

Hemokromatozise Bağlı Tip 2 Diyabetes Mellitus, Disregüle Diyabete Bağlı Diyabetik Gastroparezi Olgusu

Type 2 Diabetes Mellitus Due to Hemochromatosis, Diabetic Gastroparesis Due to Dysregulated Diabetes: A Case

Ali Akın^{1,*} 

¹ Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Öz

Amaç: Hemokromatozis; demir metabolizma bozukluğuyla seyreden çeşitli parankimal organlarda progresif demir birikimine bağlı, otozomal resesif geçişli bir demir metabolizma hastalığıdır. Herediter Hemokromatozis (HH) patogeneğinde genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı kalıtsal bir hastalıktır. Hemokromatoziste karaciğer, dalak, pankreas, eklem, kalp, hipofiz bezi ve deri gibi bir çok organda progresif demir birikimiyle geri dönüşümsüz organ hasarı olabilmektedir. Hiperpigmentasyon, Diyabetes Mellitus (DM) ve hepatomegali Hemokromatoziste sık görülen komplikasyonlardır.

Olgu Sunumu: Bu olgu sunumunda Hemokromatozise bağlı DM ve regüle olmayan diyabete bağlı Diyabetik Gastroparezi (DGP) gelişen hastanın sunulması hedeflenmiştir.

Sonuç: Mide bulantısı, kusma, erken doyma, yemek sonrası dolgunluk, karın ağrısı, şişkinlik ve kilo kaybı şikâyeti olup uzun yıllar kontrolsüz DM olan hastalardan DGP'den şüphelenilmelidir. Bu şüphyle başvuran hastalarda batın görüntülemesi ile birlikte Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi ile mekanik obstrüksiyon sebepleri ve diğer organik nedenler dışlanılmalı ve sonuç alınmazsa sintigrafiyle mide boşalması değerlendirilerek DGP tanısı akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hemokromatozis, Diyabetes Mellitus, Diyabetik Gastroparezi

Abstract

Objective: Hemochromatosis is an autosomal recessive iron metabolism disorder caused by progressive iron accumulation in various parenchymal organs with iron metabolism disorder. Hereditary Hemochromatosis (HH) is a hereditary disease in which genetic and environmental factors play a role in its pathogenesis. Irreversible organ damage can occur in many organs such as liver, spleen, pancreas, joint, heart, pituitary gland and skin due to progressive iron accumulation in hemochromatosis. Hyperpigmentation, Diabetes Mellitus (DM) and hepatomegaly are common complications of Hemochromatosis.

Case Report: In this case report, it is aimed to present a patient who developed DM due to Hemochromatosis and Diabetic Gastroparesis (DGP) due to unregulated diabetes.

Conclusion: DGP should be suspected in patients with long-standing, uncontrolled diabetes mellitus (DM) who present with complaints of nausea, vomiting, early satiety, postprandial fullness, abdominal pain, bloating, and weight loss. In patients presenting with this suspicion, upper gastrointestinal endoscopy should be performed to exclude mechanical obstruction and other organic causes. If this is not the case, gastric emptying should be evaluated with scintigraphy to confirm the diagnosis of DGP.

Key words: Hemochromatosis, Diabetes Mellitus, Diabetic Gastroparesis

Giriş

Hemokromatozis çeşitli parankimal organlarda demir depolanmasının artması sonucu gelişen fonksiyon bozuklukları ile karakterize bir hastalıktır (1). Demirin barsaktan uygunsuz emiliminin artması sonucunda demir parankimal organlarda karaciğer, pankreas, dalak, kalp ve diğer organlarda birikerek bu organlarda hasarlanmaya ve fonksiyon bozukluğuna neden olur. Hastalığın klasik triadı hiperpigmentasyon, Diyabetes Mellitus (DM) ve hepatomegalidir (2). En sık görülen semptomlar halsizlik ve yorgunluk olmakla beraber karın ağrısı, Hepatosellüler Kanser (HCC), kardiyomiyopati, kardiyak iletim bozuklukları, hipogonadizm, libido azalması, hipotiroidi ve artralji de görülebilmektedir (3). Diyabetik Gastroparezi (DGP), DM'nin en sık gastrointestinal komplikasyonlarından biridir ve fiziksel obstrüksiyon olmadan gastrik retansiyon bulguları meydana gelmesiyle karakterizedir (4). Diyabetli popülasyondaki DGP insidansı Tip 1 DM'de %5.2, Tip 2 DM'de %1 olarak bildirilmiştir ve bu oranlar genel popülasyona göre oldukça yüksektir (%0.2) (5). DGP semptomları; bulantı, kusma, erken doyma, yemek sonrası dolgunluk, şişkinlik ve üst karın ağrısıdır. Hastalar tipik olarak bir önceki gün yedikleri gıdaları sabah erkenden sindirilmemiş olarak kusabilirler (6). Bu olgu sunumunda Hemokromatozise bağlı DM ve düzensiz DM'e bağlı DGP gelişen hastanın sunulması hedeflenmiştir.

