

GEJALA GASTROINTESTINAL PADA PENDERITA DIABETES MELITUS DENGAN STATUS GLIKEMIK TIDAK TERKONTROL

Endang Sawitri, Nurul Hasanah, Joko Santoso

Faculty of Medicine Mulawarwan University

E-mail: ensa68@yahoo.com

Diterima 13 April 2015/Disetujui 20 Juni 2015

Abstract

Gastrointestinal symptoms are common in diabetes mellitus patients and there are many factors such as diabetic duration and glycemic status has been proposed as risk factors for this condition. The aim of study was to evaluate the relationship between diabetes melitus and gastrointestinal symptoms incidence. Design was retrospective cohort that used 122 samples which is 61 subject was exposed group (diabetic patients) and 61 subject was control group (non-diabetic). Results were gastrointestinal symptoms more frequent in exposed group than control (26.2% vs 13.9%) and there was significantly associated ($p=0.006$, $RR=1.882$). Gastrointestinal symptoms that most frequent were epigastric pain, nausea and constipation. The symptoms more frequent in diabetic patients with uncontrolled glycemic status than controlled status (34.4% vs 18.1%) and glycemic status was significantly associated ($p=0.003$, $RR=2.107$). Gastrointestinal symptoms more frequent in patient with diabetic duration <10 years than ≥ 10 years (37.7% vs 14.8%), but diabetic duration was not associated with gastrointestinal symptoms ($p=0.963$). Conclusion was uncontrolled glycemic status in diabetes mellitus associated and become relative risk to gastrointestinal symptoms incidence.

Key words: Diabetes mellitus, gastrointestinal symptoms, glycemic status, diabetic duration

Abstrak

Gejala gastrointestinal sering terjadi pada pasien diabetes melitus, banyak faktor diantaranya lama menderita diabetes dan status glikemik sebagai faktor risikonya. Penelitian bertujuan untuk mengetahui hubungan diabetes melitus dengan kejadian gejala gastrointestinal. Desain kohort retrospektif menggunakan 122 sampel, yakni 61 subjek kelompok terpajan (pasien diabetes melitus) dan 61 subjek kelompok kontrol (bukan pasien diabetes melitus). Hasil menunjukkan bahwa gejala gastrointestinal lebih sering terjadi pada kelompok terpajan dibanding kontrol (26,2% vs 13,9%) dan terdapat hubungan bermakna ($p=0,006$, $RR=1,882$). Gejala gastrointestinal yang paling sering adalah nyeri epigastrium, mual dan konstipasi. Gejala lebih sering terjadi pada kelompok pasien dengan status glikemik tidak terkontrol (34,4% vs 18,1%) dan status glikemik menunjukkan hubungan yang bermakna ($p=0,003$, $RR=2,107$). Gejala gastrointestinal lebih sering terjadi pada pasien dengan lama menderita diabetes ≤ 10 tahun dibanding >10 tahun (37,7% vs 14,8%), tetapi lama menderita tidak berhubungan dengan gejala gastrointestinal ($p=0,963$).

Disimpulkan bahwa diabetes melitus dengan status glikemik yang tidak terkontrol berhubungan dan memiliki risiko relatif pada kejadian gejala gastrointestinal.

Kata Kunci: Diabetes melitus, gejala gastrointestinal, status glikemik, lama menderita diabetes

PENDAHULUAN

Diabetes melitus atau yang biasa dikenal dengan kencing manis merupakan salah satu dari beberapa penyakit tidak menular yang paling sering terjadi di dunia. Laporan dari *International Diabetes Federation* (IDF) mengindikasikan bahwa prevalensi diabetes melitus telah mencapai level epidemik secara global. Prevalensi kejadian diabetes melitus di seluruh dunia terus meningkat secara dramatis, dari perkiraan sekitar 110 juta kasus pada tahun 1994 hingga pada tahun 2010 diperkirakan angka kejadian diabetes melitus telah mencapai 285 juta kasus, jadi selama 16 tahun terakhir diperkirakan telah terjadi peningkatan sekitar 175 juta kasus diabetes melitus di seluruh dunia. Kecenderungan ini akan terus berlanjut, diperkirakan angka kejadiannya di dunia akan meningkat menjadi 439 juta kasus pada tahun 2030 (IDF, 2009).

