

# DIJABETIČKA GASTROPAREZA

---

**Vučić, Nives**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:681436>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-31**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Nives Vučić

DIJABETIČKA GASTROPAREZA  
DIPLOMSKI RAD

Rijeka, 2021

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Nives Vučić

DIJABETIČKA GASTROPAREZA

DIPLOMSKI RAD

Rijeka, 2021

Mentor rada: doc.dr.sc. Vanja Licul, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na

\_\_\_\_\_, pred

povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Brankica Mijandrušić-Sinčić, dr.med.

2. Prof.dr.sc. Sanja Klobučar-Majanović, dr.med.

3. Doc.dr.sc. Goran Poropat, dr.med.

Rad sadrži 30 stranica, 1 sliku i 28 literaturnih navoda.

*Zahvaljujem se svom mentoru docentu Vanji Liculu na pomoći i strpljenu u pisanju mog diplomskog rada. Veliko hvala i mojoj obitelji i prijateljima na njihovoj podršci koji su mi pružili tijekom trajanja studija medicine.*

# Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. SVRHA RADA</b> .....	<b>2</b>
<b>3. FIZIOLOGIJA I ANATOMIJA ŽELUCA</b> .....	<b>2</b>
3.1. FIZIOLOGIJA PRAŽNJENJA ŽELUCA .....	2
3.1.1. <i>Enterični živčani sustav</i> .....	4
3.1.2. <i>Autonomni živčani sustav</i> .....	4
3.1.3. <i>Muskulatura želuca i intersticijske Cajalove stanice</i> .....	5
3.1.4. <i>Migratorni motorni kompleks</i> .....	5
3.1.5. <i>Utjecaj tankog crijeva na pražnjenje želuca</i> .....	6
<b>4. ETIOLOGIJA GASTROPAREZE</b> .....	<b>6</b>
<b>5. ŠEĆERNA BOLEST</b> .....	<b>7</b>
5.1. ŠEĆERNA BOLEST TIP A I II .....	7
5.3. KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI .....	8
5.4. DIJAGNOZA ŠEĆERNE BOLESTI .....	9
5.5. LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI .....	9
<b>6. DIJABETIČKA GASTROPAREZA</b> .....	<b>10</b>
6.1. EPIDEMIOLOGIJA DIJABETIČKE GASTROPAREZE .....	11
6.2. PATOGENEZA .....	12
6.3. PATOFIZIOLOGIJA DIJABETIČKE GASTROPAREZE.....	13
6.4. KLINIČKA SLIKA I PROGNOZA DIJABETIČKE GASTROPAREZE .....	13
6.5. DIJAGNOSTIKA DIJABETIČKE GASTROPAREZE .....	14
6.5.1. <i>SCINTIGRAFIJA PRAŽNJENJA ŽELUCA</i> .....	15
6.5.2. <i>Ostale dijagnostičke pretrage u dijagnostici dijabetičke gastropareze</i> .....	16
6.6. TERAPIJA DIJABETIČKE GASTROPAREZE .....	17
6.6.1. <i>Prehrana</i> .....	17
6.6.2. <i>Kontrola glikemije</i> .....	18
6.6.3. <i>Farmakološko liječenje</i> .....	18
6.6.4. <i>Električna stimulacija želuca</i> .....	21
<b>7. RASPRAVA</b> .....	<b>23</b>
<b>8. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>24</b>
<b>9. SAŽETAK</b> .....	<b>24</b>
<b>10. SUMMARY</b> .....	<b>25</b>
<b>11. LITERATURA</b> .....	<b>27</b>
<b>12. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>30</b>

## Popis skraćenica i akronima

DM- lat. *diabetes mellitus*, šećerna bolest

DG-dijabetička gastropareza

GE- eng. *gastric emptying*, hrv. pražnjenje želuca

ICS- intetsticijske Cajalove stanice

NO- nitrični oksid

NOS- nitrični oksid sintetaza

MMK-migratorni motorni kompleks

WMC- eng. *wireless motility capsule*, bežična pokretna kapsula

EGS-električna gastrička stimulacija

# 1.UVOD

Gastropareza jest sindrom u kojem je prisutno objektivno usporeno pražnjenje želuca u odsustvu mehaničke opstrukcije. Prezentira se najčešće simptomima poput mučnine, povraćanja, postprandijalne nadutosti i ranog postizanja sitosti. Najučestaliji poznati uzrok gastropareze je šećerna bolest.

Šećerna bolest (pogotovo šećerna bolest tipa II) predstavlja današnji globalni javnozdrastveni problem. Postoji niz tvrdnji koje potvrđuju zbog čega je šećerna bolest važna tema današnjeg zdravstva u svijetu. Šećerna bolest (Diabetes Mellitus-DM) je bolest globalnih epidemijskih razmjera te je povezana s modernim načinom života koji je široko rasprostranjen u razvijenim zemljama (uredski posao, nezdrava hrana, manjak fizičke aktivnosti, pušenje, pretilost) i genetičkom podlogom. Nadalje, među vodećim je uzrocima smrti u svijetu, uzrok je niz komplikacija koje povećavaju broj hospitalizacija i snižavaju kvalitetu života te predstavlja veliki utrošak sredstava na njeno liječenje. Također, bilježi se njezin konstantan porast kroz dugi niz godina i procjenjuje se da će biti još veći u idućim godinama (eksponencijalno raste).

Kako je gastropareza jedna od kroničnih komplikacija šećerne bolesti, također se bilježi i njen porast u svjetskoj populaciji. Usko je vezana s ostalim komplikacijama u šećernoj bolesti i značajno remeti kvalitetu života oboljelih od šećerne bolesti.

O povezanosti usporenosti pražnjenja želuca i DM poznato je skoro pa jedno stoljeće. Prvi put su primijećeni simptomi usporenog pražnjenja želuca bez opstrukcije u dugogodišnjeg šećernog bolesnika 1925. Sa strane Boasa, a 1958. je prvi put uveden termin dijabetička gastropareza (DG) (Kassender). Kroz dvadeseto i dvadeset prvo stoljeće otkrilo se dosta spoznaja o dijabetičkoj gastroparezi koje su doprinijele napretku u dijagnosticiranju i liječenju DG, koja je tema mog diplomskog rada. (1)(2)(3)



## 2. SVRHA RADA

Šećerna bolest je kronična progresivna metabolička bolest povezana s mnogobrojnim komplikacijama i sniženom kvalitetom života. Svrha ovog rada je prikazati jednu od njenih komplikacija, dijabetičku gastroparezu, i to od mehanizma nastanka do njenog liječenja. Osim toga, ukazat ću na važnost tretiranja dijabetičke gastropareze kako bi se povisila kvaliteta života i funkcionalni status u oboljelih.

## 3. FIZIOLOGIJA I ANATOMIJA ŽELUCA

Želudac je šuplji mišićni organ probavnog sustava i ima važnu ulogu u probavi hrane, obrani od infekcije i kontroli apetita (nizak pH, peristaltika i miješanje hrane, pepsin, gastrični hormoni). Nalazi se u gornjem lijevom kvadrantu abdomena. Preko kardije (donji ezofagealni sfinkter) je povezan s jednjakom, a preko piloričkog sfinktera s duodenumom. Anatomski dijelovi želuca su fundus, korpus, antrum, mala i velika krivina i pilorus. Stijenka želuca građena je od 4 histoloških slojeva: sluznice, podsluznice, mišićnog sloja i seroze. (4)

### 3.1. Fiziologija pražnjenja želuca

Za poznavanje patoloških mehanizma nastanka DG-e, važno je posjedovati znanje o normalnom mehanizmu pražnjenja želuca (eng. *gastric emptying-GE*).

