

Aleksandra Tomaszewska, Beata Mrozikiewicz-Rakowska, Leszek Czupryniak

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Enteropatia cukrzycowa — wciąż niepokonana?

Diabetic enteropathy — still undefeated?

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Tomaszewska A, Mrozikiewicz-Rakowska B, Czupryniak L. Diabetic enteropathy — still undefeated? Clin Diabetol 2017; 6, 3: 105–110.

DOI: 10.5603/DK.2017.0017.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Enteropatia cukrzycowa jest szczególnym powikłaniem cukrzycy. Może manifestować się pod postacią zaparc, biegunek i nietrzymania stolca. Etiologia jest wieloczynnikowa. Główną rolę przypisuje się nieodwracalnej neuropatii autonomicznej, która często współwystępuje z obwodową neuropatią czuciowo-ruchową. Dotychczas diagnoza była stawiana po wykluczeniu innych schorzeń, takich jak choroba trzewna, zaburzenia funkcji tarczycy, nieswoiste zapalenia jelit, zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego, niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki, i wpływu leków. W artykule zaprezentowano nowe doniesienia na temat odwracalności enteropatii u osób po przeszczepieniu nerki i trzustki, zwrócono także uwagę na rolę potencjalnej blokady receptorów dla białka IGF1BP3 w regeneracji nabłonka jelitowego. Rzuca to nowe światło na patogenezę enteropatii i stwarza nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne.

Słowa kluczowe: cukrzyca, enteropatia cukrzycowa, cukrzycowa neuropatia autonomiczna, biegunka cukrzycowa, nietrzymanie stolca

ABSTRACT

Diabetic enteropathy is a specific diabetic complication. It could be presented as constipations, diarrhoea or faecal incontinence. The aetiology is multifactorial. The main role is attributed to irreversible autonomic neuropathy, which often coexists with peripheral sensorimotor neuropathy. Nowadays, enteropathy is diagnosed after exclusion of other causes, like coeliac disease, hypo- or hyperthyroidism, inflammatory bowel disease, small intestinal bacterial overgrowth, exocrine pancreatic insufficiency and adverse drug reaction. The article presents new reports about enteropathy reversibility after simultaneous pancreas-kidney transplantation in patients with abnormal levels of IGF-1 and IGF1BP3. It provides new data on pathogenesis of enteropathy and presents new diagnostic and therapeutic approaches.

Key words: diabetes, diabetic enteropathy, diabetic autonomic neuropathy, diabetic diarrhoea, faecal incontinence

Wstęp

Cukrzyca jest chorobą wymagającą od lekarzy podejścia interdyscyplinarnego. Oczywiście wydaje się, że chory na cukrzycę wymaga nadzoru okulisty, nefrologa, kardiologa czy lekarza w poradni stopy cukrzycowej. Powszechna jest wiedza, jak rozpoznać retinopatię, nefropatię czy neuropatię obwodową. W odniesieniu jednak do enteropatii indukowanej cukrzycą możliwości terapeutyczne pozostają w sferze leczenia objawowego. Enteropatia cukrzycowa, określana także jako wisce-

Adres do korespondencji:

Aleksandra Tomaszewska

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa

e-mail: atomaszewska01@gmail.com

Nadesłano: 08.06.2017

Przyjęto do druku: 04.07.2017

Tabela 1. Częstość występowania objawów enteropatii cukrzycowej

Objaw	Częstość występowania u chorych na cukrzycę
Zaparcia	18% [1]
Biegunka	9% [1]
Nietrzymanie stolca	12% [4]

ropatia cukrzycowa, jest realnym problemem chorych, który znacznie pogarsza jakość ich życia.

Symptomatologia

Enteropatia cukrzycowa może manifestować się pod postacią zaparć, biegunek i nietrzymania stolca. Statystycznie najczęściej, bo aż u blisko 20% chorych, występują zaparcia (tab. 1) [1]. Kolejnym symptomem jest biegunka, która może występować stale lub mieć charakter okresowy. Wówczas może pojawiać się naprzemiennie z zaparciami lub prawidłowym rytmem wypróżnień. Większość pacjentów zgłasza pojawianie się objawów w ciągu dnia, ale niektórzy doświadczają ich także nocą [1, 2]. Jeżeli zaś wziąć pod uwagę tylko pacjentów z biegunką, to u około 60% z nich źródłem problemu jest cukrzyca [3]. Nietrzymanie stolca, jako objaw izolowany lub towarzyszący biegunce, jest niewątpliwie symptomem znacznie obniżającym jakość życia. Jest ono drugim pod względem częstości objawem enteropatii. Najczęściej współwystępuje z luźnymi stolcami, co jest dodatkowym czynnikiem upośledzającym zależny od woli mechanizm powstrzymania defekacji [4].

