

مقایسه اثر اریترومایسین و متوکلوپرامید در درمان یبوست و کاهش قند خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

اعظم‌السادات طباطبایی*، نگار حری، محبوبه فرمانی، ساسان حقیقی، بدرالملوک فرقانی، مسعود امینی^۲

چکیده

مقدمه: یبوست شایع‌ترین علامت گوارشی در دیابت است. اریترومایسین آگونیست هورمون گوارشی موتیلین می‌باشد که می‌تواند اثرات این هورمون را در تحریک حرکات روده و ترشح انسولین تقلید نماید. در این مطالعه تلاش گردیده که با توجه به خواص اریترومایسین، اثرات آن در بهبودی علائم یبوست و کنترل بهتر قند خون مورد بررسی قرار گرفته و با متوکلوپرامید مقایسه گردد.

روش‌ها: در یک کارآزمایی بالینی ۳ ماهه بر روی بیماران دیابتی نوع ۲ مبتلا به یبوست، ۲۴ بیمار تحت درمان با اریترومایسین (۴۰۰ میلی‌گرم قبل از خواب) و ۱۵ بیمار تحت درمان با متوکلوپرامید (۱۰ میلی‌گرم سه بار در روز قبل از غذا) قرار گرفتند. آزمایش‌های قند خون ناشتا و دو ساعت بعد در شروع طرح و هر یک ماه یک‌بار، تا سه ماه و HbA_{1c} در شروع و پایان مطالعه اندازه‌گیری و مقایسه گردیدند. شدت یبوست براساس تعداد دفعات اجابت مزاج در هفته، در هر ماه از بیماران سؤال شد و فرم‌های مربوطه جهت بررسی بهبود وضعیت یبوست تکمیل گردید.

یافته‌ها: در گروه تحت درمان با اریترومایسین قند خون دو ساعت بعد از غذا کاهش پیدا نمود (از $174/0 \pm 46/3$ به $147/0 \pm 47/0$ ، $P=0$). یبوست در هر دو گروه بهبودی چشمگیری داشت ($P=0$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که در بیماران دیابتی تیپ ۲ مبتلا به یبوست، مصرف اریترومایسین به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم قبل از خواب نه تنها سبب بهبودی در یبوست می‌شود بلکه کنترل بهتر قند خون را نیز به همراه دارد.

واژگان کلیدی: اریترومایسین، متوکلوپرامید، یبوست، کنترل قند، دیابت نوع ۲

۱- محقق، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان اصفهان

۲- استاد بیماریهای غدد و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

*نشانی: اصفهان، میدان جمهوری، خیابان خرم، مرکز تحقیقاتی درمانی حضرت صدیقه طاهره، طبقه همکف، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان؛ تلفن: ۰۳۱۱-۳۳۵۹۹۳۳؛ نمابر: ۰۳۱۱-۳۳۷۳۷۳۳؛ پست الکترونیک: emrc@mui.ac.ir

مقدمه

ديابت يك بيماری متابوليك است كه علامت مشخصه آن يعنی هيپرگليسمی، در دراز مدت باعث بروز عوارض مختلف از جمله رتينوپاتی، نوروپاتی، نوروپاتی محیطی، نوروپاتی اتونوم و... می گردد. در این بین نوروپاتی اتونوم ديابتي (DAN) عامل اختلال فعالیت در سیستم های گوارشی، اداری- تناسلی و قلبی- عروقی بوده و می تواند باعث ناتوانی، مرگ و یا کاهش کیفیت زندگی و فعالیت روزانه اشخاص ديابتي گردد [۲،۱].

از سویی مشکلات گوارشی، به عنوان یکی از اختلالات ناشی از نوروپاتی اتونوم، بصورت مکرر در بيماران ديابتي دیده شده و ييوست شایع ترین علامت گوارشی در ديابت محسوب می گردد [۳]. ييوست در بيماران ديابتي در ابتدا به صورت علامتی و با استفاده از رژیم های غذایی و عوامل حجیم کننده مدفوع مانند پسیلیوم درمان می شود و در صورت عدم پاسخ مناسب به درمان های یاد شده، مسهل ها می توانند مفید واقع گردند [۴]. با این حال در مطالعات مختلف، سودمندی استفاده از داروهای تحریک کننده حرکات گوارشی نیز نشان داده شده است.

