

Diabetik Otonomik Nöropatinin Tanısında Mide ve Mesane Boşalımının Sîntigrafik Yöntemle Değerlendirilmesi

EVALUATION OF GASTRIC AND BLADDER EMPTYING IN DIAGNOSIS OF DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY

A.Gökhan ÖZGEN*, Ahmet AYDIN", Mustafa KAYALIOĞLU***, Candeğer YILMAZ*, Kamil KUMANLIOĞLU***, Taylan KABALAK*, Mehmet TÜZÜN*

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji BD,
** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD
*** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD, İZMİR

ÖZET

Diabet, vücuttaki birçok organ ve sistemi etkilediği gibi, gastrointestinal ve üriner sistemde de çeşitli fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir. Mide boşalımındaki gecikme, diabetin metabolik kontrolünü güçleştirmede ve bulantı, kusma, şişkinlik gibi gastrointestinal yakınmalara neden olurken, mesane boşalımındaki gecikme ise üriner enfeksiyon gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Diabetik hastalarda otonomik nöropatinin tanısında ve takibinde kullanılabilecek, rutine girmiş bir tanı yöntemi yoktur. Bu çalışmada mesane ve mide boşalimleri incelenerek, otonomik nöropati tanısındaki yeri araştırıldı. Bu amaçla yaş ortalamaları 47 ± 67.27 , diabet yaş ortalamaları 5.12 ± 1.25 yıl olan 151 erkek 157 kadın 30 diabetik hasta ile 10 kontrol vakasının mide ve mesane boşalimleri sintigrafik yöntem ile incelendi. Midedeki ve mesanedeki aktivitenin %50'sinin boşaldığı 1½ zamanları ile 90- dakikadaki mide boşalım yüzdesi (MBY) hesaplandı. Mide ve mesane boşalılarının diabetik hastalar, kontrol grubuna oranla anlamlı derecede uzamış olduğu saptandı. Mide ve mesane boşalimleri arasında da istatistiksel ilişki saptandı.

Bu sonuçlar mide ve mesane boşalımının her ikisinde otonom nöropatinin tanısında değerli olduğunu, bunlardan birinin yapılması ile diğeri hakkında da fikir yürütebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, Mide boşalımı, Mesane boşalımı, Otonomik nöropati

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995, 6:245-249

Geliş Tarihi: 13.6.1995

Yazışma Adresi: Dr. A.Gökhan ÖZGEN
Mustafa Kemal Cad. No:123
Kat:5 D:20 Bornova, İZMİR

tMayıs-1995 Kapadokya-Ulusai Diabet Kongresinde Sunulmuştur.

T Klin J Gastroenterohepatol 1995, 6

SUMMARY

Diabetes mellitus may lead to gastrointestinal and urinary system dysfunction as affects multiple organs and systems. Delayed gastric emptying makes difficult to maintain diabetic control and leads to gastrointestinal symptoms such as abdominal distension, nausea and vomiting. Delayed bladder emptying causes to chronic urinary infections.

There is no available routine diagnostic test for assessing autonomic neuropathy in diabetic patients. In diabetic autonomic neuropathy were assessed. In this regard, 30 type II diabetics (mean age 47 ± 7.27 year and mean diabet age 5.72 ± 1.25 year) and 10 control subjects were included in the study. Gastric and bladder emptying were investigated by scintigraphic techniques. Emptying the 50 % of activity is stomach and bladder considered as 1½, and gastric emptying percent at 90 min were determined. There was a significant delay, both in gastric and bladder emptying in diabetics when compared with the normal subjects.

There was also significant correlation between gastric and bladder emptying. We concluded that, assessing the gastric and bladder emptying are both valuable in diagnosis of autonomic neuropathy, performing the one of them, gives information for the other.