Olgu Sunumu

Acil servise bulantı kusma şikayeti ile başvuran 33 yaşındaki erkek hastanın yapılan tetkiklerinde glukoz 417 mg/dl kreatin: 0,1mg/dl, Aspartat Aminotransferaz (AST) Alanin Aminotransferaz (ALT) normal, C reaktif protein (CRP) 30 mg/L, Lökosit sayısı(WBC) $14,62 \cdot 10^3$ Hemoglobin (Hb) 16 g/dl, Platelet (Plt) $269 \cdot 10^3$ kan gazında pH:7,0 HCO₃:8,9 mmol/l CO₂ : 24 mmHg, Tam İdrar Tetkikinde Keton +3 pozitif saptandı. Hasta Diyabetik ketoasidoz (DKA) nedeniyle yoğun bakıma alındı. Hastaya insülin infüzyonu, sıvı tedavisi ve sodyum bikarbonat başlandı.Tedavinin 4. saatinde glukoz 266 mg/dl pH: 7,26 CO₂ :12 HCO₃: 11olarak

ölçüldü. Tedavide insülin infüzyonuna devam edildi. Yatışının 20. saatinde kontrol kan gazında glukoz 140 pH: 7,39 CO₂: 29 HCO₃:17,6 olması üzerine insülin infüzyonu kesildi, basal+bolus insülin tedavisine geçildi. Hastanın takiplerinde genel durumu iyi vitalleri stabil olması üzerine servise alındı. Hastanın yapılan tetkiklerinde C peptit düzeyi 1,6 ng/ml olarak ölçüldü. 5 yıl önceki C peptit düzeyi 3,5 ng/ml olduğu kayıtlardan görüldü. Hastanın özgeçmişinde 10 yıldır Hemokromatozis ve 8 yıldır DM olduğu, Hemokromatozis nedenli aralıklı flebotomi yapıldığı, daha öncesinde Deferoksamin kullanımı öyküsü olduğu öğrenildi. Kan tetkiklerinde Transferrin saturasyonu % 85 Ferritin:10829 uq/L olarak ölçüldü.

Hastanın son 1 yıldır bulantı kusma şikâyetlerinin olduğu, son 1 yıldır yaklaşık 20 kg kilo kaybı mevcuttu. Hastanın kusma şikâyetlerinin özellikle yemekten yarım saat ile 1 saat sonra olduğu ve bu şikâyetinin son 1 yıldır artarak devam ettiği öğrenildi. Yaklaşık 8 yıldır DM olan hastanın uzun süre DM tedavisi almadığı soygeçmişinde abisinin HH'e bağlı HCC nedenli 38 yaşında exitus olduğu, abisinin vefatından sonra tarama yapılırken kendisine de 23 yaşında HH tanısı konulduğu, takip eden 2 yıl sonrasında DM tanısı konulduğu öğrenildi. Son 1 yıldır aralıklı acile bulantı kusma şikâyetleri ile başvuran hastaya ileus ön tanısıyla 2,5 ay önce laparotomi yapılmış, ileus bulgusu olmadığından rezeksiyon yapılmamıştı. Şikâyetleri devam eden hastaya yapılan Üst Gis Endoskopik İncelemede: Özofagus lümen ve mukozası normal, retrofleksiyondakardia normal olarak saptandı. Fundus, korpus ve antrum mukozası belirgin eritemli ve ödemli, bulbus ve duodenum ikinci kıta lümen ve mukozası normal olarak izlendi ve biyopsi alındı. Patoloji sonucu hafif derecede aktif hafif derecede kronik gastrit, Giemsa ile seyrek Helikobakter Piloni görüldü. Kolonoskopik incelemede normal ileokolonoskopi bulgular saptandı. Alt ve üst batin Bilgisayarlı Tomografisinde karaciğer ve dalak normal görünümde raporlandı. Skrotal USG'de her iki testis hipoplazik görünümde izlendi. Hastanın MR

görüntülemesinde karaciğer ve pankreas parankim intensitesi belirgin azaldığı raporlandı (Görüntü 1).

