

JARI PUNKKINEN
LT, osastonylilääkäri
Porvoon sairaala, sisätautien
poliklinikka

Diabetekseen liittyvät vatsaoireet

- Vatsavaivat ovat diabeetikoilla yleisempiä kuin muussa väestössä.
- Pitkään jatkuneeseen diabetekseen voi liittyä autonominen neuropatia, joka voi vahingoittaa mitä tahansa ruoansulatuskanavan osaa. Parhaiten tunnettu muoto on diabeettinen gastropareesi, mutta autonomiseen neuropatiaan voi liittyä myös ripulia, ummetusta tai ulosteenkarkailua.
- Diabeetikoilla esiintyy myös muita kuin autonomiseen neuropatiaan liittyviä ruoansulatuskanavan sairauksia, joista tärkein on rasvamaksa. Sappikivitautia ja keliakiaa on enemmän kuin muussa väestössä.
- Suolistosyöpää esiintyy diabeetikoilla hieman enemmän kuin muussa väestössä, ja maksasyövän riski on tyyppi 1 diabetesta sairastavilla kaksinkertainen.

Vatsavaivat ovat diabeetikoilla yleisiä. Laajassa 15 000 potilaan kyselytutkimuksessa ylävatsavaivoja esiintyi diabeetikoista 18,2 %:lla ja verroikeista 15,3 %:lla, ripulia vastaavasti 15,6 %:lla ja 10,0 %:lla ja ummetusta 11,4 %:lla ja 9,2 %:lla (1).

Diabeetikon vatsavaivojen selvittely kannattaa aloittaa samaan tapaan kuin muidenkin potilaiden. Tutkimukset kohdennetaan sen mukaan, painottuvatko vatsavaivat enemmän ylä- vai alavatsalle, esiintyykö hälytysoireita tai laboratorio-

din selvittämiseksi, kuten muillekin potilaille. Sekä ylipaino että autonominen neuropatia lisäävät diabeetikolla refluksitautin riskiä (9). Neuropatian takia diabeetikon refluksitauti voi olla myös oireeton. Huonoon glukoositasapainoon voi liittyä myös kandidaesofagiitti.

Iäkkäillä diabeetikoilla tavalliset aivoverenkiertohäiriöt voivat vaikeuttaa nielemisen tahdonalaista vaihetta. Tätä epäiltäessä voidaan tarvita pään kuvantamista sekä puheterapeutin tekemää nielemisen toiminnan testausta.

Jos ruoka ei tunnu kulkevan eteenpäin ruokatorvessa ja ”pala juuttuu kiinni ruokatorveen”, kannattaa harkita gastrokopian jälkeen vielä ruokatorven tarkkuusmanometriaa ruokatorven liikehäiriöiden sulkemiseksi pois. Diabeetikoilla on kuvattu ruokatorven peristaltiikan heikoutta sekä ruokatorven alasulkijan madaltunut lepopaine. Jälkimmäiseen voi liittyä refluksia, jota voidaan hoitaa happopumpun estäjillä. Ruokatorven peristaltiikkaa parantavia lääkkeitä ei ole käytössä.

Ylipaino ja autonominen neuropatia lisäävät diabeetikolla refluksitautin riskiä.

löydöksiä ja onko anamneesissa ruoansulatuskanavan sairauden riskiä lisääviä tekijöitä, kuten sukuhistoria, tupakointi, alkoholin tai särkyväkäsien käyttö.

Erityisesti pitkään jatkuneeseen, huonossa hoitotasapainossa olevaan diabetekseen voi liittyä autonominen neuropatia, joka voi kohdistua mihin tahansa ruoansulatuskanavan osaan (4,5). Parhaiten tunnettu on diabeettinen gastropareesi (taulukko 1). Myös eräiden muiden, autonomiseen neuropatiaan liittymättömien ruoansulatuskanavan sairauksien riski on diabeetikoilla suurentunut (taulukko 2).

Ruokatorvioireet

Kun diabeetikolla esiintyy pitkittynyttä ylävatsakipua, närästystä tai nielemisvaikeutta, tehdään gastrokopia kasvaimen, haavan ja refluksitau-

TAULUKKO 1.

Diabeettiseen autonomiseen neuropatiaan liittyviä ruoansulatuskanavan sairauksia.

Ruokatorven liikehäiriö
Pienentynyt ruokatorven alasulkijan lepopaine
Nopeutunut mahalaukun tyhjeneminen
Diabeettinen gastropareesi
Ripuli
Ummetus
Ulosteenkarkailu

