

Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Mide Boşalması ve Bu Boşalmaya Cisapride'nin Etkisi

Dr. Mehmet SÖKMEN, Dr. Nihat SİPAHİ,
Dr. Ali ÖZDEN, Dr. Özden UZUNALİMOĞLU

Özet : Bu çalışmada, çoğunda dispeptik yakınma olan en az 10, en çok 20 yıllık diabetes mellituslu (DM) 10 hastada, radyolojik inceleme yapılmaksızın, indirekt paracetamol absorpsiyon testi kullanılarak, mide boşalmasının ne derecede bozulmuş olduğunu tespit etmek ve cisapride'nin etkisinin ne olduğunu belirtmek amacıyla, 10 sağlıklı sağlam kontrol grubu ile mide boşalmaları karşılaştırıldı.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, gastrik boşalma, cisapride parasetamol.

Günlük alınan besinlerle ilgili olarak midenin iki önemli görevi vardır. Bu nedenle mide iki komponentli organ olarak kabul edilir. Mide proksimali yani fundusu rezervuar görevi yaparken, distal 2/3 kısmı ise midenin motor fonksiyonunu yaparak, alınan besinleri uygun porsiyonlar şeklinde ince barsaklara gönderir. (1-3)

Mide boşalımı floroskopiinin hizmete girmesiyle birlikte gittikçe önem kazanmaya başlamıştır. Konu ile ilgili zamanla yapılan çalışmalar sonucunda, sıvı ve katı gıdaların farklı şekilde boşaldığı görülmüştür. Ayrıca besinlerdeki yağ, karbonhidrat, protein miktarı, besin miktarı, kıvamı, dansitesi ve vizkositesi ile birlikte pH'sıda mide boşalma hızını değiştirdiği görülmüştür. Yine kişinin metabolik durumu (DM, hipertiroidi gibi) enfeksiyon olup olmaması, ruhsal değişiklik, kişinin o anki vucut postürü ve hareket durumu, varsa kullandığı ilaçlar, sigara içme, ayrıca ösofagus, mide, duodenum safra kesesi ve yolları ile pankreasta organik bir lezyonun olması mide boşalımını değiştirmektedir.

Summary: GASTRIC EMPTYING ANAL THE EFFECT OF CISAPRIDE ON IT IN PATIENTS WITH DIABETER MELLITUS

In this study, the gastric emptying of 10 diabetic patients complaining of dispepsia and suffer from Diabetes Mellitus for at least 10, at most 20 years is compared with that of 10 healthy control group, without radiological investigation, using indirect paracetamol absorbtion test, in order to find out to what extend the gastric emptying is depressed and to find out the effect of cisapride on gastric emptying in diabetes mellitus patients.

Key words: Diabetes mellitus, gastric emptying, cisapride, paracetamol.

Yine bu organları innerve eden sempatik ve parasempatik sinir ve sinir köklerindeki harabiyette mide motilitesini ve dolayısıyla mide boşalmasını değiştirir. (1-3)

DIABETİK GASTROPAREZİ

Mide boşalmasını değiştiren çok sayıda hastalık vardır (Tablo I). Bu hastalıklar içinde diabetes mellitusun özel bir yeri vardır. İlk kez 1937 yılında Ferroir isimli bir araştırmacı x-Ray yöntemi ile diabetik hastalarda mide motor cevabında bir gecikme olduğunu belirtmiştir. Rundles isimli bir araştırmacı 1945 yılında diabetle gecikmiş mide boşalması arasındaki ilişkiyi pekiştirmiştir. (4) Kassandra isimli başka bir araştırmacı ise, Gastroparesis diabetorum terimini kullanarak, diabete bağlı gastroparezisi kesin olarak ifade etmiştir. (4,5)

DM'da gecikmiş gastrik boşalma nedeni olarak, post-prandial antral hipomotilitenin iyi bilinmesine rağmen, daha çok gastropyloroduodenal motor üniten spesifik komponentindeki aktivitede koordinasyon bozukluğunun daha etkili ol-

Tablo I: Mide boşalmasını değiştiren durumlar.

