

糖尿病患相關的腸胃道併發症

賴瑩純 莊立民

台灣大學醫學院附設醫院 內科部代謝內分泌科

摘要

糖尿病患有較高的比率有腸胃道症狀，發生的原因主要為高血糖引起的自主神經病變造成腸胃蠕動異常 (dysmotility)，也可能是合併其它腸胃道疾病或藥物引起，且在腸胃道任何區域都可能發生問題，常見的腸胃道併發症，在食道為胃食道逆流，及食道念珠菌感染，在胃，為胃輕癱 (gastroparesis)；在小腸為腹瀉、腸道細菌增生、及麩質過敏症 (celiac disease)，在大腸肛門為便秘、及肛門括約肌無力。胃食道逆流、及食道念珠菌感染診斷並不難，治療也與一般情況相同。糖尿病胃輕癱的診斷要排除機械性阻塞 (mechanic obstruction) 及其它原因，加上在核醫影像上顯示胃排空時間延長，依病情嚴重度，對於輕中度患者控制血糖、飲食調整、胃腸蠕動促進劑 (prokinetic agents) 就有效果，嚴重患者考慮胃電刺激方式 (gastric electrical stimulation)、甚至手術胃造口及腸造口以進行管灌飲食。糖尿病腹瀉、便秘及肛門括約肌無力也是靠排除其它原因而診斷，除了血糖控制，治療上仍以支持性及症狀治療為主，若有懷疑麩質過敏症 (celiac disease)，建議無麩質飲食。找出高血糖與腸道神經病變的機轉，及回復神經功能是未來治療上的一大課題。

關鍵詞：糖尿病 (Diabetes mellitus, DM)
自主神經病變 (Autonomic neuropathy)
胃輕癱 (Gastroparesis)
便秘 (Constipation)
腹瀉 (Diarrhea)

前言

隨著生活形態改變與肥胖的盛行，全世界的糖尿病患在2000年預估盛行率為2.8%，在2030年將會上升到4.4%，其中以亞、非洲增加最為快速，因此在發展中國家，糖尿病是一個不可忽視的問題¹。糖尿病患出現上下消化道症狀包括心灼熱、噁心、嘔吐、腹瀉、便秘、失禁等機率皆比正常高，因而臨床上我們遇到糖

尿病患出現腸胃道症狀的情況也將增加²。這些病徵多因為自主神經病變導致腸胃蠕動異常 (dysmotility) 所造成，且與高血糖有密切相關³。若以區域來分：在食道常見問題為吞嚥困難，胃酸逆流，及念珠菌感染；在胃，為胃輕癱 (gastroparesis)；在小腸，為腹瀉、腸道細菌增生、及麩質過敏症 (celiac disease)；在大腸直腸及肛門，為便秘及肛門肌無力⁴。本文將就糖

尿病與腸胃道病變發生率、致病原因、診斷、及相關治療作一探討及文獻整理。

食道

糖尿病患與食道方面的表現的相關聯性在1967年被Mandelstam描述，之後也才有一些相關的研究出現⁵。糖尿病患在食道方面的表現包括有：不規則的蠕動與收縮，及下食道括約肌張力改變，造成病患心灼熱與吞嚥困難⁶。這類情況並不多，盛行率大約只有2-27%⁷。Nishida的研究顯示在第2型糖尿病患中，25%有胃酸逆流的症狀，比有C型肝炎的對照組（25% vs. 9.5%）有明顯上升⁸。在致病原因方面，目前認為糖尿病患在食道方面的表現是起因於神經病變，Kinekawa 研究59位第2型糖尿病患發現，食道蠕動異常及胃酸逆流與運動神經傳導速度（motor nerve conduction velocity）有相關⁹。而Lluch 研究50位使用胰島素的糖尿病患也發現與心血管自主神經病變有相關¹⁰。其它可能造成糖尿病患易胃酸逆流的原因還包括了肥胖、腸胃蠕動變慢、唾液中碳酸分泌下降、及高血糖^{6,7}。治療方面與一般胃食道逆流處理相同，最重要的是要控制血糖，可減緩甚至逆轉早期神期病變⁴。

