

# Gastroparesia diabética

P.R. CESARINI, \*S.R.G. FERREIRA, S.A. DIB

Disciplinas de Endocrinologia e Metabologia e de \*Epidemiologia Clínica da Universidade Federal de São Paulo — Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP.

UNITERMOS: Neuropatias diabéticas. Gatropatias. Gastroenteropatias. Esvaziamento gástrico. Motilidade gastrointestinal. Agentes gastrointestinais. Diabetes melito.

KEY WORDS: Diabetic gastroparesis. Diabetic complications. Metoclopramide. Antral dysfunction. Gastric emptying. Gastric stasis. Diabetes mellitus.

## INTRODUÇÃO

Alterações na motilidade gastrointestinal decorrentes da neuropatia autonômica são freqüentes nos pacientes diabéticos, e se constituem em importante causa de morbidade. Os distúrbios da motilidade esofágica, gástrica ou intestinal levam a sintomas muitas vezes severos e podem, também, dificultar a obtenção de um bom controle glicêmico<sup>1</sup>.

Abordaremos, aqui, o comprometimento da função da motilidade do estômago próprio do diabetes melito, que determina retardo no esvaziamento gástrico, caracterizando o quadro da gastroparesia diabética estudada pela primeira vez por Kassandra, em 1954<sup>2</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

Os achados, quanto à prevalência da gastroparesia diabética (GPD), são discordantes. Um estudo retrospectivo envolvendo 43.900 prontuários de pacientes do Ambulatório da Clínica Joslin, em Boston (EUA), mostrou que apenas 0,08% dos indivíduos tinha o diagnóstico de GPD<sup>3</sup>. No entanto, em estudos prospectivos radiológicos, o retardo do esvaziamento gástrico foi observado em 22% dos indivíduos diabéticos do tipo I<sup>2</sup>. Num grupo de pacientes com evidência clínica de neuropatia, que tiveram o esvaziamento gástrico estudado por método radioisotópico, foi observado retardo do esvaziamento em 27% dos casos<sup>4</sup>.

A GPD manifesta-se, geralmente, após oito a dez anos do diagnóstico do diabetes, como ocorre com a maioria das outras complicações da doença<sup>5,6</sup>.

## PATOGÊNESE

Os fatores etiopatogênicos mais comumente implicados na GPD são a neuropatia autonômica e alterações na secreção de hormônios envolvidos na regulação da função digestiva<sup>7</sup>.

O componente neurológico seria o fator mais importante, uma vez que, na maioria dos portadores da GPD, comprova-se a presença de neuropatia autonômica e neuropatia periférica<sup>1,8</sup>. A melhora dos sintomas com o uso de agentes colinérgicos evidencia o provável papel patogênico do sistema nervoso autonômico.

No entanto, discute-se a importância da perda da função vagal na patogênese dessa complicação, uma vez que a vagotomia cirúrgica promove o esvaziamento gástrico para líquidos, fato não observado na GPD. Isso sugere a implicação de outros mecanismos na gênese da GPD<sup>9</sup>.

Nos estudos de esvaziamento gástrico com tecnécio, observa-se que há baixa correlação entre a intensidade dos sintomas e o grau de gastroparesia documentada pelos métodos de avaliação de esvaziamento gástrico<sup>6</sup>. Acometimento heterogêneo da inervação aferente explicaria, ao menos em parte, a grande variabilidade de sintomas em indivíduos com distúrbio da motilidade gástrica<sup>6</sup>. Rathmann<sup>10</sup> demonstrou associação entre a neuropatia aferente visceral e presença de GPD oligossintomática.