GEÇİCİ SÜRELİ GEÇ GASTRİK BOŞALMA NEDENLERİ	
1-	ILAÇLAR: Morfin, Antikolinergikler, Levo-dopa, Beta adrenerjik agonistler, L-Dopa
2-	Post-operatif ileus
3-	Viral gastroenteritler
4-	Elektrolit anormallikler: Hipokalemi
5-	Hiperglisemi

KRONİK GASTRİK STAZIS NEDENLERİ

1-	Diabetes mellitus
2-	Gastroözafagial reflü
3-	Miyotonia distrofik
4-	Tümörler
5-	SSS hastalıkları (Parkinson hast., Beyin sapı lezyonları)
6-	Dermatomiyozis
7-	Amiloidozis
8-	Hipotiroidizm
9-	Kronik idiyopatik intestinal pseudo obstrüksiyon
10-	Post-operatif durumlar
11-	Progressif sistemik skleroz
12-	Spinal kord injurisi
13-	Anoreksiya nevroza
14-	Gebelik
15-	Idiyopatik otonomik dejenerasyon
16-	Idiyopatik

MİDENİN HIZLI BOŞALMA NEDENLERİ

- 1- Post operatif durumlar
- 2- Zollinger-Ellison sendromu
- 3- Duodenal ülser hastalığı

duğu sanılmaktadır. (5-8) Ayrıca diabetik hastaların proksimal mide kesimi yani fundusu distansiyona karşı adaptasyon bozukluğu göstermesi nedeni ile likitlerin hızlı boşaldığı kabul edilir. Likitlerin hızlı boşaldığı bu durumda Faz-3 interdigestif motor kompleksinin (MMC) distal midede zayıf veya hiç olmaması nedeni ile, solid gıdaların boşalması gecikerek midede bolca bezoar oluşmasına neden olur (5-9).

DM'da mide HCL kapasitesi azalmıştır. Bunun nedeni sadece vagal hasara bağlı olmayıp, aynı zamanda atrofik gastritis ve gastrik duvarda gelişen diabetik anjiyopati'dir (10).

Tablo II: Hasta grupta mide'nin geç boşaldığını düşündüren şikayetlerin sıklığı.

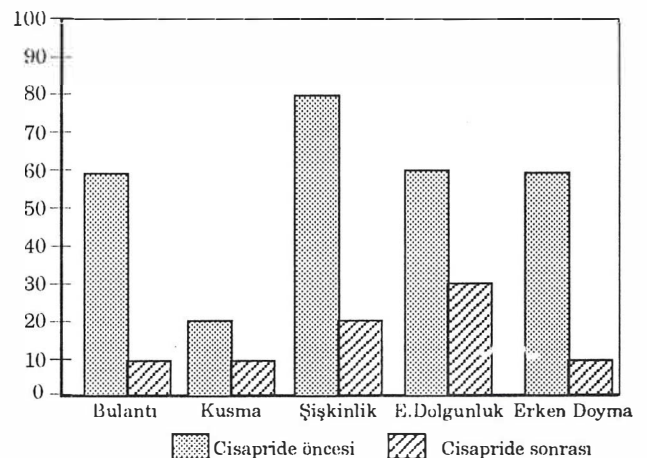
Şikayet	Cisapride Öncesi (%)		Cisapride Sonrası (%)	
Bulantı	6/10	(%60)	1/10	(%10)
Kusma	2/10	(%20)	1/10	(%10)
Şişkinlik	8/10	(%80)	2/10	(%20)
Epigastrik				
Dolgunluk	6/10	(%60)	3/10	(%30)
Erken doyma	6/10	(%60)	1/10	(%10)

Son güncel çalışmalar, diabetli hastalarda hiperglisemi sırasında mide boşalmasının geciktiğini, buna karşın öglisemi haline getirilmiş hastalarda midenin daha iyi boşaldığını belirtmektedir. (4,5,12,13). Bu, irreversibl otonomik sinir hasarında olduğu gibi kötü glisemik kontrolde de midenin geç boşaldığını gösterir. Yani kan glukoz düzeyi ile mide boşalması arasında ters orantı vardır. Deneyssel olarak bu durum normal kişilerde de gösterilmiştir. (10-14)

