

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

FACULTAD DE MEDICINA

I.S.S.S.T.E.

HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

227
OCT 31 1994
GA
2ej

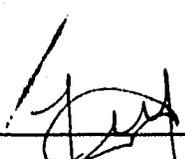
FACTORES DE RIESGO PARA GASTROPARESIA DIABETICA

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA EL DR.

ARMANDO LOPEZ ZAMORANO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA


DR. JERONIMO SIERRA GUERRERO
Coordinador de Capacitación
y Desarrollo de Investigación


DR. ENRIQUE EL GUERO PINEDA
Profesor Titular del Curso

I. S. S. S. T. E.
HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS
★ OCT. 27 1994 ★
COORDINACION DE
CAPACITACION Y DESARROLLO


DR. ALFREDO CHAVEZ OEST
Coordinador del Servicio de
Medicina Interna

I. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION GRAL. MEDICA
OCT. 31 1994
JEFATURA DE LOS SERVICIOS DE
ENSERANZA E INVESTIGACION

1996

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACTORES DE RIESGO PARA GASTROPARESIA DIABETICA

INVESTIGADOR : DR. ARMANDO LOPEZ ZAMORANO

DOMICILIO : Calle 6, No. 7, Depto. 10
SAN PEDRO DE LOS PINOS
C.P. 03800
TEL. 516 - 3081

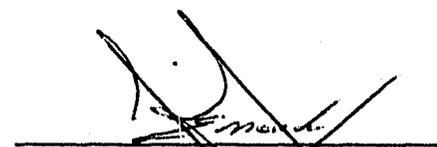
ASESOR : DR. ENRIQUE ELGUERO PINEDA



VOCAL DE INVESTIGACION : MARIO JAUREGUIL CHIU



DR. ENRIQUE ELGUERO PINEDA
Jefe de Investigación



DR. ENRIQUE MONTIEL TAMAYO
Jefe de Capacitación y Desarrollo

México, D. F., octubre de 1994

INDICE

RESUMEN.....	1
SUMMARY.....	3
INTRODUCCION.....	5
MATERIAL Y METODO.....	9
RESULTADOS.....	10
DISCUSION.....	11
CONCLUSIONES.....	12
CUADRO 1.....	13
GRAFICA 1.....	14
GRAFICA 2.....	15
GRAFICA 3.....	16
FIGURA 1.....	17
FIGURA 2.....	18
FIGURA 3.....	19
FIGURA 4.....	20
BIBLIOGRAFIA.....	21

RESUMEN

La gastroparesia diabética se considera una variedad de la neuropatía autónoma diabética, desconociendo su incidencia y prevalencia. Para valorar los factores de riesgo y la presencia de gastroparesia diabética, se realizó el siguiente estudio en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos en un lapso de 1992 a 1994, se revisaron 260 pacientes con Diabetes mellitus tipo II y se seleccionaron 40 pacientes con sospecha de gastroparesia diabética, a los cuales se le realizó la historia clínica, vaciamiento gástrico con Tc 99, endoscopia y serie esofagogastroduodenal.

Los síntomas encontrados fueron: 32 pacientes con náuseas, 22 con vómito. 14 con plenitud gástrica temprana posprandial, 8 con hipoglicemia posprandial.

Los hallazgos endoscópicos fueron 9 normales, 9 con esofagitis péptica, 8 con hernia hiatal, 14 con gastritis, 8 con úlcera gástrica, 1 con úlcera duodenal, solo siete pacientes con datos sugestivos de gastroparesia diabética.

Los hallazgos por la serie esofagogastroduodenal fueron: 9 con datos de retención gástrica, 8 con hernia hiatal, 22 normales.

El vaciamiento gástrico por gamagrafía reportó 21 pacientes con datos de vaciamiento gástrico prolongado y 19 pacientes normales.

El coeficiente de correlación entre el tiempo de evolución de la diabetes y el tiempo de vaciamiento gástrico fue de $r=0.38$ y un coeficiente de determinación de 0.1444, estadísticamente significativo para $p < 0.01$.

El coeficiente de correlación entre los niveles de glucosa sérica y el tiempo de vaciamiento gástrico fue de $r=0.33$ y un coeficiente de determinación de 0.1089, estadísticamente significativo para $p < 0.02$.

El coeficiente de correlación entre la edad y el tiempo del vaciamiento gástrico fue de $r=0.31$ y un coeficiente de determinación de 0.0961, estadísticamente significativo para $p < 0.05$.

Se encontró gastroparesia diabética en 10 pacientes.

Concluyendo por lo encontrado que se establecieron como factores de riesgo más importantes la glicemia descontrolada persistente, la edad avanzada del paciente y el tiempo de evolución de la Diabetes mellitus y una prevalencia de 3.8 x 1000 pacientes DMNID.

Palabras clave: gastroparesia diabética, tiempo de vaciamiento gástrico, factores de riesgo.

SUMMARY

Diabetic Gastroparesis is considered one variety of autonomic neuropathy. The incidence and prevalence are unknown.

To evaluate risk factors of diabetic gastroparesis. We studied 40 patients with probable diabetic gastroparesis. We took clinic history, gastric emptying using 99 mTc, endoscopy, esofagogastroduodenal series.

Ten patients showed diabetic gastroparesis.

Some showed the following symptoms; 32 nausea, 22 vomiting, 14 postprandial bloating, 8 postprandial hypoglycemia.

Nine had normal endoscopy, 9 peptic esophagitis, 8 hiatal hernia, 14 gastritis, 7 gastroparesis diabetic probable.

Esofagogastroduodenal series showed: 9 diabetic gastroparesis probable, 8 hiatal hernia, 22 normal.

Gastric gammagraphy using showed: 21 with delayed gastric emptying and 19 with normal gammagraphy, being the sensitivity and specificity of 100%.

Correlation coefficient between diabetic evolution and delay of gastric emptying where of $r=0.38$ and with a determination coefficient of 0.1444, statistically significant for a $p < 0.01$.

