

Exploración de las alteraciones funcionales del tubo digestivo en la diabetes mellitus

A.M. WÄGNER FAHLIN

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Los resultados de las pruebas diagnósticas utilizadas en el estudio de la neuropatía digestiva de los pacientes con diabetes guardan una escasa correlación tanto con los síntomas como con su respuesta al tratamiento. Por tanto, deberán ser estudiados los pacientes sintomáticos, con el objetivo de diagnosticar (y tratar) las alteraciones digestivas frecuentes. No obstante, no está justificado estudiar a los pacientes que permanecen asintomáticos, ya que la disautonomía digestiva, al contrario que la cardíaca, no tiene valor pronóstico. Además, no hay datos suficientes para afirmar que el tratamiento de la gastroparesia mejore el control glucémico.

INVESTIGATION OF GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS IN DIABETES MELLITUS

The results of the diagnostic tests used to study gastrointestinal motility disorders in patients with diabetes correlate poorly both with symptoms and with their response to therapy. Thus, to diagnose (and treat) frequent gastrointestinal disorders symptomatic patients should be assessed. However, asymptomatic patients need not be assessed, because the presence of gastrointestinal (unlike cardiac) dysautonomy has no prognostic value. In addition, treatment of gastroparesis has not been proved to improve glycemic control.

Key words: Diabetes. Gastrointestinal neuropathy. Dysautonomy. Gastroparesis. Gastrointestinal symptoms.

Los pacientes con diabetes mellitus refieren con frecuencia la presencia de síntomas digestivos. Aunque la neuropatía autónoma explica en gran medida los trastornos de la motilidad digestiva en estos sujetos¹, posiblemente existen otros factores implicados, como la disfunción eléctrica gástrica^{2,3} y un efecto directo de la glucemia. Es conocida la relación de la hiper glucemia aguda con los síntomas digestivos altos^{4,5} y con el vaciamiento gástrico, tanto en sujetos con diabetes como sin ella⁶⁻¹⁰, pero el efecto de la hiper glucemia crónica sobre la motilidad gástrica no está demostrado^{4,11,12}. Por otro lado, aunque es previsible un empeoramiento del control glucémico por asincronía entre la absorción de los hidratos de carbono ingeridos y los efectos del tratamiento hipoglucemiante administrado, los datos publicados al respecto son escasos y poco concluyentes^{13,14}, y la neuropatía digestiva sólo explica una minoría de los casos de diabetes inestable¹⁵. Sólo tres estudios controlados y aleatorios que demuestran una mejora en el vaciamiento gástrico mediante fármacos procinéticos evalúan su efecto sobre el control glucémico¹⁶⁻¹⁸. En dos de ellos, no se demuestra una influencia sobre el control glucémico^{16,18}, aunque el estudio más largo de los tres refleja una mejora en la HbA_{1c} tras 3 meses de tratamiento con levosulpiride¹⁷. No obstante, no hubo cambios en el número de hipoglucemias, y no se evaluó la posible correlación entre el cambio en el vaciamiento gástrico y la reducción en la HbA_{1c}.

Correspondencia: Dra. A.M. Wägner.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
Avda. Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona.
Correo electrónico: awagner@hsp.santpau.es

Manuscrito recibido el 4-2-2002; aceptado para su publicación el 27-5-2002.

Palabras clave: Diabetes. Neuropatía digestiva. Disautonomía. Gastroparesia. Manifestaciones digestivas.

Los fármacos utilizados para tratar la diabetes (acarbose, metformina, etc.), algunas enfermedades relacionadas con la diabetes (celiaquía, hipertiroidismo, sobrecrecimiento bacteriano, etc.) o asociadas a la misma también pueden ocasionar síntomas digestivos. Por tanto, es conveniente contar con un protocolo diagnóstico eficiente que permita, dentro de lo posible, un tratamiento etiológico del problema.

ALTERACIÓN DIGESTIVA ALTA

Prevalencia de síntomas digestivos en pacientes con diabetes

La evaluación de la prevalencia de síntomas se ve limitada por la dificultad de realizar estudios poblacionales, sin sesgo de selección, y por la distinción imprecisa entre diabetes tipo 1 y tipo 2¹⁹. Aunque existen datos sugestivos de mayor sintomatología digestiva alta en pacientes con diabetes tipo 1⁹ y tipo 2^{19,20} en algunos estudios, otros no confirman estos hallazgos^{21,22}. No obstante, cuando están presentes, los síntomas digestivos empeoran la calidad de vida de los pacientes, independientemente del tipo de diabetes²³.