Patogeneza enteropatii

Teoria neuropatyczna

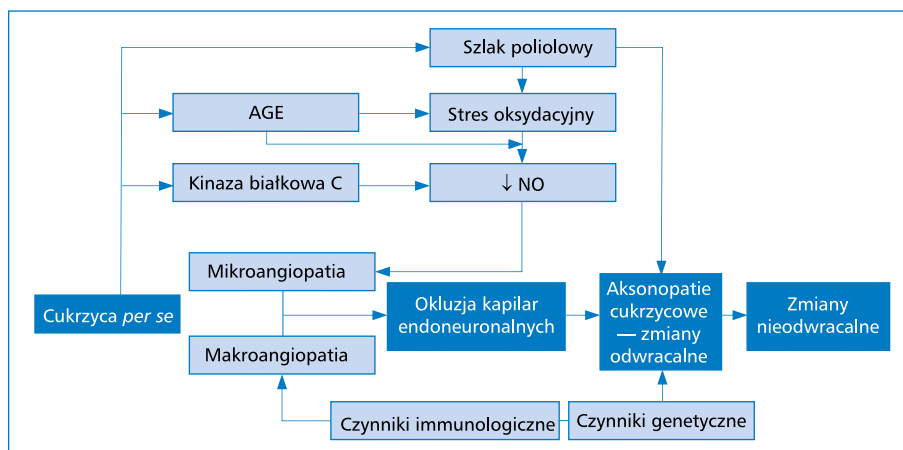
Etiologia enteropatii jest wieloczynnikowa i nadal pozostaje niewyjaśniona. Obecnie główną rolę przypisuje się nieodwracalnej cukrzycowej neuropatii autonomicznej (DAN, *diabetic autonomic neuropathy*), która w sposób istotny zaburza regulację działania enterycznego układu autonomicznego, a zatem motorykę i funkcje jelit [1]. U jej podstaw leży między innymi mikroangiopatia indukowana hiperglikemią (ryc. 1) [5]. Wynika ona z uszkodzenia wywołanego przez:

- reaktywne formy tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) [6,7];
- końcowe produkty zaawansowanej glikacji (AGE, *advanced glycation end products*) [7];
- nadmierną aktywację szlaku polioliowego, która promuje przemianę glukozy do sorbitolu, przyczyniając się do zmiany pobudliwości nerwu oraz zwiększenia stresu oksydacyjnego [7];
- aktywację szlaku diacyloglicerolu oraz kinazy białkowej C, które przyczyniają się do nadprodukcji prozapalnych mediatorów (np. PGE2) [8].

Teorię neuropatyczną potwierdza fakt, że objawy gastroenterologiczne u chorych na cukrzycę korelują z występowaniem neuropatii obwodowej [9]. Nie należy również zapominać o wpływie objawowej miażdżycy naczyń trzewnych na rozwój mikroangiopatii cukrzycowej.

Teoria IGF-zależna

Praca D'Addio i wsp. rzuca całkowicie nowe światło na problem enteropatii, wskazując na nowe patomechanizmy oraz dowodząc, że wbrew dotychczasowym hipotezom może ona być odwracalna [10]. Badacze wykazali, że stężenie produkowanego w wątrobie białka

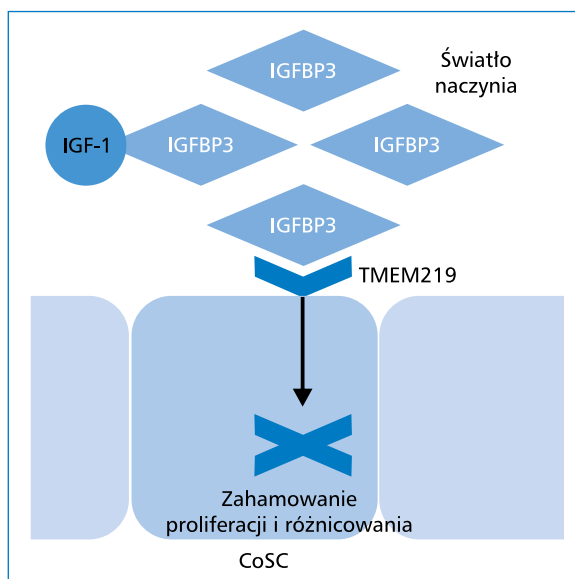


Rycina 1. Patogeneza neuropatii autonomicznej (modyfikacja na podstawie [24]). AGE (*advanced glycation-end products*) — końcowe produkty glikacji; NO — tlenek azotu

wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP3, *insulin-like growth factor binding protein 3*) w surowicy osób z cukrzycą typu 1 oraz objawami enteropatii było prawie 5-krotnie wyższe niż u zdrowych osób. Hepatocyty chorych wykazują wyższą ekspresję IGFBP3 w badaniach immunohistochemicznych. Dodatkowo stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) u tych osób jest znacznie zredukowane. Odkryto receptor TMEM219 znajdujący się w kryptach jelitowych, który w obliczu niedostatku IGF-1 oraz pod wpływem nadmiaru IGFBP3 uruchamia szlak kaspaz, co z kolei prowadzi do zaburzenia różnicowania komórek macierzystych okrężnicy (CoSC, *colonic stem cells*) (ryc. 2).

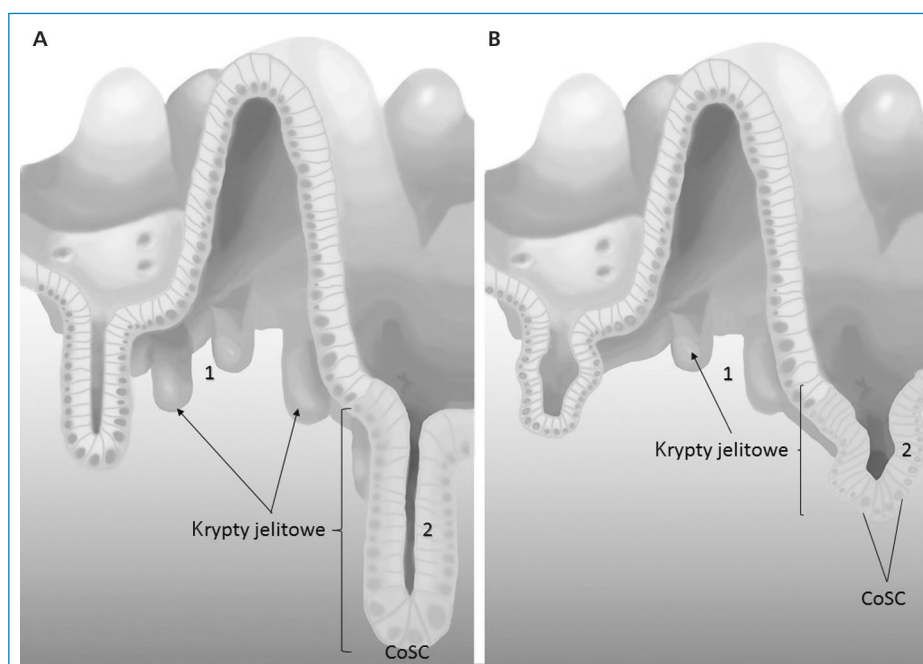
W badaniach histopatologicznych wycinków błony śluzowej jelita chorych z enteropatią wykazano wiele nieprawidłowości w porównaniu z osobami zdrowymi. U chorych znacznie zredukowana jest liczba krypt jelitowych, które ponadto wykazują nieprawidłowości budowy oraz stwardnienie blaszki właściwej błony śluzowej (ryc. 3). Zaobserwowano także redukcję proliferacji komórek nabłonka jelitowego, oznaki degeneracji nerwowej oraz redukcję ekspresji serotoniny w jelitowych komórkach neuroendokrynych.