KIRJALLISUUTTA

- 1 Bytzer P, Talley NJ, Leemon M ym. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15000 adults. Arch Intern Med 2001;161:1989-96.
- 2 Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Gastroenterologiyhdistyksen asettama työryhmä. Ylävatsavaivaisen potilaan tutkiminen ja hoito, Käypä hoito -suositus 10.6.2013. www.kaypahoito.fi
- 3 Voutilainen M. Toiminnalliset suolistovaivat ja ärtyvä suoli oireyhtymä (IBS). Kirjassa: Jousimaa J, toim. Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim 2014.
- 4 Punkkinen J, Koskenpato J, Rosengård-Bärlund M. Autonominen neuropatia – verenkiertoelimestön ja ruoansulatuskanavan ongelma. Duodecim 2014;12:1223-33.
- 5 Gatopoulou A, Papanas N, Maltezos E. Diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy: Current status and new achievements for everyday clinical practice. Eur J Intern Med 2012;23:499-505.
- 6 Yarandi SS, Srinivasan S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: Current status and future directions. Neurogastroenterol Motil 2014;26:611-24.
- 7 Chandrasekharan B, Anitha M, Blatt R ym. Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal loss and increased oxidative stress. Neurogastroenterol Motil 2011;23:131-8.
- 8 Farrugia G. Histological changes in diabetic gastroparesis. Gastroenterol Clin N Am 2015;44:31-8.
- 9 Boland BS, Edelman SV, Wolosin JD. Gastrointestinal complications of diabetes. Endocrinol Metab Clin N Am 2013;42:809-32.
- 10 Camilleri M, Parkman H, Shafi M, Abell T, Gerson L. Clinical Guideline: Management of gastroparesis. Am J Gastroenterol 2013;108:18-38.
- 11 Vanormelingen C, Tack J, Andrews CN. Diabetic gastroparesis. Br Med Bull 2013;105:213-30.
- 12 Koch K, Calles-Escandón J. Diabetic gastroparesis. Gastroenterol Clin N Am 2015;44:39-57.
- 13 Jung HJ. The incidence, prevalence, and survival of gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, 1996-2006. Neurogastroenterol Motil 2010;16:1225-33.
- 14 Choung R, Locke G, Schleck C. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. Am J Gastroenterol 2012;107:82-8.

TAULUKKO 2.

Muita kuin autonomiseen neuropatiaan liittyviä, vatsavaivoja aiheuttavia sairauksia, joiden riski diabeetikolla on lisääntynyt.

Keliakia
Haiman eksokriininen vajaatoiminta
Sappikivet
Haimatulehdus
Rasvamaksa
Diabeettinen radikulopatia ja pleksusneuropatia
Maksan, haiman, mahalaukun ja suoliston syövät

Jos potilaan refluksoire ei reagoi lääkehoitoon, voi harkita ruokatorven 24 tunnin pH-rekisteröintiä mahdollisesti yhdistettynä impedanssimittaukseen, joka osoittaa myös ei-happaman ja kaasumaisen refluksin.

Ylävatsaoireet

Diabetekseen voi joskus liittyä nopeutunut mahalaukun tyhjeneminen (9). Se voi aiheuttaa erityisesti mahanpoistoleikkauksen jälkeen ilmenevän dumping-oireyhtymän tapaisia oireita: pahoinvointia, heikotusta, hikoilua ja sydämentykytystä. Paljon tavallisempi vaiva on hidastunut mahalaukun tyhjeneminen ilman mekaanista obstruktiota eli gastropareesi (10,11,12). Siihen liittyviä oireita voivat olla ylävatsakivut, pahoinvointi, oksentelu, turvotus ja varhainen täyttymisen tunne aterian jälkeen. Ylävatsaoireet eivät ole spesifisiä eivätkä ne korreloi mahalaukun tyhjenemisnopeuden kanssa.

Useat lääkeaineet voivat hidastaa mahalaukun tyhjenemistä (taulukko 4). Tyypin 2 diabetekseen usein käytetyt dipeptidyylipeptidaasi 4:n estäjät hidastavat mahalaukun tyhjenemistä, mutta ne eivät yleensä aiheuta gastropareesia. Metformiini ei hidasta mahalaukun tyhjenemistä, mutta se voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua ja ripulia, joten vatsaoireisella diabeetikolla sen käyttö kannattaa aina tauottaa kokeeksi.

Mahalaukun motiliteetti aterioiden välillä voi myös olla häiriintynyt. Aterioiden välisen migroivan motorisen kompleksin kolmas vaihe, jossa pylorus aukeaa ja sulamaton aines poistuu mahalaukusta, voi puuttua ja tämä altistaa besoaarimuodostukselle (pilkkoutumattomista ai-

TAULUKKO 3.

Gastropareesin syitä.

Idiopaattinen gastropareesi
Metaboliset ja endokriiniset
diabetes
raskaus
hypotyreoosi
uremia
maksasairaudet
skleroderma
amyloidoosi
Mahakirurgiaan liittyvät
vagotomia
Roux-en-Y
fundoplikaatio
Psykoogeeniset
anorexia nervosa
Neurologiset
Parkinsonin tauti
amyotrofinen lateraaliskleroosi
Infektiot
sytomegalovirus- ja herpes simplex -virusinfektiot

TAULUKKO 4.

Mahalaukun tyhjenemistä hidastavia lääkkeitä.

GLP1-analogit
Dipeptidyylipeptidaasi 4:n estäjät
Opiaatit
Trisykliset masennuslääkkeet
Antikolinergit
Fentiaasiinit
Levodopa
Kalsineuriinin estäjät: siklosporiini A
Kalsiumkanavan salpaajat
Sukralfaatti (besoaarimuodostus)
Synteettiset estrogeenit

neksista muodostuva möykky). Glukoositasapaino voi häiriintyä, kun ruoka ei etene mahalaukusta suoleen, ja hyperglykemia hidastaa mahalaukun tyhjenemistä edelleen.

