

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-95-100

Моторно-эвакуаторная функция желудка при сахарном диабете

Даминова Л. Т.¹, Муминова С. У.²¹ Ташкентский Государственный Стоматологический Институт, Республика Узбекистан, 100047, г. Ташкент, ул. Тараккиёт, 103.² Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, Республика Узбекистан, 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека 56.

Motor-evacuation function of the stomach in patients with diabetes mellitus

L. T. Daminova¹, S. U. Muminova²¹ Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan, 100047, Tashkent, st. Tarakkiyot, 103.² Tashkent Pediatric Medical Institute, Republic of Uzbekistan, 100125, Tashkent, st. Mirzo Ulugbek 56.

Для цитирования: Даминова Л. Т., Муминова С. У. Моторно-эвакуаторная функция желудка при сахарном диабете. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;172(12): 95–100. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-95-100

For citation: Daminova L. T., Muminova S. U. Motor-evacuation function of the stomach in patients with diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;172(12): 95–100. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-95-100

Даминова Лола Тургунпулатовна, д.м.н., профессор, Кафедра терапевтических направлений

Муминова Ситора Улугбековна, ассистент, Кафедра эндокринологии с детской эндокринологией

Lola T. Daminova, MD, PhD, Professor of the Department of therapeutic areas; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2344-3544>

Sitora U. Muminova, assistant of the Department of Endocrinology with pediatric endocrinology;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0119-9288>

✉ **Corresponding author:**

Даминова

Лола Тургунпулатовна

Daminova Lola T.

lola.daminova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2344-3544>

[org/0000-0003-2344-3544](https://orcid.org/0000-0003-2344-3544)

Резюме

В данной обзорной статье представлены результаты исследований за последние годы по оценке моторно-эвакуаторной функции желудка у больных с сахарным диабетом. Приведены данные по патогенезу, клинике, дифференциальной диагностике и принципы и современные тенденции в лечении диабетического гастропареза.

Диабетический гастропарез является компонентом вегетативной невропатии, возникшей в результате длительно-го, плохо контролируемого диабета 1 и 2 типа. Гастропарез проявляется значительным снижением уровня качества жизни у пациентов сахарным диабетом. Диагностическое обследование ДГ сначала исключает обструкцию и другие причины, включая лекарства, которые могут имитировать задержку / нарушение желудочного опорожнения. Рациональное питание, здоровый образ жизни, симптоматическое лечение и гликемический контроль являются основными компонентами лечения ДГ.

Ключевые слова: Сахарный диабет, гастропарез, боль в животе, диабетические осложнения

Summary

This review article presents the results of research in recent years on the evaluation of the motor-evacuation function of the stomach in patients with diabetes mellitus. The data on the pathogenesis, clinic, differential diagnosis and the principles and current trends in the treatment of diabetic gastroparesis.

Diabetic gastroparesis is a component of autonomic neuropathy, resulting from prolonged, poorly controlled type 1 and type 2 diabetes. Gastroparesis manifested by a significant decrease in the quality of life of patients with diabetes mellitus. Diagnostic examination of DG first eliminates obstruction and other causes, including drugs that can mimic the delay / violation of gastric emptying. A balanced diet, a healthy lifestyle, symptomatic treatment and glycemic control are the main components of the treatment of DG.

Keywords: diabetes, gastroparesis, abdominal pain, diabetic complications

Введение

Распространенность сахарного диабета в настоящее время достигла масштабов эпидемии как в развитых, так и в развивающихся странах, затрагивая более 422 миллионов человек во всем мире [1]. Это

число, вероятно, увеличится в ближайшие годы в результате урбанизации, роста распространенности ожирения и малоподвижного образа жизни. Гипергликемия, или повышенный уровень сахара

в крови, является общим результатом неконтролируемого диабета и приводит к серьезным осложнениям со стороны различных систем организма, в том числе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Ранняя диагностика и надлежащее лечение осложнений со стороны пищеварительной системы важны для улучшения как диабетической помощи, так и качества жизни больного пациента. До 75% людей с диабетом могут иметь различные симптомы со стороны ЖКТ, что приводит как к значительному снижению качества жизни пациентов, так

и к увеличению затрат на медицинское обслуживание. Гастропарез или замедление опорожнения желудка при отсутствии механической обструкции является общепризнанным осложнением сахарного диабета и встречается у 27% – 65% пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) и до 30% пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [2,3]. Следует отметить, что пациенты женского пола, а также пациенты с ожирением и с сенсорно-моторной невропатией чаще подвергаются симптомам гастропареза [4].