Yapılan mide sintigrafisinde mide boşalmasının uzadığı tespit edildi.



Görüntü 1: MR görüntülemesinde karaciğer ve pankreas parankim intensitesinin belirgin azaldığı görülmektedir.

Hastanın takiplerinde bazal ve bolus insülin başlandı, bulantı için Metokloropamid 3x1 dozunda verildi. İnsülin dozları ayarlanarak poliklinik kontrolü önerisi ile taburcu edildi. Poliklinik kontrolünde kan şekerinin regüle olduğu bulantı ve karın ağrısı şikâyetlerinin azaldığı öğrenildi.

Tartışma

Hemokromatozis, primer (herediter) ya da sekonder hemokromatozis olarak görülebilmektedir (7). Hemokromatoziste hiperpigmentasyon, DM, karaciğer ve kalp yetmezliği, artropati ve hipogonadizm görülebilir. En çok etkilenen organ yaklaşık olarak % 95 sıklıkla karaciğerdir. Hemokromatoziste pankreas aşırı demir yüküyle etkilenebilen endokrin organlardan olup bunun sonucunda tip 2 DM görülebilmektedir. Demir birikiminin pankreas beta hücreleri (insülin ve C-peptid salgılayan hücreler) için nispeten seçici

olduğu görülmektedir. Pankreatik alfa hücre fonksiyonu (glukagon salgılanması) nispeten sağlam görünmektedir. Semptomlarla başvuran HH'li hastaların % 50'sinde DM rapor edilmiştir (8).

DM'nin gastrointestinal komplikasyonları tipik olarak bu bozukluğu beş yıldan uzun süredir yaşayan hastalarda ortaya çıkar. DM'li hastalarda anormal postprandiyal proksimal mide yerleşimi ve kasılması ve antral kasılma sıklığının azalması da dâhil olmak üzere mide boşalma sürecinde çeşitli düzeylerde anormallikler vardır. Bu anormallikler temel olarak otonomik fonksiyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır (9).

DGP'nin etyopatogenezi çok faktörlüdür ve tam olarak anlaşılammıştır. Yüksek HbA1C, 10 yıldan uzun süreli DM olması ve diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişmiş olması DGP için risk faktörleri olarak kabul edilir.

Hiperglisemi, vagal disfonksiyon, miyenterik pleksustaki nitrik oksit (NO) sentez kaybı ve oksidatif stres patogenezi yer almaktadır (10). Akut hipergliseminin (Glukoz >200 mg/dL) DGP'de gastrik motiliteyi yavaşlattığı gösterilmiştir (11). DM hastalarında akut hiperglisemi mide boşalması üzerinde tipik olarak geri dönüşümlü bir etkiye sahip olsa da kronik hiperglisemi artan nöropati riskiyle bu da DGP riskiyle ilişkilendirilmektedir (12).

Erken doyma ve yemek sonrası dolgunluk DGP'de yaygın semptomlardır (13,14). DGP'de ayrıca bulantı (%93), kusma (%67-85), karın ağrısı (%45 - 90), erken doyma (%60-85), şişkinlik ve şiddetli olan vakalarda kilo kaybı da görülebilmektedir. DGP'de görülen kusma birkaç saat önce yenilen yiyecekleri içerebilir (15). Gastroparezi olan 416 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada idiyopatik gastroparezi olan hastalar, DGP olan hastalarla karşılaştırıldığında daha erken doyma, yemek sonrası dolgunluk ve karın ağrısı bildirmiştir. Buna karşılık DGP olan hastalarda daha şiddetli öğürme ve kusma görülmüştür (6). Gastroparezide karın ağrısı sık görülen bir semptom iken nadiren baskın semptomdur. Karın ağrısı semptomu baskın olan hastalarda başka nedenler aranmalıdır. Ağrı genellikle üst karın bölgesinde lokalize olur ve sıklıkla yanma belirsiz veya kramp şeklinde tanımlanır (16).