Correlación entre los síntomas y los resultados de las exploraciones

No existe correlación entre síntomas y vaciado gástrico líquido o sólido valorado mediante gammagrafía²⁴⁻²⁶, y el estudio realizado en el mayor número de pacientes (n = 101) demuestra una correlación débil, que solamente se observa entre la plenitud posprandial y el vaciado líquido/sólido (r = 0,28 y 0,29, respectivamente; p < 0,01)²⁷. El vaciado gástrico de 247 sujetos con diabetes tipo 1 y 551 con dispepsia funcional evaluado mediante un test del aliento tras ingesta de ácido octanoico marcado con ¹³C tampoco se correlaciona con los síntomas²⁸, y resultados similares se encuentran en estudios con ecografía²⁹.

Correlación entre las exploraciones y la respuesta al tratamiento

A pesar de una mejora de los síntomas digestivos y/o del vaciado gástrico evaluado por gammagrafía en dos estudios que evaluaban el efecto de la metoclopramida y la cisaprida, no se encontró correlación entre los cambios en los síntomas y los cambios en el vaciado gástrico de líquidos o sólidos^{16,30}. Dos estudios que valoraban el efecto del levosulpiride sobre el vaciado gástrico cuantificado por ecografía en pacientes con diabetes tipo 1 mostraron resultados similares^{17,18}.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Afección esofágica

Aunque el peristaltismo y el tránsito esofágico están con frecuencia disminuidos en los pacientes con diabe-

tes tipo 1³¹ y tipo 2³², sus consecuencias clínicas son escasas, incluso en pacientes con neuropatía autónoma³¹. De hecho, no existe correlación entre los síntomas y el tránsito/peristaltismo esofágico^{33,34}, y tampoco entre la afección esofágica y la del resto de tramos del tubo digestivo^{25,33,35}. Por tanto, tal y como se procedería en sujetos sin diabetes, en caso de existir síntomas sugestivos de afección esofágica, deberá descartarse patología tumoral o reflujo gastroesofágico³⁶ mediante endoscopia o estudios radiológicos con contraste baritado y, en caso de resultados negativos, realizar estudios manométricos³⁷.

Gastropatía diabética

Los síntomas clásicamente atribuidos a la gastropatía diabética son aquellos relacionados con un vaciamiento gástrico lento (gastroparesia): náuseas, vómitos, plenitud posprandial o dispepsia. Para su estudio se han propuesto múltiples exploraciones.

Gammagrafía

Es el método de referencia en la cuantificación del vaciado gástrico. Sin embargo, no está estandarizado, por lo que los valores de normalidad deben ser determinados en cada centro. El resultado dependerá del estado, el volumen, la densidad calórica y la composición de la comida de prueba, la posición del paciente, la utilización de uno/dos isótopos, la frecuencia de imágenes, el número de proyecciones, etc.³⁸. Suelen cuantificarse la fase de latencia (tiempo que tarda el alimento en empezar a salir de la cavidad gástrica desde que entra, y que representa la duración de las contracciones de mezcla) y el tiempo de vaciado medio, aunque la valoración del contenido gástrico a las 4 h es una alternativa más sencilla y aceptablemente exacta³⁹. El vaciado de una comida sólida es más sensible que el de una líquida y, a pesar de una variabilidad inter e intraindividual elevada, el diagnóstico de gastroparesia es reproducible cuando se utiliza la gammagrafía como método diagnóstico⁴⁰. Cualquier método nuevo que evalúa la motilidad gástrica es comparado con la gammagrafía⁴¹⁻⁴⁷, y la mayoría de los estudios que analizan la respuesta a un tratamiento procinético cuantifican el vaciado gástrico mediante esta técnica^{16,30,48-51}. No obstante, tal y como se ha mencionado previamente, existe poca correlación entre los resultados de la gammagrafía y los síntomas referidos por los pacientes^{24-26,28}, lo que limita su valor en la práctica clínica.

Ingesta de marcadores radioopacos

La evaluación del vaciado gástrico mediante la detección radiográfica de fragmentos de sonda nasogástrica, pequeñas esferas u otro material radioopaco, presenta una concordancia del 78% con la gammagrafía de sólidos⁵², y el tiempo de vaciado medio evaluado por gammagrafía se correlaciona con la fracción de vaciado de marcadores radioopacos a las 6 h⁴⁷. Esta técnica presenta diferencias entre sujetos con y sin

diabetes no detectadas por la gammagrafía de vaciamiento sólido/líquido, y se correlaciona mejor que ésta con los síntomas referidos por los pacientes^{35,53}. Es una técnica sencilla y barata. No obstante, no refleja el vaciado posprandial fisiológico, sino el derivado de las contracciones interdigestivas, encargadas de la expulsión al duodeno de las partículas no digeribles.

