

Η αποτελεσματικότητα της σιζαπρίδης στη διαβητική γαστροπάρεση

ΣΚΟΠΟΣ Στην προσχεδιασμένη αυτή μελέτη παρουσιάζεται η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της σιζαπρίδης (40 mg/ημέρα×12 εβδομάδες) στη διαβητική γαστροπάρεση. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Μελετήθηκαν 15 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και γαστροπάρεση. Η εκτίμηση της αυτόνομης νευροπάθειας έγινε με τη χρήση ποσοτικών μεθόδων που αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα. Η μέτρηση της κένωσης του στομάχου έγινε με τη λήψη επισημασμένης με ραδιοϊσότοπα στερεάς και υγρής τροφής, ενώ έγινε και καταγραφή συμπτωμάτων και αριθμητική βαθμολόγηση με ειδική κλίμακα στους χρόνους 0 και 12 εβδομάδων μετά από τη χορήγηση σιζαπρίδης. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Η χορήγηση της σιζαπρίδης βελτίωσε τις παραμέτρους της γαστρικής κινητικότητας τόσο στη στερεά ($P<0,01$) όσο και στην υγρή μορφή ($P<0,02$), ενώ βελτίωσε και τη συμπτωματολογία των ασθενών ($P<0,001$). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Σε διαβητικά άτομα τύπου 2 με αυτόνομη νευροπάθεια και γαστροπάρεση, η χορήγηση σιζαπρίδης βελτιώνει τόσο την καθυστερημένη γαστρική κένωση, όσο και τη σχετική συμπτωματολογία των ασθενών.

Ένα από τα κλινικά σύνδρομα της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος των διαβητικών ασθενών είναι η γαστροπάρεση, που συνίσταται σε ελάττωση της γαστρικής κινητικότητας και επιβράδυνση της κένωσης του στομάχου. Διαταραχή στην κένωση του στομάχου αναγνωρίστηκε ως όψιμη επιπλοκή του διαβήτη και περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Rundles (1945) και αργότερα ονομάστηκε γαστροπάρεση από τον Kassarander (1958).^{1,2} Τις περισσότερες φορές οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί ή εμφανίζουν ήπια συμπτώματα, όπως ναυτία, αίσθημα πλήρωσης στο στομάχο, επιγαστρικό άλγος ή διαλείποντες εμέτους. Χαρακτηριστικά αναφέρεται από τους ασθενείς ότι νοιώθουν στο στόμα τους τη γεύση τροφών που έφαγαν προ 24 και πλέον ωρών. Θα πρέπει να τονιστεί ότι πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν, σύμφωνα με τον εργαστηριακό έλεγχο, σημαντικού βαθμού καθυστέρηση στην κένωση του στομά-

χου, χωρίς να έχουν κλινικά συμπτώματα. Από την άλλη μεριά, μπορεί να υπάρχει έντονη κλινική συμπτωματολογία, χωρίς ανάλογα εργαστηριακά ευρήματα.³⁻⁵

Για την εργαστηριακή διερεύνηση της γαστροπάρεσης χρησιμοποιούνται διάφορες μέθοδοι, μεταξύ των οποίων πρωτεύουσα θέση κατέχει ο ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος. Όσον αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπισή της, η χορήγηση σιζαπρίδης αναφέρεται ότι συμβάλλει ουσιαστικά στη βελτίωση των συμπτωμάτων.^{6,7}

Με τα δεδομένα αυτά, σε μια προσχεδιασμένη μελέτη έγινε η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και ασφαλείας της σιζαπρίδης στη διαβητική γαστροπάρεση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στο υλικό περιλαμβάνονταν 15 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, που θεραπεύονταν με φάρμακα τύπου σουλφονυ-

Η.Ν. Μυγδάλης,¹
Π. Γεωργούλιας,²
Ν. Δημακόπουλος,²
Ν. Παπαπαναγιώτου,¹
Κ. Χαιρόπουλος,³
Ν. Βαρβαρίγος¹

