

Dijabetička gastroenteropatija

Škugor, Zvonimir Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:358405>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-11**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

ZVONIMIR MARKO ŠKUGOR

DIJABETIČKA GASTROENTEROPATIJA

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, KB Merkur, pod vodstvom mentora doc.dr.sc. Tomislava Buluma i predan na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS KRATICA:

DPP-4 - dipeptidil peptidaza-4 (engl. dipeptidyl peptidase-4)

EAUS - endoanalna ultrasonografija (engl. endoanal ultrasound)

GCSI - indeks simptoma gastropareze (engl. Gastroparesis Cardinal Symptom Index)

GERB - gastroezofagealna refluksna bolest (engl. gastroesophageal reflux disease, GERD)

GLP-1 - glukagonu sličan peptid-1 (engl. glucagon-like peptide-1)

GUK - glukoza u krvi (engl. blood glucose)

GSRS - skala simptoma gastrointestinalnog sustava (engl. Gastrointestinal Symptom Rating Scale)

HbA1c - glikozilirani hemoglobin (engl. hemoglobin A1c)

IGF-1 - inzulinu sličan faktor rasta 1 (engl. Insulin-like Growth Factor 1)

ITM - indeks tjelesne mase (engl. body mass index, BMI)

nNOS - neuronalna sintaza dušikovog oksida (engl. neuronal nitric oxide synthase)

NPY - neuropeptid y (engl. neuropeptide y)

OGTT - oralni test tolerancije glukoze (engl. oral glucose tolerance test)

PAC-QoL - upitnik o kvaliteti života povezan s opstipacijom (engl. Patient Assessment of Constipation Quality of Life)

PAC-SYM - skala simptoma kronične opstipacije (engl. Patient Assessment of Constipation Symptoms)

PAGI-SYM - simptomatski upitnik za gastrointestinalne simptome (engl. Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Symptom Severity Index)

SGLT-2 - natrij-glukoza kotransporter 2 (engl. sodium-glucose cotransporter-2)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

| | |
|---|-----------|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. DEFINICIJA DIJABETIČKE GASTROENTEROPATIJE | 4 |
| 2.1. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA DIJABETIČKE GASTROENTEROPATIJE..... | 4 |
| 2.2. PREVALENCIJA DIJABETIČKE GASTROENTEROPATIJE | 5 |
| 2.3. POSLJEDICE DIJABETIČKE GASTROENTEROPATIJE | 6 |
| 3. UZROCI I SIMPTOMI DIJABETIČKE GASTROENTEROPATIJE..... | 7 |
| 3.1 GORNJI DIO GASTROINTESTINALNOG SUSTAVA..... | 7 |
| 3.1.1. Jednjak..... | 7 |
| 3.1.2. Želudac | 7 |
| 3.2. DONJI DIO GASTROINTESTINALNOG SUSTAVA..... | 9 |
| 3.2.1. Tanko crijevo | 9 |
| 3.2.2. Debelo crijevo..... | 10 |
| 4. DIJAGNOZA DIJABETIČKE GASTROENTEROPATIJE | 14 |
| 4.1. DIJAGNOSTIČKI TESTOVI | 14 |
| 5. TERAPIJSKI PRISTUP DIJABETIČKOJ GASTROENTEROPATIJI | 21 |
| 5.1. NEFARMAKOLOŠKE MJERE..... | 21 |
| 5.2. FARMAKOLOŠKE MJERE..... | 23 |
| 5.3. ELEKTRIČNA STIMULACIJA ŽELUDCA | 24 |
| 6. KOMPLIKACIJE DIJABETIČKE GASTROENTEROPATIJE | 28 |
| 7. ZAKLJUČAK..... | 29 |
| 8. ZAHVALE..... | 30 |
| 9. LITERATURA..... | 31 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 39 |

SAŽETAK:

Dijabetička gastroenteropatija

Zvonimir Marko Škugor

Dijabetička gastroenteropatija predstavlja kroničnu komplikaciju šećerne bolesti koja nastaje kao posljedica autonomne neuropatije, najčešće kod dugogodišnjih bolesnika oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 i tipa 2. Ona se može javiti zajedno s drugim kroničnim komplikacijama istovremeno, a češća je kod bolesnika s lošom kontrolom glikemije tijekom liječenja. Patofiziologija ove komplikacije iznimno je složena te je još uvijek velikim dijelom nerazjašnjena, a uključuje interakciju brojnih endogenih i egzogenih čimbenika. Dijabetička gastroenteropatija može zahvatiti čitavu dužinu gastrointestinalnog trakta, a simptomi najčešće uključuju disfagiju, dispepsiju, abdominalnu bol, nadutost, dijareju, konstipaciju i fekalnu inkontinenciju. Važno je naglasiti da su funkcionalni poremećaji gastrointestinalnog sustava česti u općoj populaciji, ali i populaciji dijabetičara (oko četvrtina svih oboljelih), te se stoga oni često ne mogu jednostavno razabrati od dijabetičke gastroenteropatije samo na temelju simptomatologije ili pozitivne osobne anamneze za šećernu bolest. S obzirom na rastuću prevalenciju šećerne bolesti, ova komplikacija će poprimati sve veći značaj zbog iznimnog utjecaja na kvalitetu života bolesnika s razvijenom komplikacijom. Iako je ona prvi puta opisana u literaturi prije gotovo pola stoljeća, dijagnoza i liječenje ovog patološkog stanja i dalje predstavljaju veliki izazov za modernu medicinu. U skladu s time, dijabetička gastroenteropatija je predmet velikog broja znanstvenih istraživanja s konačnim ciljem unaprjeđenja kvalitete života svih bolesnika koji su razvili ovu kroničnu komplikaciju. Kako bi se postigao standard u liječenju, važno je kvalitetno educirati liječnike s ciljem što ranijeg prepoznavanja, uz naglasak na multidisciplinarni pristup u pružanju zdravstvene skrbi ovih bolesnika.

Ključne riječi: Dijabetička gastroenteropatija, šećerna bolest, komplikacija, multidisciplinarni pristup

SUMMARY:

Diabetic gastroenteropathy

Zvonimir Marko Škugor

Diabetic gastroenteropathy is a chronic complication of diabetes mellitus resulting from autonomic neuropathy, most commonly seen in long-term patients with type 1 and type 2 diabetes. It can occur concurrently with other chronic complications and is more frequent in patients with poor glycemic control. The pathophysiology of this complication is extremely complex and remains largely unclear, involving the interaction of numerous endogenous and exogenous factors. Diabetic gastroenteropathy can affect the entire length of the gastrointestinal tract, with symptoms often including dysphagia, dyspepsia, abdominal pain, bloating, diarrhea, constipation, and fecal incontinence. It is important to note that functional gastrointestinal disorders are common in both the general population and among diabetics (affecting about one-quarter of all patients), making it difficult to distinguish diabetic gastroenteropathy based solely on symptoms or a positive medical history of diabetes. Given the increasing prevalence of diabetes, this complication is expected to become more significant due to its substantial impact on the quality of life of affected patients. Although firstly described in the literature nearly half a century ago, the diagnosis and treatment of this pathological condition remain major challenges for modern medicine. Consequently, diabetic gastroenteropathy is the subject of extensive scientific research aimed at improving the quality of life for all patients who develop this chronic complication. To achieve a standard in treatment, it is crucial to adequately educate physicians to ensure early recognition, emphasizing a multidisciplinary approach in providing healthcare for these patients.

Ključne riječi: Diabetic gastroenteropathy, diabetes mellitus, complication, multidisciplinary approach

1. UVOD

Šećerna bolest ili dijabetes mellitus označava klinički sindrom koji je obilježen hiperglikemijom te predstavlja složeni poremećaj metabolizma ugljikohidrata, lipida te proteina. Na temelju osnovne etiologije bolesti, razlikujemo tip 1 i tip 2 šećerne bolesti. Tip 1 šećerne bolesti je karakteriziran autoimunom destrukcijom stanica zaduženih za proizvodnju inzulina (beta-stanice Langerhansovih otočića), dok je tip 2 šećerne bolesti karakteriziran smanjenom osjetljivošću perifernih tkiva na djelovanje inzulina te nedostatnom sposobnosti kompenzacije od strane gušterače da povećanom proizvodnjom inzulina prevlada postojeću inzulinsku rezistenciju. (1)

Šećerna bolest predstavlja svojevrsni globalni javnozdravstveni problem koji poprima razmjere globalne epidemije suvremenog društva kao rezultat smanjene fizičke aktivnosti te visokokalorične prehrane. U svijetu trenutno boluje 415 milijuna ljudi, dok je u Hrvatskoj ta vrijednost prema Crodiab registru iznosila 388.213 oboljelih. (2)

U klasifikaciji same bolesti važno je naglasiti da prema Američkom udruženju za šećernu bolest, uz tip 1 i tip 2 postoje oblici bolesti čija je etiologija drugačija od uobičajene te ih svrstavamo u specifične tipove dijabetesa (monogeniski dijabetesi poput neonatalnog dijabetesa te tzv. „maturity-onset“ dijabetesa mladih, dijabetes povezan s egzokrinom bolesti gušterače, dijabetes povezan s upotrebom lijekova ili kemikalija), dok je gestacijski dijabetes koji se javlja kod trudnica u drugom i trećem desetljeću definiran kao samostalan entitet. Tip 1 i tip 2 šećerne bolesti su heterogene bolesti čija se klinička prezentacija i progresija može znatno razlikovati. Tradicionalni koncept da se dijabetes tipa 1 javlja isključivo u djece, a tip 2 isključivo u starijih je odbačen što je važno za ispravnu klasifikaciju bolesti budući da su obje dobne skupine potencijalno sklone razvoju oba tipa bolesti.

Djeca sa šećernom bolesti tipa 1 najčešće se klinički manifestiraju trijadom polidipsije, poliurije to polifagije, a otprilike polovica od navedenih pokazuje sklonost razvoju dijabetičke ketoacidoze. Kod odraslih, klinička prezentacija šećerne bolesti tip 1 je varijabilnija te je podložna remisiji o inzulinskoj ovisnosti. Zaključno, određene karakteristike koje govore u prilog razvoju šećerne bolesti tip 2 su: razvoj kliničke ketoacidoze, nenamjerni gubitak težine, razina GUK-a pri inicijalnoj obradi iznad 20mmol/L te ITM ispod 25 kg/m². Iako se etiopatološki mehanizmi navedenih tipova

bolesti razlikuju, dugoročni poremećaj regulacije glukoze kod oba tipa bolesti može dovesti do razvoja komplikacija ove bolesti opisanih u nastavku ovog uvoda.

Postoji nekoliko dijagnostičkih metoda koje služe u svrhu dijagnosticiranja šećerne bolesti, a bazirane su na mjerenju koncentracije glukoze iz plazme. Tako razlikujemo mjerenje razine glukoze u plazmi natašte, mjerenje vrijednosti glukoze u plazmi 2 sata nakon unosa 75 grama glukoze u sklopu OGTT testa, dok se zadnja metoda bazira na mjerenju vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c). Kriteriji za dijagnozu šećerne bolesti:

- vrijednost glukoze u plazmi iznad 7 mmol/L natašte (neuzimanje hrane više od 8 sati),
- vrijednost glukoze u plazmi 2 sata nakon početka OGTT testa iznad 11 mmol/L,
- vrijednost HbA1c iznad 6.5%,
- bolesnik s razvijenim simptomima hiperglikemije ili hiperglikemične krize uz nasumično izmjerenu vrijednost glukoze u plazmi iznad 11.1 mmol/L.