Correlation coefficient between glycemia levels and delay of gastric emptying where of $r=0.33$ and with a determination coefficient of 0.1089, statistically significant for a $p < 0.02$.

Correlation coefficient between age and delay of gastric emptying where of $r=0.31$ and with a determination coefficient of 0.0961, statistically significant for a $p < 0.05$.

We concluded, because that we founded, that established as risk factors more important are descontrolled persistent glycemia, advanced age of the patient and evolution time of Diabetes mellitus and founded a prevalence of 3.8 x 1000 patients with DMNID.

Key words, diabetic gastroparesis, gastric emptying delayed, risk factors.

INTRODUCCION

La Diabetes se considera un trastorno del metabolismo de la glucosa resultando una hiperglucemia inadecuada.

La Diabetes se clasifica generalmente en dos categorías; Diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), y Diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID).

La DMID (tipo I), aparece con mayor frecuencia en la niñez y la adolescencia siendo más propensos a cetosis.

Por los estudios realizados actualmente se considera que para adquirir la enfermedad existe susceptibilidad hereditaria.

La DMNID (tipo II), de acuerdo a estudios hechos aún no esta bien definido su patrón de herencia, sin embargo, existen algunas alteraciones que indican que el padecimiento tiene una base genética, como son la moléculas anormales de insulina, deficiencias de proteasas necesarias para separar el péptido C de la molécula de insulina, apareciendo con mayor frecuencia posterior a los cuarenta y cinco años de edad.

Estadísticamente no existen datos precisos del número de pacientes diabéticos por número de habitantes, pero se considera que por cada paciente diagnosticado existe otro no diagnosticado.

Entre las complicaciones más frecuentes que afectan a los pacientes diabéticos posterior a su inicio se encuentra, la neuropatía diabética que incluye a las neuropatías somáticas y autónomas.

Hasta la fecha no existen estudios que analicen la incidencia, predominio o progresión de la neuropatía debido a que no existe una definición establecida, así como las dificultades para determinar con precisión el inicio de la hiperglicemia.(1-2)

Algunos estudios refieren que la incidencia de la neuropatía es relativa y mencionan que 62% de los pacientes refieren síntomas, 55% signos y 100% la velocidad de conducción motora presenta alteraciones, (2) 14% de los pacientes Diabétes mellitus

con un año de evolución presentan alteraciones de la conducción motora, 27% de los dos a cinco años y 48% a los cinco años de evolución.(2) Lo que concluye que tanto los síntomas como las mediciones objetivas de la velocidad de conducción nerviosa están relacionados con la duración de la enfermedad.(2)

La gastroparésia diabética está considerada como una neuropatía autónoma, sus manifestaciones clínicas se presentan en los primeros años y pueden aparecer tanto en pacientes tipo I como en pacientes tipo II con la misma susceptibilidad.(2)

Las bases metabólicas de la neuropatía diabética, todavía no se establecen pero existen diversas causas como hipótesis.

Una propone que cantidades excesivas de sorbitol se acumula en la células nerviosas, otra refiere que cantidades inadecuadas de inositol produce disminución de la actividad de la ATP asa de sodio y potasio y otra refiere que el exceso de glucosa reacciona con las proteínas de la membrana celular neuronal. No se conoce con seguridad si ocurre primero la degeneración del axón de las células o de la células de mielina.(2-1)

La gastroparesia diabética se caracteriza principalmente por náuseas, vómito, distensión abdominal temprana posprandial, e hipoglucemia posprandial. Algunos autores refieren diarrea, estos síntomas se presentan en el 30 a 75% de los pacientes en los primeros años de inicio de hiperglucemia inadecuada. (3-2-1)

La diarrea de consistencia líquida, que puede durar horas o días y que puede empeorar durante la noche a veces acompaña a la gastroparesia diabética. Su diagnóstico puede hacerse por exclusión ya que existen otras causas que provocan el síndrome diarréico.(4-1)

El diagnóstico de gastroparesia diabética se debe realizar por exclusión recordando que existen otras alteraciones como son: los problemas abdominales inflamatorios, esclerodermia, vagotomía o cirugía gástrica y el uso de anticolinérgicos.(5-6)

El vaciamiento gástrico retardado también se asocia con enfermedades agudas de etiología viral , mejorando con los antagonistas de la dopamina y con resultados satisfactorios en la gastroparesia diabética.(7)

Aunque no comunes y no bien reconocidas las neumonías por aspiración relacionadas con la gastroparesia diabética es otra de las complicaciones de esta alteración.(8)

Posterior a la realización de un estudio la gastroparesia diabética no se asocia con la aparición de *Campilobacter Pylori* para el desarrollo de la enfermedad ácido péptica.

Por lo que la predisposición de adquirir la bacteria es la misma que en una persona sana.(9) Para el tratamiento de la gastroparesia diabética se mencionan varios fármacos con buenos resultados siendo de los más utilizados la metopramida, cisaprida, domperidona y eritromicina por vía oral y vía parenteral.(10)

La cisaprida relativamente un nuevo agente procinético ha incrementado el vaciamiento gástrico y mejorado los síntomas de gastroparesia, lo cual se ha comprobado con estudios en los cuales se realiza electrogastrogramas tanto antes de iniciado el tratamiento, como posterior a éste.

El diagnóstico de gastroparesia diabética se realiza por diferentes métodos recordando que principalmente es la realización de un buena historia clínica.

La gamagrafía gástrica isotópica Cr o Tr 99, cuantifica con precisión la capacidad del estómago para vaciarse y resulta útil cuando no existe ninguna obstrucción orgánica en la endoscopia que justifique el retardo del vaciamiento gástrico, también se puede utilizar la serie esofagogastroduodenal y la endoscopia.(14-5-1)

También se puede utilizar el centelleo hepatobiliar, en aquellos pacientes en los cuales el cuadro clínico no es típico y simula una colecistitis aguda, siendo de utilidad para sospechar gastroparesia y asegurar un tratamiento temprano.(9)

Se realizó en el H.R.L.A.L.M. el estudio de factores de riesgo para gastroparesia diabética buscando conocer la incidencia y prevalencia de la gastroparesia en el

H.R.L.A.L.M. y así mismo los factores de riesgo específicos para la presencia de gastroparesia diabética y establecer la prueba diagnóstica con mayor sensibilidad.

