

## Trastornos digestivos por neuropatía autonómica visceral

### Digestive disorders by visceral autonomic neuropathy

ALBIS HANI BOGOTÁ, D. C.

La diabetes mellitus puede comprometer cualquier sistema del organismo, la disfunción autonómica puede afectar el tracto gastrointestinal y causar gastroparesia y dismotilidad colónica. En 1945 se describió por primera vez que síntomas como saciedad temprana y llenura postprandial eran muy frecuentes en pacientes con neuropatía diabética lo que era asociado a vaciamiento gástrico prolongado, dos años después los mismos autores sugirieron que la alteración se acompañaba de disfunción autonómica, y en 1958 se le llamó "*gastroparesis diabetorum*" desde entonces múltiples publicaciones se han realizado con respecto a estas complicaciones. En 1967 Mandelstam y Lieber fueron los primeros en publicar la presencia de disfunción esofágica en diabéticos, en su estudio todos los pacientes tenían evidencia de neuropatía autonómica y presentaban retardo en el vaciamiento esofágico en los estudios con bario. Por último el estreñimiento y la diarrea forman parte de las alteraciones disautonómicas que acompañan las complicaciones de la diabetes.

Los pacientes diabéticos son particularmente susceptibles a los síntomas gastrointestinales y algunos mecanismos pueden permitir un incremento del riesgo, como son la neuropatía autonómica, la microangiopatía diabética, la pobre regulación de la glicemia, la producción alterada de hormonas como glucagon e insulina y el incremento de la susceptibilidad a infecciones gastrointestinales secundarias, con morbilidad muy alta, pero hasta ahora ningún estudio ha cuantificado su impacto en la calidad de vida; lo que sí es evidente es que la diabetes por sí misma no solo afecta la salud física sino social, emocional y funcional.

La prevalencia de los síntomas gastrointestinales es muy alta, se estima en diferentes series entre 45% y 76%, siendo más frecuente en diabéticos que en los individuos sanos.

Se han sugerido dos posibles mecanismos como responsables de los síntomas gastrointestinales en los pacientes diabéticos: neuropatía autonómica e hiperglicemia. Tradicionalmente los síntomas gastrointestinales en estos pacientes han sido atribuidos a alteración en la función motora como resultado de neuropatía autonómica irreversible

que frecuentemente acompaña la enfermedad, y la hipótesis de que el pobre control de la glicemia por sí misma es una causa mayor de síntomas gastrointestinales crónicos ha aumentado recientemente; sin embargo, este concepto no es ampliamente aceptado porque la evidencia está basada principalmente en estudios fisiológicos pequeños que han evaluado los efectos de cambios agudos en los niveles de glicemia. Otros factores que pueden ser importantes en la etiología de los síntomas gastrointestinales en diabetes mellitus incluyen la duración de la diabetes y comorbilidad siquiátrica, pero no existe evidencia conclusiva.

La neuropatía que más comúnmente afecta a los individuos con diabetes mellitus es la neuropatía somática difusa, los pacientes frecuentemente tienen una mezcla de defecto sensitivo motor, y pueden experimentar dolor, parestesia, disestesia, hiperestesia, defecto propioceptivo, pérdida de la sensación, debilidad muscular y atrofia. La función nerviosa autonómica está frecuentemente alterada y de manera ocasional una fibra nerviosa en particular está predominantemente afectada, la neuropatía autonómica ocurre usualmente en el marco de neuropatía generalizada siendo difusa; la disfunción es vista en fibras autonómicas de nervios somáticos, craneales y viscerales y ocurre más comúnmente en personas con diabetes mellitus que tienen enfermedad de larga evolución.

La fisiopatología de las complicaciones neuropáticas de la diabetes sigue una de las siguientes vías: la glicosilación no enzimática que ocurre cuando un nivel de glucosa elevado persistentemente resulta en excesiva glicosilación de proteínas tales como hemoglobina, otras moléculas circulantes y estructuras celulares, lo que permite el desarrollo de productos finales de glicosilación que lesionan la función normal de los tejidos incluyendo colágeno y membranas basales de las células y capilares, y la segunda vía es la actividad aumentada de la vía poliol, en la que la glucosa es

---

Dra. Albis Hani: Profesor Asociado de Medicina Interna y Gastroenterología, Hospital Universitario de San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, D. C.

convertida a sorbitol por vía de la enzima aldosa-reductasa y resulta en disminución en el mioinositol tisular el cual alcanza efectos a nivel del sistema nervioso, como la integridad de la información celular que incluye el sistema sodio-potasio ATP-asa, está rota, la velocidad de conducción nerviosa está disminuida y la anatomía de las fibras nerviosas está alterada.

