

2019 10(2):185-190pp

Publicado en línea 01 de febrero, 2019;

www.revistamedicamd.com

Manifestaciones gastrointestinales en Diabetes Mellitus y factores asociados

Sánchez-Maza Yolopsi DJ., Meixueiro-Daza Arturo, García-Zermeño Karla R., Remes-Troche José M.

Autor para correspondencia

José María Remes Troche. Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Medico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz. Iturbide SN, Colonia Flores Magón, CP 91400, Veracruz, Veracruz, México.

Contacto al correo electrónico: jose.remes.troche@gmail.com

Palabras clave: candidiasis oral, complicaciones gastrointestinales, complicaciones esofágicas, Diabetes Mellitus, enfermedad hepática grasa no alcohólica, enteropatía diabética, esófago de Barrett, gastroparesia diabética, neoplasias gastrointestinales, periodontitis.

Keywords: Barrett's esophagus, Diabetes Mellitus, diabetic enteropathy, diabetic gastroparesis, esophageal complications, gastrointestinal complications, gastrointestinal neoplasms, non-alcoholic liver disease, oral candidiasis, periodontitis.

REVISTA MÉDICA MD, Año 10, número 2, noviembre 2018 - enero 2019, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2013-091114361800-203. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número: Comité Editorial de la Revista Médica MD, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. Fecha de última modificación 31 de enero de 2019.





Manifestaciones gastrointestinales en Diabetes Mellitus y factores asociados

Sánchez-Maza YDJ^a, Meixueiro-Daza A^b, García-Zermeño KR^b, Remes-Troche JM^b

Resumen

La Diabetes Mellitus representa una enfermedad que afecta a un gran grupo de personas. Altera prácticamente a todos los sistemas y el grado de afectación depende de la duración y gravedad de la enfermedad, así como otras comorbilidades. La afectación gastrointestinal puede presentarse como dismotilidad esofágica, enfermedad por reflujo gástrico, gastroparesia, enteropatía, enfermedad hepática grasa no alcohólica y neoplasias gastrointestinales. El manejo óptimo de las complicaciones gastrointestinales es importante para el control metabólico apropiado de la diabetes y la mejora en la calidad de vida del paciente. Esta revisión es una actualización de las complicaciones gastrointestinales presentes en pacientes con Diabetes Mellitus con la finalidad de realizar un diagnóstico rápido, oportuno y de esta manera brindar un tratamiento adecuado.

Palabras clave: candidiasis oral, complicaciones gastrointestinales, complicaciones esofágicas, Diabetes Mellitus, enfermedad hepática grasa no alcohólica, enteropatía diabética, esófago de Barrett, gastroparesia diabética, neoplasias gastrointestinales, periodontitis.

Gastrointestinal manifestations of Diabetes Mellitus and associated factors

Abstract

Diabetes Mellitus affects a great number of persons, and causes damage to almost every organ system. The degree of affection depends on the duration and severity of this condition, as well as other comorbidities. Gastrointestinal implications may include esophageal dysmotility, gastroesophageal reflux disease, enteropathy, nonalcoholic liver disease, and gastrointestinal neoplasms. Optimal management of gastrointestinal complications is important for appropriate metabolic control and to ameliorate patients' life quality. This review is an update of gastrointestinal complications in patients with Diabetes Mellitus, in order to diagnose quickly and treat appropriately.

Key words: Barrett's esophagus, Diabetes Mellitus, diabetic enteropathy, diabetic gastroparesis, esophageal complications, gastrointestinal complications, gastrointestinal neoplasms, non-alcoholic liver disease, oral candidiasis, periodontitis.

a. Servicio de Anestesiología. Hospital General de México, Ciudad de México.

b. Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Medico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz.

