

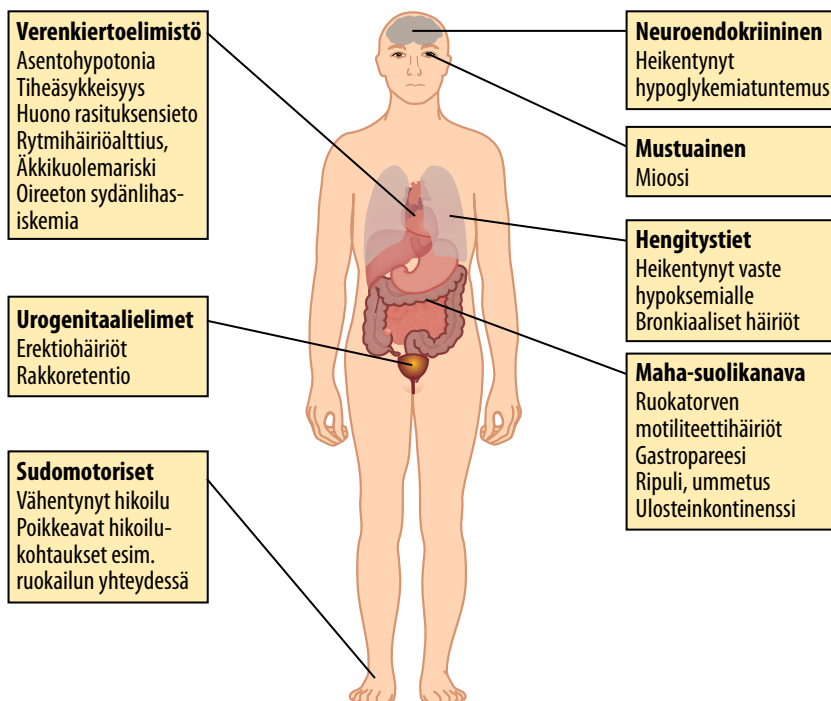
Autonominen neuropatia – verenkiertoelimistön ja ruoansulatuskanavan ongelma

Verenkiertoelimistön autonomisen hermoston toimintahäiriö ilmenee poikkeavana sykevaihteluna ja barorefleksiherkkyytenä jo vuosia ennen kuin se etenee oireiseksi, jolloin tila ei enää ole parannettavissa. Oireettomaankin verenkiertoelimistön autonomiseen neuropatiaan liittyy lisääntynyt sydän- ja verisuonitautikuolleisuus. Diagnoosi perustuu autonomisen hermoston toimintakokeisiin. Herkemmät menetelmät, kuten barorefleksiherkkyyden mittaaminen, ovat toistaiseksi vain tutkimuskäytössä. Hoidossa tärkeintä on tehostetun glukoositasapainon lisäksi sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden hoito, sillä mikään lääkehoito ei vielä ole osoittautunut tehokkaaksi. Autonominen neuropatia voi vaurioittaa myös ruoansulatuskanavaa, ja siihen voi liittyä ruokatorven liikehäiriö, mahalaukun tyhjenemishäiriö (gastroparesi), ripuli, ummetus tai ulosteinkontinenssi. Diagnostiikassa tärkeintä on sulkea tähytystutkimuksin pois muut ruoansulatuskanavan sairaudet. Ruokatorven liikkuvuutta voidaan tutkia manometrialla, mahalaukun tyhjenemisnopeus voidaan mitata isotooppikuvauksella ja paksusuolen läpikulkuaika röntgenpositiivisilla merkkiaineilla. Hyvä glukoositasapaino on tärkeää, koska spesifisiä lääkehoitoja on vähän tarjolla. Vaikeassa gastroparesisissa pahoinvointia voidaan lievittää neurostimulaattorihoidolla.

Diabeettinen polyneuropatia ilmenee sekä perifeerisissä että autonomisissa hermoissa. Perifeerinen neuropatia aiheuttaa kosketus- ja asentotunnon heikkenemistä sekä särkyä erityisesti alaraajoissa. **KUVASSA 1** on esitetty autonomisen neuropatian tavallisimmat ilmenemistavat. Tässä katsauksessa keskitytään

verenkiertoelimistön ja ruoansulatuskanavan autonomiseen neuropatiaan. Diabetes on kehittyneissä maissa autonomisen neuropatian tavallisin aiheuttaja. Diabeettinen neuropatia kehittyy useiden metabolisten ja verenkierto-peräisten tekijöiden yhteisvaikutusten myötä, mutta tarkkaa syntymekanismia ei tunneta. Hermon oman verenkierron vajoitus on tärkeä tekijä, mutta epäselvää on, onko se neuropatian syy vai seuraus. Tärkein riskitekijä on suuri glukoosipitoisuus. DCCT-tutkimuksessa tehostettu hyperglykemian hoito vähensi tyyppin 1 diabeetikoilla 6,5 vuoden seurannassa verenkiertoelimistön autonomisen neuropatian (CAN, cardiovascular autonomic neuropathy) esiintyvyyttä noin puolella (1). Aiemmasta intensiivisestä hoidosta oli hyötyä vielä 14 vuotta DCCT/EDIC-tutkimuksen päättymisen jälkeen huolimatta glukoositasapainon huononemisesta (2). Niin sanottu metabolinen muisti näyttää siis koskevan myös neuropatiaa. Vastaavasti UKPDS-tutkimuksessa neuropatian esiintyvyys oli tyyppin 2 diabeetikoilla tehostetun hoidon ryhmässä 40 % pienempi kuin perinteisen hoidon ryhmässä. Tyyppin 2 diabeteksessa CAN-riskitekijöinä pidetään hyperglykemiaa yhdistettynä hypertensioon, dyslipidemiaan ja ylipainoon (3).