Ukoliko osoba nije razvila simptome bolesti ili joj nije u plazmi dokazana nasumična vrijednost glukoze u krvi iznad 11.1 mmol/L, za dijagnozu je potrebno izmjeriti dvije abnormalne vrijednosti glukoze u plazmi iz istog uzorka ili iz dva različita uzorka. S druge strane, ukoliko su vrijednosti prethodno navedenih testova granične (vrijednost glukoze u plazmi natašte između 5.6 mmol/L te 6.9 mmol/L, vrijednosti glukoze u plazmi nakon 2 sata u sklopu OGTT testa između 7.8 mmol/L i 11.0 mmol/L ili vrijednost HbA1c između 5.7% i 6.4%), takvo stanje naziva se predijabetes te bez obzira što ne ispunjava kriterije za dijabetes, označava poremećaj metabolizma ugljikohidrata i predstavlja rizični faktor za nastanak dijabetesa. (3)

Komplikacije šećerne bolesti najčešće se dijele na akutne i kronične. Akutne komplikacije obuhvaćaju dijabetičku ketoacidozu i hiperosmolarni sindrom koji predstavljaju hitna medicinska stanja te iziskuju brzu i adekvatnu terapijsku intervenciju. Kronične komplikacije mogu zahvatiti brojne organske sustave te između ostalih uključuju dijabetičku retinopatiju, polineuropatiju, nefropatiju, gastroenteropatiju, mikrovaskularne te makrovaskularne komplikacije. (1,4) Etiopatogeneza kroničnih komplikacija vrlo je često složena te joj uz utjecaj glikemije u krvi doprinosi varijabilna skupina rizičnih čimbenika uključujući arterijski krvni tlak,

koncentraciju lipida u krvi, tjelesnu masu, koncentraciju urične kiseline te brojnih drugih faktora. (5)

Cilj ovog diplomskog rada je sustavno prikazati dijabetičku gastroenteropatiju kao kroničnu komplikaciju šećerne bolesti uz osvrt na dijagnostičke metode u procjeni iste te terapijske mogućnosti u liječenju ovog patološkog stanja.

2. DEFINICIJA DIJABETIČKE GASTROENTEROPATIJE

2.1. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA DIJABETIČKE GASTROENTEROPATIJE

Etiologija dijabetičke gastroenteropatije je multifaktorijalna i još uvijek dobrim dijelom neistražena. Dosadašnja istraživanja na animalnim i ljudskim modelima kao glavne etiološke čimbenike ističu: dugotrajnu hiperglikemiju, oksidativni stres, upalno stanje u mikrookolini, poremećaj lučenja lokalnih hormona i čimbenika rasta, smanjene razine neurotransmitera, povećana koncentracija masnih kiselina u mikrokolini te ishemijske promjene kao rezultat mikrovaskularnih komplikacija. (6,7) Utjecaj navedenih čimbenika najviše se odražava na autonomni živčani sustav gastrointestinalnog sustava. On se sastoji od simpatičkog živčanog sustava, parasimpatičkog živčanog sustava te enteralnog živčanog sustava. Poremećaj u bilo kojoj od ove tri sastavnice te poremećaj na razini interakcije između njih može dovesti do razvoja ove komplikacije. Glavni patogenetski mehanizam se odnosi na utjecaj različitih čimbenika na mikrookolinu živčanih stanica unutar živčanih pleksusa stijenke gastrointestinalnog trakta. Patofiziološki, utjecaj djelovanja određenih čimbenika može se opisati na mikro i makro razini. Utjecaj stalne hiperglikemije te naglih hiperglikemija doprinosi smanjenju broja enteralnih neurona te Cajalovih intersticijskih stanica. Takva pojava se tumači doprinosom navedenih stanja na promjene u intracelularnom metabolizmu glukoze. Time nastaju završni glikacijski produkti, a istovremeno nastaje i poremećaj osmolarnosti stanice te oksidativni stres unutar stanice koji skupno rezultiraju smrću stanice. Ovakav patogenetski slijed se u literaturi naziva glukozna neurotoksičnost. (8) Hiperglikemija također može uzrokovati usporeno pražnjenje želučanog sadržaja. (9) Takve promjene u brzini želučanog pražnjenja u dijabetičkoj gastroenteropatiji mogu doprinijeti fluktuacijama u razini GUK-a što dodatno doprinosi poremećaju brzine želučanog pražnjenja čime se stvara pozitivna povratna sprega. S druge strane, hipoglikemija potiče ubrzano pražnjenje želuca stimulacijom parasimpatikusa preko nervusa vagusa kao fiziološki mehanizam postizanja euglikemije. (10) U dijabetičkoj gastroenteropatiji dolazi do vagalne disfunkcije koja doprinosi smanjenoj kontraktilnosti antruma želuca te smanjenoj relaksaciji piloričnog mišića čime dolazi do simptoma ranog osjećaja sitosti i nelagode. (8,11) Crijevni mikrobiom također može igrati ulogu budući da je u dijabetičkoj gastroenteropatiji opisana smanjena količina određenih crijevnih bakterija. Njihov manjak uzrokuje

smanjenu količinu kratkolančanih masnih kiselina za koje je opisan protuupalni učinak te smanjenu sekreciju inkretina GLP-1 koji je neophodan za normalnu toleranciju glukoze. (8,12)

Razni patogenetski mehanizmi u ovome stanju skupno doprinose gubitku osjetnih vlakana čija su tijela neurona smještena u dorzalnog gangliju te gubitku inhibitornih motoričkih neurona u stijenci crijeva što rezultira gubitkom enzima neuronalne sintaze dušikovog oksida (nNOS) i neuropeptida Y (NPY) u mijenteričkom pleksusu kolona. (13,14)

Osim utjecaja na periferni živčani sustav, dokazano je da hiperglikemija, bez obzira na očuvanu krvno-moždanu barijeru, može utjecati i na promjene u mikrostrukturi određenih dijelova moždanog parenhima uključenih u obradu visceralnih osjetnih podražaja (dijabetička encefalopatija). (15) Iako postoje autori koji tvrde da etiologija navedenih promjena na centralnom živčanom sustavu nije primarna već sekundarna kao rezultat prilagodbe centralnih dijelova živčanog sustava na autonomnu enteropatiju, zasigurno je da kombinacija obaju sustava u određenoj mjeri doprinosi razvoju ove komplikacije. (16)

Zaključno, dugoročni dijabetes mellitus putem višestrukog i složenog patogenetskog slijeda može doprinijeti strukturalnim i funkcionalnim poremećajima čitavom dužinom gastrointestinalnog trakta što pridonosi zahtjevnosti liječenja ove komplikacije u cjelini, kao i njezinih sekundarnih komplikacija.

2.2. PREVALENCIJA DIJABETIČKE GASTROENTEROPATIJE

Prevalencija ovog stanja nije jasno utvrđena. (17) Prema izvoru rađenom na nasumičnim pacijentima oboljelih od oba tipa bolesti, prevalencija u dijabetičara tipa 1 iznosi 5.2% te prevalencija u dijabetičara tipa 2 iznosi 1%. (18,19) Zbog rastuće prevalencije dijabetesa tipa 2 u svijetu, za očekivati je da će oni predstavljati veću grupu bolesnika s razvijenom komplikacijom. Među bolesnicima s dijagnosticiranom komplikacijom, poremećaj motiliteta jednjaka zabilježen je u 63% bolesnika, dok je refluks zabilježen u 41% bolesnika. Što se tiče intestinalnih simptoma, 60% njih se žalilo na konstipaciju, dok je 20% bolesnika prijavilo proljev. Razlike u prevalenciji navedenih stanja i simptoma ne moraju nužno biti odraz stvarnog stanja omjera zahvaćanja pojedinih dijelova gastrointestinalnog sustava, već mogu biti rezultat

manjka obraćanja pažnje prilikom liječničke obrade u sklopu potencijalne dijagnoze dijabetičke gastroenteropatije. (20)

2.3. POSLJEDICE DIJABETIČKE GASTROENTEROPATIJE

Dijabetička gastroenteropatija javlja se kao posljedica autonomne neuropatije koja također može paralelno zahvatiti i druge organske sustave poput kardiovaskularnog, urogenitalnog i vazomotornog sustava. Simptomi dijabetičke gastroenteropatije obuhvaćaju širok spektar kliničkih manifestacija te imaju značajan utjecaj na kvalitetu života u oboljelih čime predstavljaju značajno socioekonomsko opterećenje. Posljedice dijabetičke gastroenteropatije često mogu diferencijalno dijagnostički nalikovati na brojna klinička stanja i bolesti koje moraju biti isključene prije postavljanja ove dijagnoze. Na primjer, dijareja može, osim posljedice ove komplikacije, biti i posljedica infektivne upale, celijakije, ali i uporabe metformina, GLP-1 agonista, DPP-4 inhibitora, inhibitora protonske pumpe te statina. (21) U skladu s time, upotreba dovoljno osjetljivih i specifičnih dijagnostičkih metoda opisanih u nastavku ovog diplomskog rada je ključna za što ranije postavljanje dijagnoze i započinjanje adekvatne terapije.

3. UZROCI I SIMPTOMI DIJABETIČKE GASTROENTEROPATIJE

3.1 GORNJI DIO GASTROINTESTINALNOG SUSTAVA

3.1.1. Jednjak

Dugotrajni učinak hiperglikemije preko brojnih navedenih patogenetskih mehanizama koji djeluju na središnji i periferni živčani sustav uzrokuje strukturalne i funkcionalne promjene stijenke gastrointestinalnog sustava. U funkcionalnom smislu, dolazi do biomehaničkih promjena koje uzrokuju poremećaj motiliteta gastrointestinalnog sustava. (8) One se mogu javiti duž čitavog dijela navedenog sustava, od jednjaka do anusa.

Poremećaji jednjaka su vrlo učestali u populaciji oboljelih od šećerne bolesti, zahvaćajući preko tri četvrtine odabrane populacije. (22) Najčešći simptomi obuhvaćaju disfagiju i osjećaj retrosternalne žareće boli (žgaravica) koji se pripisuje gastroezofagealnoj refluksnoj bolesti (GERB). Osjećaj žgaravice javlja se u 41% bolesnika oboljelih od šećerne bolesti, a tako visokoj prevalenciji doprinosi smanjen tonus donjeg ezofagealnog sfinktera i odgođeno želučano pražnjenje, dok je u šećernoj bolesti tipa 2 dodatni rizični čimbenik pretilost. (23,24) Važno je naglasiti da klinička slika GERB-a može često biti asimptomatska zbog autonomne neuropatije, a simptomi su češći kod žena i u bjelačkoj populaciji. Kašalj i pogoršanje respiratorne funkcije mogu uputiti na dijagnozu ovog patološkog stanja. GERB je učestaliji kod onih pacijenata sa šećernom bolesti koji imaju veći BMI te kod aktivnih pušača. Odinofagija je rjeđi simptom, no može se javiti u bolesnika sa šećernom bolesti koji imaju ezofagealnu kandidijazu. Postoje i brojni znanstveni radovi koji opisuju vezu između nastanka Barretovog jednjaka i šećerne bolesti. (25-27), a u većini je dokazana pozitivna korelacija. Postojanje autonomne i periferne neuropatije te retinopatije također je povezano s povećanom učestalošću erozivnog ezofagitisa. (28)

3.1.2. Želudac

Poremećaji na razini funkcije želuca zbog djelovanja više složenih patogenetskih mehanizama u šećernoj bolesti obuhvaćeni su pojmom dijabetička gastropareza. Simptomi dijabetičke gastropareze mogu biti blagi, umjereni te onesposobljujući, a važno je naglasiti da ne postoji jasno dokazana povezanost s rezultatima funkcionalnih testova želučane funkcije pražnjenja. Klinička slika je široko varijabilna,

a može uključivati simptome mučnine, povraćanja, osjećaja rane sitosti, abdominalnih bolova, nadutosti te gubitka težine.