Key Words: Diabetes mellitus, Gastric emptying, Bladder emptying, Autonomic neuropathy

Turk J Gastroenterohepatol 1995, 6:245-249

Otonomik semptomların çoğunlukla belirsiz olması, sinsi ve yavaş ilerlemesi nedeniyle, otonomik nöropati diabetik hastaların önemli bölümünde uzun süre tanınmamaktadır. Bunun yanında hekimler bu konuyla ilgili sorgulamalarında yetersiz kalmakta ve bazı spesifik semptomları kaçırmaktadırlar. Belirsiz olan semptomlar

bir süre sonra klinik olarak aşikar hale gelmekte ve postural hipotansiyon, nokturnal diare, konstipasyon, yutma güçlüğü, mesane problemleri, terlemede azalma, empotans, hipogliseminin farkına varmada yetersizlik gibi otonomik nöropatinin klinik yansımaları şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu tabloya ilerlemiş retinopati ve nefropati bulguları da çoğunlukla eşlik etmektedir.

Diabetik hastalarda otonomik tutuluşu göstermek amacıyla üzerinde ilk ve en çok çalışılan tanı yöntemi basit, non-invaziv kardiovasküler refleks testleridir. Diğer sistem tutuluşunu gösteren çalışmalar son 10 yılda başlamıştır ve çok az sayıdadır. Diabetes mellitusun bir komplikasyonu olarak mide boşalımındaki gecikme ilk defa Bundles (1) tarafından 1945 yılında tanımlandıktan sonra 1958 yılında Kassender (2) gastroparesis diabetorum terimini kullanmıştır. Zitomer ve ark (3) radyografik kriterlere göre 40000 diabetlinin 35'inde mide retansiyonu olduğunu belirtmiştir ancak, Marshak ve Maklansky (4) benzer gastrik radyoloji anomalilerin diabetik olmayanlarda da görülebileceğini ve dilate atonik midenin diabetiklerde spontan olarak düzelebildiğini bildirmişlerdir. Sintigrafik yöntemle yapılan çalışmalarda, diabetli hastaların yaklaşık %50'sinde diabetik gastroparezi nedeni ile mide boşalmasında gecikme olduğu saptanmıştır (5,8). Bu tablo nadir görülüyor ise de, subklinik patoloji daha sıktır. Gastrik staz oluştuğunda hastalarda abdominal distansiyon, bulantı, kusma gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır. Özellikle insülin kullanan diabetiklerde diabetin kontrolü de güçleşmektedir.

Otonomik nöropati semptomları olan ve yapılan tetkiklerde otonomik tutuluşun gösterildiği hastalar kötü prognoza sahiptir ve otonom sinir sistemi tutuluşu olmayan diabetik hastalarla karşılaştırıldığında yaşam süreleri belirgin olarak azalmış olarak bulunmuştur (7). Diabetik hastalarda ani ve beklenmeyen ölümlerden otonomik sinir sistemi tutuluşunun rol oynadığı düşünülmektedir. Bütün bu sonuçlar otonomik nöropatinin erken tanısının önemini vurgulamaktadır.

Mide boşalımının incelenmesinde entübasyon testleri, baryumlu incelemeler, ultrasonografik ve sintigrafik yöntemler kullanılmaktadır. Bunların arasında sintigrafik yöntemle mide boşalımının incelenmesi altın standart olarak kabul edilmektedir (8). Ülkemizde de değişik hasta gruplarında sintigrafik yöntemle mide boşalımı çalışmaları giderek artan sıklıkta yapılmaktadır (9,10).

