

## Nefrolog wobec powikłań gastroenterologicznych w cukrzycy

Liczba chorych na cukrzycę wzrasta w zastraszającym tempie. W Polsce na cukrzycę obecnie choruje ponad 3 mln osób. Cukrzycowa choroba nerek (CChN) dotyczy 30-40 % chorych oraz stanowi stale narastający problem epidemiologiczny jak i kliniczny. Nefropatia cukrzycowa od ponad dekady stała się główną przyczyną leczenia nerkozastępczego wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. W przebiegu cukrzycy dochodzi do rozwoju przewlekłych powikłań wielonarządowych. Powikłania gastroenterologiczne cukrzycy opisane w poniższym artykule są częstym problemem pacjentów, którzy zgłaszają się do poradni nefrologicznej. Objawy chorobowe pochodzące z przewodu pokarmowego poza negatywnym wpływem na jakość życia pacjenta znacznie utrudniają prawidłową kontrolę glikemii.

(NEFROL. DIAL. POL. 2016, 20, 212-215)

## Nephrologist to gastrointestinal complications in diabetes mellitus

The number of people with diabetes is increasing at an alarming rate. The number of Poles with diagnosed diabetes has increased more than 3 million people. Diabetic nephropathy applies to 30-40% of patients and is constantly growing clinical and epidemiological problem. Diabetic nephropathy has become the leading cause of renal replacement therapy in patients with end-stage renal disease. Diabetes leads to chronic complications of multiple organ. Gastrointestinal symptoms of diabetes described in this article are a common problem of nephrology patients. Symptoms from the gastrointestinal tract beyond the negative impact on patients quality of life. It also affects proper control of blood glucose levels.

(NEPROL. DIAL. POL. 2016, 20, 212-215)

### Wstęp

Cukrzyca jest jedną z najczęstszych chorób cywilizacyjnych. Jej skryty i skąpoobjawowy przebieg powoduje, że u wielu chorych rozpoznawana jest zbyt późno, kiedy występują już trwałe uszkodzenia narządowe. Według statystyk *International Diabetes Federation (IDF)*, w 2014 roku liczba chorych na cukrzycę na świecie wynosiła 387 mln. Prognozy na rok 2035 przewidują wzrost do 592 mln chorych. W Polsce na cukrzycę obecnie choruje ponad 3 mln osób [1]. Cukrzycowa choroba nerek (CChN) stanowi ogromny i stale narastający problem epidemiologiczny oraz kliniczny. CChN dotyczy 30-40 % chorych i stała się główną przyczyną leczenia nerkozastępczego wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [2].

Pacjenci z cukrzycą kierowani są do poradni nefrologicznej z powodu cukrzycowej choroby nerek (CChN). CChN prowadzi do przewlekłej choroby nerek (PChN), ostatecznie kończącej się schyłkową niewydolnością nerek, wymagającą dializoterapii. Ten etap PChN, ze względu na swoją uciążliwość, regularne wyłączenie pacjentów z codziennej aktywności, niepełnosprawność i stygmatyzację prowadzi do istotnego obniżenia jakości życia chorego. Niedogodności związane z leczeniem nerkozastępczym nie są jedynymi problemami tej grupy chorych. Wielu z nich zgłasza dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, których występowanie nie zawsze jest

przypisywane cukrzycy. Objawy chorobowe pochodzące z przewodu pokarmowego, poza negatywnym wpływem na jakość życia, prowadzą także do nieprawidłowego odżywiania, zaburzają wchłanianie leków oraz utrudniają prawidłową kontrolę glikemii.

Pacjent chory na cukrzycę powinien być informowany o możliwych powikłaniach choroby, w tym o ryzyku rozwoju choroby wieńcowej, nefropatii, retinopatii, czy stopy cukrzycowej. Nie można zapominać, że podstawą patogenezy większości z tych zaburzeń są mikroangiopatia i polineuropatia cukrzycowa. Uszkodzenia naczyń i nerwów dotyczą także przewodu pokarmowego, powodując wystąpienie niespecyficznego dolegliwości, które zgłasza aż 76% chorych na cukrzycę [3].

Uważa się, że nieodpowiednia kontrola glikemii (zarówno w DM t. 1, jak i DM t. 2) jest przyczyną zaburzeń gastroenterologicznych. W przebiegu neuropatii autonomicznej i uszkodzenia nerwu błędnego zaburzenia dotyczą całego przewodu pokarmowego. Do najczęstszych zaburzeń zalicza się: dysfunkcję przełyku, gastroparęzę, enteropatię oraz niealkoholowe stłuszczenie wątroby. Pacjenci często skarżą się na mdłości, wymioty, zgagę, wzdęcia, wczesne uczucie sytości, ból w nadbrzuszu, biegunki, zaparcia oraz nietrzymanie stolca [4].