Ecografía en tiempo real

La ecografía presenta una buena correlación con el vaciado gástrico líquido cuantificado con la gammagrafía en sujetos sanos^{41,42}, pero se ve limitada por la presencia de aire intragástrico⁴¹, y la evaluación del vaciado de sólidos sólo es adecuada para tiempos tardíos⁴³. La correlación entre la plenitud posprandial y el vaciado gástrico es tan débil cuando se cuantifica mediante gammagrafía como mediante ecografía, aunque la mayoría de los estudios realizados incluyen muy pocos sujetos⁴². La ecografía ha sido utilizada para la evaluación de pacientes con dispepsia funcional^{54,55}, aunque las fracciones de vaciado no se correlacionan con los síntomas⁵⁴. Recientemente, se ha introducido la ultrasonografía tridimensional, que tiene mayor exactitud *in vitro* y mayor precisión *in vivo* que la ultrasonografía bidimensional⁵⁶. Sin embargo, la ecografía es una exploración cuyos resultados dependen de la experiencia del explorador, y los estudios publicados están realizados en controles sanos o con dispepsia funcional, pero no en pacientes con diabetes. Por tanto, de momento es prematuro recomendarla como herramienta a utilizar en la práctica clínica.

Test del aliento

El test del aliento tras la ingesta de una comida de prueba marcada con ácido octanoico (¹³C o ¹⁴C) ha sido comparado con estudios gammagráficos y ecográficos del vaciado gástrico, con los que demuestra una buena correlación⁵⁷⁻⁵⁹, y en sujetos con diabetes presenta una mejor correlación con los síntomas digestivos que la gammagrafía⁵⁹. A pesar de necesitar una importante inversión inicial, la infraestructura es aplicable a otras exploraciones, y se trata de un método no invasivo, utilizable en estudios multicéntricos⁶⁰. No obstante, aunque el vaciado gástrico es el factor limitante, el test del aliento también requiere una integridad del intestino delgado, el hígado, el páncreas y los pulmones para ser valorable.

Otros métodos

La resonancia magnética tras la ingesta de gadolinio es una técnica todavía en fase experimental, y no accesible a cualquier centro, pero cuyos resultados, aún basados en pequeños estudios de población sana^{44-46,60} y uno en pacientes con diabetes⁶¹, son prometedores.

Otras técnicas de estudio de la gastroparesia incluyen la impedancia epigástrica⁶², la electrogastrografía, la manometría antroduodenal⁶³ y los estudios con con-

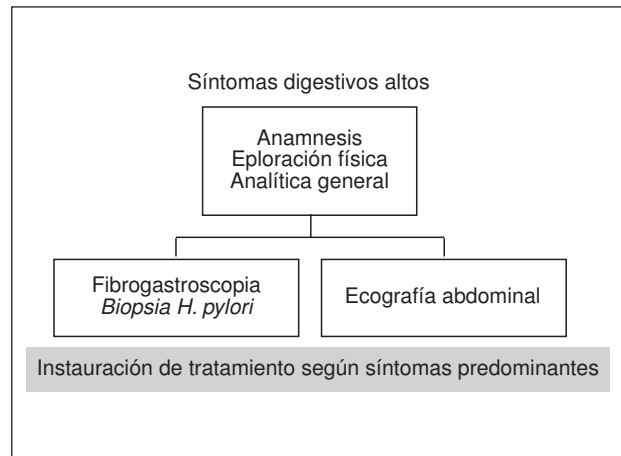


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico propuesto ante la presencia de síntomas digestivos altos.

traste baritado^{1,60}. Esta última tiene la ventaja de permitir descartar causas orgánicas de obstrucción al tránsito digestivo.

Propuesta diagnóstica

Las limitaciones de los estudios utilizados para evaluar el vaciado gástrico, su escasa correlación con los síntomas y la respuesta al tratamiento, así como la necesidad de llevar a cabo un diagnóstico de exclusión, hacen que, en la práctica clínica, en general sean poco útiles los métodos previamente expuestos. Sin embargo, tras una historia clínica y una exploración física exhaustivas, es obligatoria la realización de una fibrogastroscoopia, para descartar una enfermedad ulcerosa o tumoral. De hecho, en un grupo de 20 pacientes diabéticos con náuseas y vómitos que no respondían a tratamiento convencional, 11 presentaban lesiones anatómicas que podían justificar los síntomas⁶⁴. Si se sospecha enfermedad biliar, debería realizarse una ecografía abdominal (fig. 1) y si el estudio diagnóstico es negativo, puede ensayarse un tratamiento farmacológico encaminado a disminuir la secreción gástrica o a aumentar su motilidad, en función de los síntomas predominantes. Aún no se ha desarrollado la herramienta ideal para el estudio de la gastropatía diabética.

