

8. Streszczenie

Wstęp: Cukrzyca jest przewlekłą chorobą metaboliczną, której częstość rozpoznawania na świecie rośnie. W przebiegu choroby dochodzi do powstawania charakterystycznych dla niej powikłań. Mogą one dotyczyć różnych układów, w tym przewodu pokarmowego. Gastroenteropatia cukrzycowa jest powikłaniem, którego etiologia jest wieloczynnikowa i złożona. Według najnowszych danych odpowiada za to szereg skomplikowanych mechanizmów, m.in.: neuropatia autonomiczna, miopatia, mikroangiopatia i inne. W piśmiennictwie można odnaleźć wiele doniesień dotyczących problemów górnego odcinka przewodu pokarmowego, tych odnoszących się do enteropatii cukrzycowej jest znacząco mniej. Objawy takie jak przewlekłe zaparcia, bóle okolicy odbytu, biegunki przewlekłe, czy nietrzymanie stolca są ważnym, jednakże często niedocenianym problemem w interdyscyplinarnej opiece nad pacjentem z cukrzycą. Manometria anorektalna jest narzędziem stosowanym rutynowo w praktyce proktologicznej, natomiast manometria anorektalna wysokiej rozdzielczości (HRAM) jest relatywnie nową metodą diagnostyczną. HRAM dostarcza szczegółowych danych dotyczących funkcji anorektum.

Cel pracy: Celem pracy była ocena częstości i rodzaju objawów z przewodu pokarmowego u pacjentów z cukrzycą oraz ich związku z czasem trwania cukrzycy, aktualnym stopniem wyrównania cukrzycy, jak również obecnością powikłań (szczególnie mikroangiopatii i objawów neuropatii autonomicznej). Ponadto ocena funkcji odbytniczo-odbytowych przy użyciu manometrii anorektalnej wysokiej rozdzielczości (HRAM) u pacjentów z cukrzycą oraz w zależności od zmiennych wspomnianych powyżej, a także ocena funkcji anorektalnych w zależności od wybranych objawów enteropatii cukrzycowej.

Metody i materiał: Badania przeprowadzono u 70 osób. W grupie pacjentów z cukrzycą było 50 osób, w grupie kontrolnej 20-stu ochotników. Wśród badanych osób z cukrzycą było 38 mężczyzn i 32 kobiety, natomiast w grupie ochotników było 12 mężczyzn i 8 kobiet. Podstawowym warunkiem kwalifikacji ochotników do badania był brak w wywiadzie zaburzeń defekacji. Pozostałe kryteria włączenia do grupy kontrolnej obejmowały: brak przebytych zabiegów chirurgicznych w obrębie miednicy małej i okolicy anorektalnej, brak dolegliwości odbytowo-odbytniczych, nie przyjmowanie środków farmakologicznych mogących mieć wpływ na funkcje okolicy odbytniczo-odbytowej, brak rozpoznanego przerostu gruczołu krokowego u mężczyzn, brak uszkodzenia krocza przy porodach powyżej pierwszego stopnia. Badani pacjenci byli głównie pacjentami hospitalizowanymi w Klinice

Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii oraz w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Czterech pacjentów bez rozpoznanych (do czasu badania) powikłań cukrzycy nie była hospitalizowana w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu. Do badań nie kwalifikowano pacjentów z: uszkodzeniem okołoporodowym krocza > I stopnia (dotyczy kobiet), chorobami neurologicznymi w wywiadzie, stanami po operacji kręgosłupa, w wieku powyżej 85 lat i stężeniem glukozy na czczo > 200 mg%. U wszystkich pacjentów przeprowadzono badanie ankietowe dotyczące danych demograficznych oraz danych klinicznych. Przed badaniem wykonywano oznaczenie stężenia glukozy na czczo z krwi włośniczkowej. Bezpośrednio przed badaniem HRAM wykonywano badanie proktologiczne. Manometrię anorektalną przeprowadzono na czczo, przy użyciu Systemu ManoScan 360 firmy Sierra Scientific Instruments. Oceniano następujące parametry: maksymalne ciśnienie spoczynkowe w kanale odbytu (MRP), maksymalne ciśnienie skurczowe w kanale odbytu (MSP), próbę kaszlu, próbę parcia, próba czucia trzewnego, odruch hamowania rekto-analnego (RAIR). Wśród dodatkowych parametrów oprócz wyżej wymienionych, oceniano również: długość strefy podwyższonego ciśnienia (*high pressure zone*- HPZ), czas trwania podtrzymanego skurczu, ciśnienie resztkowe w kanale odbytu (CR), gradient ciśnień odbytowo-odbytniczy, ciśnienie w odbytnicy w próbie parcia oraz podatność odbytnicy. Wyliczano również dodatkowe wskaźniki jak: MSP/MRP oraz MRP/CR – co zaproponowano jako nowe parametry. Uzyskane wyniki zostały poddane analizie statystycznej. Wszystkie testy istotności zostały obliczone na poziomie istotności alfa <0.05. Każdy uczestnik badania podpisał świadomą zgodę na odbycie badania oraz zgodę na przetwarzanie danych osobowych na potrzeby projektu badawczego.