Autonomisen neuropatian oireiden ja löydösten seulonta tulisi aloittaa tyyppin 2 diabeetikolla jo diabetesdiagnoosin yhteydessä ja tyyppin 1 diabeetikolla viisi vuotta sairastumisesta, erityisesti jos todetaan huono glukoositasapaino, useita liittännäissairauksia, perifeerinen neuropatia, selittämätön tiheäsykkeisyys, ortostaattinen hypotensio tai huono rasi-tuksensieto. Harkinnan mukaan tilanne tulisi myös tarkistaa ennen suurempia leikkauksia. Autonominen neuropatian diagnostiikka ja hoito on erittäin haastavaa, koska tarjolla ei



KUVA 1. Diabeettisen autonomisen neuropatian kliiniset ilmenemismuodot.

ole herkkiä menetelmiä, joilla sen voisi havaita silloin, kun se olisi vielä parannettavissa. American Diabetes Associationin suosituksen mukaan kliinisen fysiologian erikoistutkimuksia tarvitaan harvoin, sillä toistaiseksi ne eivät vaikuta hoitoon tai ennusteeseen (4).

Verenkiertoelimistön autonominen neuropatia

CAN määrittellään diabeetikolla verenkiertoelimistön autonomisen säätelyn häiriöksi silloin, kun muut syyt on suljettu pois (5). Autonominen hermoston häiriön tunnistaminen edellyttää huolellista oireiden kartoittamista ja kliinistä tutkimusta. Diagnoosi perustuu toimintakokeisiin, joista käytännön työhön soveltuvat on esitetty **TAULUKOSSA 1**.

Väestötasolla oireiden ja autonomisen hermoston tutkimustulosten välinen korrelaatio on heikko eikä vakiintunutta oirekyselyä ole käytössä (6). Vähäoireinen toimintahäiriö on oireista neuropatiaa huomattavasti tavallisempi, mutta täysin oireettomanakin neuropatia

lisää riskiä sairastua ja kuolla enneaikaisesti sydän- ja verisuonitauteihin (7). Se myös saattaa ennustaa mikrovaskulaaristen liitännäissairauksien kehittymistä ja progressiota. Varhaisin merkki on vaguksen eli parasympaattisen hermoston toimintahäiriö ja kompensatorinen sympaattisen hermoston aktivaatio, joka lisää sympatovagaalista epätasapainoa. **KUVA 2** havainnollistaa neuropatian etenemistä suhteessa oireisiin ja löydöksiin. Esiintyvyys vaihtelee laajasti (2,5–50 %) riippuen tutkimusmenetelmistä, diagnostisista kriteereistä, potilasmateriaalista ja diabetestyyppistä (8). CAN voidaan joskus todeta jo tyypin 2 diabeteksen tai heikentyneen glukoosinsiedon diagnoosivaiheessa. Tyypin 1 diabeteksessä se on yleensä myöhäinen löydös. Esiintyvyys lisääntyy iän ja diabeteksen keston myötä. Suomalaisessa FinnDiane-tutkimuksessa tehdyssä autonomisen hermoston oirekyselyssä 44,4 %:lla tyypin 1 diabeetikoista (n = 2417, diabeteksen kesto $31,6 \pm 0,3$ v) esiintyi vähintään kolme autonomisen hermoston oiretta (Annette Hintikka, henkilökohtainen tiedonanto).

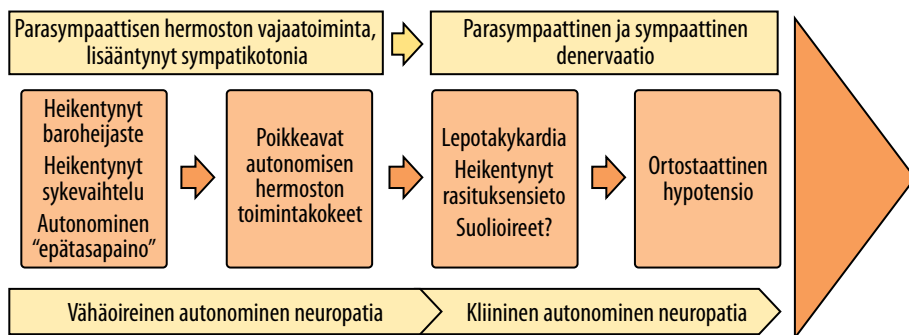
TAULUKKO 1. Autonomisen hermoston toimintakokeet, suoritus, tulkinta ja suuntaa antavat ikäkohtaiset viitearvot (9, 10).

Autonomisen hermoston toimintakoe	Kokeen suoritus	Mittaus	Suuntaa antava tulkinta		
			Normaali	Raja-arvo	Poikkeava
Parasympaattista toimintaa mittaavat kokeet (kokeen aikana jatkuva EKG-rekisteröinti)					
Sykevaihtelu syväähengityksen aikana	Koehenkilö hengittää syvään 5 sekuntia sisään ja 5 sekuntia ulos (6 hengityssykliä/min)	E/I-suhde (expiration-inspiration); uloshengityksen aikaisen pisimmän ja sisäänhengityksen aikaisen lyhimmän RR-välin suhde	≥ 1,21	1,11–1,20	≤ 1,10
Sykereaktio Valsalvan kokeelle	Koehenkilö puhalttaa ponnekkaasti suukappaleeseen 40 mmHg:n painetta vastaan 15 sekunnin ajan	Valsalvan suhde; puhalluskokeen jälkeisen bradykardian pisimmän ja puhalluksen aikaisen lyhimmän RR-välin suhde	≥ 1,21		< 1,20
Sykereaktio ortostaattiselle kokeelle	Levon jälkeen koehenkilö nousee seisoma-asentoon	30:15 suhde; aktiivisen seisomaan nousun jälkeisen pisimmän (n. 30 sekunnin kohdalla) ja lyhimmän RR-välin (n. 15 sekunnin kohdalla) suhde	≥ 1,04	1,01–1,03	< 1,01
Sympaattista toimintaa mittaavat kokeet					
Verenpainereaktio ortostaattiselle kokeelle (mmHg)	Levon jälkeen koehenkilö nousee makuuasennosta seisomaan ja seisoo tuetusti. Verenpaine mitataan makuuasennossa ja 2 minuutin seisomisen jälkeen.	Levossa ja seisomaalla mitattun systolisen verenpaineen erotus (verenpaineen lasku)	≤ 10		≥ 20
Verenpainereaktio puristuskokeelle (mmHg)	Koehenkilö puristaa kädellä dynamometria tähdäten maksimipuristusvoimaan. Itse kokeessa tavoitteena ylläpitää 30 % maksimivoimasta 5 minuutin ajan.	Diastolisen verenpaineen vaste isometriselle työlle	≥ 16	11–15	≤ 10