Autor para correspondencia:
José María Remes-Troche. Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Medico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz. Iturbide SN, Colonia Flores Magón, CP 91400, Veracruz, Veracruz, México.
Contacto al correo electrónico:
jose.remes.troche@gmail.com

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) afecta a un gran grupo de personas. Se estima que alrededor de 415 millones de personas a nivel mundial la padecen y para el 2040 se cree que el número de pacientes incrementará hasta 642 millones¹. Los principales riesgos que se han ligado involucran complicaciones crónicas de carácter micro y macrovascular; estas complicaciones inducen disfunciones que pueden llevar de manera súbita a la muerte.

Se ha reportado que los pacientes afectados presentan mayor cantidad de síntomas gastrointestinales (GI) que los individuos controles². Los síntomas más prevalentes son: diarrea, estreñimiento, plenitud gástrica, pirosis e incontinencia fecal (IF). Algunos medicamentos también se han visto relacionados con la exacerbación de los síntomas. La metformina puede producir o aumentar la intensidad de la diarrea y llevar a IF³. Con respecto al control glucémico, los estudios han investigado si existe relación entre ésta y la intensidad de los síntomas.

La DM afecta prácticamente a todos los sistemas orgánicos, la duración y gravedad de la enfermedad pueden tener un impacto directo en la participación. Aunque las complicaciones GI son comunes en la diabetes de larga duración, la conciencia de éstas es baja entre los médicos. Esta revisión tiene como objetivo describir estas complicaciones y sus factores asociados, con la finalidad de identificar y realizar un diagnóstico oportuno con opciones terapéuticas adecuadas.

Enfermedad de la cavidad oral como alteración metabólica en DM

Las principales enfermedades en la cavidad oral incluyen infecciones por hongos y la enfermedad periodontal. Los síntomas incluyen: cavidad oral seca, enrojecimiento e hiperemia de la faringe y lesiones atróficas en la lengua. Las infecciones más frecuentes incluyen candidiasis, que del 40% hasta 60% de infecciones de la cavidad oral. Estudios realizados por Shenoy y cols., demostraron mayor frecuencia de infecciones por *Candida* en grupos de pacientes con DM tipo 1 (DM1), hasta en un 30% y 33% en DM tipo 2 (DM2), comparado con solo 7% en pacientes controles⁴. Los valores de UFC/mL fueron significativamente mayores en el grupo de DM que en individuos sanos. Este estudio también demostró una relación positiva entre las UFC/mL tanto en los valores de glucosa en ayuno y los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c)⁴. El curso y la intensidad de la candidiasis refleja también la intensidad de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. En pacientes con resistencia a la insulina, la candidiasis se manifestó con un curso más grave (evaluado sobre la base de técnicas de laboratorio estándar y por defectos dentales) que en pacientes sanos⁵. Otra de las enfermedades frecuentes que afecta a pacientes con diabetes es la periodontitis. Ésta se desarrolla 2.6 veces más frecuente en pacientes con DM que la población sana, así como en pacientes con DM y desequilibrio metabólico, incrementando la incidencia a 2.9 veces más^{5,6}. Paralelamente, se ha encontrado una relación bilateral⁷. En el metaanálisis de Wang y cols., realizado sobre la base de

estudios que incluyeron alrededor de 1,135 individuos, se confirmó que después de 3 meses de tratamiento intenso, dirigido a enfermedades periodontales, se detectaron valores reducidos de HbA1c⁸. Bialecka y cols. obtuvieron resultados similares, registraron una reducción significativa de HbA1c un año después de la amigdalectomía⁹. Los estudios confirmaron la necesidad de un control dental sistemático y un tratamiento intenso.

Alteraciones en la función esofágica

Una de las principales alteraciones relacionadas al esófago en pacientes con DM involucra las ondas peristálticas (baja amplitud de las contracciones y contracciones terciarias) con retraso del paso de alimento y disfunción del esfínter esofágico inferior (EEI) (disminución de la presión del EEI). Se ha informado que la prevalencia de alteraciones motoras esofágicas en la DM es tan alta como del 63%¹⁰. Las principales manifestaciones incluyen disfagia y pirosis. La prevalencia de síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en DM se ha reportado en el 41%¹¹. Así mismo la esofagitis erosiva (EE) fue más frecuente (66.7%) en pacientes diabéticos con neuropatía que aquellos sin neuropatía (33.3%); además los síntomas fueron más frecuentes en el mismo grupo. En pacientes con DM tipo 2, la neuropatía periférica es un factor de riesgo independiente para la presencia de EE; por lo tanto, es recomendable la realización de estudios endoscópicos ante la mínima sospecha¹².