Wyniki: Przynajmniej jeden objaw o charakterze przewlekłym zgłaszało ponad 3/4 pacjentów, około 1/5 chorych na cukrzycę nie uskarżała się na żadne dolegliwości gastroenterologiczne. Najczęściej zgłaszanym objawem było wzdęcie jamy brzusznej ze zbliżoną częstością pacjenci wskazywali bóle jamy brzusznej oraz uczucie niepełnego wypróżnienia. Ogólnie objawy z dolnego odcinka przewodu pokarmowego zgłaszało prawie 3/4 pacjentów, natomiast z górnego odcinka ponad 1/4. Najczęstszym objawem gastroenterologicznym z dolnego odcinka przewodu pokarmowego było nietrzymanie stolca i/lub gazów, ze zbliżoną częstością stwierdzono występowanie nagłego parcia na stolec. Najbardziej pacjenci podawali występowanie naprzemiennie luźnych i zapartych stolców. Występowanie przewlekłych zaparć i biegunek stwierdzono z równą częstością. Natomiast

dyskomfort okolicy odbytu odczuwała ponad 1/4 badanych osób z cukrzycą. Stwierdzono statystycznie istotnie częstsze występowanie nietrzymania stolca i/lub gazów, dyskomfortu okolicy odbytu oraz uczucia niepełnego wypróżnienia u kobiet. Wykazano, iż pacjenci z czasem trwania cukrzycy ≥ 10 lat częściej podawali dyskomfort odbytu oraz uczucie niepełnego wypróżnienia. Nie wykazano wpływu wyrównania cukrzycy (ocenianej na podstawie stężenie HbA1c) na częstość i rodzaj podawanych objawów enteropatii cukrzycowej. Podobnie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania objawów gastroenterologicznych pomiędzy grupą pacjentów z cukrzycą niepowikłaną oraz grupą pacjentów z cukrzycą i jej powikłaniami. U pacjentów podających objawy autonomicznej neuropatii cukrzycowej wykazano, istotnie statystycznie, częstsze występowanie bólów jamy brzusznej i naprzemiennych luźnych i zapartych stolców. Wykonano również analizę statystyczną dla objawu zaburzonego rozróżniania stolec/gaz wykazując istotne statystycznie różnice dotyczące tylko objawów zaburzeń funkcji odbytniczo-odbytowych, bez związku z parametrami charakteryzującymi cukrzycę. Analizując wyniki w zakresie parametrów charakteryzujących funkcję zwieraczy odbytu wykazano: 1. MSP w grupie pacjentów z cukrzycą było istotnie statystycznie niższe aniżeli w grupie kontrolnej. 2. MRP było niższe u osób z cukrzycą trwającą ≥ 10 lat w porównaniu do osób z grupy kontrolnej i osób z cukrzycą trwającą < 10 lat. 3. MSP było niższe u pacjentów z cukrzycą trwającą ≥ 10 lat od osób z cukrzycą trwającą < 10 lat. 4. Różnice w średniej wartości parametru MSP/MRP pomiędzy grupami, również były istotne statystycznie. 5. MSP u osób z mikroangiopatią i objawami DAN oraz osób z cukrzycą niepowikłaną było niższe od osób z grupy kontrolnej. 6. MSP u osób z cukrzycą niepowikłaną było wyższe aniżeli u osób z mikroangiopatią i objawami DAN. Obserwowano również wyższe wartości w parametrze MRP dla grupy osób z cukrzycą niepowikłaną w stosunku do osób z DAN i mikroangiopatią jednak nie były one istotne statystycznie. 7. MRP i MSP było istotnie statystycznie obniżone w grupach pacjentów podających poszczególne objawy z zakresu dolnego odcinka przewodu pokarmowego w porównaniu do grupy kontrolnej, najniższe wartości dotyczyły pacjentów z nietrzymaniem stolca.