U inicijalnoj fazi, ova komplikacija je često asimptomatska te ne postoje jasni znakovi koji bi mogli upućivati na odgođeno želučano pražnjenje. Kod određene skupine bolesnika, prve naznake dijabetičke gastropareze mogu se prikazati kroz poremećaj postprandijalne regulacije glukoze u krvi. Ovakav fenomen najčešće rezultira postprandijalnim hipoglikemijama kao rezultat nesrazmjera između usporene brzine apsorpcije hrane te očuvane brzine apsorpcije inzulina. (29) Kod druge skupine bolesnika, prve naznake latentne dijabetičke gastropareze mogu se manifestirati prilikom započinjanja uporabe GLP-1 agonista. Ova skupina lijekova djeluje oponašajući učinak humanog inkretina hormona GLP-1 koji usporava pražnjenje želuca te posredno potiče sekreciju inzulina, čime oni nepovoljno djeluju i nisu preporučljivi kod bolesnika s dijabetičkom gastroparezom. (30)

Mučnina se javlja u preko 95% bolesnika s dijabetičkom gastroparezom, dok se povraćanje javlja u približno 80% bolesnika. Povraćanje se češće javlja po noći i ujutro prije obroka te u periodima između obroka, a češće je u bolesnika s dijabetičkom gastroparezom u odnosu na idiopatsku gastroparezu. (31)

Osjećaj rane sitosti i postprandijalne punoće često su prisutni u svakom obliku gastropareze, bez razlike u pojavnosti između pojedinih etioloških tipova. (32) Incidencija ovih simptoma varira između 54% i 60%. (33,34) Intenzitet uznapredovalog osjećaja rane sitosti te postprandijalne punoće mogu potencijalno pozitivno korelirati s ostalim prethodno navedenim simptomima, kao i stupnjem poremećaja želučanog pražnjenja. (32)

Abdominalna bol često u ovome stanju ostaje neprepoznata zbog nedovoljnog prijavljivanja od strane bolesnika, a javlja se u preko 90% pacijenata u određenom obliku tijekom razvoja ove komplikacije. Bol je najčešće locirana u epigastričnoj regiji, a po karakteru je najčešće opisana kao grčevita. Jačina boli uglavnom korelira s pojavnošću ostalih prethodno navedenih gastrointestinalnih simptoma, a dokazana je i pozitivna povezanost jačine boli s razinom psihičkih morbiditeta (anksioznost, depresija), kao i uporabe opioidnih analgetika. (35)

Zaključno, važno je naglasiti da u pretraživanoj literaturi ne postoji jasno dokazana povezanost između jačine kliničke manifestacije komplikacije te funkcije želučanog

pražnjenja. (36) Ipak, pronađena je povezanost između jačine simptoma te povećanog otpora pilorusa. (37) Kod bolesnika s jasnim simptomima dijabetičke gastropareze, dokazana je i povećana učestalost ostalih komorbiditeta poput kardiovaskularnih poremećaja te retinopatije. (29)

3.2. DONJI DIO GASTROINTESTINALNOG SUSTAVA

3.2.1. Tanko crijevo

Abdominalna bol te osjećaj nadimanja mogu nastati u sklopu dijabetičke gastropareze što je opisano u prehodnom poglavlju, no isto tako mogu nastati i kao rezultat patoloških procesa na razini tankog crijeva, ponajviše u sklopu sindroma bakterijskog prerastanja tankog crijeva. Ovakav poremećaj javlja se kao rezultat izrazite proliferacije bakterija debelog crijeva koje se naseljavaju na sluznicu tankog crijeva koje je fiziološki relativno sterilno. Razlozi fiziološke relativne sterilnosti tankog crijeva obuhvaćaju: baktericidno djelovanje želučanog i gušteračnog soka, lokalnu prisutnost imunoglobulina A, očuvanje peristaltike tankog crijeva s propulzijom sadržaja prema debelom crijevu te prisutnost ileocekalne valvule. Smatra se da se ovaj sindrom može javiti u određenom periodu čak u polovice oboljelih od šećerne bolesti. (24) Etiopatogenetski se smatra da kod ovakvih bolesnika ovaj sindrom nastaje ponajprije kao poremećaj peristaltike tankog crijeva. (38) Uz već opisane simptome nastale kao rezultat vilozne atrofije, mogu se javiti i simptomi anemije zbog manjka vitamina B12, kao i simptomi zbog maldigestije masti te malapsorpcije liposolubilnih vitamina. (24) Uz navedene tipične gastrointestinalne simptome, u literaturi se još opisuje i postprandijalna ortostatska hipotenzija kao rezultat autonomne neuropatije gastrointestinalnog sustava. U takvih bolesnika, klinička slika hipotenzije najčešće se razvija nakon obilnog jela kao posljedica izrazite redistribucije krvotoka u portalnu cirkulaciju zbog neadekvatnog funkcioniranja baroreceptorskog sustava te zbog nemogućnosti adekvatne konstrikcije portalnih vena kao značajnog rezervoara cirkulirajuće krvi. Bolesnici se najčešće žale na osjećaj vrtoglavice, prisutnost skotoma, a u najtežim slučajevima i mogućnost gubitka svijesti. (24)

3.2.2. Debelo crijevo

Najčešći simptomi koji obuhvaćaju debelo crijevo uključuju konstipaciju, proljev i fekalnu inkontinenciju. (13,39)

Prema američkoj studiji, četvrtina pacijenata se žalila na gastrointestinalne simptome, a u njoj je pokazano da je proljevasta stolica jedini gastrointestinalni simptom koji je značajno češći u odnosu na kontrolnu skupinu. Važno je naglasiti da je u skupini bolesnika sa šećernom bolesti te proljevastim stolicama isto tako pokazana češća uporaba hipoglikemičnih lijekova, najviše metformina, dok je kod bolesnika sa šećernom bolesti te kroničnom konstipacijom češće zabilježena bubrežna insuficijencija. U toj studiji, također, nije pokazana nikakva pozitivna poveznica između intenziteta gastrointestinalnih simptoma te pojavnosti drugih simptoma. (40)

U drugoj američkoj studiji, za razliku od prethodne, navedeno je kako je i konstipacija kao simptom značajno češća kod bolesnika sa šećernom bolesti u odnosu na generalnu populaciju. (41) Nadalje, dokazana je i statistički značajno češća povezanost ovog simptoma kod bolesnika s dokazanom autonomnom neuropatijom u odnosu na bolesnike bez nje. (42,43) Iako je etiopatogeneza konstipacije iznimno složena te dvojbena, važno je naglasiti da su akutna stanja u podlozi poput megakolona vrlo rijetka. (44)

Kronični proljev javlja se u više od petine bolesnika s autonomnom neuropatijom, simptomi su češće izraženi noću te mogu biti povezani s fekalnom inkontinencijom. Ovakvi simptomi se najčešće javljaju u dugogodišnjih pacijenata sa šećernom bolesti te lošom regulacijom iste. (39,41) Mehanizmi nastanka proljeva su raznoliki te većinom ne moraju biti povezani autonomnom neuropatijom, iako je kod njih učestalost veća. Kod bolesnika s autonomnom neuropatijom, poremećaj se najviše očituje zbog izmijenjenog prometa vode i elektrolita, a takve stolice su najčešće vodenastog sadržaja. Ukoliko se radi o drugim uzrocima (celijakija koja je češća kod osoba sa šećernom bolesti, diabetes mellitus tipa 3, upotreba hipoglikemičnih te hipolipemičnih lijekova), klinička slika proljeva varira zavisno o etiološkom čimbeniku. Fekalna inkontinencija označava nesvjestan gubitak kontrole stolice te predstavlja značajan opterećujući simptom ovih bolesnika s čitavim nizom biopsihosocijalnih posljedica. Prevalencija ove komplikacije varira između 7% i 15%, a pozitivno je povezana s dužinom šećerne bolesti, razvijenim mikrovaskularnim komplikacijama i

kroničnim proljevom. (13) Ostali rizični čimbenici uključuju pušenje, pretilost, višu životnu dob, sjedilački način života i ženski spol. (45) Najčešće se javlja noću kao posljedica autonomne neuropatije te disfunkcije unutrašnjeg i vanjskog analnog sfinktera. Ovakvom poremećaju, osim dugoročne loše reguliranosti šećerne bolesti, mogu pridonijeti akutna hiperglikemija te nagle fluktuacije razine GUK-a smanjujući rektalnu popustljivost. (39)

Tablica 1. Tablični prikaz kliničkih manifestacija povezanih s gornjim dijelom gastrointestinalnog sustava kod bolesnika oboljelih od šećerne bolesti. Modificirano prema literaturi. (46)

| Organ | Uzorci | Funkcionalni poremećaji | Simptomi |
|--------------|---|---|---|
| Jednjak | autonomna neuropatija, hiperglikemija, metabolički sindrom i pretilost | Smanjen mišićni tonus i kontraktilna sposobnost jednjaka, odgođeno pražnjenje, gastroezofagealni refluks zbog poremećaja motiliteta donjeg ezofagealnog sfinktera | Simptomi žgaravice, disfagija, odinofagija |
| Želudac | Autonomna neuropatija, dugo trajanje šećerne bolesti, pretilost, nedostatak apolipoproteina E | Odgođeno želučano pražnjenje, spazam pilorusa, povećana osjetljivost na želučanu distenziju | Mučnina, povraćanje, osjećaj rane sitosti, bol u epigastriju, distenzija, gubitak na težini, nadutost |

Tablica 2. Tablični prikaz kliničkih manifestacija povezanih s donjim dijelom gastrointestinalnog sustava kod bolesnika oboljelih od šećerne bolesti. Modificirano prema literaturi. (46)

| Organ | Uzroci | Funkcionalni poremećaji | Simptomi |
|----------------------------|---|---|--------------------------------------|
| Tanko crijevo | Autonomna neuropatija, hiperglikemija | Povećana sekrecija, odgođeno pražnjenje | Distenzija, bol u abdomenu, nadutost |
| Debelo crijevo i anorektum | Autonomna neuropatija, dugotrajnost šećerne bolesti, smanjenje IGF-1, poremećaj sinteze neuronalnog dušičnog oksida | Povećana sekrecija, odgođeno pražnjenje, smanjenje motiliteta, smanjenje analnog tonusa i osjetljivosti | Konstipacija, proljev, distenzija |

4. DIJAGNOZA DIJABETIČKE GASTROENTEROPATIJE

4.1. DIJAGNOSTIČKI TESTOVI

Kao što je navedeno u dosadašnjem dijelu ovog rada, dijabetička gastroenteropatija može zahvatiti čitavu dužinu gastrointestinalnog sustava što pridonosi heterogenosti kliničke slike ovog stanja. Osim toga, simptomi su nespecifični te je dijagnostički nemoguće razlikovati ovu komplikaciju u odnosu na druga organska stanja samo na temelju kliničke slike. Kod osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, postoji povećani rizik za razvoj brojnih gastroenteroloških komorbiditeta (refluksni ezofagitis, kolelitijaza, gastrointestinalni malignomi). (47) Povećani rizik za razvoj gastrointestinalnih zloćudnih tumora također je dokazan i kod bolesnika oboljelih od šećerne bolesti tipa 1. (48) Sve navedene činjenice dodatno otežavaju prepoznavanje i razlikovanje dijabetičke gastroenteropatije u odnosu na ostale bolesti gastrointestinalnog sustava.

Ispunjavanje upitnika u sklopu monitoriranja razvoja gastrointestinalnih simptoma kod bolesnika oboljelih od šećerne bolesti pokazao se kao poželjan inicijalni dijagnostički oblik. Glavni mogući nedostatak točnosti upitnika odnosi se na odstupanje zbog nemogućnosti sjećanja bolesnika (eng. recall bias). Najčešće korišteni upitnici uključuju: PGI-SYM, GCSI, GSRS, PAC-SYM i PAC-QoL. (49)

PAGI-SYM procjenjuje ozbiljnost simptoma u sklopu gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava te služi u evaluaciji gastroezofagelanog refluksa, dispepsije i gastropareze. (49,50) GCSI može poslužiti u procjeni ozbiljnosti gastropareze, dok GSRS donosi široku procjenu funkcije gornjeg i donjeg dijela gastrointestinalnog sustava. Ipak, dokazano je da GSRS bez obzira na svoju širinu ima značajno nižu osjetljivost u procjeni patoloških stanja poput gastroezofagelanog refluksa. (25) PAC-SYM i PAC-QoL mogu poslužiti u procjeni simptoma te kvalitete života kod bolesnika s konstipacijom. (13,51)

Nakon evaluacije gastrointestinalnih simptoma, važno je isključiti sve organske patološke entitete koristeći laboratorijske, radiološke i endoskopske pretrage. Ukoliko navedeni testovi ne budu dovoljni, postoje i brojni funkcionalni testovi kojima se može potvrditi dijagnoza. Ipak, često uopće nije moguće na temelju navedenih dijagnostičkih procedura procijeniti koliko je uzročno samome patološkom entitetu doprinijela dijabetička gastroenteropatija. Na primjer, manometrijska obrada neopstruktivne disfagije može prikazati ezofagealni hipomotilitet, no bez stvarne mogućnosti za

interpretacijom etiologije navedenog stanja. (8) U takvim slučajevima, važno je promišljati o postojanosti znakova autonomne neuropatije na drugim organskim sustavima (tahikardija, ortostatska hipotenzija, intolerancija fizičkog napora, asimptomatski akutni koronarni sindrom, erektilna disfunkcija, poremećaj znojenja, paraliza mokraćnog mjehura te ostali). Važno je naglasiti da trenutno postoje određene specifičnije pretrage koje visoko koreliraju s autonomnom neuropatijom, poput testiranja otpuštanja pankreatičnog polipeptida te interpretacije antroduodenojejunalne manometrije, no ovi testovi su još uvijek dostupni samo u najsuvremenijim svjetskim dijagnostičkim centrima. (52,53)