La obesidad y la resistencia a la insulina que frecuentemente acompañan a la DM, representan factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de esófago de Barrett, progresión de lesiones inflamatorias e intensificación de la disfagia¹⁰. La relación entre obesidad, DM y resistencia a la insulina se ha confirmado en varios estudios como factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinomas¹³⁻¹⁴.

En un modelo de regresión logística, se documentó la relación entre la incidencia de adenocarcinoma de esófago (ACE) tanto con la edad mayor a 50 años, raza negra y tabaquismo. Sin embargo, el aumento en la incidencia de ACE en pacientes diabéticos demostró ser independiente de la obesidad coexistente. El estudio también confirmó manifestaciones más severas de la ERGE en relación con valores altos de HbA1c¹⁵. También otras manifestaciones que se desarrollan con frecuencia, como la gastroparesia, promueven el desarrollo de ERGE, representando un factor de riesgo independiente para el desarrollo de adenocarcinoma¹⁶.

Actualmente el tratamiento de la ERGE implica fármacos procinéticos e inhibidores de la bomba de protones. Se ha demostrado que un curso de dos semanas de eritromicina reduce el tiempo medio de tránsito esofágico y el tiempo de vaciado gástrico en los pacientes con DM2. También se aconseja que beban líquidos inmediatamente después de tomar medicamentos para evitar la esofagitis inducida por píldoras¹⁷.

Alteraciones gástricas

Una de las complicaciones que se desarrollan frecuentemente en pacientes con diabetes es la gastroparesia.

Esta patología incluye signos y síntomas relacionados al tracto GI alto que refleja retardo en el vaciamiento gástrico en ausencia de obstrucción física. Los datos epidemiológicos indican su desarrollo en el 5%-12% de los pacientes con diabetes y de manera frecuentemente en aquellos afectados por otras complicaciones. En un estudio por Bharucha y cols., el 47% de los pacientes, ya afectados por otras complicaciones, presentaron retardo en el vaciamiento gástrico¹⁸.

Patogénesis

La patogenia de la gastroparesia diabética es multifactorial y en la actualidad es poco conocida. El retraso del vaciamiento gástrico puede ser el primer signo de gastroparesia¹⁹. Los altos niveles de HbA1c, la duración de la diabetes mayor a 10 años y la presencia de complicaciones macro y microvasculares son factores de riesgo para su desarrollo. La pérdida normal del complejo motor migratorio, contracciones antrales, espasmos del píloro y pobre acomodación gástrica e intestinal son características demostrables en la DM²⁰. Otros factores que pueden desempeñar un papel en la patogenia incluyen la alteración de los nervios que contienen óxido nítrico inhibitorio, ausencia de células intersticiales de Cajal o dismorfismo, fibrosis del músculo liso y macrófagos anormales que contienen infiltrados inmunes²¹⁻²². Las biopsias endoscópicas muestran una densidad y morfología anormal de la mucosa, lo que refleja un posible potencial para el diagnóstico endoscópico²³.

Características clínicas

El primer síntoma y más característico es la náusea, presente en el 90% de los pacientes. Otros síntomas son: vómitos, saciedad temprana, plenitud postprandial, distensión y dolor abdominal en cuadrante superior. Alrededor del 53% de los pacientes puede experimentar pérdida de peso, sin embargo aproximadamente un 20% refiere aumento de peso. Más de la mitad de los individuos afectados presentan síntomas de inicio agudo. Un tercio de los casos tiene síntomas crónicos con exacerbaciones periódicas y un tercio con progresión a la cronicidad²⁴. La distensión epigástrica y la succión son signos presentes en algunos pacientes.

