

# Upper gastrointestinal dysmotility – from endocrinological pathogenesis to symptoms



**Respondent:** Julia Borg, Leg. Läkare, julia.borg@med.lu.se

**Disputation:** 10 juni 2011 vid Lunds Universitet

**Opponent:** Docent Maria Petersson, Karolinska Institutet

**Huvudhandledare:** Professor Bodil Ohlsson. **Biträdande handledare:** Professor Olle Melander

**D**iabetes mellitus är en folksjukdom som blir allt vanligare, sannolikt till stor del på grund av vår moderna livsstil. Sjukdomen kan leda till sekundära komplikationer, bland annat angiopati, neuropati och gastrointestina (GI) komplikationer. Gastrointestina komplikationer innefattar gastropares och andra former av dysmotilitet, där intestinal pseudoobstruktion är en av de svåraste. Dessa komplikationer orsakar smärta och obehag men även svårigheter att hålla balanserad status avseende glykemisk kontroll och nutrition, vilket i sin tur ökar risken för att utveckla fler komplikationer.

**Trots att det bedrivits** mycket forskning om hur GI-kanalen fungerar under fysiologiska förhållanden, samt vid olika sjukdomar, så finns stora luckor i kunskapen inom detta område. En ny peptid, oxytocin, har hittats i magtarmkanalen och denna avhandling syftar till att utröna dess roll i magtarmkanalens fysiologi respektive patofysiologi.

Oxytocin är ett hormon som frisätts från hypofysen, bland annat vid förlossning och amning. Det är känt sedan länge att oxytocin stimulerar livmodermuskulaturen till kontraktion och därmed driver på förlossningsarbetet. mRNA av oxytocinreceptorn har hittats i hela GI-kanalen och oxytocin själv uttrycks i myenteriska och submukösa ganglion i magtarmkanalen, vilket tyder på att hormonet kan ha effekt på både sensorik och motorik i dessa organ.

Tidigare studier har visat att oxytocin utsöndras i blodet postprandiellt hos friska försökspersoner, att oxytocin stimulerar tjocktarmens rörelser hos kvinnor, samt att tillförsel av oxytocinreceptor-antagonisten, atosiban, hämmar magsäckstömningen. Vid en större studie där man gav oxytocin till personer med kronisk förstoppning såg man

ingen effekt på själva förstoppningen men lindrar buksmärter och obehag i buken. Detta var i linje med tidigare fynd som visat att oxytocin har en smärtstillande effekt och att nivåerna av hormonet är lägre hos patienter med kroniska buksmärter. Alla dessa resultat tillsammans tyder på att oxytocin spelar en roll i magtarmfunktionen, framförallt på magsäckstömningen.

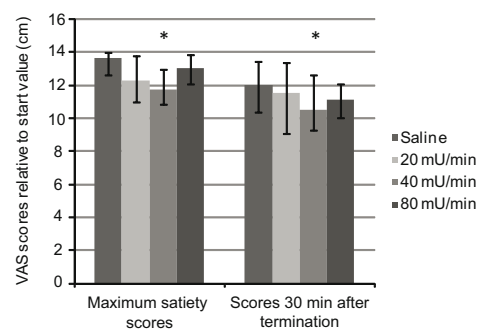
**I den första studien** ville vi först kartlägga hur vanligt det är med gastropares samt esofagusdysmotilitet hos patienter med diabetes och GI-symtom, och huruvida det finns någon koppling mellan dysmotilitet och symtom. Resultaten från denna pilotstudie visade att 68% hade gastropares och 58% hade esofagusdysmotilitet. Den höga prevalensen av esofagusdysmotilitet anmärkningsvärd då detta inte studerats i samma utsträckning och därmed inte tidigare dokumenterats. Tyngdkänsla i buken var det enda symtom som korrelerade till dysmotilitet, nämligen gastropares. Sammanfattningsvis visade studien att det är vanligt med både gastropares och esofagusdysmotilitet hos diabetiker, samt att GI-symtom hos denna patientgrupp bör utredas vidare.

**I den andra studien** ville vi undersöka hur plasmakoncentrationerna av magtarmhormonerna cholecystokinin (CCK), gastrin och det relativt outforskade oxytocin hänger samman med rubbningar i magtarmkanalens funktion, närmare bestämt gastropares, esofagusdysmotilitet samt autonom neuropati.

Denna pilotstudie visade att diabetiker med normal magsäcksfunktion har en oxytocinutsöndring postprandiellt men att patienter med gastropares saknar denna. CCK-koncentrationen var något högre

hos patienter med esofagusdysmotilitet jämfört med de med normal esofagusfunktion. Patienter som uppvisade autonom neuropati hade ökad gastrinkoncentration jämfört med de utan neuropati. Sammanfattningsvis tyder dessa resultat på att rubbningar i sekretionen av CCK, gastrin, samt oxytocin är en del av patofysiologin vid GI-komplikationer hos diabetiker.