Dijagnoza GERB-a postavlja se, kao i kod ostalih pacijenata, na temelju tipičnih simptoma bolesti, dok se endoskopija preporuča samo kod rezistentnosti na terapiju te pojave ekstraefagealnih simptoma. (13,24) Ipak, dokazano je da endoskopija u osoba oboljelih od šećerne bolesti može biti korisna u isključivanju gljivičnog ezofagitisa. (25) Ezofagealni motilitet procjenjuje se uz pomoć manometrije te videofluoroskopskog testa gutanja. 24-satna pH-metrija jednaka može biti korisna u procjeni GERB-a, a uz manometriju može poslužiti za bolju funkcionalnu procjenu ezofagealnog motiliteta. (25,54)

Kod bolesnika sa simptomima gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava i dijagnosticiranom šećernom bolesti, dijagnoza gastropareze postavlja se funkcionalnom procjenom želučanog pražnjenja te isključivanjem organske opstrukcije distalnog dijela želuca endoskopijom. (55) Procjena želučanog pražnjenja je neophodna iz razloga jer je nije moguće predvidjeti samo na temelju simptoma. (56) Lijekovi koji utječu na usporeno pražnjenje (opioidni analgetici, antikolinergici, GLP-1 agonisti, pramlintid) i ubrzano pražnjenje (metoklopramid, domperidon, eritromicin) moraju biti isključeni 48-72 sata prije dijagnostičkog postupka kako bi se postigao što vjerodostojniji rezultat. Što se tiče utjecaja razine koncentracije GUK-a, znanstveni radovi pokazuju kako mjerenje natašte nema utjecaja na odgođeno želučano pražnjenje. (55,56) Štoviše, kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 pokazano je ubrzano želučano pražnjenje nakon mjerenja natašte. (58) Želučano pražnjenje može se evaluirati scintigrafijom koja se smatra dijagnostičkim testom izbora. (55) Alternativne metode uključuju izdisajni test stabilnim izotopima i test pokretljivosti bežične kapsule. (59)

Tablica 3. Prikaz dijagnostičkih opcija u evaluaciji želučanog pražnjenja, modificirano prema literaturi. (55)

| | Scintigrafija | Izdisajni test stabilnim izotopima | Test pokretljivosti bežične kapsule uz mjerenje pH-vrijednosti |
|-----------------|---|--|---|
| Pretraga | Želučano pražnjenje | Želučano pražnjenje | Želučano pražnjenje i mjerenje tlaka unutar lumena |
| Potrebna oprema | Vanjska gamma kamera i obrok označen izotopom | Bočice za sakupljanje zraka i obrok označen izotopom | Intraluminalna kapsula s minijaturnim mjeračem naprezanja i mjerač pH-vrijednosti |
| Trajanje | Oko 4 sata, ovisno o dodatnim mjerenjima | 3-4 sata | Oko 6 sati, ovisno o dodatnim mjerenjima |

Za sve navedene metode važno je da ingestija obroka i obrada podataka bude standardizirana. Kod scintigrafije, nakon ingestije standardiziranog obroka, koji može biti normalno masni i reducirano masni, postprandijalno očitavanje doze zračenja se bilježi nakon prvog, drugog i četvrtog sata od doze zračenja. Prvo i drugo mjerenje mogu uputiti na ubrzano želučano pražnjenje, dok treće mjerenje može uputiti na usporeno želučano pražnjenje. (60)

Dijagnostički kriteriji uporabom scintigrafije za odgođeno želučano pražnjenje su (55,61):

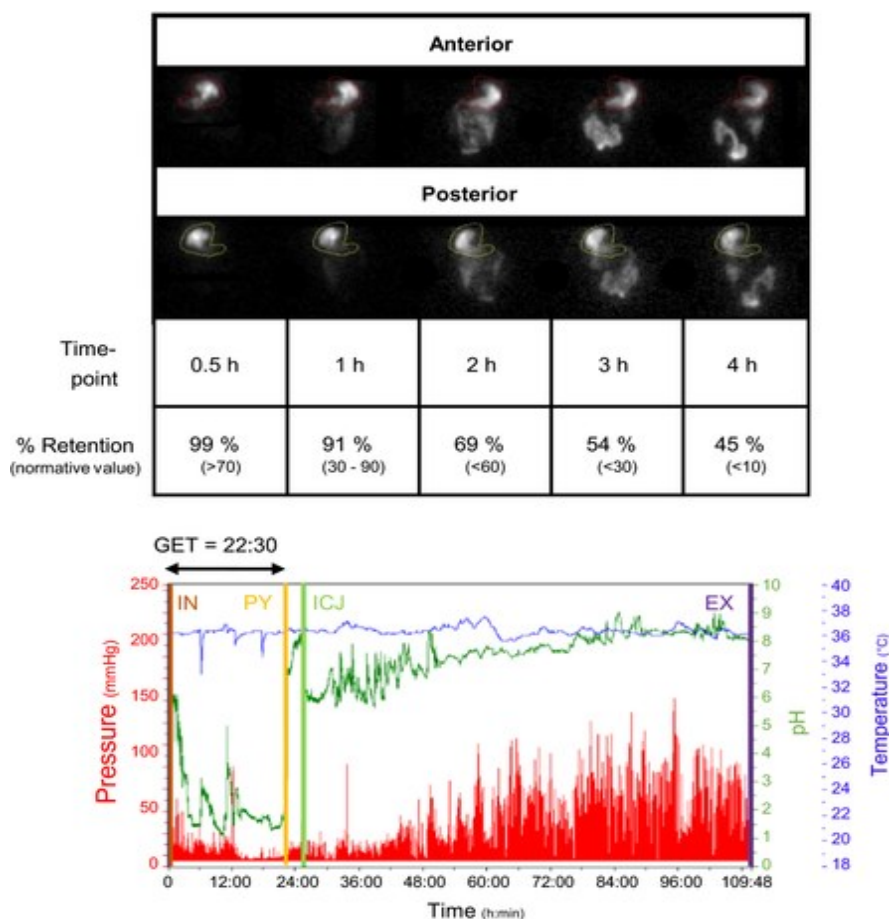
- nakon drugog mjerenja (2 sata postprandijalno), više od 60% retencije (<39% pražnjenja) kod oba spola nakon reducirano masnog obroka,
- nakon trećeg mjerenja (4 sata postprandijalno), više od 10% retencije (<89% pražnjenja) kod oba spola nakon reducirano masnog obroka,

- nakon trećeg mjerenja (4 sata postprandijalno), >23% retencije (<76% pražnjenja) kod muškaraca nakon normalno masnog obroka,
- nakon trećeg mjerenja (4 sata postprandijalno), >24% retencije (<75% pražnjenja) kod žena nakon normalno masnog obroka.

Kod izdisajnog testa stabilnim izotopima, koristi se ^{13}C izotop koji se apsorbira u tankom crijevu te katalizira u jetri, a izdiše se u obliku $^{13}\text{CO}_2$ koji se detektira masenom spektrometrijom. Osjetljivost ovog testa u dijagnosticiranju odgođenog želučanog pražnjenja iznosi 89%, dok specifičnost iznosi 80%. (55)

Test pokretljivosti bežičnom kapsulom ima mogućnost mjerenja temperature, tlaka i pH-vrijednosti medija koji se očitavaju na softverskom dijelu sustava. Uočavanje promjene pH-vrijednosti iz kiselog medija u alkalni medij uz bilježenje fazičnih kontrakcija označava prijelaz iz antruma u duodenum. Dijagnostički kriterij za odgođeno želučano pražnjenje predstavlja svako pražnjenje dulje od pet sati. (62) Prilikom usporedbe u odnosu na scintigrafiju, u određenim znanstvenim studijama je dokazano kako ovaj test ima usporedivu dijagnostičku vrijednost, uz napomenu da se radi o neradioaktivnoj metodi. (62-64) Štoviše, uporaba bežične kapsule ima sposobnost, uz gastrični motilitet, procijeniti i motilitet na razini tankog i debelog crijeva što pridonosi lakšem dijagnosticiranju generalizirane disfunkcije motiliteta u bolesnika kod kojih je pretpostavljena sumnja na regionalnu disfunkciju motiliteta. (62)

Elektrogastrografija predstavlja dijagnostički modalitet koji se može izvoditi u transabdominalnom i invazivnom obliku. Glavni nedostatak konvencionalnog, transabdominalnog oblika predstavlja interferencija prilikom bilježenja električne aktivnosti želuca s električnom aktivnosti miokarda te ostalih dijelova gastrointestinalnog sustava, a to predstavlja glavno ograničenje ove metode. Invazivni oblik ove metode se izvodi postavljanjem brojnih gusto raspoređenih elektroda na površinu želuca. Ova metoda se provodi laparotomijskim pristupom kod bolesnika koji uglavnom imaju određenu drugu indikaciju za kirurški pristup, a sam postupak zasad ima isključivo znanstveni značaj. (55,65,66)



Slika 1. Prikaz usporedbe rezultata procjene želučanog pražnjenja scintigrafijom (gornji prikaz) te testa pokretljivosti bežičnom kapsulom (donji prikaz). Oba testa prikazuju odgođeno želučano pražnjenje (scintigrafski: 45% retencija zabilježena 4 sata postprandijalno, testiranje pokretljivosti bežičnom kapsulom: 22h30min vrijeme potrebno za želučano pražnjenje).

(Preuzeto iz Sangnes DA, Søfteland E, Bekkelund M, Frey J, Biermann M, Gilja OH, Dimcevski G. Wireless motility capsule compared with scintigraphy in the assessment of diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2020 Apr;32(4):e13771.)

Dijagnostika crijevnih poremećaja ove komplikacije je raznolika, ovisno o samoj kliničkoj manifestaciji.

Postprandijalna hipotenzija dijagnosticira se mjerenjem promjena vrijednosti arterijskog krvnog tlaka u bolničkim uvjetima nakon ingestije jela. (67) Naime, bolesnika se postavi u ležeći položaj te se nakon 5 minuta mirovanja izmjeri preprandijalna vrijednost arterijskog krvnog tlaka te vrijednost frekvencije pulsa. Nakon

što dođe do primjene tekućeg jela, mjerenje vrijednosti arterijskog krvnog tlaka i frekvencije pulsa obavlja se svakih 10 minuta unutar 2 sata, a nakon toga svakih 15 minuta tijekom dana te svakih 50 minuta tijekom noći. Dijagnostički kriterij za postprandijalnu hipotenziju označava pad vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka za više ili jednako od 20 mmHg. Kod većine dijagnosticiranih bolesnika pad vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka zabilježi se unutar prvog sata, dok se u tek nekolicine ispitanika dijagnostički pad javlja u drugom satu. (68)

Sindrom bakterijskog prerastanja tankog crijeva dijagnosticira se aspiracijom i kulturom jejunalne tekućine prilikom endoskopije. (13) Zbog visokog rizika od vanjske kontaminacije te lažno pozitivnih rezultata testa, razmatrani su izdisajni testovi kao alternativa ovoj metodi, no zbog niske osjetljivosti i dalje nisu u redovitoj uporabi. (25,49)

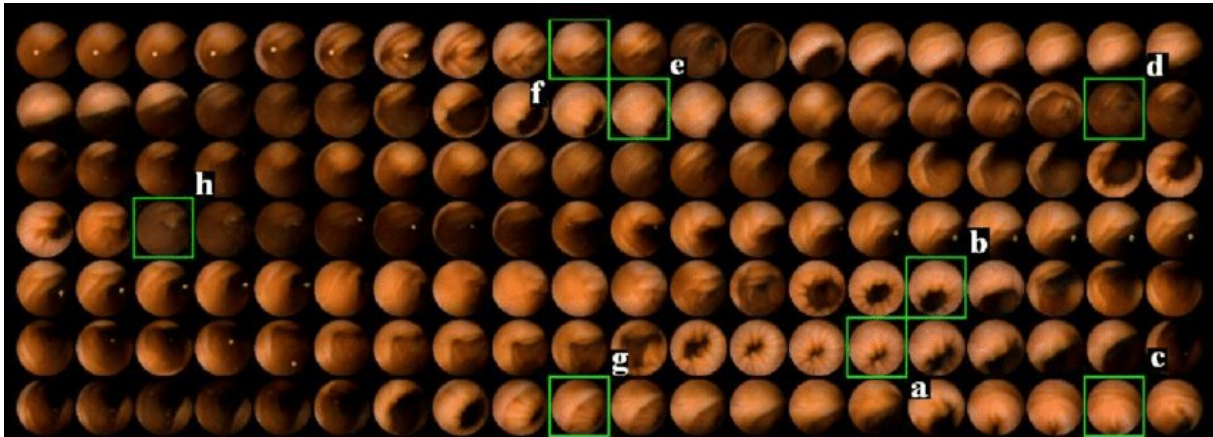
U evaluaciji proljeva, važno je isključiti sve sekundarne potencijalne uzročnike ovoga stanja (sindrom bakterijskog prerastanja tankog crijeva, hipertireoidizam, celijakija, mikroskopski kolitis, malapsorpcija žučnih kiselina, insuficijencija gušterače, infektivni uzročnici, lijekovi), a tek potom se pristupa procjeni poremećaja crijevnog motiliteta kao rezultat dijabetičke neuropatije što je opisano u daljnjem tekstu. (41,69)