Diagnóstico

El diagnóstico de gastroparesia se realiza mediante gammagrafía de vaciado gástrico con coloide de azufre marcado con tecnecio (^{99m}Tc) unido a alimentos sólidos²⁵. Este método cuantitativo no invasivo se considera el estándar de oro para diagnosticar gastroparesia. El paciente ingiere harina y huevo marcados con ^{99m}Tc y luego se mide el vaciado gástrico mediante gammagrafía a intervalos de 15 minutos durante 4 horas. Sin embargo, esta prueba carece de estandarización. Un nuevo método de escaneo simplificado de cuatro imágenes también ha mostrado resultados comparables²⁶. La American Neurogastroenterology and Motility Society recomienda una prueba con comida, que consiste en dos rebanadas de pan con mermelada, junto con dos huevos marcados con ^{99m}Tc y posteriormente realizar una gammagrafía a las 0, 1, 2 y 4 horas después de la comida. El diagnóstico se confirma si hay una retención del 90% a la hora, >60% a las 2 horas >10% a las 4 h²⁷. Un método alternativo es la cápsula de motilidad inalámbrica no digerible

(*smart pill*), que detecta el pH, temperatura y presiones intraluminales a medida que atraviesa el tracto GI. La cápsula transmite de forma inalámbrica los datos a un receptor que lleva el paciente hasta que se excreta. Si el vaciamiento gástrico es superior a 5 horas se correlaciona con las mediciones de la gammagrafía²⁸. Las pruebas no radiactivas de carbono-13 (¹³C) en el aliento cuantifican el CO₂ exhalado después de la asimilación duodenal de un sustrato estandarizado (octanato o espirulina *platensis*) son una alternativa a la gammagrafía²⁹. La principal ventaja de estas nuevas tecnologías es la ausencia de exposición a la radiación; sin embargo, su disponibilidad es limitada.

Además del retraso en el vaciamiento, los pacientes también pueden manifestar alteración en la contractilidad duodenal. En estudios realizados por Barshop y cols., observaron que la actividad contráctil duodenal se correlacionaba con los signos y/o síntomas de la gastroparesia y la actividad motora cardial³⁰.

Tratamiento:

Los tratamientos para gastroparesia incluyen medidas generales; modificaciones dietéticas, medicamentos que mejoren el vaciamiento gástrico o disminuyan los efectos de fármacos, terapias psicológicas y finalmente el tratamiento endoscópico o quirúrgico²⁰.

Dentro de las medidas generales se encuentra realizar comidas frecuentes en cantidades pequeñas, dietas líquidas (ya que la tasa de vaciado no suele estar alterada) y alimentos con bajo contenido lipídico y fibra no digerible. Además de una adecuada hidratación y corregir desequilibrios electrolíticos. Cualquier medicamento que pueda retrasar el vaciamiento gástrico debe suspenderse en la medida de lo posible. El mantenimiento de la euglucemia ha sido uno de los principios fundamentales del tratamiento.

Fármacos

Los fármacos más utilizados son los procinéticos, que aumentan la motilidad gastrointestinal. En general, estos aumentan la motilidad gástrica y mejoran el vaciamiento gástrico.

La mosaprida es un agonista selectivo de los receptores 5-HT4 que acelera el vaciamiento gástrico. El citrato de mosaprida administrado por vía oral se ha asociado con un aumento significativo de la ingesta de alimentos en ratones ob/ob obesos, con una tendencia a disminuir las concentraciones de glucosa en sangre y fructosamina en ayuno, en comparación con los controles³¹. Otros agentes con efectos estimulantes gástricos incluyen los nuevos agonistas de los receptores 5-HT4, como la: prucaloprida, velusetrag y naronaprida, sin embargo, no todos están disponibles en nuestro país²⁰.