CAN-diagnosiin vaaditaan kaksi poikkeavaa testitulosta; yksi poikkeava tulos viittaa lievään tai alkavaan neuropatiaan. Ortostaattinen hypotensio yhdistettynä sykevaihtelutestin poikkeavaan tulokseen viittaa vaikeaan neuropatiaan (7). Toimintakokeet ovat kajoamattomia, turvallisia ja kohtalaisen hyvin toistettavissa. Väärien positiivisten tulosten vähentämiseksi suositellaan useamman testin patteria. Tutkimus tulisi suorittaa vakio-olosuhteissa päiväaikaan, sopivassa huonelämpötilassa ja häiriöttömässä ympäristössä. Hypoglykemiaa ja voimakasta fyysistä rasitusta tulisi välttää edeltävän vuorokauden aikana. Adrenergiseen tai antikolinergiseen systeemiin vaikuttavat lääkkeet tautotetaan, jos se on mahdollista. Valsalvan koetta ei suositella, jos silmänpohjien tilanne ei ole tiedossa tai jos proliferatiivisen retinopatian hoito kesken.

Sykevaihtelulla tarkoitetaan sykkeen jatkuvaa, eritaajuisia vaihtelua perättäisten EKG:n RR-intervallien välillä. Hengitys on tärkein sykevaihteluun vaikuttava tekijä: uloshengityksen aikana sykeväli pitenee ja sisäänhengityksen aikana lyhenee. **TAULUKOSSA 1** on esitetty autonomisen hermoston toimintakokeita, joiden tulosten arviointi perustuu sykkeen ja verenpaineen muutoksiin. Aikasarja- ja taajuussarja-analyysiin perustuva sykevaihtelun ja barorefleksiherkkyyden tutkiminen mahdollistavat varhaisemman toimintahäiriön toteamisen (11). Sykevaihtelua analysoidaan

joko lyhyistä, 1–10 minuutin mittaisista EKG-rekisteröinneistä levossa, tahdistetun hengityksen aikana tai vuorokausirekisteröinneistä. Luotettavan sykevaihteluanalyysin edellytyksenä on vallitseva sinusrytmi ja laadukas EKG-signaali, josta saadaan takogrammi eli RR-intervallien sarja ajan funktiona (12). Aikasarja-analyysistä saadut lukemat mittaavat tilastollisesti RR-välien hajontaa ja sykevaihtelun parasympaattista säätelyä. Taajuussarja- eli spektrianalyysissä analysoidaan RR-välien syklisten vaihteluiden taajuus (korkea, matala, hyvin matala, ultramatala) ja määrä sekä



KUVA 2. Autonominen hermoston toimintahäiriön eteneminen mahdollisesti vielä toiminnallisesta sympatovagaalisesta epätasapainosta varsinaiseen hermovaurioon oireisiin ja löydöksiin suhteutettuna.

kaikki taajuusalueet yhdistävä kokonaisvaihtelu. Sen avulla voidaan erotella sympaattisen ja parasympaattisen systeemin vaikutukset sykevaihteluun, koska nämä vaikuttavat eri taajuusalueisiin. Parasympaattinen hermosto lisää sykevaihtelun suurempaa vaihtelua ja kokonaisvaihtelua, kun taas sympaattinen hermosto lisää erityisesti matalataajuisia vaihtelua. Korkea- ja matalataajuisen vaihtelun suhdetta pidetään sympatovagaalisen tasapainon mittarina. Spektrianalyysin absoluuttisilla lukuarvoilla on vähän käyttöä, eikä varsinaisia viitearvoja ole olemassa.

Barorefleksiherkkyys kuvastaa verenkiertoelimistön kykyä muuttaa sydämen lyöntitiheyttä verenpaineen mukaan. Se on tärkein lyhyen aikavälin verenpainetta säätelevä mekanismi. Aortankaaren seinämässä ja kaulavaltimon poukamassa sijaitsevat baroreseptorit aistivat venytystä. Kun kohonnut verenpaine stimuloi reseptoreita, sympaattinen hermosto vaimentuu, vagaalinen tonus lisääntyy ja sydämen syke hidastuu. Verenpaineen lasku on seurausta sekä bradykardian aikaansaamasta sydämen minuuttitilavuuden pienenemisestä että hieman viiveellä tapahtuvasta periferisestä vasodilataatiosta. Vastakkaiset mekanismit johtavat verenpaineen nousuun. Barorefleksiä voidaan mitata kajoamattomasti havainnoidulla verenpaineen ja sykkeen spontaanilla flukтуаatiolla joko lepo hengityksen tai kontrolloidun hengityksen aikana tai indusoimalla muutoksia syvähengityksellä tai Valsalvan keulla.

Barorefleksiherkkyuden määrittämisessä käytettävät menetelmät mittaavat sykevastetta joko spontaanille verenpaine flukтуаatiolle, farmakologisesti indusoidulle verenpainemuutokselle (fenyyliefriini, nitroglyseriini tai nitroprussidi) tai muulle hemodynaamisen muutoksen aiheuttavalle interventiolle (Valsalvan koe, hidas syvähengitys, niskaan ulkoisesti aiheutettu alipaine). EKG-signaalin lisäksi tarvitaan jatkuva verenpainesignaali, joka saadaan kajoamattomasti valopletysmografiaan perustuvalla sormiverenpainemittarilla. Barorefleksin mittaaminen ei ole toistaiseksi kliinisessä käytössä, mutta kehitteillä on vierilaitteita, jotka mahdollistaisivat määrittäksen vastaanottokäynnin yhteydessä.

Pohdintaa – mitä neuvoksi klinikolle?

