

Gastro-intestinale complicaties bij diabetes

Jonathan B. Jaspan, MD, associate professor of medicine, University of Chicago, Pritzker School of Medicine Chicago, USA.

Richard W. McCallum, MD, professor of medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia, USA.

Charles A. Sninsky, MD, associate professor, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida, USA.

Patiënt Care, januari 1991, jaargang 14, nummer 1 -pg. 26-46

Patiënten met een langbestaande diabetes kunnen allerlei gastro-intestinale problemen krijgen. De etiologie is niet echt duidelijk, maar vroegtijdige herkenning is belangrijk om een effectieve behandeling te kunnen instellen.

EXPRES-INFORMATIE

Overzicht: met diabetes samenhangende obstipatie, buikpijn, misselijkheid en overgeven, dysfagie, diarree en incontinentia faecalis komen meer voor dan vroeger werd aangenomen. De meeste onderzoekers geloven dat deze problemen samenhangen met een ernstige autonome neuropathie. Voor sommige patiënten zijn de symptomen alleen maar vervelend, maar bij anderen kunnen ze leiden tot ernstige verzwakking of zelfs levensbedreigend zijn. De zogenaamde brittle diabetes kan bij sommige patiënten zijn oorzaak hebben in een stoornis van het voedseltransport en -resorptie. De diagnose van diabetische gastro-enteropathie wordt door uitsluiting van andere aandoeningen gesteld.

Gastro-intestinale problemen behoren tot de meest gemiste en minst begrepen complicaties van diabetes mellitus. Volgens de medische "overlevering" - en retrospectief onderzoek gebaseerd op patiëntendossiers - is de prevalentie van diarree, obstipatie, misselijkheid, overgeven en andere gastro-intestinale symptomen bij patiënten met insuline-afhankelijke diabetes mellitus (diabetes type 1) en nietinsuline-afhankelijke diabetes mellitus (diabetes type 2) laag. Maar een heel ander beeld komt naar voren wanneer patiënten met een lang bestaande diabetes specifiek wordt gevraagd naar gastro-intestinale klachten. Bij een prospectief onderzoek enkele jaren geleden in Dallas bleek dat 76% van de patiënten van een diabetespolikliniek klaagden over gastro-intestinale symptomen.⁽¹⁾ Van de 136 patiënten in het onderzoek klaagden 60% over obstipatie, 34% over buikpijn en 29% over misselijkheid en overgeven (zie "Pijn op de borst en in de buik bij diabetes"). Ongeveer één van de vier patiënten meldde alle volgende symptomen: dysfagie, diarree en faecale incontinentie. Minder dan een derde van de patiënten had helemaal geen gastro-intestinale klachten.

De verschillende gastro-intestinale problemen bij diabetes worden gewoonlijk toegeschreven aan hypotonie, verminderde motiliteit en verminderd pancreassecrēt, maar de oorsprong van deze afwijkingen is onduidelijk. De meeste onderzoekers geloven dat zij een uiting zijn van autonome neuropathie en er zijn aanwijzingen dat bij de meeste patiënten met gastro-intestinale symptomen er sprake is van subklinische of klinische neuropathie; de meeste van deze patiënten hebben ook perifere neuropathieën. Maar op dit moment is er nog geen onomstreden bewijs voor het verband tussen functionele stoornissen en structurele afwijkingen van de betrokken zenuwen. Andere toestanden zijn ook een mogelijke verklaring voor de verontrustende symptomen die sommige patiënten ervaren: micro-angiopathie, afwijkende spiegels van elektrolyten, bloedsuiker, insuline en glucagon, een verhoogde vatbaarheid voor infecties,...⁽²⁾ Gastro-intestinale symptomen zijn veelal licht tot matig, maar bij een toch aanzienlijk aantal van de patiënten kunnen ze het beeld gaan domineren.

Eén van de interessantste aspecten van diabetische enteropathie is de mogelijke relatie met de zogenaamde brittle diabetes: diabetes met sterk wisselend bloedsuikergehalte. Sommige gevallen van brittle diabetes kunnen veroorzaakt worden door een langzame en variërende voedselpassage van de maag naar de dunne darm, wat leidt tot een vertraagde resorptie van glucose. Patiënten met brittle diabetes vertonen vaak symptomen van een vertraagde maagontleding.

Diabetes-gerelateerde gastro-enteropathie komt wel vaker voor dan vroeger werd aangenomen, maar deskundigen waarschuwen ervoor de diagnose te vaak te stellen: deze wordt normaal alleen gesteld wanneer andere aandoeningen zijn uitgesloten. Acute maagdilatatatie treedt bijvoorbeeld vaak op tijdens een keto-acidose en herstelt zich gewoonlijk weer nadat de metabole storing is gecorrigeerd. Diabetische keto-acidose kan ook leiden tot acute hemorragische gastritis die gepaard gaat met overgeven, bloedbraken en buikpijn. De hypermagnesemie die soms optreedt bij nierfunctiestoornissen vermindert de darmmotiliteit en verergert de obstipatie. Samenhangende verstoringen van het kalium-, calcium- en fosfaatevenwicht kunnen ook de darmmotiliteit nadelig beïnvloeden. Behandeling van de onderliggende toestand doet de gastro-intestinale symptomen gewoonlijk verdwijnen.

Het is ook belangrijk een nauwkeurig overzicht te maken van alle geneesmiddelen die een patiënt gebruikt. Biguaniden worden weliswaar niet meer algemeen gebruikt bij de behandeling van diabetes, maar zijn wel in verband gebracht met situaties als een vertraagde maagontlediging, anorexie, dyspepsie, diarree en een gewijzigde vitamine-B12-resorptie. Een klein aantal patiënten dat sulfonylureumpreparaten gebruikt klaagt over misselijkheid, braken en diarree. Patiënten - diabetici of niet-diabetici - die antaciden gebruiken met calcium-carbonaat kunnen obstipatie krijgen. Antacida die magnesium en aluminium bevatten kunnen bij iedereen diarree veroorzaken, maar bij diabetici kan een verminderde nierfunctie de problemen met het gebruik van deze middelen nog compliceren.