糖尿病也可能是念珠球菌食道炎的危險因子之一，不過證據並不強¹¹，甚至有研究認為沒有關聯¹²。就一些生理實驗來看，因食道蠕動力變差導致無法有效清除病菌，高血糖導致食道內分泌物的糖分上升，及多形核細胞清除念珠球菌能力下降，糖尿病患得到念珠球菌食道炎的機會有可能會上升⁴。因此，若出現吞食困難、或疼痛的症狀，胃鏡的檢查仍有必要，念珠球菌食道炎在鏡檢下會出現黃色乳酪狀滲出物，確診後可給予每天口服fluconazole 100mg至200mg⁷，或每四小時給予口服nystatin suspension 250,000 U，持續療程一週⁴。

胃

糖尿病胃輕癱（diabetic gastroparesis）

胃輕癱在糖尿病患並不罕見，病人多為長期血糖控制不佳，併有心臟自主神經病變

（cardiac autonomic neuropathy）及多種糖尿病併發症者^{13,14}。出現的症狀包括易飽足、腹脹、噁心、嘔吐、腹痛、及體重下降。有11-18%的糖尿病患有這類胃輕癱相關症狀，在長期第1型或第2型糖尿病患，約30-50%會出現胃排空延緩的情況¹⁵。胃排空時間與症狀嚴重程度與並無絕對的相關性，女性患者及有腹脹症狀者，可預測有較長的胃排空時間¹⁶。

糖尿病胃輕癱的致病機轉目前仍不清楚。研究結果指向多因素所造成，包括迷走神經病變、神經傳導物質變化、肌肉病變都曾被提出。在nNOS（neuronal nitric oxide synthase）基因剔除小鼠會發生類似人類糖尿病胃輕癱的現象，有脹大的胃、遲緩胃排空、及糞石的出現¹⁷，因此認為可能是神經中的nNOS減少造成病變。在streptozotocin誘導的糖尿病鼠，早期使用胰島素可改善nNOS在神經的表現，一但streptozotocin 誘導後超過12週，產生nNOS的神經元（nitroergic neuron）會自然凋亡（apoptosis），無法回復nNOS在神經的表現¹⁸。另一個重要的發現為Cajal氏間質細胞（interstitial cell of Cajal，簡稱ICC）的減少，ICC分布在整個腸胃道，介於環狀肌及縱肌之間，可以調控腸胃道的節律，因此ICC的減少被認為是胃輕癱失節律的原因¹⁹。

在評估病人上必須排除機械性腸阻塞（表一），可以使用上消化道攝影及胃鏡作初步的檢查，同時須鑑別其它可能造成胃輕癱的原因，譬如：腸胃道疾病或手術後、感染、甲狀腺低下、腎上腺素不足、藥物、低血鉀或低血鎂等。胃排空時間的評估目前多是採用核醫的方式。比較常用的方法是將蛋或雞肝標幟上放射物銻-99m（technetium 99m），每小時記錄影像，四小時後若在胃中停留量仍大於10%表示異常。這種方式約有93%的敏感性，及62%的專一性²⁰。另一種較新的方法則是碳十三¹³C呼吸試驗，利用標幟有¹³C的八脂酸（octanoic acid）或醋酸鹽（acetate），這種化合物不會被胃吸收，但到小腸會被快速吸收，因此在密閉空間中測量到¹³CO₂的濃度與胃排空的時間成正比。研究顯示這種方法與前者有相似的敏感度及專一性^{20,21}。

不論是糖尿病患或正常人在高血糖下，胃

表一：懷疑胃輕癱時的評估

- 一、詳細病史及理學檢查
 - 過去病史為長期糖尿病患併有視網膜病變、腎病變、及神經病變。
 - 典型症狀為緩慢進展的飽足感、腹脹、噁心、嘔吐、及體重減輕。
 - 在進食後1小時以上仍可聽到液體在腹部搖濺的聲音。
- 二、實驗室檢查
 - 血球分類、甲狀腺功能、血糖、腎功能、電解質、血清澱粉酶（amylase）、懷孕試驗。
- 三、排除機械性腸阻塞
 - 腹部X光、上消化道攝影、胃鏡、腹部超音波。
- 四、胃排空時間
 - 固態食物胃排空核醫檢查（solid phase gastric emptying scintigraphy）、¹³C呼吸試驗、腹部超音波、胃電圖（electrogastrography）。