¹Β' Παθολογική Κλινική
²Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής
³Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο
ΝΙΜΤΣ, Αθήνα

Effects of cisapride on gastroparesis
in patients with type 2 diabetes
mellitus

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αυτόνομη νευροπάθεια
Γαστροπάρεση
Σακχαρώδης διαβήτης
Σιζαπρίδη

Υποβλήθηκε 7.7.2000

Εγκρίθηκε 26.9.2000

λουρίας. Η μέση ηλικία (\pm SD) ήταν $60,2 \pm 6,2$ έτη, η μέση διάρκεια γνωστού διαβήτη $13,6 \pm 6,0$ έτη και ο μέσος δείκτης μάζας σώματος $26,4 \pm 3,1$ kg/m^2 . Κανείς από τους ασθενείς δεν ήταν καπνιστής (πίν. 1). Αποκλείστηκαν άτομα με ιστορικό έλκους δωδεκαδακτύλου ή στομάχου, διαφραγματοκήλης, παγκρεατικής, νεφρικής ή ηπατικής νόσου. Κανείς δεν είχε υποστεί επέμβαση στο γαστρεντερικό σύστημα ούτε ελάμβαναν φάρμακα που επηρεάζουν τη γαστρική κινητικότητα. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν τη συγκατάθεσή τους, μετά από ενημέρωσή τους, για τη συμμετοχή στη μελέτη.

Οι ασθενείς έλαβαν σιζαπρίδη (2×20 mg/ημέρα per os $\times 12$ εβδομάδες). Η καταγραφή των συμπτωμάτων, ο μεταβολικός και ηλεκτρολυτικός έλεγχος, ο καρδιογραφικός έλεγχος και ο ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος της κένωσης του στομάχου έγιναν στους χρόνους 0 και 12 εβδομάδων μετά τη χορήγηση σιζαπρίδης.

Ο μεταβολικός έλεγχος εκτιμήθηκε με τις τιμές γλυκόζης αίματος⁸ και HbA1c⁹ (BIO-RAD, φυσιολογικές τιμές 4,8–5,9%). Η συλλογή των δειγμάτων αίματος γινόταν πάντα πρωί, μετά από νηστεία 12 ωρών.

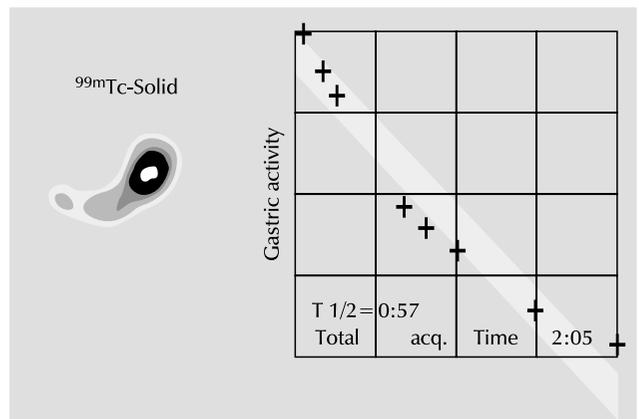
Έγινε καταγραφή συμπτωμάτων (βάρος στο επιγάστριο, δυσφορία και αίσθημα πληρότητας, έμετοι, ναυτία, ανορεξία, απώλεια βάρους) και αριθμητική βαθμολογία με ειδική κλίμακα (0=απουσία, 1=μικρού βαθμού, 2=μέσου βαθμού, 3=σοβαρού βαθμού).