Alteración digestiva baja

Síntomas

Entre un 3 y un 8% de los pacientes con diabetes refieren diarrea crónica, más frecuente en sujetos con diabetes tipo 1⁶⁵, similar o inferior a la población general según la mayoría de los estudios^{9,21,22,66}, pero 2-7 veces superior según otros^{19,20}. Por otro lado, hasta un 56% de los pacientes con diabetes refieren estreñimiento⁶⁶, una frecuencia de dos a cuatro veces superior a la de la población general según algunos estudios^{20,66}, o similar a los controles no diabéticos en

otros^{9,19,21,22}. Asimismo, algún estudio atribuye el exceso de utilización de laxantes en los pacientes con diabetes tipo 1 al mayor uso de antagonistas del calcio, causa conocida de estreñimiento²². Los datos sobre la prevalencia de incontinencia fecal reflejan porcentajes en un 3-8%^{19,20,66}, de una^{20,22} a 4-8 veces la frecuencia de la población general^{19,66}. Estos estudios, al igual que los que evalúan la prevalencia de síntomas digestivos altos, están limitados por los criterios de selección de las poblaciones incluidas y por la diferencia en las definiciones utilizadas.

Correlación entre síntomas y exploraciones

Existe poca correlación entre la presencia de síntomas y el tránsito intestinal medido por el incremento de hidrógeno en el aliento²⁶. Sin embargo, el tránsito colónico, evaluado por la expulsión con las heces de material radioopaco ingerido con una comida de prueba, es más lento en pacientes diabéticos tipo 2 con estreñimiento que en pacientes asintomáticos²⁶.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Diarrea

Se define como crónica aquella diarrea (deposiciones > 200 g/24 h) de más de 3-4 semanas de duración, y debe distinguirse de laseudodiarrea (aumento de la frecuencia deposicional, pero no del volumen de heces) y de la incontinencia anal⁶⁷.

TABLA 1. Causas más frecuentes de diarrea crónica en población general y pacientes con diabetes, en orden decreciente

Población general ⁶⁸	Diabetes ^{65,69}
Infecciones: amebiasis, giardiasis, <i>C. difficile</i>	Fármacos/aditivos
Enfermedad inflamatoria	Diarrea diabética*
Esteatorrea	Parásitos
Malabsorción de hidratos de carbono	Sobrecrecimiento bacteriano
Fármacos	Enfermedad inflamatoria intestinal
Cirugía previa	Celiaquía*
Causas "endocrinas"	Disfunción anorrectal
	Colon irritable

*Causas especialmente frecuentes en pacientes con diabetes tipo 1. La diarrea diabética es un diagnóstico de exclusión.

Las causas más frecuentes de diarrea crónica en los pacientes con diabetes son algo distintas de las encontradas en la población general (tabla 1)^{65,68,69}, lo cual debe ser contemplado en el abordaje diagnóstico de la diarrea en el paciente diabético (fig. 2).

La anamnesis debe ir encaminada a descartar las causas más fácilmente tratables de diarrea, que incluyen fármacos (laxantes, acarbosa, metformina) y alimentos/aditivos alimentarios (sorbitol, fructosa, lácteos, etc.). La exploración física debe incluir un examen anal y la valoración del tono esfinteriano. Además de una analítica general y la búsqueda de parásitos en las heces, pueden ser de utilidad los anticuerpos antiendomiso o antitransglutaminasa tisular y