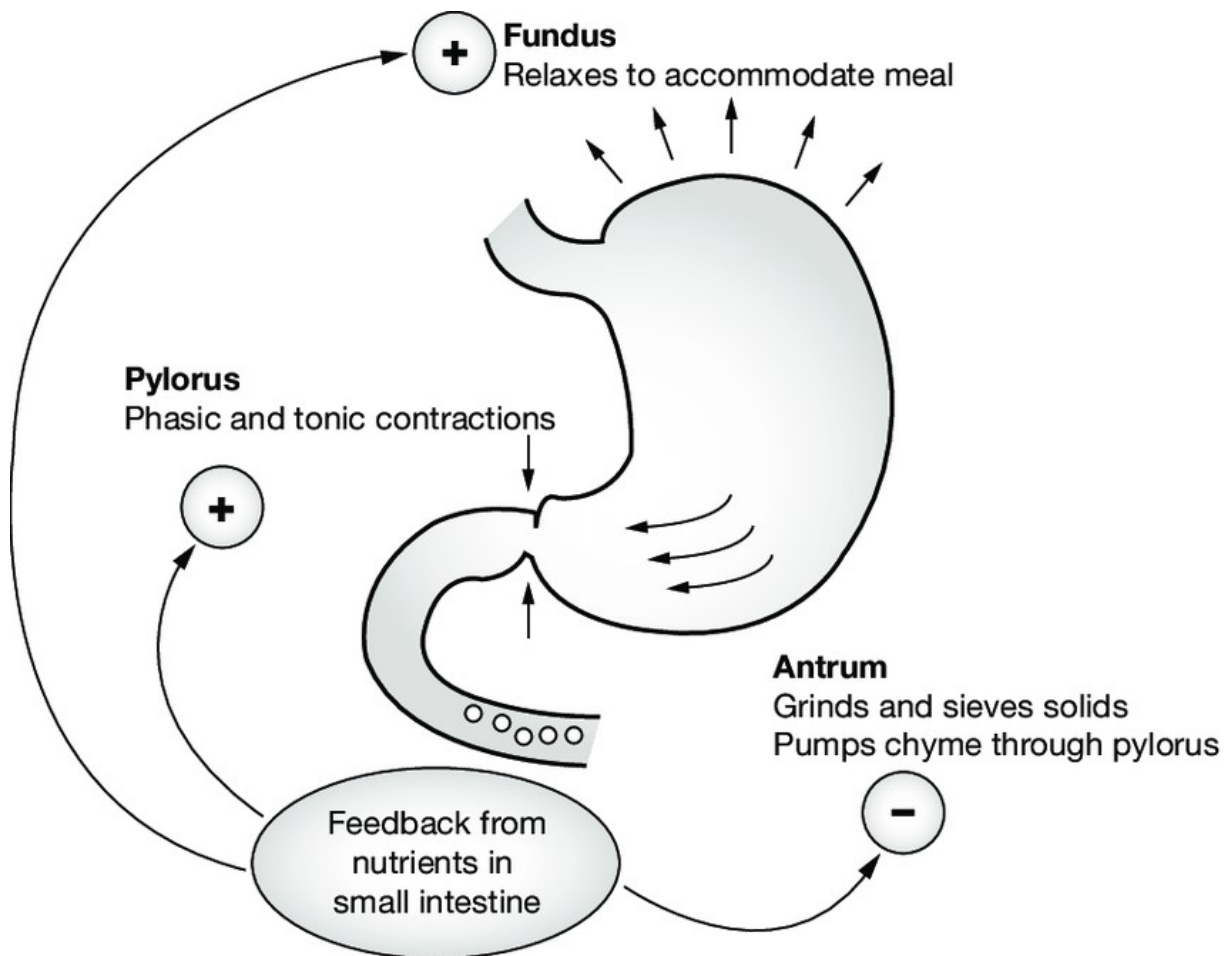
GE je kompleksna radnja koja zahtijeva koordinaciju glatkog mišićja želuca, autonomnog živčanog sustava, enteričnog živčanog sustava i intersticijskih Cajalovih stanica.

U GE-u ključni dijelovi želuca su: fundus, antrum i pilorus (vidi sliku 1.).

Prosječno vrijeme prolaska hrane iz želuca u duodenum jest 4h (ovisno o količini obroka).

Gutanje hrane uzrokuje relaksiranje fundusa (vagovagalni refleks, otpuštanje nitričnog oksida iz inhibicijski neurona), kako bi želudac mogao primiti što više unesene hrane. Nadalje, kako

sve više hrane dolazi u želudac, povećava se tlak u fundusu što potiskuje sadržaj prema antrumu, koji fazičnim kontrakcijama hranu potiskuje u pilorus, a pri tome su važne intersticijske Cajalove stanice (ICS) koje daju ritam kontrakcija. Također je bitno otpuštanje acetilkolina iz neurona kako bi nastale kontrakcije(3 u minuti). Pri tome se pilorus rapidno sužava, što uzrokuje vraćanje sadržaja u fundus . Navedeni proces se ponavlja sve dok hrana nije dovoljno probavljena(tekućina i himus-homogena probavljena hrana) , tada može prolaziti kroz pilorus (vidi sliku 1.) (5)(6)(7)(8)



Slika 1. Fiziologija pražnjenja želuca. Fundus svojom akomodacijom zaprima hranu ili otpušta, ovisno o intragastričnom tlaku. Antrum usitnjuje i melje hranu te pumpa himen prema pilorus, koji svojim fazičnim i toničnim kontrakcijama stvara rezistenciju prema hrani koja se još mora usitniti. Preuzeto iz: Rayner CK, Horowitz M. New management approaches

for gastroparesis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2005;2(10):454-493.

doi:10.1038/ncpgasthep0283

### **3.1.1. Enterični živčani sustav**

U mišićnom sloju se nalazi Mijenterični pleksus koji je odgovoran za kontrolu motorike, a u podsluzničnom sloju Meissnerov pleksus koji je odgovoran za kontrolu sekrecije iz želučanih žlijezda. Oni zajedno čine enterični živčani sustav koji se proteže čitavom dužinom probavne cijevi i građen je od spleta živaca i ganglija ( $5 \times 10^8$  neurona) i predstavlja intrinzičnu neuralnu kontrolu motorike i sekrecije želuca. Enterični živčani sustav je poseban po svom neovisnom radu, ali ipak u obavljanju određenih kompleksnih radnji kao što je pražnjenje želuca je u odnosu s autonomnim živčanim sustavom tj s ekstrinzičnom neuralnom kontrolom preko kojega je povezan sa središnjim živčanim sustavom.

Postoje ekscitacijski neuroni koji otpuštaju acetilkolin i uzrokuju depolarizaciju i kontrakciju glatkih mišićnih stanica te inhibijski neuroni koji otpuštaju nitrični oksid (NO) i relaksiraju glatke mišićne stanice. Poremećaj nitronergičnih neurona dovodi do spazma piloričnog sfinktera i nemogućnost akomodacije fundusa da zaprimi hranu što dovodi do poremećaja GE, a poremećaj ekscitacijskih neurona do nemogućnosti kontrakcija muskulature želuca (pogotovo antruma), i samim time usporenog GE. (5)(6)(7)(9)

### **3.1.2. Autonomni živčani sustav**

Autonomni živčani sustav, tj. ekstrinzična neuralna kontrola želuca se sastoji od simpatičke i parasimpatičke kontrole. Parasimpatička inervacija želuca se odvija putem X. moždanog žica, *nervusa vagusa*. Njegove jezgre su smještene u produljenoj moždini. Sastoji se od eferentnih i aferentnih puteva i u vezi su sa želucem preko enteričnog živčanog sustava. Aferentne puteve stimulira: rastegnutosť želučane stijenke, hormoni iz neuroendokrinih stanica te hrana koja se probavlja u lumenu (poput glukoze ili nekih aminokiselina). Stimulacija tih aferentnih

vlakana uzrokuje aktivaciju vagovagalnih refleksa koji dovode do: prestanka uzimanja hrane, inhibiciju GE, stimulaciju lučenja želučane kiseline i oslobađenje pankreasnih enzima.

Simpatikus donosi eferentne signale iz simpatičkih živčanih vlakana iz celijačnih ganglija (vlakna iz segmenata T5-T10 intermediolateralne kolumne leđne moždine). Simpatička vlakna većinom su u vezi sa želucom preko ENS-a, no nekolicina simpatičkih vlakana direktno podražuje glatko mišićje želuca, dok više njih podražuje pilorički sfinkter.

Smatra se da vagus (parasimpatikus) sa svojim aferentnim vlaknima i vagovagalnim refleksima dovodi do relaksacije i snižavanje amplitude kontrakcija antruma, dok njegova eferentna vlakna potiču kontrakcije antruma i relaksaciju piloričkog sfinktere.

Uvriježeno je mišljenje da simpatikus dovodi do usporenog pražnjenja želuca.(8)(5)(10)

### **3.1.3.Muskulatura želuca i intersticijske Cajalove stanice**

Mišićni sloj je građen od unutarnjih cirkularnih, srednjih kosih i vanjskih longitudinalnih glatkih mišićnih vlakana i zadužen je za peristaltiku želuca i miješanje hrane. Između mišićnih vlakana u gornjem dijelu velike krivine želuca nalaze se tzv. Intersticijske Cajalove stanice (interstitialCajalcells-ICS) generiraju impulse iz neurona enteričnog živčanog sustava u mišićne stanice i određuju ritam kontrakcija želuca (3 kontrakcija u minuti). One su pacemaker želuca. Smatra se da je njihov gubitak jedan od glavnih mehanizma nastanak gastropareze.

