запаленням та фіброзом різної важкості, дуже рідко — до цирозу. Усі пацієнти-діабетики з важким ожирінням мають жирову дегенерацію печінки певного ступеня, а половина з них — стеатогепатит (Ebert E. C., 2005; Angulo P. et al., 2002).

Неалкогольну жирову трансформацію печінки зазвичай діагностують на підставі постійного підвищення рівня печінкових трансаміназ. У таких пацієнтів слід провести серологічні тести для виключення гепатиту, визначити рівень антинуклеарних антитіл для виключення аутоімунного гепатиту, тест насичення трансферину залізом для виключення гемохроматозу. Діагноз можна підтвердити за допомогою УЗД або КТ, де виявляють характерні зміни в пацієнтів, які не зловживали алкоголем.

Клініка, перебіг та прогноз захворювання

Більшість пацієнтів із неалкогольною жировою трансформацією печінки безсимптомні. Хоча деякі з них можуть скаржитися на нездужання, невідомо, чи ця скарга зумовлена захворюванням або супутньою патологією (наприклад ожирінням, діабетом). Клінічні прояви коливаються від незначного підвищення рівня печінкових трансаміназ до рідкісних випадків важкого ураження печінки з фіброзом та вузловою регенерацією. Під час дослідження Adams L. A. et al. (2005) у 103 пацієнтів з неалкогольною жировою трансформацією печінки проводили серійні біопсії печінки для вивчення гістологічного перебігу захворювання. Виявлено, що фібротична стадія залишалася стабільною у 34%, прогресувала у 37% і регресувала у 29% хворих. Зміна рівня амінотрансфераз не корелювала з перебігом фібротичної стадії. Проте ризик прогресування захворювання був вищий у пацієнтів з діабетом, підвищеним індексом маси тіла та фіброзом.

Лікування

У пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом рекомендоване поступове схуднення (приблизно 0,5–0,9 кг на тиждень) та адекватний контроль рівня цукру у крові (рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) < 7%). У пацієнтів із неалкогольною жировою трансформацією печінки та неалкогольним стеатогепатитом за допомогою метформіну (Angelico F. et al., 2007) та гемфіброзилу (Basaranoglu M. et al., 1999) можна знизити рівень печінкових трансаміназ та поліпшити УЗД-картину печінки, проте не доведено, що тривалий прийом цих препаратів поліпшує клінічний перебіг захворювання.

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ІНШИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ШКК

Цукровий діабет та гепатит С

У пацієнтів із гепатитом С цукровий діабет трапляється частіше, ніж у загальній популяції. Згідно з результатами дослідження Zein С. О. et al. (2005), частота розвитку діабету в пацієнтів з гепатитом С становила 14,5% на противагу 7,8% у загальній популяції та 7,3% у контрольній групі із захворюваннями печінки, не пов'язаними з гепатитом С. У пацієнтів із гепатитом С розвиток діабету пов'язаний зі старшим віком, ожирінням, важким фіброзом печінки та ускладненим сімейним анамнезом щодо розвитку діабету. Застосування α -інтерферону для лікування гепатиту С також пов'язане з розвитком діабету (Fabris P. et al., 1998).

Цироз печінки та цукровий діабет

До цирозу можуть призводити такі захворювання, пов'язані з цукровим діабетом: неалкогольна жирова трансформація печінки, гемохроматоз та гепатит С. У пацієнтів із цирозом та діабетом буває підвищена резистентність до інсуліну, тоді вони потребують вищих доз інсуліну для контролю рівня цукру у крові (Vidal J. et al., 1994). Якщо у хворого з цирозом та діабетом виникає гемоліз унаслідок гіперспленізму або крововтрата, рівень HbA_{1c} може бути несправжньо низьким, тому їм не можна обмежувати дієту, оскільки в них уже є ознаки недостатнього харчування.

Оральні гіпоглікемічні препарати та захворювання печінки

Агенція FDA не рекомендує застосовувати тiazолідинедіони (піоглітазон, розиглітазон) у пацієнтів із захворюваннями печінки через гепатотоксичність. У рідкісних випадках похідні сульфонілсечовини (наприклад хлорпропамід, глібурид, гліпізид, толбутамід) викликають гепатотоксичність, а акарбоза — незначне підвищення рівня печінкових ферментів (Ebert E. С., 2005).

Цукровий діабет та гемохроматоз

Частота розвитку ідіопатичного гемохроматозу становить 9,6 випадку на 1000 осіб у діабетиків на противагу 4 випадкам на 1000 осіб у загальній популяції (Phelps G. et al., 1989). У діабетиків із патологічними результатами печінкових тестів, артритом або ускладненим сімейним анамнезом щодо обміну заліза слід проводити скринінг гемохроматозу методом визначення відсотка насичення трансферину залізом.

Підготував Богдан Борис