در يك مطالعه در سال ۱۹۹۳ مشخص گردید كه متوكلوپراميد و اریترومايسين در درمان گاستروپارزی ديابتي مؤثر می باشند كه در این بین نقش اریترومايسين بارزتر بوده است [۵]. در ادامه این مطالعه و در مطالعات مشابه، گزارش هایی از نقش اریترومايسين در کاهش قند خون بيماران ديابتي نیز ارائه شده است [۷،۶].

با توجه به این كه مصرف داروهای واجد خواص دوگانه (کنترل کننده قند خون و افزایش دهنده حرکات روده) در بيماران ديابتي مبتلا به ييوست از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشد، در این مطالعه تلاش گردیده تا اثر اریترومايسين در زمینه کاهش قند خون و درمان ييوست با متوكلوپراميد، كه از داروهای رایج درمان ييوست ديابتي می باشد، مقایسه گردد.

روش ها

این تحقیق يك مطالعه از نوع تجربی^۱ و به روش کارآزمایی بالینی^۲ بوده و نمونه ها به صورت تصادفی از بین بيماران ديابتي نوع ۲ مبتلا به ييوست مراجعه کننده به مركز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انتخاب شدند. سپس بيماران به شکل تصادفی در دو گروه A و B تقسیم و به مدت سه ماه تحت درمان با اریترومايسين یا متوكلوپراميد قرار گرفتند.

در مرحله انتخاب نمونه ها، تلاش گردید تا بيماران از نظر مدت ابتلا به ديابت و سن همسان باشند. ابتلاء به ديابت نوع ۲، وجود مشکل ييوست و قند خون ناشتای کمتر از ۲۰۰ mg/dl به عنوان معیارهای ورود به مطالعه و درمان با سایر داروهای ضد ييوست، ممنوعیت مصرف اریترومايسين یا متوكلوپراميد، ديابت تازه تشخیص داده شده، عدم همکاری، مهاجرت یا فوت و بروز عوارض دارویی به عنوان معیارهای خروج از مطالعه مد نظر قرار گرفتند.

در گروه تحت درمان با اریترومايسين، ابتلا به بيماری كبدی، مصرف داروهای استمیزول، کاربامازپین، کورتیکواستروئیدها، سیکلوسپورین، دیگوکسین، آلکالوئیدهای ارگوت، ترفنادین، تئوفیلین، تریازولام، والپروات و وارفارین (به دلیل تداخل دارویی) و حساسیت مفرط به اریترومايسين، مانع ورود بیمار به مطالعه می گردید. در مورد متوكلوپراميد، ابتلا به فنوكرموسیتوما، اختلالات همراه با تشنج، پارکینسونیسم، نارسایی كبد یا کلیه، حساسیت به سولفانامیدها یا متوكلوپراميد و خونریزی دستگاه گوارش باعث خروج بیمار از مطالعه می شد.

تشخیص ييوست به عنوان يك علامت و بر مبنای شکایت بیمار و در صورت وجود تعداد کم دفعات اجابت مزاج (کمتر از حداقل ۳ بار در هفته) همراه با خروج مدفوع به سختی، مدفوع بسیار باریک، بسیار سخت یا احساس تخلیه ناکامل بعد از اجابت مزاج انجام می گرفت [۸]. در طی مطالعه تغییری در برنامه درمانی کنترل

¹ Experimental

² Clinical Trial

از آزمون آماری t زوج و برای مقایسه متغیرهای یاد شده بین دو گروه از آزمون t غیرزوج و به منظور بررسی علایم یبوست در هر دو مورد از آزمون مجذور کای استفاده و در تمامی موارد $P < 0/05$ معنادار تلقی گردید.

یافته‌ها

در ابتدا، از بین بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان، تعداد ۴۹ بیمار که معیار ورود به مطالعه را داشته و هیچ یک از معیارهای خروج در آنها وجود نداشت انتخاب شدند.

یک نفر از بیماران تحت درمان با متوکلوپرامید دچار لرزش بدن شد که با قطع متوکلوپرامید این عارضه برطرف گردید. سایر عوارض عصبی این دارو در بیماران مشاهده نشد. عوارض گوارشی مختصر به صورت درد اپی گاستر در تعداد معدودی از بیماران تحت درمان با اریترومايسين به طور موقت ایجاد شد که با ادامه درمان برطرف گردید. در ۲ نفر از بیماران این گروه درد شدید اپی گاستر که به گفته بیمار مربوط به مصرف اریترومايسين بود بروز نمود که منجر به قطع دارو و خروج از مطالعه گردید. ۷ نفر دیگر از بیماران به دلیل عدم تمایل بیمار جهت ادامه مطالعه، عدم همکاری یا مراجعه نامنظم و یا اجبار در افزایش میزان داروی ضد دیابت از مطالعه خارج شدند. در نهایت ۱۵ نفر در گروه تحت درمان با متوکلوپرامید و ۲۴ نفر در گروه تحت درمان با اریترومايسين (جمعا ۳۹ نفر) باقی ماندند که به مدت سه ماه تحت درمان قرار گرفتند.