Η εκτίμηση της αυτόνομης νευροπάθειας έγινε με τη χρήση ποσοτικών μεθόδων που αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα (Monitor One nOx) και περιελάμβανε (α) μέτρηση της διαφοράς στην καρδιακή συχνότητα από την ύπια στην όρθια θέση, (β) απώλεια του βαθμού της καρδιακής ευμεταβλητότητας κατά τη διάρκεια βαθιών αναπνοών (6/min), (γ) δοκιμασία Valsalva. Για την τελευταία δοκιμασία χρησιμοποιείται ένα υδραγωγικό σφυγμομανόμετρο και ο ασθενής φυσούσε με δύναμη μέσα από το σωλήνα μιας σύριγγας των 20 mL, έτσι ώστε να διατηρήσει τη στήλη του υδραργύρου στα 40 mm επί 10 sec. Καταγραφόταν ο μέγιστος καρδιακός ρυθμός κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας και ο ελάχιστος μετά το τέλος αυτής, οπότε και θα έπρεπε να υπάρχει βραδυκαρδία. Ο λόγος του μέγιστου προς τον ελάχιστο καρδιακό ρυθμό πρέπει κανονικά να είναι μεγαλύτερος του 1,21, ενώ τιμή μικρότερη του 1,1 είναι παθολογική.^{1,2} Το αποτέλεσμα από κάθε μέθοδο βαθμολογήθηκε ως 0=φυσιολογικό, 1=άνωτερα φυσιολογικά όρια, 2=παθολογικό (μέγιστη βαθμολογία 6). Συνολική βαθμολογία >3 θεωρήθηκε ενδεικτική αυτόνομης νευροπάθειας.¹⁰

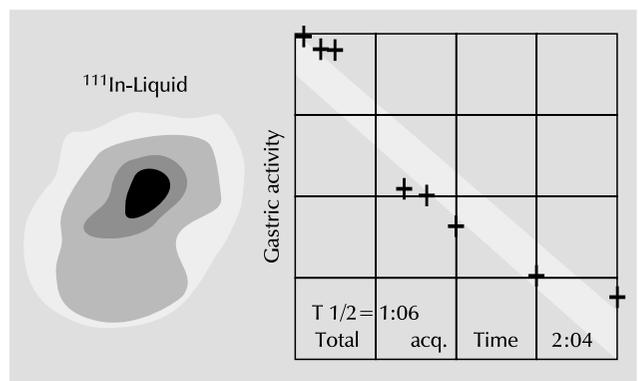
Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών της μελέτης ($\bar{x} \pm$ SD).

Άνδρες	9
Γυναίκες	6
Ηλικία (έτη)	60,8 \pm 6,2
Διάρκεια διαβήτη (έτη)	13,6 \pm 6,0
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m^2)	26,4 \pm 3,1

Η ραδιοϊσοτοπική μελέτη της γαστρικής κένωσης στερεάς και υγρής τροφής γινόταν πάντα πρωί, μετά από νηστεία 12 ωρών. Το προσφερόμενο γεύμα ήταν ένα ηγναντό αυγό επισημασμένο με 1,5–2 mCi ^{99m}Tc-sulphur-colloid. Στη συνέχεια, λαμβάνονταν 300 mL πορτοκαλάδας επισημασμένης με 150 μCi ¹¹¹In-DTPA. Αμέσως μετά τη χορήγηση και του επισημασμένου ποτού, ο ασθενής ετοποθετείτο σε ύπια θέση κάτω από τη γ-camera και ακολουθούσε αμέσως λήψη εικόνας για 60 sec. Οι επόμενες λήψεις γίνονταν με μεσοδιαστήματα των 15 min για τον ίδιο πάντοτε χρόνο (60 sec) και για ένα συνολικό χρόνο μελέτης 2 ωρών. Η ενέργεια κάθε ραδιονουκλιδίου απεικονιζόταν και εκτιμάτο ποσοτικά ξεχωριστά για το στερεό και υγρό τμήμα της κένωσης, χρησιμοποιώντας περιοχές ενδιαφέροντος για το στόμαχο και καταγράφοντας τις παραμένουσες κρούσεις στο στόμαχο για κάθε ισότοπο. Κατόπιν, λαμβανόταν γραφική παράσταση του εκατοστιαίου ποσοστού του παραμένουτος ραδιονουκλιδίου σε σχέση με το χρόνο^{11–13} (εικόνες 1, 2). Η επαναληψιμότητα της μεθόδου είχε ελεγχθεί σε παλαιότερη μελέτη¹⁴ με την επανεξέταση 8 ατόμων σε διάστημα ενός μήνα.