La grelina es una hormona peptídica secretada por la mucosa gástrica y el páncreas. Es la primera hormona circulante que controla la saciedad. Una acción fisiológica importante es la regulación de la motilidad gástrica³². En un estudio se encontró que el uso intravenoso del agonista de grelina TZP-101 reduce las náuseas y los vómitos en pacientes con gastroparesia diabética en comparación con el placebo³³.

Un estudio retrospectivo reportó reducción de los síntomas en el 88% de los diabéticos que se les administró antidepresivos tricíclicos. El extracto de hierbas STW5

(iberogast) también ha mostrado beneficios en la dispepsia funcional y gastroparesia²⁰.

Tratamientos endoscópicos y quirúrgicos

Se han probado inyecciones pilóricas endoscópicas de toxina botulínica en el manejo de la gastroparesia. La mejoría de los síntomas y del vaciamiento gástrico persiste hasta por 3-6 meses, especialmente en mujeres con gastroparesia idiopática³⁴. Se ha demostrado que los implantes de estimulador eléctrico gástrico tiene beneficios que se extienden por más de 10 años y reducen hasta un 80% las náuseas y vómito. Además de mejoría en el estado nutricional y metabólico, la calidad de vida y asistencias de atención de salud³⁵. A pesar de esto, la mayoría de los estudios no muestran ningún efecto en el vaciamiento gástrico. Otra tecnología nueva el uso de estimuladores gástricos inalámbricos miniatura insertados endoscópicamente³⁶. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar la eficacia en comparación con otros procedimientos.

Los tratamientos quirúrgicos rara vez se realizan y se reservan para pacientes con síntomas refractarios que no mejoran con otras medidas. Otros tratamientos incluyen la alimentación con yeyunostomía y la nutrición parenteral total (NPT)³⁷. La NPT puede revertir la pérdida rápida de peso y garantizar un sustrato calórico adecuado, esta terapia se usa generalmente en pacientes con dismotilidad intestinal asociada²⁰.

Alteraciones del intestino delgado

Con mayor frecuencia, se observa la coexistencia de trastornos en la absorción intestinal en DM especialmente de larga evolución y en aquellos con gastroparesia³⁸. La enteropatía relacionada con la DM puede presentarse con diarrea, estreñimiento o IF. El mecanismo de desarrollo es similar al de la participación del tracto GI superior³⁹. El daño al plexo nervioso mientérico debido a la neuropatía autonómica y la fibrosis de las capas musculares intestinales da como resultado una estasis del contenido intestinal. La motilidad intestinal reducida produce estreñimiento que a veces puede provocar incontinencia por rebosamiento. El sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado puede provocar diarrea, la cual suele ser una consecuencia de la estasis intestinal.

El estreñimiento alternado con diarrea es uno de los síntomas más comunes de la enteropatía diabética. La diarrea suele ser indolora, puede estar asociada con IF y ocurre durante el día, pero con frecuencia ocurre durante la noche⁴⁰. Característicamente, se observa en pacientes con diabetes mal controlada y neuropatía periférica y autonómica⁴¹.

El estreñimiento es un problema común que afecta hasta al 60% de los pacientes con DM de larga evolución⁴².

La IF, particularmente nocturna, debido a disfunción del esfínter anal interno y externo secundaria a neuropatía autónoma es un síntoma frecuente. Se ha demostrado que la hiperglucemia aguda inhibe la función del esfínter anal externo y disminuye la capacidad rectal, aumentando el riesgo de IF⁴³. Los pacientes deben someterse a estudios de laboratorio, de imagen, manometréticos y endoscópicos según el contexto clínico, para descartar dichas patologías.