La neuropatía diabética puede alterar la función en el sistema nervioso central y en el tracto gastrointestinal esta causa en efecto una autovagotomía, en adición la hiperglicemia resulta en disrupción celular anatómica a través del tracto gastrointestinal pero especialmente en el estómago. La hiperglicemia también tiene efectos secretorios en el estómago e incluye secreción disminuida de ácido clorhídrico, lo que resulta en reducción en el vaciamiento efectivo, iniciando con sólidos indigeribles, progresa a sólidos digeribles y eventualmente a líquidos. Las consecuencias mioeléctricas y neuroanatómicas de la hiperglicemia pueden estar acentuadas por secreción anormal de varias hormonas que incluyen glucagon, gastrina, colocoicistoquinina y péptido inhibitorio gástrico en pacientes con diabetes.

Han sido publicados dos grandes estudios para establecer la prevalencia de los diferentes tipos de neuropatía: el estudio de neuropatía diabética de Rochester muestra que la neuropatía autonómica fue la forma menos común de neuropatía, la prevalencia ajustada a sexo y edad fue de 4.8% con un intervalo de confianza de 2.7-6.9, gastroparesia, diarrea nocturna e incontinencia urinaria se presentaron solamente en 0%-1% de los pacientes con diabetes insulino dependiente y no insulino dependiente, al igual que el estudio epidemiológico de complicaciones de diabetes de Pittsburg que concluye que la prevalencia de síntomas de neuropatía autonómica fue baja y se muestra en la Tabla 1.

Muchos estudios indican que los síntomas del tracto gastrointestinal son comunes en la población general, y para la mayoría de los médicos éstos son debidos a alteraciones funcionales más que a condiciones orgánicas no diagnosticadas. La similitud en la prevalencia de los síntomas entre la población diabética y no diabética sugiere que la mayoría de los síntomas gastrointestinales que ocurren

entre pacientes no seleccionados con diabetes mellitus son de hecho funcionales en su origen y no representan una enteropatía diabética

En resumen las complicaciones que comprometen el tracto gastrointestinal se reconocen actualmente como una causa importante de morbilidad en pacientes con diabetes mellitus, los síntomas gastrointestinales son comunes en la población general pero es cierto que son más frecuentes en diabéticos y así lo demuestra el estudio de Bytzer y cols en el que se incluyeron 8.185 no diabéticos y 423 diabéticos, aleatorizados y seleccionados de la población del oeste de Sydney, donde los síntomas superiores e inferiores del tracto gastrointestinal fueron más comunes en diabéticos que en los controles, y es así como vemos que existe evidencia que los síntomas gastrointestinales superiores e inferiores en diabéticos están ligados a complicaciones diabéticas, particularmente a síntomas que indican neuropatía periférica, y que los síntomas gastrointestinales no están directamente asociados con la duración de la diabetes o con el tipo de diabetes.

### Alteración de la motilidad esofágica

El estudio de Kinekawa y cols, realizado en 59 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, evaluó la motilidad esofágica y la presencia de reflujo gastroesofágico, encontrando que la alteración motora esofágica y el reflujo ácido anormal estaban relacionados a neuropatía motora diabética, y estableció una correlación significativa entre la disfunción esofágica y la velocidad de conducción del nervio motor. Está claramente establecido que las anomalías esofágicas manométricas y radiológicas son comunes en pacientes diabéticos con neuropatía periférica, pero su significado clínico no es claro, sin embargo la mayoría de los pacientes son asintomáticos; se cree que la fisiopatología es por efecto degenerativo en el sistema nervioso autónomo más que disfunción del músculo liso. Las anomalías manométricas fueron descritas desde 1967 por Mandelstam y cols, quienes describieron disminución de la amplitud de las ondas, disminución en el peristaltismo primario, contracciones espontáneas, aumento de la frecuencia de contracciones no transmitidas y disminución en la presión del esfínter esofágico inferior en un pequeño grupo de pacientes con neuropatía autonómica, pero también fueron encontrados estos hallazgos en diabéticos con y sin neuropatía por otros autores; el estudio de Hollis y cols, por ejemplo, encuentra una asociación marcada entre anomalías motoras esofágicas y neuropatía periférica, un 80% de los pacientes con neuropatía periférica tenían dismotilidad mientras que el 20% de los pacientes sin neuropatía tenían alteración de la motilidad esofágica, además de correlación entre la severidad de la disfunción motora y la neuropatía periférica existente. En otros estudios la alteración motora se correlacionó más con alteraciones siquiátricas que con neuropatía.