Diabeettista neuropatiaa on pidetty pysyvänä rakenteellisena kudosa vauriona, sillä mikään lääke ei kykene hidastamaan neuropatian kehittymistä tai parantamaan jo syntyneitä hermovaurioita. Glukoositasapainon parantamisen ja riskitekijöiden hoidon lisäksi tarjolla olevat vaihtoehdot ovat lähinnä oireita lievittäviä ja elämänlaatua parantavia. Toisaalta käytettävissä olevat diagnostiset menetelmät eivät ole mahdollistaneet neuropatian diagnostiikkaa vaiheessa, jossa se olisi vielä parannettavissa. Barorefleksiherkkyyttä pidetään yhtenä herkimmistä autonomisen hermoston mittareista, ja se on huonontunut tyyppin 1

diabeetikoilla jo varhaisessa vaiheessa (13). On osoitettu, että diabeetikon heikentynyt barorefleksi voi ainakin ohimenevästi korjautua lyhyillä toiminnallisilla interventioilla, kuten syvään hengittämällä tai lisähapella, mikä viittaisi siihen, että häiriö voisi alkuvaiheessa olla toiminnallinen ja taustalla oleva sympatovagaalinen epätasapaino voisi selittyä vaguksen vaurion sijasta sympaattisen hermoston yliaktiivisuudella. Toiminnallisestikin heikentynyt barorefleksi on huonon ennusteen merkki useissa sydän- ja verisuonisairauksissa (14).

Liikunta vaikuttaa baroheijasteeseen myönteisesti myös diabeetikoilla (15, 16). Heikentyneen baroheijasteen tarkempi ennustearvo diabeteksessa on vielä epäselvä, eikä tiedetä, johtaako toiminnallisesti heikentynyt barorefleksi vääjäämättä pysyvämpään autonomiseen neuropatiaan. Vaikkei varsinaista näyttöä liikunnan vaikutuksesta verenkiertoelimistön autonomisen neuropatian ehkäisyssä tai hoidossa ole, maltillista aerobista liikuntaa voi suositella jokaiselle potilaalle.

Autonomisen hermoston tutkimuksia tehdään diabeetikoille nykyään yhä harvemmin: vuonna 2012 oli neljän yliopistollisen keskussairaalan (HYKS, TYKS, TAYS ja KYS) tutkimusten kokonaismäärä 62 (henkilökohtainen tiedonanto, LT Arja Uusitalo). Vaikka toimintakokeiden herkkyyks ei puolla käyttöä varhaisessa diagnostiikassa, levossa ja ohjatun hengityksen aikana tehtyä sykevaihdeluanalyysiä saisi käyttää nykyistä enemmän suuren riskin potilaiden tunnistamiseksi erityisesti tilanteissa, joissa pohditaan epäselvän oireen erotusdiagnoosiikkaa. Muita tutkimuksia, joista kliinikko voi ”sivutuotteena” saada käsityksen sympatovagaalisesta tasapainosta, on verenpaineen vuorokausirekisteröinti, jossa voidaan nähdä yöllisen verenpaineen laskun puuttuminen. EKG:n pitkäaikaisrekisteröintien analysoinnissa käytettävät ohjelmat antavat automaattisesti aika- ja taajuussarjamenetelmillä laskettuja sykevaihdelumuuttujia. Lausunto sisältää yleensä karkean arvion sykevaihdelun vuorokausijakaumasta. Jos diabeetikolla todetaan verenkiertoelimistön autonominen neuropatia, on edelleen tärkeää pitää mielessä muiden neuropatiaa aiheuttavien tekijöiden

poissulku. Oireisen ortostaattisen hypotension hoidolla pyritään suurentamaan plasman tilavuutta ja laskimopaluuta. Käytettävissä ovat tukisukat, laskimotonusta lisäävä etilefriini ja fludrokortisoni yhdessä runsassuolaisen ravinnon kanssa. Pääosa verenpainelääkkeistä pahentaa ortostatismia, joten diabeetikon verenpainetta hoidettaessa on tärkeää mitata verenpaine myös pystyasennossa. Ortostatismista kärsivällä potilaalla on tarvittaessa tärkeää käyttää annoksen säätämisessä vuorokauden jatkuvaa verenpainemittausta.

Diabeetikon ruoansulatuskanavan häiriöt

Väestötasolla vatsavaivat ovat diabeetikoilla yleisempiä kuin muussa väestössä, ja ne heikentävät merkittävästi elämänlaatua. Diabetes voi aiheuttaa vatsavaivoja myös muilla mekanismeilla kuin autonomisen neuropatian kautta. Esimerkiksi hyperglykemiaan liittyy mahalaukun tyhjenemisen hidastuminen. Autonominen neuropatia voi ilmetä yhdessä tai useammassa ruoansulatussysteemin osassa. Gastrointestinaalisen autonomisen neuropatian osoittamiseksi ei ole käytettävissä samanlaisia suoria testejä kuin verenkiertoelimistön autonomisen neuropatian toteamiseksi. Diabeetikko tulisi lähettää gastroenterologin konsultaatioon samoin perustein kuin muutkin potilaat, ja tärkeintä on sulkea pois tavalliset ruoansulatuskanavan sairaudet tähyystutkimuksiin.

