

**lek. Roland Kadaj-Lipka**

**Badanie przyczyn objawów brzusznych u pacjentów z cukrzycą ze  
szczególnym uwzględnieniem zaburzeń czynności egzokrynnej  
trzustki**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska


Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia  
Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa  
Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2020

  
Roland Kadaj-Lipka  
lekarz  
2886689

  
Prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska  
specjalista chorób wewnętrznych  
gastroenterolog  
5171419

## **Streszczenie**

### **Badanie przyczyn objawów brzusznych u pacjentów z cukrzycą ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń czynności egzokrynnej trzustki**

#### **Cel i zakres pracy**

Celem niniejszej pracy doktorskiej jest ocena występowania objawów brzusznych u pacjentów z cukrzycą oraz zbadanie ich wybranych przyczyn ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń czynności egzokrynnej trzustki. W pracy oceniono również zależności takie jak: występowanie zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO), czas trwania cukrzycy, przyjmowane leki przeciwcukrzycowe czy BMI w tej grupie pacjentów.

#### **Materialy i metody**

Badanie miało charakter prospektywny, kohortowy, bez randomizacji. Zostało przeprowadzone w latach 2016-2018 wśród pacjentów Poradni Diabetologicznej Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie. Protokół badania obejmował dwa etapy: Etap I – przeprowadzenie ankiety oraz Etap II – wykonanie badań laboratoryjnych i wodorowego testu oddechowego.

Badaniem objęto 273 pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2, spośród których 77 osób spełniło kryteria wyłączenia. Do II etapu badania telefonicznie zaproszono 196 pacjentów (grupa badana). Na wykonanie badań laboratoryjnych i wodorowego testu oddechowego zgłosiło się 85 pacjentów.

Za względu na występowanie objawów brzusznych, wyniki 85 pacjentów z grupy badanej porównywano w dwóch kohortach:

- Kohorta A - 55 pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 1 lub 2, którzy zgłaszali występowanie objawów brzusznych w czasie 6 miesięcy poprzedzających wypełnienie ankiety.
- Kohorta B - 30 pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 1 lub 2, którzy nie zgłaszali występowania objawów brzusznych w czasie 6 miesięcy poprzedzających wypełnienie ankiety. Grupa kontrolna dla kohorty A.

Ankieta obejmowała dane demograficzne (wiek, płeć) oraz pytania dotyczące: typu i czasu trwania cukrzycy, stosowanej farmakoterapii przeciwcukrzycowej, przebytych zabiegów operacyjnych, występowania innych chorób trzustki, używek - palenie tytoniu, spożycie alkoholu oraz występowania i częstość objawów brzusznych w ostatnich 6 miesiącach poprzedzających wypełnienie ankiety.

II etap badania obejmował: oznaczenie poziomu elastazy-1 w kale, oznaczenie stężenia HbA1c, oznaczenie stężenia lipazy, wykonanie wodorowego testu oddechowego, pomiar wzrostu i masy ciała - obliczenie wskaźnika BMI.

Do oznaczenia poziomu elastazy-1 w kale zastosowano test *ScheBo Pancreatic Elastase 1* (*ScheBo Biotech, Giessen, Niemcy*). Wodorowy test oddechowy z laktulozą wykonano przy użyciu gastrolizera Gastrolyzer Gastro+ firmy Bedfont Scientific Ltd, pozostałe oznaczenia wykonano z pobranej próbki pełnej krwi żyłnej w laboratorium CSK MSWiA.

## **Wyniki**

Podczas badania nie stwierdzono związku pomiędzy obniżonym stężeniem FE-1 i wzrostem stężenia lipazy powyżej GGN z występowaniem objawów brzusznych u pacjentów z cukrzycą. Obniżone stężenie elastazy-1 w kale poniżej wartości referencyjnych ( $< 200 \mu\text{g/g}$ ) świadczące o zaburzeniu czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki występowało u blisko 14% pacjentów. Objawy brzuszne u pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 istotnie częściej były związane z SIBO. Dodatkowo, istotnie częściej SIBO występowało u pacjentów z cukrzycą stosujących metforminę oraz nie stwierdzono wpływu otyłości ( $\text{BMI} > 25$ ) na występowanie SIBO. Stopień wyrównania cukrzycy typu 1 i 2 (wyrażony wartością HbA1c) nie ma związku z występowaniem objawów brzusznych w przebiegu cukrzycy, niewyrównana cukrzyca występowała istotnie częściej u pacjentów bez objawów brzusznych. Istotnie częściej pacjenci z cukrzycą zgłaszający objawy brzuszne leczeni byli metforminą. Stwierdzono, że wraz z czasem trwania cukrzycy następuje istotnie statystycznie pogorszenie stopnia jej wyrównania. Może to świadczyć o tym, że wraz z czasem trwania cukrzycy dochodzi do zaburzeń jej kontroli.

## **Wnioski**

1. Niniejsze badanie wskazuje SIBO jako istotny czynnik etiologii objawów brzusznych u pacjentów z cukrzycą. Tym samym podkreśla zasadność wykonywania wodorowego testu oddechowego jako nieinwazyjnej i szybkiej metody diagnostycznej pogłębionej diagnostyki różnicowej objawów brzusznych.
2. W badaniu wykazano, że stosowanie metforminy u pacjentów z cukrzycą sprzyja występowaniu zaburzeń mikrobioty jelitowej i rozwojowi SIBO. Z punktu widzenia klinicznego wskazuje się zasadność przeprowadzenia diagnostyki w kierunku SIBO u pacjentów z cukrzycą leczonych metforminą, ponieważ zgłaszane objawy brzuszne nie muszą być bezpośrednim działaniem niepożądanym stosowanej farmakoterapii, ale objawem zaburzeń mikrobioty jelitowej.
3. Niniejsze badanie wykazało brak związku pomiędzy występowaniem objawów brzusznych u pacjentów z cukrzycą a występowaniem pankreatopatii cukrzycowej. Jednakże stwierdzono częste występowanie zaburzeń czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki u pacjentów z cukrzycą. Z punktu widzenia klinicznego wskazuje się zasadność wykonywania przesiewowego pomiaru stężenia elastazy-1 w kale u pacjentów z cukrzycą oraz konieczności wprowadzenia enzymatycznej terapii substytucyjnej w przypadku potwierdzenia diagnozy PEI.