Las anomalías manométricas en diabetes parecen ocurrir más comúnmente en la porción de músculo liso

Tabla 1. Prevalencia de síntomas de neuropatía autonómica en diabetes.

	No	% prevalencia
Gastroparesia:		
• Disfagia	3	2
• Anorexia	5	3
• Náusea	11	7
• Vómito	4	2
• Llenura posprandial	6	4
Diarrea diabética:		
• Diarrea nocturna	0	
• Incontinencia fecal	2	1
• >20 mov/día	0	
Atonía colónica:		
• <2 mov/sem	2	1
• <3mov/3días	4	2

Fuente: Adaptado de Maser RE, et al. Arch Intern Med 1990;150:1218-22.

esofágico, sin embargo se ha encontrado disminución en la frecuencia de peristaltismo primario en el esófago cervical.

La patogénesis de la disfunción esofágica en diabetes es poco clara, pero se correlaciona directamente con el daño metabólico, y los cambios neuropatológicos encontrados incluyen la preservación del plexo mientérico, desmielinización en el vago y pérdida de células de Schwann en las fibras parasimpáticas, lo que explica que dicha disfunción esofágica es posiblemente secundaria a disfunción neural.

En cuanto a la terapia, múltiples estudios han utilizado agentes proquinéticos, el estudio de Maddern y cols no mostró mejoría del tránsito esofágico con la utilización de domperidona, el estudio de Horowitz muestra mejoría del tránsito esofágico con cisaprida, y recientemente Fabiani y col con el uso de tolrestat que es un inhibidor de la aldolasa-reductasa, en pacientes diabéticos no insulinodependientes con neuropatía periférica y autonómica asintomática, encuentra una mejoría significativa en el tránsito esofágico.

### **Estómago diabético o gastroparesia**

El vaciamiento gástrico retardado o gastroparesia constituye lo que llamamos gastropatía diabética o estómago diabético. El estómago diabético es una manifestación de neuropatía autonómica diabética, que se caracteriza por síntomas gastrointestinales debilitantes y pueden también interferir con la glucorregulación por contribuir a un ciclo viscoso de retardo del vaciamiento de comida o medicamentos orales. El resultado puede ser picos glicémicos tardíos seguidos por hiperglicemia y retardo en el vaciamiento gástrico. El patrón del tratamiento de la gastropatía diabética es no sólo prevenir la morbilidad por control de las manifestaciones gastrointestinales sino también aumentar la autorregulación.

La gastroparesia es un problema bien conocido en pacientes diabéticos, se creía que esta patología era más común en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, pero actualmente se sabe que es más común en diabetes tipo 2. En un estudio de pacientes diabéticos recibiendo terapia con hipoglucemiantes orales, en el 30% se encontró que tenían retardo para el vaciamiento de sólidos, de igual forma muchos pacientes tienen síntomas como náuseas, vómito, saciedad temprana, distensión y dolor abdominal y tienen vaciamiento gástrico normal.

Se piensa que la gastropatía diabética es una manifestación de neuropatía diabética, y la base para ello al igual que las otras complicaciones es la hiperglicemia.