Bizde bu çalışmada, tip II diabetik hastalarda, mesane ve mide boşalımını sintigrafik olarak inceleyerek, otonom nöropati tanısındaki değerini ve rutin uygulamaya girip giremeyeceğini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta: Yaş ortalamaları 47+7.27 yıl, diabet yaş ortalamaları 5.12+1.25 yıl olan 15'i erkek 15'i kadın 30 tip II diabetes mellituslu (NIDDM) vaka ve gastrointestinal yakınması olmayan yaş ortalaması 45+5.4

olan 5'i kadın 5'i erkek 10 normal kişi çalışma kapsamına alındı. Otonom nöropati tanısı kardiovasküler refleks testleri ile kondu. Mide boşalımını etkileyebilecek organik patolojileri dışlamak amacı ile bütün hastaların üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. Organik lezyonu bulunanlar daha önceye ait üst GIS operasyon öyküsü olanlar, mide, ve mesane boşalımını etkileyebilecek ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldılar.

Üst gastrointestinal semptomlar: **ıştıhsızlık, bulantı, kusma, şişkinlik, karın ağrısı ve çabuk doyma 0-semptom yok 1-hafif 2-orta 3-ciddi** şeklinde derecelendirildi.

Mide boşalımı: **Vak'a en az 6 saatlik açlıktan sonra 2 mCi Tc 99m sülfür kolloid içeren yumurtalı sandviç katı gıda olarak yerdirildi. Hemen sonra 1, 5,10,15,30, 60, 90 ve gerekirse 120 dakikalarda anterior pozisyonda 128x128 matrixde 80 saniyelik statik görüntüler alındı. Elde edilen görüntülerden bilgisayarda mevcut olan Gastric Emptying programı kullanılarak mide boşalım eğrisi çizdirildi, daha sonra bu eğriden midedeki aktivitenin %50'sinin boşaldığı 1/2 zamanı ve 90. dakikadaki mide boşalım yüzdesi (MBY) hesaplandı. Sigara dahil olmak üzere mide boşalımını etkileyecek herhangi bir ilaç testten önce ve test sırasında verilmedi.**

Mesane boşalımı: 5 mCi Tc 99 m DTPA nın IV enjeksiyonunu takiben hastanın mesanesinin dolması beklendi. **Hasta kendini hazır hissettiğinde mesane dedektör alanında olacak şekilde hastaya miksiyon yaptırıldı, imajlar 64x64 matrix, 1 saniyelik 60 görüntü olarak bilgisayara kaydedildi. Elde edilen bu dinamik imajlardan mesane üzerinden ve mesane komşuluğundan background aktivite tayini için ilgi alanları ROI (Region of Interest) çizdirildi. İlgili alanlarından bilgisayar yardımı ile zaman aktivite eğrileri çizdirildi. Bu eğrilerden mesanedeki aktivitenin %50 sinin boşaldığı t1/2 zamanları hesaplandı.**

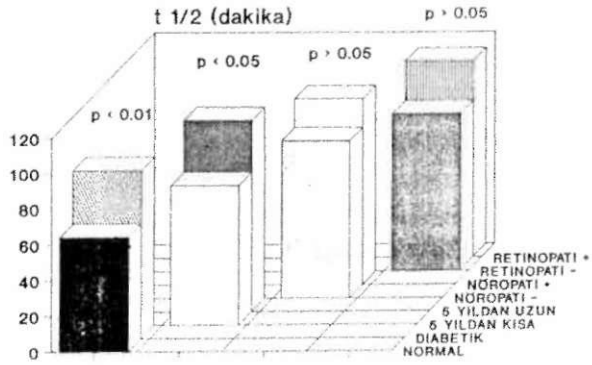
İstatistiksel değerlendirme Minitab hazır program kullanılarak student-t testi ve korelasyon analizi ile yapıldı.