Εικόνα 1. Αριθμητική γραφική παράσταση της εκατοστιαίας αναλογίας του παραμένουτος στο στομάχο ραδιονουκλιδίου σε σχέση με το χρόνο. Η γαστρική κένωση των στερεών είναι καθυστερημένη.



Εικόνα 2. Αριθμητική γραφική παράσταση της εκατοστιαίας αναλογίας του παραμένουτος στο στομάχο ραδιονουκλιδίου σε σχέση με το χρόνο. Η γαστρική κένωση των υγρών είναι καθυστερημένη.

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν η δοκιμασία t-test κατά ζεύγη και ο παραμετρικός συντελεστής συσχέτισης μετά από λογαριθμικό μετασχηματισμό. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν με τη μέση τιμή και τα 95% όρια αξιοπιστίας. Για τον υπολογισμό της ευαισθησίας της μεθόδου χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 (τετράπτυχος πίνακας) με τη διόρθωση κατά Yates.¹⁵

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος είχαν και οι 15 ασθενείς (βαθμολογία >3). Η διακύμανση της βαθμολογίας, σε ό,τι αφορά τη νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ήταν: 6 ασθενείς με βαθμολογία 4, 5 ασθενείς με βαθμολογία 5 και 4 ασθενείς με βαθμολογία 6. Κλινικές εκδηλώσεις (βάρος στο επιγάστριο, δυσφορία και αίσθημα πληρότητας, έμετοι, ανορεξία) στο χρόνο 0 εμφάνιζαν 8 ασθενείς, με βαθμό σοβαρότητας από 1 έως 3. Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με σιζαπρίδη (12 εβδομάδες), εξάλειψη των συμπτωμάτων παρατηρήθηκε σε 6 ασθενείς (πίν. 2). Μετά την έναρξη θεραπείας με σιζαπρίδη, δύο ασθενείς εμφάνισαν παροδικά διάρροια και ένας ασυμπτωματικός ασθενής τάση για έμετο. Μετά 2ήμερο, τα ανωτέρω συμπτώματα υποχώρησαν, ενώ κανείς ασθενής δεν διέκοψε την αγωγή.

Ο μεταβολικός έλεγχος, όπως εκφράζεται με τις τιμές γλυκόζης αίματος και HbA_{1c}, ήταν παρόμοιος στους χρόνους 0 και 12 εβδομάδων (πίν. 3). Ο έλεγχος των ηλεκτρολυτών στα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα ήταν φυσιολογικός, ενώ στο ηλεκτροκαρδιογράφημα δεν διαπιστώθηκαν διαταραχές στο διάστημα QT. Επίσης, δεν καταγράφηκαν συμπτώματα υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων.

Οι χρόνοι ημισείας κένωσης του στομάχου ήταν σημαντικά μεγαλύτεροι στο χρόνο 0, συγκρινόμενοι με το χρόνο 12 εβδομάδων μετά τη θεραπεία με σιζαπρίδη, και, συγκεκριμένα: Στερεά τροφή: 0: 74,6 min (43,0–

Πίνακας 2. Βαθμολόγηση συμπτωμάτων στους χρόνους 0 και 12 εβδομάδων μετά από τη χορήγηση σιζαπρίδης.

	Χρόνος 0	Χρόνος 12 εβδομάδων
Ασθενείς	15	15
Ασθενείς με συμπτώματα	8*	2
Βαθμολόγηση συμπτωμάτων		
Βαθμός 0	7	13
Βαθμός 1	3	0
Βαθμός 2	4	1
Βαθμός 3	1	1

*P<0,001. Βαθμολόγηση συμπτωμάτων (0=απουσία, 1=μικρού βαθμού, 2=μέσου βαθμού, 3=σοβαρού βαθμού)

Πίνακας 3. Τιμές γλυκόζης αίματος και HbA_{1c} ($\bar{x}\pm SD$) και χρόνοι ημισείας κένωσης του στομάχου στη στερεά (Τστ 1/2) και υγρή τροφή (Τυγ 1/2) στους χρόνους 0 και 12 εβδομάδων μετά από τη χορήγηση σιζαπρίδης (\bar{x} και 95% όρια αξιοπιστίας).