Outras evidências sugerem a participação do sistema nervoso autonômico na patogênese da GPD mediante alterações na liberação de hormônios entéricos. Tais distúrbios parecem ter relação com a diminuição da atividade vagal<sup>11,12</sup>. Devido ao tônus vagal diminuído, a gastrina encontra-se elevada, causando o retardo do esvaziamento gástrico. Em adição, o pH gástrico aumentado, devido à deficiência de secreção ácida, também serve de estímulo para liberação de gastrina<sup>13</sup>. A motilina é um peptídeo que provoca contrações gástricas interdigestivas (*migratory motor complex* — IMMC), responsáveis pelo esvaziamento do conteúdo gástrico não digerido, e sua atuação parece ser em nível da liberação local de acetilcolina<sup>14</sup>. Na GPD, os níveis de motilina encontram-se normais ou elevados (na au-

sência do IMMC). Diante desse achado, especula-se sobre a possibilidade de uma deficiência colinérgica dificultar a ação da motilina<sup>14</sup>. A colecistoquinina inibe o esvaziamento gástrico em indivíduos normais<sup>15</sup>. Em indivíduos diabéticos, foram verificados níveis elevados desse hormônio, que foram, ainda, maiores naqueles portadores de neuropatia autonômica<sup>16</sup>. O polipeptídeo pancreático e a somatostatina diminuem a secreção e a motilidade gástricas. A hipoglicemia induzida pela insulina promove a liberação desses hormônios. Nos indivíduos com neuropatia diabética, essa resposta se encontra abolida, sugerindo a existência de papel fisiopatológico ainda pouco compreendido<sup>6</sup>.

A hiperglicemia retarda o esvaziamento gástrico, tanto em indivíduos normais como em diabéticos<sup>17,18</sup>. Horowitz<sup>17</sup> encontrou relação inversa entre o esvaziamento gástrico e a glicemia, quando esta ultrapassa 180mg/dL. A atividade contrátil interdigestiva (IMMC) é inibida nos estados hiperglicêmicos, podendo levar à retenção de material não digerível na luz gástrica<sup>19</sup>.

Não foi observada correlação entre níveis de hemoglobina glicosilada e o grau de gastroparesia, sugerindo que a contratilidade gástrica seria mais afetada pelas variações agudas da glicemia do que pelos estados hiperglicêmicos mantidos<sup>1</sup>.

A retenção de alimentos no estômago pode levar a um retardo da absorção de glicose e, por consequência, a picos tardios de hiperglicemia. Assim, estabelece-se um “descompasso” entre os picos da ação da insulina e os períodos de glicemia mais alta. Desta forma, o pior controle do DM levará ao agravamento da GPD<sup>6</sup>. Ao lado disso, Groop e DeFronzo<sup>20</sup> demonstraram uma diminuição de absorção da glipizida nos estados hiperglicêmicos em indivíduos normais. Tal fenômeno, segundo os autores, poderia ser explicado pela gastroparesia induzida pela hiperglicemia. Assim, a ocorrência de picos hiperglicêmicos tardios e a provável diminuição na absorção de hipoglicemiante oral apontam a GPD como um fator de piora do controle metabólico.

Embora o estômago seja descrito como “protegido” contra a isquemia, do ponto de vista anatômico, foram descritos casos da chamada “gastropatia isquêmica” secundária a lesões arterioscleróticas difusas dos vasos que o irrigam. Esse processo leva a quadros de gastrite, ulcerações da mucosa e atonia gástrica<sup>21</sup>. Em diabéticos com neuropatia autonômica e gastroparesia, não foi observado o aumento fisiológico do fluxo sanguíneo pós-prandial nas artérias mesentérica superior e celiaca<sup>22</sup>. Também não foram evidenciadas alterações sugestivas de oclusões arteriais, sugerindo que distúrbios funcionais hemodinâmicos podem ter papel na patogênese da GPD.

Discute-se o papel da insulinopenia na GPD. A insulina promove o esvaziamento gástrico, provavelmente, por aumento do tônus vagal, enquanto que o glucagon tem efeito contrário. Um estado insulinopênico em indivíduos diabéticos, associado à presença de glucagon, poderia contribuir para a redução da motilidade gástrica<sup>6</sup>.

## FISIOPATOLOGIA

A motilidade gástrica é regulada pelo sistema nervoso entérico, por inervação extrínseca simpática e parassimpática (vagal), sendo submetido a um controle endócrino e parácrino<sup>6</sup>.