### Zaburzenia w obrębie jamy ustnej

W przebiegu cukrzycy dochodzi do licznych zmian patologicznych w obrębie

Katarzyna HAP<sup>1\*</sup>  
Katarzyna MADZIARSKA<sup>1</sup>  
Oktawia MAZANOWSKA<sup>1</sup>  
Paweł POZNAŃSKI<sup>2\*</sup>  
Wojciech HAP<sup>2\*</sup>  
Marian KLINGER<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. *Marian Klinger*

<sup>2</sup>II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. *Wojciech Kielan*

\*Studia doktoranckie, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

### Słowa kluczowe:

- cukrzycowa choroba nerek (CChN)
- powikłania gastroenterologiczne cukrzycy
- gastroparęza cukrzycowa

### Key words:

- diabetic nephropathy
- gastrointestinal symptoms
- diabetic gastroparesis

### Adres do korespondencji:

Katarzyna Hap  
Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej we Wrocławiu  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław  
e-mail: katarzynahap@gmail.com

jamy ustnej, takich jak: zmniejszenie wydzielania śliny, powiększenie ślinianek, zaburzenia smaku, zanikowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zakażenia grzybicze, próchnica zębów oraz postępujące stany zapalne przyzębia [5]. Częstość dolegliwości, zgłaszanej przez pacjentów z cukrzycą, jest suchość w obrębie jamy ustnej (kserostomia). Kserostomia cukrzycowa może objawiać się trudnościami w mowie, przełykaniu pokarmu oraz zaburzeniem smaku. W wyniku przewlekłej hiperglikemii dochodzi do przerostu gruczołów ślinowych. Prowadzi to do uszkodzenia miąższu wydzielniczego, powodując stopniowy zanik sekrecji [6-7]. W badaniu przeprowadzonym przez von Bültzingslöwena i wsp. stwierdzono, że w przewlekłej hiperglikemii dochodzi do zastępowania komórek wydzielniczych ślinianek przez tkankę tłuszczową, co powoduje zmniejszenie ilości wydzielanej śliny [8]. Z kserostomią wiąże się występowanie nasilonej próchnicy zębów, zwłaszcza że zmniejszone wydzielanie śliny powoduje spadek jej właściwości buforujących [7]. Leczenie kserostomii polega na stosowaniu bezcukrowych gum do żucia, ssaniu tabletek z kwasem askorbinowym, czy stosowaniu preparatów będących substytutami śliny. Pobudzająca wydzielanie śliny pilokarpina nie jest stosowana często ze względu na liczne działania uboczne [6].

Powyższe zaburzenia sprzyjają chorobom przyzębia, które powodują przedwczesną utratę zębów, co znacznie zakłóca mechanizm żucia i w konsekwencji prowadzi do zaburzeń odżywiania [9]. Choroby przyzębia, rozprzyskane jako przewlekły stan zapalny wiążący się z okresową bakteriami, stanowią także czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (stan zapalny naczyń) oraz czynnik utrudniający prawidłową kontrolę glikemii [5].

Pocenie smakowe jest kolejnym objawem dysfunkcji układu autonomicznego w cukrzycy. Objaw ten charakteryzuje się nadmiernym poceniem w obrębie twarzy i głowy [10]. Pocenie smakowe zwykle nie jest uciążliwym objawem. W leczeniu można zastosować toksynę botulinową, niszczenie gruczołów potowych za pomocą lasera CO<sub>2</sub> lub zabiegi jonoforezy [11].

### Zaburzenia funkcji przełyku

W przebiegu cukrzycy dochodzi do rozwoju zaburzeń motoryki przełyku, spowodowanych najczęściej przez neuropatię autonomiczną nerwu błędnego. Powodują one zwolnienie, a często nawet brak fali perystaltycznej, występowanie silnych, spontanicznych skurczów tonicznych, małą amplitudę skurczów oraz zaburzenia napięcia dolnego zwieracza przełyku (LES – *lower esophageal sphincter*). Najczęściej opisywanymi objawami klinicznymi dysfunkcji przełyku są: zgaga, bóle w klatce piersiowej, odynofagia (ból podczas przełykania), dysfagia oraz refluks żołądkowo-przełykowy [12-13]. Według badań przeprowadzonych przez Wanga i wsp. częstość występowania refluksu żołądkowo-przełykowego wynosi aż 41% [14]. Ocenę motoryki przełyku umożliwia badanie pH-metryczne, manometria wysokiej rozdzielczości, pomiar impedancji oraz badanie

gastroskopowe. Ljuch i wsp. przeprowadzili badanie pH-metrii przełykowej w grupie 50 pacjentów z cukrzycą insulinozależną, wykazując częstsze występowanie refluksu żołądkowo-przełykowego w porównaniu do ogólnej populacji [15]. Gustaffson i wsp., opierając się na wynikach manometrii przełyku oraz na teście opróżniania żołądka, wykazali w grupie 84 pacjentów z cukrzycą, że zaburzenia perystaltyki przełyku są bardziej powszechne, niż zaburzenia funkcji żołądka w cukrzycy (63% vs. 13%) [16].