EXPRES-INFORMATIE

Obstipatie: circa 30 à 60 % van de patiënten met een al 10 jaar of langer bestaande diabetes lijdt in meer of mindere mate aan obstipatie. Dit probleem verdient serieuze aandacht omdat het kan leiden tot faecale impactie en een te snelle groei van bacteriën. Sommige patiënten hebben baat bij meer fruit, groenten en vocht. Anderen behoeven middelen die de ontlasting zachter maken. Met vezelpreparaten moet men voorzichtig zijn omdat vele patiënten tevens lijden aan gastroparese. Metoclopramide kan nuttig zijn.

Obstipatie is waarschijnlijk de meest voorkomende uiting van diabetesgerelateerde gastro-enteropathie. Verschillende onderzoeken wijzen uit dat obstipatie voorkomt bij 30 à 60 % van de patiënten met een 10 jaar of langer bestaande insuline-afhankelijke diabetes. Ook bij niet-insuline-afhankelijke diabetes kan obstipatie ontstaan. De meeste onderzoekers geloven dat een autonome dysfunctie van het colon atonie veroorzaakt. De colonmusculatuur blijft intact; de stoornis treedt blijkbaar op in de neurohormonaal geregelde respons van de darm op voedsel. De gastro-colische reflex kan bij diabetici onvoldoende zijn, wat het probleem alleen maar verergert. Ernstige gevallen van diabetesgerelateerde obstipatie leiden tot faecale indikking en dilatatie van het colon.

De resultaten van het eerdergenoemde onderzoek in Dallas naar gastro-intestinale symptomen bij diabetici ondersteunen de theorie dat de obstipatie verband houdt met een autonome neuropathie. Bij dat onderzoek bleek 71% van de patiënten met symptomen van neuropathie geobstipeerd te zijn; dit gold voor 88% van de patiënten met vijf symptomen van neuropathie (orthostatische verschijnselen, paresthesiën, seksuele stoornissen, urine-incontinentie en een verstoorde zweetsecretie).

Wanneer een diabetes-patiënt klaagt over obstipatie zal men eerst moeten vaststellen of er wel echt iets aan de hand is. Vooral oudere patiënten zijn vaak onnodig ongerust over het ontlastingspatroon. Wanneer de ontlasting tamelijk zacht is en gemakkelijk kan passeren, moet men de patiënt geruststellen en hem vertellen dat één- of tweemaal per week defaeceren volledig normaal kan zijn. Maar let er bij alle patiënten goed op of er sprake is van veranderingen van het ontlastingspatroon. Wanneer dit zo is of wanneer zich bloed in de ontlasting bevindt of de patiënt recent vermagerd is, moet men een onderzoek op coloncarcinoom overwegen. In de overige gevallen zullen een rectaal toucher en proctosigmoidoscopie voldoende zijn. Bekijk of de patiënt geneesmiddelen gebruikt die obstipatie kunnen veroorzaken, zoals antacida die calciumcarbonaat bevatten, codeïnehoudende analgetica, enzovoort.

Een obstipatie die samenhangt met diabetische autonome neuropathie is niet altijd ernstig, maar verdient toch serieuze medische aandacht. Wanneer men niet behandelt kan faecale indikking ontstaan, die op zijn beurt leidt tot diarree en een te snelle groei van bacteriën. Bij sommige patiënten ontstaat hierdoor een afwisselend patroon van obstipatie en diarree. Bij anderen wordt het beeld beheerst door obstipatie, af en toe onderbroken door hevige diarree-aanvallen. Ook het omgekeerde kan optreden: diarree, af en toe onderbroken door korte perioden van obstipatie. Faecale indikking kan ook leiden tot de ontwikkeling van een ulcus stercoraceum.

De behandeling van obstipatie bij diabetici is niet altijd even eenvoudig. Wanneer de symptomen licht zijn kunnen meer fruit en groenten en ten minste acht glazen water per dag voldoende zijn. Hoewel sommige patiënten goed geholpen kunnen worden door volumevergrotende laxantia te gebruiken, waarschuwen gastro-enterologen tegen deze middelen in hoge doses en tegen het gebruik van deze middelen bij patiënten met symptomen van vertraagde maaglediging. Zij vrezen dat grote hoeveelheden voedingsvezel bij patiënten met vertraagde maagontlediging het motiliteitsprobleem zal verergeren. Sommige patiënten reageren goed op magnesiumhydroxide-preparaten (magistrale bereiding), maar vele deskundigen raden het gebruik van deze middelen af wegens de mogelijk verminderde renale klaring van magnesium, zelfs bij diabetici met normale creatinewaarden.

Er zijn aanwijzingen dat metoclopramide (Primperan⁷) diabetes-gerelateerde obstipatie verbetert. Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van gastroparese bij diabetici en een verminderde obstipatie is vaak een gunstig neveneffect. Maar metoclopramide kan ook ernstige nadelige bijwerkingen hebben, zoals rusteloosheid, vermoeidheid, matheid en acute dystonische effecten, en moet dus voorbehouden blijven voor patiënten bij wie eenvoudiger benaderingen geen succes hebben gehad.

EXPRES-INFORMATIE

Misselijkheid en overgeven: gastroparese treft vele patiënten met een lang bestaande diabetes en wordt gekenmerkt door misselijkheid, overgeven, een opgeblazen gevoel, een snel verzadigd gevoel bij maaltijden en anorexie. Gastroparese kan ernstige problemen geven bij de diabetescontrole. De symptomen zijn gewoonlijk duidelijk, maar bariuminloop-onderzoek en endoscopie zijn noodzakelijk om andere aandoeningen zoals maligniteit en bezoars in de maag uit te sluiten. Adviseer patiënten met lichte symptomen regelmatig kleine maaltijden te nuttigen en een overmaat van voedingsvezel te vermijden. Metoclopramide-siroop kan nuttig zijn. In uiterste gevallen kan men overgaan tot voeding via een jejunumsonde.

Sommige gastro-enterologen geloven dat 75 à 80 % van de patiënten met een 5 à 10 jaar bestaande diabetes type 1 enige mate van vertraagde maaglediging hebben. De symptomen ontwikkelen zich gewoonlijk sluipend en zijn onder meer misselijkheid, overgeven, een vroeg verzadigd gevoel, anorexie, een vol gevoel na de maaltijd en algemeen een opgeblazen gevoel. Een vertraagde maaglediging, of diabetische gastroparese, is de meest voorkomende diabetes-gerelateerde maagaandoening; andere mogelijke problemen zijn onder meer pernicioze anemie en atrofische, hemorragische, en acute of chronische gastritis. Chronische gastritis, gecombineerd met een ongevoeligheid voor gastrine, verminderde vagale tonus als gevolg van autonome neuropathie, en remming van de maagzuursecretie door een bestaande hyperglykemie leidt tot hypochloorhydrie. Daarom komen ulcus pepticum en reflux-oesophagitis minder vaak voor bij diabetici dan bij niet-diabetici. Patiënten met diabetische gastroparese hebben gewoonlijk andere diabetische complicaties, met name verschijnselen van autonome neuropathie.