Патогенез диабетического гастропареза

На сегодняшний день определены множество механизмов, связывающих диабет с моторной дисфункцией желудка, таких как вегетативная невропатия, кишечная невропатия с участием возбуждающих и тормозных медиаторов, дефицит инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), аномалии интерстициальных клеток Кахала (ИКК), которые генерируют медленные волны, участвующие в процессе нейротрансмиссии, участвуют в градиенте потенциала и включаются в процессы механического преобразования нейронных импульсов (табл. 1) [5, 6]. Также в развитии диабетического гастропареза имеют значения колебания уровня глюкозы в крови, препараты на основе инкретина, используемые для нормализации постпрандиальной гликемии (агонисты рецептора GLP и амилин замедляют опорожнение желудка) и психосоматические факторы, влияющие на вегетативные механизмы [6, 7].

Одним из наиболее сильных факторов, влияющих на опорожнение желудка, являются уровень глюкозы в крови и количество глюкозы, поступающей с едой. Уровень глюкозы может задерживать или ускорять опорожнение желудка. Установлено, что гипергликемия стимулирует локализованные сокращения привратника и ингибирует антральные сокращения, приводя к задержке опорожнения желудка, в то же время острая гипогликемия ускоряет опорожнение желудка. [7]. Желудочно-кишечные гормоны и гормоны поджелудочной железы (островковые гормоны) реагируют на уровень

глюкозы в полости желудка и 12перстной кишки и играют важную роль в поддержании моторно-эвакуаторной функции желудка [7,8]. При диабетическом гастропарезе нарушается взаимодействие между выработкой инсулина, глюкагона и гормонами кишечника, так называемыми инкретинами (глюкагоноподобный пептид 1 -GLP-1 и желудочно ингибирующий полипептид) и секретируемыми клетками К и L тонкой кишки в ответ на поступление питательных веществ в желудок и печень. Инкретины снижают уровень глюкозы, стимулируя секрецию инсулина. GLP-1 обладает другими действиями, к которым относятся ингибирование секреции глюкагона, снижение аппетита и замедление моторики желудка. [8,9].

В некоторых исследованиях показано, что при ДГ поражаются как симпатические, так и парасимпатические отделы вегетативной нервной системы, описаны аномалии в аксонах и дендритах в превертебральных симпатических ганглиях. Также установлено, что гипергликемия может вызвать дисфункцию блуждающего нерва из-за демиелинизации. На фоне этих изменений у пациентов с ДГ подавляется полипептидная реакция поджелудочной железы, уменьшается желудочная секреция и снижается пилорическая релаксация желудка [5]. После восстановления нормального гликемического контроля диабетическая вегетативная и периферическая невропатия может быть частично обратима с улучшением функции желудка [11].

Таблица 1
Патофизиологические механизмы развития диабетического гастропареза

Причинные факторы	Механизм
Внешняя денервация желудка	Задержка опорожнения желудка
Уменьшение синтетазы оксида азота (NO синтетазы) в кишечных нервах.	Нарушение тормозного процесса: 1. снижение аккомодации в желудке и ускоренное опорожнение жидкости из желудка; 2. некоординированная сократительная функции антральной части желудка приводит к задержке твердой пище; 3. пилороспазм, который при антральной гипомобильности может нарушать опорожнение желудка.
Измененная функция иммунных клеток, таких как макрофаги типа 2.	Потеря цитопротективных факторов, приводящая к повреждению интерстициальных клеток Кахала (кахалопатии) и гладких мышц.
Потеря интерстициальных клеток Кахала (ИКК) (кахалопатия)	Снижение сократимости гладких мышц и желудочная дизаритмия
Атрофия гладких мышц	↓ Инсулин подобный фактор-1 (ИФР-1) с последующей потерей ИКК