MATERIAL Y METODO

Se realizará un estudio clínico, exploratorio y prospectivo en cuarenta pacientes con sospecha de gastroparesia diabética y Diabetes mellitus no insulino dependiente, para valorar los factores de riesgo.

Se efectuó historia clínica, incluyéndose pacientes mayores de 30 años de edad, derechohabientes del ISSSTE, con índice de filtración glomerular normal, que tuvieran uno ó más síntomas sospechosos de gastroparesia diabética, se promediara la glucosa de los últimos dos años con aparato ASTRA BECKMAN con previa centrifugación de muestra sanguínea, de no más de seis horas de almacenamiento.

Endoscopia con técnica de panendoscopia de visión oblicua, con instrumento Olympus GIF K 10.

Se determinó el tiempo de vaciamiento gástrico con el servicio de medicina nuclear aplicando Tc 99, en 250 gramos de papilla, efectuándose medición con cámara Gama GENERAL ELECTRIC, STARCAM. seguimiento secuencial de una hora con matriz 64 medición de actividad en región de interés y graficación de los valores.

Se efectuó serie esofagogastroduodenal con aparato de Rayos X con flouroscofia marca TRIDORS 712 MP, con medio de contraste baritado siguiendo técnica habitual. se presentarán tablas, gráficas y se analizará la correlación lineal simple coeficiente de determinación y t de Student entre edad y tiempo de vaciamiento gástrico, glucosa y tiempo de vaciamiento gástrico así como tiempo de evolución de la Diabetes mellitus y tiempo de vaciamiento gástrico.

RESULTADOS

Se estudiaron cuarenta pacientes, de los cuales fueron veinte hombres, veinte mujeres con un promedio de edad de 56.4 años, con un rango de 36 a 98 años, el tiempo de evolución en meses fue de $90.87 \pm EE$ de 28.7 con intervalo de confianza del 95%, niveles séricos medidos de glucosa en los últimos dos años fue de $168.1 \text{ mgs/dl} \pm EE$ 17.22 con un intervalo de confianza del 95%, el tiempo de vaciamiento gástrico promedio fue de 124.02 minutos $\pm EE$ 15.63 minutos, con intervalo de confianza del 95% (cuadro I).

Se observaron 32 pacientes con náuseas, 22 pacientes con vómitos, 14 presentaron plenitud gástrica temprana, 8 hipoglicemia posprandial (figura 1).

Los hallazgos endoscópicos fueron: 9 normales, 9 con esofagitis péptica 8 con hernia hiatal, 14 con gastritis, 8 con úlcera gástrica, 1 con úlcera duodenal (figura 2), solo se reportó una tinción positiva para campilobacter pylori, 7 con datos sugestivos de gastroparesia diabética.

Los hallazgos por serie esofagogastroduodenal fueron: 9 con retención gástrica, 8 con hernia hiatal, 22 normales (figura 3).

El vaciamiento gástrico por gamagrafía reportó: 21 con vaciamiento prolongado y 19 normales (figura 4).

El coeficiente de correlación entre la edad y el tiempo de vaciamiento gástrico fue de $r=0.31$ (gráfica 1).

El coeficiente de correlación entre tiempo de evolución de diabétes y el tiempo de vaciamiento gástrico fue de $r=0.38$ (gráfica 2).

El coeficiente de correlación entre los niveles de glucosa sérica y el tiempo de vaciamiento gástrico fue de $r=0.33$ (gráfica 3).

DISCUSION

En este estudio se observó que el 25% de los pacientes tenían evidencias de gastroparesia diabética, en la literatura se menciona a nivel mundial una prevalencia del 30 a 75% (1-2-3-15). El estudio con mayor sensibilidad fue el vaciamiento gástrico por gamagrafía, reportándose en la literatura mundial que los estudios más sensibles son el tiempo de vaciamiento gástrico y la manometría gástrica (en México solo se realiza a nivel experimental en el Hospital General de México y en un Hospital particular).

En este estudio se observó que la correlación entre los niveles séricos de glucosa y el tiempo de vaciamiento gástrico fue ($r=0.33$), lo que sugiere que hay correlación discreta a moderada entre glicemia y el retardo del vaciamiento gástrico, lo cual difiere con lo reportado en la literatura mundial. También se observó una correlación poco significativa entre edad y el tiempo prolongado de vaciamiento gástrico ($r=0.31$), lo cual difiere que a mayor edad mayor retardo del vaciamiento gástrico, independientemente de los factores agregados (DM, Cirugía gástrica, etc.), que se menciona en la literatura mundial.(1-2)

La correlación entre el tiempo de evolución de la Diabetes mellitus y el tiempo prolongado del vaciamiento gástrico fue ($r=0.38$), lo que sugiere que es el factor más importante en este estudio.

Todo sugiere que a mayor descontrol de la glicemia, que a mayor edad y que a mayor tiempo de evolución, hay una mayor probabilidad de desarrollar gastroparesia diabética, pero que pudiera ser afectada por susceptibilidad genética y otros factores. Los síntomas más frecuentes encontrados fueron: 32 pacientes con náuseas, 22 pacientes con vómito, 14 pacientes con plenitud gástrica temprana, 4 pacientes con hipoglicemia posprandial.