BULGULAR

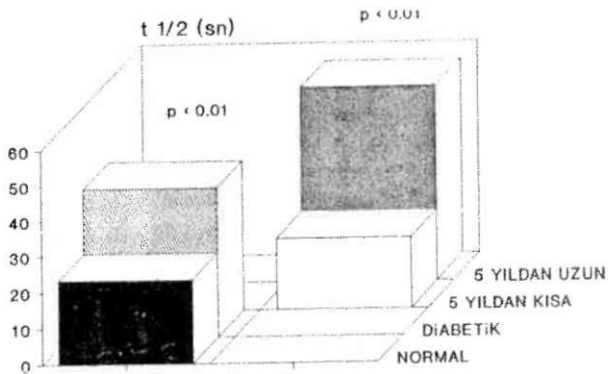
Semptomlar: En belirgin semptom **şişkinlik idi ve %40 vakada saptandı. Bunun %30'u hafif %10'u orta şiddette idi. Bir vaka hafif derecede kusma, 4 ünde yine hafif derecede bulantı yakınması vardı. Üç hasta da hafif derecede karın ağrısı, 2 sinde hafif derecede ışıtıhsızlık, 1 hastada şiddetli ışıtıhsızlık, bir diğerinde orta derecede çabuk doyma saptandı.**

Tedavi: Hastaların 10'u diyet, 10'u oral antidiyabetik, 10'u da insülin tedavisi altında idi. Tedavinin şekli ile mide ve mesane boşalımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

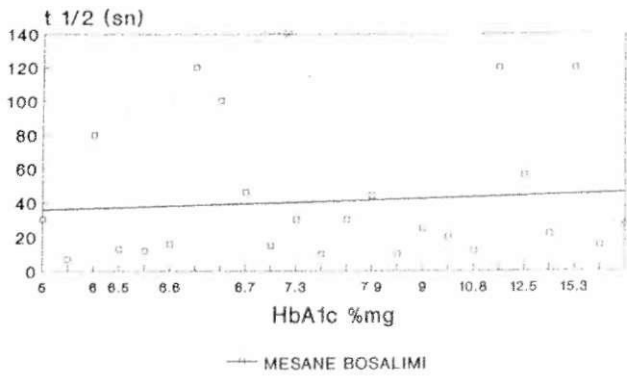
Komplikasyonlar: **Vak'ların %66'sının nörolojik muayenesinde değişik tiplerde nöropati, %50 olguda değişik derecelerde retinopati saptandı. 15 hastanın diabeti 5 yıldan uzun 15'inin daha kısa idi.**



Şekil 1. Normallerde ve diabetik hastalarda mide boşalımı



Şekil 2. Normallerde ve diabetik hastalarda mesane boşalımı

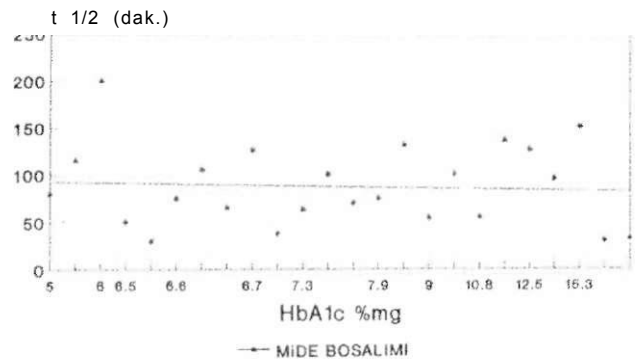


Şekil 3. HbA1c ile mesane boşalımı arasındaki ilişki

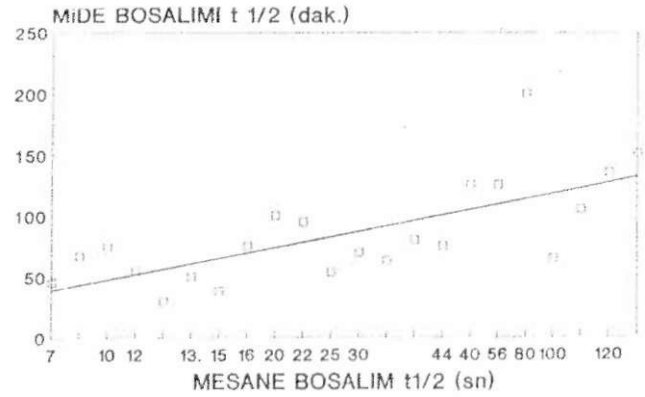
Mide boşalım zamanı: Normal kişilerde t 1/2 ortalama 64.20 ± 4.66 dak. iken diabetiklerde 94.35 ± 8.57 dak. olarak bulundu. Bu fark istatistik olarak da anlamlı idi ($p < 0.001$) (Şekil 1). 90. Dakikadaki mide boşalım yüzdesi normal grupta 62.6 ± 10.1 iken diabetiklerde 38.7 ± 12.3 bulundu. Fark istatistiksel anlamlı idi ($p < 0.01$). Bütün hastalar ele alındığında diabet süresi ile mide boşalımı arasında istatistiksel ilişki yokken, 5 yıldan daha uzun olanlarla daha kısa olanları karşılaştırdığımızda anlamlılık saptandı. Diabeti 5 yıldan daha uzun olanların karşılaştırdığımızda anlamlılık sap-

