

# **Gastrointestinal Sistem Otonom Nöropatinin Tanı ve Tedavisi**

## ***Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal System Autonomic Neuropathy***

### **Öz**

Gastrointestinal otonom nöropati diyabetik hastalarda kliniğe en fazla yansıyan sorunlardan biridir. Kan şekerinde dalgalanmalara ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olabilir. Kendini mide boşalmasında gecikme (gastroparezi), yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı, kusma (motilite azalması), alınan gıdaların emiliminin gecikmesi konstipasyon (kolon atonisi), gece diyareleri, kolesistit ve safra çamuru (safra kesesi atonisi) şeklinde gösterebilir. Tanı yöntemleri; klinik şüphe sonrası Gİ motilitenin sintigrafik değerlendirmesi, radyo-opak belirteçler, gastrik boşalma nefes testi ve “wireless” motilite kapsülünün kullanımını içerir. Tedavide kan şekeri regülasyonu, diyet tedavisi (az ve sık beslenme, fazla yağ ve lif içeriğinden kaçınmak), ilaç tedavisi (Gastroparezi: metoklopramid, domperidon, eritromisin; Konstipasyon: Laksatifler, Prucalopride, Linaclotide, Pyridostigmine; Diyare: Loperamide, antibiyoterapi; Karın ağrısı: Antidepresanlar); ve GI stimülasyon kullanılır. Diyabetik hastalarda önemli bir morbidite nedeni olan GIS otonom nöropatisemptomlarının ciddiye alınarak sorgulanması ve tedavi için çaba harcanması, diyabetik hastaların yaşam kalitesini önemli derecede arttıracaktır.

### **Abstract**

Gastrointestinal autonomic neuropathy is one of the most common clinical problems in diabetic patients. It might cause fluctuations in blood glucose levels and a decrease in quality of life. It represents as delayed gastric emptying (gastroparesis), dysphagia, early satiety, nausea, vomiting (decreased motility), delayed food absorption, constipation (atonic colon), night diarrhoea, cholecystitis and biliary sludge (atonic gall bladder). Diagnosis is made by scintigraphic evaluation of GIS motility, radio-opaque markers, gastric emptying breath testing and wireless motility capsule. Treatment methods are; diabetes regulation, dietary changes (avoiding excess fat and fiber, more frequent eating in lesser amounts), medications (Gastroparesis: metoclopramide, domperidone, erythromycin Constipation: Laxatives, Prucalopride, Linaclotide, Pyridostigmine Diarrhoea: Loperamide, antibiotherapy Abdominal pain: Antidepressants) and GI stimulation. Questioning the symptoms of GIS autonomic neuropathy symptoms in diabetic patient and putting effort for the treatment will help this important morbidity to resolve and improve quality of life.

### **Gastrointestinal Sistem Otonom Nöropatisinin Tanı ve Tedavisi**

Uzun süreli tip 1 veya tip 2 Diabetes Mellitus (DM) tanısı olan hastalarda kolinerjik, noradrenerjik ve peptiderjik ( pankreatik polipeptid, substance P vb.) sistemleri içeren otonom disfonksiyon belirtileri gelişebilir. DM-ilişkili otonom nöropatik kardiyovasküler, gastrointestinal, genitouriner, sudomotor ve metabolik sistemler dahil pek çok sistemi içerebilir (1).

**Doç. Dr. Feray AKBAŞ**

*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği*

**Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:**

*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kasap İlyas Mah. Org. Abdurrahman Nafiz Gürman Cd. PK: 34093 Samatya/İstanbul*

**Tel/phone:** +90 532 621 19 22

**E-mail:** atlibatur@yahoo.com

### **Anahtar Kelimeler:**

Diyabetes mellitus, otonom nöropati, gastrointestinal sistem

### **Keywords:**

Diabetes mellitus, autonomic neuropathy, gastrointestinal system

**Geliş Tarihi - Received**  
28/02/2017

**Kabul Tarihi - Accepted**  
25/03/2017

Kliniğe en fazla yansıyan sorunlardan biri olan gastro-intestinal nöropaticiddi bir morbidite nedeni olup kan şekeri dalgalanmalara ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olabilir. Bu yüzden açıklanamayan gastrointestinal semptomları olan her diyabetik hastada akla gelmelidir (2). Gastrointestinal otonom nöropatikendini farklı şekillerde gösterir. Mide boşalmasında gecikme (gastroparezi), yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı, kusma (motilite azalması), alınan gıdaların emiliminin gecikmesi (Brrittle diyabet: Tekrarlayan hipo ve hiperglisemiler nedeniyle DM regülasyonu bozulur), konstipasyon (kolon atonisi), gece diyareleri, kolesistit ve safra çamuru (safra kesesi atonisi) bu sorunların başında gelenlerdir (3-6).