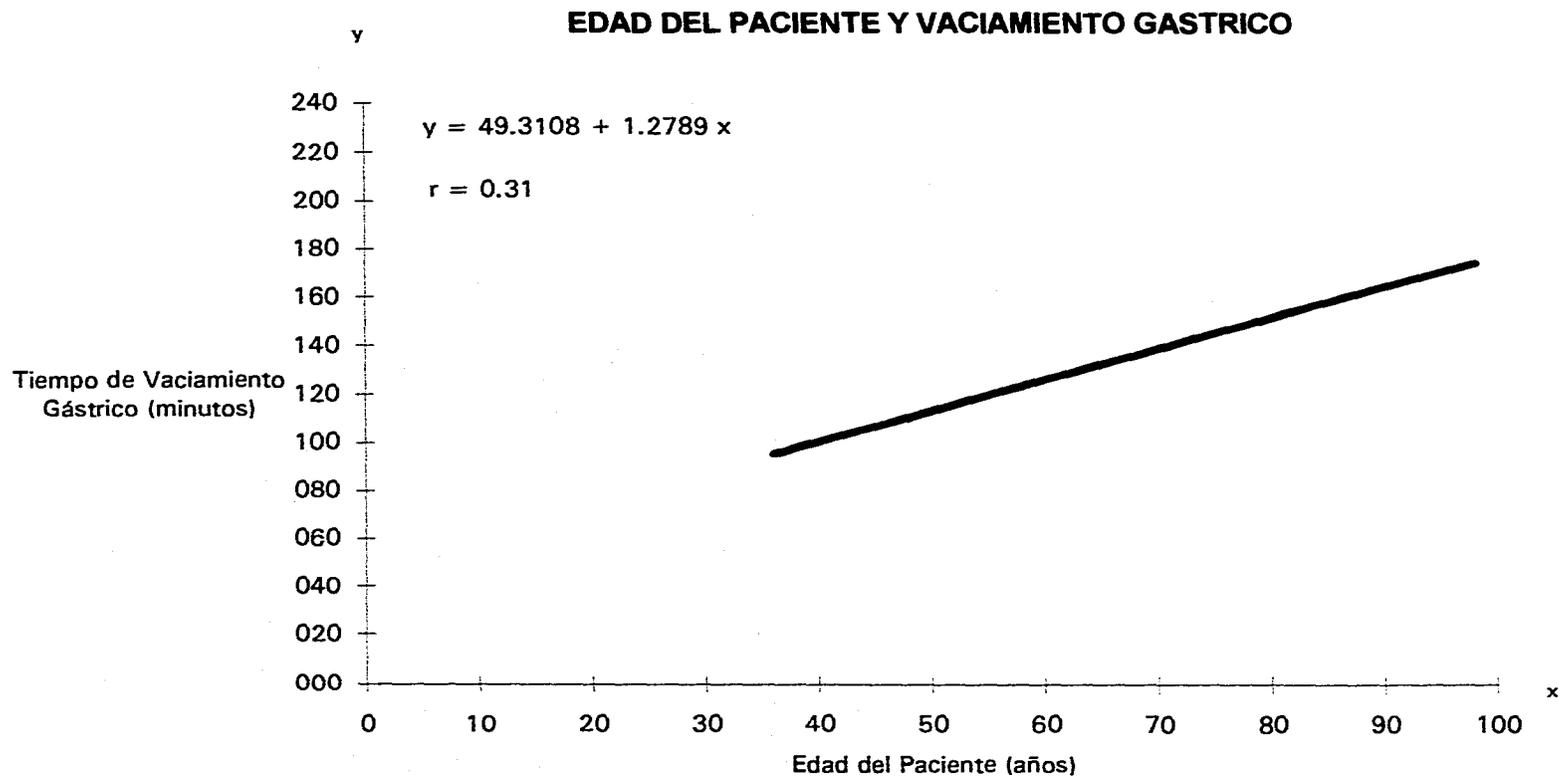
Se hace necesario estudiar en forma comparativa a la población sana y con diagnóstico de Diabetes mellitus a largo plazo, para aclarar dudas.

CONCLUSIONES

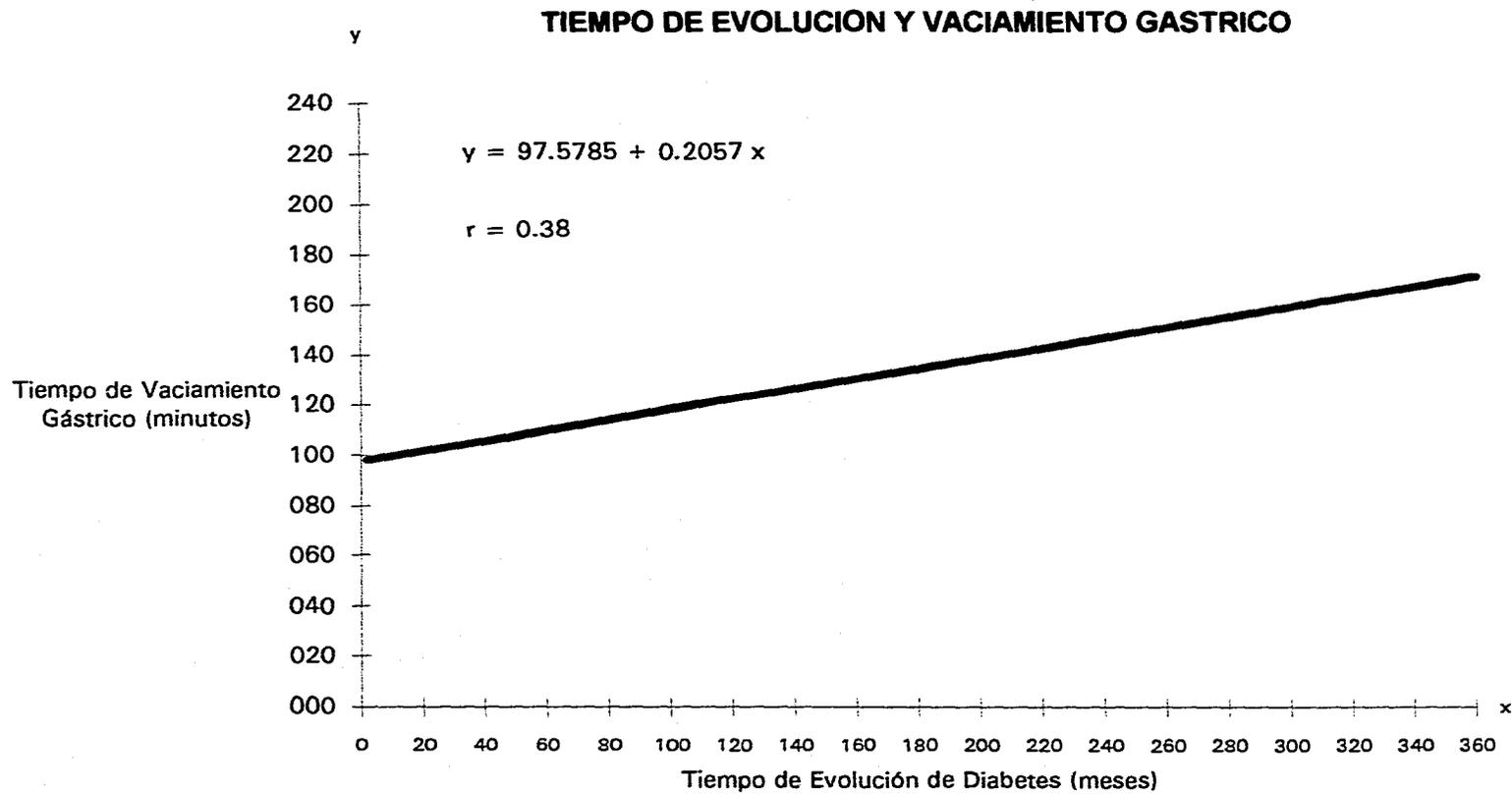
- 1.- A mayor glicemia hay mayor retardo de vaciamiento gástrico.
- 2.- A mayor edad hay mayor retardo del vaciamiento gástrico.
- 3.- A mayor tiempo de evolución de Diabetes mellitus hay mayor retardo del vaciamiento gástrico.
- 4.- La presencia de náuseas, vómito, plenitud gástrica temprana posprandial e hipoglicemia posprandial en los pacientes diabéticos se hace sospechar de gastroparesia diabética.
- 5.- El tiempo de vaciamiento gástrico Tc 99, por medicina nuclear es la prueba diagnóstica de gastroparesia diabética con mayor sensibilidad.