En cuanto al tratamiento de la diarrea, este implica principalmente el alivio de los síntomas, corrección de déficit

de líquidos y electrolitos, mejora nutricional y adecuado control glucémico, así como el manejo de las causas subyacentes⁴⁴. Los agentes antidiarreicos deben usarse con precaución, ya que existe un riesgo de megacolon tóxico. La rifaximina es un agente antimicrobiano oral de absorción mínima que se concentra en el tracto GI, tiene un amplio espectro de actividad *in vitro* contra las bacterias aerobias, anaerobias, grampositivas y gramnegativas y presenta bajo riesgo de inducir resistencia bacteriana⁴⁵⁻⁴⁶. Se ha demostrado que erradica el sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado hasta un 84% de los pacientes⁴⁷.

El estreñimiento puede ser tratado con hidratación, ejercicio regular y mayor ingesta de fibra dietética. Los medicamentos más nuevos para el tratamiento del estreñimiento crónico incluyen prucaloprida, un agonista selectivo del receptor 5-HT4 que mejora el tránsito colónico y lubiprostone, que estimula la secreción de agua y electrolitos en el colon a través de la activación de canales de cloruro tipo 2 en los enterocitos.

Relación entre el hígado y DM

Las principales patologías hepáticas diagnosticadas en pacientes diabéticos incluyen la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), que conduce a fibrosis y cirrosis hepática. En pacientes con DM1, se puede desarrollar el síndrome de Mauriac, caracterizado por hepatomegalia. La fibrosis diabética del hígado representa una forma de microangiopatía hepática en la que se produce fibrosis sinusoidal sin rasgos de degeneración grasa. Los depósitos de colágeno en los sinusoides y la remodelación de la membrana basal con patrón ecográfico normal son típicos de la enfermedad⁴⁸. Según Hudacko y cols., este tipo de complicación está relacionada con la microangiopatía diabética, particularmente en aquellos con curso prolongado y complicaciones coexistentes, con mayor frecuencia de nefropatía diabética⁴⁹. También se detecta una elevación crónica de la actividad de la fosfatasa alcalina⁴⁸. La propensión a diversos tipos de infecciones caracteriza a los pacientes diabéticos, incluida la hepatitis viral. Se confirmó que la DM2 se presenta con mayor frecuencia en personas infectadas con VHC que en personas libres de dicha infección o en personas con infección por VHB coexistente⁵⁰. Esto se debe a la presencia de resistencia a la insulina, mayor secreción de factor de necrosis tumoral alfa, así como al efecto directo de las proteínas virales sobre el efecto de la insulina⁵¹⁻⁵².

Neoplasias del tracto gastrointestinal.

Durante años se ha sabido que el riesgo de desarrollar una neoplasia en el tracto GI es mayor en pacientes diabéticos que en individuos sanos. La relación se basa en la manifestación de sobrepeso y obesidad, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Los fenómenos conducen a concentraciones elevadas del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) que, a su vez, estimulan la proliferación celular descontrolada, mientras que inhiben el proceso de apoptosis⁵³.

Conclusiones

Las patologías relacionadas con el sistema GI en pacientes diabéticos dependen de la duración de la enfermedad, control metabólico y en la mayoría de las ocasiones de otras

complicaciones ya existentes.

La terapia actual de la diabetes se basa en lograr un control metabólico y detección de las principales complicaciones, como la retinopatía, neuropatía y nefropatía diabética. Las complicaciones afectan a muchos otros sistemas y órganos,

incluido en particular el tracto GI. Por lo cual el reconocimiento de estas patologías y la implementación de un tratamiento adecuado requieren que el médico tome una visión integral del paciente e individualice las recomendaciones respectivas y la terapia.