Gastrik otonom nöropatinin gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte, uzun süreli tip 1 DM hastalarında %60'a varan gastroparezi oranları tesbit edilmiştir. Bir çalışmada ise, 10 yıl içinde semptomatikgastroparezi geliştirme insidansı tip 1 DM için %5 ve tip 2 DM için %1 olarak bulunmuştur (7,8). Diyabetik diyare ise; bazı çalışmalarda toplumdan fazla oranda bulunmakla beraber, bazılarında ise DM ve kontrol grubu arasında fark görülmemiştir (9,10).

**Gastrointestinalreflü hastalığı (GER):**Diyabetik hastaların yaklaşık %50'sinde bir çeşit özofagusmotilite bozukluğu vardır (5). DM hastalarında gastrointestinal sistem (GIS) otonom nöropatisi; azalmış alt özofagiya sfinkter basıncı, hiperglisemiye bağlı artmış LES gevşekliği, tubulerözofagusun bozulmuş klirens fonksiyonu ve uzamış gastrik boşalma yoluyla GER'ye sebep olur (11). GER, hastalarda kendini yanma (heartburn) ve regürjitasyonla gösterir, ancak bronkospazm, larinjit ve kronik öksürük şeklinde de görülebilir. Disfaji nadirdir. Tanı klinik bulgulara dayanarak konur. Gerektiğinde üst GIS endoskopisi yapılabilir. GER medikal veya cerrahi olarak tedavi edilebilen bir durumdur. En fazla kullanılan ajanlar proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör blokerleri, antasidler ve aljinatlardır. Kilo verme, sağlıklı beslenme ve belli besinlerden kaçınılması (kafein, çikolata, yağlı ve baharatlı yiyecekler gibi), sigaranın bırakılması, yüksek yastıkla yatılması şeklinde yaşam tarzı değişiklikleri de önerilmelidir (12-14).

**Gastroparezi:** Gastroparezi; mekanik bir obstrüksiyon olmaksızın uzamış mide boşalmasını tanımlar ve bulantı, kusma, erken doyma, şişkinlik-gaz, üst kadranslarda olan karın ağrısı şeklinde kendini gösterir. Sebebi gastrik fonksiyonların nöral kontrolünün bozulmasıdır. Anormal myenterik-nörotransmisyon, nitrik-oksit içeren inhibitör sinirlerin bozulması, pacemaker Cajal interstisyel hücrelerin hasarı, düz kas disfonksiyonu öne sürülen oluşum mekanizmalarıdır (7). Motilin ve ghrelin gibi hormonların sekresyonunda değişiklikler de bu duruma katkı sağlar. Bu anormallikler korpusun aşırı relaksasyonuna, antrumda hipomotiliteye, antrum-duodenum-pilor desenkronizasyonuna ve anormal duodenal motiliteye sebep olur (15).

Postprandiyal glisemi ile gastrik boşalma arasında yakın bir ilişki vardır. Akut hiperglisemi gastrik boşalmayı yavaşlatırken, hipoglisemi gastrik boşalmayı hızlandırır. Hiperglisemi GI traktın sensitivitesini de etkiler. Mide proksimalindeki artmış duyarlılık, mide alınan bir öğün sonrası genişleyince oluşan postprandiyal dispeptik semptomlardan sorumludur. Gastroparezi oral antidiyabetik ajanların emilimini bozar, barsak peptidlerinin salınımı yoluyla oluşan karbohidrat emilimi de etkilenir (15-17). Gastroparezi semptomları veya tedaviye rağmen regüle edilemeyen kan şekeri düzeyleri bulununca tanı açısından şüphelenmek gereklidir. Tanı sıklıkla; obstrüksiyon olmadığı ispatlanmış (endoskopi, BT, MR ie) hastalarda sintigrafi ile konur (18). Tedavi; kan şekeri regülasyonu, diyet modifikasyonu (lif ve yağ oranının azaltılması), semptomatik hastalarda antiemetik (antihistaminikler, fenotiyazinler, and 5T3 antagonistleri) ve prokinetik (Metoclopramide, Domperidone, Makrolid antibiyotikler, Cisapride) ajanların kullanımınıdır. İncretin bazlı tedaviler ve GLP-1 analogları gastrik boşalmayı geciktirdiğinden kullanılmamalıdır (3, 19-21). Konvansiyonel yöntemler başarısız olursa geçerli endikasyonlarlagastrik nöromodülasyon bir alternatif olabilir (14).