Gastropareesi liittyy yleensä pitkään jatkuneeseen diabetekseen, ja usein potilailla on muitakin elinkomplikaatioita ja autonomisen neuropatian merkkejä; muitakin syitä gastropareesiin

- 15 Sanaka M, Yamamoto T, Kuyama Y. Effects of proton pump inhibitors on gastric emptying: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2010;55:2431–40.
- 16 Boj-Carceller D. Proton pump inhibitors: impact on glucose metabolism. *Endocrine* 2013;43:22–32.
- 17 Abramowitz J, Thakkar P, Isa A. Adverse event reporting for proton pump inhibitor therapy: an overview of systematic reviews. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;155:547–54.
- 18 Kairemo K, Koskenpato J, Korppi-Tommola ET, Färkkilä M. A dual-tracer method for studying intragastric distribution and gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Nucl Med Commun* 1996;19:143–7.
- 19 Abell TL, Camilleri M, Donohoe K ym. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med Technol* 2008;36:44–54.
- 20 Ghos YF, Maes BD, Geypens BJ ym. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 1993;104:1640–7.

toki on (taulukko 3). Diabeettisen autonomisen neuropatian mekanismit tunnetaan parhaiten eläinmalleista (6). Vaurio voi kohdistua automiseen tai enteriseen hermostoon. Patofysiologisia mekanismeja voivat olla glykosylaation lopputuotteiden aiheuttama soluvaurio ja oksidatiivisen stressin vuoksi vähentynyt typpioksidisynteesin määrä. Soluvaurioita on voitu osoittaa ihmisillä sekä mahalaukusta että paksusuolesta otetuissa histologisissa näytteissä (7,8).

Sairaala-aineistossa gastropareesin esiintyvyys on ollut kymmenen vuotta tyypin 1 diabetesta sairastaneilla jopa 40 % ja tyypin 2 diabeetikoilla 10–30 % (12). Yhdysvalloissa Olmstedin piirikunnassa tehdyssä tutkimuksessa gastropareesin ikävakiointi prevalenssi oli naisilla 37,8/100 000 (95 %:n LV 23,3–52,4) ja miehillä 9,6/100 000 (1,8–17,4), ja potilaista 25 % oli diabeetikoita (13). Kymmenen vuoden seuranta-aikana gastropareesi kehittyi 5,2 %:lle tyypin 1 diabetesta sairastavista, 1,0 %:lle tyypin 2 diabeetikoista ja 0,2 %:lle verrokeista (14). Havainto käytännön potilastyöstä on, että ylävatsaoireet ovat diabeetikolla tavallisia mutta vaikea, sairaalahoitoon johtava gastropareesi on onneksi harvinainen.

Tutkimukset

Kun ylävatsakivut pitkittyvät eivätkä väisty happopumpun estäjälääkityksellä tai helikobakteerin häätämisen jälkeen, perustutkimus on gastroskopia ja sen jälkeen tarvittaessa ylävatsan kaikkokuvaus (2) (kuvio 1). Gastroskopia voi olla viitteellinen gastropareesin suhteen, eli siinä voidaan todeta mahansisältöä 12 tunnin paastosta huolimatta. Gastropareesia epäiltäessä ennen mahalaukun toimintakokeita on yleensä tarpeen varmistaa magneettikuvauksella, että ohutsuolessa ei ole tukosta.

Nykyään suositellaan mahalaukun toiminnan isotooppikuvausta, ennen kuin ryhdytään hoitokokeiluun mahalaukun tyhjenemistä nopeuttavilla lääkkeillä, koska nopea mahalaukun tyhjeneminen voi aiheuttaa samankaltaisia oireita kuin gastropareesi. Mahalaukun tyhjenemisen toiminnan kuvaus on saatavilla yliopistosairaaloissa ja isommissa keskussairaaloissa.

Meilahden sairaalassa käytetään kaksois-isotooppikuvausta, jossa kiinteä ja nestemäinen aine merkitään eri isotoopeilla ja niiden poistuminen mahalaukusta seurataan gammakameralla 90 minuutin ajan (18). Menetelmään liittyvä säderasitus on samaa luokkaa kuin kolonografiassa. Gastropareesissa kiinteän aineen poistuminen on hidastunut mutta yleensä nestemäinen aine poistuu normaalisti. Jos molempien aineiden poistuminen on hidastunut, on se yleensä merkki mekaanisesta tukoksesta. 90 minuutin kuvausaika riittää gastropareesin toteamiseen, mutta jos halutaan tarkempia arvoja mahalaukun tyhjenemisen puoliintumisajasta, pitää tehdä 4 tunnin kuvaus (19).

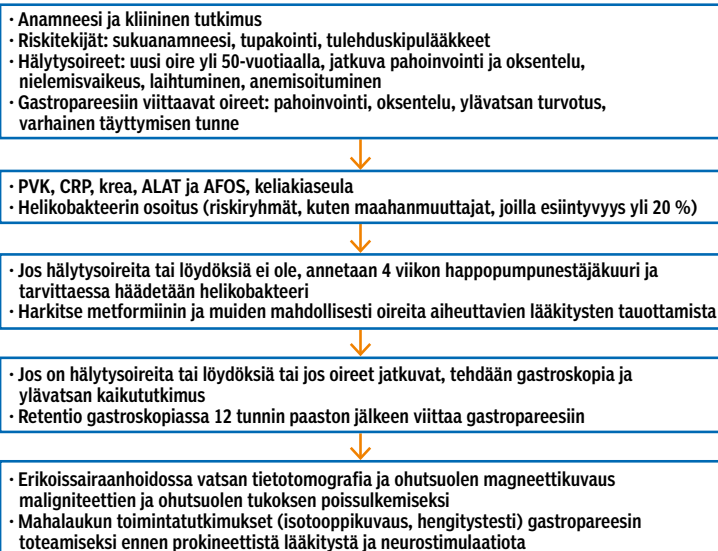
Gastropareesin toteamiseen on joissakin sairaaloissa tutkimuskäytössä ¹³C-oktanoidihappohengitystesti (20). Mahalaukun tyhjeneminen voidaan mitata periaatteessa helposti myös kaikkukuvauksella koeterian jälkeen, mutta tämäkin menetelmä on vain tutkimuskäytössä (21).