Клиническая оценка пациента с подозрением на диабетический гастропарез

Существует множество клинических особенностей, которые могут быть связаны с гастропарезом, включая тошноту и рвоту, а также раннее чувство сытости, часто в сочетании с вздутием живота и болью эпигастральной области, так же, ухудшение гликемического контроля в сочетании с повышенной вариабельностью глюкозы. До 53% пациентов могут испытывать потерю веса, в то время как до 24% пациентов могут фактически набирать вес. Симптомы могут быть острыми, в 65% наблюдаются хронические симптомы с периодическими обострениями или хронически прогрессирующие симптомы [3]. По данным Soykan и соавт. среди 146 пациентов с гастропарезом тошнота присутствовала у 92%, рвота у 84%, вздутие живота у 75% и раннее сытость у 60% [11]. Хотя аналогичные симптомы ЖКТ могут наблюдаться при приеме пероральных противодиабетических средств, таких как метформин и ингибиторы альфа-глюкозидазы (метеоризм, диарея и боль), при этом симптомы уменьшаются после прекращения приема препарата [12]. Интересно, что в ретроспективном исследовании 186 пациентов (56% сахарного диабета типа 1) из Нидерландов диспепсические симптомы, за исключением раннего сытости и боли в животе, не были связаны с задержкой опорожнения же-

лудка [13]. В исследовании Talley et al. пациентов с диспепсией [14], распространенность и тяжесть симптомов не различали пациентов с задержкой или нормальным опорожнением желудка.

Оценка клинического состояния пациентов с гастропарезом основана на выявлении симптомов и определении их тяжести. Для количественной оценки симптомов в клинической практике широко используется индекс основных симптомов гастропареза (GCSI-Gastroparesis Cardinal Symptom index), который является результатом опроса пациента с гастропарезом [15]. По тяжести клинического течения определяют три степени тяжести гастропареза. Первая степень тяжести гастропареза характеризуется легкими перемежающимися симптомами, которые контролируются с помощью модификации диеты и предотвращения триггерных факторов. Вторая степень тяжести гастропареза протекает с умеренно выраженными симптомами, но без потери веса пациента, и для контроля требуются прокинетики препараты и противорвотные средства. При третьей степени симптомы не поддаются лечению, пациенты не могут поддерживать достаточное пероральное питание, нуждаются в проведении энтерального или парентерального питания и часто нуждаются в неотложной помощи [16, 17].

Осложнения диабетического гастропареза

Осложнениями диабетического гастропареза являются рефлюкс –эзофагит, язвенная болезнь, рефрактерная к кислотосупрессивной терапии, синдром Мэллори – Вейса, хроническая тошнота/рвота, недоедание, нарушения электролитного баланса [18], гипергликемии, включая диабетический кетоацидоз и синдром гиперосмолярной гипергликемии [19,20].

Диагностика ДГ. Диабетический гастропарез диагностируется по наличию симптомов верхних отделов ЖКТ, свидетельствующих о задержке опорожнения желудка у пациентов с сахарным диабетом, исключению механической обструкции. Рентгенография брюшной полости, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография могут использоваться для исключения желудочной и кишечной непроходимости, а для исключения стриктуры, язвы необходима ЭГДФС. Лабораторные исследования могут быть использованы для исключения инфекционных, метаболических и иммунологических причин симптомов верхних отделов ЖКТ. После исключения механической обструкции ДГП затем диагностируется нарушения опорожнения желудка методом сцинтиграфии (GES), применением беспроводной подвижной капсулы или теста дыхания со стабильным изотопом [21].

Сцинтиграфия определяет скорость опорожнения желудка от твердой пищи с применением радиоактивной метки. Сцинтиграфия является методом выбора для диагностики гастропареза,

она неинвазивна и показывает опорожнение содержимого желудка в количественном соотношении. Сканирование следует проводить, когда пациент находится в вертикальном положении через 1, 2 и 4 часа после дробного приема пищи. Одним из недостатков этого теста является его радиационное воздействие, которое эквивалентно примерно одной трети среднегодового облучения в Соединенных Штатах от природных источников. [22,23,24].

Дыхательный тест с ¹³C-октаном имеет высокую чувствительность (86%) и специфичность (80%) в диагностике гастропареза. Данный тест дает возможность количественной оценки скорости эвакуации содержимого желудка, не несет лучевую нагрузку и может быть выполнен многократно [21].