Na molekularnoj razini, hemoksigenaza-1 u želučanim makrofazima pokazuje citoprotektivni učinak na glatke mišićne stanice i neurone (eksperimentalne studije na životinjama predlažu mehanizam pojačane ekspresije nitričnog oksida u sinaptičkim pukotinama). (5)(7)(8)

### **3. 1. 4. Migratorni motorni kompleks**

Migratorni motorni kompleks (MMK) je ciklički i ponavljajući obrazac radnje motorike želuca i tankog crijeva koji se javlja tijekom posta, a prekida se unosom sadržaja u želudac.

MMK se može podijeliti u 4 faze. Prva je faza je najdulja te je obilježena razdobljem mirovanjem. U drugoj fazi započinju kontrakcije želuca i tankog crijeva, a u trećoj fazi kontrakcije dosežu vrhunac, dok u četvrtoj fazi dolazi do pada aktivnosti motorike te ponovo se inicira faza je tako se ciklus ponavlja sve dok se ne unese hrana. Faza III MMK s antralnim podrijetlom može se inducirati u ljudi intravenskom primjenom motilina, eritromicina ili grelina, dok primjena serotonina ili somatostatina inducira aktivnost III faze s duodenalnim podrijetlom. Čini se da je uloga vagusnog živca u kontroli MMK-a ograničena na želudac, jer vagotomija dovode prestanka rada MMK-a, ali MMK u tankom crijevu svejedno funkcionira. Još nije u potpunosti razjašnjena uloga MMK-a u fiziologiji želuca i tankog crijeva, no čini se da njegovo odsustvo uzrokuje gastroparezu. (11)

### **3. 1. 5. Utjecaj tankog crijeva na pražnjenje želuca**

Stimulacija receptora s hranjivim tvarima u tankom crijevu generira neuronske i humoralne povratne informacije koje usporavaju daljnje pražnjenje želuca opuštanjem fundusa, suzbijanjem antralnih kontrakcija i stimuliranjem tonične i fazne motoričke aktivnosti pilora. Veličina ovih povratnih informacija ovisi o opterećenju tankog crijeva sadržajem i povezano je s duljinom tankog crijeva koja je u kontaktu s hranom.(6)

## **4. Etiologija gastropareze**

Postoje razna stanja i bolesti koje dovode do usporenog pražnjenja želuca. Navedene bolesti i stanja dovode do oštećenja ili narušenog rada mišićnog sloja želuca ANS-a, ENS-a i ICC-a. Najčešće se uzrok ne zna pa se tada govori o **idiopatskoj gastroparezi**, a najčešći okidač za nju je virusna bolest. Drugi najčešći uzrok gastropareze jest **DM tipa I i II**. Nadalje, **ijatrogene gastropareze** (postoperativne i medikamentoznegastropareze) su sljedeće po učestalosti u populaciji. Neki lijekovi koji uzrokuju usporeno pražnjenja želuca su opiodi,

antikolinergici, blokatori kalcijevih kanala, okreotid, dijabetička terapija bazirana na inkretinima. Ostale bolesti koje uzrokuju gastroparezu su **autoimune bolesti** (sistemna skleroza, miješana bolest vezivnog tkiva, sistemski eritemskilupus , polimiozitis i dermatomiozitis i paraneoplastični sindromi), **neurološke bolesti** (multipla skleroza, moždani udar, Parkinsonova bolest, primarni poremećaji autonomnog sustava, Alzheimerova demencija ), **virusne bolesti** (gastropareza nakon infekcije Rota virusom i Norwalk virusom, najčešće traje do godinu dana ). (12)

## 5. Šećerna bolest

Dijabetes Mellitus (šećerna bolest-DM) je kronična progresivna metabolička bolest čija je glavna značajka hiperglikemija. Hiperglikemija može nastati zbog smanjenog lučenja inzulina ili rezistencije tkiva na inzulin. S obzirom na etiologiju, DM se dijeli u 4 skupine : DM tipa 1, šećerna DM tipa 2, drugi specifični tipovi (koje nastaju zbog monogeniskihdefekt beta stanica, genskih defekta u inzulinskoj aktivnosti, bolesti egzokrinoga dijela gušterače koje dovode naposljetku do uništenja beta stanica, Cushingove bolesti ili sindroma, primjene određenih lijekova i infekcija koje uništavaju beta stanice) i gestacijski DM (16). U ovom poglavlju ću staviti naglasak na DM tipa I i II koje su najučestalije u svjetskoj populaciji.(13)

### 5.1. Šećerna bolest tipa I i II

DM tipa I je rjeđi od DM tipa 2 (5-10% šećernih bolesnika) , autoimune je etiologije s genetskom podlogom , a osnovni patološki supstrat je uništenje beta stanica u gušterači što dovodi do manjka lučenja inzulina. Najčešće se javlja u mlađoj dobi života. S druge strane, DM tipa 2 (90-95% šećernih bolesnika) je multifaktorijalne etiologije (poligenski poremećaji i vanjski rizični faktori) , obično se javlja u srednjoj ili starijoj životnoj dobi , a povezan je s pretilošću i metaboličkim sindromom. Patogeneza DM tipa II jest rezistencija tkiva na inzulin i poremećeno lučenje inzulina (u početku hiperinzulinemija, a onda kasnije smanjeno lučenje

inzulina). Za razliku od DM tipa 1, DM tipa 2 može biti preventibilan s promjenom životnih navika kao što su redukcija tjelesne težine, prestanak pušenja, tjelovježba i promjena prehrane.

DM tipa II je jedan veliki javnozdrastveni problem jer zahvaća veliki udio stanovništva (2017. 462 milijuna ljudi u svijetu bolovalo od DM tipa II i u konstantnom je porastu.

Nažalost, primjećuje se i sve veći porast DM tipa II u djece i mlađih osoba , što se može potkrijepiti većom učestalošću pretilosti u globalnoj populaciji.

DM se prezentira poliurijom, polidipsijom i polifagijom zbog povišene glukoze u krvi. DM tipa I se može katkad manifestirati dramatičnom kliničkom slikom-dijabetičkom ketoacidozom. (13)

### **5. 3. Komplikacije šećerne bolesti**

Ukoliko se ne vrši pravodobna glikemijska kontrola medikamentoznom (DM tipa II) ili inzulinskom terapijom (DM tipa I i II) i općim mjerama (u DM tipa II), DM ima sklonost progresiji i stvaranju mnogobrojnih komplikacija. Komplikacije DM se dijele na akutne i kronične. Obje komplikacije se mogu pojaviti i u DM tipa I i II (akutne se rijeđe pojavljuju u DM tipa 2)što dokazuje da je osnovni patogenetski mehanizam nastanka komplikacija, akutna ili kronična hiperglikemija. Akutne komplikacije su dijabetička ketoacidoza, hiperglikemijska koma i hipoglikemija. Kronične komplikacije se dijele na makroangiopatije, i mikroangiopatije. **Makroangiopatije** su rezultat oštećenja velikih i srednjih arterija što povećava rizik od srčanog i moždanog udara te gangrene nogu. **Mikroangiopatije** predstavljaju oštećenja malih krvnih žila i dovode do retinopatije, nefropatije i neuropatije. Naime, kod kroničnih komplikacija, dugotrajna hiperglikemija dovodi do neenzimatskeglikolizacije proteina (AGE-advancedglycosylationendproducts), aktivacije

protein-kinaze C i unutarstanične hiperglikemije s poremećenim metabolizmom poliola čime se potiče proupalno stanje i oksidativni stres u raznim organima.