Stworzenie hodowli komórek CoSC pobranych od zdrowych osób pozwoliło udowodnić, że izolowana hiperglikemia nie prowadzi do bezpośredniego uszkodzenia nabłonka, natomiast dodanie do hodowli surowicy osób chorych na enteropatię powoduje charakterystyczne uszkodzenie. Dodanie do hodowli



Rycina 2. Mechanizm destrukcyjnego działania białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu 3 (IGFBP3, *insulin-like growth factor binding protein 3*) na komórki macierzyste krypt jelitowych w okrężnicy. Białko IGFBP3, wiążąc się ze swoim receptorem TMEM219 w błonie komórkowej komórki macierzystej okrężnicy, prowadzi do zahamowania proliferacji i różnicowania tych komórek oraz uruchamia szlak apoptozy. IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) — insulinopodobny czynnik wzrostu 1; CoSC (*colonic stem cell*) — komórka macierzysta okrężnicy; TMEM219 — receptor błonowy dla białka IGFBP3

zdrowych komórek nadmiaru IGFBP3 hamuje ich proliferację nawet w obecności IGF-1, ale zjawisko to jest całkowicie odwracalne po dodaniu inhibitora kaspaz.



Rycina 3A. Błona śluzowa jelita osoby zdrowej; **B.** Błona śluzowa jelita chorego z enteropatią cukrzycową; 1 — zredukowana liczba krypt jelitowych; 2 — nieprawidłowa morfologia krypt jelitowych. CoSC (*colonic stem cell*) — komórki macierzyste okrężnicy

Wydaje się więc, że IGFBP3 jest kluczowym czynnikiem odpowiedzialnym za patogenezę zaobserwowanego zjawiska i działając poprzez receptor TMEM219, niezależnie od IGF-1, uruchamia szlak apoptozy. Autorzy prowadzą obecnie badania nad przeciwciałem monoklonalnym blokującym receptor TMEM219 i uzyskują obiecujące wyniki.

Część chorych biorących udział w badaniu poddano jednoczesnemu przeszczepieniu nerki i trzustki. W ciągu 8-letniej obserwacji wykazano u nich znaczącą poprawę w obrazie mikroskopowym jelita, normalizację stężeń IGF-1 oraz IGFB3 we krwi oraz poprawę kliniczną, a także odstąpiono całkowicie od terapii cukrzycy insuliną. Eksperyment ten podważa całkowicie nieodwracalność enteropatii. Pozwala także wysunąć wniosek nie tylko o złożoności patogenezы choroby, ale także o konieczności rewizji dotychczasowych ustaleń. Być może mamy do czynienia z co najmniej dwiema formami enteropatii cukrzycowej: neuropatyczną i IGF-zależną. Teoria IGF-zależna jest nowa i z pewnością wymaga dalszych badań, jednak po raz pierwszy od dawna daje nadzieję na głębsze poznanie źródła problemu.

Zaburzenia funkcji kompleksu motorycznego (MMC) w przebiegu enteropatii

W przebiegu wisceropatii dochodzi do wadliwego działania enterycznego układu autonomicznego, na który składają się przede wszystkim sploty mięśniowe Auerbacha oraz sploty podśluzówkowe Meissnera. Układ ten częściowo podlega kontroli ośrodkowego układu nerwowego, a częściowo działa na drodze odruchów [11].

W warunkach prawidłowych na aktywność motoryczną mięśni gładkich jelita składają się fale wolne, zwane także podstawowym rytmem elektrycznym (BER, *basal electrical rhythm*) oraz potencjały czynnościowe. Fale wolne nie osiągają potencjału progowego, dlatego nie wywołują czynności skurczowej jelit, ale są bardzo ważne, gdyż tylko na ich szczycie depolaryzacyjnym może powstać potencjał czynnościowy. Powstały potencjał szerzy się na okoliczne komórki przez złącza niskooporowe, wywołując czynność skurczową [2, 11].

W okresie międzytrawicznym w obrębie mięśni gładkich jelit rejestrowana jest zmienna, cykliczna aktywność elektryczna, zwana MMC (*migrating myoelectric complex*), powstająca głównie w żołądku. Jeden cykl MMC składa się z czterech faz i trwa około 90–120 minut. W fazie pierwszej występują jedynie fale wolne, zatem nie ma czynności skurczowej. W fazie drugiej pojawiają się pojedyncze potencjały czynnościowe, wywołując jedynie umiarkowaną czynność skurczową. Wreszcie, w fazie trzeciej, trwającej zaledwie 4–8 minut, na szczytach fal wolnych pojawiają się salwy

potencjałów czynnościowych warunkujące intensywną czynność skurczową. Faza czwarta jest fazą przejściową przed kolejną fazą pierwszą [2, 11].