W ocenie próby parcia wykazano: 1. CR w grupie osób z cukrzycą było istotnie statystycznie wyższe aniżeli w grupie kontrolnej. Gradient ciśnień odbytniczo-odbytowych był niższy w grupie pacjentów z cukrzycą. Istotne statystycznie różnice w parametrze MRP/CR pomiędzy grupą pacjentów z cukrzycą, a kontrolną były spójne z pozostałymi parametrami zastosowanymi do oceny cech defekacji dyssynergicznej. 2. Osoby z cukrzycą z zaparciami

przewlekłymi miały istotnie niższe średnie wartości gradientu ciśnień odbytniczo-odbytowych i parametru MRP/CR od osób z grupy kontrolnej. Natomiast osoby z biegunką miały niższe tylko wartości parametru MRP/CR oceniane w próbie parcia.

W próbie czucia trzewnego odnotowano: 1. Znacznie wyższy próg pierwszego odczucia w grupie pacjentów z cukrzycą niż w grupie kontrolnej. 2. Wyższe wartości ww. parametru odnotowano u pacjentów z cukrzycą trwającą ≥ 10 lat w porównaniu do chorych z cukrzycą trwającą < 10 lat. 3. Osoby z grupy z cukrzycą i mikroangiopatią oraz objawami DAN miały wyższy próg pierwszego odczucia w porównaniu do osób z cukrzycą niepowikłaną. 4. U pacjentów podających objawy z zakresu dolnego odcinka przewodu pokarmowego w porównaniu do grupy kontrolnej wykazano istotnie wyższe wartości objętości balonu, przy której rejestrowano pierwsze odczucie. Ponadto u pacjentów z cukrzycą i zaparciami stwierdzono istotnie podwyższoną objętość balonu, przy której odnotowano odczucie parcia na stolec (próg defekacji).

W analizie odruchu hamowania rektoanalnego wykazano: 1. Brak odruchu stwierdzano istotnie statystycznie częściej u pacjentów z cukrzycą i nietrzymaniem stolca niż w grupie kontrolnej. 2. Osoby z cukrzycą i nietrzymaniem stolca i osoby z cukrzycą i biegunką przewlekłą miały istotnie niższe wartości pierwszej objętości, przy której rejestrowano odruch RAIR od osób z grupy kontrolnej.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów z cukrzycą w zależności od wyrównania cukrzycy w żadnym z badanych parametrów oceny manometrycznej.

Wnioski: Najczęstszym objawem z przewodu pokarmowego zgłaszanym przez pacjentów z cukrzycą były wzdęcia i dolegliwości bólowe jamy brzusznej oraz uczucie niepełnego wypróżnienia. U kobiet częściej występowało nietrzymanie stolca, uczucie niepełnego wypróżnienia oraz dyskomfort okolicy odbytu. U chorych z cukrzycą trwającą ≥ 10 lat, częściej stwierdzano uczucie niepełnego wypróżnienia oraz dyskomfort okolicy odbytu. U pacjentów z objawami autonomicznej neuropatii cukrzycowej, niezależnie od czasu trwania cukrzycy, częściej występowały bóle brzucha, naprzemienne zaparte i luźne stolce. Cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka występowania nietrzymania stolca u kobiet. U wszystkich pacjentów z cukrzycą i objawami enteropatii cukrzycowej (nietrzymanie, zaparcie przewlekłe, biegunka przewlekła) stwierdzono osłabioną funkcję zarówno zewnętrznego, jak i wewnętrznego zwieracza odbytu. U chorych z cukrzycą trwającą ≥ 10 lat wykazano również

osłabienie funkcji zarówno zewnętrznego, jak i wewnętrznego zwieracza odbytu, natomiast u pacjentów z towarzyszącą mikroangiopatią oraz objawami autonomicznej neuropatii cukrzycowej stwierdzono tylko osłabienie funkcji zwieracza zewnętrznego odbytu. U wszystkich chorych z cukrzycą stwierdzono częstsze występowanie i większe nasilenie cech dyssynergii dna miednicy. Cechy defekacji dyssynergicznej były najbardziej nasilone w grupie pacjentów z zaparciami. U wszystkich pacjentów z cukrzycą wykazano zaburzenia czucia trzewnego pod postacią podwyższonego progu pierwszego odczucia. Podwyższony próg odczucia parcia na stolec stwierdzono tylko w grupie pacjentów z cukrzycą i zaparciami przewlekłymi. U pacjentów z nietrzymaniem stolca częstszy był brak odruchu hamowania rektoanalnego (RAIR). Wykazano przydatność nowego parametru (MRP/CR) w ocenie defekacji dyssynergicznej w próbie parcia na stolec.