Do ponto de vista funcional, o estômago pode ser dividido em duas partes: o estômago proximal (fundo e porção superior do corpo) e o estômago distal (porção inferior do corpo, antro e piloro)<sup>6</sup>. O estômago proximal funciona como um reservatório de alimentos. Sua musculatura é responsável pelo relaxamento adaptativo do estômago, importante elemento no controle do gradiente pressórico e da pressão intragástrica. O esvaziamento de líquidos é controlado pelas contrações proximais, que atuam sinergicamente com o antro, o piloro e o duodeno. No esvaziamento de líquidos ocorre um relaxamento da musculatura gástrica, seguida de contrações da porção proximal do estômago. O estômago distal retém e “tritura” alimentos sólidos em partículas menores que 2mm, antes de permitir a passagem para o duodeno. As contrações da musculatura antral têm mínima atuação no esvaziamento de líquidos ingeridos, mas são fundamentais no esvaziamento de sólidos<sup>6</sup>. As partículas alimentares não digeríveis (fibras em geral) são eliminadas do estômago entre as refeições no período dito “interdigestivo”. Durante esse período, estabelece-se um ciclo de atividade contrátil, o chamado *interdigestive migratory motor complex* — IMMC. Esse ciclo é constituído de três fases distintas, na terceira das quais ocorrem contrações de grande magnitude, responsáveis pelo deslocamento de partículas “não digeríveis” em direção ao duodeno. As contrações dessa fase III ocorrem em salvas de 5 a 10min a cada uma ou duas horas, seguidas de abertura do piloro<sup>5,6,14,23-25</sup>.

No diabetes melito, o acometimento da motilidade gástrica é progressivo. Inicialmente, ocorre a perda da fase III do IMMC, levando à retenção de alimentos sólidos não digeríveis, predispondo a formação de bezoares. Posteriormente, observa-se a diminuição da contratilidade antral com retenção de sólidos digeríveis. A retenção de líquidos é mais tardia, revelando deficiência na motilidade da porção proximal do estômago<sup>6</sup>. Além das alterações motoras, nota-se diminuição da secreção ácida,

**Tabela — Diagnóstico diferencial de gastroparesia no diabetes (Kinsley *et al.*)<sup>6</sup>**

Gastroparesia idiopática
Tumores metastáticos acometendo nervo vago
Neuropatia visceral paraneoplásica
Medicações que retardam o esvaziamento gástrico
Esclerose múltipla
Herpes zoster local
Traumatismo craniano
Meduloblastoma de fossa posterior
Distrofia miotônica
Amiloidose
Gastroparesia pós-radioterapia
Tirotoxicose
Gastroparesia pós-doenças virais agudas
Isquemia gástrica
Anorexia nervosa
Esclerose sistêmica progressiva
Dermatopolimiosite
Pseudo-obstrução digestiva crônica idiopática
Bulimia

possivelmente devido à neuropatia autonômica. A gastrite atrófica auto-imune, presente com relativa frequência nos diabéticos do tipo I, também pode levar à hipocloridria, contribuindo para o distúrbio de esvaziamento gástrico<sup>26</sup>.

### QUADRO CLÍNICO

Os sintomas mais comuns da GPD compreendem náuseas, vômitos, saciedade precoce, eructação, distensão abdominal e emagrecimento. Tais quadros podem durar dias ou semanas e, frequentemente, são intercalados por períodos de remissão. Os pacientes devem ser questionados especificamente sobre aspectos da disfunção autonômica, tais como impotência erética, sudorese vasomotora ou hipotensão postural. A GPD está associada com outras complicações crônicas, como nefropatia (44%), retinopatia (58%) e neuropatia periférica (88% dos casos)<sup>6</sup>. Quadro de dor abdominal grave é incomum, devendo-se, nesse caso, afastar outras possibilidades diagnósticas<sup>6</sup>. Há fraca relação entre a intensidade dos sintomas com as medidas objetivas do esvaziamento gástrico, como, também, podem ocorrer períodos de remissão, mesmo em quadros inicialmente graves<sup>17,27</sup>. Assim, o achado de esvaziamento gástrico retardado, independente do grau de sintomatologia, pode ser considerado marcador de GPD<sup>19</sup>. O exame físico não mostra sinais específicos, devendo ser dirigido para identificar outras evidências de neuropatia autonômica. A GPD é infrequente na ausência de neuropatia clinicamente detectável<sup>6</sup>.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS GASTROPARESIAS NO DIABETES

O diagnóstico diferencial é extenso (tabela). Cerca de 76% dos indivíduos diabéticos referem queixas digestivas, dos quais 30% manifestam náuseas e vômitos e 34% queixam-se de dores abdominais<sup>28</sup>.