Gejala gastrointestinal merupakan salah satu keluhan yang sering dialami oleh penderita diabetes melitus. Dilaporkan bahwa prevalensi gejala gastrointestinal pada penderita diabetes melitus berkisar antara 19-76% (Talley *et al.*, 2001). Prevalensi gejala-gejala gastrointestinal lebih sering terjadi pada penderita diabetes melitus dibanding pada bukan penderita diabetes mellitus (Bytzer *et al.*, 2001). Di antara gejala-gejala gastrointestinal yang paling sering ditemukan pada penderita diabetes melitus antara lain: mual, nyeri abdomen, muntah, *early satiety*, perut kembung, disfagia, regurgitasi, *heartburn*, distensi abdomen, konstipasi, diare dan inkontinensia fekal (Rodrigues *et al.*, 2012).

Meskipun gejala gastrointestinal ini bukan merupakan penyebab penting mortalitas pada penderita diabetes melitus, tetapi dilaporkan bahwa gejala-gejala ini berpengaruh negatif terhadap status kesehatan dan kualitas hidup dari penderita diabetes melitus (Rodrigues *et al.*, 2012). Talley *et al.* (2001) mengevaluasi hubungan antara kualitas hidup dengan gejala gastrointestinal pada penderita diabetes melitus ternyata ditemukan bahwa terjadi penurunan kualitas hidup pada penderita diabetes dengan keluhan gastrointestinal dan penurunan kualitas hidup tersebut semakin bermakna sesuai dengan peningkatan jumlah keluhan gastrointestinal yang dialami.

Oleh karena kejadiannya yang cukup sering terjadi di kalangan penderita diabetes melitus dan masih kurangnya penelitian mengenai gejala gastrointestinal ini, khususnya di Indonesia, peneliti tertarik untuk menganalisis hubungan antara diabetes melitus sebagai faktor risiko terhadap kejadian gejala gastrointestinal pada pasien rawat jalan di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode penelitian analitik dengan rancangan penelitian kohort retrospektif. Pengumpulan data dilakukan pada bulan April-Mei 2014 di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.

Sampel pada penelitian ini diperoleh menggunakan teknik *purposive sampling*. Besar sampel pada penelitian dihitung

menggunakan rumus besar sampel sehingga diperoleh 122 sampel yang terdiri dari 61 orang kelompok terpajan dan 61 orang kelompok kontrol. Kelompok terpajan pada penelitian ini adalah pasien diabetes melitus yang berobat di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. Sedangkan kelompok kontrol adalah orang tanpa diabetes melitus yang mengantar berobat pasien rawat jalan Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. Kriteria eksklusi dari subjek penelitian antara lain: (i) memiliki riwayat kelainan organik pada saluran pencernaan, (ii) telah didiagnosis mengalami gagal ginjal melalui pemeriksaan laboratorium, (iii) riwayat penggunaan obat-obatan golongan NSAID dan kortikosteroid dalam tiga bulan terakhir dan (iv) pernah didiagnosis mengalami gangguan psikiatri seperti depresi dan ansietas.

Data mengenai lama menderita diabetes melitus dan gejala gastrointestinal diperoleh melalui wawancara langsung kepada subjek studi. Penilaian terhadap gejala gastrointestinal dari subjek studi menggunakan kuesioner yang merujuk pada kuesioner yang digunakan Bytzer *et al.* (2001) dengan modifikasi. Kuesioner terdiri dari 14 pertanyaan tentang frekuensi gejala gastrointestinal yang menjadi masalah dalam tiga bulan terakhir. Gejala-gejala tersebut antara lain: *heartburn*, disfagia, *globus*, *early satiation*, nyeri epigastrium, sendawa, mual, muntah, *rumination*, perut