修改自文獻^{6,20,23}。

排空都會變慢³。因此治療的一般原則最重要的仍是血糖控制，在使用胰島素的病患要特別小心，因為胃排空變慢，若依照平常時間注射胰島素，甚至可能會產生低血糖，加重自主神經病變，造成惡性循環。因此須要頻繁監測血糖，調整注射時間點。在飲食上，應少量多餐、液態飲食、減少纖維及脂肪含量、避免吸菸及喝酒。當病人在3-6個月內體重下降5-10%、因為嘔吐反覆住院、無法達到目標體重、及胃排空檢查顯示4小時後仍有大於35%的食物停留時，則需要考慮要使用管灌飲食以維持營養需求²²。

胃腸蠕動促進劑 (prokinetic agents) 主要的製劑為第二型多巴胺受體阻劑 (D₂ receptor antagonist)、蠕動素受體促進劑 (motilin receptor agonists)、及血清胺受體促進劑(5-HT₄ receptor agonists) (表二)。Metoclopramide (Primperan)

是D₂ receptor antagonist中唯一通過美國食品與藥品管理局 (FDA) 使用於胃輕癱的藥物，可改善症狀及促進胃排空，也因作用5-HT₃ receptor，而有止吐的效果，臨床試驗已證實metoclopramide在改善症狀及促進胃排空方面具有療效²³，使用上須注意中樞神經的副作用，包括失眠、憂鬱、遲發性不自主運動(tardive dyskinesia)、高泌乳素血症、錐體外系副作用；另一個常用的D₂-receptor antagonist為domperidone (Motilium)，不會穿過腦血管障壁，所以中樞神經的副作用較少，臨床試驗認為效果與metaclopramide相當，甚至更好²⁴，在歐洲及臺灣有上市，美國FDA則尚未通過；levosupiride在糖尿病胃輕癱的試驗中除了改善症狀，亦可改善血糖控制²⁵，在高劑量下，它也是一抗精神病用藥²⁶；Erythromycin是一種macrolide抗生素，可作用在motilin receptor上，促進空腹時胃腸移動性蠕動複合波 (migratory motor complex)，因此也應用於治療糖尿病胃輕癱上²⁷，副作用上須注意可能會延長QT波；在5-HT₄ receptor agonist 部分，cisapride在西元2000年因為發現會造成嚴重心室頻脈，已經在美國下市。其它新一代藥物，如mosapride，與cisapride比較下，極少引起阻斷鉀離子通道及延長QT波，因此在日本核可用來治療慢性胃炎造成的腸胃道症狀²⁸。

其它藥物，包括acetylcholinesterase inhibitor、muscarinic-receptor agonist、anti-emetic agent，雖無臨床證據支持使用，但在嚴重胃輕癱之病患也許可依情況嘗試使用²⁰。一些試驗使用在胃幽門處注射肉毒桿菌 (botulism toxin) 以加速胃排空，在症狀上雖發現有幫助²⁹，但可能

表二：胃腸蠕動促進劑 (prokinetic agents) 主要作用受器種類

	受器 (receptor)			
	D ₂ 阻抗 (antagonism)	5HT ₄ 促進 (agonism)	5HT ₃ 阻抗 (antagonism)	motilin 促進 (agonism)
Metoclopramide	++	+	+	-
Levosulpiride	++	+	+/-	-
Mosapride	-	++	+/-	-
Erythromycin	-	-	-	++

修改自文獻^{26,28}。

是安慰劑效果。胃電刺激方式 (gastric electrical stimulation, 簡稱GES) 利用內視鏡或開刀方式置入電極於胃壁大彎, 電池置於皮下, 以每分鐘5毫安培, 14赫茲方式放電刺激³⁰, 在2000年由Medtronic公司研發的Enterra gastric electrical stimulator通過FDA, 可適時用於嚴重糖尿病胃輕癱患者, 研究顯示使用超過3年仍可明顯改善症狀及胃排空, 在血糖控制亦獲得改善³¹; 在針對腸道荷爾蒙的藥物發展, 也很另人期待, 包括ghrelin、TZP-101 (ghrelin receptor agonist)、mitemincinal (motilin receptor agonist)、cholecystokinin (CCK1) receptor antagonist等³²。外科的處理方式包括建立胃造口 (引流用)、腸造口 (灌食用)、或胃切除, 但手術的併發症高, 要謹慎評估³³。

小腸

糖尿病腹瀉 (diabetic diarrhea)