Referencias bibliográficas

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th ed. Brussels, Belgium: *International Diabetes Federation*; 2017.
2. Maleki D, Locke GR III, Camilleri M, et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2808-16.
3. Bytzer P, Talley NJ, Jones MP, et al. Oral hypoglycaemic drugs and gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(1): 137-42.
4. Nelson R, Shlossman M, Budding L, et al. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care*. 1990;13:836-840.
5. Javed F, Ahmed H, Mehmood A, et al. Association between glycemic status and oral Candida carriage in patients with prediabetes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117(1):53-58.
6. Tsai C, Hayes C, Taylor G. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2002;30:182-192.
7. Al-Khabbaz AK. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease severity. *Oral Health Prev Dent*. 2014;12:77-82.
8. Wang X, Han X, Guo X, Luo X, Wang D. The effect of periodontal treatment on hemoglobin a1c levels of diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(9):108412.
9. Gustafsson RJ, Littorin B, Berntorp K, Frid A, Thorsson O, Olsson R, Ekberg O, Ohlsson B. Esophageal dysmotility is more common than gastroparesis in diabetes mellitus and is associated with retinopathy. *Rev Diabet Stud* 2011; 8: 268-27.
10. Wang X, Pitchumoni CS, Chandrarana K, Shah N. Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetics with neuropathy. *World J Gastroenterol*/2008; 14: 709-712.
11. Lee SD, Keum B, Chun HJ, Bak YT. Gastroesophageal Reflux Disease in Type II Diabetes Mellitus With or Without Peripheral Neuropathy. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17:274-278.
12. Bialecka M, Niedzwiecki P, Ziolkiewicz DZ, Wierusz-Wysocka B. Tonsillectomy due to chronic tonsillitis improves metabolic control in type 1 diabetic patients. *Clin Diabetes*. 2013;2(6):208-212.
13. Lin SW, Freedman ND, Hollenbeck AR, et al. Prospective study of self-reported diabetes and risk of upper gastrointestinal cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:954-961.
14. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, et al. The role of insulin receptors and IGF-1 receptors in cancer and other disease. *Arch Physiol Biochem*. 2008;114:23-37.
15. Dixon JL, Copeland LA, Zeber JE, et al. Association between diabetes and esophageal cancer, independent of obesity, in the United States veterans affairs population. *Dis Esophagus*. 2015. doi:10.1111/dote.12402
16. Chang CT, Shiau YC, Lin CC, Li TC, Lee CC, Kao CH. Improvement of esophageal and gastric motility after 2-week treatment of oral erythromycin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2003;17: 141-144.
17. Mearin F, Malagelada JR. Gastroparesis and dyspepsia in patients with diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7(8):717-723.
18. Bharucha AE, Kudva Y, Basu A, et al. Relationship between glycemic control and gastric emptying in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:466-476.
19. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care* 2001; 24: 371-381.
20. Hasler WL. Gastroparesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28:621-628.
21. Ordög T, Takayama I, Cheung WK, Ward SM, Sanders KM. Remodeling of networks of interstitial cells of Cajal in a murine model of diabetic gastroparesis. *Diabetes* 2000; 49: 1731-1739.
22. Grover M, Farrugia G, Lurken MS, Bernard CE, Faussone-Pellegrini MS, et al. Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology* 2011; 140: 1575-1585.e8.
23. Selim MM, Wendelschafer-Crabb G, Redmon JB, Khoruts A, Hodges JS, et al. Gastric mucosal nerve density: a biomarker for diabetic autonomic neuropathy? *Neurology* 2010; 75: 973-981.
24. Parkman HP, Yates K, Hasler WL, Nguyen L, Pasricha PJ, et al. Similarities and differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1056-1064.
25. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004; 127:1592-1622
26. Tougas G, Chen Y, Coates G, Paterson W, et al. Standardization of a simplified scintigraphic methodology for the assessment of gastric emptying in a multicenter setting. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:78-86.
27. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, 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.
28. Lee A, Wilding G, Kuo B. Variable abnormal physiological motility in the proximal upper gastrointestinal tract in gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 652-657, e276.