kembung, konstipasi, diare, inkontinensia fekal, dan nyeri abdomen. Gejala-gejala gastrointestinal di atas didefinisikan berdasarkan Kriteria Roma III. Frekuensi dari masing-masing gejala dinilai berdasarkan sering atau tidaknya gejala gastrointestinal tersebut terjadi dalam tiga bulan terakhir. Pertanyaan yang diajukan berbentuk pertanyaan tertutup dengan dua jawaban yaitu, jawaban “Ya” atau “Tidak”. Jawaban dinilai positif ketika subjek penelitian menjawab “Ya” pada satu atau lebih gejala gastrointestinal yang ditanyakan oleh peneliti. Sedangkan untuk variabel status glikemik diketahui melalui hasil pemeriksaan HbA1c yang terdapat dalam rekam medis pasien diabetes.

Analisis menggunakan uji *Chi-Square*. Selain itu, pada penelitian ini juga dinilai kekuatan hubungan dari variabel bebas dan terikat melalui perhitungan Risiko Relatif (RR).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Kelompok terpajan (rata-rata usia $60,11 \pm 6,22$ tahun) sedikit lebih tua dibanding kelompok kontrol (rata-rata usia $58,33 \pm 7,83$ tahun). Distribusi usia kelompok terpajan paling banyak berusia 61-65 tahun (36,1%), sedangkan kelompok kontrol paling banyak berusia 51-55 tahun (29,5%). Kedua kelompok lebih banyak perempuan dibanding laki-laki (tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

	DM		Non-DM		Total	
	n	%	N	%	n	%
Jumlah	61	100	61	100	122	100
Jenis Kelamin						
Laki-laki	28	45,	30	49,2	58	47,5
Perempuan	33		31	50,8	64	52,5
Usia		54,				
- 50	2		8	13,1	10	8,2
- 55	14		18	29,5	32	26,2
- 60	14	3,3	14	23,0	28	22,9
- 65	22	22,	11	18,0	33	27,1
- 70	5		6	9,8	11	9,1
- 75	4	22,	2	3,3	6	4,9
- 80	0		1	1,6	1	0,8
- 85	0	36,	1	1,6	1	0,8
				8,2		
				6,6		
				0		
				0		

Sebagian besar pasien telah menderita diabetes selama ≤ 10 tahun (72,1%) dengan status glikemik terkontrol (52,5%). Pasien diabetes yang mengalami gejala gastrointestinal lebih sering terjadi pada pasien dengan lama menderita ≤ 10 tahun (37,7%) dan dengan status glikemik tidak terkontrol (34,4%) (tabel 2). Gejala gastrointestinal yang paling sering terjadi pada pasien diabetes adalah nyeri

epigastrium, mual dan konstipasi. Sebagian besar gejala gastrointestinal (*heartburn*, disfagia, globus, nyeri epigastrium, mual, muntah, perut kembung, konstipasi, diare dan nyeri abdomen) lebih sering terjadi pada kelompok terpajan dibanding kelompok kontrol (tabel 3).

Tabel 2. Lama Menderita DM dan Status Glikemik

	Gejala GI (+)		Gejala GI (-)		Total	
	n	%	n	%	n	%
Lama Menderita DM						
≤ 10 tahun	23	37,7	21	34,4	44	72,1
>10 tahun	9	14,8	8	13,1	17	27,9
Status Glikemik						
DM Terkontrol	11	18,1	21	34,4	32	52,5
DM Tidak Terkontrol	21	34,4	8	13,1	29	47,5

Tabel 3. Gambaran Kejadian Gejala Gastrointestinal

Gejala GI	DM		Non-DM	
	n	%	n	%
<i>Heartburn</i>	3	4.9	1	1.6
Disfagia	2	3.3	0	0
Globus	1	1.6	0	0
<i>Early Satiation</i>	2	3.3	2	3.3
Nyeri Epigastrium	17	27.9	5	8.2
Sendawa	5	8.2	5	8.2
Mual	13	21.3	2	3.3
Muntah	1	1.6	0	0
<i>Rumination</i>	0	0	0	0
Perut Kembung	10	16.4	6	9.8
Konstipasi	13	21.3	6	9.8
Diare	4	6.6	1	1.6
Inkontinensia Fekal	0	0	0	0
Nyeri Abdomen	2	3.3	1	1.6
Total	32	52.5	17	27.9

Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa diabetes melitus dan status glikemik memiliki hubungan yang bermakna terhadap kejadian gejala gastrointestinal ($p < 0,05$). Pasien diabetes melitus berisiko 1,882 kali lebih besar (RR=1,882) mengalami kejadian gejala gastrointestinal dan pasien dengan status glikemik tidak terkontrol berisiko 2,107 kali lebih besar

(RR=2,107) mengalami kejadian gejala gastrointestinal. Lama menderita diabetes tidak menunjukkan hubungan bermakna dengan kejadian gejala gastrointestinal ($p > 0,05$) (tabel 4).

Tabel 4. Hubungan antara DM, Lama Menderita dan Status Glikemik dengan Kejadian Gejala Gastrointestinal.

Variabel	Gejala GI (+)	Gejala GI (-)	<i>p value</i>	RR
DM	32	29	0,006	1,882
Non-DM	17	44		
Lama Menderita DM				
>10 tahun	9	8	0,963	-
≤ 10 tahun	23	21		
Status Glikemik				
DM Tidak Terkontrol	21	8	0,003	2,107
DM Terkontrol	11	21		

Pembahasan

Hubungan Diabetes Melitus dengan Kejadian Gejala Gastrointestinal

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa angka kejadian gejala gastrointestinal lebih tinggi terjadi pada pasien diabetes melitus dibanding kelompok kontrol, dan keduanya

berhubungan signifikan. Didapatkan pula bahwa pasien diabetes berisiko hampir dua kali lebih tinggi mengalami gejala gastrointestinal dibandingkan dengan individu normal. Hasil ini sejalan dengan Al-Mudhafer (2009) yang menunjukkan bahwa angka kejadian gejala gastrointestinal lebih tinggi terjadi pada pasien diabetes melitus dibanding pada kelompok kontrol, ditemukan hubungan yang signifikan antara diabetes melitus sebagai faktor risiko dengan peningkatan kejadian gejala gastrointestinal.

Mekanisme yang mendasari hubungan antara diabetes melitus dengan peningkatan kejadian gejala gastrointestinal belum sepenuhnya dipahami. Gejala gastrointestinal pada penderita sering dikaitkan dengan gangguan fungsi motor sebagai akibat dari neuropati autonomik *irreversible* yang merupakan salah satu komplikasi penyakit ini. Dalam dekade terakhir telah diteliti beberapa faktor yang diduga bertanggung jawab terhadap terjadinya gejala gastrointestinal ini, faktor-faktor tersebut antara lain: neuropati autonomik, neuropati perifer diabetik, ketidakseimbangan glukosa, pengobatan diabetes, lama menderita diabetes dan gangguan psikiatri (Kimet *et al.*, 2010). Hasil penelitian ini juga menemukan bahwa sebagian besar gejala gastrointestinal (*heartburn*, disfagia, globus, nyeri epigastrium, mual, muntah, perut kembung, konstipasi, diare dan nyeri abdomen) pada pasien menunjukkan frekuensi kejadian yang lebih tinggi dibanding kelompok kontrol, dan gejala yang paling sering terjadi adalah nyeri epigastrium, mual dan konstipasi. Hasil ini berbeda dengan yang diperoleh Olokobaet *et al.* (2009) di Nigeria yang mendapatkan bahwa hanya angka kejadian *early satiety* pasien diabetes melitus yang meningkat secara signifikan dibanding kelompok kontrol, sedangkan

frekuensi kejadian gejala gastrointestinal yang lain seperti mual, muntah dan diare lebih banyak terjadi pada kelompok kontrol. Onyekwere dan Ogbera (2007) melaporkan bahwa konstipasi, sendawa, nyeri epigastrium dan diare lebih sering ditemukan pada pasien diabetes melitus dibandingkelompok kontrol. Adanya perbedaan temuan ini kemungkinan disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain: perbedaan diet, faktor lingkungan, stres psikologis yang disebabkan penyakit diabetes itu sendiri dan faktor lain yang belum diidentifikasi.