Dooley i wsp. ustalili, że pasaż jelitowy u osób z cukrzycą, neuropatią autonomiczną i niewyjaśnioną biegunką jest zaburzony, a zaburzenie to polega na szeregu nieprawidłowości cyklu MMC. U większości z nich nie stwierdzono komponenty antralnej, u pozostałych faza III była nieobecna lub zaczynała się w jelicie cienkim z pominięciem żołądka i dwunastnicy [12]. U 25% pacjentów w badaniu Dooleya w teście oddechowym rozpoznano zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO, *small intestinal bacterial overgrowth*) i uzyskano poprawę kliniczną po antybiotykoterapii. Mimo że neuropatia autonomiczna, zaburzając pasaż jelitowy, może teoretycznie sprzyjać występowaniu SIBO u chorych na cukrzycę, to sama cukrzyca wydaje się mieć właściwości ochronne. W badaniu przeprowadzonym w Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu SIBO występował niemal dwukrotnie rzadziej u chorych z cukrzycą w porównaniu z grupą kontrolną, składającą się ze zdrowych i bezobjawowych ochotników (41 vs. 75%). Prewalencja neuropatii autonomicznej w grupie badanej nie była jednak wysoka (14,5%) [13].

Zaburzenia odruchu defekacyjnego w przebiegu enteropatii cukrzycowej

W wyniku zmian zachodzących w przebiegu enteropatii zaburzony zostaje także odruch defekacyjny, co może objawiać się nietrzymaniem stolca. W warunkach prawidłowych, w odpowiedzi na rozciąganie ścian bańki odbytnicy pobudzeniu ulegają mechanoreceptory. W wyniku odruchu śródściennego oraz rdzeniowego (ośrodek defekacji w odcinku krzyżowym rdzenia kręgowego) dochodzi do rozluźnienia zwieracza wewnętrznego odbytu, skurczu dźwigacza odbytu i w połączeniu z uruchomieniem tłoczni brzusznej dochodzi do wypróżnienia. Zdrowy człowiek może zatrzymać ten proces za pomocą zależnego od woli zwieracza zewnętrznego odbytu [11].

Aitchison i wsp. zajęli się problemem nietrzymania stolca u chorych na cukrzycę, odnosząc się przy tym do aspektów patofizjologicznych. W badaniu wykazali, że pacjenci ze związanym z cukrzycą nietrzymaniem stolca w porównaniu z chorymi na cukrzycę bez tej dolegliwości oraz zdrowymi ochotnikami wykazywali obniżone wartości ciśnienia panujących w odbytnicy i kanale odbytu, podwyższony próg odczuwania wypełnienia odbytnicy, opóźnioną reakcję zwieracza zewnętrznego odbytu, zaburzenia odruchu odbytniczego (skurcz zwieracza zewnętrznego odbytu w odpowiedzi na drażnienie skóry okolicy odbytu) [14].

Diagnostyka

Diagnostyka enteropatii jest jeszcze bardziej złożona niż jej patogenezę. Jest to bowiem diagnoza z wykluczenia. Mimo często oczywistych objawów klinicznych i wewnętrznego przekonania lekarza o istnieniu tego powikłania należy przeprowadzać wnikliwą diagnostykę różnicową. W zależności od objawu dominującego trzeba wziąć pod uwagę takie jednostki chorobowe, jak: choroba trzewna, zaburzenia funkcji tarczycy, nieswoiste zapalenia jelit, SIBO, niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki czy wreszcie wpływ przyjmowanych leków [2]. Wśród nich najczęstszym winowajcą powodującym biegunkę jest stosowana powszechnie metformina [3]. Należy także zwrócić uwagę na możliwość dodatkowego udziału miażdżycy naczyń trzewnych w rozwoju wisceropatii.

W większości przypadków pierwszoplanowym badaniem powinna być endoscopia górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz oznaczenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*). W celu wykluczenia celiakii można wykonać badanie histopatologiczne wycinka pobranego z dwunastnicy w trakcie gastroduodenoskopii oraz oznaczyć miano przeciwciał anty-EmA (przeciw endomysium) i anty-tTG (przeciw transglutaminazie tkankowej) w klasie IgA, pamiętając o uwzględnieniu ewentualnego niedoboru IgA. Wyjątkowo diagnozę można postawić bez wykonywania biopsji na podstawie charakterystycznych objawów: ponad 10-krotnego przekroczenia norm przeciwciał anty-tTG oraz dodatniego wyniku badania HLA-DQ2 lub HLA-DQ8 [15]. W diagnostyce SIBO coraz powszechniej stosuje się wodorowy test oddechowy, jednak w razie ograniczonej dostępności dopuszcza się zastosowanie empirycznej antybiotykoterapii i obserwację obrazu klinicznego [2]. Przydatnym może okazać się również badanie próbki stolca, także w kierunku pasożytów.