Hoidot

Ylävatsaoireiselle diabeetikolle voidaan antaa empiirisesti 4 viikon kuurina happopumpun estäjälääkitys (PPI) kuten muillekin potilaille. PPI-lääkkeet hidastavat tosin hieman mahalaukun tyhjenemistä (15), mutta niiden käyttöön diabeetikoille ei ole esitetty rajoituksia gastropareesia käsittelevissä katsauksissa. Eläinkokeissa PPI-lääkkeet ovat gastriinin erityistä lisäämällä stimuloineet insuliinin tuotantoa, joten lääkkeillä saat-

KUVIO 1.

Ylävatsaoireisen diabeetikon tutkimusjärjestys.



- 21 Muresan C, Blaga TS, Muresan L, Dumitrascu DL. Abdominal ultrasound for the evaluation of gastric emptying revisited. *J Gastrointest Liver Dis* 2015;24:329–38.
- 22 Acosta A, Camilleri M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:97–111.
- 23 Kessing BF, Smout AJPM, Bennink RJ, Kraaijpoel N, Oors JM, Bredenoord AJ. Prucalopride decreases esophageal acid exposure and accelerates gastric emptying in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1079–86.
- 24 Lembo A, Camilleri M, McCallum R ym. Relamorelin reduces vomiting frequency and severity and accelerates gastric emptying in adults with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2016;151:87–96.
- 25 Olausson E, Störsrud S, Grundin H ym. Small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2014;109:375–85.
- 26 Arts J, van Gool S, Caenepeel P, Verbeke K, Janssens J, Tack J. Influence of intrapyloric botulinum toxin injection on gastric emptying and meal-related symptoms in gastroparesis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:661–6.
- 27 Arts J, Holvoet L, Caenepeel P ym. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1251–8.
- 28 Sarosiek I, Davis B, Eichler E, McCallum RW. Surgical approaches to treatment of gastroparesis, gastric electrical stimulation, pyloroplasty, total gastrectomy and enteral feeding tubes. *Gastroenterol Clin N Am* 2015;44:151–67.
- 29 Soffer E. Gastric electrical stimulation for gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:131–7.
- 30 Abell T, McCallum R, Hocking M ym. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology* 2003;125:412–28.
- 31 McCallum RW, Snape W, Brody F, Wo J, Parkman HP, Nowak T. Gastric electrical stimulation with enterra therapy improves symptoms from diabetic gastroparesis in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:947–54.
- 32 McCallum RW, Sarosiek I, Parkman HP ym. Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms of idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:815–23.

TAULUKKO 5.

Gastropareesin lääkehoito.

Lääkeaine	Vaikutusmekanismit	Annostelu	Sivuvaikutukset
Metoklopramidi	prokineetti, dopamiiniantagonisti, ⁵ HT ₄ -agonisti	10–20 mg x 3 p.o. 10–20 mg x 3 i.v.	ekstrapyramidaalioireet
Erytromysiini	prokineetti, motiliiniinireseptoriagonisti	50–250 mg x 4 p.o. 1–2 mg/kg x 4 i.v.	pahoinvointi, oksentelu, vatsakrampit, takyfyylaksia
Domperidoni (erityisluvalla)	prokineetti, dopamiiniantagonisti	10 mg x 3 p.o.	hyperprolaktinemia QTc-ajan pidentyminen, kääntyvien kärkien takykardia
Proklooriperatsiini	pahoinvointiin, dopamiiniantagonisti	5–10 mg x 3 p.o.	ekstrapyramidaalioireet

taa olla edullinen vaikutus glukoositasapainoon (16). PPI-lääkkeiden pitkäaikaiskäytön haitat tunnetaan myös hyvin, mutta niitäkään käsittelevissä katsauksissa ei esitetä rajoituksia diabeetikoille (17).

Jos mahalaukun tyhjeneminen on nopeutunut, hoitona voidaan käyttää GLP1-analogeja, jotka hidastavat tyhjenemistä merkittävästi. Diabeetisessa gastropareesissa ne ovat vasta-aiheisia.

Gastropareesin hoitoon käytettäviä mahalaukun tyhjenemistä nopeuttavia lääkkeitä ovat metoklopramidi, erytromysiini ja domperidoni (taulukko 5). Metoklopramidia suositellaan käytettäväksi yhtäjaksoisesti korkeintaan 12 viikon ajan tardiivin dyskinesian riskin takia. Takyfyylaksian takia erytromysiiniä käytetään yleensä vain kuuriluonteisesti hankalien, sairaalahoitoa vaativien jaksojen aikana suoneen annettuna (22). Erityisluvalla saatavaa domperidonia voi kokeilla metoklopramidin sijaan, mutta silloin on otettava huomioon QT-ajan pidentymisen riski. Mikään näistä lääkkeistä ei ole kovin tehokas, eikä oireiden lievittyminen korreloi mahalaukun tyhjenemisen nopeutumisen kanssa.