S obzirom na temu ovog rada istaknut ću **autonomnu neuropatiju**, koja ima određenu ulogu u razvijanju gastropareze. Patogeneza u potpunosti nije objašnjena, no smatra se da su neenzimatska glikolizacija proteina i poremećeni metabolizam poliola ključni u nastanku autonomne neuropatije. Osim autonomne inervacije želuca, neuropatija zahvaća: srce, jednjak, debelo crijevo, genitourinarni sustav i kožu. Tako da šećerni bolesnik koji ima gastroparezu, postoji vjerojatnost da će imati: aritmije (sinus bradikardija ili tahikardija), poremećaj motorike jednjaka, dijareju ili opstipaciju i fekalnu inkontinenciju, erektilnu disfunkciju te probleme s kožom. (13)(14)(3)

#### **5.4. Dijagnoza šećerne bolesti**

Dijagnoza DM-a se postavlja na temelju vrijednosti glukoze u plazmi (natašte), postprandijalne glukoze nakon opterećena glukozom 75 g (OGTT), slučajno izmjerene glukoze i vrijednosti glikoliziranog hemoglobina. Kriteriji za postavljanje dijagnoze su: glikozilirani hemoglobin  $\geq 6.5\%$ , glukoza natašte  $\geq 7\text{mmol/l}$ , OGTT  $\geq 11.1\text{mmol/L}$  i slučajno izmjerena glukoza  $\geq 11.1\text{mmol/L}$ . (15)

#### **5.5. Liječenje šećerne bolesti**

DM tipa I se liječi primjenom inzulina (injekcije i pumpice), a DM tipa II općim mjerama, oralnim hipoglikemicima te u slučaju loše glikemijske kontrole, inzulinom. Cilj liječenja je optimalna glikemijska kontrola kako bi se spriječile komplikacije, a posljedično tome monogostroke hospitalizacije te da bi se osigurala normalna kvaliteta života pacijenta koji boluje od DM-a. (14)(15)



## 6. Dijabetička gastropareza

Dijabetička gastropareza (DG) je sindrom u kojem postoji objektivno usporeno pražnjenje želuca u odsutstvu mehaničke opstrukcije . Dijagnosticira se nalazom scintigrafije želuca (koje pokazuje usporeno pražnjenje sadržaja iz želuca u duodenum) i prisutnosti simptomima poput mučnine, povraćanja , postprandijalne nadutosti, ranog postizanja sitosti, nadimanjem ili boli u epigastriju u trajanju od 3 mjeseca Jednom ustanovljena dijagnoza DG, ima sklonost da perzistira .

DG je najučestaliji poznati uzrok gastropareze, te se smatra da zahvaća jednu trećinu gastropareza ukupno . 5 do 12 posto dijabetičkih pacijenata sa suboptimalnom glikemijskom kontrolom pokazuje simptome usporenog pražnjenja želuca . I DM I i tipa II mogu uzrokovati gastroparezu. Obično su to dugodišnji šećerni bolesnici koji boluju od šećerne bolesti barem deset godina od postavljene dijagnoze i lošijom glikemijskom kontrolom. Iako uz oboljeli od DM tipa I češće obolijevaju od gastropareze , DM tipa 2 je češći uzrok gastropareze jer je općenito veća učestalost DM tipa 2 u svijetu. Kako progresija dijabetesa ima loš učinak na klinički tijek gastropareze, tako i progresija gastropareze remeti glikemijsku kontrolu što stvara jedan začarani krug.

Smatra se da autonomna neuropatija (ekstrinzična neuropatija), enterična neuropatija i poremećaj ICS (intrinzična neuropatija), hiperglikemija terapija bazirana na inkretinima dovode do poremećaja pražnjenja želuca u dijabetesu. Na molekularnoj razini, manjak HEM-1 oksigenaze u makrofazima doprinosi razvoju gastropareze (animalne studije). Između ostaloga, psihološki čimbenici kao što je stres, mogu dovesti do pogoršanja gastropareze i kliničke slike.

Premda je usporeno pražnjenje želuca najčešće u podlozi simptoma gornjeg probavnog trakta kod šećernih bolesnika, određeni manji dio pacijenata u stvari ima ubrzano pražnjenje želuca , također kao posljedicu disregulacije kontrole glatkog mišićja želuca.

Nažalost, dijabetička gastropareza je povezana s brojnim multimorbiditetima i hospitalizacijama što značajno remeti kvalitetu pacijentovog života.

Cilj terapije je poboljšati kvalitetu života - smanjiti hospitalizacije i morbiditete poput pothranjenosti. (3)(5)(16)(17)

## **6.1. Epidemiologija dijabetičke gastropareze**

Epidemiološki podaci o dijabetičkoj gastroparezi su ograničeni, jer između objektivnog scintigrafijskog nalaza usporenog pražnjenja želuca i simptoma koji su dio kliničke slike sindroma gastropareze nema tolike povezanosti. Naime, asimptomatske gastropareze dosta često prođu nezamijećene u studijama pa točna slika o epidemiološkom stanju objektivnog pražnjenja želuca u dijabetesu nije točna. No, 5 do 12 posto dijabetičkih pacijenata sa suboptimalnom glikemijskom kontrolom pokazuje simptome usporenog pražnjenja želuca.

Kako raste učestalost DM-a, tako raste i incidencija dijabetičke gastropareze. Procjenjuje se da jedna trećina gastropareza je uzrokovana DM, dok idiopatska otprilike zahvaća polovicu gastropareza. U Sjedinjenim Američkim Državama procjenjuje se da 5000000 ljudi boluje od dijabetičke gastropareze, a zastupljena je u svjetskoj populaciji oko 1.3%. Više zahvaća žene, u omjeru 4:1 naspram muškaraca. Postoje 2 teze koje tumače takvu tvrdnju. Prva je da se kod žena općenito želudac usporeno prazni, a druga je da učinak DM više izražen na njihov enterični živčani sustav.

Kumulativna incidencija u DM tipa I je 4.8%, dok je u DM tipa II 1.1%, iako je gastropareza češća u DM tipa I, viša je prevalencija pacijenata s DM tipa 2 s gastroparezom (pogotovo ako uzimaju terapiju baziranu na inkretinima), jer općenito DM tipa 2 je učestaliji u svjetskoj populaciji. (5)(2)(14)(18)

## 6.2. Patogeneza

Patogeneza gastropareze nije u potpunosti objašnjena. Postoje više potencijalnih teorija koje tumače nastanak gastropareze u DM, ali većinom su potkrijepljene informacijama eksperimentalnih studija na životinjama, a ne na ljudima.

Za normalni rad muskulature želuca potrebna je koordinacija autonomnog živčanog sustava (ekstrinzična neuralna kontrola), enteričnog živčanog sustava (intrinzična neuralna kontrola) i ICS-a.

Smatra se da je kod DM centar mehanizma nastanka gastropareze gubitak ICS-a (dokazano na patohistološkom preparatu želuca u pacijenta oboljelog od dijabetičke gastropareze) i poremećaj enteričnog živčanog sustava, pogotovo smanjenja emisija NO-a u inihibicijskim neuronima pilorusa i fundusa. Postoje više teorija koje tumače ovu tvrdnju.

Najzastupljenija teorija je imuloška disregulacija obilježena prevladavanjem proupalnih citokina i povišenim brojem makrofaga u mijenteričnom pleksusu i oko ICS (vidljivi infiltrati makrofaga na patohistološkim preparatima sluznice želuca u oboljelih).

Druga teorija predlaže da manjak ekspresije HEM-1 oksigenaze u želučanim makrofazima dovodi do pojačanog oksidativnog stresa koji uništava ICC i neurone pleksusa ismanjuje lučenje neuralne NOS-e (dokazano na životinjama).

Štoviše, vagalna i simpatička disfunkcija inervacije (autonomna neuropatija) želuca također dovode do usporenog pražnjenja želuca.

I sama hiperglikemija dovodi do usporenja želuca (stimulira piloričnu kontrakciju i inhibira antralne kontrakcije). Za kronični učinak hiperglikemije predlaže se teorija da glikolizirani produkti inhibiraju ekspresiju neuralne NOS-e (dokazano invitro) .

Aditivni učinak na razvijanje gastropareze ima i primjena terapije bazirane na inkretinima u DM tipa2. (2)(5)(7)(8)

### **6.3. Patofiziologija dijabetičke gastropareze**

Za pražnjenje želuca ključni dijelovi želuca su : fundus, antrum i pilorus. Kada ulazi hrana u želudac , fundus se relaksira za što je potrebna normalna vagalna funkcija i oslobađanje nitričnog oksida iz inhibirajućih neurona u enteričnom živčanom sustavu. Kod DM-a to je poremećeno i fundus se ne može relaksirati. Nadalje, kako se više hrane dovelo u želudac, tonus fundusa se povećava te se potiskuje hrana prema pilorusu. U proksimalnom dijelu na velikoj krivini aktiviraju se ICS koje započinju ritam kontrakcije 3 u minuti u muskulaturi korpusa i antruma koji potiskuju hranu prema suženom pilorusu od kojeg se odbija hrana natrag prema fundus , a kontrakcije opet dovode hranu naspram suženog pilorusa. Takav ciklus se ponavlja sve dok hrana nije dovoljno probavljena da prođe kroz pilorus u duodenum (himus i tekućina). U DM-u su uništene ICS što dovodi do želučane disritmije , gdje postoje ili tahirgastrija ili bradigastrija. Takav nesvrshodan ritam ne dovodi do normalnih kontrakcija antruma te se ne miješa i ne potiskuje hrana prema duodenumu što dovodi do toga da hrana zaostaje u želucu pri čemu je usporeno GE. Također poremećeni su neuroni iz mijenteričnog plexusa koje luče acetilkolin kako bi aktivirali mišićne stanice što jednako tako onemogućuje normalne kontrakcije glatke muskulature želuca. Kod DM-a poremećena je i relaksacija pilorusa jer je smanjena emisija nitričnog oksida iz neurona mijenteričnog plexusa, posljedično tome kruta hrana ne može prolaziti kroz zatvoreni pilorus. Skup svih tih događaja dovodi do gastropareze i do njezine kliničke manifestacije. (19)(20)