Devemos pesquisar, no interrogatório, drogas como antidepressivos, opiáceos, agentes anticolinérgicos, atropínicos, bloqueadores ganglionares, drogas agonistas beta-adrenérgicas e vincristina, que podem retardar o esvaziamento gástrico<sup>8,23</sup>.

A gastroparesia pode ser observada nos carcinomas mamário, brônquico ou esofágico quando cursam com invasão do nervo vago<sup>8</sup>. Além disso, é descrita como integrante da síndrome paraneoplásica nos tumores carcinóide e carcinoma pulmonar de pequenas células<sup>29</sup>.

### EXAMES SUBSIDIÁRIOS

Como regra geral, antes de utilizarmos esses exames, devemos nos certificar de que o paciente esteja com seus níveis glicêmicos normalizados ao menos nas últimas 24 horas, não tendo feito, nesse intervalo, uso de drogas que possam retardar o esvaziamento gástrico<sup>6</sup>.

A avaliação do esvaziamento gástrico com radio-núclídeos (cintilografia) consiste da ingestão de alimentos marcados com tecnécio-99, sendo a radioatividade do conteúdo gástrico avaliada mediante uma gama-câmara ao longo de 90min. Em indivíduos normais, após 60 minutos, a atividade residual captada deve ser inferior a 50% da inicial<sup>6,30</sup>.

O teste de esvaziamento gástrico com contraste baritado é um exame com menor sensibilidade que a cintilografia<sup>19</sup>. O método parece guardar maior correlação quando da deficiência do esvaziamento para líquidos<sup>6</sup>, que costuma ser de aparecimento tardio no curso da GPD. Constitui método cuja interpretação depende da experiência do radiologista que o executa e, muitas vezes, dá margem a dúvidas. É útil no diagnóstico de casos graves e para excluir processos obstrutivos ou mesmo detectar bezoares. Os achados radiológicos para firmar o diagnóstico de gastroparesia compreendem<sup>8</sup>: a) peristalse diminuída com retenção de contraste na luz gástrica após 30 minutos, sem evidência de obstrução mecânica; b) presença de resíduos sólidos após uma noite de jejum; c) estômago alongado “em salsicha”, sem nível ar-líquido; presença de enfisema gástrico; d) dilatação gástrica.

Embora não mostre alterações específicas, a endoscopia digestiva alta é útil no sentido de descartar patologias associadas, como a estenose pilórica,

candidíase esofágica, úlcera péptica e gastrite por refluxo biliar<sup>6,19</sup>. Também é útil no diagnóstico e na retirada de bezoares.

A avaliação clínica do sistema nervoso autônomo é fundamental, já que a presença de anormalidades, nos reflexos autonômicos, é de regra nos pacientes portadores de GPD<sup>31</sup>. Vários testes de função autonômica têm sido descritos, e, dentre estes, os adotados pelos estudos de Ewing e Clarke são os mais comumente utilizados<sup>6</sup>. Entretanto, não tem sido verificada relação entre a severidade do GPD e a intensidade da disfunção autonômica<sup>31</sup>.

### COMPLICAÇÕES DA GASTROPARESIA DIABÉTICA

O retardo de esvaziamento para partículas não digeríveis pode determinar a formação de bezoares<sup>5,8</sup>. O paciente com GPD tem uma maior tendência de desenvolver dilatação gástrica aguda durante os episódios de cetoacidose<sup>6</sup>, podendo requerer aspiração por sonda nasogástrica por longos períodos.

A candidíase esofágica acomete cerca de 15% desses pacientes, possivelmente devido à estase e ao refluxo gastroesofágico secundário à GPD<sup>33</sup>.