在糖尿病患中有腹瀉問題約4%到22%⁶。糖尿病腹瀉病人典型的症狀會出現慢性腹瀉, 大便為水狀、咖啡色、且量變多, 病人常會伴隨裡急後重的症狀。腹瀉常是陣發性的, 伴隨數週到數月的時間正常排便或便秘。多在夜間發生, 不過也可以在任何時間出現⁵。中年男性、長期糖尿病患須使用胰島素者、伴隨周邊神經病變或自主神經病變者、及血糖控制不佳者, 較容易發生^{34,35}。

糖尿病為何會導致腹瀉的原因到現在仍缺乏一致及明白的致病機轉, 前人提出的理論有腸道蠕動異常、腸道細菌孳生、腸細胞的 α_2 -adrenergic受器的減少、胰臟外分泌功能不足等⁴。在早期一篇對於第1型糖尿病患併自主神經病變的研究中, 利用核醫的方式, 發現液體食物在小腸通過的時間變快, 認為這可能是造成排便急迫的原因³⁶, 然而, 其它研究結果得到的結論相反³⁷, 食物在小腸通過的時間可能變快、正常、或變慢。食物在小腸停留的時間如果過長, 可能會使得細菌 (如大腸桿菌、腸球菌、氣桿菌屬、葡萄球菌等) 孳生, 進一步改變腸道中膽鹽, 造成脂肪吸收不良、及油便³⁸。

Adrenergic神經失去支配腸道的功能, 也被

認為是腹瀉的重要原因, 在80年代, 發現特別是失去 α_2 -adrenergic受器刺激的腸道細胞吸收水份及電解質的能力會下降, 研究也發現使用clonidine (α_2 -adrenergic agonist)可改善糖尿病腹瀉³⁹。雖是一個治療上的方向, 但是clonidine對降血壓的副作用太大, 使用不便, 近幾年來也沒有較新的藥物針對這一方面發展。

糖尿病患胰臟外分泌功能不足比率為20-70%, 不過胰臟分泌的酵素要低於正常的十分之一才會發生油便⁴⁰。因此, 雖然多數糖尿病患有胰臟功能偏低的情況, 卻只有20%人會有油便的問題³⁴。其中, BMI (body mass index) > 25、MODY5 (maturity-onset diabetes of the young) 有更高的比率有胰臟外分泌功能不足^{41,42}。發生的原因仍不清楚, 可能包括: (1) 胰島素不足而減少了對腺泡細胞的生長營養作用 (trophic effect)、(2) 糖尿病微血管病變造成胰臟纖維化、(3) 升糖素 (glucagon) 升高會抑制外泌素分泌、(4) 腸道荷爾蒙somatostatin的影響、(5) 自體免疫對胰臟外泌腺體造成破壞⁴¹。

糖尿病腹瀉主要是排除其它原因而診斷, 有一些會有腹瀉症狀的疾病或特殊情況, 常在糖尿病患發生, 需要列入鑑別診斷 (表三), 包括降血糖藥物的副作用 (比如: metformin、acarbose、miglitol)、人工甜味劑 (比如: sorbitol)、瀉藥或軟便劑的使用、腸胃道感染、胰島腫瘤 (血管活性腸內肽分泌瘤 vipoma、升糖素瘤 glucagonoma、體制素瘤 somatostatinoma、胃泌素瘤 gastrinoma、類癌 carcinoid)、甲狀腺亢進及麩質過敏症⁴⁰。標準評估腹瀉病人的流程除了病史、理學檢查、及腹部X光外, 量測48到72小時糞便總重, 及脂肪量可作為幫助診斷的工具, 一天的糞便總重需大於200克才符合腹瀉的定義, 若不到200克, 可能是假性腹瀉, 比如肛門括約肌無力或糞石堆積。油便的定義為糞便中脂肪量每天大於6克, 可測糞便中彈性蛋白酶1 (fecal elastase 1, 簡稱E1), 若E1小於200 μ g/g表示有胰臟外分泌功能不足的現象。抹片看糞便中的發炎血球數量, 寄生蟲, 及糞便細菌培養可排除感染問題, 也可使用核醫的方式請病人喝入含¹⁴C-glycocholate的

表三：糖尿病患發生腹瀉的可能原因

與自主神經功能相關
· 小腸蠕動過快
· 腸道細菌孳生（因食物在小腸停留過久）
· 肛門括約肌無力（將失禁誤以為腹瀉）
與藥物或食物相關
· 降血糖藥物：metformin、acarbose、miglitol
· 人工甘味甜：sorbitol
與胰臟相關
· 胰臟外分泌功能不足
· 胰島腫瘤（vipoma、glucagonoma、somatostatinoma、gastrinoma、carcinoid）
與自體免疫相關
· 麩質過敏症
· 甲狀腺亢進
其它（與糖尿病無關）
修改自文獻 ^{4,34} 。