اطلاعات پایه ای بیماران قبل از آغاز درمان به تفکیک گروه‌های A و B در جدول شماره ۱ آورده شده است. مشخصات اولیه بالینی بیماران نشان می‌دهد که متوسط سن و مدت ابتلا به دیابت، نتایج آزمایش‌ها و دفعات اجابت مزاج در هفته در دو گروه فاقد تفاوت معنادار بوده است. جداول ۲ و ۳ نتایج میانگین آزمایش‌های بیماران در مراجعات ماهیانه را در گروه‌های A و B نمایش می‌دهند. همچنین میانگین اختلاف آزمایش‌های بیماران در شروع درمان و بعد از درمان در ماه‌های اول، دوم، سوم در جدول ۴ نشان داده شده است.

قند خون بیماران داده نشد. همچنین پرسشنامه غذایی و فعالیت فیزیکی در هر ویزیت طبق پرسشنامه‌های استاندارد [۱۰ و ۹] توسط واحد تغذیه از بیماران گرفته و فعالیت فیزیکی و رژیم غذایی بیماران در طی مطالعه ثابت نگه داشته شد. بیماران گروه A به مدت سه ماه تحت درمان با متوکلوپرامید (شرکت داروسازی شیمی امین-اصفهان - ایران) به میزان ۱۰ mg سه بار در روز (نیم ساعت قبل از وعده اصلی غذایی) و بیماران گروه B به مدت سه ماه تحت درمان با اریترومايسين (شرکت داروسازی لقمان-تهران - ایران) به میزان ۴۰۰ میلی گرم قبل از خواب قرار گرفتند. داروهای مصرفی بیماران در هر ویزیت به میزان مصرف یک ماه به بیمار تحویل داده می شد و با دادن یادداشت به بیماران از مصرف اریترومايسين و متوکلوپرامید اضافی از طریق تجویز توسط سایر پزشکان جلوگیری می گردید. آزمایش‌های قند خون ناشتا (FBS) و قند خون ۲ ساعت بعد (2hPP BS) در شروع طرح و هریک ماه یک بار، تا سه ماه در بیماران انجام و HbA_{1c} در شروع و پایان مطالعه اندازه گیری شد. شدت یبوست براساس تعداد دفعات اجابت مزاج در هفته، به طور ماهیانه از بیماران سؤال شد و فرم‌های مربوطه تکمیل گردید.

قند خون به روش Colorimetric GOD.PAP Enzymatic (زیست شیمی - تهران - ایران) و HbA_{1c} به روش کالریمتری با تیوباریتوریک اسید (مهسایاران - تهران - ایران) انجام شد. به منظور مقایسه اثر متوکلوپرامید و اریترومايسين بر روی یبوست، دفعات اجابت مزاج بیماران در هفته در طی مراجعه‌های مختلف بین دو گروه مقایسه گردید. همچنین به جهت مقایسه نتایج بین دو گروه ابتدا اختلاف نتیجه آزمایش بیماران در هریک از مراجعات ماه اول، دوم و سوم نسبت به شروع درمان به دست آمد و سپس نتایج بین دو گروه مقایسه شد. در مورد HbA_{1c} نیز اختلاف نتیجه آزمایش HbA_{1c} در شروع و پایان مطالعه در هر گروه محاسبه و سپس نتایج بین دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت.

اطلاعات جمع آوری شده به کمک نرم افزار SPSS for Win ver 10 تجزیه و تحلیل گردید. جهت مقایسه FBS و 2hPP BS و HbA_{1c} در هر گروه قبل و پس از مطالعه