### **6.4 Klinička slika i prognoza dijabetičke gastropareze**

Dijabetička gastropareza je sindrom kroničnog tijeka, u kojem je prisutno objektivno usporeno pražnjenje želuca u odsutstvu mehaničke opstrukcije. Pojavljuje se obično u osoba koje boluju od DM-a više od 10 godina i u većine oboljelih prisutne su i druge kronične komplikacije DM –a poput retinopatije, nefropatije i kardiovaskularnog oboljenja. Jednom ustanovljena gastropareza perzistira usprkos dobroj glikemijskoj kontroli. Može biti

simptomatska i asimptomatska (poremećaj vagalnih aferentnih signala). Pacijenti koji boluju od dijabetičke gastropareze žale se na mučninu, povraćanje, rano postizanje sitosti, postprandijalnu nadutost i bol u epigastriju. Najčešći simptom kod dijabetičke gastropareze jest mučnina. Oko 20 % kliničkih prezentacija je akutno s febrilitetom. Ako osoba povraća, povraćeni sadržaj se sastoji od velikih komada hrane. S obzirom na idiopatsku gastroparezu, prisutan je manji broj pacijenta s dominantnim simptomom boli u epigastriju. S progresijom gastropareze zbog pogoršanja simptoma, osoba gubi apetit i ne jede što može posljedično do mršavosti i pothranjenosti. Problem u postavljanju dijagnoze je to što su simptomi vrlo nespecifični, i imitiraju druge bolesti (GERB, peptički ulkus, stenoza pilorusa, bilijarne bolesti, bolesti gušterače, ruminacijski sindrom, bulimia nervosa, ishemija gornje mezenterijalne arterije, ciklični sindrom povraćanja).

Usporeno pražnjenje želuca može rezultirati lošom glikemijskom kontrolom (dodatno pogoršava gastroparezu), malnutricijom i posljedično učestalim hospitalizacijama i nižom kvalitetom života. (5)(18)(19)

## **6.5. Dijagnostika dijabetičke gastropareze**

Dijagnoza dijabetičke gastropareze počiva na postavljanju glavnih simptoma gastropareze u trajanju od 3 mjeseca i dokazanom usporenom pražnjenju želuca scintigrafijom. Za asimptomatsku gastroparezu koja se vidi na scintigrafiji u stvari je pravilnije koristiti termin usporeno pražnjenje želuca, nego gastropareza. Prije je potrebno isključiti mogućnost mehaničke opstrukcije u želucu endoskopskom metodom i radiološkim snimkama. Ostale dijagnostičke metode koje ću iznijeti u svom radu su procjena brzine pražnjenja želuca s izdisajni, testom s radioizotopnim ugljikom C-13 i bežičnom pokretnom kapsulom koje konkuriraju scintigrafiji u specifičnosti i osjetljivosti dobivenih rezultata. U dijagnostici

dijabetičke gastropareze postoje još endoskopija videokapsulom, ezofagogastroduodenoskopija, gastroduodenometrija i elektrogastrografija.(5)(21)(22)

### **6. 5. 1. SCINTIGRAFIJA PRAŽNJENJA ŽELUCA**

Scintigrafija pražnjenja želuca je zlatni standard za utvrđivanje dijabetičke gastropareze, naravno uz prisutnost glavnih simptoma gastropareze. Osim toga, scintigrafija pražnjenja želuca se često koristi za procjenu motorike i pražnjenje želuca nakon operativnih zahvata u gornjem abdominalnom kvadrantu. Termin usporeno pražnjenje želuca se koristi kada pacijent ne navodi simptome.

Scintigrafija pražnjenja želuca je dinamička radionuklearna metoda. Neinvazivna je, lako ju je izvesti i reproducibilna je.

Scintigrafija pražnjenja želuca se vrši ujutro, s napomenom da pacijent ništa ne unosi prije u sebe. Važno je naglasiti da sudionici ne koriste tvari (48-72h prije, nikotin ne unositi ujutro) koje potencijalno mogu usporiti ili ubrzati pražnjenje želuca kako ne bi dali lažne rezultate. Medikamente poput opioida, antikoilnergika, terapije bazirane na inkretinima treba trenutno ukinuti. Pušenje također usporava pražnjenje želuca pa bi također trebalo preporučiti trenutni prestanak pušenja. S druge strane može doći do lažnog normalnog ili ubrzanog pražnjenja želuca zbog primjene antiemetika i prokinetika, što jednako tako treba savjetovati pacijenta da trenutno ukine te lijekove iz svoje terapije. Također pacijent bi trebao biti u stanju euglikemije, jer trenutna hiperglikemija dovodi do usporenog ili ubrzanog pražnjenja želuca što ne dovodi do točnih rezultata. Scintigrafija pražnjenja želuca je kontraindicirana kod hipoglikemije.

Kako je već navedeno, scintigrafija se vrši ujutro na prazan želudac, najčešće u uspravnom stavu. Radiofarmak koji se koristi je  $^{99m}\text{Tc}$  sulfur koloid jakosti 18.5-37 MBq. Kao solidna tvar najčešće se koristi kruh s bjelancima i pekmezom od jagode s koloidom obilježen  $^{99m}\text{Tc}$

, a kao tekućina, tekući  $^{99M}\text{Tc}$  sulfur koloid pomiješan s vodom ili sokom. Kada pacijent unese radiofarmak pomiješan s hranom ili tekućinom (u trajanju do 10 minuta), započinje snimanje gama kamerom u trajanju od 60 minuta do 4 sata. Slike se okidaju u 30. min, 1. , 2. i 4. h.

Regije interesa koje se gledaju na slikama su antrum i fundus koji su najbitniji kod patofiziologije usporenog/ubrzanog pražnjenja želuca te se i izračuna krivulja pražnjenja želuca. Rezultat se tumači kao postotak sadržaja koji se isprazni ili koji zaostaje do isteka 60 min, 2 h ili 4 h. Normalan rezultat je ako u 2. satu postotak retencije hrane manji od 60% ili u 4.satu manji od 10% .

Dijagnoza usporenog pražnjenje želuca se donosi kada je više od 60 % solidne tvari zaostalo u 2.h ili više od 10 % u 4.h, a za ubrzano pražnjenje želuca rezultat je kada u 30. min. zaostalo 70 % sadržaja, ili u 1.h 30% sadržaja. Vrlo je bitno razlikovati radi li se o ubrzanom ili usporenom pražnjenju želuca (oba entiteta mogu biti prisutni u DM ) jer je drugačiji terapijski pristup. (22)(23)

## **6.5.2. Ostale dijagnostičke pretrage u dijagnostici dijabetičke gastropareze**

### **6.5.2.1. Procjena brzine pražnjenja želuca s izdisajnim testom sa stabilnim radioizotopnim ugljikom C-13**

Izdisajni test sa stabilnim radioizotopnim ugljikom C-13 je neinvazivna metoda procjene brzine pražnjenja želuca, a za razliku od scintigrafije ne izlaže ispitanika zračenju. Koristi se oktanoična kiselina ili spirulina obilježena s radioizotopnim ugljikom C-13 pomiješana s određenim obrokom (npr. jaje i kruh). Nakon gutanja ispitnog obroka obilježenog s ugljikom C-13, mjeri se izdisajna koncentracija ugljičnog dioksida obilježenog s C-13 masenom spektrometrijom ili infracrvenom spektroskopijom u razdoblju od 4 h i u intervalima od 15 minuta. Računa se poluvrijeme pražnjenja želuca, faza zaostajanja i koeficijent pražnjenja

želuca. Studije pokazuju da je točnost rezultata u izdisajnog testa sa stabilnim radioizotopnim ugljikom C-13 manja od scintigrafije pražnjenja želuca. (24)