	Χρόνος 0	Χρόνος 12 εβδομάδων
Γλυκόζη (mg/dL)	171,0±59,0	174,1±54,4
HbA _{1c} (%)	6,3±1,1	6,4±1,0
Τστ 1/2 (min)	74,6* (43,0–124,0)	64,5 (44,5–82,6)
Τυγ 1/2 (min)	69,2** (40,2–112,4)	60,2 (45,0–78,9)

*P<0,01, **P<0,02

124,0), 12 εβδομάδες: 64,5 min (44,5–82,6), P<0,01. Υγρή τροφή: 0: 69,2 min (40,2–112,4), 12 εβδομάδες: 60,2 min (45,0–78,9), P<0,02 (πίν. 3). Η ευαισθησία της μεθόδου υπολογίστηκε σε 81,2%. Η επαναληψιμότητα της μεθόδου ελέγχθηκε με την επανεξέταση 8 ατόμων σε διάστημα ενός μήνα, με παρόμοιο μεταβολικό έλεγχο, και δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά, ενώ ο συντελεστής συσχέτισης ήταν $r=0,84$, P<0,01.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τα δεδομένα της μελέτης μας φάνηκε ότι η χορήγηση σιζαπρίδης σε μία per os δόση 40 mg/ημέρα ×12 εβδομάδες βελτιώνει τόσο την καθυστερημένη γαστρική κένωση, όσο και τη σχετική συμπτωματολογία.

Ο στόμαχος χρησιμεύει ως «υποδοχέας» των διαφόρων τροφών, οι οποίες κατακρατούνται προσωρινά, αναμιγνύονται με γαστρικές εκκρίσεις και στη συνέχεια παροχετεύονται στο δωδεκαδάκτυλο με κάποιο συγκεκριμένο ρυθμό, που εξαρτάται από τη σύσταση και τις φυσικοχημικές ιδιότητες κάθε γεύματος (στερεό, υγρό, ομογενοποιηθέν κ.λπ.). Ο ρυθμός αυτός συνιστά τη γαστρική κένωση. Οι κύριοι τύποι κινητικότητας του στομάχου είναι οι περισταλτικές συσπάσεις του περιφερικού τμήματος του στομάχου, η κυκλική δραστηριότητα του μεταναστευτικού κινητικού συμπλέγματος στην περίοδο νηστείας και η μεταγευματική κινητική δραστηριότητα. Οι περισταλτικές συσπάσεις του στομάχου πυροδοτούνται από τον ηλεκτρικό γαστρικό βηματοδότη, που βρίσκεται στο μείζον τόξο και στα όρια θόλου και σώματος. Η κινητικότητα στη διάρκεια νηστείας χαρακτηρίζεται από τη συνεχή κυκλική εμφάνιση των 4 φάσεών της. Η λήψη γεύματος διακόπτει τη δραστηριότητα νηστείας για μερικές ώρες με την εμφάνιση μεγαλύτερης κινητικής δραστηριότητας. Όλες οι μορφές κινητικότητας ρυθμίζονται από το μυεντερικό πλέγμα, που βρίσκεται μεταξύ της επιμήκου και της κυκλοτερούς μυϊκής σιβάδας. Οποια-

δήποτε βλάβη του μυεντερικού πλέγματος προκαλεί διαταραχή της γαστρεντερικής κινητικότητας, είτε πρωτοπαθή είτε δευτεροπαθή.^{16,17}