Bir başka araştırıcı grup ise, hipergliseminin mide boşalmasını etkilemediği, ancak vagal sinir aktivitesinde ve gastrointestinal sistem (GIS) hormonu salgılanmasında (Motilin, pankreatin, polipeptit, sonatostatin, glukagon, GIP gibi) değişiklikler olduğundan sekonder etki ile mide boşalmasının geciktiğini ileri sürmektedirler. (4,5,15,16)

Hiperglisemi esnasında antral basınç dalgaları artarken, pilor kontraksiyonunun arttığıda bir başka gözlemdir. (5)

Tüm bu bilgilere rağmen DM'da mide boşalmasının gecikme nedeni tam olarak bilinmemektedir. Gecikmiş mide boşalmasına bağlı dispeptik yakınmalar gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Bu amaçla dispeptik yakınmaları tedavi etmek için, pek çok yeni gastrik prokinetik ajanlar piyasaya arz edilmiştir. Cisapride bunlardan biri olup etkili ve güvenilir bir farmakolojik ajan olduğunu belirten çok sayıda yayın mevcuttur. (17-23)

**Şekil 1:** Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası şikayet değişimleri

Tablo III: Hasta grupta karaciğer fonksiyon testleri.

Test	Cisapride Öncesi	Cisapride Sonrası
SGOT	33.40 ± 11.47	31.81 ± 7.07
SGPT	48.10 ± 57.03	41.26 ± 29.14
GGT	28.50 ± 9.30	27.10 ± 8.16
AP	74.10 ± 19.26	77.20 ± 23.88
T. Bil.	0.67 ± 0.51	0.67 ± 0.50
D. Bil.	0.14 ± 0.09	0.18 ± 0.13

MATERYAL ve METOD

Çalışma grubu 10DM' lu hasta, 10 sağlam kontrol grubu olmak üzere toplam 20 kişiden ibaretti. Hastaların 2'si Tip 1 DM, 8'i Tip 2 DM idi.

Gerek kontrol, gerekse hasta grubu 4 erkek, 6 kadından ibaretti. Kontrol grubunun en küçüğü 20, en büyüğü 44 yaşında olup, ortalama yaş 27.7 ± 7.8 yılı. Hastaların en azı 10, en çoğu 20 yıllık bir hastalık anamnesi olup ortalama 13.6 ± 4.5 yıllık bir hastalık süresi vardı. Hasta gruptaki kişilerin en küçüğü 18, en büyüğü 77 yaşında olup, ortalama yaş 47.7 ± 19 yıl idi.

Hasta grup midenin geç boşalmasını düşündüren dispeptik yakınmalar yönünden sorgulandı. Bu yakınmaları yapabilecek organik lezyonların ekarte edilmesi amacıyla, tüm hastalara özafogastroduodenoskopik ve abdominal ultrasonografik inceleme yapılarak, başlangıçta ösefagus, mide, duodenum, pankreas, safra kesesi ve safra yollarının normal olduğu gösterildi. Daha sonra yeni gastrik prokinetik bir ajan olan Cisapride tb. 10 mg. 3x1 (30 mg/gün) yemeklerden bir saat önce ve test uygulanmadan bir saat önce verilerek, dispeptik yakınmalar yönünden tekrar sorgulandı (Tablo II) (Şekil-1).

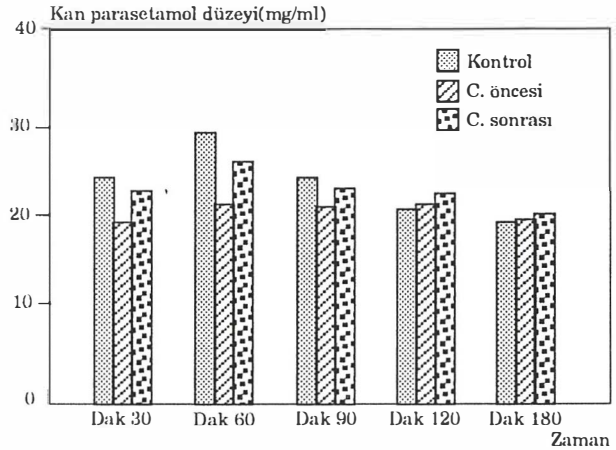
Gerek sağlam ve gerekse hasta grubun Cisapride öncesi ve Cisapride sonrası mide boşalma hızları, 12 saatlik mutlak açlığı takiben indirekt parasetamol absorpsiyon testi kullanılarak ölçüldü. Hasta grubun kullanmakta olduğu oral anti diabetikler ve insulin dışında herhangi bir ilaç almasına izin verilmedi.