Hubungan Lama Menderita Diabetes dengan Kejadian Gejala Gastrointestinal

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa angka kejadian gejala gastrointestinal lebih tinggi terjadi pada pasien dengan lama menderita ≤ 10 tahun, tetapi hubungannya tidak bermakna. Hasil ini sejalan dengan Abid *et al.* (2007) yang melaporkan bahwa lama menderita diabetes tidak berhubungan dengan kejadian gejala gastrointestinal. Namun hasil ini tidak sejalan dengan Onyekwere dan Ogbera (2007) yang menemukan adanya hubungan yang signifikan antara keduanya. Lama menderita diabetes yang lebih lama dikaitkan dengan terjadinya hiperglikemia kronik yang menimbulkan komplikasi kronik bersifat *irreversible* pada pasien seperti neuropati perifer, neuropati otonom, retinopati, dan nefropati (Powers, 2008). Channer *et al.* (1985) melaporkan bahwa frekuensi kejadian gejala gastrointestinal bagian atas lebih sering terjadi pada pasien yang mengalami neuropati otonom. Hal ini menunjukkan bahwa secara tidak langsung lama menderita berhubungan dengan terjadinya gejala gastrointestinal pada pasien diabetes melitus.

Tidak ditemukan hubungan antara lama menderita diabetes dengan kejadian gejala gastrointestinal ini dimungkinkan karena terapi yang dijalani oleh pasien untuk mengontrol kadar glukosa darah dapat juga mempengaruhi hubungan tersebut. Terapi berfungsi untuk mengontrol kadar glukosa darah tetap dalam batas normal, sehingga meskipun pasien telah menderita cukup lama, kejadian gejala gastrointestinal akibat hiperglikemia kronik akan berkurang. Diasumsikan bahwa neuropati otonom yang bersifat *irreversible* bukan merupakan satu-satunya faktor yang menyebabkan peningkatan kejadian gejala gastrointestinal pada pasien diabetes.

Neuropati otonom merupakan salah satu komplikasi kronik dari diabetes melitus yang dahulu diperkirakan memegang peranan penting terhadap mekanisme terjadinya gejala gastrointestinal pada pasien diabetes melitus (Kimet *al.*, 2010). Hiperglikemia kronik akan mengaktifkan jalur polyol yang akan menyebabkan akumulasi dari sorbitol intrasel dan perubahan potensial dari rasio NAD:NADH sehingga menyebabkan kerusakan langsung pada saraf. Kerusakan pada saraf otonom sistem gastrointestinal akan menyebabkan gangguan fungsi, pada akhirnya akan bermanifestasi sebagai gejala gastrointestinal (Abidet *al.*, 2007).

Beberapa tahun terakhir, teori mengenai peran penting neuropati otonom dalam terjadinya gangguan fungsi sistem gastrointestinal pada pasien diabetes melitus mulai diperdebatkan, setelah ditemukan bahwa gangguan fungsi dari sistem gastrointestinal pada hewan coba yang diinduksi diabetes bersifat *reversible*, sedangkan kita ketahui bahwa neuropati otonom adalah suatu proses *irreversible* (Watkinset *al.*, 2000). Selain itu juga neuropati otonom merupakan suatu proses yang kronis sehingga membutuhkan

waktu yang cukup lama untuk terjadi yaitu rata-rata delapan tahun (Savettieret *al.*, 1993).

