

Gastroduodenální vředová choroba u diabetika

I. Tachecí^{1,2}, J. Bureš^{1,2}

¹ II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

² Subkatedra gastroenterologie Lékařské fakulty UK Hradec Králové, vedoucí prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.

Souhrn: Gastroduodenální vředová choroba a diabetes mellitus patří mezi závažná a chronická onemocnění s významným medicínským, ale i socioekonomickým dopadem. Ačkoli byly v experimentu mnohokrát prokázány změny způsobující větší vulnerabilitu sliznice gastroduodena a zhoršené hojení vředů, klinická data jednoznačnou asociaci těchto dvou chorob nepotvrzují. Diabetici jsou ohroženi především větším rizikem vzniku komplikací vředové choroby (krvácení, perforace). Také prevalence infekce *Helicobacter pylori* u diabetiků je vyšší než u obecné populace, léčebně je ovšem výsledek eradikace *Helicobacter pylori* u diabetiků nejistý.

Klíčová slova: diabetes mellitus – vředová choroba – *Helicobacter pylori*

Peptic ulcer disease in patients with diabetes mellitus

Summary: Peptic ulcer disease and diabetes mellitus are the serious chronic diseases with many medicals and socioeconomic consequences. Although the changes leading to the mucosal vulnerability and prolonged healing of ulcers were many times demonstrated in experiment, the clinical data does not confirmed explicit association of those diseases. The patients with diabetes mellitus are threatened by complications of peptic ulcer disease (bleeding, perforation) above all. The *Helicobacter pylori* prevalence is in diabetics higher, the results of eradication of *Helicobacter pylori* are unsatisfactory.

Key words: diabetes mellitus – peptic ulcer disease – *Helicobacter pylori*

Úvod

Vředová choroba gastroduodenální i diabetes mellitus představují chronická onemocnění s rizikem vzniku závažných komplikací, nutností celoživotního sledování a v některých případech i celoživotní léčby. Obě nemoci představují závažný zdravotnický, epidemiologický, ekonomický i sociální problém. V posledních letech dochází vzhledem k poklesu incidence a prevalence infekce *Helicobacter pylori* také k poklesu výskytu především duodenálních vředů. Prevalence peptického vředu je asi 2–14% (nižší u žen). Počet registrovaných diabetiků naproti tomu, celosvětově i v České republice, každoročně vzrůstá. V roce 2009 se s diabetem léčilo více než 783 000 pacientů (meziroční nárůst činil asi 10 000 osob) [1]. V následujícím textu autoři diskutují možné vztahy a souvislosti těchto dvou onemocnění s ohledem na běžnou klinickou praxi.

Etiopatogeneze vředové choroby gastroduodena

Základní lézí je u vředové choroby žaludku a duodena (bulbu duodena)

peptický vřed, tedy hluboký defekt pronikající celou tloušťkou sliznice (mucosa), vznikající působením žaludeční šťávy (kyseliny chlorovodíkové, pepsinu). O vředové chorobě hovoříme tehdy, pokud peptický vřed vzniká v místě, kde je sliznice přirozeně odolná vůči působení žaludeční šťávy (v žaludku a bulbu duodena), a jde o vřed chronický nebo rekurující. Etiopatogeneze vředové choroby je založena na nerovnováze mezi agresivními a obrannými faktory vedoucí ke vzniku slizničních lézí u predisponovaných jedinců. Genetické predispozice [2] hrají pravděpodobně důležitou roli, známý je souběžný výskyt vředové choroby u jednovaječných dvojčat, vliv familiárního rozšíření agresivnějších kmenů *Helicobacter pylori*, vztah k systému krevních skupin, HLA systému [3] a výskyt vředové choroby u některých geneticky podmíněných syndromů (Zollinger-Ellisonův syndrom, MEN 1). Mezi agresivní faktory patří kromě *Helicobacter pylori* také některé léky (především nesteroidní antiflogistika). Endogenními agresivními faktory jsou pepsin a kyselina

chlorovodíková, žlučové kyseliny a lyzolecitin. První linii obrany proti působení agresivních faktorů tvoří sekrece bikarbonátu a intaktní vrstva žaludečního hlenu s hydrofobní fosfolipidovou vrstvou na lumenálnímu povrchu. Další jsou apikální části buněčných membrán epitelálních buněk s neporušenými těsnými spoji, které snižují difuzi vodíkových iontů do sliznice. Poslední (postepitelální) bariéra je tvořena dostatečným cévním zásobením zajišťujícím přísun substrátů k normální funkci epitelálních buněk a odplavování kyselin po průniku porušenou sliznicí. Komplexní protektivní roli hrají prostaglandiny (zvláště třídy E) s vazomotorickým, trofickým a cytoprotektivním efektem, vlivem na snížení produkce gastrinu a kyseliny chlorovodíkové a růstové faktory (epidermální růstový faktor, transformující růstový faktor α apod.).