29. Perri F, Bellini M, Portincasa P, Parodi A, Bonazzi P, et al. (13)C-octanoic acid breath test (OBT) with a new test meal (EXPIROGER): Toward standardization for testing gastric emptying of solids. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 549-553.
30. Barshop K, Staller K, Semler J, Kuo B. Duodenal rather than antral motility contractile parameters correlate with symptom severity in gastroparesis patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:339-346.
31. Asakawa A, Ueno N, Katagi M, Ijuin Y, Morita Y, et al. Mosapride improves food intake, while not worsening glycemic control and obesity, in ob/ob obese mice with decreased gastric emptying. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 56-58
32. Mondal A, Xie Z, Miyano Y, Tsutsui C, Sakata I, et al. Coordination of motilin and ghrelin regulates the migrating motor complex of gastrointestinal motility in *Suncus murinus*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G1207-G1215.
33. Wo JM, Ejksjaer N, Hellström PM, Malik RA, Pezzullo JC, et al. Randomised clinical trial: ghrelin agonist TZP-101 relieves gastroparesis associated with severe nausea and vomiting-randomised clinical study subset data. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 679-688.
34. Rodriguez L, Rosen R, Manfredi M, Nurko S. Endoscopic intrapyloric injection of botulinum toxin A in the treatment of children with gastroparesis: a retrospective, open-label study. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 302-309.
35. McCallum RW, Lin Z, Forster J, Roesser K, Hou Q, Sarosiek I. Gastric electrical stimulation improves outcomes of patients with gastroparesis for up to 10 years. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 314-319.e1.
36. Deb S, Tang SJ, Abell TL, Rao S, Huang WD, T et al. An endoscopic wireless gastrostimulator (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 411-415, 415.e1
37. Fontana RJ, Barnett JL. Jejunostomy tube placement in refractory diabetic gastroparesis: a retrospective review. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2174-2178.
38. Phillips LK, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. An update on autonomic neuropathy affecting the gastrointestinal tract. *Curr Diab Rep* 2006; 6: 417-423.
39. Chandrasekharan B, Anitha M, Blatt R, Shahnavaz N, Kooby D, et al. Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal loss and increased oxidative stress. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 131-138, e26.
40. Lee TH, Lee JS. Ramosetron might be useful for treating diabetic diarrhea with a rapid small bowel transit time. *Korean J Intern Med* 2013; 28: 106-107.
41. Lysy J, Israeli E, Goldin E. The prevalence of chronic diarrhea among diabetic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2165-2170.
42. Ohlsson B, Melander O, Thorsson O, Olsson R, Ekberg O, Sundkvist G. Oesophageal dysmotility, delayed gastric emptying and autonomic neuropathy correlate to disturbed glucose homeostasis. *Diabetologia* 2006; 49: 2010-2014.
43. Russo A, Botten R, Kong MF, Chapman IM, Fraser RJ, Horowitz M, Sun WM. Effects of acute hyperglycemia on anorectal motor and sensory function in diabetes mellitus. *Diabet Med* 2004; 21: 176-182.
44. Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JP, Bouhnik Y, Flourié B, et al. Chronic diarrhea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Diabet Metab* 1998;24:530-536
45. Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity-a review. *Chemotherapy* 2005; 51 Suppl 1: 67-72.
46. Gerard L, Garey KW, DuPont HL. Rifaximin: a nonabsorbable rifamycin antibiotic for use in nonsystemic gastrointestinal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3: 201-211.
47. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 349-358.
48. King RJ, Harrison L, Gilbey SG, et al. Diabetic hepatosclerosis: Another diabetes microvascular complication? *Diabet Med*. 2016;33(2):5-7.
49. Hudack RM, Sciancalepore JP, Fyfe BS. Diabetic microangiopathy in the liver: An autopsy study of incidence and association with other diabetic complications. *Am J Clin Pathol*. 2009;132:494-499.
50. Naing CMJ, Ahmed SI, Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: Meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18:1642-1651.
51. Lecube A, Hernández C, Genesca J, Simó R. Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic HCV patients: A case-control study. *Diabetes Care*. 2006;29:1096-1101.
52. del Campo JA, García-Valdecasas M, Rojas L, Rojas A, Romero- Gómez M. The HCV modulates insulin signaling pathway in vitro promoting insulin resistance. *PLoS One* 2012;7:47904.
53. Mannucci E, Monami M, Balzi D, et al. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2010;33:1997-2003.