Hubungan Status Glikemik dengan Kejadian Gejala Gastrointestinal

Pasien diabetes melitus yang tidak terkontrol paling sering mengalami gejala gastrointestinal dan kontrol glikemik berhubungan signifikan dengan kejadian gejala gastrointestinal tersebut. Pasien dengan status glikemik tidak terkontrol berisiko sekitar dua kali lebih tinggi mengalami gejala gastrointestinal dibandingkan dengan status glikemik terkontrol. Hasil ini sejalan dengan Al-Mudhafer (2009), di mana kontrol glikemik yang buruk lebih sering mengalami gejala gastrointestinal jika dibandingkan dengan kelompok kontrol glikemik yang baik dan menunjukkan hubungan yang signifikan antara kedua variabel tersebut.

Hubungan kontrol glikemik dengan kejadian gejala gastrointestinal pada pasien diabetes melitus belum sepenuhnya dipahami, namun menurut Abid *et al.* (2007) perubahan akut maupun sub-akut pada konsentrasi gula darah (seperti yang terlihat pada nilai HbA1c) merupakan sebuah faktor penentu yang menyebabkan terjadinya peningkatan frekuensi gejala gastrointestinal. Hal ini dikuatkan dengan terjadinya perubahan motilitas saluran pencernaan pada manusia yang terjadi dalam beberapa menit setelah diinduksi oleh hiperglikemia (Rayner and Horowitz, 2006). Keadaan hiperglikemia akan meningkatkan AGEs yang dapat menghambat ekspresi nNOS neuron mientrikus. Enzim nNOS berperan dalam pembentukan NO sel-sel saraf. Apabila terjadi inhibisi terhadap ekspresi nNOS dalam pleksus mientrikus maka akan terjadi penurunan jumlah NO yang bermakna pada

saraf tersebut, padahal NO berperan dalam mengatur tonus otot LES, pilorus, sfingter Oddi dan anus. Senyawa ini juga berperan dalam mengatur refleks akomodatif dari fundus gaster serta refleks peristaltik usus halus, sehingga bila jumlah NO menurun akan menyebabkan terjadinya gangguan fungsi sistem gastrointestinal (Oh and Pasricha, 2013).

Hiperglikemia akut dapat menyebabkan penundaan isi lambung pada hewan coba dengan cara mempengaruhi sistem saraf pusat (SSP) secara langsung. Hiperglikemia akut menstimulasi pelepasan neuropeptida Y (NPY) dari hipotalamus dalam jumlah besar. Neuropeptida ini berada di dalam SSP, terutama di daerah hipotalamus, sistem limbik, korteks serebri dan berbagai nuklei di batang otak. Konsentrasi NPY di hipotalamus diketahui mengalami peningkatan secara signifikan pada tikus yang mengalami diabetes. Peningkatan pelepasan NPY tersebut akan menghambat aktivitas vagal melalui ikatan dengan reseptor neuropeptida Y reseptor Y1 (NPY Y1). Keadaan ini mengakibatkan berkurangnya sekresi NO dari serabut saraf eferen vagal yang mempersarafi traktus gastrointestinal. Penurunan konsentrasi NO pada neuron yang mempersarafi lambung akan menyebabkan gangguan relaksasi pilorus, yang berujung kepada terjadinya penundaan pengosongan isi lambung (Ishiguchi *et al.*, 2001).

Gejala-gejala dismotilitas gastrointestinal bagian atas seperti mual, muntah dan *early satiety* dapat menyebabkan buruknya kontrol glikemik pada pasien diabetes. Gangguan motilitas pada saluran gastrointestinal bagian atas tersebut berakibat nutrien yang dihantarkan ke usus halus tidak dapat diprediksi sehingga terjadi hiperglikemia yang berujung pada buruknya kontrol glikemik pasien diabetes. Namun demikian, hipotesis

tersebut belum dapat menjelaskan peran gejala gastrointestinal bagian bawah seperti konstipasi, diare dan inkontinensia fekal dalam menyebabkan status glikemik yang buruk pada pasien diabetes (Bytzer *et al.*, 2001).

KESIMPULAN DAN SARAN

Pasien diabetes melitus dengan lama menderita ≤ 10 tahun dan status glikemiknya tidak terkontrol lebih sering mengalami gejala gastrointestinal. Sebagian besar gejala gastrointestinal lebih sering terjadi pada pasien diabetes, berupa nyeri epigastrium, mual dan konstipasi.