جدول ۱- مشخصات اولیه بالینی و بیوشیمیایی در ۷۰ بیمار بررسی شده در ابتدای مطالعه

P	گروه تحت درمان با اریترومایسین (B)	گروه تحت درمان با متوکلوپرامید (A)	
۰/۲	۵۶/۵ ± ۱۰/۱	۶۰/۱ ± ۷/۱	سن (سال)
۰/۶	۹/۵ ± ۸/۲	۸/۸ ± ۶/۶	مدت ابتلا به دیابت (سال)
۰/۸	۱۳۰ ± ۳۶	۱۲۷/۸ ± ۳۵	قند خون ناشتا (mg/dl)
۰/۲	۱۹۹/۷ ± ۴۷	۱۸۱/۲ ± ۵۱	قند خون ۲ ساعت بعد از غذا (mg/dl)
۰/۲	۹ ± ۱/۴	۸/۵ ± ۱/۱	HbA _{1c} (%)
۰/۲	۳/۴ ± ۲	۲/۶ ± ۱/۳	دفعات اجابت مزاج در هفته

جدول ۲- نتایج میانگین آزمایش‌های بیماران در مراجعات ماهیانه در گروه تحت درمان با متوکلوپرامید

P	بعد از ۳ ماه درمان	P	بعد از دو ماه درمان	P	بعد از یک ماه درمان	شروع درمان	
۰/۱	۱۴۰/۲ ± ۴۰/۵	۰/۶	۱۳۲/۴ ± ۳۷/۵	۰/۲	۱۴۵/۴ ± ۴۷/۴	۱۲۷/۸ ± ۳۵/۳	FBS
۰/۶	۱۸۹/۴ ± ۵۱/۵	۰/۴	۱۹۲/۹ ± ۳۵/۷	۰/۶	۱۷۴/۰ ± ۵۵/۳	۱۸۱/۲ ± ۵۱/۹	2hPP BS
۰/۱	۹/۱ ± ۱/۲	-	-	-	-	۸/۵ ± ۱/۱	HbA _{1c}
۰	۳/۸ ± ۱/۷	۰	۳/۷ ± ۱/۷	۰/۰۰۳	۳/۴ ± ۱/۸	۲/۶ ± ۱/۳	دفعات اجابت مزاج در هفته

جدول ۳- نتایج میانگین آزمایش‌های بیماران در مراجعات ماهیانه در گروه B

P	بعد از ۳ ماه درمان	P	بعد از دو ماه درمان	P	بعد از یک ماه درمان	شروع درمان	
۱	۱۲۹/۷ ± ۳۲/۲	۰/۶	۱۲۶/۹ ± ۲۸/۶	۰/۴	۱۲۴/۹ ± ۲۲/۶	۱۲۴/۹ ± ۲۶/۶	FBS
۰/۰۱	۱۷۴/۰ ± ۴۶/۳	۰/۲	۱۸۴/۳ ± ۵۴/۹	۰/۲	۱۸۵/۶ ± ۵۵/۴	۱۹۹/۷ ± ۴۷/۰	2hPP BS
۰/۳	۸/۷ ± ۱/۴	-	-	-	-	۹/۰ ± ۱/۴	HbA _{1c}
۰	۵/۲ ± ۱/۶	۰	۵/۰ ± ۱/۷	۰	۴/۷ ± ۱/۹	۳/۴ ± ۲	دفعات اجابت مزاج در هفته

بحث

یبوست شایع‌ترین علامت گوارشی در دیابت بوده و درمان‌های مختلفی جهت آن تجربه شده است. از جمله می‌توان به داروهای پروکیتیک، که باعث افزایش حرکات دستگاه گوارش می‌شوند (مانند متوکلوپرامید و سیزاپراید) اشاره نمود [۱۲]. اریترومایسین نیز یک آنتی بیوتیک ماکرولید است که در دوز کم دارای فعالیت پروکیتیک می‌باشد. در حقیقت اریترومایسین آگونیست هورمون

نوروپاتی اتونوم (DAN) جزو عوارض ناشی از هیپرگلیسمی مزمن در بیماران دیابتی است که طیف وسیعی از اختلالات ارگان‌های مختلف، که توسط این سیستم تغذیه می‌شوند را (از جمله دستگاه گوارش) شامل می‌شود [۱۱].

متوکلوپرامید سطح قند خون ناشتا و ۲ ساعت بعد از غذا و HbA_{1c} بیماران افزایش یافته و به دنبال مصرف اریترومایسین مقادیر فوق کاهش یافته بود که این کاهش فقط در مورد قند ۲ ساعت بعد از غذای بیماران معنادار بوده است ($P=0/01$). همچنین در مقایسه کلی بین گروه تحت درمان با اریترومایسین و متوکلوپرامید، تفاوت‌های موجود در مقادیر قند خون معنادار نبوده است، هر چند در مورد قند ۲ ساعت بعد از غذا در ماه سوم اختلاف مشاهده شده نزدیک به معنی دار شدن بوده است ($P=0/059$).