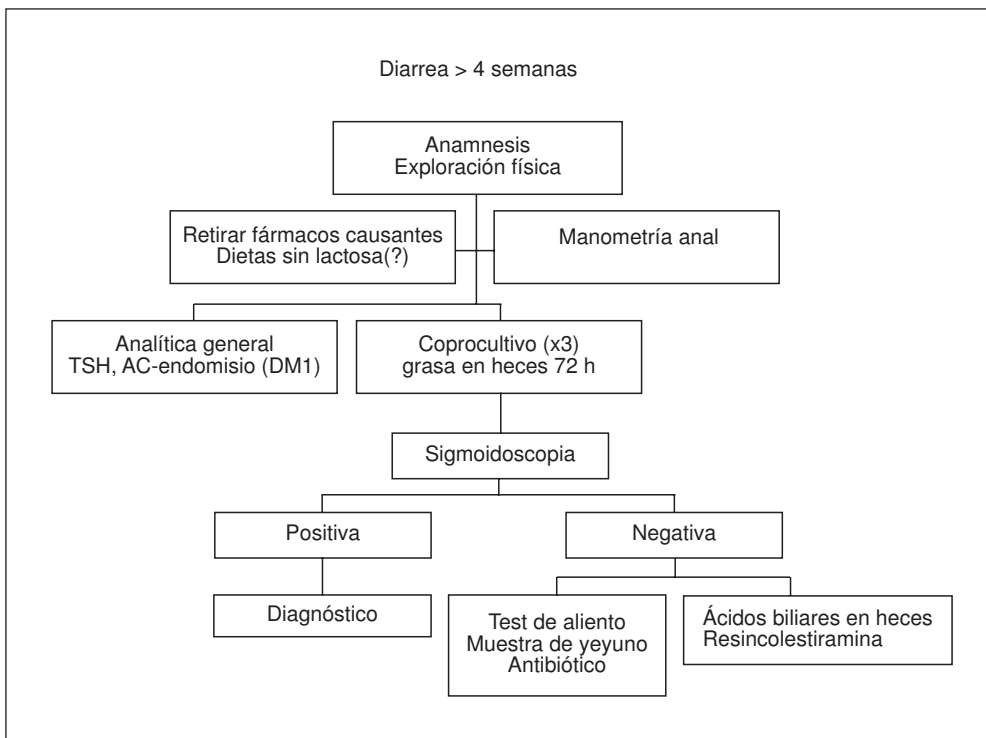


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico propuesto ante la presencia de diarrea crónica.

la función tiroidea, en especial en pacientes con diabetes tipo 1 y mayor riesgo para desarrollar otras enfermedades autoinmunes^{70,71}. Si estas determinaciones no proporcionan información concluyente, estaría indicado el examen endoscópico del sigma/colon (fig. 2), para descartar una enfermedad inflamatoria intestinal, u otra patología menos frecuente⁶⁸.

En caso de clínica o exploración sugestiva de disfunción del esfínter anal, está indicada la manometría anorrectal, ya que los pacientes con diabetes y diarrea/incontinencia pueden tener alterada la sensibilidad rectal^{72,73}. Además, aunque los datos al respecto son escasos, sugieren que esta afección tiene un tratamiento eficaz mediante *biofeedback*⁷⁴.

Estreñimiento

El estudio del estreñimiento en los pacientes con diabetes no debe ser distinto del que se realizaría en sujetos sin esta enfermedad, ya que sólo tras descartar otras causas podrá atribuirse a la disautonomía digestiva. La historia clínica y la exploración física deberán ir encaminadas a descartar las causas más frecuentes de estreñimiento. Entre los fármacos causantes se incluyen los fibratos, las resinas, los antagonistas del calcio, etc. La exploración física incluirá la inspección anal y el tacto rectal. Si estas medidas no han identificado la causa del estreñimiento, deberá realizarse una sigmoidoscopia, especialmente si el estreñimiento es de reciente instauración, el paciente tiene más de 35 años o el síntoma se acompaña de anemia o rectorragia⁷⁵. La patología anal es más frecuente en pacientes con diabetes que en sujetos no diabéticos que consultan por estreñimiento⁷⁶. El tránsito colónico evaluado mediante gammagrafía también es más lento en pacientes con diabetes, y se correlaciona con los síntomas cuando se evalúa mediante marcadores radioopacos^{26,76}. No obstante, dado que no hay estudios que demuestren su valor predictivo sobre la respuesta al tratamiento, en la práctica clínica, una vez descartadas las causas fácilmente tratables y la presencia de una enfermedad grave, habrá que conformarse con administrar un tratamiento sintomático mediante medidas higienicodietéticas o procinéticos/laxantes.

CONCLUSIONES

Podríamos concluir que las alteraciones de la motilidad digestiva en los pacientes con diabetes constituyen un diagnóstico de exclusión, y que las exploraciones de que disponemos se correlacionan poco con los síntomas y la respuesta al tratamiento.