### **6.5.2.2. Procjena brzine pražnjenja želuca s bežičnom pokretnom kapsulom**

Bežična pokretna kapsula (eng. Wireless motility capsule-WMC) je neprobavljiva, jednokratna kapsula veličine  $26,8 \times 11,7$  mm, koja sadrži senzore za pH, temperaturu i tlak, bateriju i odašiljač. Nakon što se aktivira, prenosi podatke na prijenosni prijemnik koji pacijent nosi u blizini tijela tijekom cijelog pregleda. Vrijeme pražnjenja želuca WMC je vrijeme između uzimanja kapsule i prolaska kroz pilorus, što je obilježeno brzim porastom od više od 3 pH jedinice. Odgođeno vrijeme pražnjenja želuca WMC je  $> 300$  minuta (5 sati), ozbiljno odgođeno vrijeme pražnjenja želuca WMC je  $> 720$  minuta (12 sati). Pokazuje manju točnost od scintigrafije. (25)

## **6.6. Terapija dijabetičke gastropareze**

Opći principi liječenja dijabetičke gastropareze su osiguranje nutritivnog statusa, prevencija dehidracije, ublažavanje simptoma bolesti te postizanje i održavanje glikemije. Ako pacijent ne reagira na spomenu terapiju, onda se priklanja liječenju invazivnim metodama poput električne stimulacije želuca. Ostale invazivne metode koje se rijeđe koriste su : piloromiotomija endoskopom, injekcija botulinum toksina u pilorus i kirurške metode (gastrostoma i gastroktomija). (3)(5)(18)(26)(27)

### **6.6.1. Prehrana**

Održavanje optimalnog nutritivnog statusa i elektrolitne ravnoteže je od izuzetne važnosti za pacijente s dijabetičkom gastroparezom. Promjena prehrane smatra se prvom linijom terapije kod bolesnika s blagim oblikom gastropareze. Preporučuje se konzumiranje 4 do 6 manjih obroka dnevno s manjim udiom masnoće i netopljivih vlakana zbog njihovog dodatnog negativnog utjecaja na želučano pražnjenje. Topljiva vlakna se najčešće mogu probaviti zbog



homogenizacije s ostalom hranom, osim kod teških slučajeva . Određena hrana i pića poput pizze, soka od naranče, kave, brokule, rajčice i pečene govedine mogu dodatno usporiti pražnjenje želuca, stoga ih treba izbjegavati. Također, pušenje i pijenje alkohola i gaziranih pića izazivaju dodatan negativan učinak na želudac. Za pacijente koji ne mogu tolerirati krutu hranu preporuča se umjetno usitnjavanje hrane u svrhu homogenizacije jer je kod gastropareze želučano pražnjenje tekućina često očuvano. Kod potencijalnog nutritivnog deficita od koristi mogu biti visokokalorični tekući dodaci prehrani. Kod pacijenata s težim oblikom gastropareze može se uzeti u obzir korištenje vitaminski suplemenata . Ukoliko bolesnici nisu u mogućnosti konzumirati hranu oralnim putem treba razmotriti korištenje hranidbenih sondi jer je enteralni put unosa poželjniji od parenteralne prehrane zbog visokog rizika od komplikacije (infekcije, tromboze). (26)(27)

### **6.6.2 Kontrola glikemije**

Veza između kontrole glikemije i gastropareze nije u potpunosti razjašnjena. Iako akutna hiperglikemija usporava, a hipoglikemija ubrzava želučano pražnjenje kod zdravih ljudi, paradoksalno, u bolesnika s DM tipa 2 viša razina glukoze natašte je povezana s ubrzanim pražnjenjem želuca. Međutim, u studijama koje su uzele u obzir razine Hb1Ac, ustanovljeno je da su više razine Hb1Ac u korelaciji s značajnom retencijom želučanog sadržaja . Također, hiperglikemija može umanjiti učinkovitost prokinetičkih lijekova. U općoj terapiji DM treba izbjegavati upotrebu inkretina i GLP1 agonista jer usporavaju pražnjenje želuca.

Inhibitoridideptidilpeptidaze 4 nemaju učinka na pražnjenje želuca. (26)

### **6.6.3 Farmakološko liječenje**

Temelj farmakološke terapije u liječenju gastropareze su prokinetici. Oni su neophodni za pacijente koji i dalje imaju simptome unatoč prehranbenim promjenama. Prokinetici se uzimaju 15 minuta prije obroka te netom prije spavanja kod pacijenata s trajnim simptomima.

Preferiraju se tekući pripravci naspram tableta zbog lakše titracije doze i manje vjerojatnosti od akumuliranja lijeka u želucu s posljedičnom slabom apsorpcijom i manjim učinkom. Iako imaju veliku ulogu u liječenju, ne postoje podaci o dugoročnoj učinkovitosti ovih lijekova. Lijekove koje ubrajamo u skupinu prokinetika su meroklopramid, domperidon, makrolidni antibiotici (eritromicin i azitromicin). (26)(27)

### **6.6.3.1. Prokinetici**

**Metoklopramid** je jedini odobreni lijek za liječenje dijabetičke gastropareze od strane Američke uprave za hranu i lijekove (FDA) te predstavlja prvu liniju farmakološke terapije. Metoklopramid je potentni agonist D2 dopaminskih i 5HT4 serotoninских receptora s djelovanjem na moždano deblo i periferni živčani sustav. U gastrointestinalnom traktu pojačava kontrakcije antruma i smanjiva relaksaciju fundusa posredstvom oslobađanja acetilkolina iz enteričnih neurona. Također, ima antiemetički učinak djelovanjem na moždano deblo. Metoklopramid značajno poboljšava toleranciju na obroke, simptome gastropareze i ubrzava želučano pražnjenje. Osim oralnih oblika, postoje parenteralni pripravci u obliku intravenskih, intramuskularnih ili subkutanih pripravaka te nazalnih sprejeva koji mogu biti od koristi kod pacijenata koji ne podnose oralnu primjenu. Čini se da nazalni sprejevi djeluju samo na žene.

Nuspojave uključuju anksioznost, nemir, depresiju, hiperprolaktinemiju, produljenje QT intervala te ekstrapiramidne nuspojave u obliku tardivne diskinezije i distonije. Zbog njegovog potencijalnog učinka na pojavu ireverzibilne tardivne diskinezije koja se javlja u 1% pacijenata, preporučuje se korištenje minimalnih efektivnih doza tijekom maksimalno 3 mjeseca u kontinuitetu. Također, DM, starija životna dob i ženski spol su sami po sebi rizični čimbenici za pojavu tardivne diskinezije. (26, 27)

**Domperidon** se koristi kod bolesnika sa prisutnim simptomima unatoč terapiji metoklopramidom ili sa izraženim nuspojavama. Agonist je dopaminskih D2 receptora te ima

učinak sličan kao i metoklopramid. Međutim, studije koje ispituju učinak domperidona u dijabetičkoj gastroparezi su nedovoljna razjašnjena. S obzirom da ne prolazi krvno-moždanu barijeru nema učinka na središnji živčani sustav kao i pripadajućih nuspojava. Postoje dokazi da domperidon može povećati rizik od srčanih aritmija. Stoga bi se terbao koristiti uz oprez te elektrokardiografske kontrole prije i tijekom liječenja. Domperidon može uzrokovati hiperprolaktinemiju. (26,27)

**Eritromicin** je **makrolidni antibiotik** čije se prokinetsko djelovanje bazira na induciranje želučane propulzivne kontrakcije velike amplitude te tako uzrokuje ubrzavanje pražnjenja želuca. Također, potiče kontraktilnost fundusa i inhibira akomodacijski odgovor proksimalnog dijela želuca nakon uzimanja hrane. Koristi se kod pacijenata koji ne reagiraju na terapiju metoklopramidom i domperidonom. Ne smije se koristiti dulje od 4 tjedna u kontinuitetu jer se učinak smanjuje zbog tahifilaksije. Kronična primjena treba biti rezervirana za pacijente koji ne reagiraju na druge prokinetike, a dalje imaju dobar učinak na eritromicin. Može se koristiti u intravenskom obliku, ali samo kod akutnih pogoršanja gastropareze kod hospitaliziranih bolesnika koji se ne podnose oralnu primjenu. Nuspojave eritromicina uključuju gastrointestinalne tegobe, ototoksičnost, induciranje rezistencije bakterija, produljenje QT intervala i iznenadnu smrt. (26)(27)

**Azitromicin** je još jedan **makrolidni antibiotik** koji se koristi u liječenju DG . Azitromicin vjerojatno ima sličan učinak kao i eritromicin, ali uz dulje poluvrijeme eliminacije, manje gastrointestinalnih nuspojava i interakcija s drugim lijekovima. Također može uzrokovati produljenje QT intervala povećavajući rizik od srčanih aritmija. (26,27)

**Cisaprid** je glavni predstavnik **agonista 5HT4 receptora** sa stimulirajućim učinkom na antralnu i duodenalnu pokretljivost posredstvom acetilkolina. Ubrzava želučano pražnjenje krute i tekuće hrane. Upotreba cisaprida se može uzeti razmotriti kod pacijenata rezistentnih na ostale prokinetike. Nuspojave uključuju srčane aritmije, nelagodu u trbuhu i proljev. Iako se

bolje podnosi od metoklopramida, njegova je upotreba povezana sa mnoštvom interakcija s drugim lijekovima (npr. s makrolidnim antibioticima, antimikoticima i fenotiazinom) što može uzrokovati srčane aritmije i posljedičnu smrt. Stoga, prije upotrebe lijeka kod pacijenata treba napraviti procjenu čimbenika rizika na srčane aritmije. (26, 27)

#### 6.6.3.5. Ostali lijekovi

Ostali lijekovi su agonistigrelinskih receptora i antiemetici.