Bulantı, kusma, erken doyma, yemek sonrası dolgunluk, karın ağrısı veya şişkinlik şikâyeti olan DM hastalarında DGP'den şüphelenilmelidir (17). Değerlendirme öykü ve fizik muayene ile başlamalı ve gecikmiş mide boşalmasından şüphelenilen tüm hastalara ve özellikle kolik tarzında karın ağrısı olan hastalara Üst Gastrointestinal Endoskopi yapılmalıdır. Katı maddelerin gecikmiş mide boşalmasının varlığını doğrulamak için en uygun maliyetli, basit ve yaygın olarak bulunabilen teknik sintigrafidir (18).

DGP'nin başlangıç tedavisi; diyet modifikasyonu, glisemik kontrol ve semptomları devam eden hastalarda prokinetik ve antiemetiklerle farmakolojik tedaviden oluşur. Hafif gastroparezi olan hastalarda diyet değişikliği birinci basamak

tedavi olarak kabul edilir (19). Yağlı, asidik, baharatlı ve lifli yiyecekler gastroparezi olan bireylerde semptomları artırır. Ayrıca yağlı yiyecekler mide boşalmasını yavaşlatır ve sindirilemeyen lif gastrik boşalmayı yavaşlatarak semptomları şiddetlendirebilir. Bu sebeplerden dolayı DGP olan hastalarda diyet, yağ ve sindirilemeyen lif açısından düşük olmalıdır (20). Katı gıdaları tolere edemeyen hastalarda sıvı veya küçük parçacıklı diyetler mide boşalmasını ve gastroparezi semptomlarını iyileştirebileceğinden tercih edilebilir (19). DGP'de katıların boşalması gecikse bile sıvıların mideden boşalması genellikle normaldir. DGP olan bireylerde yapılan randomize bir çalışmada sıvı diyet, normal diyete kıyasla gastroparezi semptomlarının şiddetini iyileştirmiştir (21). DGP'de mide gerginliğini artıracakları için gazlı içecekler ve antral kontraktiliteyi azaltabilecekleri ve mide boşalmasını geciktirebilecekleri için alkol ve sigaradan kaçınmak önemlidir (22).

Diyet değişikliğine yanıt vermeyen hastalarda mide boşalma hızını artırmak için prokinetiklerle farmakolojik tedavi önerilmektedir. Mümkünse emilimi kolaylaştırmak için sıvı formülasyonlar kullanılır ve prokinetikler yemeklerden 10 ila 15 dakika önce uygulanır. Semptomları devam eden hastalarda yatmadan önce ek doz prokinetikler kullanılabilir. Metoklopramid gastroparezi için birinci basamak tedavidir (19). Metoklopramid günde üç kez 5 ile 10 mg dozlarında önerilmektedir (23). Metoklopramide yanıt vermeyen hastalarda Domperidon ve oral Eritromisin faydalı olabilmektedir (18). Bir motilin agonisti olan eritromisin, mide boşalmasını artıran kasılmalar sağlar. Eritromisin ayrıca fundik kontraktiliteyi uyarır ve yiyecek alımından sonra proksimal midenin akomodasyon yanıtını inhibe eder (24). Metoklopramid, Domperidon ve Eritromisine yanıt vermeyen bulantı ve kusma olan hastalarda Sisaprid kullanılabilir. 5-HT₄ agonisti olan Sisaprid, antral ve duodenal motiliteyi uyarır ve katı ve sıvıların gastrik boşaltımını hızlandırır fakat Metoklopramidten daha iyi tolere edilmesine rağmen kullanımı CYP3A4 izoenzimi tarafından metabolize edilen ilaçlarla (örn. makrolid

antibiyotikler, antifungal ilaçlar ve fenotiyazinler) önemli ilaç etkileşimleriyle ilişkilendirilmiştir; bu da kardiyak aritmilere neden olabilmektedir (25). Prucalopride, katıların mideden boşaltılmasını hızlandırır ve kronik kabızlığı olan gastroparezi hastaları için yararlı olabilir fakat kalp aritmilerine neden olma eğilimi olduğundan dikkatli kullanılmalıdır (26). Trisiklik antidepressanların (TCA) kullanımı, gastrostomi tüpüne rağmen karın ağrısı ve kusma semptomları devam eden dirençli hastalarda önerilmektedir. Çalışmalarda, düşük antikolinergik etkilere sahip bir TCA olan düşük doz Nortriptilinin, diyabetik ve idiopatik gastroparezi hastalarında mide bulantısı, kusma ve karın ağrısı semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (27). Relamorelin (Pentapeptid Ghrelin Reseptör Agonisti), Velusetrag (5-HT4 reseptör agonisti) ve Tradipitant (Nörokinin-1 antagonisti) (28) gastroparezi DM hastalarda araştırma tedavileridir (29). Bu önerilen medikal tedavilerle beraber DGP'de özellikle sıkı glukoz takibi ve hipergliseminin kontrol altına alınması tedavi başarısını artıracaktır (18).