Abstract

Background: Diabetes mellitus is a chronic disease with frequency of diagnosis worldwide constantly growing. In the course of the disease characteristic complications are diagnosed. These complications can affect many organs including gastrointestinal tract. Diabetic gastroenteropathy is a complication, with multi-factorial and complex aetiology. According to the latest studies many different mechanisms (including autonomic neuropathy, miopathy, microangiopathy and others) are affected by diabetes. Whereas numerous references to the abnormalities in the upper gastrointestinal tract can be found in the literature, those involving the symptoms from the lower gastrointestinal tract are in minority. Symptoms such as chronic constipations, anal region pain, chronic diarrhea or incontinence are important but often underestimated issues in interdisciplinary medical care for diabetic patients. Anorectal manometry is a routinely used diagnostic method in the proctological practice, whereas high resolution anorectal manometry (HRAM) is a relatively new diagnostic method. It provides detailed data referring to anorectal function.

Study aim: The aim of the study was to evaluate the prevalence and type of symptoms from gastrointestinal tract among diabetic patients and to evaluate the relation between symptoms and the duration of the diabetes, the glycaemic control and the presence of diabetic complications (especially microangiopathy and the symptoms of autonomic neuropathy). Moreover, the purpose of the study was to evaluate the anorectal function with the use of the new diagnostic method (HRAM) and to evaluate the examination data in reference to

aforementioned variables, as well as evaluation of the anorectal function depending on the selected diabetic enteropathy symptoms.

Material and methods: The study included 70 individuals. There were 50 diabetic patients and 20 non-diabetic volunteers as control subjects. Diabetic patients group included 38 men and 32 women, whereas the control group - 12 men and 8 women. The basic inclusion criterion for the control subjects was the absence of defecation disorders. Other criteria included: absence of the history of surgical treatment in minor pelvis and anorectum region, absence of anorectal symptoms, not taking of pharmacological agents that could have an impact on the anorectal function, absence of a benign prostatic hypertrophy and of higher than first-degree perineal injuries in women. Diabetic patients were hospitalized in the Department of Angiology, Hypertension and the Diabetology and the Department of Gastroenterology and Hepatology at the University Hospital in Wrocław. Four of patients included in the study, with no diabetic complications (at the time of the study), were not hospitalized in the University Hospital in Wrocław. The exclusion criteria for the diabetic patients were as follows: higher than first-degree perineal labor-related injuries, the history of neurological conditions, the history of spine surgery, the age over 85 years, the fasting blood glucose level higher than 200 mg%. All patients completed the questionnaire, which included demographic and clinical data. Prior to the examination the capillary blood glucose test was performed followed by the digital rectal exam. The anorectal manometry was performed with the use of ManoScan 360 Sierra Scientific Instruments System. The following manometric parameters were evaluated: the maximum anal resting pressure (MRP), the maximum anal squeeze pressure (MSP), cough reflex, the push/strain maneuver, rectal sensation test and rectoanal inhibitory reflex (RAIR). Apart from the abovementioned parameters the following factors were also evaluated: length of the high pressure zone (HPZ), duration of sustain squeeze, anorectal pressure gradient, residual anal pressure (CR), rectal pressure during the push maneuver and the rectal compliance. Moreover, other parameters were calculated: MRP/MSP, MRP/CR. The results underwent statistical analysis with $p < 0.05$ considered as statistically significant. The written consent was taken from all the subjects. The study was approved by the human ethics review board of Wrocław Medical University.

Results: At least one chronic symptom was reported by 3/4 of diabetic patients and less than 1/5 of patients were asymptomatic. Abdominal bloating was most often reported symptom. Abdominal pain and sensation of incomplete evacuation were reported with similar frequency. Overall, symptoms from the lower part of the gastrointestinal tract were reported