Zonder behandeling zullen patiënten met gastroparese lijden aan een hardnekkige misselijkheid en braken. Hierdoor kan ernstige verzwakking, gewichtsverlies en ondervoeding ontstaan. Sommige patiënten behoeven uiteindelijk zelfs voeding per jejunumsonde of totale parenterale voeding. Zelfs bij minder ernstige gastroparese ontstaan grote problemen met de controle van het plasmagluucose. Bij een plasmagluucose van meer dan 13 m/mol is de maaglediging traag - zowel bij diabetici als bij niet-diabetici.

Men kan spreken van een vicieuze cirkel: de snelheid van de zenuwgeleiding is afhankelijk van de plasmaglucoze-regulering en een slecht ingestelde diabetes versnelt de ontwikkeling van autonome neuropathie die waarschijnlijk de oorzaak is van gastroparese.

Voordat men overgaat tot een uitgebreid onderzoek, moet men diabetische keto-acidose uitsluiten en nagaan of de patiënt eventueel geneesmiddelen gebruikt die de maaglediging kunnen vertragen - bijvoorbeeld antidepressiva, anticholinergica en tranquillizers - of middelen die gastritis kunnen veroorzaken zoals NSAID's. Maakt de anamnese melding van ulcus pepticum, maagchirurgie of adhesies na abdominale chirurgie?

Diabetes-gerelateerde gastroparese is de waarschijnlijkste diagnose bij patiënten met een lang bestaande diabetes en de typische symptomen. Toch adviseren de meeste deskundigen een bariuminloop-onderzoek en endoscopie van de bovenste tractus gastro-intestinalis uit te voeren alvorens de definitieve diagnose te stellen. De gegevens verkregen met deze twee technieken hoeven elkaar niet noodzakelijk aan te vullen en endoscopie is gewoonlijk specifieker. Maar bariuminloop-onderzoek kan nuttig zijn om andere aandoeningen dan gastroparese uit te sluiten. Patiënten met ernstige symptomen moeten voor de endoscopie gespoeld worden, zodat de maag gedecomprimeerd is en het risico op aspiratie vermindert. Vermijd parenterale sedering - vooral met benzodiazepinen - bij diabetici met een uitgesproken autonome neuropathie. De respiratoire reflexen bij deze patiënten kunnen aangedaan zijn, waardoor bij hen een verhoogd risico bestaat voor ademhalingsstilstand en plotselinge dood.⁽³⁾

Maagdilatatie, weinig of geen peristaltiek, bariumretentie, een open pylorus en atonie van de bulbus duodeni kunnen naar voren komen bij bariuminloop-onderzoek van de maag. Er kunnen nog voedselresten aanwezig zijn, zelfs wanneer de patiënt al 12 uur of langer heeft gevast. Om vast te stellen of de pylorus goed functioneert kan de radioloog het abdomen indrukken in een poging de bariumpap er doorheen te persen. Pylorusobstructie kan ook worden aangetoond met behulp van endoscopie. Houd bij de interpretatie van de resultaten van het bariuminloop-onderzoek rekening met het feit dat alleen de maaglediging van vloeibaar voedsel is bestudeerd: normale onderzoeksbevindingen betekenen niet automatisch dat ook vast voedsel normaal de maag passeert.

Wanneer bij patiënten met suggestieve symptomen het bariuminlooponderzoek en de endoscopie niets bijzonders opleveren, zal een radionucliden-maagledigingsonderzoek - scintigrafie na nuttigen van met isotopen gemerkt voedsel - specifiekere informatie verschaffen. Dit onderzoek zal bovendien onderscheid kunnen maken tussen de passage van vast voedsel en de passage van vloeibaar voedsel. Overweeg deze mogelijkheid wanneer in uw ziekenhuis een met deze techniek vertrouwde radioloog aanwezig is.

Echografie kan nuttig zijn bij patiënten die klagen over misselijkheid, overgeven en buikpijn. Diabetici hebben een vergrote kans op de ontwikkeling van galstenen en met echografie kan men een goed beeld krijgen van de galwegen en de pancreas.

Patiënten met lichte symptomen van gastroparese kunnen vaak volstaan met een regime van regelmatige, kleine maaltijden en het vermijden van vetten. Alle patiënten met gastroparese moeten goed begrijpen dat te veel voedingsvezel de symptomen kan verergeren en bovendien kan leiden tot het ontstaan van bezoars (bal van - plantaardige - vezels). Dat is jammer omdat voedingsvezel de resorptie van koolhydraten vertraagt en een gunstig effect heeft op de bloedsuikercontrole, maar dit weegt bij deze patiënten niet op tegen de risico's. Er zijn aanwijzingen dat psylliumpreparaten (Metamucil Instant Mix®, Metamucil Instant Mix Low Sodium®) gemakkelijker verteren dan natuurlijk voorkomend cellulose en een goed compromis kunnen vormen. Omdat voedingsstoffen gemakkelijker geresorbeerd worden uit vloeibaar voedsel dan uit vast voedsel, adviseren sommige artsen vloeibare caloriesuppletie wanneer de symptomen ernstig zijn en de patiënt gewicht verliest.

Bij ernstige gastroparese is behandeling met metoclopramide (Dibertil®, Movistal®, Primperan®) noodzakelijk. Dit geneesmiddel versnelt de maaglediging en heeft ook anti-emetische eigenschappen. De gebruikelijke dosering bedraagt 10 mg, viermaal daags, dertig minuten vóór de maaltijd (of een tussendoortje). Metoclopramide wordt normaal afgeleverd in tabletvorm, maar omdat de resorptie plaatsvindt in jejunum en duodenum kan de werkzaamheid van het middel nadelig worden beïnvloed door

de gastroparese. Omdat vloeistoffen een snellere maagpassage hebben, schrijven sommige artsen metoclopramidesiroop (Movistal□, Primperan□) voor - 10 mg (2 theelepels) 30 minuten vóór de maaltijd - en adviseren zij de patiënt na inname van het geneesmiddel op de rechterzij te gaan liggen zodat de zwaartekracht de maagpassage een handje kan helpen.