T Klin J Gastroenteroloji 1995, 6

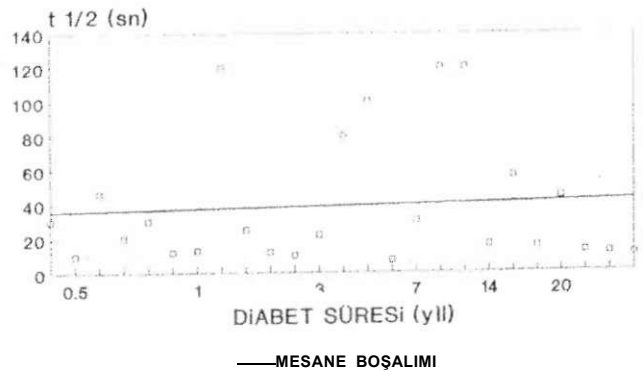
tandı. Diabeti 5 yıldan daha uzun olanların ortalama t 1/2 değeri 107.5 ± 0.34 dak. iken, diabeti 5 yıldan daha kısa olanların ortalama t 1/2 ortalaması 70.18 ± 7.76 dak. bulundu ($p < 0.05$). Klinik muayenesinde nöropati saptanan vakalarda ortalama t 1/2 104.7 ± 11.6 dak. iken nöropati saptanmayan vakalarda t 1/2 88.4 ± 11.4 dak. bulundu (Şekil 1). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Retinopatisi olan grupta t 1/2 110.9 ± 11.5 dak. iken retinopatisi olmayan grupta 78.70 ± 7.06 dak. bulundu (Şekil 1). Bu farkda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Mide boşalım eğrilerinin elde edildiği zamandaki kan şekeri regülasyonu HbA1c



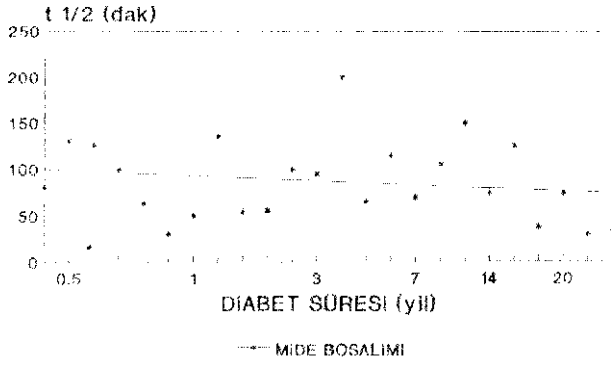
Şekil 4. HbA1c ile mide boşalımı arasındaki ilişki



Şekil 5. Mesane ile mide boşalımı arasındaki ilişki



Şekil 6. Diabet süresi ile mesane boşalımı arasındaki ilişki



Şekil 7. Diabet süresi ile mide boşalımı arasındaki ilişki

ile değerlendirildi. Ortalama **HbA1c** %8.55±0.58 mg idi **HbA1c** düzeyleri ile hem mide boşalım hem de mesane boşalım zamanları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Şekil 3,4).