Como outras complicações diretas ou indiretas, ainda podem ser citadas: o enfisema gástrico, absorção errática de medicações, piora da êmese gravídica, perda de peso, desnutrição, pneumonias por aspiração e o mau controle do diabetes melito<sup>6</sup>.

### TRATAMENTO

#### a) Dietético

Recomenda-se uma dieta fracionada, evitando-se alimentos gordurosos e líquidos hipertônicos, que retardam o esvaziamento gástrico<sup>19,34</sup>. Os suplementos de fibra devem ser evitados, pois possibilitam formação de bezoares<sup>5,8</sup>. Nos casos graves, pode ser indicada dieta líquida. Nos casos refratários ao tratamento clínico e nas exacerbações prolongadas, pode ser necessária nutrição enteral ou mesmo parenteral<sup>6</sup>. A dieta por jejunostomia é opção em muitos desses casos<sup>35</sup>.

#### b) Tratamento medicamentoso

Uma vez indicado o tratamento farmacológico, há o consenso de que as medicações devem ser ministradas, preferencialmente, na forma líquida e antes das refeições<sup>6,19</sup>. O rodízio de drogas a cada 3 ou 4 semanas ou associações de medicações merecem ser melhor avaliados. Não existe, até o momento, uma terapia clínica comprovadamente efetiva, a longo prazo<sup>6</sup>. As opções disponíveis são mencionadas a

seguir, e algumas drogas, como a eritromicina e a clonidina, têm sido objeto de recentes estudos quanto à sua utilidade.

A *metoclopramida*, pela sua ação antidopaminérgica, acelera o esvaziamento gástrico, inibe o relaxamento fúndico e coordena a motilidade gástrica, pilórica e duodenal com efeito propulsivo (efeito pró-cinético). A metoclopramida tem, também, efeito antiemético central<sup>36</sup>. Estudos clínicos mostraram melhora significativa no esvaziamento gástrico por curtos períodos de utilização. Porém, tal efeito não foi observado após período de uso continuado<sup>37</sup>. É possível que a melhora dos sintomas referida em uso crônico seja devida tão-somente ao seu efeito central antiemético. A dosagem preconizada consiste em 5 a 20mg, uma hora antes das refeições e antes de dormir. São descritos efeitos colaterais, como irritabilidade, sonolência, mioclonias, galactorréia e manifestações extrapiramidais<sup>6</sup>.

O *domperidona* é um antagonista dopaminérgico específico, com a vantagem de praticamente não ultrapassar a barreira hematoencefálica, causando menos efeitos adversos que a metoclopramida. Curtos períodos de uso melhoram o esvaziamento gástrico, porém, administrado por mais de 30 dias, perde significativamente seu efeito, apesar de persistir alguma ação em nível de estômago proximal, facilitando o esvaziamento para líquidos<sup>38</sup>.

O *cisaprida* é um agente pró-cinético que facilita a liberação de acetilcolina em nível de plexos nervosos do trato gastrointestinal e poucos são seus efeitos colaterais do trato gastrointestinal. Não apresenta efeito antidopaminérgico<sup>39</sup>. A melhora do esvaziamento gástrico parece ser mantida ao menos por um ano de uso contínuo<sup>40,41</sup>. McHugh *et al.*<sup>42</sup>, comparando o cisaprida com metoclopramida, demonstraram uma equivalência de efeito aguda após infusão endovenosa. Porém, o cisaprida, na sua dose máxima, foi mais efetivo no esvaziamento gástrico do que a metoclopramida. Neste estudo não foi comparada a eficácia dessas drogas em uso prolongado ou administração por via oral. Champion<sup>43</sup> avaliou nove pacientes com GPD sintomática, submetendo-os a dois esquemas terapêuticos por quatro semanas de tratamento com cisaprida e domperidona, intercalados por período de quatro semanas sem medicação, para comparar o esvaziamento gástrico e a melhora dos sintomas. A melhora no esvaziamento gástrico foi semelhante com ambas as drogas, e, em relação à sintomatologia, o cisaprida parece ter trazido maiores benefícios no que diz respeito à sensação de distensão abdominal, náuseas e dor epigástrica. A posologia do cisaprida recomendada é de 10mg, três vezes ao dia, 30 a 60 minutos antes de cada refeição<sup>6,19</sup>.