Terdapat hubungan yang bermakna antara diabetes melitus dan status kontrol glikemik dengan kejadian gejala gastrointestinal. Individu yang mengalami diabetes melitus berisiko 1,882 kali lebih besar, sedangkan status glikemik yang tidak terkontrol berisiko 2,107 kali lebih besar mengalami gejala gastrointestinal.

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara lama menderita dengan kejadian gejala gastrointestinal pada pasien diabetes melitus di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.

DAFTAR PUSTAKA

- Abid, S., Rizvi, A., Jahan, F., Rabbani, F., Islam, N., Khan, M. H. *et al.* 2007. Poor glycaemic control is the major factor associated with increased frequency of gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *JPMA* 57(7): 345-49.
- Al-Mudhafer, Z. A. 2009. Functional disturbances of the general gastrointestinal tract in diabetes mellitus. *Medical Journal of Babylon* 6: 446-50.

- Bytzer, P., Talley, N. J., Leemon, M., Young, L. J., Jones, M. P., Horowitz, M. 2001. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *ArchIntern Med*161: 1989-96.
- Channer, K. S., Jackson, P. C., O'Brien, I., Corral, R. J., Coles, D. R., Davies, E. R., Virjee, J. P. 1985. Oesophageal function in diabetes mellitus and its association with autonomic neuropathy. *Diabet Med*2(5): 378-82.
- International Diabetes Federation. 2009. *Diabetes Atlas* (4th ed.). Brussels: International Diabetes Federation.
- Ishiguchi, T., Nakajima, M., Tada, H., Kumagai, A. K., Takahashi, T. 2001. Gastric distention-induced pyloric relaxation: central nervous system regulation and effect of acute hyperglycaemia in rat. *Journal of Physiology* 533(3): 801-13
- Rayner, C. K., and Horowitz, M. 2006. Gastrointestinal motility and glycemic control in diabetes: the chicken and egg revisited. *J Clin Invest* 116(2): 299-302.
- Rodrigues, M. L. C., Motta, M. E.F.A. (2012). Mechanism and factor associated with gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *J Pediatr* 88(1): 17-24.
- Savettieri, G., Rocca, W. A., Salemi, G., Meneghini, F., Grigoletto, F., Morgante, L., *et al.* 1993. Prevalence of diabetic neuropathy with somatic symptoms: a door to door survey in two Sicilian municipalities. *Sicilian*
- Kim, J. H., Park, H. S., Ko, S. Y., Hong, S. N., Sung, I.-K., Shim, C. S., *et al.* 2010. Diabetic factors associated with gastrointestinal symptoms in patient with type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* 16(14): 1782-87.
- Olokoba, A. B., Yusuf, M., Adekeye, K. A., Aderibigbe, S. A. 2009. Gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *Nigerian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1(1): 15-19.
- Onyekwere, C. A., Ogbera, A. O. 2007. Prevalence of gastrointestinal symptoms in diabetics in urban hospital in Nigeria. *The Internet Journal of Endocrinology* 4.
- Powers, A. C. 2008. Diabetes mellitus. In A. S. Fauci, E. Braunwald, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson & J. Loscalzo (Eds), *Harrison's principles of internal medicine* 17th ed. USA: McGraw Hill Companies, Inc. pp. 2275-304.
- Neuro-epidemiology study group* 43: 1115-20.
- Talley, N. J., Young, L., Bytzer, P., Hammer, J., Leemon, M., Jones, M., Horowitz, M. 2001. Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health related quality of life. *Am J Gastroenterol* 96(1): 71-76.
- Watkins, C. C., Sawa, A., Jaffrey, S., Blackshaw, S., Barrow, R. K., Snyder, S. H., Ferris, C. D. 2000. Insulin restores neuronal nitric oxide synthase expression and function that is lost in diabetic gastropathy. *J Clin Invest* 106(3): 373-84.