Dirençli gastroparezi olan hastalarda pilora yönelik endoskopi ve laparoskopik müdahaleler yapılabilmektedir. Müdahaleler arasında laparoskopik (piloroplasti) ve endoskopik yaklaşımlar (Gastrik Peroral Endoskopik Miyotomi (G-POEM), Transpilorik Stent) yer alır. Yapılan çalışmalarda bu prosedürlerin dirençli gastroparezi olan hastalarda semptomları iyileştirebileceğini öne sürülse de bu bulgular randomize kontrollü çalışmalarla doğrulanmayı beklemektedir. G-POEM'in Dumping Sendromuna yol açma potansiyeli vardır (30). Gastrik elektriksel stimülasyon, özellikle bulantı ve kusma (en az bir yıl boyunca antiemetik ve prokinetik ilaç tedavisine rağmen semptomların devam etmesi) gibi refrakter semptomları olan ve baskın semptomu ağrı olmayan hastalarda önerilmektedir (31).

Sonuç olarak; mide bulantısı, kusma, erken doyma, yemek sonrası dolgunluk, karın ağrısı, şişkinlik ve kilo kaybı şikâyeti olup uzun yıllar kontrolsüz DM olan hastalardan DGP'den şüphelenilmelidir. Bu şüphleyle başvuran hastalarda

batın görüntülemesi ile birlikte Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi ile mekanik obstrüksiyon sebepleri ve diğer organik nedenler dışlanmalı ve sonuç alınmazsa sintigrafiyle mide boşalması değerlendirilerek DGP tanısı akılda tutulmalıdır.

Çıkar Çatışması: Bu olgu sunumunda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansman: Herhangi bir kurum veya kuruluşun finansman desteği alınmamıştır.

Etik Beyan: Bu vaka raporunun ve vaka raporunda kullanılan görsellerin yayınlanması için hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Yazılı onam kopyası bu derginin editör ekibine incelenmek üzere gönderilmiştir.

Yazarların katkıları: Tüm yazarlar eşit oranda katkı sağlamıştır.

Kaynaklar

1. Bacon BR, Powell Lw, Adams Pc, Kresina T, Hoofnagle J. Molecular medicine and hemochromatosis:at the crossroads. Gastroenterology 1999;116:193-207.
2. Utzschneider KM, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis and diabetes mellitus: implications for clinical practice. Nat Rev Endocrinol 2010; 6:26.
3. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long term survival in patients with hereditary haemochromatosis. Gastroenterology 1996;110:1107.
4. Hasler, William L. Gastroparesis. Current opinion in gastroenterology, 2012, 28.6: 621-628.
5. Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister A, Joseph M, Nicholas T. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. Am J Gastroenterol 2012; 107: 82-88.
6. Parkman HP, Yates K, Hasler WL, Nguyen L, Pasricha P, Snape W. Similarities and differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 1056-1064.