Беспроводная подвижная капсула с использованием SmartPill была одобрена FDA США для оценки опорожнения желудка, определения времени прохождения химуса по толстой кишке у пациентов с подозрением на запор и медленного транзита. SmartPill позволяет одновременно измерять pH, давление, температуру, частоту и амплитуду сокращений по ходу всего желудочно-кишечного тракта. Беспроводная капсула размером 2 см записывает и передает данные на портативный приемник, который пациент можно носить на шее или на боку. Данные могут собираться непрерывно до 5 дней, а значимые события (например, прием пищи, симптомы сна или желудочно-кишечного тракта) могут быть записаны с помощью кнопки. Пациент потребляет стандартизированную еду

с утра в день проведения теста, после чего следует прием SmartPil с 50 мл воды [25].

Электрогастрография (ЭГГ) может быть полезным дополнительным диагностическим тестом. Датчик измеряет миоэлектрическую активность медленных волн в желудке, как правило, через кожные электроды, расположенные вдоль длинной оси желудка. Предварительная запись записывается приблизительно в течение 45–60 минут, затем пациенту дают прием пищи, после чего следует запись в течение 45–60 минут после приема пищи, хотя также можно использовать и более короткие периоды записи. Кожная электрогастрография может быть усилена путем использования более прямых измерений, таких как электрограммы слизистой или серозной системы. Электрограмма считается альтернативным методом в диагностике гастропареза и может предложить дополнительную чувствительность наряду с другими признаками нарушения функции желудка у данного пациента [26].

Питание при гастропарезе. У большинства пациентов с ДГП наблюдается потребление калорий ниже рекомендованного, а также дефицит макро- и микроэлементов [27]. Потребность в калориях можно рассчитать, умножив 25 ккал на текущую массу тела в килограммах. Рекомендованная Американской диабетической ассоциацией (ADA) стандартная диетическая композиция при сахарном диабете с низким содержанием углеводов и высоким содержанием клетчатки может не подходить для пациентов с гастропарезом. Диетические рекомендации должны основываться на мерах, которые способствуют опорожнению желудка или, по крайней мере теоретически, не замедляют его опорожнение. Жиры и клетчатка имеют тенденцию задерживать опорожнение, поэтому их потребление должно быть сведено к минимуму [28]. Одним из вариантов питания является поэтапный подход, начиная с прозрачных жидкостей с питательной ценностью, за которыми следуют супы и смузи, а затем введение сухих веществ, не усиливающих гастропареза [23]. Рекомендуются небольшие порции пищи с низким содержанием жира четыре или пять раз в день. Следует избегать газированных жидкостей, чтобы ограничить растяжение желудка, исключить из рациона нерастворимые пищевые волокна, продукты с высоким содержанием жиров, прекратить употребление табака и алкоголя [4]. Пациентам предписано принимать жидкости в течение всего приема пищи, сидеть или ходить в течение 1–2 часов после еды [28]. Если вышеуказанные меры неэффективны, пациенту можно посоветовать потреблять большую часть калорий в виде жидкости, поскольку у пациентов с гастропарезом часто сохраняется опорожнение жидкости [4].

Важно оптимизировать гликемический контроль, чтобы свести к минимуму острые симптомы ДГП и улучшить опорожнение желудка, а также повлиять на общие симптомы, связанные с диабетом. [29]. Гипергликемия задерживает опорожнение желудка даже при отсутствии невропатии или миопатии, что, вероятно, опосредовано снижением фазовой антральной сократимости и индукцией волн пилорического давления [30]. Также гипергликемия может уменьшать ускоряющие эффекты

прокинетических агентов. Уровни глюкозы должны поддерживаться ниже 180 мг/дл, чтобы избежать подавления миоэлектрического контроля и моторики желудка [31]. Ретроспективное исследование пациентов с диабетом, которым проводилась скинтиграфия желудка, показало, что более высокий уровень HbA1c был достоверно связан с более высокой задержкой еды в желудке через 4 часа [22].