Gastropareesiin liittyvää pahoinvointia voidaan hoitaa oireenmukaisesti esimerkiksi proklooriperatsiinilla. Ondansetronia ja muita serotoniiniantagonisteja ei ole erikseen tutkittu tässä käyttöaiheessa, mutta niitä voi hyvin käyt-

tää. Sydänsivuvaikutuksia aiheuttanut ⁵HT₄-agonisti sisapridi ei ole enää vuosiin ollut käytössä edes erityisluvalla. Samaan ryhmään kuuluu sydämen kannalta turvallinen prukalopridi, joka nopeuttaa mahalaukun tyhjenemistä terveillä, mutta sen hyödyistä gastropareesin hoidossa on vasta alustavaa näyttöä (23). Greliinianalogeista relamoreliini nopeutti 204 potilaan kaksoissokkotutkimuksessa merkittävästi mahalaukun tyhjenemistä (p < 0,03) ja vähensi oksentelua noin 60 %, mutta haittana on lääkkeen anto pistoksina ihoon (24).

Gastropareesin hoidossa tärkeää on hyvä sokeritasapaino, koska korkea verensokeritaso hidastaa mahalaukun tyhjenemistä ja pitkällä aikavälillä lisää autonomisen neuropatian riskiä. Erityisen tärkeä on ruokavalio (taulukko 6), jotta ravitsemusterapeutti kannattaa aina konsultoida. Kontrolloidussa tutkimuksessa pienet, vähän rasvaa ja kuituja sisältävät ateriat, joiden ainekset on pilkottu pieniksi, vähensivät gastropareesioireita paremmin kuin tavallinen diabeetikon ruokavalio (25).

Pylorukseen injisoitu botuliini on ollut hyödyllinen gastropareesiin avoimissa tutkimuksissa (26), mutta kaksoissokkotutkimuksissa ei ole havaittua eroa keittosuolaan verrattuna (27). Osalla potilaista gastropareesin taustalla on pyloruksen toimintahäiriö, joka voidaan todeta antroduodenaalimanometrialla; varjoaineuku-

- 33 Ducrotte P. Gastric electrical stimulation (GES) for refractory vomiting: Results of a prospective multicenter double-blinded randomized controlled cross-over trial. *UEG Week*, 28.10.–1.11. 2016 Vienna, Austria. www.ueg.eu
- 34 Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:349–58.
- 35 Punkkinen J. Uusia lääkkeitä ummetuksen hoitoon. *Suom Lääkäril* 2013;68:1113–7.
- 36 Luukkonen P, Hillilä M. Vaikean ummetuksen hoito. *Duodecim* 2012;128:1869–76.
- 37 Shakil A, Church R, Ra S. Gastrointestinal complications of diabetes. *Am Fam Physician* 2008;77:1697–702.
- 38 Cusi K. Treatment of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: current approaches and future directions. *Diabetologia* 2016;59:1112–20.
- 39 Carstensen B, Read SH, Friis S ym. Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9,000 cancers in type 1 diabetic individuals. *Diabetologia* 2016;59:980–8.
- 40 Tslidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JP. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ* 2015;350:g7607.
- 41 Porter NR, Eberth JM, Samson ME, Garcia-Dominic O, Lengerich EJ, Schootman M. Diabetes status and being up-to-date on colorectal cancer screening, 2012 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Prev Chronic Dis* 2016;13:E19. doi: 10.5888/pcd13.150391

TAULUKKO 6.

Gastropareesipotilaan ruokavalio pähkinänkuoressa.

Kuusi pientä ateriaa päivässä
 Ei kuitulisää
 Rasvaa alle 40 g päivässä
 Hienonnetut ruoka-aineet
 Nestemäiset täydennysravintovalmisteet

vaus ja gastroskopia voivat olla viitteellisiä. Kirurgista hoitoa käsittelevän katsauksen mukaan transpylorinen stentti, endoskooppinen pyloromyotomia ja kirurginen pyloroplastia voivat olla hyödyllisiä tässä tilanteessa (28). Jejunnyttöletkulla ja gastrojejunostoomalla voidaan korjata ravitsemustilaa ja vähentää sairaalahoitoja vaikeassa gastropareesissa, mutta niihin liittyy paljon komplikaatioita. Mahakirurgian jälkeisen vaikean gastropareesin hoidossa on käytetty myös gastrektomiaa silloin, kuin muut keinot eivät auta.

Kun vaikeaoireinen gastropareesipotilas laihtuu ja joutuu pahoinvoinnin ja oksentelun takia toistuvasti sairaalahoitoon, kannattaa harkita neurostimulaattoria (kuva 1). Hoidon edellytys on, että gastropareesi on osoitettu isotooppikuvauksella tai muulla menetelmällä. Neurostimulaattori asetetaan ihon alle yleensä vatsanpeitteisiin, ja kaksi tahdistinjohtoa kiinnitetään laparoskopiassa mahalaukun ulkopintaan

Gastropareesi liittyy yleensä pitkään jatkuneeseen diabetekseen.