Η ακριβής συχνότητα και ο επιπολασμός της γαστροπάρεσης στο σακχαρώδη διαβήτη είναι άγνωστος, από τη στιγμή που, συνήθως, μόνο συμπτωματικοί ασθενείς ελέγχονται. Από διάφορες όμως μελέτες υπάρχει η εκτίμηση ότι 40% περίπου των διαβητικών ατόμων με αυτόνομη νευροπάθεια παρουσιάζουν διαταραχές γαστρικής κινητικότητας.¹⁸

Η επίδραση της ηλικίας –παράγοντα που επιδρά στη γαστρική κένωση¹⁹ δεν επηρέαζε τα αποτελέσματά μας, δεδομένης της παρόμοιας ηλικιακής κατανομής του υλικού μας και επειδή ο κάθε ασθενής αποτελούσε μάρτυρα του ίδιου του εαυτού του. Το έλκος, που επίσης επηρεάζει την κινητικότητα του στομάχου, θεωρήθηκε ως κριτήριο αποκλεισμού στη μελέτη μας, παρότι οι πληροφορίες του αναμνηστικού δεν αποτελούν, ως γνωστό, τελεσίδικο κριτήριο αποκλεισμού του γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους.

Η εκτίμηση της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος έγινε με τη χρήση ποσοτικών μεθόδων που αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα. Αν και το γαστρεντερικό σύστημα μπορεί να επηρεάζεται διαφορετικά απ' ό,τι το καρδιαγγειακό στη νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, υπάρχει στενή σχέση μεταξύ των δύο αυτών κλινικών συνδρόμων.^{20,21}

Ο ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος για την εργαστηριακή διερεύνηση της γαστροπάρεσης αποτελεί μια από τις καλύτερες μεθόδους για τη διάγνωσή της. Υπάρχει η δυνατότητα μελέτης των χρόνων ημισείας κένωσης της στερεάς και υγρής τροφής, ενώ η προσλαμβανόμενη ακτινοβολία είναι σχετικά μικρή. Η οξεία υπεργλυκαιμία καταστέλλει τη δραστηριότητα του πνευμονογαστρικού νεύρου²² και στο γεγονός αυτό οφείλεται η κακή επαναληψιμότητα που έχει περιγραφεί σε άλλες μελέτες, με δια-

φορητική όμως χρονικά μεταβολική ρύθμιση.²³ Στο υλικό μας, ο μεταβολικός έλεγχος, όπως εκφράζεται με τις τιμές σακχάρου αίματος και HbA_{1c}, ήταν παρόμοιος στις δύο φάσεις της μελέτης. Σε ό,τι αφορά την οξεία υπογλυκαιμία, αναφέρεται ταχύτερη γαστρική κένωση σε διαβητικά άτομα τύπου 1 χωρίς επιπλοκές.²⁴ Οι ασθενείς μας δεν ανέφεραν υπογλυκαιμία και ήταν άλλωστε ένα από τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη η θεραπευτική αγωγή με υπογλυκαιμικά δισκία και όχι με ινσουλίνη, έτσι ώστε ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας να είναι μικρότερος. Πρόσφατα, η χρήση της σιζαπρίδης συσχετίστηκε με σπάνια περιστατικά επιμήκυνσης του QT διαστήματος και συνακόλουθες καρδιακές αρρυθμίες. Στους ασθενείς μας δεν διαπιστώθηκαν διαταραχές του QT διαστήματος, ενώ και ο έλεγχος των ηλεκτρολυτών ήταν φυσιολογικός στα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα.