De dosering kan, indien nodig, verhoogd worden tot 20 mg viermaal daags. Bij een verstoring van de elektrolytenbalans is een opname noodzakelijk, minimaal totdat het juiste evenwicht weer is hersteld en behandeling is begonnen. Bij een opname is ook parenterale behandeling met metoclopramide mogelijk, wat een goede keus kan zijn bij ernstig zieke patiënten.

Metoclopramide heeft bij circa 10% van de patiënten neurologische bijwerkingen die variëren van angstgevoelens en slaperigheid tot torticollis. Wanneer deze bijwerkingen te ernstig worden kan men alternatieven overwegen zoals betanechol (Muscaran⁷) of een choline-esteraseremmer.

Andere middelen die zouden helpen bij gastroparese zijn cisapride (Prepulsid®) en domperidon (Motilium®), maar hun werkzaamheid is nog niet werkelijk aangetoond. Cisapride is actief op het niveau van de plexus mesentericus door het vrijkomen van acetylcholine te bevorderen. Domperidon is net als metoclopramide een sterk werkend anti-emetikum, maar kent minder nadelige bijwerkingen. Het is bovendien selectiever in zijn werking op het perifere zenuwstelsel, heeft geen invloed op het CZS en passeert de bloed-hersenbarriere niet.

De meeste patiënten zullen baat hebben bij deze behandelingsvormen. Maar in sommige gevallen blijken de symptomen hardnekkig te zijn en doet men er verstandig aan te verwijzen naar de gastro-enteroloog voor onderzoek naar mogelijke stoornissen van de prikkelgeleiding naar de maag - die men ook wel in verband heeft gebracht met diabetische autonome neuropathie. Chirurgische ingrepen waaronder antrectomie, gastrojejunectomie en pyloroplastiek kennen een wisselend succes. Op dit moment moet men dergelijke ingrepen op zijn minst als experimenteel beschouwen.

Aanbrengen van een sonde door jejunostomie en enterale voeding zijn soms nog de enige mogelijkheden bij patiënten met brittle diabetes en een ernstige gastroparese die niet reageert op geneesmiddelen. Het best wordt de voeding gegeven via een infusiepomp wanneer de patiënt slaapt. Sommige artsen hebben bij de behandeling van deze ernstig zieke patiënten gemerkt dat de gastroparese na enkele maanden verbetert en dat de enterale voeding kan worden gestaakt.

Een succesvolle behandeling van diabetische gastroparese kan veranderingen van de diabetesmedicatie met zich brengen, vooral van de insulinedoses. Daarom is gedurende de behandeling nauwkeurige controle van het bloedsuiker belangrijk.

EXPRES-INFORMATIE

Dysfagie en andere slokdarmproblemen treffen naar schatting 30% van de patiënten met een lang bestaande diabetes. In het begin krijgen patiënten moeite met het slikken van vast voedsel, later ook met het slikken van vloeistoffen. Odynofagie is eerder kenmerkend voor oesofageale candidiasis dan voor motiliteitsstoornissen. De diagnose wordt gewoonlijk gesteld met behulp van slokdarmendoscopie. Candidiasis herstelt snel met antimycotica. Behandeling van motiliteitsstoornissen is echter niet zo gemakkelijk; sommige patiënten hebben baat bij metoclopramide.

De prevalentie van dysfagie bij patiënten met een lang bestaande diabetes is naar schatting 30% en is dus wat hoger dan vroeger werd aangenomen. Betere herkenning van slokdarmaandoeningen is te danken aan de vooruitgang van de diagnostische technieken en nauwkeuriger prevalentieonderzoek. Motiliteitsstoornissen van de slokdarm vormen een ietwat ongebruikelijke complicatie bij type 1 en type 2 diabetes en gaan bij de meeste patiënten gepaard met symptomen van perifere neuropathie. Bariuminloop-onderzoek van de slokdarm bij symptomatische patiënten toont een aantal ernstige afwijkingen, zoals slokdarmverwijding, een trage lediging en een ongecoördineerde peristaltiek. Men neemt aan dat, net als bij de andere gastro-intestinale aandoeningen bij diabetici, autonome neuropathie ten grondslag ligt van de stoornissen.

Diabetes-gerelateerde dysfagie begint gewoonlijk, als moeite met het doorslikken van vast voedsel. Na een periode wordt het slikken van vloeistoffen net zo moeilijk. Tijdens het slikken kunnen ook regurgitatie en "brandend maagzuur" optreden. Sommige patiënten met bekende mobiliteitsstoornissen zijn evenwel asymptomatisch en behoeven geen behandeling.

Bij het begin van het klinisch onderzoek is het essentieel dysfagie te onderscheiden van odynofagie of pijn bij het slikken. Odynofagie zal veeleer wijzen op een candidiasis-oesophagitis, die bij diabetici veel meer voorkomt dan een gestoorde motiliteit.

Wanneer de symptomen wijzen op motiliteitsstoornissen van de slokdarm, begint men het klinisch onderzoek gewoonlijk met oesofageale endoscopie om een strictuur uit te sluiten. Endoscopie wordt ook gebruikt om een Candida-Albicans-infectie te bevestigen. Manometrisch onderzoek van de oesofagus is vaak nuttig en kan een achalasia aantonen. Bariuminloop-onderzoek is gewoonlijk alleen nodig wanneer ander onderzoek geen uitsluitsel geeft.

Wanneer odynofagie het klinische beeld bepaalt en de bevindingen van de endoscopie consistent zijn met candidiasis, begint men de behandeling met clotrimazol (in België voor oraal gebruik niet verkrijgbaar), vijf tabletten per dag gedurende 14 dagen. Nystatine-dragees (Nistat7, Nystatine7), 200 à 400 E om de vier uur of ketoconazol (Nizoral7), 200 à 400 mg/dag vormen alternatieven; de patiënt moet wel onthouden antacida te vermijden, want deze belemmeren de resorptie van ketoconazol. Ketoconazol is een slechte keuze bij patiënten met een aanzienlijke achloorhydrie. Amfotericine B (Fungizone7), 0,3 à 0,5 mg/kg/dag, gegeven per langzame intraveneuze infusie (4 à 6 uur), wordt voorbehouden voor candida-infecties die resistent blijken voor minder toxische geneesmiddelen.