U evaluaciji konstipacije kod bolesnika sa šećernom bolesti, važno je obratiti pažnju na terapiju koja bi mogla doprinijeti razvoju sekundarne konstipacije. (70-72) Prilikom kliničkog pregleda, važno je napraviti digitorektalni pregled kako bi utvrdili funkcionalnost sfinkterskog sustava kao potencijalni uzrok konstipacije. (72,73) Ukoliko bolesnik ne odgovori na terapiju laksativima, testiranje motiliteta crijeva predstavlja posljednji dijagnostički oblik u sklopu dokazivanja konstipacije zbog usporenog motiliteta crijeva. (41)

Testiranje se najčešće vrši radiokontaktanim markerima, scintigrafijom i bežičnom kapsulom, dok se crijevna manometrija vrlo rijetko primjenjuje. (70,73)

Endoluminalna analiza video kapsulom predstavlja relativno neinvazivni i jednostavni oblik evaluacije motiliteta tankog crijeva. Ova metoda prvotno je zamišljena u sklopu dijagnosticiranja strukturalnih poremećaja crijeвне stijenke, a tek naknadno se uporaba proširila na evaluaciju crijevnog motiliteta. Glavna prednost ovakvog postupka odnosi se na očuvanje fizioloških uvjeta u crijevu, a sama video kapsula je povezana sa softverskim sustavom koji omogućava interpretaciju nalaza. Kompjutorizirana

tomografija abdomena predstavlja alternativni slikovni oblik koja poremećaj motiliteta mjeri na temelju volumena plina u crijevu budući da intraluminalna retencija plina korelira sa stupnjem poremećaja motiliteta. (70)



Slika 2. Procjena crijevnog motiliteta uz prikaz 140 uzastopnih okvira unutar 70 sekundi endoluminalnom analizom video kapsulom. Okviri a) i b) prikazuju lumen tijekom cijele kontrakcije, dok okviri c)-h) prikazuju potpuno ili djelomično izostavljen lumen zbog slobodnog kretanja video kapsule unutar lumena crijeva.

(Preuzeto iz Vilariño F, Spyridonos P, Deiorio F, Vitria J, Azpiroz F, Radeva P. Intestinal motility assessment with video capsule endoscopy: Automatic annotation of phasic intestinal contractions. IEEE Trans Med Imaging. 2010 Feb;29(2):246–59.)

U kliničkom pristupu fekalnoj inkontinenciji, važno je anamnestički ispitati moguće čimbenike koji su doprinijeli ozljedi sfinkterskog sustava. Potrebno je saznati kada se simptomi javljaju te koliko utječu na kvalitetu života. Cilj kliničkog pregleda je utvrditi tip i ozbiljnost fekalne inkontinencije, a istovremeno isključiti postojanje rektalnog prolapsa. Digitorektalni pregled je neophodan u procjeni analnog tonusa i svjesnoj kontraktilnoj sposobnosti. Proktoskopija i/ili sigmoidoskopija se izvode u sklopu isključivanja ostalih organskih uzroka bolesti (hemoroidi, fistule, rektalni ulkus, tumorske promjene, upalne bolesti crijeva te ostalo), dok se po potrebi može izvoditi i kolonoskopija u evaluaciji čitavog debelog crijeva. Ukoliko su sekundarni uzroci isključeni, daljnja dijagnostička obrada uključuje anorektalnu manometriju, endoanalnu ultrasonografiju (EAUS) te rendgensku defekografiju, uz napomenu da nijedna od navedenih metoda ne može potvrditi šećernu bolest kao etiološki čimbenik. Anorektalna manometrija ispituje funkcionalne parametere sfinkterskog sustava, a

EAUS procjenjuje strukturalni integritet istoga. (74) Rendgenska defekografija predstavlja pomalo napuštenu dijagnostičku metodu koja prikazuje dinamiku akta defekacije čime se može procijeniti postojanje rektalnog prolapsa ili rektalne intususcepcije, a koji mogu doprinijeti razvoju ovog kliničkog stanja. (24,74)

5. TERAPIJSKI PRISTUP DIJABETIČKOJ GASTROENTEROPATIJI

5.1. NEFARMAKOLOŠKE MJERE

Učinkoviti lijek za izlječenje dijabetičke gastroenteropatije ne postoji. Svi ciljevi terapijskog pristupa ovoj komplikaciji šećerne bolesti usmjereni su na odgađanje napredovanja ovoga stanja i ublažavanje simptoma uz adekvatno održavanje funkcionalne sposobnosti. (13) Liječenje ovog složenog patološkog stanja uključuje multidisciplinarni pristup koji zahtijeva suradnju gastroenterologa, endokrinologa, nutricionista, psihologa, intervencijskog radiologa, kirurga i ostalih medicinskih grana po potrebi. (25)

Većina bolesnika s dijabetičkom gastroparezom ima blage do umjerene simptome i dobro odgovaraju na preporuke o promjeni prehrane i važnosti optimiziranja glikemijske kontrole. (75) Osim gastropareze, i određeni klinički znakovi, poput postprandijalne hipotenzije, mogu biti liječeni modifikacijom prehrambenih navika.

Osnovna nutritivna preporuka kod bolesnika s dijabetičkom gastroparezom odnosi se na započinjanje ishrane tekućim namirnicama koje ubrzavaju želučano pražnjenje (tekućine visoke kalorijske vrijednosti i juhe), a zatim se postepeno uvode krute namirnice koje nemaju tendenciju odgađanja želučanog pražnjenja (treba izbjegavati masti, vlakna i gazirana pića). (76,77) Dodatna preporuka naglašava važnost unosa tekućine prilikom objedovanja, unos više manjih obroka s niskim udjelom masti te poticanje fizičke aktivnosti nakon jela. (13)

Iako postoji preporuka o primjeni namirnica koje se sastoje od čestica manjih veličina, važno je naglasiti da još uvijek ne postoji jasan znanstveni dokaz za ovu tezu. (78)

Ukoliko navedene metode nisu učinkovite, preporučljivo je sav kalorijski unos uzimati preko tekućih pripravaka. (79)

U skladu s prethodno navedenim, iznimno je važno provoditi nutricionističko savjetovanje kod bolesnika s dijabetičkom gastroparezom. Prema nekim izvorima, samo 40% bolesnika s ovom komplikacijom je adekvatno nutricionistički savjetovano

što ukazuje na potrebu o podizanju svijesti o primjeni nefarmakoloških mjera u liječenju ove komplikacije. (80)

Druga važna nefarmakološka strategija u liječenju odnosi se na važnost optimiziranja glikemijske kontrole čime se postiže ublažavanje simptoma dijabetičke gastropareze zbog poboljšanja brzine želučanog pražnjenja. Hiperglikemija sama po sebi, bez nužne autonomne neuropatije, ima tendenciju odgađanja želučanog pražnjenja. Ona također usporava djelovanje prokinetičkih lijekova te je stoga važno održavati koncentraciju GUK-a ispod preporučene vrijednosti 10 mmol/L. (81)

Uporaba oralnih antidijabetika kod oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 s značajnom gastroparezom nije preporučljiva zbog svojih profila nuspojava (gastrointestinalno nepodnošenje metformina, proljevi i nadimanje kod inhibitora alfa-glukozidaze, promjenjiv utjecaj na želučano pražnjenje kod DPP-4 inhibitora i nejasan učinak kod SGLT-2 inhibitora), dok subkutana primjena GLP-1 agonista također može zbog produženog učinka na želučano pražnjenje pogoršati simptome dijabetičke gastropareze. S druge strane, sama dijabetička gastropareza kao takva negativno djeluje na farmakokinetički profil ovih lijekova. (76,78) U skladu s time, bolesnici sa šećernom bolesti tipa 1 te većina bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 uz pridruženu značajnu dijabetičku gastroparezu trebaju koristiti inzulin u glikemijskoj kontroli. (82)

Prilikom primjene inzulinskih pripravaka, preporučeno je prandijalni inzulin uzimati nakon obroka kako bi spriječili postprandijalnu hipoglikemiju ukoliko se planira unijeti manja količina hrane, dok su ključne odrednice u prevenciji postprandijalne hiperglikemije sljedeće:

- veći broj malih obroka u danu,
- česta uporaba malih doza brzodjelujućeg inzulina,
- važnost česte provjere koncentracije GUK-a. (76)

Trenutno najpoželjniji oblik terapije u bolesnika s dijabetičkom gastroparezom je primjena kontinuirane subkutane inzulinske infuzije, što je u suglasju s optimiziranjem glikemijske kontrole te minimaliziranjem broja hospitalizacija. (83) Uporaba predmiješanog inzulina nije preporučljiva. (84)

Zaključno, sve navedene preporuke u postizanju optimalne glikemijske kontrole uvjetuju značajnu bolesnikovu spremnost i motiviranost kako bi uspješno postigao zadane ciljeve.

5.2. FARMAKOLOŠKE MJERE

Prva skupina lijekova koja se često upotrebljava u liječenju dijabetičke gastropareze odnosi se na antagoniste dopaminskog receptora metoklopramid i domperidon za koje je dokazan podjednak farmakološki učinak. Ipak, profil nuspojava ova dva lijeka nije isti te isto znanstveno istraživanje potvrđuje da metoklopramid ima izraženije nuspojave na centralni živčani sustav, a to se može potvrditi činjenicom da ovaj lijek ima veći potencijal u prelasku krvno-moždane barijere. (85) Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (FDA) je na njihovom području dopustila uporabu isključivo metoklopramida uz upozorenje da se treba koristiti najviše 12 tjedana zbog rizika od razvoja ireverzibilne tardivne diskinezije. S druge strane, na europskom tržištu, domperidon je češći u uporabi s posebnim rizikom od razvoja aritmija kod pridruženog produljenog QT sindroma. (8)

Eritromicin se također koristi već dugi niz godina u liječenju dijabetičke gastropareze zbog svojeg učinka na poticanje motiliteta uz agonistički učinak na kolinergične receptore, no njegova uporaba je ograničena na 2 do 4 tjedna zbog razvoja tahifilaksije i širokog profila nuspojava prilikom kronične uporabe. (86)

Triciklički antidepresivi predstavljaju alternativni terapijski izbor u smanjenju simptoma (naročito povraćanja) kod bolesnika kod kojih klasični prokinetici nisu imali značajan učinak. (87)

Noviji terapijski oblici u liječenju dijabetičke gastropareze uključuju agoniste serotoninskih i grelinskih receptora, no još uvijek bez šire uporabe u kliničkom radu. Prukaloprid, agonist serotoninskog receptora se može koristiti u liječenju kronične opstipacije, a puno rjeđe u liječenju gastropareze, dok je sintetski grelinski agonist relamorelin u fazi IIA kliničkih ispitivanja. (88)

Farmakološko liječenje konstipacije uzrokovane dijabetičkom enteropatijom uključuje osmotske laksative poput magnezija ili polietilen glikola. Ukoliko navedeni nisu učinkoviti, stimulativni laksativi (bisakodil, sena, natrijev pikosulfat) čine drugu liniju izbora terapije. U slučaju konstipacije nastale zbog progresivnog dismotiliteta i tankog, i debelog crijeva, potentni serotoninski agonist prukaloprid označava terapiju izbora. (8)

Enzim transglukozidaza također dokazano može poboljšati motilitet crijeva u bolesnika oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, a trenutno se koristi kao dodatak prehrani. (89)

Farmakološko liječenje proljeva primarno zahtijeva liječenje podležećeg stanja (na primjer: antibiotsko liječenje rifaksimonom ili metronidazolom uz modifikaciju prehranbenih navika kod sindroma bakterijskog prerastanja tankog crijeva), a u slučaju isključenja sekundarne etiologije, preporučeno je savjetovati prilagodbu prehranbenog režima u kombinaciji s agonistom opioidnih receptora loperamidom. (8,24)