Camilleri concluye que los mecanismos de dismotilidad diabética incluyen la autovagotomía, la hiperglicemia y la neuropatía intrínseca, vgr células intersticiales de Cajal (marcapasos) y los tres principales conceptos actuales son:

1. Los síntomas de gastroparesia pueden simular alteraciones de la función motora del estómago que resulta en acomodación alterada, la cual ha sido medida tradicionalmente por la colocación del balón de polietileno en

el estómago y midiendo el cambio de volumen con la comida, más recientemente las evaluaciones han utilizado imaginología no invasiva como 3-D ultrasonido y SPECT y estas alteraciones de acomodación han sido reportadas en diabetes.

2. Los mecanismos que resultan en gastroparesia incluyen neuropatía intrínseca y extrínseca, desbalance hormonal y alteraciones psicológicas incluyendo el estrés. Las células intersticiales de Cajal o marcapasos del intestino están marcadamente disminuidas y las células intersticiales no asociadas con los troncos nerviosos previenen la activación de contracción en la pared del estómago y la coordinación de las contracciones antrales por el marcapaso gástrico.
3. Los procesos fisiopatológicos que resultan en alteración del vaciamiento gástrico son hipomotilidad antral, piloroespasmo, coordinación fundooantral lesionada y dismotilidad del intestino delgado.

Los principales síntomas de la gastropatía diabética incluyen: la náusea postprandial con o sin vómito, saciedad temprana, anorexia, distensión y dolor abdominal; sin embargo, algunos pacientes con motilidad gástrica alterada son asintomáticos, y algunos pacientes pueden experimentar estos síntomas sin una alteración del vaciamiento establecida. Esta alteración puede ser un estadio muy temprano del proceso de neuropatía autonómica de la enfermedad, la primera evidencia de gastroparesia puede ser pobre glucorregulación. La gastropatía puede contribuir a la formación de bezoar y obstrucción intestinal, dilatación gástrica aguda durante cetoacidosis o después de endoscopia, vómito incapacitante, aspiración respiratoria y deshidratación, en adición el deterioro de la calidad de vida, compromiso nutricional e impedimento del control adecuado de la glicemia con la administración de insulina en el momento de las comidas; puede además retardar la entrada de medicación oral incluyendo hipoglucemiantes y enzimas pancreáticas hacia el torrente sanguíneo.

La absorción inadecuada de nutrientes y medicamentos puede resultar en lecturas erróneas de los niveles de glucosa e hiperglicemia significativa que puede ocurrir si los niveles de glucosa aumentan a pesar de los efectos esperados de la insulina. El efecto tóxico de la hiperglicemia puede agravar agudamente la gastropatía posiblemente por reducir la actividad del nervio y del músculo. El grado de gastropatía se correlaciona pobremente con la severidad de los síntomas gastrointestinales o con otra evidencia de neuropatía periférica y lo contrario también ocurre: síntomas dispépticos no confieren un diagnóstico de gastropatía en cada paciente diabético.

La mayoría de los pacientes no saben que los síntomas o signos gastrointestinales pueden estar relacionados con su diabetes, los síntomas inicialmente pueden no ser evidentes o los síntomas compatibles con gastropatía pueden indicar una alteración diferente como colecistitis crónica o reflujo gastroesofágico. El tratamiento temprano de la gastropatía

asintomática puede prevenir la progresión de esta condición neuropática y sus consecuencias directas e indirectas.

En ellos siempre debe hacerse diagnóstico diferencial con: alteración motora difusa gastrointestinal, enfermedad del tejido conectivo (escleroderma), alteración electrolítica (calcio, magnesio y potasio), cirugía postgástrica, alteraciones infiltrativas (amiloidosis, linfoma), medicamentos (amilina, octreótido, tranquilizantes, antidepresivos, anticolinérgicos, opiáceos, bloqueadores de calcio, agonistas betaadrenérgicos, vincristina, antiácidos con hidróxido de aluminio, levodopa, digoxina), alteraciones neuromusculares (polimiositis, dermatomiositis) y alteraciones metabólicas (diabetes mellitus, enfermedades tiroideas e insuficiencia renal).

Los dos factores que están afectados por la gastropatía son: la regulación de glucosa (por dieta o medicamentos) y la calidad de vida. El excelente control de la glicemia mejora la gastropatía, y la terapia puede incluir el uso de agentes que promuevan el vaciamiento gástrico facilitando la regulación de la glucosa. El control de la diabetes mellitus es importante pues protege los nervios autonómicos del daño causado por los altos niveles de glucosa. Dentro de las medidas no farmacológicas está la dieta baja en fibra e incluye comidas pequeñas y frecuentes, la ingesta calórica debe ser monitorizada, y debe ser alta en contenido líquido pues esté vacía más rápidamente, el cigarrillo debe evitarse pues retarda el vaciamiento gástrico, y el ejercicio los beneficia.