7. Waheed A, Parkkila S, Zhou XY, Sly W. Hereditary hemochromatosis: effects of C282Y and H63D mutations on association with B2-microglobulin intracellular processing, and cell surface expression of the HFE protein in COS-7 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:12384-9.
8. Sampson M, Tracey W, Phipp H, Richard H, Greenwood R, Temple J, et al. Prevalence of HFE (hemochromatosis gene) mutations in unselected male patients with type 2 diabetes. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 2000; 135:170-173.
9. Ordög, T, Takayama, WK Cheung, SM Ward, KM Sanders. Remodeling of networks of interstitial cells of Cajal in a murine model of diabetic gastroparesis. *Diabetes* 2000; 49: 1731-1739.
10. Ishiguchi T, Nakajima M, Sone H, Tada H, Kumagai A, Takahashi T. Gastric distension-induced pyloric relaxation: central nervous system regulation and effects of acute hyperglycaemia in the rat. *J Physiol* 2001;533:801-13.
11. Jebbink, M Samsom, PPM Bruijs, B Bravenboeret, Akkermans LMA, Henegouwen G, et al. Hyperglycemia induces abnormalities of gastric myoelectrical activity in patients with type I diabetes mellitus. *Gastroenterology*, 1994, 107: 1390-1397.
12. Locke I, Richard G, Cathy S, Alan Z, Joseph M, Nicholas T. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG* 2012;107: 82-88
13. Parkman Henry P, Hallinan WL, Hasler G, Farrugia KL, Koch L, Nguyen WL, et al. Early satiety and postprandial fullness in gastroparesis correlate with gastroparesis severity, gastric emptying, and water load testing. *Neurogastroenterology & Motility* 2017; 29; 4: 12981.
14. Pasricha, Pankaj J, Grover M, Yates K, Abell T, Bernard C, Koch K, et al. Functional dyspepsia and gastroparesis in tertiary care are interchangeable syndromes with common clinical and pathologic features. *Gastroenterology*, 2021; 160: 2006-2017
15. Soykan I, Sivri B Sarosiek I, Kiernan B, Mccallum R. Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis. *Digestive Diseases Sci* 1998; 43: 2398-2404.
16. Camiller M. Management of patients with chronic abdominal pain in clinical practice. *Neurogastroenterology Motility* 2006; 18: 499-506.
17. Hasler William L, Wilson L, Henry P, Linda N, Thomas L, Kenneth L, et al. Bloating in gastroparesis: severity, impact, and associated factors. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 2011; 106: 1492-1502.
18. Camilleri M, Shin A. Novel and validated approaches for gastric emptying scintigraphy in patients with suspected gastroparesis. *Digestive Diseases Sci*. 2013; 58: 1813-1815.
19. Camilleri M. ACG clinical guideline: gastroparesis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG* 2022; 117: 1197-1220.
20. Wytiaz V, Hamko C, Duffy F, Schey R, Parkman H. Foods provoking and alleviating symptoms in gastroparesis: patient experiences. *Digestive Diseases Sci* 2015; 60: 1052-1058.
21. Olausson, Eva A, Stine S, Hakan G, Mats I, Stig A, Magnus S. A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial. *Official journal of the American College of Gastroenterology ACG* 2014; 109: 375-385.
22. Bujanda, Luis. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract. *Official journal of the American College of Gastroenterology ACG* 2000; 95: 3374-3382.
23. Mccallum RW, Valenzuela G, Polepalle S, Spyker D. Subcutaneous metoclopramide in the treatment of symptomatic gastroparesis: clinical

- efficacy and pharmacokinetics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1991; 258: 136-142.
24. Prather CM, Camilleri M, Thomforde GM, Forstrom LA, Zinsmeister AR. Gastric axial forces in experimentally delayed and accelerated gastric emptying. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 1993; 264: 928-934.
25. Camilleri M, Balm R, Zinsmeister A. Determinants of response to a prokinetic agent in neuropathic chronic intestinal motility disorder. *Gastroenterology* 1994; 106: 916-923.
26. Kessing BF, Smooth RJ, Bennink N, Oors M, Bredenoord AJ. Prucalopride decreases esophageal acid exposure and accelerates gastric emptying in healthy subjects. *Neurogastroenterology & Motility* 2014; 26: 1079-1086.
27. Sawhney MS, Prakash C, Lustman PJ, Clouse RE. Tricyclic antidepressants for chronic vomiting in diabetic patients. *Digestive Diseases Sci.* 2007; 52: 418-424.
28. Carlin J, Polymeropoulos C, Camilleri M, Lembo A, Fisler M, Kupersmith M, et al. The Efficacy of Tradipitant in Patients With Diabetic and Idiopathic Gastroparesis in a Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2024.
29. Shin A, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Stoner E, Noonan P, et al. Randomized controlled phase Ib study of ghrelin agonist, RM-131, in type 2 diabetic women with delayed gastric emptying: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Diabetes Care* 2013; 36: 41-48.
30. Mekaroonkamol P, Dacha S, Wang L, Xiayau L, Jipang Y, Li L, et al. Gastric peroral endoscopic pyloromyotomy reduces symptoms, increases quality of life, and reduces health care use for patients with gastroparesis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019; 17: 82-89.
31. Lacy B, Jan Tack E, Prakash Gyawali C. AGA clinical practice update on management of medically refractory gastroparesis: expert review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2022; 20: 491-500.