PARACETAMOL ABSORPSİYON TESTİ

Parasetamol oral yolla alındığında mideden emilime uğramadan direkt olarak tamamen ince barsaklardan emilime uğrar. Çalışma grubunun

Tablo IV: Çalışma grubunda kan parasetamol düzeyleri (mg/ml).

Zaman	Kontrol	Hasta Grubu			
		Cisapride Öncesi		Cisapride Sonrası	
30.	26.38 ± 4.74	19.67 ± 8.45	23.93 ± 7.11		
60.	30.83 ± 5.22	22.44 ± 5.62	27.23 ± 6.93		
90.	26.52 ± 5.57	22.81 ± 6.96	25.53 ± 7.42		
120.	22.19 ± 7.06	22.74 ± 9.70	23.09 ± 7.83		
180.	18.56 ± 5.83	18.98 ± 10.19	19.40 ± 9.01		



Şekil 2: Kontrol ve hasta gruplarında kan parasetamol düzey değişimleri.

mide boşalma hızı ölçülürken 200 ml su içinde önceden hassas olarak ölçülüp paketlenmiş toz halinde 2 gr. parasetamol eritilerek, standart test yemeği ile birlikte 10 dakikada oturur pozisyonda yedirildi. Standart test yemeği toplam 540 k kaloriden oluşuyordu. Test yemeği içinde 50 gr. ekmek, 20 gr. margarin yağ, bir adet haşlanmış yumurta, bir adet 20 gr'lık reçel, bir adet 20 gr'lık eritme peyniri ve 200 ml su içinde çözülmüş parasetamol alındıktan sonra, 30., 60., 90., 120. ve 180 dakikalarda serum parasetamol düzeyleri tespit edilmek üzere alınan kanlar derin dondurucuda saklandı. Hasta grubun mide boşalma hızları üç günlük oral cisapride tedavisi sonrası aynı standart test yemeği ile mide boşalma hızları tekrar aynı yöntemle ölçüldü.

ÇALIŞMA METODU

Hasta grupta Cisapride öncesi ve Cisapride sonrasında karaciğer fonksiyon testleri ölçülerek ilaçların yan etkileri araştırıldı. Ayrıca hasta grubunda AKŞ ile kan parasetamol düzeyleri karşılaştırılmak üzere gelişiminin mide boşalması üzerindeki etkisi tartışıldı.

Tablo V: Hasta grupta açlık kan şekeri ve kan parasetamol düzeyleri (mg/ml).

VAKA NO AKŞ		ZAMAN				
		30. dak	60. dak	90. dak	120. dak	180. dak
mg/dl		C.Ö.- C. S.	C.Ö.- C. S.	C.Ö.- C. S.	C.Ö.- C. S.	C.Ö.- C. S.
1	170	20.8-19.57	19.56-20.17	19.50-20.48	21.20-24.22	24.60-27.23
2	210	27.4-32.00	28.30-27.60	26.20-25.10	19.50-17.40	16.00-14.00
3	200	17.23-29.03	23.35-36.31	29.02-33.47	32.73-34.99	32.10-28.85
4	*275	14.20-16.70	16.60-20.90	15.60-18.20	15.00-18.10	12.50-17.40
5	160	35.70-34.04	29.90-35.34	25.95-28.73	20.60-23.81	14.10-16.77
6	*300	00.00-12.00	28.20-36.20	34.00-38.70	35.40-36.40	35.20-34.30
7	170	19.60-27.90	22.60-26.80	25.40-27.70	29.10-23.70	27.30-25.30
8	*250	15.60-19.83	14.10-17.90	11.70-14.00	07.60-11.39	05.00-06.57
9	*280	13.60-21.29	16.20-22.33	15.60-20.62	12.20-17.05	08.70-12.91
10	150	26.58-26.90	25.56-28.70	25.16-28.30	34.10-23.80	14.26-10.70

C.Ö.: Cisapride öncesi C.S.: Cisapride Sonrası

*Kan Şekeri belirgin yüksek olanlar.