Klíčová role v etiopatogenezi gastroduodenální vředové choroby patří *Helicobacter pylori*. Jedná se o spirální, mikroaerofilní, gramnegativní bakterii, 2,5–5 μ m dlouhou a 0,5–1,0 μ m ši-

rokou. Bakterie má 4–6 bičků (zhruba 30 µm dlouhých), které jsou nezbytné pro její pohyblivost. Infekce touto bakterií patří mezi nejčastější infekce vůbec, odhaduje se, že infikováno je až 60–80% světové populace. Prevalence *Helicobacter pylori* byla v České republice 47,7% [4]. *Helicobacter pylori* způsobuje u člověka chronickou gastritidu komplexním působením mnoha faktorů:

1. indukci zánětu s uplatněním interleukinu-8, adheze neutrofilů na endotelie, destičky aktivujícím faktorem, ureázy,
2. narušením slizniční bariéry pomocí fosfolipázy A2 a C, mucinázy, vakuolizačního cytotoxinu, reaktivních forem kyslíku, indukci inducibilní syntetázy NO a apoptózy,
3. porušením rovnováhy v produkci HCl díky sníženému uvolňování somatostatinu, hypergastrinemii a narušené reakci parietálních buněk na gastrin.

Virulence *Helicobacter pylori* není u všech kmenů shodná, ulcerogenní jsou především kmeny produkující cytotoxiny (přítomnost CagA genu). Existují teorie spojující typ gastritidy s dalším vývojem infekce a jejích komplikací. U části nemocných působí infekce *Helicobacter pylori* predominantně antrální gastritidu s relativním ušetřením kyselinu produkujících oblastí žaludku, kyselou hypersekrecí a vznikem duodenálních vředů. Druhou možností je progresivní pangastritida s atrofií žaludeční sliznice a rozvojem intestinální metaplasie, žaludečních vředů a karcinomu žaludku. Odlišný průběh infekce je dán souborem interakcí mezi bakterií a hostitelem.

Druhou nejčastější příčinou vředové choroby jsou nesteroidní antiflogistika (způsobují až 25% žaludečních vředů), která nabývají na významu se stárnutím populace a nárůstem jejich preskripce. Kombinace lokálního i systémového efektu těchto léčiv může vést k poškození nejen gastroduodenální oblasti, ale i celého gastrointestinálního traktu.

Diabetes mellitus a vředová choroba v experimentu

Vztah diabetes mellitus a vředové choroby gastroduodena zůstává kontroverzní. Streptozocinem indukovaný diabetes mellitus u krys představuje v experimentu faktor výrazně zvyšující vulnerabilitu sliznice žaludku k agresivním faktorům (vředy indukované kyselinou octovou, chlorovodíkovou, ischemií a reperfuzí či stresové vředy) a snižující efektivitu přirozených obranných a reparativních mechanismů. Hlavními zvažovanými mechanismy jsou zvýšená produkce a uvolňování prozánětlivých cytokinů (TNF-α, IL-1β), poruchy mikrocirkulace a oslabení angiogeneze v průběhu hojení, poruchy antioxidačního systému sliznic, snížení duodenální produkce bikarbonátů. Na druhou stranu ale indukovaný diabetes mellitus v experimentu sám o sobě ke vzniku vředových lézí nevedl [5–11] a klinická epidemiologická data vyšší prevalenci vředové choroby u diabetiků (5,3–8,5%) [12,13] v porovnání s všeobecnou populací (2,6–15,1%) [14,15] nepotvrzují.

Vztah infekce *Helicobacter pylori* a diabetes mellitus

Kontroverzní oblastí je také vztah infekce *Helicobacter pylori* a diabetes mellitus. Mnohé studie prokazují vyšší prevalenci *Helicobacter pylori* u diabetiků 1. [16–18] i 2. typu [19–21]. Jako rizikové byli identifikováni především pacienti s dlouhotrvající cukrovkou [16,18], přítomností autonomní neuropatie [19,22], dyspepsie [19,22], nemocní středního věku [17], ženského pohlaví, s vyšším BMI, hodnotou krevního tlaku, glykemií na lačno a vysokou hladinou glykovaného hemoglobinu [23]. Zvýšené riziko infekce *Helicobacter pylori* je vysvětlováno poruchami motility a snížením nespecifické imunitní odpovědi u diabetických pacientů [24]. Další studie však tento vztah zpochybňují, pozorovaná prevalence u diabetiků i nediabetiků se neliší [25–29]. Jedním z možných vysvětlení je u některých nemocných přítomnost