Jammer genoeg zijn er weinig effectieve behandelingsmogelijkheden indien de slokdarmsymptomen berusten op autonome neuropathie. Een proefperiode met metoclopramide, 10 mg voor de maaltijd, is alleszins gerechtvaardigd, maar het middel is niet bij alle patiënten effectief.

Men nam vroeger aan dat gastro-oesofageale reflux bij diabetici vaker voorkwam, maar onderzoek heeft hiervoor geen bewijzen kunnen vinden. De behandeling van gastro-oesofageale reflux is bij diabetici dezelfde als bij niet-diabetici: antacida na maaltijden en voor het slapengaan, verhogen van het hoofdeinde van het bed, niet roken en het vermijden van citrussappen, pepermint, koffie, chocolade en elk ander voedingsmiddel dat de toestand verergert. Patiënten met hevige klachten kunnen baat hebben bij een H₂-receptor-antagonist, metoclopramide, 10 mg per os viermaal daags, of betanechol, 25 mg per os viermaal daags. Net als bij andere patiënten het geval is, behoeven maar enkele diabetici met een gastro-oesofageale reflux chirurgie.

EXPRES-INFORMATIE

Diarree: de diagnose van diabetische diarree wordt gesteld door het uitsluiten van andere aandoeningen uit de differentiële diagnose. Volumineuze waterige diarree die vaak 's nachts optreedt is kenmerkend. Perioden van normale ontlasting of zelfs obstipatie worden voortdurend afgewisseld met aanvallen van diarree. Samen met de diarree kan ook faecale incontinentie optreden. Omdat een te sterke bacteriegroei diarree kan veroorzaken, kan het nuttig zijn antibiotica te geven. Indien dit geen succes heeft kan men clonidine of middelen die de darmperistaltiek remmen proberen.

Diarree is niet de gebruikelijkste uiting van diabetes-gerelateerde maag-darmziekten, maar waarschijnlijk wel het duidelijkst omschreven en het vervelendste fenomeen. De oorzaak wordt door vele factoren bepaald. Wel 20 % van de patiënten met een lang bestaande diabetes klaagt over diarree. De anamnese van patiënten met een zogenaamde diabetische diarree vertoont overeenkomsten met die van patiënten met andere uitingen van diabetes-gerelateerde maag-darmziekten: de diabetes bestaat al langer dan 10 jaar, gewoonlijk met een slechte bloedsuikercontrole; andere symptomen van perifere en autonome neuropathie zijn duidelijk aanwezig.

Omdat diabetische diarree niet met tests kan worden bevestigd, berust de diagnose op uitsluiting. Vaak

zijn klinische aanwijzingen nuttig. Aanvallen van frequente, waterige diarree die dagen of weken achter elkaar optreden doen een diabetes-gerelateerde toestand vermoeden. Vele patiënten hebben twee- à driemaal per week een nachtelijke diarree, soms is tussen de aanvallen de ontlasting dagen of weken normaal. Bij sommige patiënten wisselen diarree en obstipatie elkaar af.

Het is niet ongebruikelijk dat patiënten aan faecale incontinentie lijden, op zich of gecombineerd met diarree. Patiënten zijn vaak niet in staat diarree te onderscheiden van faecale incontinentie. Daarom is het belangrijk te vragen naar de aard van de ontlasting, daarbij goed lettend op de criteria voor diarree: een frequente, losse ontlasting en een verhoogd volume (meer dan 200 g/dag). De frequente, ongecontroleerde passage van kleine, bijna normaal gevormde ontlasting doet denken aan faecale incontinentie. Diarree is waarschijnlijk wanneer ook het totale volume verhoogd is. Er zijn verschillende verklaringen geformuleerd voor het naast elkaar optreden van diarree en faecale incontinentie bij diabetici.⁽⁴⁾

- ◆ De diarree kan zo volumineus zijn dat de anale sfincter overweldigd wordt. Dit is niet waarschijnlijk omdat het ontlastingsvolume bij patiënten met zowel diarree als faecale incontinentie niet buitengewoon hoog is.
- ◆ Diabetici kunnen een latente dysfunctie hebben van de anale sfincter die alleen duidelijk wordt wanneer het ontlastingsvolume toeneemt. Op grond van onderzoek dat tot dusver is gedaan is dit evenmin erg waarschijnlijk.
- ◆ Faecale incontinentie geeft een losse ontlasting omdat de faeces zo snel kan passeren dat water en elektrolyten niet kunnen worden gereabsorbeerd. Deze mogelijkheid lijkt onwaarschijnlijk omdat de diarree gewoonlijk aan de faecale incontinentie voorafgaat.
- ◆ Diabetische diarree en faecale incontinentie berusten op een gemeenschappelijk mechanisme: hierbij denkt men dan het eerst aan autonome neuropathie.

Jammer genoeg zijn de symptomen van diabetische diarree niet pathognomisch en kan diagnostisch onderzoek nodig zijn. Bevinden zich bloed of slijm in de ontlasting of zijn er andere aanwijzingen voor colitis ulcerosa of maligniteit? Houd ook rekening met de mogelijkheid van een intercurrente lactase-deficiëntie of andere predisponerende factoren. Gebruikt de patiënt geneesmiddelen die diarree kunnen veroorzaken? Het is verstandig standaard een onderzoek te doen naar parasieten en andere veel voorkomende darmpathogenen uit te sluiten. Een bepaling van het vetgehalte van een 24-uurs-ontlasting kan nuttig zijn, vooral wanneer de patiënt klaagt over volumineuze, vette, olieachtige of erg stinkende faeces.

Een klein aantal toestanden die samenhangen met diarree komt bij diabetici vaker voor en moet bij de differentiële diagnose worden uitgesloten. Vermoed coeliakale spruw bij een diabetes-patiënt wanneer de diarree optrad voordat de diagnose diabetes werd gesteld of wanneer sprake is van steatorroe zonder aanwijzingen van autonome of perifere neuropathie. Wanneer analyse van een 24-uursontlasting een abnormaal hoog vetgehalte (meer dan 7 g) aan het licht brengt, verdient een jejunumbiopsie aanbeveling. Wanneer de bevindingen consistent zijn met coeliakale spruw is het verantwoord een glutenvrij dieet te proberen.