W przypadku nietrzymania stolca cennym badaniem jest manometria anorektalna. Pozwala ona zobiektywizować problem oraz może być pierwszym krokiem w kierunku podjęcia leczenia. U objawowych pacjentów z cukrzycą wykazano bowiem podwyższony próg odbioru bodźców czuciowych z górnej części kanału odbytu, co może wiązać się ze zbyt późnym uczuciem parcia na stolec [14].

Optymalnym rozwiązaniem byłoby znalezienie jednego badania lub biomarkera, które pozwoliłyby na postawienie diagnozy szybko i bez obciążania pacjentów wieloma testami. Poszukiwania ciągle trwają. Jedną z propozycji jest badanie długości pasażu jelitowego za pomocą scyntygrafii, po podaniu standaryzowanego posiłku składającego się z jajek znakowanych izotopem. Diagnoza opóźnionego pasażu przez jelito cienkie może

zostać postawiona, gdy mniej niż 40% całkowitej aktywności izotopu w jelicie cienkim kumuluje się w okolicy krętniczko-kątniczej po 6 godzinach. W celu oceny pasażu przez jelito grube akwizycję wykonuje się dodatkowo po 24, 48 i 72 godzinach [16]. Trzeba przyznać, że jest to badanie uciążliwe, długotrwałe, drogie i narażające na promieniowanie, dlatego nie jest powszechnie wykorzystywane w diagnostyce. Ciekawą alternatywą, jednak niestety również kosztowną, jest użycie kapsułki WMC (*wireless motility capsule*), która jest wrażliwa na zmiany pH oraz ciśnienia w przewodzie pokarmowym, dzięki czemu możliwe jest rozpoznanie, kiedy zmieni się środowisko z jelita cienkiego na grube [17]. Opisanie metody są interesujące z punktu widzenia badawczego, jednak dla klinicyisty nie wnoszą zbyt wiele informacji, albowiem nadal konieczne jest wykluczenie innych niż enteropatia cukrzycowa przyczyn zmienionego pasażu.

Podsumowując, żmudna diagnostyka różnicowa nadal pozostaje standardem postępowania w przypadku podejrzenia enteropatii cukrzycowej. Przyczynia się to nie tylko do opóźnienia w stawianiu diagnozy, ale także do statystycznego niedoszacowania skali problemu.

Leczenie

Z uwagi na nieustaloną patogenezę i brak możliwości leczenia przyczynowego terapia pozostaje jedynie objawowa (tab. 2).

W leczeniu biegunki stosuje się popularne leki przeciwbiegunkowe, takie jak loperamid czy difenoksyilat z atropiną [2, 18]. Dopuszczalna jest również

Tabela 2. Farmakoterapia w leczeniu objawowym enteropatii cukrzycowej

Objaw	Leczenie
Biegunka	Loperamid Difenoksyilat z atropiną Ryfaksymina Amoksylicyna z kwasem klawulanowym Ciprofloksacyna Metronidazol Doksycyklina
Zaparcie	Modyfikacja stylu życia Laktuloza Makrogole Cizapryd Prukalopryd Prydostygmina
Nietrzymanie stolca	Leczenie biegunki (jak wyżej) Biofeedback

empiryczna antybiotykoterapia (np. ryfaksymina) przy podejrzeniu SIBO [2].

W leczeniu zaparć podstawą pozostaje modyfikacja stylu życia: właściwe nawodnienie, dieta bogatoresztkowa oraz wysiłek fizyczny. Jako terapię wspomagającą stosuje się między innymi laktulozę i makrogole. Jeśli nie przynosi to efektu, należy rozważyć zastosowanie prokinetyku, na przykład cizaprydu lub nowo dostępnego prukaloprydu (agoniści receptorów 5-HT₄) [18]. Ukazało się także badanie z użyciem inhibitora cholinesterazy w postaci stosowanej doustnie pirydostygminy, która u chorych z cukrzycową neuropatią autonomiczną przyspieszała pasaż przez okrężnicę, wpływając korzystnie na częstość wypróżnień, konsystencję stolca oraz ułatwiając wypróżnianie [19].