En lo que respecta a la terapia farmacológica la única terapia aprobada para gastroparesia en Estados Unidos es la metoclopramida, pero infortunadamente el valor clínico de este antagonista dopaminérgico es limitado por su potencial de efectos adversos en el sistema nervioso central. Otros agentes proquinéticos han sido investigados e incluyen: agonistas de la motilina (eritromicina), agentes liberadores de acetilcolina (cisaprida) y antagonistas dopamina que actúan periféricamente como la domperidona, este último por su bajo potencial de efectos adversos en el sistema nervioso central promete ser una alternativa a la metoclopramida. Actualmente el tegaserod, agonista 5 HT<sub>4</sub>, acelera el vaciamiento gástrico. La toxina botulínica inyectada en el píloro ha sido utilizada y ha mostrado mejorar los síntomas y el vaciamiento gástrico, pero se requieren más estudios controlados. Los inhibidores de la fosfodiesterasa vgr. sildenafil, prometen restaurar la función pilórica normal, por restaurar los niveles de GMP cíclico que normalmente es estimulado por el óxido nítrico intrínseco. Por último, la estimulación eléctrica gástrica ha sido utilizada para tratar los síntomas de gastroparesia. (Tabla 2)

### **Función motora de la vesícula**

Tal vez existe alguna controversia en cuanto a que los pacientes diabéticos tienen dos a tres veces más riesgo de desarrollar cálculos de colesterol, algunos estudios indican que el vaciamiento alterado de la vesícula es uno de los

**Tabla 2.** Tratamiento de la gastropatía diabética.

-	Control de diabetes
-	Dejar de fumar
-	Ejercicio
-	Terapia dietaria (hidratación, comidas frecuentes y pequeñas), dieta líquida, evitar comidas grasas, fibra y sólidos indigeribles.
-	Terapia farmacológica: antieméticos, proquinéticos.

factores más importantes en el desarrollo de los cálculos, su mecanismo no es totalmente entendido pero se ha propuesto que representa una manifestación de denervación causada por neuropatía visceral, otra posible explicación incluye una sensibilidad disminuida del músculo liso de la vesícula a la colecistoquinina plasmática o disminución de los receptores de colecistoquinina en la pared de la vesícula.

### **Diarrea crónica y sobrecrecimiento bacteriano**

La prevalencia de diarrea crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 es incierto; el estudio de Lysy y col concluye que la diarrea crónica es más frecuente en los diabéticos tipo 1, y su alta prevalencia se atribuyó a diarrea diabética la cual es muy rara en diabéticos tipo 2, y la causa más común de diarrea no diabética fue el metformin, utilizado como terapia de la diabetes.

La motilidad intestinal, el ácido gástrico y las secreciones intestinales bacteriostáticas o inmunológicas son los principales mecanismos de defensa para prevenir el sobrecrecimiento bacteriano. Las alteraciones en la motilidad intestinal como se observa en los pacientes diabéticos con neuropatía autonómica, permiten estasis en el intestino delgado lo que permite la proliferación bacteriana. Su presentación clínica puede ser variada y sutil. El patrón de oro para su diagnóstico lo constituye el cultivo microbiológico de aspirado del intestino delgado, y se considera positivo cuando el crecimiento es mayor de 10<sup>5</sup> cfu/mL. Las pruebas de aliento ofrecen un buen diagnóstico y es menos invasivo, el 13C-D-xilosa es el más comúnmente utilizado con una sensibilidad y especificidad >90%, pero los pacientes con vaciamiento gástrico alterado pueden tener falsos negativos, mientras que aquéllos con tránsito intestinal muy rápido pueden tener falsos positivos por el metabolismo de las bacterias colónicas.