FACTORES DE RIESGO DE GASTROPARESIA DIABETICA
CUADRO 1

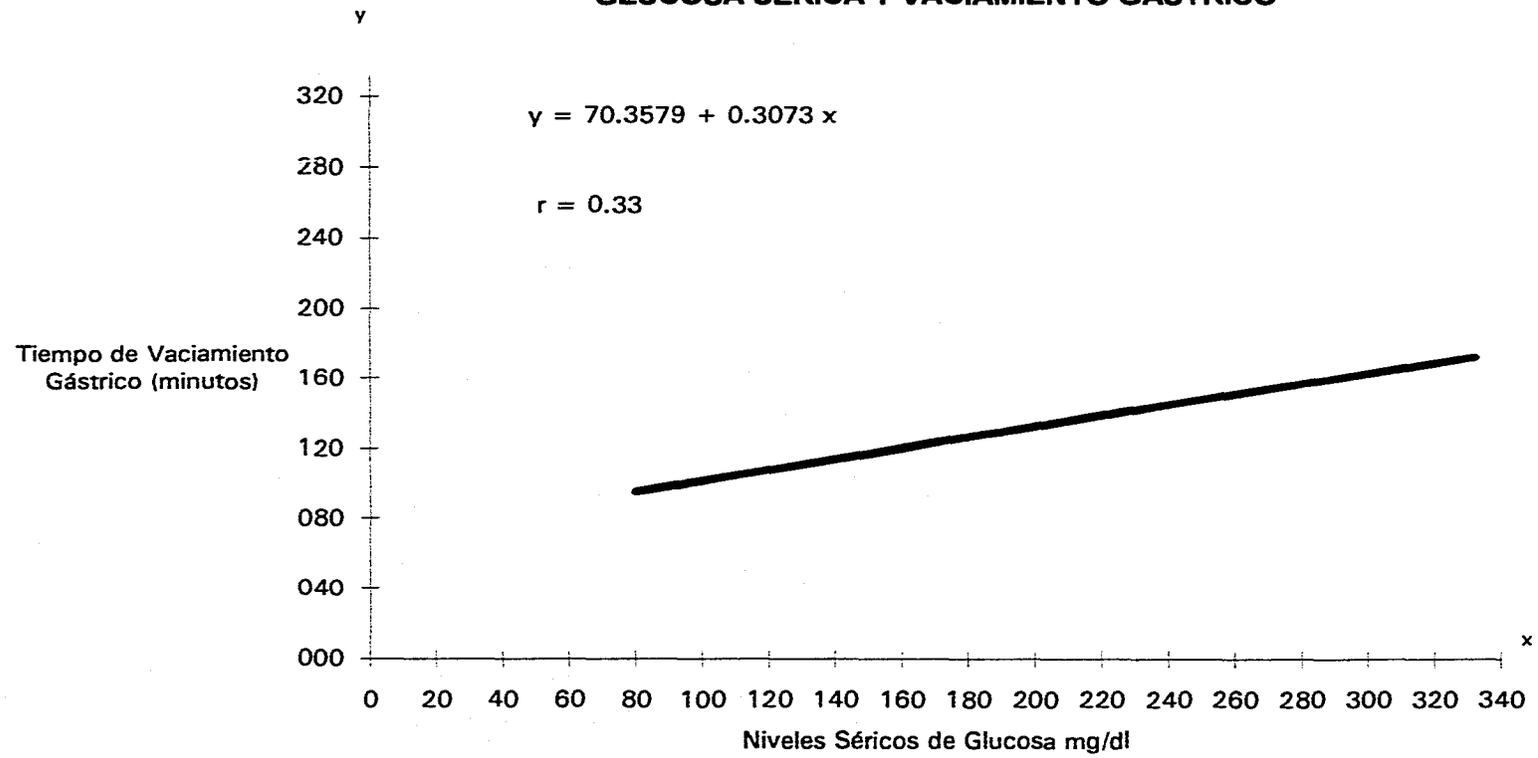
SEXO	EDAD	EVOLUCION	GLICEMIA	TIEMPO DE VACIAMIENTO GASTRICO
Masc	47 Años	2 Meses	160 mg/dl	256 Min
Masc	61 Años	3 Meses	118 mg/dl	70 Min
Fem	38 Años	12 Meses	96 mg/dl	180 Min
Masc	46 Años	12 Meses	223 mg/dl	75 Min
Fem	41 Años	12 Meses	115 mg/dl	60 Min
Fem	49 Años	12 Meses	180 mg/dl	85 Min
Fem	60 Años	12 Meses	125 mg/dl	75 Min
Masc	61 Años	36 Meses	130 mg/dl	180 Min
Fem	37 Años	48 Meses	240 mg/dl	95 Min
Masc	56 Años	72 Meses	80 mg/dl	80 Min
Masc	47 Años	84 Meses	199 mg/dl	80 Min
Fem	57 Años	144 Meses	286 mg/dl	80 Min
Fem	56 Años	168 Meses	223 mg/dl	246 Min
Fem	58 Años	180 Meses	220 mg/dl	75 Min
Fem	60 Años	216 Meses	183 mg/dl	80 Min
Fem	68 Años	240 Meses	230 mg/dl	256 Min
Masc	69 Años	360 Meses	231 mg/dl	300 Min
Masc	70 Años	252 Meses	95 mg/dl	102 Min
Masc	46 Años	48 Meses	254 mg/dl	138 Min
Fem	60 Años	312 Meses	100 mg/dl	120 Min
Masc	71 Años	72 Meses	93 mg/dl	108 Min
Masc	68 Años	132 Meses	151 mg/dl	84 Min
Masc	60 Años	180 Meses	210 mg/dl	180 Min
Masc	48 Años	36 Meses	80 mg/dl	120 Min
Masc	42 Años	60 Meses	180 mg/dl	90 Min
Masc	98 Años	360 Meses	180 mg/dl	150 Min
Fem	75 Años	288 Meses	202 mg/dl	120 Min
Fem	59 Años	168 Meses	278 mg/dl	180 Min
Fem	39 Años	36 Meses	118 mg/dl	90 Min
Masc	75 Años	216 Meses	218 mg/dl	144 Min
Fem	70 Años	144 Meses	332 mg/dl	120 Min
Fem	50 Años	276 Meses	158 mg/dl	120 Min
Fem	72 Años	300 Meses	180 mg/dl	174 Min
Fem	65 Años	60 Meses	98 mg/dl	78 Min
Fem	56 Años	120 Meses	100 mg/dl	84 Min
Masc	40 Años	48 Meses	80 mg/dl	90 Min
Masc	38 Años	12 Meses	98 mg/dl	78 Min
Fem	36 Años	60 Meses	190 mg/dl	90 Min
Masc	50 Años	180 Meses	110 mg/dl	108 Min
Masc	60 Años	180 Meses	180 mg/dl	120 Min