mikroangiopatie žaludeční sliznice, která významně zhoršuje podmínky pro kolonizaci a přežití bakterie [23]. Data naznačující nižší prevalenci infekce *Helicobacter pylori* u diabetiků byla publikována pouze ojediněle [30,31]. Z hlediska vzniku vředové choroby jsou nejrizikovější *Helicobacter pylori* pozitivní diabetici s kardiovaskulární autonomní neuropatií [19,22]. Také vztah infekce *Helicobacter pylori* a dalších komplikací diabetes mellitus je diskutabilní. Bylo publikováno několik prací, které vztah mezi *Helicobacter pylori* a neuropatií [19], retinopatií [19] nebo mikroangiopatií [23] zpochybňují. Na druhou stranu existují data o možném vztahu CagA pozitivních kmenů *Helicobacter pylori* a makroangiopatie, neuropatie [23] nebo mikroalbuminurie u diabetiků 2. typu [23,32]. Základní příčinou je pravděpodobně poškození endotelu navozené systémovou imunitní odpovědí.

Symptomatologie vředové choroby a diabetes mellitus

Klasická symptomatologie vředů žaludku zahrnuje bolesti v nadbřišku, které se objevují nebo zhoršují časně po jídle. U duodenálního vředu bývá popisována bolest nalačno nebo 1,5–3 hod po jídle, často v noci. Úleva následuje po jídle, zvracení nebo antacidech. Viscerální neuropatie může u diabetiků do jisté míry tuto symptomatologii modifikovat a u některých pacientů být příčinou takzvaných „němých“ (zcela asymptomatických) vředů [33].

Léčba vředové choroby a eradikace *Helicobacter pylori* u diabetiků

U pacientů s peptickým vředem a prokázanou infekcí *Helicobacter pylori* je indikována eradikační léčba, v antisekreční terapii (nejlépe inhibitory protonové pumpy) pokračujeme 2–4 týdny. Po zhojení vředu a úspěšné eradikaci *Helicobacter pylori* není další léčba inhibitory protonové pumpy třeba. U vředů *Helicobacter pylori* negativních trvá léčba blokátory protonové

pumpy 6–8 týdnů. Zhojení žaludečních a komplikovaných duodenálních vředů kontrolujeme vždy endoskopicky.

V názorech na nižší efektivitu jednotlivých režimů eradikace *Helicobacter pylori* u pacientů s diabetes mellitus 2. typu panuje všeobecná shoda [34–36]. Reinfekce *Helicobacter pylori* je u těchto nemocných častější než u nediatetiků [18,35], pravděpodobně se jedná o důsledek mikroangiopatie vedoucí k nižší absorpci antibiotik. Další problém představuje vznik rezistentních kmenů *Helicobacter pylori* [18,36] vzhledem k častějšímu užívání antibiotik u diabetiků z jiných indikací. U diabetiků 1. typu je ve srovnání s diabetem 2. typu účinnost standardní eradikační terapie (dvojkombinace antibiotik a blokátoru protonové pumpy) nižší, bez ohledu na velikost použité dávky či délku terapie [18,35,36], a riziko reinfekce rok po eradikaci vyšší [37]. Ačkoli jsou sekvenční režimy eradikace (blokátor protonové pumpy a amoxicillin 5 dní, následované dvojkombinací antibiotik po dobu dalších 5 dnů) ve všeobecné populaci významně úspěšnější u nemocných s diabetes mellitus, jsou její výsledky neuspokojivé [38].

Komplikace vředové choroby u diabetiků

Zatímco incidence vředové choroby gastroduodenální klesá, incidence komplikací a jejich letalita zůstávají stacionární. Příčinou je stárnutí populace, větší zastoupení polymorbidních pacientů a zvyšující se užívání nesteroidních antiflogistik. Diabetes mellitus byl identifikován jako nezávislý rizikový faktor pro vznik komplikací vředové choroby (krvácení, perforace). Diabetici s vředovou chorobou jsou pro tyto komplikace 3–7krát častěji hospitalizováni a mají o 40–50% větší 30denní letalitu [39,40]. Diabetická mikroangiopatie narušuje integritu sliznic, vede ke vzniku hlubších defektů a k abnormální hemostáze. Symptomy perforace mohou být v důsledku autonomní neuropatie maskovány. Dalším problémem může být zvýšené riziko vzniku sepse