**Grelin** je peptid kojeg proizvode i luče endokrine stanice želučane sluznice. Djeluje preko aktivacije grelinskog GHS-R1 receptora što rezultira povećanjem mioelektrične i vagalne aktivnosti. Sintetizirani su mnogi agonistigrelinskih receptora koji su povezani sa značajnim poboljšanjem simptoma gastropareze, međutim još su u fazama ispitivanja i nisu dostupni za rutinsku primjenu. (26)(27)

Primjena **antiemetika** u dijabetičkoj gastroparezi temelji se na njihovoj učinkovitosti u kontroli mučnine i povraćanja. Kandidati za liječenje antiemetika su bolesnici koji imaju mučninu i povraćanje usprkos prokinetičkoj terapiji. Antiemetička terapija se provodi **antihistaminicima (npr. difenhidramin)** i **5HT3 antagonistima (ondansetron)**. Pri istodobnom korištenju antiemetika i prokinetika važno je uzeti u obzir njihove međusobne interakcije koje mogu rezultirati mnoštvom toksičnih učinaka. (26)

#### 6.6.4. Električna stimulacija želuca

Električna želučana (gastrička) stimulacija (EGS) želuca je invazivna metoda liječenja koja se koristi u kliničkoj praksi liječenja DG dulje od dvadeset godina. EGS je jedna od opcija liječenja DG-e kod teškog oblika DG rezistentne na medikamentoznu terapiju. Pokazalo se da EGS u pacijenta s teškom i rezistentnom DG poboljšava klinički tijek bolesti. Naime, smanjuje simptome mučnine i povraćanja, ima rani i trajan prokinetski, antiaritmčki, kasni autonomni i hormonalni učinak i posljedično poboljšava kvalitetu života oboljelog od DG-a. (28)(3)

#### **6.6.4.1. Metode električne stimulacije želuca**

Metode EGS-a su: niskofrekventni / visokoenergetski EGS s dugom impulsnom stimulacijom, visokofrekventni / niskoenergetski EGS s kratkom impulsnom stimulacijom i neuronski sekvencijski EGS. Danas se jedino koristi u kliničkoj praksi liječenja visokofrekventni/niskoenergetski EGS s kratkom impulsnom stimulacijom poznata kao Enterra. Niskofrekventni/visokoenergetski EGS nije pogodan za implantaciju u želudac jer sadži u sebe tešku baterije i pokazuje nestabilan učinak na simptome gastropareze. Neuronski sekvencijski EGS nije primjenjiv na ljude. (18)(28)

#### **6.6.4.2. Mehanizam rada električne stimulacije želuca**

Mehanizmi djelovanja EGS na elektrofiziologiju i muskulaturu želuca nisu razjašnjeni. Smatra se EGS može modulirati živčano-mišićnu funkciju želuca na način da utječe na aferentnu živčanu aktivnost koja proizlazi iz želuca (vagus) koji dovodi do aktivacije centralnih eferentnih puteva koji onda utječu na smanjenje simptoma mučnine i povraćanja. Studije na životinjama, a kasnije i na ljudima, jasno su pokazale da generiranje (tempo) želučanih usporenih valova se jedino može postići metodom visokofrekventne/niskoenergetske EGS s kratkom impulsnom stimulacijom (Enterra) i da ona pozitivno utječe na pražnjenje želuca. Enterra proizvodi oko 12 impulsa u minuti kroz pacemaker i konstantno podražuje želudac te dovodi do pražnjenja želuca. (18)(28)

#### **6.6.4.3. Implantacija i dijelovi električnog želučanog stimulatora**

EGS Enterra se sastoji od neurostimulatora (pacemaker) i dvije elektrode. Dvije elektrode se implantiraju laparatomijom ili laparaskopijom u mišićni sloj želučane stijenke u međusobnoj udaljenosti od 2 cm na velikoj krvini 10 cm od pilorusa (13). One su spojene na neurostimulator koji se nalazi najčešće subkutano u donjem dijelu abdomena. Neurostimulator proizvodi impulse visoke frekvencije i niske energije. Neurostimulator sadrži baterije koje

traju najčešće od 5 do 10 godina te njihovo trošenje ovi o broju impulsa koje šalje. Kada se istroše onda se zamijeni s drugim neurostimulatorom.(18)(28)

#### **6.6.4.4. Komplikacije električne želučane stimulacije**

U oko 10 % pacijenata koji imaju ugrađeni EGS mogu nastupiti komplikacije poput infekcije, pomicanja elektroda, lom žica, penetracija stijenke želuca i intestinalna opstrukcija želučanih žlijezda te uobičajne laparoskopse/laparotomijske komplikacije.(18)

## **7. Rasprava**

Fiziologija pražnjenja želuca u cijelosti nije razjašnjena te postoji niz diskusija na račun patogeneze dijabetičke gastropareze. Najuvriježenija teorija koja govori u prilog nastanka DG-a jest imunološka disregulacija, koja dovodi do gubitka intersticijskih Cajalovih stanica i poremećaj enteričnih neurona (potkrijepljeno patohistološkim preparatom). Učinak kronične hiperglikemije dovodi do autonomne neuropatije koja također doprinosi patogenezi usporenog pražnjenja želuca, ali i može dovesti u nekolicine oboljelih od DM-a do ubrzanog pražnjenja želuca. Smatra se i da gubitak migratornog motornog kompleksa sudjeluje u mehanizmu nastanka DG-a. Većinom su teorije patogeneze DG-a dokazane na životinjama, a ne na ljudima.

Diskutabilno je i povezanost simptoma i objektivnog nalaza pražnjenja te koji je u stvari točan broj oboljelih od DM-a koji imaju DG . Naime zbog poremećaja aferentnih puteva vagusa , simptomi ne moraju biti toliko dramatični što dovodi do nemogućosti postavljanja dijagnoze DG-e.

Postoji niz potencijalnih lijekova koji su još u fazama ispitivanja (npr. Agonisti grelina) te je upitna njihova upotreba i učinkovitost u tretiranju DG-e. Prvi lijek izbora je prokinetik Metoklopramid. Ako on ne dovede do poboljšanja potrebno je uzeti i u obzir kao terapijsku

metodu, električnu stimulaciju želuca čija se učinkovitost pokazala u vidu poboljšanja kvalitete života u oboljelih.

## 8. Zaključak

Simptomatska gastropareza se razvije u šećernih bolesnika najčešće nakon 10 godina od postavljanje dijagnoze DM i obično uz nju pacijenti imaju ostale komplikacije DM kao što su dijabetička nefropatija, neuropatija, retinopatija, kardiovaskularno oboljenje. Pogoršava se starenjem, lošom glikemijskom kontrolom, infekcijama, intolerancijom na terapiju gastroparezu ili njezinom neučinkovitosti, psihološkom disfunkcijom, upotrebom medikamentozne terapija koja dovodi do usporenja pražnjenja želuca.

Iako gastropareza ne dovodi izravno do povećanja smrtnosti u DM-a (većinom pacijenti umiru od srčanog i bubrežnog zatajenja), značajno smanjuje kvalitetu života i povećava broj hospitalizacija. Ako se ne tretira može dovesti do pothranjenosti i samim time pogoršati ostale komplikacije koje dolaze uz DM. Uz to može pogoršati glikemijsku kontrolu, što pridonosi progresiji šećerne bolesti što dodatno ukazuje na važnost tretmana DG-e.