Mesane boşalım zamanı: Normal kişilerde mesane boşalımı için ortalama t_{1/2} 23.24±1.79 sn. diabetiklerde **41.65-8.04** sn olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (**p<0.001**) (Şekil 2).

Mide ve mesane boşalimleri arasında da istatistiksel ilişki vardı (**p<0.05**) (Şekil 5). Diabet süresi ile gerek mide, gerekse mesane boşalımı arasında ilişki bulunmadı (Şekil 6,7).

TARTIŞMA

Diabette gastrointestinal sistemin tutulumu sıktır (11). Diabetik gastroparesis sıklıkla diabeti eski olan IDDM'li vakalarda görülür. Bu hastalarda birlikte varolan otonomik nöropati sonucu kardiovasküler refleks testlerinde, mesane ve seksüel fonksiyonlarında da bozulma vardır (12,13).

Diabette gastrointestinal sistemin özofagustan anüse kadar bütün kısımları tutulabilir. Gastrik boşalmadaki değişiklikler kan şekerinin regülasyonunu etkiler. Glisemik kontrolün iyi yapılması diabetik gastroenteropatik semptomların azalmasına yol açabilir (14). Bu iyileşme sinir fonksiyonlarından iyileşmeye bağlı olabilir (15). Diabetteki gastroparesisdeki anormallikler arasında antral kontraksiyonların sayısında azalma, kümülatif antral aktivitenin azalması, interdigestive komplekslerde azalma veya kayıp görülebilmektedir (16). Diabette ortaya çıkan bu tablonun nedeni ilk defa Rundles tarafından otonomik nöropatiye bağlanmıştır (1). Patofizyolojisi karmaşıktır ve elektrofizyolojik, hormonal ve periferik veya santral nöral mekanizmaların rolü vardır (17). Birçok diabetik gastroparezislide gastrointestinal semptom yoktur, ancak klinik olarak semptomatik vakaların prognozu kötüdür.

Radyoizotoplar ile işaretlenmiş yiyecekler kullanılarak mide boşalımının sintigrafik yöntemle incelenmesi son yıllarda klinikte daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknik ile mide boşalımı daha fizyolojik olup,

rakamsal değer verebilmesi açısından da avantajlar sağlamaktadır. Ayrıca ucuz ve girişim gerektirmemesi de sayılabilecek diğer üstünlükleridir. Diabetik **gastroparesis** tanısı koymadan önce midenin çıkışındaki mekanik obstrüksiyonları ve gastrik **bezoarların** dışlanması **gerekir**. Çalışmada bu olasılıkları dışlamak amacı ile tüm vakalarda mide boşalımından önce üst gastrointestinal sistem **endoskopisi** yapıldı.

Likid madde kullanılarak da mide boşalımı **değerlendirilebilmektedir**, ancak diabetiklerde bu normal bulunmuştur (18). Bu nedenle sadece katı gıda olarak 2 rıGi Tc **99m** sülfür kolloid içeren yumurtalı sandviç kullanılmıştır.

Diabetik gastroparesis **asemptomatik** seyredebilir. Bazı hastalarda bulantı, tekrarlayan kusma ve karında dolgunluk hissine yol açmaktadır. Özellikle insülin kullanan hastalarda midedeki gıdaların **boşalımındaki** gecikme nedeni ile hipoglisemi atakları oluşmakta, şiddetli vakalarda kusma nedeni ile de kan şekeri regülasyonunu sağlamak güçleşmektedir. Diabetik hasta bulantı ve kusma karşısında vagal nöropati akla gelmeli ve araştırılmalıdır. Ancak bulantı ve kusmada bu tek mekanizma değildir. Kusma merkezi ve kemoreseptör **triggerzone hipersensitivitesi**, spesifik vagal afferent **fibrillerin irritasyonu** veya altta yatan psikopatolojik tablo bundan sorumlu olabilir. Klinik olarak semptomatik **gastroparesis** prognozunu kötülüğüne işaretler ve 3 yıl içinde hastaların üçte birinde ölüm **bildirilmiştir**. Zitomer ve ark. (3) yaptıkları çalışmada diabetik gastroparesis **insidansını** 1/1000 olarak vermişlerdir. Bu tablo aşikar semptomu olanları içermesi nedeni ile oldukça düşük bir sayıdır. Vakalarımızda aşikar **septomu** olan 1 hasta vardı. Diğerlerinde yakınmalar ile mide boşalım zamanları arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Yalnız bir hastada şiddetli iştahsızlık çabuk doyma, bulantı ve kusma yakınması varken mide boşalımı oldukça uzamış bulundu (200 dak).