Ruokatorven motiliteettihäiriöt

Nielemisvaikeus herättää epäilyn ruokatorven sairaudesta. Diabeetikoilla on kuvattu erilaisia ruokatorven motiliteettihäiriöitä kuten matalapaineinen ruokatorven alasulkija, heikentynyt ruokatorven runko-osan peristaltiikka sekä aperistalttisia, samanaikaisia ruokatorven runko-osan supistuksia (17, 18, 19). Isotoopikuvauksessa ruokatorven läpikulkuaika saattaa olla pidentynyt. Taustalla olevia patofysiologisia mekanismeja voivat olla vagaalinen dysfunktio ja motorinen neuropatia. Tärkein tutkimus ruokatorven oireiden selvityksessä

YDINASIAI

- ▶ Autonominen neuropatia voi vaurioittaa verenkiertoelimistöä ja ruoansulatuskanavaa.
- ▶ Ortostaattinen hypotensiotaipumus on huomiotava verenpainelääkitystä säädettyä.
- ▶ Diabeetikot lähetetään gastroenterologin konsultaatioon samoin perustein kuin muutkin potilaat.
- ▶ Ruoansulatuskanavan oireiden selvittelyssä on tärkeä sulkea pois muut sairaudet täyhystystutkimuksin.
- ▶ Hoidossa on tärkeintä hyvä glukoositasapaino sekä verenkiertoelimistön osalta myös sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden hoito.

on gastroskopia, jolla voidaan todeta kasvaimet, palleatyrä ja ruokatorvitulehdus. Ruokatorven manometrialla voidaan usein todeta erilaisia ruokatorven motiliteettihäiriöitä, mutta valitettavasti hyviä lääkkeitä ei ole tarjolla. Siksi tutkimus kannattaa tilata vain harkintaa käyttäen. Vaikeassa nielemisvaikeudessa kannattaa manometria kuitenkin tilata akalasian poissulkemiseksi. Ruokatorven supistuksia voidaan hoitaa kalsiumin salpaajilla ja nitraateilla. Happorefluksi ruokatorveen voi myös provosoida supistuksia, joten usein potilaat hyötyvät protonipumpun estäjästä (PPI). Apua voi olla 24 tunnin pH-rekisteröinnistä silloin, kun potilaalla on refluksioire mutta kunnan vastetta PPI-lääkitykselle ei saada.

Diabeettinen gastropareesi

Gastropareesissa mahalaukun tyhjeneminen on hidastunut ilman mahanporttia ahtauttavaa sairautta. Oireita voivat olla ylävatsakipu, varhainen täyttymisen tunne, turvotus, pahoinvointi ja oksentelu. Oireet korreloivat huonosti mahalaukun tyhjenemisnopeuden kanssa. Diabeettinen gastropareesi voi olla myös oireeton ja ilmetä pelkästään glukoositasapainon häiriönä, kun syntyy insuliinin vaikutuksen ja ravinnon imeytymisen epäsuhta. Väestötason

esiintyvyydestä on vähän tietoa. Yhdysvalloissa Olmstedin piirikunnassa gastropareesin esiintyvyys on 4,8 % tyyppin 1 diabeteksessa, 1 % tyyppin 2 diabeteksessa ja 0,1 % verrokeilla (20). Piirikunnan noin 127 000 asukkaasta 80 % käyttää kahden terveystuottajan palveluja, ja edellä mainitut esiintyvyyksiluvut on laskettu tästä potilasaineistosta. Sairaala-aineistoissa ja valikoituneissa potilasmateriaaleissa gastropareesin esiintyvyys diabeetikoilla on ollut paljon suurempi, jopa 50–65 %:n luokkaa (20). Gastropareesin taustalla on useita patofysiologisia mekanismeja, joita on esitetty **KUVASSA 3**. Autonominen neuropatia vaurioittaa erityisesti enterisen hermoston Cajalin soluja, joita on mahalaukun tyhjenemistä säätelevällä tahdistinalueella (21). Enteraalisen hermoston normaali toiminta edellyttää inhiboivien ja eksitoivien välittäjäaineiden tasapainoa. Eläinkokeissa on voitu todeta tärkeän inhiboivan välittäjäaineen, typpioksidin, vähentynyt aktiivisuus. Myös aterioiden välisen migroivan motorisen kompleksin faasin 3 supistukset voivat vaimentua altistaen besoaariumuodostukselle (besoaari on liukenemattomista partikkeleista, kuten kasviskuiduista, koostuva kappale mahalaukussa). Myös hyperglykemia itsessään hidastaa mahalaukun tyhjenemistä, joten oireet kärjistyvät usein huonon hoitotasapainon aikana.

Diagnostiikassa on tärkeintä sulkea pois mahanporttia ahtauttavat sairaudet. Mahalaukun tyhjenemisnopeus voidaan mitata mahan toiminnan gammakuvauksella, joka on saatavilla suurimmissa sairaaloissa (22). Tutkimuksessa merkitään kiinteä ja nestemäinen ravinto eri isotoopeilla, joiden poistumista mahalaukusta seurataan gammakameralla ajan funktiona. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää ¹³C-oktanoidihappohengitystestiä.

Keskeistä hoidossa ovat hyvä glukoositasapaino ja ravitsemusneuvonta. Aina kannattaa turvautua ravitsemusterapeutin apuun (23). Hoidoksi suositellaan useita pieniä, niukasti rasvaa sisältäviä aterioita päivässä, ja ruoka-aineet pitää hienontaa (**TAULUKKO 1**). Mahalaukun tyhjenemistä hidastavat lääkkeet kannattaa lopettaa. Uusista diabeteslääkkeistä inkretiinimimetit ja dipeptidyylipeptidaasi

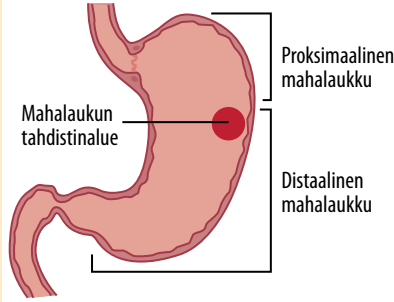
Normaali mahalaukun toiminta edellyttää vaguksen, enteraalisen hermoston, Cajalin solujen ja sileän lihaksen yhteistyötä.

Vagaalinen hermotus säätelee arterien jälkeistä funduksen relaksaatiota.

Enteraalisen hermoston inhiboivana välittäjäaineena toimii typpioksididi, jota tarvitaan relaksaatioon.

Tahdistinalueen interstitiaaliset Cajalin solut (ICC) säätelevät antrumien peristalttisia supistuksia.

”Feedbackista” vastaavat enterogastriset duodenaaliset refleksit ja kolekystokiniini.



Autonominen neuropatia vaurioittaa vagusta ja johtaa häiriintyneeseen funduksen relaksaatioon.

Glykosylaation lopputuotteet vähentävät typpioksidisyntaasin määrää.