po perforaci vředu, snížená oxygenace tkání stejně jako riziko metabolických komplikací u diabetického pacienta s akutním onemocněním. Letalita byla zvýšena především u nemocných s kardiovaskulárními či renálními komplikacemi [40]. V souladu s tím je horší prognóza pacientů s komplikacemi vředové choroby pozorována především u starších diabetiků (polymorbidita) a nemocných s komplikacemi diabetu (retinopatie, periferní angiopatie a nefropatie) a antikoagulační léčbou. Dalším důležitým faktorem mohou být i poruchy hemostázy asociované s uremií, pozorované u pacientů se závažným postižením renálních funkcí. Také léčba deriváty sulfonylurey vzhledem k jejich antiagregačnímu efektu riziko komplikací vředové choroby dále zvyšuje. *Helicobacter pylori* jako rizikový faktor potvrzen nebyl.

Závěr

Jednoznačná asociace vředové choroby gastroduodena a diabetes mellitus nebyla prokázána. Diabetici s vředovou chorobou jsou ovšem vzhledem k větší vulnerabilitě sliznic, zhoršenému hojení vředů, vyšší prevalenci infekce *Helicobacter pylori*, změnám symptomatologie, vyššímu riziku vzniku komplikací vředové choroby a horším výsledkům eradikace *Helicobacter pylori* významně rizikovou skupinou.

Práce vznikla v rámci řešení výzkumného záměru MZO 00179906.

Literatura

1. Srb T. Aktuální informace Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky. 2010; 23.
2. Riih   I, Kemppainen H, Kaprio J et al. Lifestyle, stress, and genes in peptic ulcer disease: a nationwide twin cohort study. Arch Intern Med 1998; 158: 698–704.
3. Yoshitake S, Okada M, Kimura A et al. Contribution of major histocompatibility complex genes to susceptibility and resistance in *Helicobacter pylori* related diseases. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 875–880.
4. Bure   J, Kop   ov   M, Koupil I et al. European Society for Primary Care Gastroenterology. Epidemiology of *Helicobacter pylori*

infection in the Czech Republic. Helicobacter 2006; 11: 56–65.

5. Konturek PC, Brzozowski T, Burnat G et al. Gastric ulcer healing and stress-lesion preventive properties of pioglitazone are attenuated in diabetic rats. J Physiol Pharmacol 2010; 61: 429–436.

6. Brzozowska I, Targosz A, Sliwowski Z et al. Healing of chronic gastric ulcers in diabetic rats treated with native aspirin, nitric oxide (NO)-derivative of aspirin and cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor. J Physiol Pharmacol 2004; 55: 773–790.

7. Harsch IA, Brzozowski T, Bazela K et al. Impaired gastric ulcer healing in diabetic rats: role of heat shock protein, growth factors, prostaglandins and proinflammatory cytokines. Eur J Pharmacol 2003; 481: 249–260.

8. Tashima K, Fujita A, Takeuchi K. Aggravation of ischemia/reperfusion-induced gastric lesions in streptozotocin-diabetic rats. Life Sci 2000; 67: 1707–1718.

9. Korolkiewicz RP, Tashima K, Fujita A et al. Exogenous insulin-like growth factor (IGF)-1 improves the impaired healing of gastric mucosal lesions in diabetic rats. Pharmacol Res 2000; 41: 221–229.

10. Takeuchi K, Takehara K, Tajima K et al. Impaired healing of gastric lesions in streptozotocin-induced diabetic rats: effect of basic fibroblast growth factor. J Pharmacol Exp Ther 1997; 281: 200–207.

11. Takehara K, Tashima K, Takeuchi K. Alterations in duodenal bicarbonate secretion and mucosal susceptibility to acid in diabetic rats. Gastroenterology 1997; 112: 418–428.

12. Sato T, Kitahara F, Nakamura T et al. Peptic ulcer in patients with diabetes mellitus. Nippon Rinsho 2002; 60: 1580–1584.

13. Wafula JM, Lule GN, Otieno CF et al. Upper gastrointestinal findings in diabetic outpatients at Kenyatta National Hospital, Nairobi. East Afr Med J 2002; 79: 232–236.

14. Aro P, Storskrubb T, Ronkainen J et al. Peptic ulcer disease in a general adult population: the Kalixanda study: a random population-based study. Am J Epidemiol 2006; 163: 1025–1034.

15. Lee CM, Huxley RR, Lam TH et al. Woodward M; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Prevalence of diabetes mellitus and population attributable fractions for coronary heart disease and stroke mortality in the WHO South-East Asia and Western Pacific regions. Asia Pac J Clin Nutr 2007; 16: 187–192.