液體後，若吐氣中的¹⁴CO₂含量上升，可能表示有腸道細菌孳生的情況。若有懷疑麩質過敏症，可作腸鏡檢查及小腸切片，配合臨床上對無麩質飲食的效果來下診斷^{38,43}。

治療方面，外分泌不足的病患可嘗試使用補充口服胰酶的方式。少部分報告顯示使用抗生素如ampicillin、metronidazole，可治療因腸道細菌孳生造成腹瀉^{38,40}。也有病例報告指出使用體抑素（somatostatin）類似物octreotide明顯地對腹瀉症狀有所改善⁴⁴。Clonidine則必須在病人可忍受副作用的情形下使用。然而，這些特殊治療方式目前研究證據仍不足，因此採用的治療方式仍以支持性療法為主。

大腸

便秘

在糖尿病併神經病變的患者中，便秘的盛行率約20%，且在使用胰島素、女性、自主神經病變、及使用會造成便秘藥物的糖尿病患比率會更為上升^{4,45,46}。利用儀器在糖尿病患的末端結腸黏膜測量肌電位發現，正常對照組在飯後30分鐘會出現結腸脈衝及運動活性，而在輕微便秘的糖尿病患者結腸蠕動性會比正常人低下，在嚴重便秘的患者甚至在飯後結腸的蠕動能力不會增加，在使用neostigmine（0.5 mg，肌肉注射）或

metoclopramide（20 mg，靜脈注射）後會增加結腸的脈衝電位及運動活性，代表著便秘的致病原因大部分來自於神經病變而非平滑肌⁴⁷。Substance P會刺激胰液分泌、腸道水分、電解質分泌、及腸道蠕動，而substance P在糖尿病患的直腸黏膜分泌下降，因此substance P的減少可能也是便秘的原因⁷。

在治療之前，須要排除其它可能造成便秘的原因，比如甲狀腺功能低下、高血鈣、腫瘤、痔瘡、神經肌肉疾病（帕金森氏症、腦中風、脊髓損傷）、及結締組織病（硬皮症、皮肌炎、類澱粉沉著症）。在無法判斷的情況下，使用大腸鏡檢、下消化道攝影、及糞便檢查可幫助正確斷^{46,48}。治療上主要採取症狀治療，與高血糖的關聯性則不如胃輕癱強⁷，因此控制血糖後達後症改善的效果也不強，此外，高纖維的食物可能有幫忙⁴⁸，藥物上大多使用增體劑（bulking agent）、及通便劑（laxative）。有趣的是，糖尿病患使用降血糖藥物：醣苷酶抑制劑（ α -glucosidase inhibitor）—醣祿錠（acarbose）被發現在改善血糖外還有加快結腸排空時間的效果⁴⁹。

糞便失禁

長期糖尿病患及神經病變者，大約五分之一有類似糞便失禁的症狀^{4,43,46}。不只是肛門感覺變差，Schiller的研究顯示糖尿病患併發有糞便失禁者在基礎肛門括約肌的壓力下降，在用力後的壓力上升（間接表示外肛門括約肌的功能）則與對照組相當，推測這類患者內肛門括約肌的功能下降⁵⁰，至於是自主神經還是肌肉的問題造成異常，目前還沒有很好的解答。在評估病人方面，詳細的病史、肛門指檢、測24小時糞便可用來鑑別便秘及糖尿病腹瀉，檢查方面要評估肛門直腸壓力（anorectal manometry），方式為檢測肛門直腸的基礎壓力、灌入生理食鹽水看可忍受不漏出的容量、以及在直腸塞入固體球（1.8公分直徑）後測量括約肌收縮的壓力，後者也可以以導管置入直腸氣球後充氣測量之，這些檢查對病人而言相當麻煩且不舒服，且臨床上的幫助也不大。治療上，最重要的是控制血糖、及應用生理回饋訓練，其它輔助方式如止瀉藥、手術、及電刺激，效果並不理想^{43,49}。