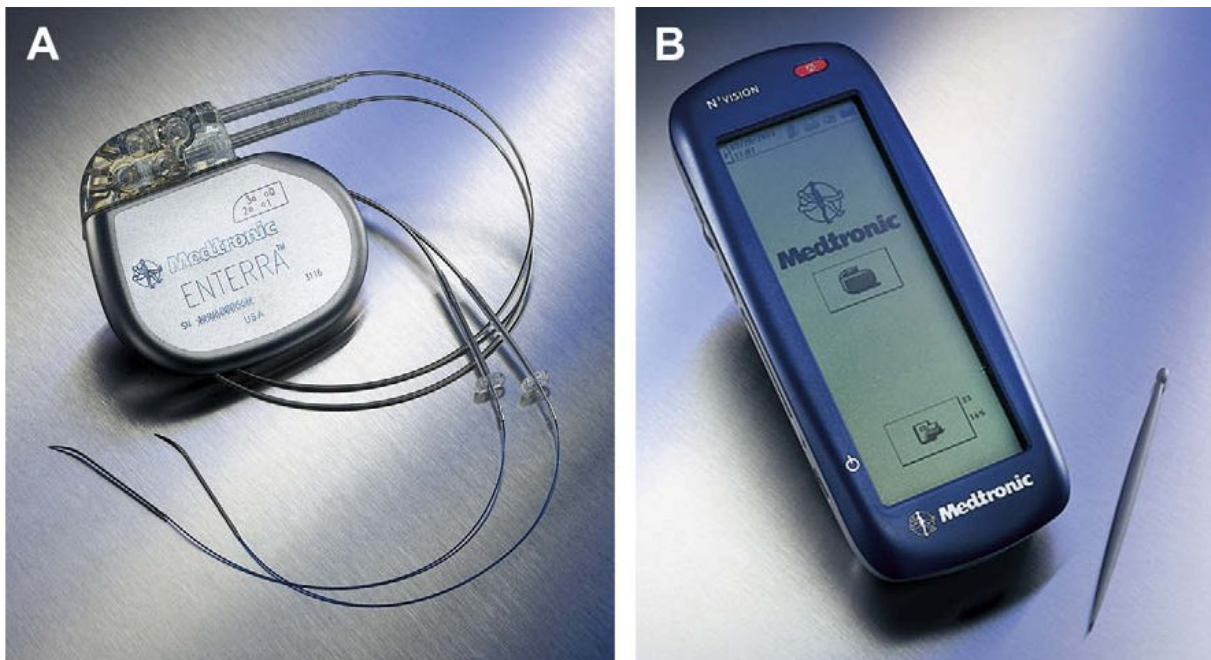
Ukoliko bolesnik ima pridruženu fekalnu inkontinenciju, uz uporabu loperamida, poželjan učinak moguće je postići i uporabom supozitorija ili klistiranjem. U slučaju refraktorne fekalne inkontinencije, posljednji i najradikalniji oblik liječenja predstavlja postavljanje stome. (8)

Liječenje abdominalne boli u ovih bolesnika zasniva se na liječenju onih patoloških stanja koji pridonose razvoju boli, a ukoliko se isključe sva podležeća stanja, farmakološko liječenje visceralne neuropatske boli provodi se sukladno smjernicama za somatske neuropatije i uključuje tricikličke antidepresive, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, gabapentin, pregabalin i opioidne analgetike. (90) Tijekom dugotrajnog liječenja kronične boli, važno je evaluirati i psihički status jer se i do 40% ovakvih bolesnika suočava s depresijom. (91)

5.3. ELEKTRIČNA STIMULACIJA ŽELUDCA

Električna stimulacija želuca predstavlja minimalno invazivnu kiruršku metodu liječenja dijabetičke gastropareze refraktorne na maksimalnu dozu farmakološke terapije. (92) Postoje tri glavne metode: niskofrekventna/visokoenergetska električna stimulacija želuca s dugom stimulacijom pulsa, visokofrekventna/niskoenergetska električna stimulacija želuca s kratkom stimulacijom pulsa i neuralna sekvencijska električna stimulacija želuca koja zasada nema primjenu u humanoj medicini. Niskofrekventna/visokoenergetska električna stimulacija želuca zahtijeva korištenje teških baterija koje nisu prikladne za implantaciju uz varijabilan terapijski uspjeh. (93) U nastavku će biti opisan Enterra terapijski sustav koji se ubraja u visokofrekventni/niskoenergetski modalitet električne stimulacije želuca.

Enterra sustav električne želučane stimulacije postavlja se minimalno invazivnim kirurškim zahvatom (laparoskopski ili laparotomijski pristup) u generaliziranoj anesteziji. Sustav se sastoji od para elektroda spojenih na generator pulsa. Dvije elektrode postavljaju se u mišićni sloj želuca na veliku krivinu, 10 centimetara od pilorusa i 1 centimetar jedna od druge. (94)



Slika 3. Prikaz sastavnih dijelova Enterra sustava električne želučane stimulacije. Na prikazu A) vidljiv je generator pulsa s 2 para elektroda, dok je na prikazu B) vidljiv programer.

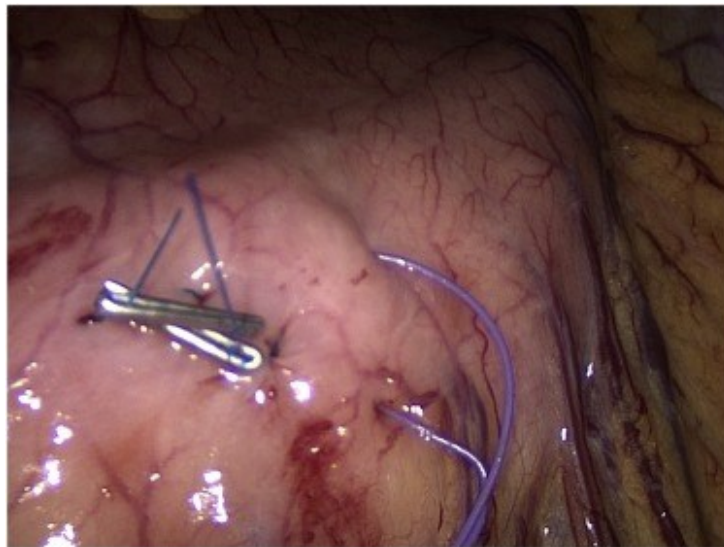
(Preuzeto iz Hejazi RA, McCallum RW. Treatment of refractory gastroparesis: gastric and jejunal tubes, botox, gastric electrical stimulation, and surgery. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2009 Jan;19(1):73-82.)

Nakon postavljanja elektroda, distalni dio odvoda spaja se sa generatorom pulsa koji se postavlja subkutano na abdominalni zid, a prišije se šavima na podležecu fasciju. Na kraju operativnog zahvata, programerom se provjeri impedanca postavljenih elektroda i naštimaju parametri funkcioniranja uređaja. Prosječno vrijeme hospitalizacije je jedan do tri dana, a baterija uređaja traje od 5 do 10 godina te se može zamijeniti bez potrebe za vađenjem elektroda. (94)

Perioperativne komplikacije su rijetke, a najčešće postoperativne komplikacije odnose se na stvaranje hematoma te dehiscijenciju rane. (94,95)

Sljedeća važna komplikacija najčešće nastaje zbog neadekvatne fiksacije generatora pulsa na podležecu fasciju, a odnosi se na pomicanje i prevrtanje istoga. Površinski smještaj uređaja te pretilost djeluju kao rizični čimbenici u nastanku ove komplikacije. Ostale komplikacije, poput crijevne opstrukcije, vrlo su rijetke. (95)

Što se tiče nuspojava, bolesnici se najčešće žale na abdominalnu bol, odnosno senzacije u predjelu postavljanja sustava, uglavnom tijekom prve dvije godine od intraoperativnog zahvata. (94) U jednom francuskom istraživanju, 16% bolesnika se žalilo na kronični postoperativni bol koji je u svim slučajevima bio uspješno zbrinut. Ostale nuspojave su vrlo rijetke. (96)



Slika 4. Intraoperativni prikaz postavljenih elektroda Enterra sustava električne želučane stimulacije.

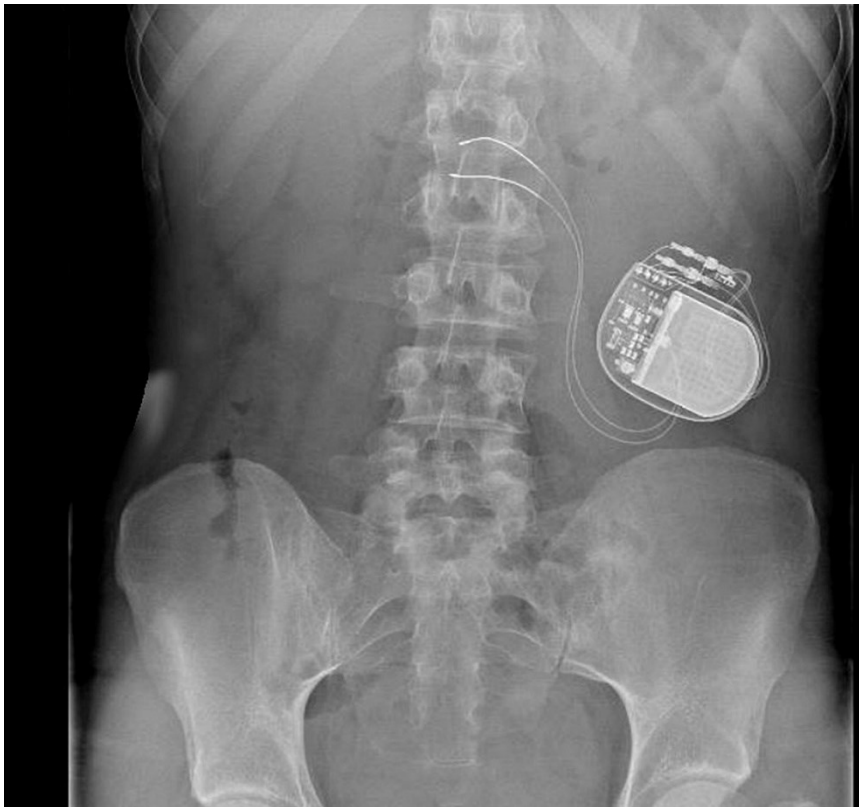
(Preuzeto iz Corvinus FM, Heinrich S, Neumann H, Hadzijušufovic E, Babic B, Lang H, i sur. Minimally-invasive temporary gastric stimulation: A pilot study to predict the outcome of electronic gastric stimulation with the Enterra™ system. Digestive and Liver Disease. 2018 Oct 1;50(10):1030–4.)

Dugotrajne studije o koristi ove terapijske metode govore u prilog značajnom kliničkom poboljšanju u 5-godišnjem te 10-godišnjem praćenju ovih bolesnika. (97-99) Osim toga, prikazano je kako primjena ovog terapijskog modaliteta utječe na smanjenje broja

hospitalizacija, smanjenje vrijednosti HbA1c te poboljšanje nutritivnog statusa bolesnika. (100)

Zaključno, visokofrekventna/niskoenergetska električna stimulacija želuca Enterra sustavom je sigurna i učinkovita metoda s najvećim utjecajem na smanjenje mučnine i povraćanja kod bolesnika refrakternih na farmakološko liječenje. Bez obzira što je mehanizam djelovanja i dalje poprilično nepoznat, svi dosadašnji rezultati na globalnoj razini upućuju da bi ova metoda trebala postati široko prihvaćena u usporedbi/kombinaciji s drugim terapijskim modalitetima (piloromiotomija) u liječenju bolesnika oboljelih od refraktorne dijabetičke gastropareze. (94)

Što se tiče Republike Hrvatske, ovaj suvremeni modalitet liječenja gastropareze, uz dijagnostičku scintigrafiju želučanog pražnjenja, trenutno se provodi u Kliničkom bolničkom centru Rijeka.



Slika 5. Rendgenski snimak postavljenog sustava električne želučane stimulacije nakon operativnog zahvata.

(Preuzeto iz Soliman H, Gourcerol G. Gastric Electrical Stimulation: Role and Clinical Impact on Chronic Nausea and Vomiting. Front Neurosci. 2022 May 10;16:909149.)