Deberán ser estudiados los pacientes que presenten síntomas digestivos, mediante una evaluación encaminada a un diagnóstico etiológico de los mismos. No está justificado estudiar a los pacientes que permanecen asintomáticos, ya que no hay datos suficientes para afirmar que el tratamiento de la disfunción motora digestiva mejore el control glucémico, y la neuropatía digestiva, al contrario que la cardíaca, no conlleva un mal pronóstico vital⁷⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stacher G. Diabetes mellitus and the stomach. *Diabetologia* 2001;44:1080-93.
2. Koch KL, Stern RM, Stewart WR, Vasey MW. Gastric emptying and gastric myoelectrical activity in patients with diabetic gastroparesis: effect of long-term domperidone treatment. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1069-75.
3. Soykan I, Lin Z, Sarosiek I, McCallum RW. Gastric myoelectrical activity, gastric emptying and correlations with symptoms and fasting blood glucose levels in diabetic patients. *Am J Med Sci* 1999;317:226-31.
4. Jones KL, Horowitz M, Bery M, Wishart JM, Guha S. Blood glucose concentration influences postprandial fullness in IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:1141-6.
5. Horowitz M, Wishart JM, Jones KL, Hebbard GS. Gastric emptying in diabetes: an overview. *Diabetic Med* 1996;13:16-22.
6. Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE, Dent J. Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33:675-80.
7. Jebbink HJ, Samsom M, Bruijs PP, Bravenboer B, Akkermans LM, Van Berghe-Henegouwen GP, et al. Hyperglycemia induces abnormalities of gastric myoelectric activity in patients with type 1 diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1994;107:1390-7.
8. Hasler WL, Soudah HC, Dulai G, Owyang C. Mediation of hyperglycemia-evoked gastric slow-wave dysrhythmias by endogenous prostaglandins. *Gastroenterology* 1995;108:727-36.
9. Schvarcz E, Palmér M, Ingberg CM, Aaman J, Berne C. Increased prevalence of upper gastrointestinal symptoms in long-term type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1996;13:478-81.
10. Schvarcz E, Palmér M, Aaman J, Horowitz M, Stridsberg M, Berne C. Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1997;113:60-6.
11. Holzäpfel A, Festa A, Stacher-Janotta G, Bergmann H, Shnawa N, Brannath W, et al. Gastric emptying in non-insulin dependent diabetes before and after therapy readjustment: no influence of actual blood-glucose level. *Diabetologia* 1999;42:1410-2.
12. Nowak TV, Johnson CP, Kalbfleisch JH, Roza AM, Wood CM, Weisbruch JP, et al. Highly variable gastric emptying in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Gut* 1994;37:23-9.
13. Groop LC, De Fronzo RA, Luzi L, Melander A. Hyperglycaemia and absorption of sulphonylurea drugs. *Lancet* 1989;2:129-30.
14. Ishii M, Nakamura T, Kasai F, Onuma T, Baba T, Takebe K. Altered postprandial insulin requirements in IDDM patients with gastroparesis. *Diabetes Care* 1994;17:901-3.
15. Schade DS, Drumm DA, Duckworth WC, Eaton RP. The etiology of incapacitating brittle diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:12-20.
16. Horowitz M, Maddox A, Harding PE, Maddern GJ, Chatterton BE, Wishart J, et al. Effect of cisapride on gastric and esophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1987;92:1899-907.
17. Melga P, Mansi C, Ciuchi E, Giusti R, Sciabà L, Prando R. Chronic administration of levosulpiride and glycemic control in IDDM patients with gastroparesis. *Diabetes Care* 1997;20:55-8.
18. Mansi C, Savarino V, Vigneri S, Perilli D, Melga P, Sciabà L et al. Gastrokinetic effects of levosulpiride in dyspeptic patients with diabetic gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1989-93.
19. Bytzer P, Talley N, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001;161:1989-96.