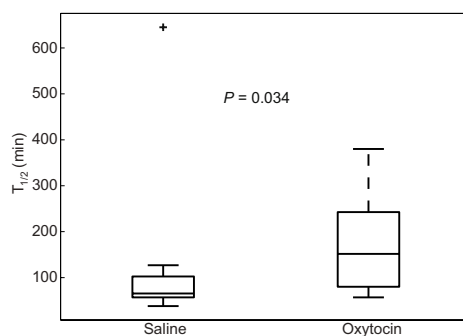
**I den tredje studien** undersöktes hur oxytocin påverkar magsäckstömningen och mättnadskänslan hos friska försökspersoner. Dessa fick genomgå mättnadstester samt magtömningstester med röntgentäta markörer samtidigt som de erhöll oxytocininfusioner, alternativt koksaltinfusion. Resultaten visade att oxytocin inte påverkade hastigheten med vilken magsäcken töms hos friska försökspersoner, men att de som fått oxytocininfusioner kände sig mindre mätta efter samma volym intagen näringsdryck än de som bara fått koksaltlösning (Figur 1). ☺



**Figur 1.** Det fanns en signifikant skillnad i den maximala mättnaden mellan de fyra grupperna (Friedman's test;  $p=0.031$ ). Den största skillnaden sågs mellan koksaltlösning och 40 mU oxytocin per minut, där oxytocin gav mindre mättnad (Wilcoxon's test;  $p=0.013$ ). Skillnaden kvarstod även 30 min efter avslutat test (Wilcoxon's test;  $p=0.032$ ).

Patienter med funktionell dyspepsi upplever ofta för tidig mättnadskänsla, förutom andra mycket besvärande symtom. Den tidiga mättnadskänsla tros bero på en nedsatt fundusackommodation i magsäcken. Då vi sett att oxytocin gav mindre mättnadskänsla funderade vi på huruvida oxytocin påverkar fundusackommodationen. Därför bestämde vi oss för att i den fjärde studien ge patienter med funktionell dyspepsi oxytocininfusioner för att se om detta kunde ha effekt på denna patientgrupp. Resultaten visade dock att oxytocin inte hade någon effekt på mättnadskänslan hos patienter med funktionell dyspepsi.

I den andra studien hade vi sett att diabetiker med gastropares inte fick en utsöndring av oxytocin postprandiellt, till skillnad från de med normal magsäckstömning. Vi ville därför även ge patienter med gastropares oxytocininfusioner för att se om detta kunde normalisera den förlångsammade magsäckstömningen. Dock visade resultaten att oxytocininfusioner ytterligare förlångsammade magsäckstömningen hos patienterna med diabetes mellitus och gastropares (Figur 2), istället för att den normaliserades.



**Figur 2.** Oxytocininfusion förlångsammade magsäckstömningen jämfört med koksaltlösning (Wilcoxon's test;  $p=0.034$ ).

Avhandlingens resultat sammantagna med andra studiers resultat om oxytocins effekt i GI-kanalen tyder på att oxytocin är viktigare för den sensoriska funktionen än för den motoriska funktionen. Oxytocin ger mindre mättnadskänsla hos friska försökspersoner vid mättnadstest, och mindre buksmärta och nedstämdhet hos patienter med IBS. Däremot påverkar oxytocin inte förstoppning, magsäckstömningshastighet eller symtom hos patienter med funktionell dyspepsi.

### Framtida användningsområden för oxytocin

Idag används oxytocin som läkemedel inom gynekologin samt obstetrike. Framtida möjliga användningsområden för oxytocin är autism, ångest, depression, kroniska smärtor och IBS. För närvarande finns det många patent och det görs försök att få fram en syntetisk oxytocinanalogue. Syftet är att lyckas framställa en långtidsverkande tablett med förhoppning om att minska symtom hos dessa breda patientgrupper.

Med denna avhandling i åtanke är det viktigt att identifiera patienter med rätt GI-sjukdom för eventuell behandling med oxytocin. Därför behövs mer och större studier om dessa stora och komplexa sjukdomsgrupper innan oxytocin kan börja användas inom detta fält. Viktigast av allt är att man innan eventuella behandlingsförsök hos patienter med IBS bara väljer de som har normal GI-motilitet. Patienter med gastropares bör inte ges oxytocin då detta förlångsamar deras magsäckstömning.

## Hepatic and Portal Vein Thrombosis – studies on epidemiology and risk factors



**Respondent: Rupesh Rajani**, Gastrocentrum Medicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  
**Huvudhandledare:** Docent Sven Almer, Institutionen för klinisk och experimentell medicin, Linköpings universitet samt EM-kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping.

**Opponent:** Professor Dominique-Charles Valla, Service d'Hépatologie, Université Denis Diderot-Paris 7, Inserm U773, Hôpital Beaujon (AP-HP), Clichy, Frankrike.

### Bakgrund

Leverenstrombos, även kallat Budd-Chiaris syndrom (BCS) och portavenstrombos (PVT) har på senare år kommit att uppmärksammas i ökande utsträckning tack vare förbättrad bilddiagnostik och tilltagande kunskap om olika ärftliga och förvärvade koagulationsrubbnings. Myeloproliferativa sjukdomar (MPD) har förknip-

pats med tromboser nära levern men inte i andra organ. Såväl nationellt som internationellt har det funnits begränsad information om dessa ovanliga, men potentiellt livshotande tillstånd.

Våra studier syftade till att kartlägga förekomst, klinisk bild, bakomliggande riskfaktorer och långtidsprognos vid BCS och PVT i Sverige.

Patienterna identifierades genom sökning i sluten- och öppenvårdsregister på elva sjukhus, däribland alla universitetssjukhus inom ramen för Svensk Internmedicinsk Leverklubb (SILK).

### Delstudie I

I delstudie ett beskriver vi detaljerat 43 BCS patienter (medianålder 40 år) identifierade under åren 1986–2003. En femtedel av patienterna hade samtidig PVT. Den åldersstandardiserade incidensen och prevalensen beräknades till 0,8 per million per år respektive 1,4 per million invånare. MPD (38%), koagulopati (31%) och P-piller (30%) var de vanligaste riskfaktorerna (Tabell 1). Två eller fler riskfaktorer påträffades hos 44%. Hos 23% av patienterna kunde en bakomliggande riskfaktor inte hittas. En majoritet av patienterna (72%) hade behandlats med antikoagu-