GRAFICA NO. 1



GLUCOSA SERICA Y VACIAMIENTO GASTRICO



SINTOMATOLOGIA

40 PACIENTES

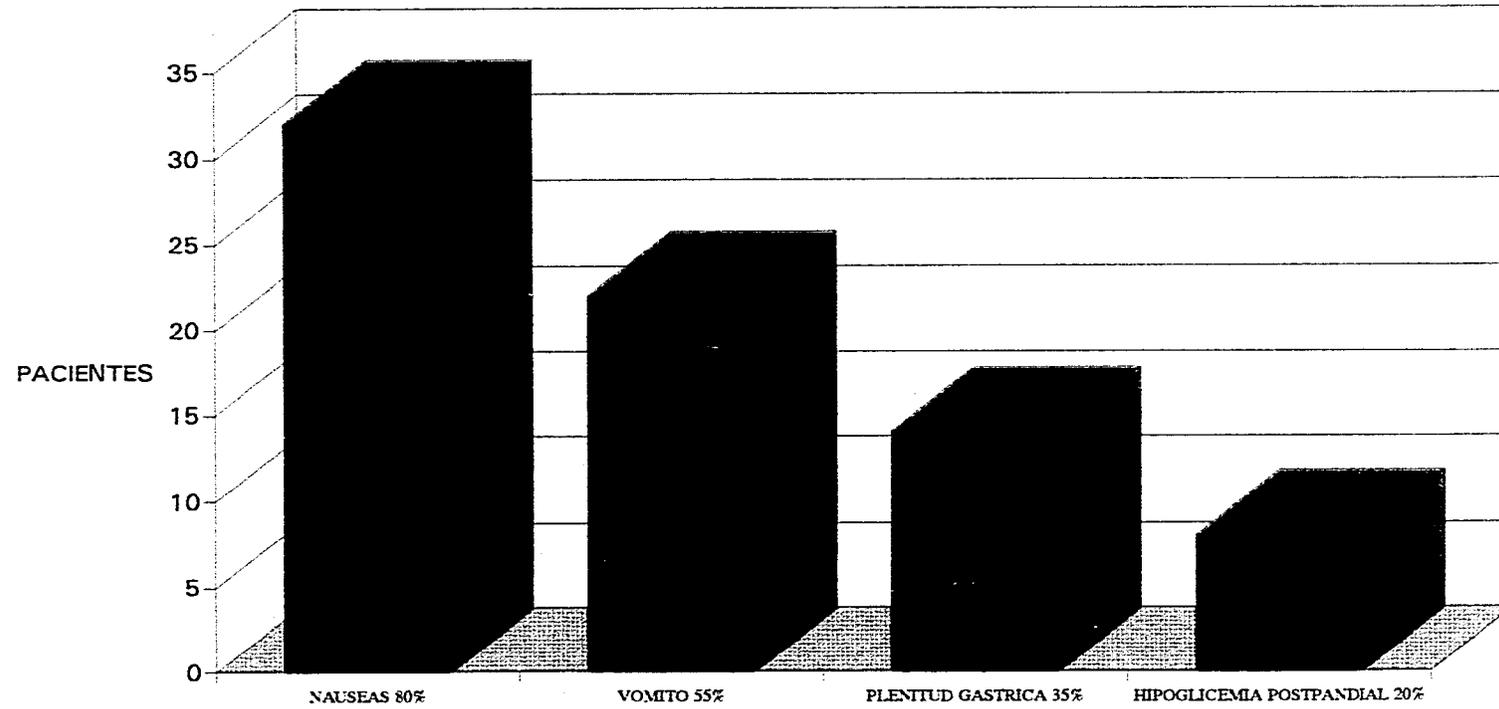


FIGURA NO. 1

HALLAZGOS ENDOSCOPICOS

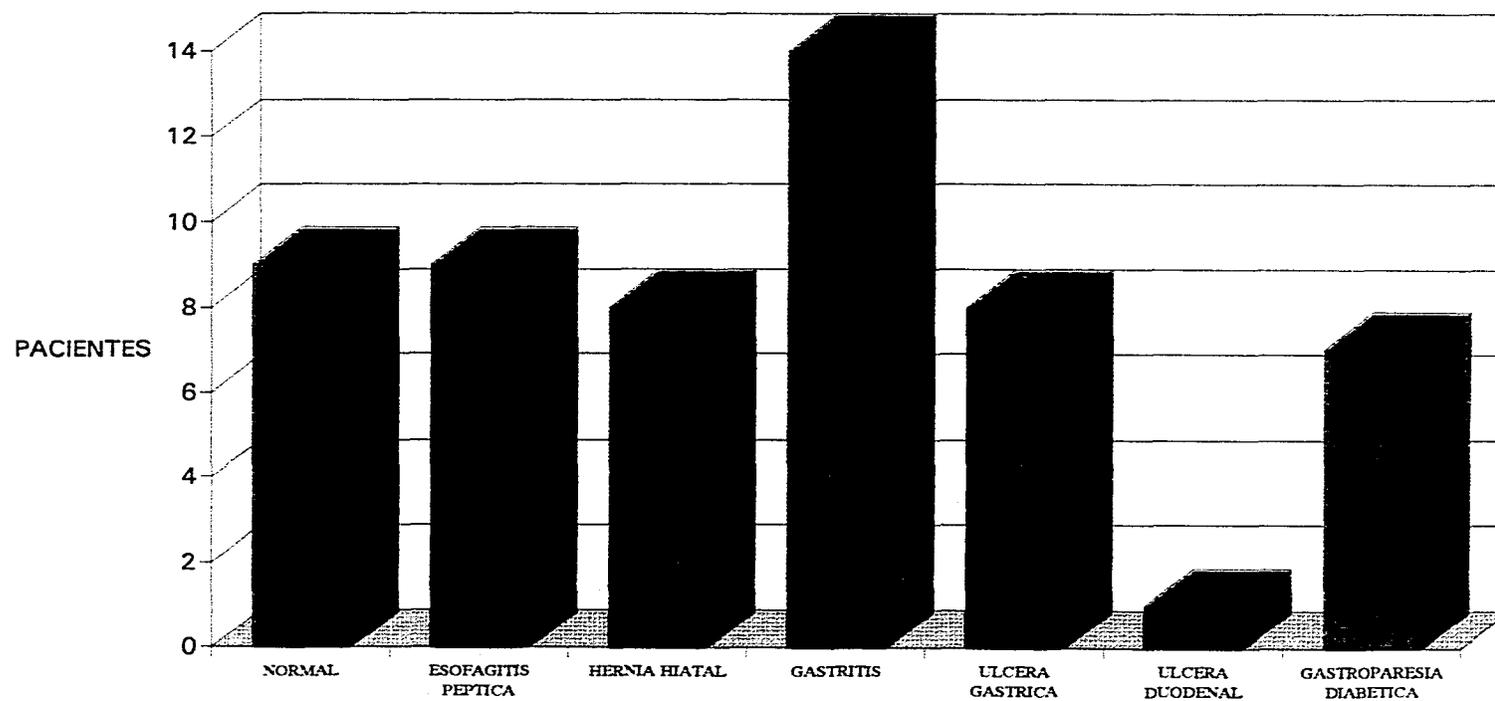


FIGURA NO. 2

SERIE ESOFAGOGASTRODUODENAL

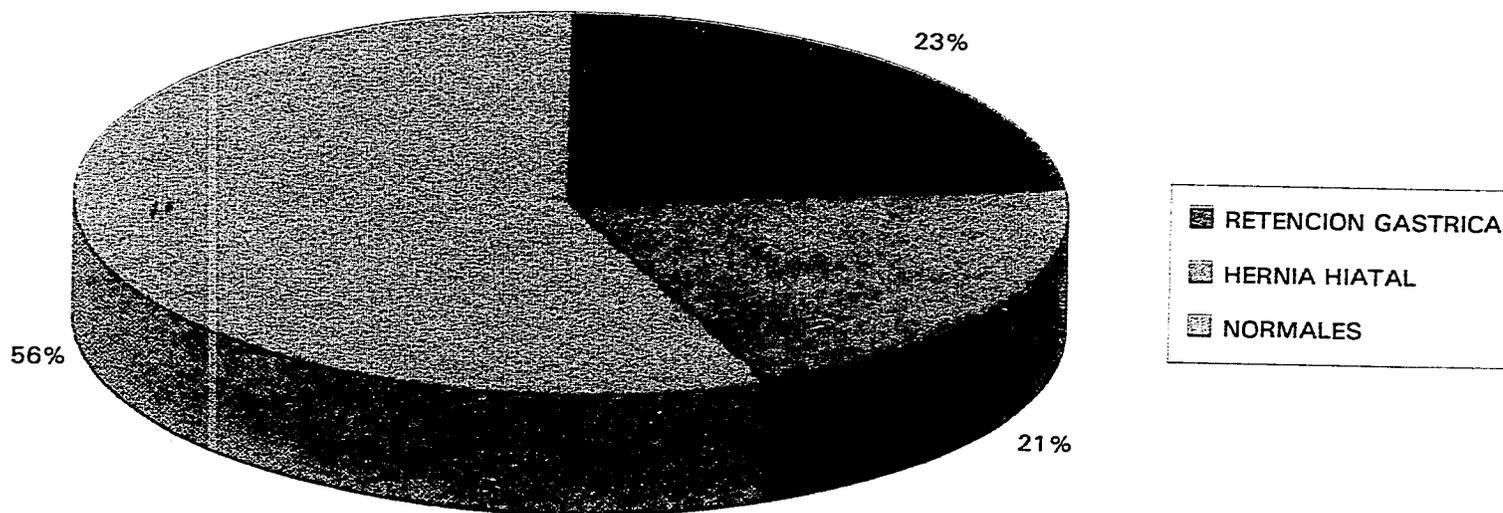


FIGURA NO. 3

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

FUENTE: HIRLAM

TIEMPO DE VACIAMIENTO GASTRICO

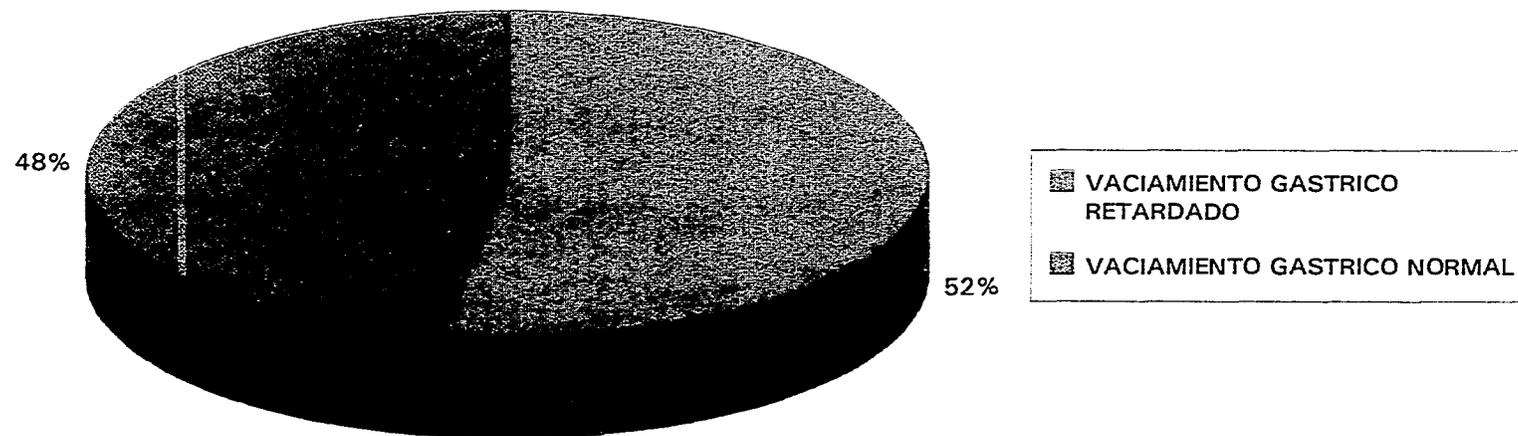


FIGURA NO. 4

BIBLIOGRAFIA

- 1) Clínicas Médicas de Norteamérica. Neuropatía Diabética Periférica. Págs. 1553 a 1574. Volúmen 6-1988.
- 2) Scientific American Inc. Diabetes mellitus. 6 Metabolismo VI-I Págs. 1 a 24. 1991.
- 3) Diabetes mellitus Complicaciones Crónicas. Cáp. 21. Págs. 304 a 306.1993.