tahdistinalueelle suuren kaaroksen puolelle keski- ja alakolmanneksen rajalle. Yleensä mahalaukua stimuloidaan normaalia tahdistinalueen hidasaaltotoimintaa (3 kertaa minuutissa) suuremmalla taajuudella (12 kertaa minuutissa). Hoito ei nopeuta mahalaukun tyhjennystä, mutta se on vähentänyt tehokkaasti pahoinvointia ja oksentelua ja sairaalahoidon tarvetta sekä korjannut ravitsemustilaa ja glukoositasapainoa useassa avoimessa seurannassa

(29). Hoidon arvellaan vaikuttavan sentraalisesti. Neurostimulaattorihoidon tehoa on tutkittu neljässä kaksoissokkotutkimuksessa, joista kahdessa hoito oli tehokasta (30,31,32,33). Suomessa neurostimulaattoreita on asennettu 14, ja oireiden vähenemisen ja painon nousun perusteella 11 potilaista näyttää hyötynneen hoidosta (Mikael Laine, esitelmä Operatiivisilla päivillä marraskuussa 2016).

Suolisto-oireet

Yli kuukauden kestänyt suolen toiminnan pysyvä muutos, ripuli tai ummetus, on aihe kolonoskopiaan, jos syy ei muuten ole selvinnyt (3). Joskus tarvitaan vatsan tietokonekuvaus pahanlaatuisen sairauden poissulkemiseksi.

Ripulin yleisyys diabeetikoilla on eri aineistoissa ollut 15,6 % tai 20,0 % (1,5). Diabeetikon ripuli ei aina johdu autonomisesta neuropatiasta. Keliakia ja hypertyreosi kannattaa aina sulkea pois; yhdysvaltalaisessa potilasaineistossa keliakian esiintyvyys on keskimäärin 1 % mutta tyyppin 1 diabeetikoilla 3–8 % (9). Varsinkin sekundaarisessa diabeteksessä ripulin taustalla voi olla haiman eksokriininen vajaatoiminta, joka todetaan tutkimalla ulosteen elastaasi. Myös metformiini voi varsinkin hoidon alussa aiheuttaa ripulia.

Hitaaseen läpikulkuaikaan maha-suolikanavassa voi liittyä ohutsuolen bakteeriylikasvun riski, ja eräässä tutkimuksessa sitä esiintyi 43 %:lla diabeetikoista, joilla oli pitkittynyttä ripulia (9). Ohutsuolen bakteeriylikasvun osoittaminen edellyttäisi bakteeriviljelyä jejunun aspiraattonäytteestä. Vetyhengitystestin sensitivisyys on noin 62 % ja spesifisyys 83 %, joten sitä ei yleensä käytetä kliinisessä työssä (9).

Autonomiseen neuropatiaan liittyvän ripulin taustalla voi olla sekä motiliteettihäiriö että imeytymishäiriö (9). Autonominen neuropatia voi myös vaurioittaa sympaattisia, adrenergisia hermoja, jotka vastaavat nesteen ja elektrolyyttien absorptiosta. Käytännössä on hyvin vaikeaa osoittaa, että diabeetikon ripuli johtuisi autonomisesta neuropatiasta, joten on tyydyttävä sulkemaan pois ripulin muut syyt ja hoitamaan sitä oireenmukaisesti.

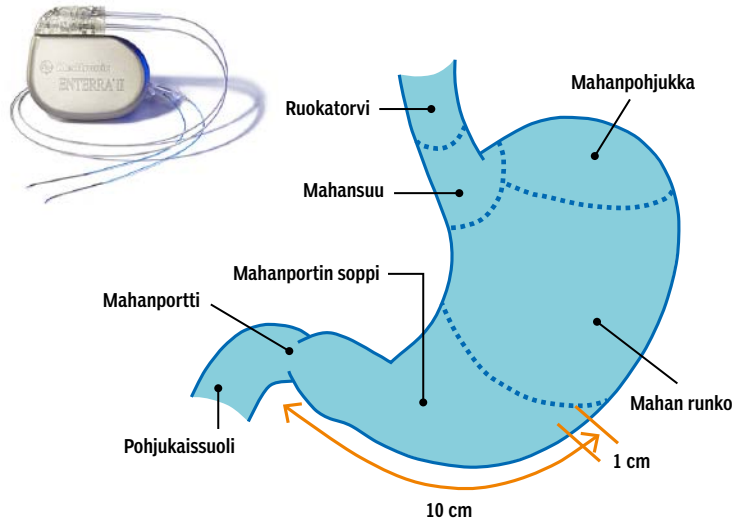
Ripulia voidaan hoitaa oireenmukaisesti psylliumkuidulla sekä kodeiinilla tai loperamidilla. Myös kolestyramiini voi auttaa varsinkin, jos mukana on sappihappojen imeytymishäiriö. Vaikeisiin absorptiohäiriöihin on kokeiltu klo-

SIDONNAISUUDET

Jari Punkkinen: Konsultointipalkkiot (Almirall, MSD, Shire), osallistunut ulkomaisiin konferensseihin lääkeyritysten kustantamana.

KUVA 1.

Neurostimulaattori ja sen johtojen sijainti antrumissa.



nidiinia 0,1–0,6 mg x 2 ja somatostatiinianalogi oktreotidia 50–100 µg x 2 s.c. Ohutsuolen bakteeriylikasvua epäiltäessä käytetään empiristä antibioottihoitoa. Parhaimmat tulokset on saatu rifaksimiinilla: oireet lievittyvät 33–92 %:lla (34). Yleensä rifaksimiinia käytetään aluksi 1 200–1 600 mg päivässä 7–10 päivän ajan, mutta vaikeissa tapauksissa käytetään jaksotaista hoitoa kerran kuukaudessa.