## 9. Sažetak

Gastropareza jest je sindrom u kojem je prisutno objektivno usporeno pražnjenje želuca u odsutstvu mehaničke opstrukcije. Glavni simptomi gastopareze su: mučnina, povraćanje, rana sitost, postprandijalna nadutost i epigastrična bol. Najčešći je uzrok gastropareze nepoznat (idiopatska), ali naučestalija poznata etiologija jest šećerna bolest (dijabetes mellitus, DM) te se procijenjuje da zahvaća jednu trećinu gastropareza. 5-12% oboljelih od DM-a imaju dijabetičku gastroparezu (DG), a primjećuje se njezin porast u svjetskoj populaciji radi sve većeg broja oboljelih od šećerne bolesti u svijetu. Zahvaća više žene nego muškarce.

Smatra se da je centar mehanizma nastanka bolesti gubitak intersticijskih Cajalovih stanica i poremećaj enteričnog živčanog sustava zbog imuloške disregulacije. Veliku ulogu u patogenezi ima i autonomna neuropracija, kao jedna od kroničnih komplikacija šećerne bolesti.

Pojava simptoma DG-e započinje otprilike nakon 10 godina od postavljanja dijagnoze DM-a i ima sklonost da perzistira usprkos optimalnoj glikemijskoj kontroli.

Najdominantniji simptom gastropareze u DM-a jest mučnina.

Zlatni standard u dijagnostici DG-e predstavlja scintigrafija pražnjenja želuca.

Prva linija liječenja gastropareze jest promjena prehrane, optimalna glikemijska kontrola i upotreba prokinetika i antiemetika. U pacijenta u kojih gastropareza značajno umanjuje kvalitetu života, a nije učinkovita prva linija liječenja, onda su izbor invazivne metode poput električne stimulacije želuca. Cilj terapije je smanjiti broj hospitalizacija i poboljšati kvalitetu života i funkcionalni status u oboljelih.

## **10. Summary**

Gastroparesis is a syndrome in which there is an objectively slow gastric emptying in the absence of mechanical obstruction. The main symptoms of gastroparesis are: nausea, vomiting, early satiety, postprandial bloating and epigastric pain. The most common cause of gastroparesis is unknown (idiopathic), but the most common known etiology is diabetes (diabetes mellitus, DM) and it is estimated to affect one third of gastroparesis. 5-12% of DM patients have diabetic gastroparesis (DG), and its increase in the world population is applied due to the growing number of diabetics in the world. It affects more women than men.



The center of the disease mechanism is thought to be the loss of interstitial Cajal cells and enteric nervous system disorders due to immune dysregulation. Autonomic neuropathy also plays an important role in the pathogenesis, as one of the chronic complications of diabetes.

The onset of DG symptoms begins approximately 10 years after DM is diagnosed and tends to persist despite optimal glycemic control.

The gold standard for diagnosing DG is gastric emptying scintigraphy.

The first line of treatment for gastroparesis is a change in diet, optimal glycemic control, and the use of prokinetics and antiemetics. In patients in whom gastroparesis significantly reduces the quality of life, and the first line of treatment is not effective, then invasive methods such as electrical stimulation of the stomach are the choice. The goal of therapy is to reduce the number of hospitalizations and improve the quality of life and functional status in patients.

## 11. Literatura

1. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):18-38. doi:10.1038/ajg.2012.373
2. Tabish SA. Is Diabetes Becoming the Biggest Epidemic of the Twenty-first Century?. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2007;1(2):V-VIII.
3. Krishnasamy S, Abell TL. Diabetic Gastroparesis: Principles and Current Trends in Management. *Diabetes Ther*. 2018;9(Suppl 1):1-42. doi:10.1007/s13300-018-0454-9
4. Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, et al. The stomach in health and disease. *Gut*. 2015;64(10):1650-1668. doi:10.1136/gutjnl-2014-307595
5. Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):5-e7. doi:10.1016/j.cgh.2010.09.
6. Rayner CK, Horowitz M. New management approaches for gastroparesis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2(10):454-493. doi:10.1038/ncpgasthep0283
7. Camilleri M. Pathogenesis of delayed gastric emptying. U: UpToDate, Shilpa Grovered. UpToDate [Internet]. UpToDate; 2021. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
8. Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. *Gut*. 2019;68(12):2238-2250. doi:10.1136/gutjnl-2019-318712
9. Lake JJ, Heuckeroth RO. Enteric nervous system development: migration, differentiation, and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;305(1):G1-G24. doi:10.1152/ajpgi.00452.2012
10. Grabauskas G, Owyang C. Plasticity of vagal afferent signaling in the gut. *Medicina (Kaunas)*. 2017;53(2):73-84. doi:10.1016/j.medici.2017.03.

11. Deloose E, Janssen P, Depoortere I, Tack J. The migrating motor complex: control mechanisms and its role in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(5):271-285. doi:10.1038/nrgastro.2012.57
12. Camilleri M. Gastroparesis: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis. U: UpToDate, Shilpa Grovered. UpToDate [Internet]. UpToDate; 2020. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
13. Damjanov I., Seiwerth S., Jukić S., Nola Marin. Patologija. Medicinska Naklada 2018;516-522.
14. Squadrito G, Cucinotta D. The late complications of diabetes mellitus. *Ann Ital Med Int.* 1991;6(1 Pt 2):126-136.
15. Bergman Marković B., Diminić Lisica I, Katić M. Smjernice u praksi obiteljskog liječnika. *Medicinska naklada* 2020:115-116.
16. Aswath GS, Foris LA, Ashwath AK, Patel K. Diabetic Gastroparesis. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 3, 2021
17. Goyal RK, Cristofaro V, Sullivan MP. Rapid gastric emptying in diabetes mellitus: Pathophysiology and clinical importance. *J Diabetes Complications.* 2019 Nov;33(11):107414. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.107414. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31439470; PMCID: PMC7707148
18. Klobučar Majanović S, Zelić M, Belančić A, Giroto N, Licul V, Štimac D. Diabetic gastroparesis – from diagnosis to gastric electrical stimulation treatment. *Medicina Fluminensis* 2017.;53(1):50-55. [https://doi.org/10.21860/medflum2017\\_173380](https://doi.org/10.21860/medflum2017_173380)
19. Koch, K. L., & Calles-Escandón, J. (2015). Diabetic Gastroparesis. *Gastroenterology Clinics of North America*, 44(1), 39–57. doi:10.1016/j.gtc.2014.11.005
20. Oh JH, Pasricha PJ. Recent advances in the pathophysiology and treatment of gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(1):18-24. doi:10.5056/jnm.2013.19.1.18

21. KLARICA GEMBIĆ T, GRBAC-IVANKOVIĆ S, ŠTIMAC D. DIJAGNOSTIČKO ZNAČENJE METODA NUKLEARNE MEDICINE U GASTROENTEROLOGIJI. Acta medica Croatica [Internet]. 2020;74(3):237-244. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/245738>
22. Farrell MB. Gastric Emptying Scintigraphy. J Nucl Med Technol. 2019;47(2):111-119. doi:10.2967/jnmt.117.227892
23. Zahn A, Langhans CD, Hoffner S, et al. Measurement of gastric emptying by <sup>13</sup>C-octanoic acid breath test versus scintigraphy in diabetics. Z Gastroenterol. 2003;41(5):383-3. doi:10.1055/s-2003-39331
24. Sangnes DA, Søfteland E, Bekkelund M, et al. Wireless motility capsule compared with scintigraphy in the assessment of diabetic gastroparesis. Neurogastroenterol Motil. 2020;32(4):e13771. doi:10.1111/nmo.13771
25. Kumar M, Chapman A, Javed S, Alam U, Malik RA, Azmi S. The Investigation and Treatment of Diabetic Gastroparesis. Clin Ther. 2018;40(6):850-861. doi:10.1016/j.clinthera.2018.04.012
26. Camilleri M. Treatment of gastroparesis. U: UpToDate, Shilpa Grover ed. UpToDate [internet]. UpToDate; 2021. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-gastroparesis>
27. Soffer EE. Gastric electrical stimulation for gastroparesis. J Neurogastroenterol Motil. 2012;18(2):131-137. doi:10.5056/jnm.2012.18.2.131
28. Abell TL, Kedar A, Stocker A, et al. Gastroparesis syndromes: Response to electrical stimulation. Neurogastroenterol Motil. 2019;31(3):e13534. doi:10.1111/nmo.13534

## 12. Životopis

Nives Vučić je rođena u Zagrebu, 23. Rujna 1996. u Zagrebu. Počela se obrazovati 2003. godine odlaskom u prvi razred osnovne škole Ivana Cankara u Zagrebu. Osnovnu školu je završila 2011., a 2011. započinje pohađati opću gimnaziju Lucijana Vranjanina u Zagrebu, a položila ispit državne mature 2015. 2015. godine upisuje integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine u Rijeci. Od jezika, dobro raspolaže sa znanjem iz engleskog jezika.