結語與展望

糖尿病對於腸道自主神經病變的影響仍有許多不清楚的地方，高血糖造成腸道蠕動異常的機轉，ICC及nitrergic neuron易受高血糖影響而自然凋亡的原因，與自體免疫反應、advanced glycation end products、胰島素與氧化壓力(oxidative stress)的關聯也需要更多的研究來證明。腸胃道的併發症帶來糖尿病患生活及照護上的困擾，所幸，神經病變並非完全不可逆，在早期血糖控制對於部分病患仍有幫助，然而在晚期及嚴重病患則治療不易，對於如何避免神經的進一步損傷、及如何回復神經功能是未來治療上的一大課題。

參考文獻

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
2. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1989-96.
3. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care* 2001; 24: 371-81.
4. Sellin JH, Chang EB, Sellin JH, Chang EB. Therapy Insight: gastrointestinal complications of diabetes--pathophysiology and management. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 162-71.
5. Taub S, Mariani A, Barkin JS. Gastrointestinal manifestations of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1979; 2: 437-47.
6. Shakil A, Church RJ, Rao SS, Shakil A, Church RJ, Rao SS. Gastrointestinal complications of diabetes. *Am Fam Physician* 2008; 77: 1697-702.
7. Ebert EC, Ebert EC. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *Dis Mon* 2005; 51: 620-63.
8. Nishida T, Tsujii M, Arimitsu S, et al. Gastroesophageal reflux disease related to diabetes: Analysis of 241 cases with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 258-65.
9. Kinekawa F, Kubo F, Matsuda K, et al. Relationship between esophageal dysfunction and neuropathy in diabetic patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2026-32.
10. Lluch I, Ascaso JF, Mora F, et al. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 919-24.
11. Underwood JA, Williams JW, Keate RF. Clinical findings and risk factors for *Candida* esophagitis in outpatients. *Dis Esophagus* 2003; 16: 66-9.
12. Weerasuriya N, Snape J. A study of candida esophagitis in elderly patients attending a district general hospital in the UK. *Dis Esophagus* 2006; 19: 189-92.
13. Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 604-11.
14. Darwiche G, Almer LO, Bjorgell O, Cederholm C, Nilsson P. Delayed gastric emptying rate in Type 1 diabetics with cardiac autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 128-34.
15. Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL, Feinle C, Rayner CK, Samsom M. Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment. *Diabetic Med* 2002; 19: 177-94.
16. Jones KL, Wishart JM, Russo A, Berry MK, Stevens JE, Horowitz M. Predictors of Delayed Gastric Emptying in Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1264-9.
17. Mashimo H, Kjellin A, Goyal RK. Gastric stasis in neuronal nitric oxide synthase-deficient knockout mice. *Gastroenterology* 2000; 119: 766-73.
18. Celtek S, Foxwell NA, Moncada S. Two phases of nitrergic neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2003; 52: 2353-62.
19. He C-L, Soffer EE, Ferris CD, Walsh RM, Szurszewski JH, Farrugia G. Loss of Interstitial Cells of Cajal and inhibitory Innervation in Insulin-Dependent Diabetes. *Gastroenterology* 2001; 121: 427-34.
20. Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med* 2007; 356: 820-9.
21. Mariani G, Boni G, Barreca M, et al. Radionuclide gastroesophageal motor studies. *J Nucl Med* 2004; 45: 1004-28.
22. Abell TL, Bernstein RK, Cutts T, et al. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 263-83.
23. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS, American Gastroenterological A. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1592-622.
24. Patterson D, Abell T, Rothstein R, Koch K, Barnett J. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1230-4.
25. Melga P, Mansi C, Ciuchi E, Giusti R, Sciaba L, Prando R. Chronic administration of levosulpiride and glycemic control in IDDM patients with gastroparesis. *Diabetes Care* 1997; 20: 55-8.
26. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza GR, De Ponti F. Clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 379-90.
27. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N Engl J Med* 1990; 322: 1028-31.
28. Curran MP, Robinson DM. Mosapride in gastrointestinal