Pancreasinsufficiëntie komt weliswaar zelden voor, maar moet toch bij het onderzoek in het achterhoofd worden gehouden vooral bij vet in de ontlasting. Een stimulatietest met secretine of een proef met pancreasenzymen per os zullen nuttig zijn bij de diagnostiek.

Bariuminloop-onderzoek heeft zelden zijn nut bij de diagnostiek van diabetische diarree. Vaak ziet men onder andere een vertraagde passage en dilatatie van de dunne darm, maar deze bevindingen zijn nauwelijks specifiek. Motiliteitsonderzoek en manometrisch onderzoek geven bij deze patiënten tegenstrijdige bevindingen en worden daarom niet als routineonderzoeksmethoden aanbevolen.

Te snelle groei van bacteriën in de darm of een blind loop syndroom is vaak het gevolg van obstipatie bij diabetici en leidt tot diarree en malabsorptie. Men moet deze toestand vermoeden bij ernstige obstipatie in het verleden, en na een overmaat van vet in de ontlasting. Bevestiging van de diagnose geschiedt door een kwantitatieve bepaling van bacteriën in de ontlasting. Wanneer u een sterk vermoeden hebt dat een te snelle bacteriegroei de diarree veroorzaakt, is de meest praktische oplossing evenwel antibiotica te

proberen en te kijken of verbetering optreedt. Begin met tetracycline per os (Hostacycline⁷, Teloril⁷, Tetralysal⁷), 250 mg viermaal daags, gedurende 14 dagen. Een alternatief is metronidazol per os (Flagyl⁷), 250 mg viermaal daags, gecombineerd met een cefalosporine van de eerste generatie zoals cefalexine (Ceporex⁷, Keforal⁷), 250 mg viermaal daags.

Wanneer antibiotica weinig of geen effect hebben adviseren de meeste deskundigen de α_2 -adrenerge agonist clonidine (Catapressan⁷, Dixarit⁷, Paracephan⁷). Stimulering van de α_2 -adrenerge receptoren van de darmcellen bevordert duidelijk de resorptie van water en elektrolyten en blokkeert de secretie van anionen. De normale begindosis van clonidine bedraagt 0,1 à 0,2 mg, iedere 8 à 12 uur. Afhankelijk van de hemodynamische effecten kan de dosering, indien nodig, geleidelijk worden verhoogd tot 0,4 à 0,5 mg iedere 8 à 12 uur. Patiënten die clonidine gebruiken moeten goed begrijpen dat het middel niet zonder medische controle kan worden gestaakt wegens de risico's van een rebound-hypertensie. Gastroparese kan de resorptie van clonidine vertragen: overweeg in die gevallen clonidine transdermaal (in België niet verkrijgbaar). Het gevaar van hypotensie bij normotensieve patiënten die clonidine gebruiken lijkt verwaarloosbaar, maar u kunt overwegen voor het begin van de behandeling te patiënt te laten opnemen.

Clonidine is bij vele maar niet alle patiënten met diabetische diarree effectief, en zelfs patiënten die gedurende de behandeling gewoonlijk symptoomvrij zijn kunnen af en toe een diarree-aanval krijgen. Deze patiënten kunnen baat hebben bij een extra middel om de darmperistaltiek te remmen zoals loperamide (Imodium⁷) of dyfenoxyla-atropinesulfaat (Reasec⁷). Sommige artsen melden goede resultaten met codeïne-fosfaat-siroop en opiumtinctuur.

Pijn in de borst en buik bij diabetes.

Pijn in de borst en buik leidt tot onnodige laparotomie bij vele patiënten met een lang bestaande diabetes. Deze zogenaamde diabetische thoraco-abdominale neuropathie (TAN) komt vaker voor bij diabetes type 2 dan bij diabetes type 1. In tegenstelling tot andere gastro-intestinale complicaties van diabetes treedt TAN vaak op bij een recent ontstane diabetes en dit kan een belangrijke diagnostische aanwijzing zijn. Andere diabetes-gerelateerde aandoeningen zijn gewoonlijk afwezig. Radiculopathie van de posterieure lumbale en thoracale zenuwwortels is de oorzaak. De pathogenese lijkt waarschijnlijk zeer op die van de andere diabetische neuropathieën.⁽¹⁾

Vermoed TAN wanneer een patiënt klaagt over een brandende pijn of een diepe, doffe pijn in een dermatoom van de borst of de bovenbuik. De getroffen gebieden zijn gevoelig bij aanraking en de symptomen worden vaak 's nachts heviger. Het beeld van TAN kan erg lijken op dat van vele acute aandoeningen van thorax en abdomen, zoals een acute galblaas, appendicitis, myocardinfarct en diverticulitis. Maar loslaatpijn en spierverset zijn ongewoon. Vele patiënten hebben een slechte eetlust en vermageren, zodat vaak een uitgebreid kankeronderzoek volgt.

Wanneer een diabetes-patiënt symptomen heeft die doen denken aan TAN moet men het klinisch onderzoek beperken tot een grondige anamnese en lichamelijk onderzoek, bloedchemie en een onderzoek van de ontlasting op occult bloedverlies. Let bij het lichamelijk onderzoek op een eventuele hyperesthesie over het abdomen. Een elektromyogram van de paraspinale en abdominale spieren is nuttig en vertoont vaak denervatie van deze spieren. Fasciculaties zijn bijna pathognomisch voor deze radiculopathie. Een veel gemaakte fout is alleen een elektromyogram te maken van de paraspinale spieren; hoewel het defect daar duidelijk aanwezig kan zijn, dient voor een volledig onderzoek ook de musculus rectus abdominis en de musculus transversus abdominis bekeken te worden. Negatieve bevindingen bij dit onderzoek sluiten de diagnose evenwel niet uit.

Amitriptyline (Redomex⁷, Tryptizol⁷) in kleine doseringen geeft bij vele patiënten een goede verlichting van de met TAN samenhangende pijn. Artsen die veel ervaring hebben met de behandeling van deze aandoening adviseren te beginnen met 25 mg iedere 8 uur. Bij ernstige nachtelijke symptomen kan het nodig zijn vóór het slapengaan een dosis van 50 mg te geven. Zwakke opiaten zijn ook nuttig, bijvoorbeeld dextropropoxyfeen (Depronol⁷), 1 à 2 tabletten iedere 6 uur. Omdat patiënten met TAN een

vergroot risico kunnen hebben op obstipatie, moeten sterke narcotica worden vermeden.