Hemioksygenaasi 1:n tuotanto ei riitä torjumaan oksidatiivista stressiä ja seuraa ICC-solujen vaurio ja hidastunut tyhjeneminen.

Sileän lihaksen atrofia vähentää toisen ICC-solujen suojaitekiijän, insuliiniin kaltaisen kasvutekijän (IGF-1) tuotantoa.

KUVA 3. Gastropareesin taustalla on useita patofysiologisia mekanismeja.

4:n estäjät hidastavat mahalaukun tyhjenemistä, ja ne ovat vasta-aiheisia gastropareesissa. Nykyisten suositusten mukaan pitäisi mahalaukun tyhjenemisnopeus tutkia ennen kuin prokineettinen lääkehoito aloitetaan, koska osalla potilasta mahalaukun tyhjeneminen voi olla myös nopeutunut (23). Metoklopramiidi (SHT₄-agonisti ja dopamiiniantagonisti) ja erytromysiini (motiliinireseptoriagonisti) nopeuttavat mahalaukun tyhjenemistä ja lievittävät ylävatsaoireita noin 40 %:lla potilaista (24). Muista SHT₄-agonisteista tegaserodia ja jo markkinoilta positunutta sisapridia ei sydänhaittavaikutusten takia suositella käytettäväksi. Prukalopridista ole vielä näyttöä gastropareesin hoidossa. Suun kautta annosteltava greliinianalogi TZP-102 on nopeuttanut mahalaukun tyhjenemistä ja vähentänyt ylävatsaoireita diabeetikoilla, mutta tulosta ei ole pystytty toistamaan. Muita kehitteillä olevia lääkkeitä ovat kolekystokiiniantagonistit ja opiaattireseptoriantagonistit. Mahanporttiin pistetty botuliini ei ole ollut tehokasta kaksoissokkoutetussa tutkimuksissa (25). Lääkehoidon toteutus on esitetty **TAULUKOSSA 2**. Pylorostomia saattaa olla osalle hyödyllinen. Jejunumsyöttöletku voi lievittää potilaan oireita ja parantaa ravitsemustilaa, mutta gastrektomian tai gastrojejunostooman hyödyllisyydestä ei ole diabeetisessa gastropareesissa näyttöä.

Neurostimulaattoria (mahalaukun ”tahdistinta”) voidaan erityistapauksissa käyttää halitsemattoman pahoinvoinnin hoitoon tarkan potilasvalinnan jälkeen (26). Parasta olisi testata neurostimulaattorin tehoa ensin tilapäisesti ennen kuin mahalaukun tahdistinalueelle kiinnitetään pysyvät tahdistinjohtot ja tahdistinpatteri asennetaan ihon alle alavatsalle (**KUVA 4** ja **5**). Sen lisäksi, että pahoinvointi lievittyy, neurostimulaattorihoito parantaa ravitsemustilaa ja glukoositasapainoa sekä vähentää sairaalahoidon tarvetta (26). Oireiden lievitys ei kuitenkaan näyttäisi liittyvän mahalaukun tyhjenemisen nopeutumiseen (27, 28). Neurostimulaattorihoitoon tehoa pahoinvoinnin hoidossa on tutkittu kahdessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, joista toisessa hoito oli tehokasta vain avoimen seurannan aikana (29, 30). Suomessa on kevääseen 2013 mennessä asennettu 11 mahan neurostimulaattoria ja maailmanlaajuisesti noin 3 000. Meillä kokemukset ovat pitkälti kirjallisuuden mukaisia:

TAULUKKO 2. Gastropareesin ruokavalihoito.

Kuusi pientä ateriaa päivässä
Ei kuitulisää
Rasvaa alle 40 g päivässä
Hienonnetut ruoka-aineet
Nestemäiset täydennysravintovalmisteet

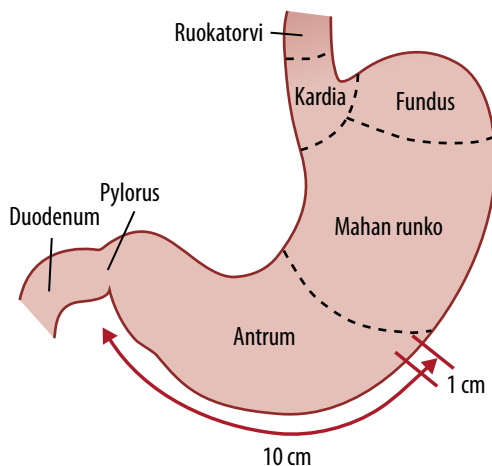


KUVA 4. Neurostimulaattori johtoineen.

vaikeaoireiset ja oksentelupainoitteiset ongelmat korjaantuvat parhaiten. Kriteerit asennukseen on pidetty varsin tiukkoina. Vaikka asennus ei laparoskooppisesti ole kovin vaikeaa, kannattaneet toiminta keskittää yhteen tai kahteen keskukseen. Avainasemassa ovat potilaiden valinta ja validoidut motiliteettitestit.

Ripuli ja ummetus

Ripuli voi olla autonomisen neuropatian oire, ja sen yleisyys diabeetikoilla on lähteestä riippuen 3,7–20 % (17, 18). Autonomiseen neuropatiaan liittyvä ripuli esiintyy usein yhdessä diabeettisen gastropareesin kanssa erityisesti tyypin 1 diabeteksessa. Usein potilaalla on myös perifeerinen neuropatia. Ripulia voi esiintyä myös öisin ja myös jaksoittain normaalin suolentoiminnan kanssa vaihdellen. Ripulin patogeneesi on epäselvä. Migroivan motorisen kompleksin faasin 3 supistukset voivat olla kestoaltaan lyhentyneitä, ja faasi 2 saattaa olla häiriintynyt. Maha-suolikanavan läpikulkuaika ei diabeetikoilla kuitenkaan ole verrokeihin nähden nopeutunut. Todennäköisesti ripulin taustalla on paremminkin imeytymishäiriö kuin motiliteettihäiriö. Autonomisen neuropatia voi aiheuttaa sympaattista denervaatiota ja vaurioittaa adrenergisia hermoja, jotka ovat vastuussa nesteen ja elektroyttien imeytymisestä.