**Diyabetik diyare:** Kronik diyare ve nadiren steatore uzun süreli diyabetlilerde görülebilir. Enterik sinir sisteminde fonksiyonel bozukluk ince bağırsak ve kolonda bozulmuş motiliteye sebep olabilir. Kan şekerindeki akut değişiklikler GIS duysal ve motor fonksiyonları değiştirebilir. Açlık ve tokluk durumuna göre gecikmiş ya da hızlanmış ince bağırsak geçişi görülebilir. İntestinal sekresyon artabilir. İnce barsak motilitesinin değişmesiyle bakteriyel aşırı büyüme görülebilir. Bu da diyare ve besinlerin bozulmuş emilimine sebep olur. Yaşlı hastalar ve anorektal disfonksiyonu olanlarda yüksek volümlü barsak içeriği normal kontinans mekanizmasına rağmen fekal inkontinansa sebep olabilir (22-24). DM tedavisinde kullanılan bazı ajanlar ve yapay tatlandırıcılar da (metformin, sorbitol) diyareye sebep olabilir (25). Ekzokrin pankreatik yetmezlik, safra tuzu malabsorbsiyonu ve çölyaksprue diyarenin nadir sebeplerindedir. Diyabetik enteropatide diyare genelde sulu ve ağrısız olup geceleri meydana gelir. Aralıklı olabilir. Tanı diğer kronik diyare sebeplerinin ekartasyonu ve diyabetik diyarenin alta yatan sebebinin belirlenmesiyle konur. Tedavide öncelikle sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması gerekir. Glisemik kontrol ve nutrisyonel eksikliklerin yerine konması bunu takip etmelidir. Bakteriyel aşırı çoğalma varsa antibiyotik tedavisi, çölyak hastalığı veya ekzokrin pankreas yetmezliği varsa sırasıyla glutensiz diyet ve pankreatik enzim preparatları verilmelidir (26). Gereğinde antidiyareik semptomatik tedaviler (loperamid, kodein, difenoksilat) kullanılabilir. Alta yatan sebebin tedavisi esastır (22).

Diyabetik gastroparezi semptom ve bulguları olan hastalarda distal GI trakta da sensöriyal defisitlerin bulundu-

ğu gösterilmiş olup viseral nöropatinin genele yayılma eğiliminde olduğu görülmüştür (27,28).

Otonom nöropati GIS dismotilitesinin tek sebebi olarak kabul edilmemektedir. Bu konuda; otoimmünite, endotelyal disfonksiyon, mikrobiyota, mikro-RNA, otofaji gibi yeni etkenlerle ilgili çalışmalar sürmekte, DM mikroçevreyi belirgin şekilde etkileyen bir hastalık olarak görülmektedir. Mikroçevredeki öğelerin arasında da kompleks bir ilişki mevcuttur. Bu öğelerin herbiri farklı bir bakış açısı ve olası yeni tedavi hedefleri oluşturmaktadır (29,30).

### Tanı Yöntemleri

Genel olarak GIS motilite bozukluklarının tanısı için kullanılan yöntemler: GI motiliten insintigrafik değerlendirilmesi (gastrik boşalma, ince barsak ve kolon motilitesinin insintigrafik değerlendirilmesi), radyo-opak belirteçler (mide boşalması ve kolonik transit ölçümü), gastrik boşalma nefes testi (sintigrafik bulgularla korele, non-invazif metod), wireless motilite kapsülünü (sindirilmeyen, tek kullanımlık kapsülle gastrik boşalma, ince bağırsak ve kolonik transit zamanı ölçümü) içerir (31).

### Tedavi Yöntemleri

Genel olarak GIS motilite bozukluklarının tedavi yöntemleri: Gastroparezi: Diyet tedavisi (az ve sık beslenme, fazla yağ ve lif içeriğinden kaçınmak), ilaç tedavisi (metoklopramid, domperidon, eritromisin gibi ilaçlar önerilmekle beraber bu ajanlarla ilgili çalışmalar eski, kısa süreli, kısıtlı sayıda hastada denenmiş, modern standartlara pek uymayan kanıtlara dayanmaktadır), GI stimülasyon (refrakter semptomlu hastalarda FDA onaylıdır, gastroparezili hastaların bulantı-kusmalarında en etkili yöntemdir). Barsak disfonksiyonu: Konstipasyon: Laksatifler, Prucalopride, Linaclotide, Pyridostigmine Diyare: Loperamide, antibiyoterapi. Karın ağrısı: Antidepresanlar, şeklindedir (32).