El tratamiento consiste en suplir las necesidades nutricionales y electrolíticas, antibióticos efectivos contra organismos aeróbicos y anaeróbicos entéricos como tetraciclina, doxiciclina, ciprofloxacina, entre otros. La terapia prebiótica es una modalidad terapéutica actualmente base de múltiples estudios, pero su utilidad por modificar la flora intestinal no es aún muy clara.

### **Estreñimiento**

El estreñimiento es relativamente común en pacientes diabéticos, el mecanismo responsable es poco claro; sin

embargo, la neuropatía autonómica es considerada uno de los mecanismos más importantes. Luego de la realización de la historia clínica y la confirmación de la presencia de la neuropatía con la exclusión de lesiones que puedan ocasionarlo, el manejo debe ser iniciado y éste debe incluir cambios en la dieta, uso de laxantes y cuando se considere el uso de biofeedback.

## Bibliografía

- Bailen LS, Russell RM. Bacterial Overgrowth Syndrome. *Clinical Perspectives in Gastroenterol* 2000; 3: 225-231.
- Berntein G. The Diabetic Stomach: Management Strategies for Clinicians and Patients. *Diabetes Spectrum* 2000; 13: 12 - 19
- Bortolotti M. The "electrical way" to cure gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1874-1883.
- Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, Young LJ, et al. GI Symptoms in Diabetes Mellitus are Associated with Both Poor Glycemic Control and Diabetic Complications. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 604-611.
- Bytzer PM, Talley NJ, Leemon M, et al. Diabetes Mellitus is associated with an increased prevalence of gastrointestinal symptoms: A population - based survey of 370222 adults. *Arch Intern Med* 2001; 131: 1889-1896.
- Camilleri M. Management of Gastroparesis: New Insights and Current Approaches. DDW 2003.
- Champion M. Gastroparesis. *Med North Am* 1991; 4: 2524-31.
- Chey WD, Kim M, Hasler WL, Owyang C. Hyperglycaemia alters perception of rectal distension and blunts the anorectal inhibitory reflex in healthy volunteers. *Gastroenterology* 1995; 108: 1700-8.
- Clouse RE, Lustman PJ. Gastrointestinal symptoms in diabetic patients: lack of association with neuropathy. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 868-872.
- Degen L, Matzinger D, Merz M, Appel-Dingemans S, Osborne S, Luchinger U, Bertold R, Maecke H, Berglinger E. Tegaserod a 5 HT4 receptor partial agonist, accelerates gastric emptying and gastrointestinal transit in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1745-1751.
- Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA, Karnes JL, Melton III LJ, O'Brien PC, Litchy WJ, Windebank AJ, Smith BE, Low PA, Service FJ, Rizza RA, Zimmerman BR. The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1991; 41: 799-807.
- Fabiani F, DeVincentis N, Staffilano A. Effects of Tolrestat on oesophageal transit time and cholecystic motility in type 2 diabetic patients with asymptomatic diabetic neuropathy. *Diabetes Metab* 1995; 21: 360.
- Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983; 98: 378-384.
- Hebbard GS, Samsom M, Sun WM, et al. Hyperglycemia affects proximal gastric motor and sensory function during small intestinal triglyceride infusion. *Am J Physiol* 1996; 271: G814-9
- Hollis JB, Castell DO, Braddom RL. Esophageal function in diabetes mellitus and its relation to peripheral neuropathy. *Gastroenterology* 1977; 72: 1098-1102.
- Horowitz M et al. Effect of cisapride on gastric and esophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1987; 92: 1899.
- Horowitz M, Edelbroek M, Fraser R, Maddox A, Wishart J. Disordered gastric motor function in diabetes mellitus: recent insights into prevalence, pathophysiology, clinical relevance, and treatment. *Scand J Gastroenterol* 1991; 24: 673-84.
- Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Wishart JM, Akkermans LLMA, Chatterton BE, Shearman DJC. Gastric and esophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989; 2: 151-59.
- Inoues KL, Horowitz M, Berry M, et al. The blood glucose concentration influences post-prandial fullness in IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 1141-6.
- Kinokawa F, Kubo F, Matsuda K, Fujita Y, Tomita T, Uchida Y, Nishioka M. Relationship between esophageal dysfunction and neuropathy in diabetic patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2026-2032.