Sintigrafik yöntemle yapılan bu çalışmada diabet süresi ile mide ve mesane boşalım süreleri arasında anlamlı ilişki bulamadık. Daha yeni tanı konmuş **diabetik**lerde oldukça uzamış sürelerin saptanmasının istatistiksel anlamlılığı etkilediğini düşündük. Diabetik hastalarımızın semptomların artmasından sonra hekime başvurmaları ve tanının gecikmesi sebebiyle süre ile mide ve mesane boşalımı arasında anlamlı ilişkinin olmadığı düşünülürdü. Daha da önemlisi bu hastalarda mesane ve mide boşalımında bozukluk diğer majör **komplikasyonlardan** bağımsız olarak erkenden ortaya çıkmaktadır. Nitekim, normal grup ile karşılaştırıldığında, tüm diabetiklerde hem mesane hem de mide boşalimleri uzun bulunmuştur.

Mide boşalımındaki gecikme, **hiperglisemi** (19) ve **hormonal** (20) değişikliklerle de birlikte bulunuyor ise de, asıl olarak nöropati sonucu gelişen vagal hasara bağlanmaktadır (16,20). Mide boşalımındaki gecikme nöropati, **nefropati** ve **retinopati** ile de sıklıkla birlikte (11). Ça-

İşmamızda değişik derecelerde retinopati ve değişik tiplerde periferik nöropatisi olan vakalarda olmayanlara oranla mide boşalımında bir miktar uzama saptandı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Erkekler ve kadınlar arasında benzer mide boşalım hızları bildirilmesine rağmen (18,19) bazı yazarlar kadınlar daha yavaşlamış olduğunu vurgulamışlardır (23). Diabetik hastalarımızda yaş ve cins ile, mide ve mesane boşalımı arasında farklılık saptanmadı. Kadınlarda progesteron hormonu etkisi ile gastrointestinal düz kasların elastik ve mekanik özelliklerinin etkilendiği söylenmektedir. Farklılık saptanmamasının nedeni, çalıştığımız yaş grubunun daha çok postmenopozal grup olması ve hiçbirinin estrogen yerine koyma tedavisi almaması ile açıklanabilir.

Diabetlilerde mesane boşalımındaki gecikme otonom nöropatinin en erken saptanabilen komplikasyonudur. Asemptomatik diabetik vakalarda mesane dolgunluk hissinin kaybolması, afférent sempatik ve parasempatik liflerin tutulumuna bağlıdır. Mesane gerilmesinin algılanmasındaki bozukluk mesanenin aşırı distansiyonu ve résiduel idrar volümünün artmasına neden olur. Bu da tekrarlayan üriner enfeksiyonlara yol açar. Belirli miksiyonlar arası sürelerin gittikçe uzaması şeklinde başlar. Bu durum enfeksiyon ve idrar retansiyonu belirtileri ortaya çıkana kadar dikkati çekmeyebilir, idrar miktarının azalmasının nedeni hastaların mesane distansiyonunu hissetmemeleri ve mesanenin atonik hale gelmesindedir.