20. Ko GTC, Chan W-B, Tsang LWW, Cockram CS. Gastrointestinal symptoms in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetic Med* 1999;16:670-4.
21. Janatuinen E, Pikkariainen P, Laakso M, Pyörälä K. Gastrointestinal symptoms in middle-aged diabetic patients. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:427-32.
22. Maleki D, Locke GR, Camilleri M, Zinsmeister AR, Yawn BP, Leibson C, et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med* 2000;160:2808-16.
23. Talley N, Young L, Bytzer P, Hammer J, Leemon M, Jones M, et al. Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 71-6.
24. Horowitz M, Harding PE, Maddox A. Gastric and oesophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 1986;1:97-113.
25. Horowitz M, Maddox AF, Wishart JM, Harding PE, Chatterton BE, et al. Relationships between oesophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med* 1991;18:229-34.
26. Iber FL, Parveen S, Vandrunen M, Sood KB, Reza F, Serlovsky R, et al. Relation of symptoms to impaired stomach, small bowel, and colon motility in long-standing diabetes. *Dig Dis Sci* 1993;38:45-50.
27. Jones KL, Russo A, Stevens JE, Wishart JM, Berry MK, Horowitz M. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1264-9.
28. Talley NJ, Verlinden M, Jones M. Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying? *Am J Gastroenterol* 2001;96:1422-8.
29. Darwiche G, Almer LO, Bjorgell O, Cederholm C, Nilsson P. Delayed gastric emptying rate in type 1 diabetics with cardiac autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2001;15:128-34.
30. Snape WJ, Battle WM, Schwartz SS, Braunstein SN, Goldstein HA, Alavi A. Metoclopramide to treat gastroparesis due to diabetes mellitus: a double-blind controlled trial. *Ann Intern Med* 1982;96:444-6.
31. Holloway RH, Tippett MD, Horowitz M, Maddox AF, Moten J, Russo A. Relationship between esophageal motility and transit in patients with type I diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3150-7.
32. Huppe D, Tegenthoff M, Faig J, Brunke F, Depka S, Stuhldreier M, et al. Esophageal dysfunction in diabetes mellitus: is there a relation to clinical manifestation of neuropathy? *Clin Invest* 1992;70:740-7.
33. Annesse V, Bassotti G, Caruso N, De Cosmo S, Gabbriellini A, Modoni S, et al. Gastrointestinal motor dysfunction, symptoms, and neuropathy in noninsulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 1999;29:171-7.
34. Grishaw EK, Ott DJ, Frederick MG, Gelfand DW, Chen MY. Functional abnormalities of the oesophagus: a prospective analysis of radiographic findings relative to age and symptoms. *Am J Roentgenol* 1996;167:719-23.
35. Werth B, Meyer-Wyss B, Spinas GA, Drewe J, Beglinger C. Non-invasive assessment of gastrointestinal motility disorders in diabetic patients with and without cardiovascular signs of autonomic neuropathy. *Gut* 1992;33:1199-203.
36. Lluch I, Ascaso JF, Mora F, Mínguez M, Peña A, Hernández A, et al. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1999;94:919-24.
37. Richter JE. Oesophageal motility disorders. *Lancet* 2001;358: 823-8.
38. Thrall JH, Ziessman HA. Gastrointestinal system. En: Thrall JH, editor. *Nuclear medicine. The requisites*. 2nd ed. Mosby, 2001; p. 265-93.
39. Thomforde GM, Camilleri M, Phillips SF, Forstrom LA. Evaluation of an inexpensive screening scintigraphic test of gastric emptying. *J Nucl Med* 1995;36:93-6.
40. Lartigue S, Bizais Y, Des Varannes SB, Murat A, Pouliquen B, Galmiche JP. Inter- and intrasubject variability of solid and liquid gastric emptying parameters. A scintigraphic study in healthy subjects and diabetic patients. *Dig Dis Sci* 1994;39: 109-15.
41. Holt S, Cervantes J, Wilkinson AA, Wallace JHK. Measurement of gastric emptying rate in humans by real-time ultrasound. *Gastroenterology* 1986;90:918-23.
42. Hveem K, Jones KL, Chatterton BE, Horowitz M. Scintigraphic measurement of gastric emptying and ultrasonographic assessment of antral area: relation to appetite. *Gut* 1996;38: 816-21.
43. Benini I, Sembenini C, Heading RC, Giorgetti PG, Montemezzi S, Zamboni M, et al. Simultaneous measurement of gastric emptying of a solid meal by ultrasound and by scintigraphy. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2861-5.
44. Feinle C, Kunz P, Boesinger P, Fried M, Schwizer W. Scintigraphic validation of a magnetic resonance imaging method to study gastric emptying of a solid meal in humans. *Gut* 1999;44:106-11.
45. Kunz P, Crelier G, Schwizer W, Borovicka J, Kreiss C, Fried M, Boesinger P. Gastric emptying and motility assessment with MR imaging-preliminary observations. *Radiology* 1998;207: 33-40.
46. Schwitzer W, Maecke H, Fried M. Measurement of gastric emptying by magnetic resonance imaging in humans. *Gastroenterology* 1992;103:369-76.
47. Stotzer PO, Fjälling M, Grétarsdóttir J, Abrahamsson H. Assessment of gastric emptying. Comparison of solid scintigraphic emptying and emptying of radiopaque markers in patients and healthy subjects. *Dig Dis Sci* 1999;44:729-34.
48. De Caestecker JS, Ewing DJ, Tothill P, Clarke BF, Heading RC. Evaluation of oral cisapride and metoclopramide in diabetic autonomic neuropathy: an eight-week double blind crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 1989;3:69-81.
49. Havelund T, Øster-Jørgensen E, Eshøj O, Larsen ML, Lauritsen K. Effects of cisapride on gastroparesis in patients with insulin-dependent diabetes. A double-blind controlled trial. *Acta Med Scand* 1987;222:339-43.
50. Dutta U, Padhy AK, Ahuja V, Sharma MP. Double-blind controlled trial of effect of cisapride on gastric emptying in diabetics. *Trop Gastroenterol* 1999;20:116-9.
51. Stacher G, Scherthaner G, Francesconi M, Kopp HP, Bergmann H, Stacher-Janotta G, et al. Cisapride versus placebo for 8 weeks on glycemic control and gastric emptying in insulin-dependent diabetes: a double blind cross-over trial. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999;84:2357-62.
52. Poitras P, Picard M, Dery R, Giguère A, Picard D, Morais J, et al. Evaluation of gastric emptying function in clinical practice. *Dig Dis Sci* 1997;42:2183-9.
53. Feldman M, Smith HJ, Simon TR. Gastric emptying of solid radioopaque markers: studies in healthy subjects and diabetic patients. *Gastroenterology* 1984;87:895-902.
54. Gilja OH, Hausken T, Wilhelmsen I, Berstad A. Impaired accommodation of proximal stomach to a meal in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1996;41:689-96.
55. Bolondi L, Bortolotti M, Santi V, Calletti T, Gaiani S, Labò G. Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasonography. *Gastroenterology* 1985;89:752-9.
56. Gilja OH, Detmer PR, Jong JM, Leotta DF, Li XN, Beach KW, et al. Intra-gastric distribution and gastric emptying assessed by three-dimensional ultrasonography. *Gastroenterology* 1997; 113:38-49.
57. Ghoos YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, et al. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 1993;104:1640-7.
58. Cappello G, Malatesta MG, Ferri A, Ciccaglione AF, Toracchio S, Grossi L, et al. Gastric emptying of a solid-liquid meal measured with ¹³C octanoic acid breath test and real-time ultra-