Najtrudniejsze jest leczenie nietrzymania stolca. Samo ustąpienie biegunki może przynieść poprawę u większości pacjentów. W przypadkach opornych pomoc może terapia biofeedback, czyli tak zwany trening behawioralny. Biofeedback skutecznie eliminuje lub znacznie zmniejsza nasilenie nietrzymania stolca u chorych na cukrzycę [20]. Pacjent przy pomocy specjalnego urządzenia wykonuje w domu ćwiczenia zwieraczy odbytu kilka razy dziennie po 15 minut (ryc. 4). Pierwsze efekty można zauważyć po kilku miesiącach regularnych ćwiczeń. Elektroda umieszczona w kanale odbytu rejestruje aktywność elektryczną kompleksu zwieraczy odbytu podczas skurczu. Urządzenie sygnalizuje pacjentowi poprawność wykonanego ćwiczenia. Dla chorych z upośledzeniem sensorycznym przewidziano dodatkowy program ćwiczeń z balonem napętlanym stopniowo zwiększającą się objętością, pacjent natomiast zaciska zwieracz odbytu w odpowiednim momencie. Prowadzi to do powstania mechanizmu odruchowego [21]. Kolejnym krokiem może być wprowadzenie przezodbytowej elektrostymulacji, gdzie umieszczana w odbytnicy elektroda stymuluje zwieracze odpowiednio dobranym bodźcem elektrycznym [22].

Pojawiły się także próby operacyjnego wszczepiania magnetycznego zwieracza odbytu [23]. Wspomniani wcześniej D'Addio i wsp. prowadzą badania nad przeciwciałem monoklonalnym anti-TMEM219 (przeciwko receptorowi dla IGFBP3 obecnemu w kryptach jelitowych), które dają obiecujące wyniki w badaniach *in vitro* oraz *in vivo* na modelu mysim [10]. Stwarza to nadzieję na skuteczne leczenie przyczynowe w przyszłości i może być bardzo dobrą alternatywą dla leczenia objawowego, które często pozostaje nieskuteczne.

Podsumowanie

Enteropatia cukrzycowa to ważny problem kliniczny, z którym musi się zmierzyć lekarz prowadzący



Rycina 4. Elektrostymulator wraz z elektrodą doodbytniczą stosowany w terapii biofeedback nietrzymania stolca

chorego na cukrzycę. Jednak mimo złożonej etiopatogenezy, skomplikowanej diagnostyki oraz braku leczenia przyczynowego nie pozostajemy zupełnie bezradni. Powstałe niedawno hipotezy, konkurencyjne do teorii neuropatycznej leżącej u źródła wisceropatii, takie jak destrukcyjny wpływ IGFBP3 na morfologię krypt jelitowych, rzucają nowe światło na jej genezę. Badania nad rolą IGFBP3 oraz przeciwciała anti-TMEM219 skierowanego przeciwko receptorowi dla IGFBP3 dają nadzieję na stworzenie skutecznego leczenia przyczynowego, a co za tym idzie poprawę jakości życia pacjentów. Ponadto oznaczenia stężeń IGFBP3 w surowicy krwi mogą okazać się biomarkerem znacznie usprawniającym diagnostykę enteropatii cukrzycowej. Należy jednak podkreślić, że niedawne doniesienia wymagają dalszych badań, zanim będzie można z nich korzystać w praktyce klinicznej.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Chandrasekharan B, Anitha M, Blatt R, et al. Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal loss and increased oxidative stress. *Neurogastroenterol Motil.* 2011; 23(2): 131–138, doi: [10.1111/j.1365-2982.2010.01611.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01611.x), indexed in Pubmed: [20939847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20939847/).
- Mashimo H, May RJ, Goyal RK. *Joslin's diabetes mellitus*. Lippincott Williams & Wilkins, Boston, 2005: 1069–1098.
- Lysy J, Israeli E, Goldin E. The prevalence of chronic diarrhea among diabetic patients. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(8): 2165–2170, doi: [10.1111/j.1572-0241.1999.01289.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01289.x), indexed in Pubmed: [10445544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10445544/).

4. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med.* 2001; 161(16): 1989–1996, indexed in Pubmed: [11525701](#).
5. Østergaard L, Finnerup NB, Terkelsen AJ, et al. The effects of capillary dysfunction on oxygen and glucose extraction in diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2015; 58(4): 666–677, doi: [10.1007/s00125-014-3461-z](#), indexed in Pubmed: [25512003](#).
6. Chung SSM, Ho ECM, Lam KSL, et al. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14(8 Suppl 3): S233–S236, indexed in Pubmed: [12874437](#).
7. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, et al. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation.* 2006; 114(6): 597–605, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854](#), indexed in Pubmed: [16894049](#).
8. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes.* 1998; 47(6): 859–866, indexed in Pubmed: [9604860](#).
9. Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, et al. GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(3): 604–611, doi: [10.1111/j.1572-0241.2002.05537.x](#), indexed in Pubmed: [11922554](#).
10. D'Addio F, La Rosa S, Maestroni A, et al. Circulating IGF-I and IGFBP3 Levels Control Human Colonic Stem Cell Function and Are Disrupted in Diabetic Enteropathy. *Cell Stem Cell.* 2015; 17(4): 486–498, doi: [10.1016/j.stem.2015.07.010](#), indexed in Pubmed: [26431183](#).
11. Tafil-Klawe M, Klawe JJ. Wykłady z fizjologii człowieka. PZWL, Warszawa 2010: 960–990.
12. Dooley CP, el Newihi HM, Zeidler A, et al. Abnormalities of the migrating motor complex in diabetics with autonomic neuropathy and diarrhea. *Scand J Gastroenterol.* 1988; 23(2): 217–223, indexed in Pubmed: [3363294](#).
13. Adamska A, Nowak M, Piłaciński S, et al. Częstość występowania zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO) u pacjentów z cukrzycą. *Clinical Diabetology.* 2015; 4(5): 175–182, doi: [10.5603/dk.2015.0020](#).
14. Aitchison M, Fisher BM, Carter K, et al. Impaired anal sensation and early diabetic faecal incontinence. *Diabet Med.* 1991; 8(10): 960–963, indexed in Pubmed: [1838049](#).
15. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, ESPGHAN Gastroenterology Committee, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(1): 136–160, doi: [10.1097/MPG.0b013e31821a23d0](#), indexed in Pubmed: [22197856](#).
16. Brock C, Brock B, Pedersen AG, et al. Assessment of the cardiovascular and gastrointestinal autonomic complications of diabetes. *World J Diabetes.* 2016; 7(16): 321–332, doi: [10.4239/wjcd.v7.i16.321](#), indexed in Pubmed: [27625746](#).
17. Farmer AD, Scott SM, Hobson AR. Gastrointestinal motility revisited: The wireless motility capsule. *United European Gastroenterol J.* 2013; 1(6): 413–421, doi: [10.1177/2050640613510161](#), indexed in Pubmed: [24917991](#).
18. Krishnan B, Babu S, Walker J, et al. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2013; 4(3): 51–63, doi: [10.4239/wjcd.v4.i3.51](#), indexed in Pubmed: [23772273](#).
19. Bharucha AE, Low P, Camilleri M, et al. A randomised controlled study of the effect of cholinesterase inhibition on colon function in patients with diabetes mellitus and constipation. *Gut.* 2013; 62(5): 708–715, doi: [10.1136/gutjnl-2012-302483](#), indexed in Pubmed: [22677718](#).
20. Wald A, Tunuguntla AK. Anorectal sensorimotor dysfunction in fecal incontinence and diabetes mellitus. Modification with biofeedback therapy. *N Engl J Med.* 1984; 310(20): 1282–1287, doi: [10.1056/NEJM198405173102003](#), indexed in Pubmed: [6717494](#).
21. Herman RM, Wałęga P, Widera A; Biofeedback jako zachowawcza metoda leczenia nietrzymania stolca. *Przegl Lek.* 2004; 61: 54–59.
22. Herman RM, Wałęga P, Nowakowski M, et al. Transanal electrostimulation in the treatment of fecal incontinence following low anterior rectum resection. *International Proceedings Division.* 2001: 295–299.
23. Sugrue J, Lehur PA, Madoff RD, et al. Long-term Experience of Magnetic Anal Sphincter Augmentation in Patients With Fecal Incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2017; 60(1): 87–95, doi: [10.1097/DCR.0000000000000709](#), indexed in Pubmed: [27926562](#).
24. Karnafel W, Mrozikiewicz-Rakowska B. Zespół stopy cukrzycowej. Termedia, Poznań 2010: 34.