Estudos têm mostrado a eficácia da *eritromicina* na melhora do esvaziamento gástrico na GPD. A eritromicina atua sobre receptores da motilina como um agonista, promovendo contrações semelhantes às da fase III do IMMC<sup>24,44,45</sup>. Em estudos clínicos, a eritromicina tem mostrado aumentar o esvaziamento gástrico, tanto para líquidos como para sólidos, em indivíduos normais e em diabéticos. Otterson *et al.* estudaram em detalhes os efeitos da eritromicina na motilidade gastrointestinal. Foi evidenciado que a eritromicina, na forma de lactobionato, inicia e aumenta a mobilidade apenas quando administrada em pequenas doses endovenosas de 1,0mg/kg, diluídas em solução salina, infundidas em 30 minutos, e não com doses maiores. Doses acima de 25mg/kg desencadeiam contrações retrógradas gigantes, vômitos complexos e períodos de inibição generalizada de toda a atividade motora gástrica<sup>46</sup>. Janssens *et al.*<sup>45</sup> relataram melhora do esvaziamento gástrico, tanto utilizando estearato de eritromicina, em dose única diária de 500mg/dia, como com a posologia de 250mg, três vezes ao dia, 30 a 60 minutos antes das refeições. Doses mais elevadas como 2g ao dia têm-se mostrado pouco toleradas, havendo incidência considerável de efeitos colaterais, tais como cólicas abdominais<sup>44</sup>. Seu uso tem sido sugerido como alternativa nas agudizações da GPD, podendo ser útil no tratamento crônico<sup>44,45</sup>. No entanto, em cães, foi observado fenômeno de tolerância ao tratamento com eritromicina a longo prazo, provavelmente por mecanismo de *down-regulation* dos receptores da motilina. Estudos prospectivos são necessários para se estabelecer o lugar de eritromicina no arsenal terapêutico da GPD.

A *clonidina*, utilizada no tratamento da diarreia crônica dos diabéticos<sup>47</sup>, tem sido empregada em casos isolados de gastroparesia diabética, com alívio significativo da sintomatologia<sup>48</sup>. Rosa-e-Silva *et al.*<sup>49</sup> observaram que, de quatro diabéticos com gastroparesia, três apresentaram significativa melhora do esvaziamento gástrico com clonidina, quando avaliados através da cintilografia, com relatos de melhora de sintomas. Estudos envolvendo maior número de pacientes são necessários para confirmar a utilidade desse agente no controle da GPD.

### c) Tratamento cirúrgico

É indicado somente nos casos graves e refratários ao tratamento clínico. Antes de se indicar uma abordagem cirúrgica, é importante a avaliação da motilidade do intestino delgado. A piloroplastia e a gastrojejunostomia, visando a uma melhor drenagem gástrica, não se têm mostrado efetivas. A ressecção gástrica parcial associada à gastroje-

junoanastomose em "Y" de Roux parece alcançar melhores resultados, embora estes sejam muito aquém dos desejados. A jejunostomia tem-se mostrado útil em alguns casos na tentativa de garantir bom aporte nutricional para aqueles casos em que o tratamento clínico fracassou<sup>50</sup>.

## CONCLUSÃO

Apesar dos avanços na compreensão de sua fisiopatologia, a gastroparesia diabética ainda se constitui num problema de difícil abordagem clínica, com sucesso terapêutico limitado. A dificuldade é ainda maior devido à ausência de uma nítida correlação entre os sintomas e os achados obtidos dos exames subsidiários. Para uma interpretação correta dos testes de esvaziamento gástrico, é importante afastarmos outras possíveis etiologias do processo (tabela). Uma avaliação precisa do caso dependerá de um bom controle glicêmico e dados de anamnese que indiquem uso de medicação que altere a motilidade gástrica<sup>6</sup>.

O rigoroso controle glicêmico, ao lado de medidas dietéticas, constitui o ponto de partida na terapêutica da GPD. O uso de agentes pró-cinéticos estará indicado nos pacientes que, após terem atingido um bom controle metabólico, evidenciarem clínica de retardo no esvaziamento gástrico.