Diyabetik hastalarda gastrointestinal sistem otonom nöropatisi önemli bir morbidite nedeni olmakla birlikte sıklıkla hafife alınmakta ve klinik bulgular göz ardı edilmektedir. Tanının en önemli kısmını klinik şüphe oluşturduğundan, semptomların ciddiye alınarak sorgulanması ve tedavi için çaba harcanması, diyabetik hastaların yaşam kalitesini önemli derecede arttıracaktır.

### Kaynaklar

1. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition Textbook Part 16 Endocrinology and Metabolism. Page 2426. 2015 by McGraw-Hill Education. US
2. Gatopoulou A, Papanas N, Maltezos E. Diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy: current status and new achievements for everyday clinical practice. *Eur J Intern Med.* 2012 Sep;23(6):499-505.
3. Otonom Nöropati. DM Çalışma ve Eğitim Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2016. Sayfa:146
4. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (cited March 2017) Available at: <http://diyabet.gov.tr/index.php?lang=tr&page=94&newsCat=1&newsID=48>

5. Kempler P, Várkonyi T, Körei AE, Horváth VJ. Gastrointestinal autonomic neuropathy in diabetes: the unattended borderline between diabetology and gastroenterology. *Diabetologia.* 2016 Mar;59(3):401-3.
6. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983; 98:378.
7. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004; 127:1592.
8. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, et al. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:82.
9. Janatuinen E, Pikkarainen P, Laakso M, Pyörälä K. Gastrointestinal symptoms in middle-aged diabetic patients. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:427.
10. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper-gastrointestinal motor and sensory function with glycaemic control. *Diabetes Care* 2001; 24:371.
11. Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121:1095.
12. DeVault KR, Castell DO, American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:190.
13. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:175.
14. Guerci B, Bourgeois C, Bresler L, Scherrer ML, Böhme P. Gastric electrical stimulation for the treatment of diabetic gastroparesis. *Diabetes Metab.* 2012 Nov;38(5):393-402.
15. Rayner CK, Horowitz M. Gastrointestinal motility and glycaemic control in diabetes: the chicken and the egg revisited? *J Clin Invest* 2006; 116:299.
16. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper-gastrointestinal motor and sensory function with glycaemic control. *Diabetes Care* 2001; 24:371.
17. Bharucha AE, Batey-Schaefer B, Cleary PA, et al. Delayed Gastric Emptying Is Associated With Early and Long-term Hyperglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus. *Gastroenterology* 2015; 149:330.
18. Özgen AG, Aydın A, Kayalıoğlu M, Yılmaz C, Kumanlıoğlu K, Kabalak T, Tüzün M: Diabetik otonom nöropatinin tanısında mide ve mesane boşalmasının sintigrafik yöntemle değerlendirilmesi. *Türk J Gastroenterohepatol* 1995; 6:245-249.
19. Patterson D, Abell T, Rothstein R, et al. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1230.
20. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N Engl J Med* 1990; 322:1028.
21. Schuurkes J. Effect of cisapride on gastric motility. *Z Gastroenterol* 1990; 28 Suppl:27.
22. von der Ohe MR. Diarrhoea in patients with diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:730.
23. Duchon LW, Anjorin A, Watkins PJ, Mackay JD. Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1980; 92:301.
24. Wald A. Incontinence and anorectal dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:737.
25. Bytzer P, Talley NJ, Jones MP, Horowitz M. Oral hypoglycaemic drugs and gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:137.
26. Valdovinos MA, Camilleri M, Zimmerman BR. Chronic diarrhea in diabetes mellitus: mechanisms and an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:691.
27. Søfteland E, Brock C, Frøkjær JB, Simrén M, Drewes AM, Dimcevski G. Rectal sensitivity in diabetes patients with symptoms of gastroparesis. *J Diabetes Res.* 2014;2014:784841.
28. Søfteland E, Brock C, Frøkjær JB, Brøgger J, Madácsy L, Gilja OH, Arendt-Nielsen L, Simrén M, Drewes AM, Dimcevski G. Association between visceral, cardiac and sensorimotor polyneuropathies in diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2014 May-Jun;28(3):370-7.
29. Yarandi SS, Srinivasan S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions. *Neurogastroenterol Motil.* 2014 May;26(5):611-24.
30. Azpiroz F, Malagelada C. Diabetic neuropathy in the gut: pathogenesis and diagnosis. *Diabetologia.* 2016 Mar;59(3):404-8.
31. Brock C, Brock B, Pedersen AG, Drewes AM, Jessen N, Farmer AD. Assessment of the cardiovascular and gastrointestinal autonomic complications of diabetes. *World J Diabetes.* 2016 ;7(16):321-32.
32. Törnblom H. Treatment of gastrointestinal autonomic neuropathy. *Diabetologia.* 2016 ;59(3):409-13.