by 3/4 of patients, whereas from the upper part - by over 1/4 of patients. The most often reported symptom from the lower gastrointestinal tract was incontinence of the stool and/or gas and sensation of urgent defecation. The least reported symptom was alternating diarrhea and constipation. Chronic constipation and diarrhea were stated with the same frequency. Anal region discomfort was present in 1/4 of diabetic patients. Statistically significantly more women reported incontinence of stool and/or gas and also anal region discomfort, and sensation of incomplete evacuation. Patients with the diabetes history of ≥ 10 years reported anal region discomfort and incomplete evacuation more often. The study didn't reveal any impact of the glycaemic control level (based on the level of the HbA1c) on frequency and type of reported gastrointestinal symptoms. Likewise, the difference in frequency of gastrointestinal symptoms reported between the groups of diabetic patients with and without complications wasn't statistically significant. In the group of patients with symptoms of autonomic neuropathy abdominal pain and alternating diarrhea and constipation were reported statistically significantly more often. The statistical analysis for the gas/stool discrimination was performed. It revealed no correlation with the parameters characteristic for the diabetes, but only with the parameters used in evaluation of the anorectum dysfunction. The analysis of the anorectal function parameters revealed: 1. Diabetic patients had lower MSP than the control subjects. 2. Diabetic patients with the disease duration ≥ 10 years had lower MRP than control subjects and lower than diabetic patients with diabetes duration < 10 years. 3. Diabetic patients with the diabetes duration ≥ 10 years had lower MSP than diabetic patients with the diabetes duration < 10 years. 4. The differences in the MSP/MRP between groups were also statistically significant. 5. Diabetic patients with microangiopathy and DAN symptoms had lower MSP than the control subjects. 6. Diabetic patients without complications had higher MSP than diabetic patients with microangiopathy and DAN symptoms. The study revealed lower MRP in diabetic patients with microangiopathy and DAN symptoms than in patients without complications, although the difference was not statistically significant. 7. Patients with symptoms from lower gastrointestinal tract had both MRP and MSP lower than the control subjects. Patients with incontinence had the lowest MRP and MSP.

Evaluation of the push/strain maneuver revealed: 1. Diabetic patients had statistically significantly higher CR and lower anorectal pressure gradient than the control subjects. The differences in MRP/CR between the two groups were statistically significant and were compatible with the other parameters used to assess the push/strain maneuver. 2. Patients with

diabetes and chronic constipation had lower anorectal pressure gradient and MRP/CR compared to the control subjects, whereas patients with chronic diarrhea had only MRP/CR lower from all the parameters used to evaluate the push/strain maneuver.

In the rectal sensation test the study revealed: 1. Diabetic patients had significantly higher threshold sense of the first sensation than the control subjects. 2. The higher threshold of the abovementioned parameter was noted in the group of diabetic patients with the disease duration ≥ 10 years compared to the group with the disease duration < 10 years. 3. Diabetic patients with the microangiopathy and DAN symptoms had also higher threshold sense of the first sensation than the patients without diabetic complications. 4. All the patients with the lower gastrointestinal symptoms had higher threshold sense of the first sensation than the control subjects. Moreover patients with diabetes and chronic constipation had higher threshold sense of urge to defecate than control subjects.

The evaluation of the rectoanal inhibitory reflex revealed: 1. RAIR was statistically significantly more often absent in the group of diabetic patients with incontinence. 2. Diabetic patients with incontinence and diabetic patients with chronic diarrhea had lower volumes of RAIR first time detection than the control subjects.

The study didn't reveal any statistically significant differences in the evaluation of the manometric parameters in the group of diabetic patients depending on the glycaemic control level.

Conclusions: Symptoms reported most often included abdominal bloating, abdominal pain and the sensation of incomplete evacuation. Incontinence of stool and/or gas, anal region discomfort and the sensation of incomplete evacuation were reported more often by women. Patients with diabetes duration ≥ 10 years reported anal region discomfort and incomplete evacuation more often. In the group of patients with symptoms of autonomic neuropathy, abdominal pain and alternating diarrhea and constipation were reported more often, irrespective of the duration of diabetes. Diabetes is an independent risk factor for the stool incontinence in women. All patients with diabetes and the symptoms of enteropathy had weakened function of external and internal anal sphincters. In patients with diabetes of long duration (≥ 10 years) the study revealed also weakened function of external and internal anal sphincters, whereas in patients with the microangiopathy and DAN symptoms only the weakened function of external anal sphincter was noted. All diabetic patients suffered from pelvic floor dyssynergia more often. The most intense symptoms of dyssynergic defecation

were reported in patients with chronic constipation. All diabetic patients had impaired visceral sensation manifested by higher threshold value of first sensation. Higher threshold value of urge to defecate was noted only in patients with chronic constipations. The absence of RAIR was more often noted in patients with incontinence. The study demonstrated usefulness of a new parameter (MRP/CR) in the evaluation of dyssynergic defecation during the push/strain maneuver.