Η επίδραση της σιζαπρίδης στη γαστρική κένωση της στερεάς τροφής φαίνεται ότι γίνεται είτε με την αύξηση της κινητικότητας του πυλωρικού άντρου, είτε με επίταση της λειτουργικής συνέργειας πυλωρικού άντρου και δωδεκαδακτύλου ή και με τους δύο μηχανισμούς.²⁵ Η βελτίωση στη γαστρική κένωση της υγρής τροφής μπορεί να προέρχεται είτε από αύξηση του τόνου του σώματος και του θόλου του στομάχου, είτε από αλλαγές στην κινητικότητα του πυλωρού ή και από τα δύο.²⁶ Οι ίδιοι ασθενείς εξετάστηκαν δύο φορές (πριν και μετά τη χορήγηση σιζαπρίδης), δηλαδή ήταν μάρτυρες του εαυτού τους (self controls). Το γεγονός αυτό εξουδετερώνει σε μεγάλο βαθμό την ανάγκη για χορήγηση εικονικού φαρμάκου (placebo), παρόλον ότι το τελευταίο θα καθιστούσε τα εξαχθέντα συμπεράσματα ακόμη ισχυρότερα.

Συμπερασματικά, η χορήγηση σιζαπρίδης σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και γαστροπάρεση βελτιώνει τόσο την καθυστερημένη γαστρική κένωση, όσο και τη σχετική συμπτωματολογία.

ABSTRACT

Effects of cisapride on gastroparesis in patients with type 2 diabetes mellitus

I.N. MIGDALIS,¹ P. GEORGOULIAS,² N. DIMAKOPOULOS,² N. PAPAPANAGIOTOU,¹

K. CHAIROPOULOS,³ N. VARVARIGOS¹

¹2nd Department of Internal Medicine

²Department of Nuclear Medicine

³Department of Neurology, NIMTS Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(4):390–394

OBJECTIVE Investigation of the effects of cisapride on gastric emptying in diabetic patients. **METHOD** Fifteen patients with type 2 diabetes mellitus were studied. All the subjects were documented to have autonomic neu-

ropathy and delayed gastric emptying. Autonomic neuropathy was assessed by standard cardiovascular reflex tests. The measurement of gastric emptying was made by double isotope tests before and after each patient had taken cisapride in a dose of 40 mg/day for 12 weeks. Symptoms related to gastric function were rated by the patients on a 3-point scale before and after treatment. **RESULTS** After administration of cisapride for 12 weeks the gastric emptying of both solids and liquids was faster ($P < 0.01$, $P < 0.02$, respectively), and there were reported improvements in symptoms ($P < 0.001$). **CONCLUSIONS** These findings indicate that cisapride improves gastric emptying in type 2 diabetics with gastroparesis and is associated with a significant reduction in symptoms.