1 Harati Y. Niakan E Diabetic thoracoabdominal neuropathy A cause for chest and abdominal pain editorial Arch. Int. Med. 1986; 146: 1493-1494

Voorzichtig met de diagnose spijsverteringsneuropathie!

Bij patiënten die al lange tijd aan diabetes lijden treden vaak gastro-intestinale complicaties op. De auteurs van dit artikel citeren een prospectieve studie van de groep van R. Feldman⁽¹⁾, die een prevalentie van 76% vermeldt in een populatie van patiënten met diabetes type 1 en type 2. Studies van Horowitz et collegae op basis van isotopentechnieken (niet op grond van klinische tekens) leveren gelijkaardige resultaten op bij patiënten met diabetes type 1⁽²⁾, en meer nog bij patiënten met diabetes type 2⁽³⁾.

De auteurs vermelden verschillende etiopathologische mechanismen die deze gastro-intestinale symptomen bij diabetespatiënten kunnen verklaren. Hoofzakelijk zijn deze symptomen toe te schrijven aan een autonome neuropathie. Persoonlijk hebben wij ook meer maagstoornissen gezien - verminderde maag-zuursecretie en vertraagde maaglediging - bij diabetespatiënten met een autonome cardiale neuropathie dan bij diabetespatiënten zonder neuropathie.^(4 5)

De symptomen van spijsverteringsneuropathie zijn erg verscheiden. Men ziet onder meer afwijkingen van de slokdarmperistaltiek, soms in combinatie met dysfagie C een symptoom dat de arts altijd behoedzaam moet maken. Maar het klinische teken dat patiënten het vaakst vermelden - dat onderstrepen ook Jaspan et collegae - is een vol gevoel na de maaltijd, eventueel in combinatie met nausea en braken, als gevolg van stase van voedsel in de maag (gastroparese). Een vertraagde maaglediging brengt niet alleen ongemak teweeg, maar kan ook bijdragen tot een continue verstoring van het glykemische evenwicht van de diabetespatiënt, vooral indien die met insuline wordt behandeld. Andere, vaak gemelde symptomen zijn stoornissen in de darmtransit, zoals constipatie of diarree, eventueel in combinatie met faecale incontinentie.

Maar de diagnose gastro-intestinale aandoening door diabetische neuropathie mag pas na een grondig klinisch onderzoek worden gesteld. Men moet ervoor opletten dat men een coeliakie of colonkanker bij diabetespatiënten niet miskent omdat men aan een autonome neuropathie denkt! De diagnose kan maar met zekerheid worden gesteld na een grondige anamnese en een volledig klinisch onderzoek, met inbegrip van een rectaal onderzoek en zorgvuldig geselecteerde aanvullende onderzoeken. Jaspan en collegae vermelden hierbij een bariuminlooperonderzoek en/of een oesofagogastroscoopie. Ik meen dat ook isotopenonderzoek - vooral van de maaglediging, met vaste of vloeibare stoffen - waardevol kan zijn bij het stellen van de definitieve diagnose maagneuropathie.⁽⁵⁾ Deze onderzoeken zijn nauwkeurig en niet agressief; bovendien maken zij een objectieve therapeutische follow-up mogelijk.

Spijsverteringsneuropathie kan op verschillende manieren worden behandeld in geval van maagneuropathie kan men, zoals het artikel aanbeveelt, eenvoudig metoclopramide (Dibertil®, Movistal®, Primperan®), domperidon (Motilium®) of het nieuwe middel cisapride (Prepulsid®) voorschrijven. Het laatste produkt geeft vaak goede resultaten, zelfs bij de gewone doses. Jaspan et coll. vermelden niet de recent voorgestelde behandeling met erythromycine (Emu-V®, Ery-Max®, Erythro-500®, Erythrocin®, Erythroforte®, Erythromen®, Ilosone®).⁽⁶⁾ Toch blijkt dit (motiline-like) geneesmiddel zeer doeltreffend te zijn; het is momenteel zelfs een voorkeursprodukt. Een heelkundige ingreep lijkt mij overdreven.

In geval van intestinale neuropathie is de behandeling vaak teleurstellend. Bij diarree werden met wisselend succes antibiotica en/of clonidine (Catapressan®, Dixarit®, Paracephane®) voorgeschreven. Constipatie kan goed worden behandeld met emollientia, of met een dieet dat rijk is aan onoplosbare vezels.

Het artikel van Jaspan et coll. is volledig. Maar de auteurs lijken me vaak voorbij te gaan aan de gastro-intestinale aandoeningen die de huisarts gewoonlijk aantreft bij zijn diabetespatiënt met autonome neuropathie. Naar mijn mening leggen de auteurs te zeer de nadruk op klinische beelden die, gelukkig maar, zeer zelden voorkomen, en op uitzonderlijke behandelingsmethoden die eigenlijk voorbehouden zijn voor zeer gespecialiseerde centra. Vele spijsverteringsneuropathieën verlopen zo goed als asympto-

matisch. Er wordt trouwens met geen woord gerept van een goede glykemiecontrole ter preventie van autonome neuropathie. Men mag nochtans verhopen dat deze complicatie in de toekomst vermeden zal kunnen worden door een goede, langdurige diabetescontrole, die tegenwoordig al in de meeste gevallen mogelijk is. Het teveel aan details, en de zeer gespecialiseerde beschouwingen over bepaalde onderdelen van de pathofysiologie bemoeilijken het lezen van dit artikel.

Om samen te vatten: de huisarts moet weten wat het begrip spijsverteringsneuropathie bij diabetespatiënten inhoudt. Hij ziet de patiënten geregeld en zijn eerste zorg gaat uit naar de preventie. Wanneer een verwikkeling optreedt kan de diagnose meestal worden gesteld aan de hand van een anamnese en een klinisch onderzoek. Aanvullende, niet-invasieve onderzoeken kunnen de diagnose bevestigen.

De huisarts kan ook een behandeling instellen, vooral bij maagneuropathie is dit vaak nuttig. Maar er bestaan ook vormen van spijsverteringsneuropathie die een dramatisch verloop hebben en die zeer moeilijk of zelfs onmogelijk onder controle te krijgen zijn.