- disorders. *Drugs* 2008; 68: 981-91.
29. Bromer MQ, Friedenberg F, Miller LS, Fisher RS, Swartz K, Parkman HP. Endoscopic pyloric injection of botulinum toxin A for the treatment of refractory gastroparesis. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 833-9.
30. Abrahamsson H. Treatment options for patients with severe gastroparesis. *Gut* 2007; 56: 877-83.
31. Lin Z, Sarosiek I, Forster J, McCallum RW. Symptom responses, long-term outcomes and adverse events beyond 3 years of high-frequency gastric electrical stimulation for gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 18-27.
32. Sanger GJ, Lee K. Hormones of the gut-brain axis as targets for the treatment of upper gastrointestinal disorders. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 241-54.
33. Jones MP, Maganti K. A systematic review of surgical therapy for gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2122-9.
34. Valdovinos MA, Camilleri M, Zimmerman BR. Chronic diarrhea in diabetes mellitus: mechanisms and an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 691-702.
35. Yang R, Arem R, Chan L. Gastrointestinal tract complications of diabetes mellitus. Pathophysiology and management. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1251-6.
36. Rosa-e-Silva L, Troncon LE, Oliveira RB, Foss MC, Braga FJ, Gallo Junior L. Rapid distal small bowel transit associated with sympathetic denervation in type I diabetes mellitus. *Gut* 1996; 39: 748-56.
37. Scarpello JH, Greaves M, Sladen GE. Small intestinal transit in diabetics. *Br Med J* 1976; 2: 1225-6.
38. Ogbonnaya KI, Arem R. Diabetic diarrhea. Pathophysiology, diagnosis, and management. *Arch Intern Med* 1990; 150: 262-7.
39. Fedorak RN, Field M, Chang EB. Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. *Ann Intern Med* 1985; 102: 197-9.
40. Beebe DK, Walley E. Diabetic diarrhea. An underdiagnosed complication? *Postgrad Med* 1992; 91: 179-86.
41. Nunes AC, Pontes JM, Rosa A, et al. Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2672-5.
42. Klupa T, Skupien J, Gorczynska-Kosiorz S, et al. Pancreatic exocrine insufficiency is not common in HNF-1alpha MODY. *Diabet Med* 2008; 25: 627-30.
43. Stevens MJ. Gastrointestinal syndromes due to diabetes mellitus. In Veves A, Malik RA, eds. *Diabetic Neuropathy: Clinical Management*. 2nd ed. Totowa, NJ: Human Press Inc. 2007; 442-5.
44. Nakabayashi H, Fujii S, Miwa U, Seta T, Takeda R. Marked improvement of diabetic diarrhea with the somatostatin analogue octreotide. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1863-7.
45. Maleki D, Camilleri M, Burton DD, et al. Pilot study of pathophysiology of constipation among community diabetics. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2373-8.
46. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983; 98: 378-84.
47. Battle WM, Snape WJ, Jr., Alavi A, Cohen S, Braunstein S. Colonic dysfunction in diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1980; 79: 1217-21.
48. Haines ST. Treating constipation in the patient with diabetes. *Diabetes Educ* 1995; 21: 223-32.
49. Ron Y, Wainstein J, Leibovitz A, et al. The effect of acarbose on the colonic transit time of elderly long-term care patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: 111-4.
50. Schiller LR, Santa Ana CA, Schmulen AC, Hendler RS, Harford WV, Fordtran JS. Pathogenesis of fecal incontinence in diabetes mellitus: evidence for internal-anal-sphincter dysfunction. *N Engl J Med* 1982; 307: 1666-71.

Gastrointestinal Complications of Diabetes

Ying-Chuen Lai, and Lee-Ming Chuang

Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Diabetic patients have higher prevalence of gastrointestinal symptoms. The main cause is gastrointestinal dysmotility associated with enteric autonomic neuropathy. Other gastrointestinal diseases or medications are also among the causes. Common gastrointestinal complications of diabetes include acid reflux, dysmotility, and *Candida* esophagitis in esophagus; gastroparesis in stomach; diarrhea, bacterial overgrowth, and celiac disease in intestine; constipation in colon; fecal incontinence in anus. Diagnosis of esophageal complication is not difficult. The treatment is the same as those for other common conditions. Diabetic gastroparesis is a diagnosis by exclusion and a delayed gastric emptying time on scintiscan. Patients with mild to moderate symptoms are often successfully treated with glycemic control, diet adjustment, and prokinetic agents. For severe disease, gastric electrical stimulation, gastrostomy for decompression and jejunostomy for feeding are other choices. Diabetic diarrhea, constipation, and fecal incontinence are also diagnosed by exclusion. In addition to glycemic control, the therapy is basically supportive and symptomatic. If celiac disease is suspected, gluten free diet is suggested. In the future, studies that focus the mechanism of glycemia induced neuron apoptosis and of reversal of the nerve function are warranted. (J Intern Med Taiwan 2009; 20: 409-416)