Ueno و همکاران در سال ۲۰۰۰ میلادی اثر اریترومایسین را بر روی ترشح انسولین و کنترل قند در بیماران دیابتی نوع ۲ بررسی نموده و نتیجه گرفتند که اریترومایسین خوراکی خاصیت ضد دیابتی دارد [۷]. در یک مطالعه دیگر که در سال ۲۰۰۱ توسط گروه فوق به انجام رسید، ۳۰ بیمار دیابتی نوع ۲ به مدت ۱ ماه تحت درمان با اریترومایسین خوراکی به میزان ۴۰۰ میلی گرم قبل از خواب قرار گرفتند. در پایان مطالعه کاهش معنی داری در قند خون و HbA_{1c} و افزایش واضحی در انسولین ناشتای بیماران بوجود آمده

گوارشی موتیلین بوده و از طریق اتصال به گیرنده موتیلین در دستگاه گوارش می‌تواند اثرات این هورمون را تقلید نماید [۷] و به همین دلیل در انواع مختلف گاستروپارزی و یبوست تجربه شده است [۶].

نتایج مطالعه حاضر نیز نشان می‌دهند که در تعقیب مصرف اریترومایسین و متوکلوپرامید، یبوست بیماران به طور معنی داری بهبود می‌یابد. البته به نظر می‌رسد تأثیر اریترومایسین در این زمینه بیشتر از متوکلوپرامید بوده است.

در مطالعه ارباس در سال ۱۹۹۳، که مشابه با مطالعه حاضر به مقایسه اثر اریترومایسین و متوکلوپرامید در درمان گاستروپارزی دیابتی و علائم ناشی از آن من جمله یبوست پرداخته است، بهبود واضحی در کاهش علائم معدی - روده‌ای بیماران دیابتی به دنبال مصرف هر دو دارو دیده شد اما علی‌رغم بیشتر بودن این اثر به دنبال مصرف اریترومایسین، تفاوت مشاهده شده در کاهش یبوست بین دو گروه مورد بررسی معنادار نبوده است [۵]. در مطالعه ما مصرف هیچ کدام از داروها باعث تغییر معناداری در قند خون ناشتای بیماران نگردید اگرچه در طول مصرف

جدول ۴- میانگین اختلاف آزمایش‌های بیماران در شروع درمان و بعد از درمان در ماه‌های اول، دوم، سوم

P value	گروه B	گروه A	
۰/۱۰۶	۵/۱۲ ± ۲۹/۳	-۱۷/۶۰ ± ۵۶/۴	(FBS)1-(FBS)2
۰/۴۳۲	۳/۰۸ ± ۲۶/۲	-۴/۶۶ ± ۳۴/۴	(FBS)1-(FBS)3
۰/۲۷۷	۰/۳۳ ± ۳۸/۹	-۱۲/۴۶ ± ۲۸/۳	(FBS)1-(FBS)4
۰/۶۸۹	۱۴/۰۴ ± ۵۴/۳	۷/۱ ± ۴۷/۴	(2hPP) (BS)1-(2hPP) (BS)2
۰/۱۳۸	۱۵/۳۷ ± ۵۸/۱	-۱۱/۷۳ ± ۴۷/۶	(2hPP) (BS)1-(2hPP) (BS)3
۰/۰۵۹	۲۵/۶ ± ۴۵/۵	-۸/۲۶ ± ۶۳/۱	(2hPP) (BS)1-(2hPP) (BS)4
۰/۰۹	۰/۲۸ ± ۱/۲	-۰/۵۰ ± ۱/۴	(HbA _{1c})1-(HbA _{1c})2
اختلاف تعداد دفعات اجابت مزاج			
در هفته			
۰/۲۲۲	-۱/۲ ± ۱/۲	-۰/۸ ± ۰/۸	ماه ۱ و ۲
۰/۲۷۲	-۱/۵ ± ۱/۴	-۱/۱ ± ۰/۸	ماه ۱ و ۳
۰/۱۸۶	-۱/۸ ± ۱/۴	-۱/۲ ± ۰/۸	ماه ۱ و ۴

سایر دلایل احتمالی مؤثر در اختلاف نتایج این مطالعه با سایر مطالعات مد نظر قرار داد.