Ummetuksen yleisyydeksi diabeetikoilla on

Rasvamaksan hoidossa tärkeää on laihdutus ja hyvä sokeritasapaino.

esitetty 11 %, mutta pitkään jatkuneessa diabeteksessa jopa 60 % (1,5). Läpikulkuaajan paksusuolella tiedetään diabeetikoilla olevan pitempi kuin muilla. Jos haluttaisiin osoittaa ummetuksen taustalla olevan autonominen neuropatia, tarvittaisiin yli koko paksusuolen seinämän läpimitan ulottuva näytepala, jotta saataisiin histologinen näyte hermopunksesta, ja tällaisen näytepalan ottaminen on mahdollista vain leikkauk-

sessä. Syövän tai polyypin takia kolektomiaan joutuneiden potilaiden paksusuolinäytteitä verrattaessa diabeetikoilla ganglioiden koko oli merkittävästi pienentynyt, apoptoosi oli lisääntynyt ja periferiini, typpioksidisyntaasi, neuropeptidi Y ja koliiniasetyylitransferaasi olivat vähentyneet (7). Lisäksi diabeetikoilla glutationitasot olivat matalammat kuin muilla, mikä viittaa oksidatiiviseen stressiin, ja sileilihaskudosnäytteiden supistuvuus ja relaksaatio olivat heikentyneet. Ennen kolektomiaa diabeetikoilla oli enemmän ummetusta ja ripulia kuin verrokeilla.

Diabeetikoiden ummetusta hoidetaan samalla tavoin kuin muidenkin potilaiden: suolen sisältöä lisäävillä (kuitu), ulostetta pehmentävillä (laktuloosi, makrogoli) tai suolen supistuvuutta lisäävillä lääkkeillä (natriumpikosulfaatti, sennaglykosidit). Jos näistä ei ole apua, kannattaa harkita läpikulkuaajan mittausta paksusuolesta käyttämällä röntgenpositiivisia metallimerkkejä; tutkimus on helposti saatavilla kaikissa sairaaloissa. Jos anamneesin perusteella kyseessä on paremminkin ulostamisvaikeus ja epäillään ulosvirtauskanavan ahtaamaa, voi magneettidefekografiasta olla hyötyä.

⁵HT₄-agonisti prukalopridi nopeuttaa läpikulkuaikaa paksusuolella, mutta se on virallisesti hyväksytty vain naisten ummetuksen hoitoon, koska valtaosa lääketutkimuksiin osallistuneista potilaista oli naisia (35). Linaklotidi on suolen seinämässä sijaitsevan guanylaattisyklaasi-C-reseptorin agonisti. Sitoutumalla ohutsuolen luminaalisen pinnan epiteelisolun reseptoriin se lisää solunsisäisen syklistä guanosinimono-fosfaatin tuotantoa (cGMP), lisää nesteiden erittämistä ja nopeuttaa läpikulkuaikaa suolistossa (35). Linaklotidi vähentää myös viskeraalista hypersensitiviteettiä cGMP:n vaikutuksesta afferentteihin hermopäätteisiin. Suomessa linaklotidin virallinen käyttöaihe on ummetuspainoiteinen ärtyvä suoli, mutta Yhdysvalloissa lääke on hyväksytty myös ummetuksen hoitoon. Joskus vaikean ummetuksen hoidossa tarvitaan huuhteluavanne, kirurginen toimenpide tai neurostimulaattori (36).

Ulosteenkarkailu

Autonominen neuropatia voi heikentää sekä ulomman että sisemmän peräaukon sulkijalihaksen lepopainetta. Tämä aiheuttaa ulostenkarkailua, jota voi esiintyä myös öisin (5,9). Sitä esiintyy varsinkin potilailla, joilla on joko auto-

nomiseen neuropatiaan, haiman eksokriiniseen vajaatoimintaan tai muuhun syyhyn liittyvää ripulia. Myös hyperglykemia estää peräaukon ulomman sulkijalihaksen toimintaa ja voi aiheuttaa ulosteenkarkailua.

Heikentynyt sfinkterin lepopaine tuntuu joskus jo tuseerattaessa. Tarkempaan diagnoosiin voidaan päästä anaalimanometrialla erikoispoliklinikalla. Hoitona voidaan käyttää loperamidia ja kodeiinia sekä fysioterapeutin antamaan biofeedback-terapiaa. Joskus apua on sakraalihermon neurostimulaatiohoidosta, ja viimeinen vaihtoehto on avanneleikkaus.

Muita ruoansulatuskanavan sairauksia

Sappikivet ovat diabeetikoilla yleisempiä kuin muussa väestössä. Taustalla on sekä sappinesteen koostumuksen muutos että sappirakon motiliteettihäiriö (5,9). Motiliteettihäiriön syynä on sappirakon seinämän sileän lihaksen vähentynyt herkkyys kolekystokiniinille sekä vähentynyt kolekystokiniinireseptorien määrä sappirakossa. Myös insuliiniresistenssin on kuvattu liittyvän heikentyneeseen sappirakon motiliteettiin.