- sonography: a comparative study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3097-100.
59. Ziegler D, Schadewaldt P, Mirza AP, Piolot R, Schommartz B, Reinhardt M, et al. ¹³C Octaoc acid breath test for non-invasive assessment of gastric emptying in diabetic patients: validation and relationship to gastric symptoms and cardiovascular autonomic function. *Diabetologia* 1996;39:823-30.
 60. Hornbuckle K, Barnett JL. The diagnosis and work-up of the patient with gastroparesis. *J Clin Gastroenterol* 2000;30: 117-24.
 61. Lehmann R, Borovicka J, Kunz P, Crelier G, Boesinger P, Fried M, et al. Evaluation of delayed gastric emptying in diabetic patients with autonomic neuropathy by a new magnetic resonance imaging technique and radio-opaque markers. *Diabetes Care* 1996;19:1075-82.
 62. Avill R, Mangnall YF, Bird NC, Brown BH, Barber DC, Seagar AD, et al. Applied potential tomography. A new noninvasive technique for measuring gastric emptying. *Gastroenterology* 1987;92:1019-26.
 63. Camilleri M, Malagelada JR. Abnormal intestinal motility in diabetics with the gastroparesis syndrome. *Eur J Clin Invest* 1984;14:420-7.
 64. Parkman HP, Schwartz SS. Esophagitis and gastroduodenal disorders associated with diabetic gastroparesis. *Arch Intern Med* 1987;147:1477-80.
 65. Lysy J, Israeli E, Goldin E. The prevalence of chronic diarrhea among diabetic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2165-70.
 66. Çelik AF, Osar Z, Damci T, Pamuk ÖN, Pamuk GE, Ikova H. How important are the disturbances of lower gastrointestinal bowel habits in diabetic outpatients? *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1314-6.
 67. Schiller LR, Santa Ana CA, Schmulen AC, Hendler RS, Harford WV, Fordtran JS. Pathogenesis of fecal incontinence in diabetes mellitus. Evidence for internal-anal-sphincter dysfunction. *N Engl J Med* 1982;307:1666-71.
 68. Donowitz M, Kokke FT, Saidi R. Evaluation of patients with chronic diarrhea. *N Engl J Med* 1995;332:725-9.
 69. Valdovinos MA, Camilleri M, Zimmerman BR. Chronic diarrhea in diabetes mellitus: mechanisms and an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1993;68:691-702.
 70. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346: 180-8.
 71. Rensch MJ, Merenich JA, Lieberman M, Long BD, Davis DR, McNally PR. Gluten-sensitive enteropathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;124: 564-7.
 72. Aitchison M, Fisher BM, Carter K, Mckee R, MacCuish AC, Finlay IG. Impaired anal sensation and early diabetic faecal incontinence. *Diabetic Med* 1991;8:960-3.
 73. Cozzolino D, Salvatore T, Giugliano D, Paolisso G, Landolfi V, Del Genio A, et al. Sensorimotor evaluation of ano-rectal complex in diabetes mellitus. *Diabete Metab* 1991;17:520-4.
 74. Wald A, Tunuguntla AK. Anorectal sensorimotor dysfunction in fecal incontinence and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1984;310:1282-7.
 75. Camilleri M, Thompson WG, Fleshman JW. Clinical management of intractable constipation. *Ann Intern Med* 1994;121:520-8.
 76. Maleki D, Camilleri M, Burton D, Rath-Harvey DM, Oenning L, Pemberton JH, et al. Pilot study of pathophysiology of constipation among community diabetics. *Dig Dis Sci* 1998;43: 2373-8.
 77. Kong MF, Horowitz M, Jones KL, Wishart JM, Harding PE. Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1999; 22:503-7.