Çalışma grubunun kan parasetamol düzeyleri, mg/ml cinsinden turbünimetric metotla, RA-1000 otoanalizörde 340 nm'de ölçüldü.

Hasta grubun Cisapride ve parasetamol öncesi ve sonrasındaki KCFT' leri değerleri Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. (Tablo III) Kontrol ve hasta grubun Cisapride, öncesi, kan parasetamol düzeyleri, aynı zamanda mide boşalmasının indirekt göstergesi olup, sonuçlar Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. (Tablo IV) (Şekil 2).

Ayrıca hasta grubun Cisapride öncesi ve Cisapride sonrası kan parasetamol düzeyleri ve dolayısıyla mide boşalma hızları, daha gerçekçi bir değerlendirme olabileceği düşüncesiyle, biyoistatistikçilerin önerisiyle Wilcoxon testi kullanılarak kendi aralarında karşılaştırıldı. (Tablo IV).

TARTIŞMA

Yapılan bu çalışma ile diyabetin uzun süreli komplikasyonu olan otonom nöropati ve düzensiz kan şekeri regülasyonu, yani hipergliseminin sıkça olduğu hasta grubunda midenin geç boşaldığı literatüre uygun olarak bulundu (4,5,12,13,18,2527) (Tablo V).

Hasta grubun tamamında endoskopik ve ultrasonografik inceleme yapılarak diğer dispeptik nedenler ekarte edildi. Özafagus, mide, duodenum, safra kesesi ve yolları ile pankreas patolojisi olanlar çalışmaya alınmadı.

Hasta grupta midenin geç boşaldığını düşündüren semptomlar ağırlıktaydı. Örneğin 10 hastanın 8 tanesinde epigastrik şişkinlik, 6 tanesinde epigastrik dolgunluk ve 6 hastada da erken doyma gibi şikayetlerin olması durumun ciddiyetini gösterir. (Tablo II)

Hastalar tek tek irdelendiğinde Tablo V'de de görüldüğü gibi, kan glikoz düzeyi ile ters orantılı olarak kan parasetamol düzeylerinin düşüklüğü, indirekt olarak midenin geç boşaldığını yansıtır.

Sağlam kontrol grubu ile, Cisapride öncesi hasta diyabetli grubun mide boşalmaları karşılaştırıldığında, hasta grupta bazal parasetamol düzeylerinin belirgin olarak düşük olduğu görülür. Sonuçlar karşılaştırıldığında, diyabetli hastalarda 30 (P<0. 05) ve 60. (p<0. 01) dakikalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede mide boşalmasının geciktiği görülür (Şekil 2) (Tablo IV). Bu durum literatürde uygundur (10, 12, 13-18, 24, 28).

Testin ikinci aşamasında hasta grubu üç gün süreli, yeni gastrik prokinetik bir ajan olan, Cisapride tb 10 mg 3 x 1 yemeklerden bir saat önce ve test sabahı testten bir saat önce bir tablet oral olarak verildikten sonra, aynı standart test yemeği ile birlikte 200 ml su içinde eritilmiş 2 gr parasetamol verildikten sonra, mide boşalma hızı tekrar ölçüldü. Cisapride sonrası mide boşalma hızı ölçülmeden hastaların yapılan sorgulamaları sonunda dispeptik yakınmalarda tama yakın derecede gerileme olduğu gö-

rüldü (Şekil 1, Tablo II). Hasta grubun Cisapride öncesi ve Cisapride sonrası boşalmalarının indirekt göstergesi olan kan paracetamol düzeyleri mukayese edildiğinde, Cisapride'nin gastrik prokinetik etkisi ile 30., 60., ve 90. dakikalarda ($P<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı derecede mide boşalmasının arttığı görülür. (Şekil 2, Tablo IV).