Çalışmamızda boşalımındaki gecikme ile mesane boşalımındaki gecikme arasında istatistiksel anlamlı ilişkinin olduğu saptandı. Bu durum, diabette otonom nöropatinin hem mide hem de mesane sinirlerini birlikte etkilediğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, gerek mide gerekse mesane boşalımının incelenmesi diabetik hastalarda otonom nöropatinin tanısında oldukça değerlidir. Bu testler basit, ucuz girişim gerektirmeyen, duyarlı tanı yöntemleridir. Otonomik nöropatinin tanısı yanında, bu hastaların klinik takibinde ve nöropatinin ilerlemesinin değerlendirilmesinde rahatlıkla rutine sokulabilecek tanı yöntemleridir. Ayrıca, bu testlerden biri yapıldığında diğeri hakkında da indirekt olarak fikir sahibi olunabilir.

KAYNAKLAR

1. Rundles RW. Diabetic neuropathy. *Medicine* 1945;24:111-60.
2. Kassender P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (Gastroparesis Diabeticorum). *Ann Intern Med* 1958;48:797-812.
3. Zitomer BR, Gramm HR, Kozak GP. Gastric neuropathy in diabetes mellitus; clinical and radiologic observations. *Metabolism* 1968;17:199-211.
4. Marshak RH, Maklansky D. Diabetic gastropathy. *Am J Dig Dis* 1964;9:366-79.

5. Horowitz M, Harding PE, Maddox AF. Gastric and oesophageal emptying in insulin dependent diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 1985;1:97-113.
6. Horowitz M, Harding PE, Maddox AF. Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;32:151-9.
7. Watkins PJ, Mackay JD. Cardiac denervation in diabetic neuropathy. *Ann Intern Med* 1982;92:304-7.
8. Scarpignato C. Gastric emptying measurement in man. In: Scarpignato C, Bianco G, Karger PB (Ed) *Clinical investigation of gastric function*. 1990:198-246.
9. Demir OG, Yalçın S, Görpe A. İritabl barsak sendromlu, duodenum ülserli gruplarda ve normalde katı gıdaların mide boşalma özellikleri. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1991;2:88-92.
10. Aydın A, Yüceyar H, Argon M, Kumanlıoğlu K, Batur Y. Mide ve duodenum ülserli hastalarda katı gıdaların mide boşalımı. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1995;6:5-7.
11. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1988;98:378-84.
12. Campbell JW, Heading RC, Tothil P. Gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Gut* 1977;18:462-7.
13. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982; 285:916-8.
14. Aylett P. Gastric emptying and secretion in patients with diabetes mellitus. *Gut* 1965;6:262-5.
15. Graf RJ, Halter JB, Pfeifer MA. Glycemic control and nerve conduction abnormalities in non insulin dependent diabetic subjects. *Ann Intern Med* 1981;94:307-11.
16. Fox S, Behar J. Pathogenesis of diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1980;78:757-63.
17. Malegelada JR. Gastric emptying: Clinical significance and treatment. *Drugs* 1982; 24:353-9.
18. Feldman M, Smith H, Simon T. Gastric emptying of solid radiopaque markers: studies in healthy subjects and diabetic patients. *Gastroenterology* 1984; 87:895-902.
19. Mac Gregor IL, Gueller R, Watts HD, Meyer JH. The effect of acute hyperglycemia on gastric emptying in man. *Gastroenterology* 1976; 70:190-6.
20. Aylett P. Gastric emptying and change in blood sugar level as affected by glucagon and insulin. *Clin Sci* 1962; 22:171-8.
21. Horowitz M, Maddem GJ, Chatterton PJ, Harding PE, Shearman DJC. Changes in gastric emptying rates with age. *Clin Sci* 1984; 67:213.
22. Shy S, Egglı D, Mc Donald C, Johnson L. Gastric emptying of solid food in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1987; 92:459-65.
23. Datz FL, Christian PE, Moore JA. Gender related differences in gastric emptying. *J Nucl Med* 1987; 28:1204-07.