Dokter M. Buyschaert, service de Médecine Interne Générale et Endocrinologie, Cliniques Universitaires UCL de Mont-Godinne et Service d'Endocrinologie, Cliniques Universitaires St-Luc

Referenties:

- 1 Feldman M, Schiller L: Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus Ann Int Med 1989; 98: 378-84
- 2 Horowitz M, Harding P, Maddox A, Maddern G, Collins P, Chatterton B, Wishart J, Shearman D: Gastric and oesophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus, J Gastroenterol Hepatol 1986; 1: 97- 113.
- 3 Chatterton B, Wishart J, Shearman D: Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus Diabetologia 1989; 32: 151 - 159.
- 4 Buyschaert M, Donckier J, Dive A, Ketelslegers JM, Lambert AE: Gastric acid and pancreatic polypeptide responses to sham feeding are impaired in diabetic subjects with autonomic neuropathy, Diabetes 1985; 34: 1181-5.
- 5 Buyschaert M, Moulart M, Urbain JL, Pauwels S, De Roy L, Ketelslegers JM, Lambert AE: Gastric emptying is impaired in a group of diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy, Diabetes Care 1987; 10: 448-452

Belgisch Diabetes Register.

In 1989 werd het Belgisch Diabetes Register opgericht, een project dat past in een Europees onderzoeksprogramma over epidemiologie en etiologie van diabetes (Eurodiab) .

De doelstellingen van het Register zijn:

- ◆ de incidentie nagaan van insuline-afhankelijke diabetes in België;
- ◆ het onderzoeken van correlaties tussen klinische, biologische en epidemiologische gegevens met het oog op een vroege diagnose en preventie van diabetes;
- ◆ dienstverlening aan artsen die diabetespatiënten behandelen (informatie, gestandaardiseerd onderzoeken, expertise-tests);
- ◆ selectie van patiënten voor clinical trials.

Het Belgisch Diabetes Register is afhankelijk van het Nationaal Fonds voor Geneeskundig Wetenschappelijk Onderzoek en werkt samen met het Instituut voor Hygiëne en Epidemiologie. Artsen uit universitaire én niet-universitaire geneeskundige centra werken eraan mee; momenteel zijn 10 Vlaamse, 4 Waalse en 5 Brusselse centra aangesloten. Het Register zoekt contact met artsen- en patiëntenorganisaties en verenigingen uit de farmaceutische sector. Vanaf 1 januari 1989 worden alle nieuwe patiënten met insuline-afhankelijke diabetes jonger dan 40 jaar geregistreerd. Ook hun eerste-gradsverwanten worden in het register opgenomen. De registratie is anoniem, door middel van een code. De gegevens bevatten een geselecteerd aantal klinische, biologische en epidemiologische gegevens. De

verwijzende arts ontvangt de opgeslagen informatie van de patiënt. Voor informatie over de gevolgde procedure schrijft u naar:

Dr. C. Vandewalle of dr. Sc. I. Gorter de Vries
Belgisch Diabetes Register
Laarbeeklaan 101
1090 Brussel

Referenties.

1. Feldman R, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus *Ann Intern Med* 1983;98: 378-384.
2. Goyal RK, Spiro HM. Gastrointestinal manifestations of diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1971; 55(4), 1034-1044.
3. Page M McB, Watkins PJ. Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1978; 1: 14-16.
4. Schiller LR, Santa Ana CA, Schmulen AC et al. Pathogenesis of fecal incontinence in diabetes mellitus. Evidence for internal-anal-sphincter dysfunction. *N Engl J Med* 1982; 307: 1666-1671.

Bibliografie:

- Camillen R, Malagelada JR. Abnormal intestinal motility in diabetics with the gastroparesis syndrome. *Eur J Clin Invest*; 1984, 14: 420-427.
- Fedorak RN, Field M, Chang EB. Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. *Ann Intern Med* 1985; 102: 197-199.
- Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility, associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983; 98: 378-384.
- Feldman M, Smith HJ. Effect of cisapride on gastric emptying of indigestible solids in patients with gastroparesis diabetorum. A comparison with metoclopramide and placebo. *Gastroenterology* 1987; 92: 171-174.
- Goyal RK, Spiro HM. Gastrointestinal manifestations of diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1971; 55 (4): 1031-1044.
- Harati Y, Niakan E. Diabetic thoracoabdominal neuropathy. A cause for chest and abdominal pain, editorial. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1493-1494.
- Jacober SJ, Narajan A, Strodel WE, et al. Jejunostomy feeding in the management of gastroparesis diabetorum. *Diabetes Care* 1986, 9: 217-219.
- Mooradian AD, Morley JE, Levine AS et al. Abnormal intestinal permeability to sugars in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1986; 29: 221-224.
- Newihi HE, Dooley CP, Saad C et al. Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhea and peripheral neuropathy. *Dig Dis Sc* 1988; 33: 705-710.
- Page M McB, Watkins PJ. Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1978; 1: 14-16.
- Parkman HP, Schwartz SS. Esophagitis and gastroduodenal disorders associated with diabetic gastroparesis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1477-1480.
- Rogers J, Levy DM, Henry MM et al. Pelvic floor europathy. A comparative study of diabetes mellitus and idiopathic faecal incontinence. *Gut* 1988, 29: 756-76 1.
- Saltzman MB, McCallum RW. Diabetes and the stomach. *Yale J Biol Med* 1983, 56: 179-187.
- Schiller LR, Santa Ana CA, Schmulen AC et al. Pathogenesis of faecal incontinence in diabetes mellitus. Evidence for internal-anal-sphincter dysfunction. *N Engl J Med* 1982; 307: 1666-1671.
- Sninsky CA. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *Curr Ther Endocrin Metab* 1988, 3: 33 1 -337.
- Trapnell BC, Mavko LE, Birskovich LM et al. Metoclopramide suppositories in the treatment of diabetic gastroparesis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2278-2279.
- Yang R, Arem, R, Chan L. Gastrointestinal tract complications of diabetes mellitus. Pathophysiology and management. *Arch Intern Med* 1984; 144: 12511 256.
- Yoshida MM, Shuffler MD, Surni SM. There are no morphologic abnormalities of the gastric wall or

abdominal vagus in patients with diabetic gastroparesis. Gastroenterology 1988; 94: 907-914.