6. KOMPLIKACIJE DIJABETIČKE GASTROENTEROPATIJE

Komplikacije dijabetičke gastroenteropatije su etiološki iznimno raznovrsne zbog složenog patogenetskog tijeka na razini čitavog gastrointestinalnog sustava.

U teškim slučajevima, potpuno refraktorna dijabetička gastropareza može dovesti do razvoja dehidracije i malnutricije te zahtijeva jejunostomiju ili potpuni prelazak na parenteralnu prehranu. Velike fluktuacije u vrijednosti GUK-a mogu dovesti do značajne hipoglikemije ili nastanka dijabetičke ketoacidoze, odnosno hiperosmolarnog sindroma. U čestim i ponavljanim epizodama mučnine i povraćanja, postoji povećana šansa od aspiracijske pneumonije. Sljedeća važna komplikacija predstavlja formiranje bezoara koji mogu dovesti do opstrukcije, a učinkovito se razgrađuju upotrebom celulaze ili acetilcisteina. (101) Ostale komplikacije dijabetičke gastropareze već su raspravljene u prethodnim dijelovima ovog diplomskog rada te obuhvaćaju povećan rizik od gastroezofagealne refluksne bolesti, bakterijskog prerastanja te poremećaja apsorpcije lijekova.

Osim izravnih komplikacija na gastrointestinalni sustav, važno je naglasiti da je dijabetička gastropareza također pozitivno povezana i s povišenim rizikom za razvoj dijabetičke retinopatije te povećanim ukupnim brojem ostalih dijabetičkih komplikacija. (102)

Komplikacije dijabetičke enteropatije su također većim dijelom već raspravljane u prethodnim dijelovima rada te obuhvaćaju sindrom bakterijskog prerastanja tankog crijeva, poremećaj malapsorpcije, intestinalnu ishemiju i postprandijalnu hipotenziju.

7. ZAKLJUČAK

Dijabetička gastroenteropatija predstavlja kroničnu komplikaciju šećerne bolesti iznimno složenog patogenetskog slijeda koja se može javiti u oba tipa šećerne bolesti, a klinička prezentacija je vrlo široka te može zahvatiti bilo koji dio gastrointestinalnog sustava. Ova neizlječiva komplikacija ima značajan utjecaj na kvalitetu života oboljelih, a ukoliko uzmemo u obzir da se češće javlja kod bolesnika s lošom regulacijom šećerne bolesti, važno je pokušati prevenirati nastanak ove komplikacije kroz podizanje svijesti o važnosti kontroliranja šećerne bolesti. Dijagnostičko-terapijski protokoli u dijabetičkoj gastroenteropatiji su vrlo složeni i zahtijevaju multidisciplinarni pristup s ciljem zaustavljanja progresije bolesti uz simptomatsko liječenje i postizanje ponovne funkcionalnosti gastrointestinalnog sustava. Nastavkom djelovanja na preventivnom i kurativnom aspektu ove komplikacije uz naglasak na dodatni znanstveni angažman, potencijalno se može očekivati smanjenje i prekid rastuće prevalencije dijabetičke gastroenteropatije.

8. ZAHVALE

Ovim putem želim se zahvaliti svome mentoru doc.dr.sc. Tomislavu Bulumu na uloženom trudu, strpljivosti i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se cijeloj svojoj obitelji, a posebno sestri Luciji, što su mi bili potpora i bodrili me tijekom svih šest godina ovoga studija, ali i kroz cijeli moj život. Hvala Vam za sve trenutke koje smo provodili skupa, uspone i padove, a posebno što nikada niste gubili vjeru u mene.

Također se zahvaljujem svome malom krugu velikih ljudi koji su ovo fakultetsko obrazovanje učinili lijepim i bogatim iskustvom. Zajedno smo se hrabрили i poticali jedni druge da izrastemo u kvalitetnije ljude i dobre liječnike. Nadam se da će zauvijek ostati jedna lijepa uspomena i zahvalnost za sve trenutke koje smo zajedno proveli ovih šest godina.

Posebnu zahvalu želim dati dragom Bogu koji je uvijek bio uz mene i pratio me na mom životnom putu.

9. LITERATURA

1. Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP, ur. Davidson's Principles and Practice of Medicine: Diabetes mellitus. 23. izdanje. Edinburgh: Elsevier; 2018. Str. 722
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
3. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, i sur. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46:19–40.
4. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiol Rev* [internet]. 2013 [pristupljeno 10. 01. 2024.];93:137–88. Dostupno na: <http://www.jdrf.org.au/about-jdrf-australia/media->
5. Ceriello A, Prattichizzo F. Variability of risk factors and diabetes complications. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 May 7;20(1):101.
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. Bagyánszki M. Diabetes-related alterations in the enteric nervous system and its microenvironment. *World J Diabetes*. 2012;3(5):80.
8. Meldgaard T, Keller J, Olesen AE, Olesen SS, Krogh K, Borre M, i sur. Pathophysiology and management of diabetic gastroenteropathy. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019 Jun 17;12:1756284819852047.
9. Woerle HJ, Albrecht M, Linke R, Zschau S, Neumann C, Nicolaus M, i sur. Impaired hyperglycemia-induced delay in gastric emptying in patients with type 1 diabetes deficient for islet amyloid polypeptide. *Diabetes Care*. 2008 Dec;31(12):2325–31.
10. Ueno H, Nakazato M. Mechanistic relationship between the vagal afferent pathway, central nervous system and peripheral organs in appetite regulation. *J Diabetes Investig*. 2016 Nov;7(6):812-818.
11. Nguyen LA, Snape WJ. Clinical Presentation and Pathophysiology of Gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015 Mar 1;44(1):21–30.
12. D'Alessio D. Is GLP-1 a hormone: Whether and When? *J Diabetes Investig*. 2016 Apr;7 Suppl 1:50-5.
13. Concepción Zavaleta MJ, Gonzáles Yovera JG, Moreno Marreros DM, Rafael Robles L del P, Palomino Taype KR, Soto Gálvez KN, i sur. Diabetic gastroenteropathy: An underdiagnosed complication. *World J Diabetes*. 2021 Jun 15;12(6):794–809.
14. Chandrasekharan B, Anitha M, Blatt R, Shahnava N, Kooby D, Staley C, i sur. Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal loss and increased oxidative stress. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 Feb;23(2):131-8.

15. Drewes AM. Brain changes in diabetes mellitus patients with gastrointestinal symptoms. *World J Diabetes*. 2016;7(2):14.
16. Brock C, Søfteland E, Gunterberg V, Frøkjær JB, Lelic D, Brock B, i sur. Diabetic autonomic neuropathy affects symptom generation and brain-gut axis. *Diabetes Care*. 2013 Nov;36(11):3698–705.
17. Ordög T, Hayashi Y, Gibbons SJ. Cellular pathogenesis of diabetic gastroenteropathy. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2009 Sep;55(3):315-43.
18. Jung HK, Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Szarka LA, i sur. The Incidence, Prevalence, and Outcomes of Patients With Gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1225–33.
19. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jan;107(1):82-8.
20. Kurniawan AH, Suwandi BH, Kholili U. Diabetic Gastroenteropathy: A Complication of Diabetes Mellitus. *Acta Med Indones*. 2019 Jul;51(3):263-271.
21. Maisey A. A Practical Approach to Gastrointestinal Complications of Diabetes. *Diabetes Ther*. 2016 Sep;7(3):379-86.
22. Krishnan B, Babu S, Walker J, Walker AB, Pappachan JM. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2013 Jun 15;4(3):51–63.
23. Chedid V, Brandler J, Vijayvargiya P, Park SY, Szarka LA, Camilleri M. Characterization of Upper Gastrointestinal Symptoms, Gastric Motor Functions, and Associations in Patients with Diabetes at a Referral Center. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jan;114(1):143–54.
24. Kuźnik E, Dudkowiak R, Adamiec R, Poniewierka E. Diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract. *Prz Gastroenterol*. 2020;15(2):89-93.
25. Du YT, Rayner CK, Jones KL, Talley NJ, Horowitz M. Gastrointestinal symptoms in diabetes: Prevalence, assessment, pathogenesis, and management. *Diabetes Care*. 2018 Mar 1;41(3):627–37.
26. Petrick JL, Li N, Anderson LA, Bernstein L, Corley DA, El Serag HB, i sur. Diabetes in relation to Barrett's esophagus and adenocarcinomas of the esophagus: A pooled study from the International Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Cancer*. 2019 Dec 1;125(23):4210–23.
27. Iyer PG, Borah BJ, Heien HC, Das A, Cooper GS, Chak A. Association of Barrett's esophagus with type II Diabetes Mellitus: results from a large population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep;11(9):1108-1114.
28. George NS, Rangan V, Geng Z, Khan F, Kichler A, Gabbard S, i sur. Distribution of Esophageal Motor Disorders in Diabetic Patients With Dysphagia. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Nov/Dec;51(10):890-895.
29. Young CF, Moussa M, Shubrook JH. Diabetic Gastroparesis: A Review. *Diabetes Spectr*. 2020 Aug;33(3):290-297.

30. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006 Nov 11;368(9548):1696-705.
31. Parkman HP, Hallinan EK, Hasler WL, Farrugia G, Koch KL, Calles J, i sur. Nausea and vomiting in gastroparesis: similarities and differences in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Dec;28(12):1902-1914.
32. Parkman HP, Hallinan EK, Hasler WL, Farrugia G, Koch KL, Nguyen L, i sur. Early satiety and postprandial fullness in gastroparesis correlate with gastroparesis severity, gastric emptying, and water load testing. *Neurogastroenterol Motil*. 2017 Apr;29(4):10.1111/nmo.12981
33. Nguyen LA, Snape WJ Jr. Clinical presentation and pathophysiology of gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015 Mar;44(1):21-30.
34. Soykan I, Sivri B, Sarosiek I, Kiernan B, McCallum RW. Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 1998 Nov;43(11):2398-404.
35. Parkman HP, Wilson LA, Hasler WL, McCallum RW, Sarosiek I, Koch KL, i sur. Abdominal Pain in Patients with Gastroparesis: Associations with Gastroparesis Symptoms, Etiology of Gastroparesis, Gastric Emptying, Somatization, and Quality of Life. *Dig Dis Sci*. 2019 Aug 15;64(8):2242–55.
36. Zawada AE, Moszak M, Skrzypczak D, Grzymisławski M. Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Apr;27(4):567-572.
37. Gourcerol G, Tissier F, Melchior C, Touchais JY, Huet E, Prevost G, i sur. Impaired fasting pyloric compliance in gastroparesis and the therapeutic response to pyloric dilatation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Feb 1;41(4):360–7.
38. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Jun;29(12):1273–81.
39. Maisey A. A Practical Approach to Gastrointestinal Complications of Diabetes. *Diabetes Ther*. 2016 Sep;7(3):379-86.
40. Sommers T, Mitsuhashi S, Singh P, Hirsch W, Katon J, Ballou S, i sur. Prevalence of Chronic Constipation and Chronic Diarrhea in Diabetic Individuals in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jan;114(1):135-142.
41. Piper MS, Saad RJ. Diabetes Mellitus and the Colon. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017 Dec;15(4):460–74.
42. Maxton DG, Whorwell PJ. Functional bowel symptoms in diabetes--the role of autonomic neuropathy. *Postgrad Med J*. 1991 Nov;67(793):991-3.
43. Prasad VG, Abraham P. Management of chronic constipation in patients with diabetes mellitus. *Indian J Gastroenterol*. 2017 Jan;36(1):11-22.
44. Atkinson M, Hosking DJ. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *Clin Gastroenterol*. 1983;12(3):633–50.

45. Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *American Journal of Gastroenterology*. 2012 Jan;107(1):82–8.
46. Duvnjak M, Smirčić-Duvnjak L. *Gastrointestinal Complications of Diabetes: A Comprehensive Guide* [internet]. Totowa, New Jersey: Humana Cham; 2019 [pristupljeno 05. 03. 2024.]. Dostupno na: <http://www.springer.com/series/7672>
47. de Jong RGPJ, Peeters PJHL, Burden AM, de Bruin ML, Haak HR, Masclee AAM, i sur. Gastrointestinal cancer incidence in type 2 diabetes mellitus; results from a large population-based cohort study in the UK. *Cancer Epidemiol*. 2018 Jun 1;54:104–11.
48. Hsu PC, Lin WH, Kuo TH, Lee HM, Kuo C, Li CY. A population-based cohort study of all-cause and site-specific cancer incidence among patients with type 1 diabetes mellitus in Taiwan. *J Epidemiol*. 2015;25(9):567–73.
49. Meldgaard T, Olesen SS, Farmer AD, Krogh K, Wendel AA, Brock B, i sur. Diabetic Enteropathy: From Molecule to Mechanism-Based Treatment. *J Diabetes Res*. 2018 Sep 16;2018:3827301.
50. Revicki DA, Rentz AM, Tack J, Stanghellini V, Talley NJ, Kahrilas P, i sur. Responsiveness and interpretation of a symptom severity index specific to upper gastrointestinal disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Sep;2(9):769-77.
51. Yiannakou Y, Tack J, Piessevaux H, Dubois D, Quigley EMM, Ke MY, i sur. The PAC-SYM questionnaire for chronic constipation: defining the minimal important difference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Dec 1;46(11–12):1103–11.
52. Keller J, Bassotti G, Clarke J, Dinning P, Fox M, Grover M, i sur. Expert consensus document: Advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;15(5):291-308.
53. Krarup T, Schwartz TW, Hilsted J, Madsbad S, Verlaege O, Sestoft L. Impaired response of pancreatic polypeptide to hypoglycaemia: an early sign of autonomic neuropathy in diabetics. *Br Med J*. 1979 Dec 15;2(6204):1544-6.
54. Iyer PG, Borah BJ, Heien HC, Das A, Cooper GS, Chak A. Association of Barrett's Esophagus With Type II Diabetes Mellitus: Results From a Large Population-based Case-Control Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(9):1108-1114.
55. Bharucha AE, Kudva YC, Prichard DO. Diabetic Gastroparesis. *Endocr Rev*. 2019 Oct 1;40(5):1318-1352.
56. Bharucha AE, Camilleri M, Forstrom LA, Zinsmeister AR. Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Mar;70(3):415–20.
57. Bharucha AE, Batey-Schaefer B, Cleary PA, Murray JA, Cowie C, Lorenzi G, i sur. Delayed gastric emptying is associated with early and long-term hyperglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 2015 Aug 1;149(2):330–9.

58. Bharucha AE, Kudva Y, Basu A, Camilleri M, Low PA, Vella A, i sur. Relationship between glycemic control and gastric emptying in poorly controlled type 2 diabetes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015 Mar 1;13(3):466-476.
59. Parkman HP, Camilleri M, Farrugia G, McCallum RW, Bharucha AE, Mayer EA, i sur. Gastroparesis and functional dyspepsia: excerpts from the AGA/ANMS meeting. *Neurogastroenterol Motil*. 2010 Feb;22(2):113-33.
60. Camilleri M, Zinsmeister AR, Greydanus MP, Brown ML, Proano M. Towards a less costly but accurate test of gastric emptying and small bowel transit. *Dig Dis Sci*. 1991 May;36(5):609–15.
61. Pasricha PJ, Yates KP, Nguyen L, Clarke J, Abell TL, Farrugia G, i sur. Outcomes and Factors Associated with Reduced Symptoms in Patients with Gastroparesis. *Gastroenterology*. 2015 Dec 1;149(7):1762-1774.
62. Kuo B, Maneerattanaporn M, Lee AA, Baker JR, Wiener SM, Chey WD, i sur. Generalized transit delay on wireless motility capsule testing in patients with clinical suspicion of gastroparesis, small intestinal dysmotility, or slow transit constipation. *Dig Dis Sci*. 2011 Oct;56(10):2928–38.
63. Kuo B, McCallum RW, Koch KL, Sitrin MD, Wo JM, Chey WD, i sur. Comparison of gastric emptying of a nondigestible capsule to a radio-labelled meal in healthy and gastroparetic subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jan;27(2):186–96.
64. Sangnes DA, Søfteland E, Bekkelund M, Frey J, Biermann M, Gilja OH, i sur. Wireless motility capsule compared with scintigraphy in the assessment of diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2020 Apr;32(4):e13771.
65. Gharibans AA, Smarr BL, Kunkel DC, Kriegsfeld LJ, Mousa HM, Coleman TP. Artifact Rejection Methodology Enables Continuous, Noninvasive Measurement of Gastric Myoelectric Activity in Ambulatory Subjects. *Sci Rep*. 2018 Mar 22;8(1):5019.
66. O'Grady G, Angeli TR, Du P, Lahr C, Lammers WJEP, Windsor JA, i sur. Abnormal initiation and conduction of slow-wave activity in gastroparesis, defined by high-resolution electrical mapping. *Gastroenterology*. 2012 Sep;143(3):589-598.
67. Awosika A, Adabanya U, Millis RM, Omole AE, Moon JH. Postprandial Hypotension: An Underreported Silent Killer in the Aged. *Cureus*. 2023 Feb 24;15(2):e35411.
68. Puisieux F, Bulckaen H, Fauchais AL, Drumez S, Salomez-Granier F, Dewailly P. Ambulatory blood pressure monitoring and postprandial hypotension in elderly persons with falls or syncopes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000 Sep;55(9):M535-40.
69. Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;15(2):182-193.
70. Azpiroz F, Malagelada C. Diabetic neuropathy in the gut: pathogenesis and diagnosis. *Diabetologia*. 2016 Mar;59(3):404-8
71. Prasad VG, Abraham P. Management of chronic constipation in patients with diabetes mellitus. *Indian J Gastroenterol*. 2017 Jan;36(1):11-22.

72. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR. American gastroenterological association technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2013;144(1):218–38.
73. Rao SSC, Bharucha AE, Chiarioni G, Felt-Bersma R, Knowles C, Malcolm A, i sur. Anorectal disorders. *Gastroenterology*. 2016 May 1;150(6):1430-1442.
74. Füsgen I, Gruss HJ. Stuhlinkontinenz des älteren Diabetikers [Fecal incontinence in elderly diabetic patients]. *Wien Med Wochenschr*. 2003;153(17-18):398-401. Njemački.
75. Asha MZ, Khalil SFH. Pharmacological Approaches to Diabetic Gastroparesis: A systematic review of randomised clinical trials. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2019 Nov;19(4):e291-e304.
76. Quianzon CC, Cheikh I. History of insulin. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2012 Jul 16;2(2).
77. Camilleri M, Chedid V, Ford AC, Haruma K, Horowitz M, Jones KL, i sur. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Nov 1;4(1):41.
78. Jalleh R, Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Diabetic Gastroparesis and Glycaemic Control. *Curr Diab Rep*. 2019 Dec 2;19(12):153.
79. Ajumobi AB, Griffin RA. Diabetic gastroparesis: evaluation and management. *Hosp Physician*. 2008;44:27–35.
80. Parkman HP, Yates KP, Hasler WL, Nguyen L, Pasricha PJ, Snape WJ, i sur. Dietary intake and nutritional deficiencies in patients with diabetic or idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2011 Aug;141(2):486-98
81. Zahid SA, Tated R, Mathew M, Rajkumar D, Karnik SB, Pramod Roy A, i sur. Diabetic Gastroparesis and its Emerging Therapeutic Options: A Narrative Review of the Literature. *Cureus*. 2023 Sep 7;15(9):e44870.
82. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, i sur. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011 May 3;154(9):602-13.
83. Sharma D, Morrison G, Joseph F, Purewal TS, Weston PJ. The role of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with diabetic gastroparesis. *Diabetologia*. 2011 Nov;54(11):2768–70.
84. Koch KL, Calles-Escandón J. Diabetic Gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015 Mar 1;44(1):39–57.
85. Patterson D, Abell T, Rothstein R, Koch K, Barnett J. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 1999 May;94(5):1230-4.
86. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, Tack J, Urbain JL, De Roo M, i sur. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N Engl J Med*. 1990 Apr 12;322(15):1028-31.
87. Sawhney MS, Prakash C, Lustman PJ, Clouse RE. Tricyclic antidepressants for chronic vomiting in diabetic patients. *Dig Dis Sci*. 2007 Feb;52(2):418–24.

88. Chedid V, Camilleri M. Relamorelin for the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017 Oct;26(10):1189-1197.
89. Shimozato A, Sasaki M, Ogasawara N, Funaki Y, Ebi M, Goto C, i sur. Transglucosidase improves the bowel movements in type 2 diabetes mellitus patients: A preliminary randomized double-blind, placebo-controlled study. *United European Gastroenterol J*. 2017 Oct 1;5(6):898–907.
90. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, i sur. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162–73.
91. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, i sur. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017 Sep-Oct;17(5):720-731.
92. Lal N, Livemore S, Dunne D, Khan I. Gastric Electrical Stimulation with the Enterra System: A Systematic Review. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:762972.
93. Bortolotti M. Gastric electrical stimulation for gastroparesis: A goal greatly pursued, but not yet attained. *World J Gastroenterol*. 2011;17(3):273–82.
94. Soliman H, Gourcerol G. Gastric Electrical Stimulation: Role and Clinical Impact on Chronic Nausea and Vomiting. *Front Neurosci*. 2022 May 10;16:909149.
95. Zoll B, Jehangir A, Malik Z, Edwards MA, Petrov RV, Parkman HP. Gastric Electric Stimulation for Refractory Gastroparesis. *J Clin Outcomes Manag*. 2019 Jan;26(1):27-38.
96. Ducrotte P, Coffin B, Bonaz B, Fontaine S, Bruley Des Varannes S, Zerbib F, i sur. Gastric Electrical Stimulation Reduces Refractory Vomiting in a Randomized Crossover Trial. *Gastroenterology*. 2020 Feb 1;158(3):506-514.
97. Hedjoudje A, Huet E, Leroi AM, Desprez C, Melchior C, Gourcerol G. Efficacy of gastric electrical stimulation in intractable nausea and vomiting at 10 years: A retrospective analysis of prospectively collected data. *Neurogastroenterol Motil*. 2020 Nov;32(11):e13949.
98. McCallum RW, Lin Z, Forster J, Roeser K, Hou Q, Sarosiek I. Gastric electrical stimulation improves outcomes of patients with gastroparesis for up to 10 years. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Apr;9(4):314-319.
99. Gourcerol G, Huet E, Vandaele N, Chaput U, Leblanc I, Bridoux V, i sur. Long term efficacy of gastric electrical stimulation in intractable nausea and vomiting. *Dig Liver Dis*. 2012 Jul;44(7):563-8.
100. Abell T, Lou J, Tabbaa M, Batista O, Malinowski S, Al-Juburi A. Gastric electrical stimulation for gastroparesis improves nutritional parameters at short, intermediate, and long-term follow-up. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003 Jul-Aug;27(4):277-81
101. Young CF, Moussa M, Shubrook JH. Diabetic Gastroparesis: A Review. *Diabetes Spectr*. 2020 Aug;33(3):290-297.
102. Parkman HP, Wilson LA, Farrugia G, Koch KL, Hasler WL, Nguyen LA, i sur. Delayed Gastric Emptying Associates With Diabetic Complications in Diabetic

Patients With Symptoms of Gastroparesis. Am J Gastroenterol. 2019
Nov;114(11):1778-1794.

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 19.12.1999. u Šibeniku. U razdoblju od 2006. do 2014. godine pohađao sam Osnovnu školu Tina Ujevića u Šibeniku, a svoje obrazovanje sam zatim nastavio u Gimnaziji Antuna Vrančića Šibenik, prirodoslovno-matematički smjer. Tijekom osnovnoškolskog i srednješškolskog obrazovanja paralelno sam se aktivno bavio tenisom. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2018. godine. U sklopu izvannastavnih aktivnosti, bio sam demonstrator na Kolegiju Patofiziologija dvije godine te na Kolegiju Klinička propedeutika jednu godinu, a također sam bio aktivni član studentskih sekcija za gastroenterologiju, endokrinologiju i dijabetologiju te kardiologiju. Od nagrada bih istaknuo Dekanovu nagradu za uspjeh u akademskoj godini 2018./2019. te Dekanovu nagradu za poseban doprinos ugledu Medicinskog fakulteta u akademskoj godini 2022./2023. u sklopu djelovanja unutar Sekcije za gastroenterologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Tijekom šeste godine bio sam aktivni član nekoliko studentskih i liječničkih kongresa, te sam pohađao edukacije u organizaciji Studentske ekipe prve pomoći Medicinskog fakulteta u Zagrebu vezane uz hitnu medicinu. Aktivno se služim engleskim jezikom te poznajem osnove talijanskog jezika. U slobodno vrijeme bavim se brdskim trčanjem i igranjem tenisa u sklopu studentske teniske sekcije, a također sam veliki ljubitelj klapskog pjevanja.