## AGRADECIMENTO

Os autores agradecem o professor L. Chehter, da Disciplina de Gastroenterologia Clínica da Escola Paulista de Medicina, pelas sua colaboração na execução deste artigo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Wishart JM. Gastric and esophageal emptying in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989; 32: 151-9.
2. Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabetorum). *Ann Intern Med* 1954; 48: 797-812.
3. Zitomer BR, Gramm HF, Kozak GP. Gastric neuropathy in diabetes mellitus. Clinical and radiological observations. *Metabolism* 1968; 17: 199-211.
4. Keshvarian A, Iber FL, Vaeth J. Gastric emptying in patients with insulin requiring diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 29-33.
5. Ahn YH, Maturu P, Steinheber FU, Goldman JM. Association of diabetes mellitus with gastric bezoar formation. *Arch Intern Med* 1987; 147: 527-8.
6. Kinsley BT, Gramm HF, Rolla AR. Diabetic gastroparesis: a review. *J Diabet Complications* 1991; 5(4): 207-17.
7. Yang R, Arem R, Cham L. Gastrointestinal tract complications of diabetes mellitus. Pathophysiology and management. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1.251-6.

8. Gramm HF, Reute K, Costello P. Radiologic manifestations of diabetic gastric neuropathy and its differential diagnosis. *Gastrointest Radiol* 1978; 3: 151-5.
9. Minami H, McCallum RW. The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterology* 1984; 86: 1.592-610.
10. Rathmann W, Enck P, Frieling T, Gries FA. Visceral afferent neuropathy in diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1991; 14(11): 1.086-9.
11. Levitt NS, Vinik AL, Child PT. Glucose dependent insulin releasing peptide in non-insulin dependent maturity-onset diabetes: effects of autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 254-8.
12. Levitt NS, Vinik A, Sive AA, Van Tonder S, Lund A. Impaired pancreatic polypeptide responses to insulin induced hyperglycemia in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 445-9.
13. Sasaki H, Nagulesparan M, Dubois A et al. Hypergastrinemia in obese non-insulin dependent diabetes: a possible reflection of high prevalence of vagal dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 744-9.
14. Achem-Karam SR, Funakoshi A, Vinik AL, Chung O. Plasma motilin concentration and interdigestive migrating motor complex in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1985; 88: 492-9.
15. Meyer BM, Wert BA, Beglinger C et al. Role of cholecystokinin in regulation gastrointestinal motor functions. *Lancet* 1989; 2: 12-5.
16. Mitsukawa T, Takemura J, Ohgo S et al. Gallbladder function and plasma cholecystokinin levels in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 981-5.
17. Horowitz M, Maddox AF, Wishart JM et al. Gastric and oesophageal emptying in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989; 32: 151-9.
18. McGregor IL, Gueller R, Watts HD, Meyer JH. The effect of acute hyperglycemia on gastric emptying. *Gastroenterology* 1976; 70: 190-6.
19. Horowitz M. Gastroparesis in diabetes mellitus. In Heading RC, Wood JD (eds): *Gastrointestinal dysmotility: focus on cisapride*. New York, Raven Press, 1992; 171-80.
20. Groop LC, DeFronzo RA, Luzi L, Melander A. Hyperglycemia and absorption of sulphonylurea drugs. *Lancet* 1989; 15: 129-30.
21. Kasey KM, Quigley TM, Kozarek RA, Raker EJ. Lethal nature of ischemic gastropathy. *Am J Surg* 1993; 165(5): 646-9.
22. Best IM, Pitzele A, Green A et al. Mesenteric blood flow in patients with diabetic neuropathy. *J Vasc Surg* 1991; 13(1): 84-9.
23. Horowitz M, Collins PJ, Shearman DJC. Disorders of gastric emptying in humans and use of radionuclides techniques. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1.467-72.
24. Tack J, Janssens J, Vantrappen G et al. Effect of erythromycin on gastric motility in controls and in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1992; 103: 72-9.