Cisapride sonrası artmış mide boşalma hızı ile sağlam kontrol grubu, mide boşalma hızları kan paracetamol düzeyleri dikkate alınarak karşılaştırıldıklarında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($P>0.05$) görülmüştür. Bunun anlamı, Cisapride'nin gastrik prokinetik etkisi o denli yüksektir ki, yaş ortalaması daha yüksek olan diabetik hasta grubun mide boşalmaları yaş ortalamaları daha genç olan kontrol grubu düzeyine ulaşmaktadır. (Şekil 2, Tablo IV).

Gerek hasta grubun Cisapride öncesi ve Cisapride sonrası mide boşalmaları arasındaki istatistiksel anlamlı fark ve gerekse kontrol grubu ile hasta grubun Cisapride sonrası mide boşalmaları arasındaki istatistiksel anlamsızlık, Cisapride'nin gastrik prokinetik gücünü gösterir. Bu etki Cisapride'nin anti dopaminerjik etkisi ile myenterik plexustan asetil kolin salgılatmasıyla ve ilave olarakda antropyloroduodenal koordi-

nasyonu sağlamakla oluşur. (17,18,20,21,22, 23)

Çalışma grubunda Paracetamol ve Cisapride öncesi alınan karaciğer fonksiyon testleri (SGOT, SGPT, GGT, alkalen fosfataz T. Bilurubin, D. Bilurubin) ile Paracetamol ve Cisapride sonrası alınan KCFT' leri değerleri karşılaştırıldıklarında, istatistiksel olarak anlamlı toksik yan etki görülmemiştir. ($P>0.05$) (Tablo III).

SONUÇ

Bu çalışma ile, DM'un uzun süreli komplikasyonu olan otonom nöropati neticesi gelişen Diabetik Gastroparesis ve hiperglisemi şeklindeki kötü kan şekeri regülasyonu sonucu olan mide boşalmasındaki gecikme, literatüre uygun olarak birkez daha teyid edilmiştir. (10, 12, 13, 18, 24-28).

Ayrıca geç mide boşalmasına bağlı olan dispeptik yakınmalar, Cisapride'nin gastrik prokinetik etkisiyle tama yakın düzelmiştir.

Özetlemek gerekirse, gerek mide boşalmasının indirekt bir göstergesi olan kan paracetamol düzeylerindeki artış, gerekse dispeptik yakınmalardaki tama yakın düzelme, ve gerekse de toksik yan etkisinin görülmeşi nedeniyle Cisapride etkili ve güvenilir bir farmakolojik ajan olarak tavsiye edilebilir. (17, 23).