- 4) Robert D. Richards. Objective and Subjective Results of a Randomized, Doble - Blind, Plasebo-Controlled Trial Using Cisapride to Treat Gastroparesis. Digestive Diseases and Sciences Vol. 38, No. 5, 1993. Págs. 811 a 816.
- 5) Electro Gastrography in Patients with Gastroparesis and Effect of Long-Term Cisapride. Robin D. Rothstein. Digestive Diseases and Sciencies, Vol 38, No 8, 1993. Págs. 1518 a 1524.
- 6) Kotch KI. Gastric Emptying and Gastric Myoelectrical Activity in Patients with Diabetic Gastroparesis. Effect of Long-Term Domperidona Treatment. Am. J Gastroenterol 84, 1069,1989.
- 7) Abell TI. High Prevalence of Gastric Electrical Dysrhythmias in Diabetic Gastroparesis. Gastroenterology 88, 1300, 1985.
- 8) Champion MC. Cisapride Improves Symptoms and Solid Phase Gastric Emptying in Diabetic Gastroparesis. Diabetes 37, 84-A1988.
- 9) Kumar-A, Diagnosis of Diabetic Gastroparesis. Clin-Nucl-Med. 1993, 18 (2), Págs. 135-6.
- 10) Richards-RD. The Treatment of Idiopathic and Diabetic Gastroparesis with Acute Intravenous and Chroic Oral Erytromycin. Am J Gastroenterol. 1993, 88 (2), Págs. 203 a 207.
- 11) Diabetic Gastroparesis. A Critical Repraisal of New Treatment. Trenth-JP, Drugs, 1992, 44 (4), Págs. 537 a 553.
- 12) Barnett JL. Campilobacter Pylori is not Associated with Gastroparesis. Departament

of Internal Medicine. University of Michigan, Ann Arbor 1989, 34 (11), Págs. 1677 a 1680.

13) Greene DA, Glucose. Induced Alteraciones in Nerve Metabolism. Current Perspective on the Patogenesis of Diabetic. Diabetes Care 1985, 8, Págs. 290 a 299.

14) Enrique Wolpet. Alteraciones Gastrointestinales en Enfermedades del Sistema Endocrino. Red. Gastroenterol Mex. Vol. 51, No. 3, 1986