25. Reid B, Di Lorenzo C, Travis L et al. Diabetic gastroparesis due to postprandial antral hypomotility in childhood. *Pediatrics* 1992; 90(1): 43-6.
26. Riley W, Toskes PP, Maclaren NK, Silverstein JH. Predictive value of gastric parietal cell antibodies as a marker for gastric and hematological abnormalities associated with insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1982; 31: 1.051-5.
27. Wegener M, Borch G, Schaffstein J et al. Gastrointestinal transit disorders in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Dig Dis* 1990; 8: 23-6.
28. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983; 98: 378-84.
29. Chinn JS, Schuffler MD. Paraneoplastic visceral neuropathy as cause of severe gastrointestinal motor dysfunction. *Gastroenterology* 1988; 95: 1.279-86.
30. Malmud LS, Fisher RS, Knight LC, Rock E. Scintigraphic evaluation of gastric emptying. *Semin Nucl Med* 1982; 12(2): 116-25.
31. Buyschaert M, Moulart M, Urbain JL et al. Impaired gastric emptying in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1987; 10: 448-52.
32. Ewing DJ, Clarke B. Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 855-89.
33. Parkman HP, Schwartz SS. Esophagitis and gastroduodenal disorders associated with diabetic gastroparesis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1.477-80.
34. Smout AJPM, Akkermans LMA. *Fisiología y patología de la motilidad gastrointestinal*. 1ª ed London, Wrightson Biomedical Publishing Ltd., 1992; 89-105.
35. Jacober SJ, Narayan A, Stroder WE, Vinik AL. Jejunostomy feeding in the management of gastroparesis diabeticorum. *Diabetes Care* 1986; 9: 217-9.
36. Ricci DA, Saltzman MB, Meyer C et al. Effect of metoclopramide on gastric liquid emptying in patients with diabetic gastroparesis. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7: 25-32.
37. Schade RR, Dugas MC, Lhotsky DM, Gavalier JS, Van Thiel DH. Effect of metoclopramide on liquid gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 10-5.
38. Horowitz M, Harding PE, Chatterton BE, Collins PJ, Shearman DJC. Acute and chronic effects of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 1-9.
39. Feldman M, Smith HJ. Effect of cisapride on gastric emptying of indigestible solids in patients with gastroparesis diabeticorum. *Gastroenterology* 1987; 92: 171-4.
40. Horowitz M, Roberts AP. Long-term efficacy of cisapride in diabetic gastroparesis. *Am J Med* 1990; 88: 195-6.
41. Champion MC. Management of idiopathic, diabetic and miscellaneous gastroparesis with cisapride. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24(suppl 165): 44-53.
42. McHugh S, Lico S, Diamant NE. Cisapride vs. metoclopramide: an acute study in diabetic gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1992; 37(7): 997-1.001.
43. Champion MC. Cisapride improves delayed gastric emptying and associated symptoms. In Heading RC, Wood JD (eds): *Gastrointestinal dysmotility: focus on cisapride*. New York, Raven Press Ltd. 1992; 181-94.
44. Richards RD, Davenport K, McCallum W. The treatment of diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(2): 203-7.
45. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. *N Engl J Med* 1990; 322: 1.028-31.
46. Otterson, Sarna SK. Gastrointestinal motor effects of erythromycin. *Am J Physiol* 1990; 259: G355-63.
47. Valdovinos MA, Camilleri MD, Zimmermann R. Chronic diarrhea in diabetes mellitus: mechanism and an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 691-702.
48. Sacerdote AS. Topical clonidine and diabetic gastroparesis (letter). *Ann Intern Med* 1990; 112(10): 796
49. Rosa-e-Silva, Troncon LEA, Oliveira N et al. Efeito da clonidina no esvaziamento gástrico e nos sintomas de gastroparesia em pacientes diabéticos. *Anais do 1º Congresso Paulista de Diabetes e Metabolismo*, 1994.
50. Malagelada JR. Motility disturbances underlying gastroparesis. In Heading RC, Wood JD (eds): *Gastro-intestinal dysmotility: focus on cisapride*. New York, Raven Press Ltd. 1992; 161-70.