KUVA 5. Neurostimulaattorin johtojen sijainti antrumissa.

Autonomiseen neuropatiaan liittyvän ripulin hoito on vaikeaa. Tiukka glukoositasapaino voi olla avuksi. Adrenerginen agonisti klonidiini voi parantaa nesteiden ja elektroyttien imeytymistä, sen annostelu on 0,15–0,30 mg kahdesti päivässä. Haittoja ovat verenpaineen lasku ja posturaalinen hypotonia. Somatostatiinianalogi oktreotidi 50–100 µg kahdesti päivässä iholle pistettynä voi olla hyödyksi muuhun hoitoon reagoimattomassa diabeettisessa ripulissa. Se voi kuitenkin altistaa ohutsuolen bakteeriylikasvulle hidastamalla ohutsuolen läpikulkua. Lisäksi se voi aiheuttaa rasvaripulia estämällä haiman eksokriinista toimintaa. Oireenmukaisina lääkteinä voidaan käyttää kodeiinia tai loperamidia, ja osa potilaista voi hyötyä psyllium-kuidusta.

Ummetus on diabeetikoilla hyvin yleistä, pitkään jatkuneessa diabeteksessa sen esiintyvyys on 60 %:n luokkaa (17, 18). Megakoolonin kehittyminen ja krooninen intestinaalinen pseudo-obstruktio ovat harvinaisia. Vaikean ummetuksen komplikaationa voi esiintyä ohivuotoripulia ja harvoin sterkoraaliulkus, perforaatio tai suolenkiertymä. Sterkoraaliulkuksen syynä on ummetukseen liittyvä, ulosteen aiheuttama paikallinen paine ja limakalvoärsytys. Autonomisen neuropatian ja ummetuksen yhteyden suhteen katsaukset ovat harvinaisia. Tiedetään, että diabeetikoilla, joilla on ummetusta, paksusuolen läpikulkuaika on pidennetty.

TAULUKKO 3. Lääkehoidon toteutus gastropareesissa.

Lääke	Vaikutusmekanismi	Annostus	Haittavaikutukset
Metoklopramidi	Dopamiiniantagonisti 5HT ₄ -agonisti	10–20 mg x 3 p.o. 10–20 mg x 3 i.v.	Ekstrapyramidaalioireet
Erytromysiini	Motiliinireseptoriagonisti	50–250 mg x 4 p.o. 1–2 mg/kg x 4 i.v.	Pahoinvointi, oksentelu, vatsakrampit, takyfyllaksia

tynyt terveisiin verrattuna, mutta kardiovaskulaarisen autonomisen neuropatian esiintyvyys ei korreloi läpikulkuajan kanssa. Aterianjälkeinen paksusuolen myoelektrinen ja motorinen vaste on diabeettisilla ummetuspotilailla viivästynyt. Neostigmiini lisää näillä potilailla paksusuolen liikkuvuutta, mikä viittaa paremmin neurologiseen kuin lihasperäiseen vaurioon. Ummetuksen hoito on diabeetikoilla oikeenmukaista käyttäen suolen sisältöä lisääviä (kuitu) ja ulostetta pehmentäviä (laktuloosi, makrogoli) ja tarvittaessa suolta stimuloivia (natriumpikosulfaatti, bisakodyyli) laksatiiveja. Paksusuolen läpikulkuajan mittaaminen röntgenpositiivisia merkkiaineita käyttäen voi vaikeissa tapauksissa olla hyödyllistä, koska markkinoille on tullut ohut- ja paksusuolen läpikulkua nopeuttava 5HT₄-agonisti prukalopiridi, jonka teho ummetuksen hoidossa on toistaiseksi osoitettu vain naisilla.

Ulosteinkontinenssi

Autonominen dysfunktio voi häiritä normaalia anaalikanavan lepopainetta ja altistaa ulosteinkontinenssille, jota voi esiintyä myös öisin (17, 18). Usein ulosteinkontinenssi liittyy diabeetikon autonomiseen neuropatiaan liittyvään ripuliin. Lisäksi 30 % potilaista todetaan sopiva rasvaripuli haiman eksokriiniseen vajaatoimintaan. Hyperglykemia estää uloiman peräaukon sulkijalihaksen toimintaa ja voi myös suoraan altistaa ulosteinkontinenssille.

Muuta huomioitavaa diabeetikon vatsavaivoja selvitellessä

Diabetekseen voi liittyä vatsakipuja myös muilla kuin autonomiseen neuropatiaan liitty-

villä mekanismeilla (17, 18). Diabeettinen radikulopatia tai diabeettinen pleksusneuropatia torakaalihermojuurien alueella voi aiheuttaa epäselvää vatsakipua ja joskus myös painon laskua ja voi herätä jopa epäilyn syövästä. Diabeetikoilla sappikivitaudin esiintyvyys on sappinesteen koostumuksen muutoksien vuoksi lisääntynyt muuhun väestöön verrattuna.

Tyyppin 1 diabeteksessa myös äkillisen haimatulehduksen riski on kaksinkertainen muuhun väestöön verrattuna. Myös bakteeriperäisen sappitietulehduksen riski on diabeetikoilla suurempi. Toisaalta on muistettava, että viskeeraalinen autonominen neuropatia voi myös vähentää maha-suolikanavan alueelta tulevia aistimuksia. Tällöin esimerkiksi mahahaava voi diabeetikolle olla hyvin vähäoireinen.

Lopuksi

Autonomisen neuropatian oireiden ja löydösten seulonta suositellaan aloitettavaksi tyyppin 2 diabeetikolla jo diagnoosin yhteydessä ja tyyppin 1 diabeetikolla viisi vuotta sairastumisesta erityisesti silloin, jos todetaan huono glukoositasapaino, useita liitännäissairauksia, periferinen neuropatia, selittämätön tiheäsykkeisyys, ortostaattinen hypotensio tai huono rasituksensieto. Harkinnan mukaan seulotaan ennen suurempia toimenpiteitä. Autonominen hermoston toimintakokeita kannattaa pyytää harkiten, koska niillä ei arvioida olevan vaikutusta hoitoon tai ennusteeseen.