Фармакотерапия пациентов с диабетическим гастропарезом. У пациентов с ДГП наряду с изменениями в питании и образе жизни выбор фармакотерапии и гликемические цели должны быть индивидуализированы. [32]. Пероральные препараты не рекомендуются для пациентов с диабетом 2 типа с клинически значимым ДГП. На фармакодинамике пероральных препаратов и, следовательно, гликемический контроль влияет задержка опорожнения желудка. Бигуаниды (метформин) улучшают резистентность к инсулину, но их влияние на моторику желудочно-кишечного тракта часто ограничивает их применение. Применение производных сульфонилмочевины могут быть связаны с риском гипогликемии. [33]. Инкретины, глюкагоноподобные аналоги пептида-1 и GLP1-RA являются хорошо известными антидиабетическими препаратами для гликемического контроля у пациентов с метаболическими изменениями. Однако эта группа препаратов может усугубить симптомы задержки опорожнения желудка [12]. Аналоги GLP-1 могут применяться у диабетиков с ускоренным опорожнением желудка [34,35]. Следовательно, при подтвержденном диагнозе гастропареза [1] пациентам с сахарным диабетом рекомендуется прекратить прием сахароснижающих препаратов, усиливающих нарушение моторики желудка, в частности агонистов глюкагоноподобных пептид-1 (GLP-1) -рецепторов, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) и метформина [5,6]. Базальный инсулин – это инсулин длительного или промежуточного действия, вводимый подкожно один или два раза в день. Прандиальный инсулин обычно используется перед приемом пищи для предотвращения постпрандиальных гликемических нарушений, но его применение требует осторожность, учитывая широкую постпрандиальную гликемическую вариабельность с ДГП [12].

Фармакотерапия гастропареза предполагает поэтапный, постепенный и долгосрочный подход к лечению. Наиболее часто используются такие группы препаратов, как прокинетики, противорвотные и (иногда) анальгетики [36]. Также изучаются ряд новых целевых методов лечения, такие как применение агонистов рецепторов грелина и стволовых клеток [37].

Метоклопрамид является одним из наиболее часто используемых препаратов в лечении ДГП. Он является как центральным, так и периферическим антагонистом дофамин-2 (D2) –рецепторов, оказывает противорвотное и прокинетическое действие, усиливает антральные сокращения желудка и координирует антральную и дуоденальную моторику [38].

Домперидон является антагонистом допамина типа II, подобно метоклопрамиду обладает противорвотным и прокинетическим эффектами, но

с меньшими побочными эффектами со стороны центральной нервной системы, так как он не проникает через гематоэнцефалический барьер. Было показано, что домперидон уменьшает симптомы со

желудочно-кишечного тракта и число госпитализаций при гастропарезах и ускоряет опорожнение желудка в дозах при пероральном приеме за 30 минут до еды и перед сном [38].

Заключение

Распространенность диабета растет во всем мире, что имеет глобальные экономические последствия, связанные с осложнениями заболевания. На сегодняшний день, развитие диабетического гастропареза рассматривается как серьезная проблема. Стандарт оказания медицинской помощи включает в себя многопрофильную команду, состоящую из диетолога, гастроэнтеролога с опытом в области моторики, диетолога и психолога и / или психиатра. Тщательная оценка питания, восполнение жидкости и электролитов, отказ от лекарств, которые

усугубляют нарушения моторики желудка, изменения образа жизни, прекращение употребления табака и алкоголя, стимулирование физических упражнений являются приоритетными в ведении больных с ДГ. Контроль гликемии несомненно имеет ключевое значение в лечении СД и его осложнений. Метаболическая память или наследственный эффект раннего контроля уровня глюкозы в крови могут предотвращать или задерживать развитие диабетической вегетативной невропатии и других осложнений.