با توجه به اثری که اریترومایسین هم در جهت کاهش قند خون و هم در کنترل یبوست بیماران دیابتی دارد به نظر می‌رسد می‌توان از آن به عنوان جانشین خوبی برای متوکلوپرامید و سایر داروهایی که هم اکنون جهت درمان یبوست در این بیماران به کار می‌روند، استفاده نمود. با این حال با توجه به نکات یاد شده، دستیابی به نتایج قطعی در این زمینه انجام مطالعات بیشتر و گسترده تر را طلب می‌نماید.

سپاسگزاری

هزینه این طرح پژوهشی با شماره ۸۰۱۸۶ از طرف معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان تأمین گردیده است. نویسندگان مراتب تشکر خود را از پرسنل محترم پذیرش و آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان ابراز می‌دارند. همچنین از خانم فروغی فر و آقای آبیاری بدلیل همکاری در زمینه تایپ و ورود اطلاعات قدردانی می‌گردد.

و همچنین در ۳/۸۳٪ بیماران تحت مطالعه، یبوست کاهش پیدا کرده بود [۶]. به نظر می‌رسد از آنجا که اریترومایسین یک آگونیست هورمون گوارشی موتیلین می‌باشد همانند این هورمون باعث انقباض عضلات صاف دستگاه گوارش گردیده و همچنین ترشح انسولین را تحریک می‌نماید [۶]. که به نوبه خود موجب کاهش قند خون می‌گردد. در مطالعات قبلی اثر اریترومایسین بر روی قند خون ۲ ساعت پس از غذا بررسی نشده بود که این موضوع در مطالعه حاضر مورد مطالعه قرار گرفته و نتایج حاصله مؤید اثر مثبت اریترومایسین در کاهش قند خون می‌باشد.

در این مطالعه تعداد ۲۴ نفر در گروه تحت درمان با اریترومایسین و ۱۵ نفر در گروه تحت درمان با متوکلوپرامید مورد بررسی قرار گرفتند که این تعداد از مطالعات قبلی کمتر بوده و این احتمال وجود دارد که در صورت ادامه مطالعه و استفاده از تعداد نمونه بیشتر، نتایج حاصله، بویژه در مورد قند خون ناشتا، با آنچه در مطالعه حاضر بدست آمده متفاوت باشد. از سویی اختلاف شیوه زندگی در ایران با کشورهای غربی، تفاوت میزان اثر بخشی داروهای مورد استفاده در مقایسه با داروهای استفاده شده در مطالعات قبلی و اختلافات ژنتیکی در رابطه با متابولیسم و نیمه عمر داروها را می‌توان به عنوان

مآخذ

1. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1:S5-S20.
2. Vinik A, Erbas T, Stansberry K. Gastrointestinal, genitourinary and neurovascular disturbances in diabetes. *Diabetes Rev.* 1999;7: 358-378.
3. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983, 98: 378-84.
4. Kahn CR, Weir GC. Joslin's Diabetes Mellitus, 13th edition. Philadelphia : Lea and Febiger; 1994: 921-54.
5. Erbas T, Varoglu E, Erbas B, Tastekin G, Akalin S. Comparison of metoclopramide and erythromycin in the treatment of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1993; 16: 1511-4 .
6. Ueno N, Inui A, Asakawa A, Takao F, Tohib Amgase A, Komatsu Y, et al. Erythromycin administration before sleep is effective in decreasing fasting hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 607.
7. Ueno N, Inui A, Asakawa A, Takao F, Tani S, Komatsu Y, et al. Erythromycin improves glycemic control in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43: 411-5.
8. Devroede Gh. Constipation. In: Feldman M, Friedman LS (editors). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal Disease*, 4th edition. Philadelphia. Saunders; 1989: 331-68.
9. Alwan A, Beaglehole R, Bonita R, Marten I, Puska P. Prevention and control of cardiovascular diseases. Alexandria: WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean; 1995.
10. De Hoog S. The assessment of nutritional status. In: Mahan LK, Escott Stump S. *Krause's Food, Nutrition, Diet Therapy*, 9th edition. Philadelphia :WB Saunders Company; 1996: 361-78.

11. Vinik AI. Diagnosing Diabetic Autonomic Neuropathy. *Medscape Diabetes & Endocrinology* 4(2), 2002. Available from: URL: <http://WWW.medscape.com/Viewarticle/445092>.
12. Keith G Tolman MD. Gastrointestinal and liver Drugs. In: Gennaro AR, Gennaro AL . Remington: The Science and Practice of Pharmacy , 20th edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins;2000: 1219-43.