Ruoansulatuskanavan autonominen neuropatia voi vaurioittaa mitä tahansa ruoansulatuskanavan osaa, mutta sen osoittamiseksi ei ole käytettävissä suoria testejä. Diagnostiikassa on tärkeä sulkea pois muut maha-suolikanavan sairaudet tähystystutkimuksin. Hyvä glukoositasapaino sekä sydän- ja verisuonisai-

rauksien riskitekijöiden hoito ehkäisevät autonomista neuropatiaa. Ruoansulatuskavanan autonomiseen neuropatiaan on tällä hetkellä tarjolla niukasti lääkkeitä, mutta prukalopri-

din ja greliinianalogien tehoa diabeettisen gastropareesin hoidossa tutkitaan parhaillaan. Vaikeaa gastropareesia on mahdollista hoitaa neurostimulaattorihoidolla. ■

JARI PUNKKINEN, LT, osastonyliääkäri
Porvoon sairaala, sisätautien poliklinikka

JARI KOSKENPATO, LT, erikoislääkäri
HYKS, Meilahden sairaala, sisätaudit, gastroenterologian klinikka

MILLA ROSENGÅRD-BÄRLUND, LT, sisätautien erikoislääkäri, kliininen opettaja (ma.), tutkijalääkäri
HYKS, Jorvin sairaala, Espoon diabeteskeskus
FinnDiane-tutkimus

SIDONNAISUUDET

Jari Punkkinen: Asiantuntijapalkkio (Almirall, Shire), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (osallistunut lääketehaiden kustantamana ulkomaisille konferenssimatkoille)

Jari Koskenpato: Apuraha (Duodecim), luentopalkkio (Farmasian koulutuskeskus, Medtronic), osakeomistus (Orion), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Kokouskuluja lääketieteellisuuden ja HUSn kautta)

Milla Rosengård-Bärlund: Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Novo Nordisk, Sanofi, Oy Eli Lilly)

KIRJALLISUUTTA

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998;41:416–23.
2. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, ym. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation* 2009;119:2886–93.
3. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, ym. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:639–53.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care* 2013;36:S11–66.
5. Tesfaye SF, Boulton AJ, Dyck PJ, ym. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285–93.
6. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, ym. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 2004;27:2942–7.
7. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and

mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1895–901.

8. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553–79.
9. Piha SJ. Cardiovascular autonomic reflex tests: normal responses and age-related reference values. *Clin Physiol* 1991;11:277–90.
10. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, ym. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res* 2001;11:99–108.
11. Weston PJ, James MA, Panerai RB, McNally PG, Potter JF, Thurston H. Evidence of defective cardiovascular regulation in insulin-dependent diabetic patients without clinical autonomic dysfunction. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;42:141–8.
12. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043–65.
13. Rosengård-Bärlund M, Bernardi L, Fagerudd J, ym. Early autonomic dysfunction in type 1 diabetes: a reversible disorder? *Diabetologia* 2009;52:1164–72.
14. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive*

Electrocardiol 2008;13:191–207.

15. Loimaala A, Huikuri HV, Kööbi T, Rinne M, Nenonen A, Vuori I. Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:1837–42.
16. Lucini D, Zuccotti GV, Scaramuzza A, Malacarne M, Gervasi F, Pagani M. Exercise might improve cardiovascular autonomic regulation in adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2013;50:341–9.
17. Gatopoulou A, Papanas N, Maltezos E. Diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy: current status and new achievements for everyday clinical practice. *Eur J Intern Med* 2012;23:499–505.
18. Jain R, Thiele D. Endocrine diseases. Diabetes mellitus. Kirjassa: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger M, toim. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 7. painos. Philadelphia: Saunders 2002.
19. Shakil A, Church RJ, Rao SS. Gastrointestinal complications of diabetes. *Am Fam Physician* 2008;77:1697–702.
20. Jung HK, Choung RS, Locke GR 3rd, ym. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology* 2009;136:1225–33.
21. Kashyap P, Farrugia G. Diabetic gastroparesis: what we have learned and had to unlearn in the past 5 years. *Gut* 2010;59:1716–26.

22. Shin AS, Camilleri M. Diagnostic assessment of diabetic gastroparesis. *Diabetes* 2013;62:2667–73.
23. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:18–37.
24. Hejazi RA, McCallum RW, Sarosiek I. Prokinetics in diabetic gastroparesis. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:297–305.
25. Hejazi RA, McCallum RW. Treatment of refractory gastroparesis: gastric and jejunal tubes, botox, gastric electrical stimulation, and surgery. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2009;19:73–82.
26. Soffer EE. Gastric electrical stimulation for gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:131–7.
27. Hasler WL. Methods of gastric electrical stimulation and pacing: a review of their benefits and mechanisms of action in gastroparesis and obesity. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:229–43.
28. McCallum RW, Dusing RW, Sarosiek I, Cocjin J, Forster J, Lin Z. Mechanisms of symptomatic improvement after gastric electrical stimulation in gastroparetic patients. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:161–7.
29. Abell T, McCallum RW, Hocking M, ym. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology* 2003;125:421–8.
30. McCallum RW, Snape W, Brody F, Wo J, Parkman HP, Nowak T. Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms from diabetic gastroparesis in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:947–54.

Summary

Autonomic neuropathy – a problem of the circulatory system and digestive tract

An autonomic disorder of the circulatory system becomes manifest as aberrant heart rate variability and baroreflex sensitivity already years before progressing into symptomatic disease, in which case the condition is no longer curable. Diagnosis is based on tests of autonomic nervous system function. The main thing in the treatment is management of risk factors of cardiovascular diseases in addition to enhanced glucose homeostasis. Autonomic neuropathy may also affect the digestive tract and be accompanied by esophageal motility disorder, gastroparesis, diarrhea, constipation or fecal incontinence. It is essential in the diagnosis to exclude other diseases of the digestive tract.