Литература | References

- International Diabetes Federation (IDF). Diabetes atlas. 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2018.
- Bekele G, Kabadi UM. Gastro intestinal manifestations of diabetes mellitus. *Int J Diabetes Dev Countries*. 1996;16:54–58.
- Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:18–37. doi: 10.1038/ajg.2012.373.
- Ajumobi AB, Griffin RA. Diabetic gastroparesis: evaluation and management. *Hosp Physician*. 2008;44:27–35.
- Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:5–12. doi: 10.1016/j.cgh.2010.09.022.
- Ordog T. Interstitial cells of Cajal in diabetic gastroenteropathy. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20:8–18. doi: 10.1111/j.1365–2982.2007.01056.x.
- Phillips LK, Deane AM, Jones KL, et al. Gastric emptying and glycaemia in health and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:112–128. doi: 10.1038/nrendo.2014.202.
- Marathe CS, Horowitz M, Trahair LG, et al. Relationships of early and late glycemic responses with gastric emptying during an oral glucose tolerance test. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:3565–3571. doi: 10.1210/JC.2015–2482.
- Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, et al. Novel insights into the effects of diabetes on gastric motility. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10:581593. doi.org/10.1586/17474124.2016.1129898
- Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:5–12. doi: 10.1016/j.cgh.2010.09.022
- Soykan I, Sivri B, Sarosiek I, et al. Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 1998;43:2398–2404.
- Koch CA, Uwaifo GI. Are gastrointestinal symptoms related to diabetes mellitus and glycemic control? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:822–825.
- Samsom M, Vermeijden JR, Smout AJ, et al. Prevalence of delayed gastric emptying in diabetic patients and relationship to dyspeptic symptoms: a prospective study in unselected diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:3116–3122.
- Talley NJ, Verlinden M, Jones M. Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia? *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1422–1428.
- Revicki DA, Camilleri M, Kuo B, et al. Evaluating symptom outcomes in gastroparesis clinical trials: validity and responsiveness of the Gastroparesis Cardinal Symptom Index-Daily Diary (GCSI-DD). *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24:456–63 (e215–6).
- Cutts T, Holmes S, Kedar A, et al. Twenty-five years of advocacy for patients with gastroparesis: support group therapy and patient reported outcome tool development. *BMC Gastroenterol*. 2016;16:107. DOI: 10.1186/s12876–016–0523–3
- Abell TL, Bernstein RK, Cutts T, et al. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18:263–283.
- Waseem S, Moshiree B, Draganov PV. Gastroparesis: current diagnostic challenges and management considerations. *World J Gastroenterol*. 2009;15:25–37.
- Butalia S, Johnson JA, Ghali WA, et al. Clinical and socio-demographic factors associated with diabetic ketoacidosis hospitalization in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2013;30:567–573.
- Legaspi R, Narciso P. Euglycemic diabetic ketoacidosis due to gastroparesis, a local experience. *J Ark Med Soc*. 2015;112:62–63.
- Loo, F. D. et al. Gastric emptying in patients with diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 1984; 86: 485–494
- Abell, T. L. et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 753–763
- Ziessman, H. A. et al. The added diagnostic value of liquid gastric emptying compared with solid emptying alone. *J Nucl Med*. 2009; 50: 726–731

24. Sachdeva, P. et al. Gastric emptying of solids and liquids for evaluation for gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 2011; 56: 1138–1146
25. Shin AS, Camilleri M. Diagnostic assessment of diabetic gastroparesis. *Diabetes.* 2013;62:2667–2673.
26. Parkman HP, Harris AD, Miller MA, et al. Influence of age, gender, and menstrual cycle on the normal electrogastrogram. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:127–133.
27. Parkman HP, Yates KP, Hasler WL, et al. Dietary intake and nutritional deficiencies in patients with diabetic or idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology.* 2011;141:486–498.
28. Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med.* 2007;356:820–829.
29. Jones KL, Tonkin A, Horowitz M, et al. Rate of gastric emptying is a determinant of postprandial hypotension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 1998;94:65–70.
30. Bharucha AE, Batey-Schaefer B, Cleary PA, et al. Delayed gastric emptying is associated with early and long-term hyperglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Gastroenterology.* 2015;149(2):330–339.
31. Holst JJ, Gribble F, Horowitz M, et al. Roles of the gut in glucose homeostasis. *Diabetes Care.* 2016;39:884–892. doi: 10.2337/dc16–0351.
32. American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41[Suppl 1]: S55–S64.
33. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care.* 2015;38:1638–1642. doi: 10.2337/dc15–1380.
34. Alvarez-Villalobos NA, Trevino-Alvarez AM, Gonzalez-Gonzalez JG. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1797–1798. doi: 10.1056/NEJMc1611289.
35. Plummer MP, Jones KL, Annink CE, et al. Glucagon-like peptide 1 attenuates the acceleration of gastric emptying induced by hypoglycemia in healthy subjects. *Diabetes Care.* 2014;37:1509–1515.
36. Thazhath SS, Jones KL, Horowitz M, et al. Diabetic gastroparesis: recent insights into pathophysiology and implications for management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;7:127–139.
37. Navas CM, Patel NK, Lacy BE. Gastroparesis: medical and therapeutic advances. *Dig Dis Sci.* 2017;62:2231–2240. doi: 10.1007/s10620–017–4679–7.
38. Avalos DJ, Sarosiek I, Loganathan P, McCallum RW. Diabetic gastroparesis: current challenges and future prospects. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:347–363. Published 2018 Sep 25. doi:10.2147/CEG.S131650