Akuutin haimatulehduksen riski on tyypin 1 diabeteksessa kaksinkertainen muun väestön riskiin nähden (9). Diabeettinen radikulopatia tai diabeettinen pleksusneuropatia torakaalihermojuurien alueella voivat aiheuttaa epäselvää vatsakipua (5). Toisaalta viskeraalinen neuropatia voi myös vähentää vatsan alueelta tulevia kipuaistimuksia, jolloin esimerkiksi diabeetikon mahahaava voi olla hyvin vähäoireinen.

Erityisesti tyypin 2 diabetekseen ja ylipainoon voi liittyä rasvamaksa, joka on yleensä oireeton ja ilmenee vain kohonneina maksa-arvoina (9,33). Pienelle osalle rasvamaksapotilaista kehittyy rasvamaksatulehdus ja edelleen kirroosi. Amerikkalaisen aineiston perusteella rasvamaksan yleisyys ylipainoisilla tyypin 2 diabeetikoilla on noin 70 % ja jopa 30–40 %:lle kehittyy rasvamaksatulehdus (37). Näiltä potilailta kannattaa

seurata sekä transaminaasiarvoja että maksan toimintakykykymittareita, kuten albumiinia ja INR-arvoa. Maksabiopsiaa harkitaan, kun transaminaasiarvot ovat toistuvasti 2–3-kertaiset viitearvoon nähden vähintään kuuden kuukauden ajan. Rasvamaksan hoidossa tärkeää on laihdutus ja hyvä sokerasapaino. Pioglitatsoni näyttää olevan hyödyllinen myös rasvamaksatulehduksen hoidossa, ja myös GLP1-agonisteista on kuvattu lupaavia tuloksia (38).

Maha-suolikanavan syöpät

Tyypin 1 diabeteksen vaikutusta syöpäriskiin on arvioitu viiden maan kansallisten diabetes- ja syöpärekisterien (myös Suomen) aineistosta (39). Mahalaukun, maksan, haiman ja suoliston syöpäriski oli tyypin 1 diabeetikoilla jonkin verran suurempi kuin muussa väestössä, maksasyövän riski jopa kaksinkertainen. Meta-analyysin perusteella myös tyypin 2 diabeetikoilla on suurentunut riski sairastua suolistosyöpään ja sappirakon syöpään (40).

Lisääntynyt syöpäriski puoltaa tavanomaista aktiivisempaa otetta diabeetikon vatsavaivojen selvittelyssä. Diabeetikoiden seulonnan tärkeyttä on tähdennetty esimerkiksi Yhdysvalloissa, mutta seulonta ei kuitenkaan ole intensiivisempää kuin muilla (41). Suomessa ei ole kansallista suositusta suolistosyövän seulonnasta.

Lopuksi

Diabeetikon vatsavaivoja selvitetään lähtökohteisesti samalla tavoin kuin muidenkin potilaiden. Gastroenterologin arvioon ja isotooppikuvaukseen kannattaa lähettää vain vaikeasti oireilevat potilaat, koska lääkkeitä gastropareesiin on niukasti ja vain vaikeassa gastropareesissa käytetään neurostimulaatiohoitoa. Ripuli ja ummetus voivat liittyä diabeettiseen autonomiseen neuropatiaan, mutta tämän osoittaminen on vaikeaa, ja käytännössä joudutaan tyytymään muiden sairauksien poissulkemiseen. ●

[English summary](#) | www.laakarilehti.fi | in english
Gastrointestinal complications of diabetes

JARI PUNKKINEN
M.D., Ph.D., Senior Consultant
Porvoo Hospital, Department of
Medicine
E-mail: jari.punkkinen@hus.fi

Gastrointestinal complications of diabetes

Gastrointestinal symptoms are more common in diabetic patients than in the general population. The prevalence of upper abdominal symptoms in diabetic patients is 18.2% compared to 15.3% in the general population. The prevalence of diarrhea in these groups is 15.6% and 10.0% and of constipation 11.4% and 9.2% respectively. Gastrointestinal symptoms in diabetic patients should be examined similarly as in other patients to start with, including history, observing alarming symptoms and signs, and performing a gastroscopy and colonoscopy when necessary. Autonomic neuropathy can develop in long-standing diabetes and affect all parts of the gastrointestinal tract causing gastrointestinal symptoms.

The most well-known form of gastrointestinal autonomic neuropathy is diabetic gastroparesis. It can cause upper abdominal symptoms including early satiety, belching, pain, nausea, and vomiting. The upper abdominal symptoms are not specific and do not correlate with the gastric emptying rate. Gastroparesis can be diagnosed by scintigraphy or ¹³C-octanoic acid breath test. Gastroparesis can be treated with prokinetics, diet, and in severe cases, by gastric neurostimulation.

Autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract can also cause esophageal motility disorders, diarrhea, constipation, and fecal incontinence. The diagnosis of autonomic neuropathy would require full thickness gastric biopsies in order to indicate damage of the autonomic nervous system. Usually the clinician has to settle for ruling out other disorders and treating patients empirically.

Certain gastrointestinal diseases that are not due to autonomic neuropathy are common in diabetic patients. Coeliac disease, pancreatic exocrine insufficiency, gall stones, and acute pancreatitis are all more common in diabetic patients compared to the general population. Non-alcohol fatty liver disease is very common in diabetic patients and it can lead to steatohepatitis and cirrhosis in a large part of diabetic patients. Pioglitazone and GLP-1 analogues have proven effective in these patients.