16. Arslan D, Kendirci M, Kurtoglu S et al. *Helicobacter pylori* infection in children with insulin dependent diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13: 553–556.

17. Salardi S, Cacciari E, Menegatti M et al. *Helicobacter pylori* and type 1 diabetes mel-

litus in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 28: 307–309.

18. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D et al. Insulin-dependent diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori* infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 713–716.

19. Gulcelik NE, Kaya E, Demirbas B et al. *Helicobacter pylori* prevalence in diabetic patients and its relationship with dyspepsia and autonomic neuropathy. J Endocrinol Invest 2005; 28: 214–217.

20. Devrajani BR, Shah SZ, Soomro AA et al. Type 2 diabetes mellitus: A risk factor for *Helicobacter pylori* infection: A hospital based case-control study. Int J Diabetes Dev Ctries 2010; 30: 22–26.

21. Bener A, Micallef R, Afifi M et al. Association between type 2 diabetes mellitus and *Helicobacter pylori* infection. Turk J Gastroenterol 2007; 18: 225–229.

22. Persico M, Suozzo R, De Seta M et al. Non-ulcer dyspepsia and *Helicobacter pylori* in type 2 diabetic patients: association with autonomic neuropathy. Diabetes Res Clin Pract 1996; 31: 87–92.

23. Quadri R, Rossi C, Catalfamo E et al. *Helicobacter pylori* infection in type 2 diabetic patients. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2000; 10: 263–266.

24. Senturk O, Canturk Z, Cetinarslan B et al. Prevalence and comparisons of five different diagnostic methods for *Helicobacter pylori* in diabetic patients. Endocr Res 2001; 27: 179–189.

25. Anastasios R, Goritsas C, Papamihail C et al. *Helicobacter pylori* infection in diabetic

patients: prevalence and endoscopic findings. Eur J Intern Med 2002; 13: 376.

26. Kozák R, Juhász E, Horvát G et al. *Helicobacter pylori* infection in diabetic patients. Orv Hetil 1999; 140: 993–995.

27. Xia HH, Talley NJ, Kam EP et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with diabetes mellitus, nor with upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1039–1046.

28. Stanciu OG, Trifan A, Sfarti C et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with diabetes mellitus. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2003; 107: 59–65.

29. Bureš J, Šmahelová A, Kopáčová M et al. Clinical importance of *Helicobacter pylori* infection in patients with diabetes mellitus. Vnitř Lék 2004; 50: 350–353.

30. Zelenkova J, Součková A, Kvapil M et al. *Helicobacter pylori* and diabetes mellitus. Čas Lék Čes 2002; 141: 575–577.

31. Kojecký V, Roubalík J, Bartoníková N. *Helicobacter pylori* in patients with diabetes mellitus. Vnitř Lék 1993; 39: 581–584.

32. Pietroiusti A, Giuliano M, Magrini A et al. Cytotoxin-associated gene A strains of *Helicobacter pylori* represent a risk factor for the development of microalbuminuria in type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29: 1399–1401.

33. Boehme MW, Autschbach F, Ell C et al. Prevalence of silent gastric ulcer, erosions or severe acute gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus – a cross-sectional study. Hepatogastroenterology 2007; 54: 643–648.

34. Gasbarrini A, Franceschi F, Gasbarrini G et al. Extraintestinal pathology associated

with *Helicobacter infection*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9: 231–233.

35. Ojetti V, Pitocco D, Ghirlanda G et al. Role of *Helicobacter pylori* infection in insulin-dependent diabetes mellitus. Minerva Med 2001; 92: 137–144.

36. Sargın M, Uygur-Bayramicli O, Sargın H et al. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori*. World J Gastroenterol 2003; 9: 1126–1128.

37. Ojetti V, Pitocco D, Bartolozzi F et al. High rate of *Helicobacter pylori* re-infection in patients affected by type 1 diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 1485.

38. Ataseven H, Demir M, Gen R. Effect of sequential treatment as a first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication in patients with diabetes mellitus. South Med J 2010; 103: 988–992.

39. Weil J, Langman MJ, Wainwright P et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut 2000; 46: 27–31.

40. Schimke K, Chubb SA, Davis WA et al. Antiplatelet therapy, *Helicobacter pylori* infection and complicated peptic ulcer disease in diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabet Med 2009; 26: 70–75.

MUDr. Ilja Tachecí, Ph.D.

www.fnhk.cz

e-mail: tachecii@fnhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 15. 3. 2011