Key words: Autonomic neuropathy, Cisapride, Diabetes mellitus, Gastroparesis

Βιβλιογραφία

1. ΚΕΦΑΛΟΠΙΑΝΝΗΣ ΝΚ. Αυτόνομη νευροπάθεια: κλινικές εκδηλώσεις και αντιμετώπιση. Στο: Μυγδάλης ΗΝ (Συντ.) *Χρόνιες Επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη*. Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 1998:57–67
2. KONG MFSC, MACDONALD IA, TATTERSALL RB. Gastric emptying in diabetes. *Diabet Med* 1996, 13:112–119
3. MIGDALIS IN. Clinical types and characteristics of neuropathy. *Diabetes Metab* 1993, 33:1–3
4. MALAGELADA JR. Gastrointestinal disorders. In: Veves A (ed) *Clinical Management of Diabetic Neuropathy*. Humana Press, Totowa, 1998:243–256
5. ΜΠΕΠΡΟΥΜΠΗ ΜΔ. Διαβητικές επιπλοκές του γαστρεντερικού συστήματος. Στο: Μυγδάλης ΗΝ (Συντ.) *Στρατηγικές στη διερεύνηση και αντιμετώπιση του Σακχαρώδους Διαβήτη*. Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 2000:109–118
6. HAVELUND T, OSTER-JORGENSEN E, ESHOJ O, LARSEN ML, LAURITSEN K. Effects of cisapride on gastroparesis in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1987, 222:339–343
7. ROTHSTEIN RD, ALAVI A, REYNOLDS JC. Electrogastrography in patients with gastroparesis and effect of long-term cisapride. *Dig Dis Sci* 1993, 38:1518–1524
8. TRINDER P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem* 1969, 6:24–26
9. JAYNES PK, WILLIS MC, CHOU PP. Evaluation of a mini-column chromatographic procedure for the measurement of hemoglobin A1c. *Clin Chem* 1985, 23:882–884
10. EWING DJ, CLARK PA. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982, 285:916–918
11. VITTI RA, MALMUD LS, FISHER RS. Gastric emptying. In: Freeman LM (ed) *Clinical Radionuclide Imaging*. Grune and Stratton, New York, 1986:1694–1728
12. HOROWITZ M, MADDOX A, HARDING PE, FADDERN GJ, CHATTERTON BG, WISHART J ET AL. Effect of cisapride on gastric and esophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1987, 92:1899–1907
13. KAWAGISHI T, NISHIZAWA Y, OKUNO Y, SEKIYA K, MORIL H. Segmental gut transit in diabetes mellitus: effect of cisapride. *Diabetes Res Clin Pract* 1992, 17:137–144
14. ΜΥΓΔΑΛΗΣ ΗΝ, ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΥ Α, ΖΑΧΑΡΙΑΔΗΣ Δ, ΚΑΛΛΙΜΑΝΗΣ Γ, ΚΟΥΡΤΗ Α, ΚΟΥΤΟΥΛΙΔΗΣ Κ. Η μελέτη της γαστρικής κένωσης σε μη ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς με αυτόνομη νευροπάθεια. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 1993, 11:94–98
15. ARMITAGE P, BERRY G. *Statistical Methods in Medical Research*. 2nd ed. Blackwell Scientific Publ, Oxford, 1988
16. ABRAHAMSSON H. Gastrointestinal motility disorders in patients with diabetes mellitus. *J Intern Med* 1995, 237:403–409
17. CUUCHIARA S, FRANZESE A, SALVIA G, ALFONSI L, IUALA VD, MONTISCI A ET AL. Gastric emptying delay and gastric electrical derangement in IDDM. *Diabetes Care* 1998, 21:438–443
18. KONG MF, HOROWITZ M, JONES KL, WISHART JM, HARDING PE. Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1999, 22:503–507
19. HOROWITZ M, MADDERN GJ, CHATTERTON BG, COLLINS PJ, HARDING PE, SHEARMAN DJC. Changes in gastric emptying rates with age. *Clin Sci* 1984, 67:213–218
20. DONAGHUE KC, FUNG ATW, FAIRCHILD JM, HOWARD NJ, SILINK M. Prospective assessment of autonomic and peripheral nerve function in adolescents with diabetes. *Diabet Med* 1996, 13:65–72
21. WAWRYK A, BATES D, COUPER J. Power spectral analysis of heart rate variability in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997, 20:1416–1421
22. JONES KL, BERRY M, KONG MF, KWIA TEK MA, SAMSON M, HOROWITZ M. Hyperglycemia attenuates the gastrokinetic effect of erythromycin and affects the perception of postprandial hunger in normal subjects. *Diabetes Care* 1999, 22:339–344
23. WEY TJENS C, KEYMEULEN B, VAN HALEWEGN C, SOMERS G, BOSSUGT A. Rapid gastric emptying of a liquid meal in long-term type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998, 15:1022–1027
24. SCHVARCZ E, PALMER M, AMAN J, LINDKVIST B, BECKMAN KW. Hypoglycaemia increases the gastric emptying rate in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1993, 10:660–663
25. HOROWITZ M, FRASER R. Disordered gastric motor function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994, 37:543–551
26. KAWAGISHI T, NISHIZAWA Y, OKUNO Y, SEKIYA K, MORIL H. Effect of cisapride on gastric emptying of indigestible solids and plasma motilin concentration in diabetic autonomic neuropathy. *Am Coll Gastroenterol* 1993, 88:933–938

Corresponding author:

I.N. Migdalis, 17 Zefiron street, GR-153 42 Agia Paraskevi, Greece