KAYNAKLAR

1. JH. Meyer. Physiology, Diagnosis and Therapy in G. I Motility disorders. 1987, 15-21.
2. Norman W. Weisbrodt. Gastrointestinal Physiology. 1991.32-49.
3. Richard W. McCallum. Motor Function of the stomach in health and disease. Gastrointestinal Disease Pathophysiology Diagnosis Management. 1989, 675-713.
4. Kalle, Varis. Review Diabetic Gastroparesis. Scand. J. Gastroenterol. 1989, 24, 897-903.
5. M. Horowitz, Michela Edelbroek, Robert Frazeder, et al. Disordered gastric motor function in Diabetes Mellitus. Scand. J. Gastroenterol. 1991,26, 673-684.
6. Achen-Kaam, S. R., Funakoshi, A., Vinik, A. I. Plasma motilin concentration and interdigestive migrating motor complex in diabetics gastroparesis. Effect of Metoclopramide. Gastroenterology. 1985, 88, 492-499.
7. Camilleri, M., Malagelada, S. R. Abnormal intestinal motility in diabetes with the gastroparesis syndrome, Eur. J. Clin. invest. 1984, 14, 420-427.
8. Fox S., Behar J. Pathogenesis of diabetic gastroparesis pharmacologic study. Gastroenterology. 1980, 78, 757-767.
9. Ahn Y-H., Maturu, P., Steinheber, F. U., Goldman, J. M. Association of diabetes mellitus with gastric bezoar Formation Arch Intern Med. 1987,147,527-526
10. MacGregor, I. L., Gueller R., Watts H. D., Meyer J. H., The effect of acute hyperglycaemia on gastric emptying in man. Gastroenterology. 1976, 70, 190-196.
11. Saltzman M. B., Mc Callum R. W. Diabetes and stomach. Yale J. Biol. Med. 1983, 56, 179-187.
12. Horowitz M., Harding P. E., Maddox A., Et al. Gastric and oesophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. J. Gastroenterol. Hepatol. 1986 1, 97-113.
13. Horovitz M., Harding P. E., Maddox A., Et al. Gastric and oesophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. J. Gastroenterol. 1986, 1, 97-113.
14. Barbara ameer, R., Ph. and David J., Greenblatt, M. D. Acetaminophen. Annals of Internal Medicine. 87:202-209, 1977.
15. Chesta, J., Debnam, E. S., Strai, S. K. Delayed stomach to caecum transit time in the diabetics rat. Possible role of hyperglucagonaemia. Gut. 1990, 31, 660-662.
16. Hilsted J. Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy, cardiovascular, hormonal and metabolic studies. Diabetes. 1982,31,730-737.
17. A.Brogna, R. Ferrare, G. Scornavacca, A. Lombardo A. Bucceri, F. Catalano, V. Paradisi and S. Onorato. Cisapride and gastric emptying of a solid meal in dyspeptics without autonomic neuropathy and in

- healthly volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1989;37, 411-413.
18. Brown C. K. , Khandaria V. Use of metoclopramide, Domperidone and Cisapride in the management of diabetic gastroparesis. *Clin. Pharm.* 1990, 9, 357-365.
 19. D. J. Rowbotham, P. A. Bamber and W. S.Nimmo. Comparison of the effect of cisapride and metoclopramide on Morphine induced delay in gastric emptying. *Br. J. Clin. Pharm.* 1988, 26, 741-746.
 20. M. Feeldman and Herbert J. Smith Effect of Cisapride on gastric emptying of indigestible solids in patients with gastroparesis diabeticorum. *Gastroenterology.* 1987;92, 171-4.
 21. M. Horowitz, M. B. B. S., Ph. D., F. R. C. P., A. P. Roberts. Longterm efficacy of cisapride in diabetic gastroparesis. *The american Journal of Medicine.* 1990. Vol. 88-195.
 22. M. Horowitz, A. Maddox, P. E, Harding, Guy J. Maddern, Bary E., Chatteron J., Wishard and David J. C. Shearmon. Effect of Cisapride on gastric and oesophageal emptying in insulin dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology.* 1987, 92: 1899-907.
 23. Troels Havelund, Erik Oster-Jorgensen, Ole Eshot, Mogens Lytken Larsen and Karsten Lauritsen. Effect of Cisapride on gastroparesis in patients with insuline dependent diabetes mellitus. *Acta Med. Scand.* 1987, 222:339-43.
 24. Groop L. C., De Fronzo R. A., Luizi L., Malander A. Hyperglycaemia and absorption of Sulphonyurea drugs. *Lancet*, 1989, 2, 129-130.
 25. Horowitz M., Maddox A. F., Wishard J. M., Harding P. E., Chatterton B. E., Shearman D. J. C. Relationships between oesophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus. *Eur. J. Nucl. Med.* 1991.
 26. Keshavarzian A., Iber F. L., Vaeth J. Gastric emptying in patient with insulin requiring diabetes mellitus. *Am. J. Gastroenterol.* 1987, 82, 29-35.
 27. Wegener M. , Borsch G. , Schaffstein J., Luerweg C., Levercus F. Gastrointestinal transit disorders in patients with insulin treated diabetes mellitus. *Dig. Dis.* 1990-8, 23-26.
 28. Feldman M., Schiller L. R. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann. inten. Med.* 1983, 98, 378-384.