- Lingenfelter T, Sun WM, Hebbard GS, et al. Effects of duodenal distension on antropyloroduodenal pressures and perception are modified by hyperglycemia. *Am J Physiol* 1999; 276: G711-8.
- Locke GR III. Epidemiology of gastrointestinal complication of diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 711-716.
- Loo FD, Dodds WJ, Soergel KH, et al. Multiphased esophageal peristaltic pressure waves in patients with diabetic neuropathy. *Gastroenterology* 1985; 88: 485-491.
- Lysy J, Israeli E, Goldin E. The prevalence of chronic diarrhea among diabetic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2165-2170.
- Maddern GJ, Horowitz M, Jamieson GG. The effect of domperidone on oesophageal emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19: 441.
- Maleki D, Locke R III, Camilleri M, Zinsmeister AR, et al. Gastrointestinal Tract Symptoms among Persons with Diabetes Mellitus in the Community. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2808-2816.
- Mandelstam P, Lieber A. Esophageal dysfunction in diabetic neuropathy-gastroenteropathy. *JAMA* 1967; 201: 88-92.
- Mandelstam P, Siegel CI, Lieber A, et al. The swallowing disorder in patients with diabetic neuropathy-gastroenteropathy. *Gastroenterology* 1969; 56: 1-12.
- Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, Kuller LH, Greene DA, Orchard VL. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Measuring diabetic neuropathy follow-up study results. *Diabetes Care* 1992; 15: 525-27.
- Maser TG, Pfeifer MA, Dormán JS, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1218-22.
- Maxton DG, Whorwell PJ. Functional bowel symptoms in diabetes-the role of autonomic neuropathy. *Postgrad Med J* 1991; 67: 991-993.
- Pazzi P, Scagliarini R, Gamberini S, Pezzoli A. Review article: gallbladder motor function in diabetes mellitus. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (Suppl, 2): 62-65.
- Pfeiffer MA, Weinberg CR, Cook DL, Reenan A, Halar E, Halter JB, LaCava EC, Porte D. Correlations among autonomic, sensory, and motor neural function tests in untreated non-insulin-dependent diabetic individuals. *Diabetes Care* 1985; 8: 576-84.
- Rayner CK, Smout AJPM, Sun WM, et al. Effects of hyperglycaemia on cortical response to esophageal distension in normal subjects. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 279-85.
- Russell COH, Gannan R, Coatsworth J, et al. Relationship among esophageal dysfunction, diabetic gastroenteropathy and peripheral neuropathy. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 289-293.
- Russo A, Sun Wm, Sattawatthamrong Y, et al. Acute hyperglycaemia affects anorectal motor and sensory functions in normal subjects. *Gut* 1997; 41: 494-9.
- Schvarcs E, Palmer M, Ingberg CM, et al. Increased prevalence of upper gastrointestinal symptoms in long-term type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1995; 12: 478-81.
- Silber W. Diabetes and oesophageal dysfunction. *Br Med J* 1969; 3: 688-690.
- Spångeus A, El-Salhy M, Suhr O, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in young and middle aged diabetic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 1196-1202.
- Stacher G. Diabetes Mellitus and the stomach. *Diabetologia* 2001; 44: 1080-1093
- Stewart IM, Hosking DJ, Preston BJ, et al. Oesophageal motor changes in diabetes mellitus. *Thorax* 1976; 31: 278-283.
- Talley NJ, Young L, Bytzer P, Hammer J, Leemon M, Jones M, Horowitz M. Impact of Chronic Gastrointestinal Symptoms in Diabetes Mellitus on Health-Related Quality of Life. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 71-76.
- The DCCT Research Group. Factors in development of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1988; 37: 476-81.
- Thomas PD, Forbes A, Gree J, Howdle P, Long R, Playford R, Sheridan M, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhea, 2<sup>nd</sup> edition. *Gut* 2003; 54: 1-15.
- Vela AR, Balart LA. Esophageal motor manifestations in diabetes mellitus. *Am J Surg* 1970; 119: 21-26.
- Verhagen MA, Rayner CK, Andrews JM, et al. Physiological changes in blood glucose do not affect gastric compliance and perception in normal subjects. *Am J Physiol* 1999; 276: G761-6.
- Vix VA. Esophageal motility in diabetes Mellitus. *Radiology* 1969; 92: 363-364.