W zwalczaniu dolegliwości związanych z refluksiem żołądkowo-przełykowym stosuje się środki zobojętniające kwas żołądkowy, inhibitory pompy protonowej, H<sub>2</sub>-blokery, leki prokinetyczne. Istotną jest także dieta, pozbawiona składników nasilających dolegliwości (unikanie produktów i potraw tłustych, pikantnych, cebuli, pomidorów, owoców i soków cytrusowych, czekolady, kawy oraz napojów gazowanych), a także unikanie spożywania alkoholu, palenia papierosów. Podczas snu istotne jest uniesienie wezgłowia łóżka i niespożywanie posiłków przed snem. Jeśli leczenie zachowawcze nie przynosi efektu wykonuje się fundoplikację sposobem Nissena, obecnie najczęściej metodą laparoskopową. W przypadku zwiększonego napięcia LES lub rozlanego skurczu przełyku stosuje się blokery kanału wapniowego, azotany, zabiegi endoskopowe, takie jak: mechaniczne poszerzenie przełyku, wstrzykiwanie toksyny botulinowej w mięsień dolnego zwieracza przełyku, kardiomiomię sposobem Hallera, czy pyloroplastykę sposobem Heineke-Mikulicza. Ostatecznością, w przypadku znacznie nasilonych dolegliwości jest totalna resekcja żołądka, obciążona jednak bardzo dużym ryzykiem powikłań [17-18].

Nieodpowiednia kontrola glikemii sprzyja także rozwojowi drożdżakowego zapalenia jamy ustnej, gardła i przełyku, objawiającego się odynofagią i dysfagią. Rozpoznanie można postawić na podstawie charakterystycznego obrazu endoskopowego. W leczeniu przypadków łagodnych i umiarkowanych stosuje się nystatynę, a w ciężkich flukonazol. W przypadku nieskuteczności tych leków stosuje się inne preparaty przeciwgrzybicze.

### Gastropareza

Gastropareza jest jednym z częstszych powikłań cukrzycy w układzie trawiennym. Opóźnione opróżnianie żołądka przy braku jakichkolwiek przyczyn mechanicznych można wykazać u 27%-65 % pacjentów chorych na DM t. 1 i u blisko 30% chorych na DM t. 2 [16, 19-20]. Choroba najczęściej dotyczy kobiet w średnim wieku. Gastroparezę cukrzycową najczęściej rozpoznaje się u pacjentów z podwyższonym poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>), długim okresem trwania choroby (>10 lat), obecnością zmian naczyniowych oraz epizodami hipoglikemii [12]. Objawy kliniczne obejmują poposiłkowe, wczesne uczucie sytości, wymioty, nudności, wzdęcia, utratę masy ciała oraz uczucie dyskomfortu w obrębie nadbrzusza. W fizjologicznej funkcji żołądka bierze udział zsynchronizowana praca autonomicznego układu nerwowego, śródmiąższowych komórek Cajala oraz mięśni

gładkich. Uszkodzenie któregośkolwiek z elementów powoduje zaburzenia równowagi nerwowo-mięśniowej, prowadząc do spowolnienia pasaży treści pokarmowej. Przyczyny rozwoju gastroparezy cukrzycowej nie są do końca poznane. Prawdopodobnie głównym zaburzeniem, przyczyniającym się do rozwoju choroby, jest neuropatia nerwu błędnego. Przy nieprawidłowej funkcji tego nerwu proksymalna część żołądka nie jest dostatecznie rozluźniona, a skurcze perystaltyczne są często nieobecne. Skutkuje to zwolnieniem opróżniania treści pokarmowej oraz jej zaleganiem w żołądku [21]. Za główną przyczynę rozwoju neuropatii uważa się gwałtowne wahania glikemii. Wykazano, iż niekontrolowana glikemia wpływa na zmniejszenie częstości skurczów żołądka, wywołuje desynchronizację rytmu oraz zaburza czynności propulsacyjne żołądka [22]. Zaleganie pokarmu w żołądku spowalnia jego wchłanianie, powodując zaburzenia wchłaniania węglowodanów [23].

Najdokładniejszą metodą w diagnostyce gastroparezy cukrzycowej jest scyntygrafia z zastosowaniem izotopu technetu 99 (<sup>99</sup>Tc). Pozwala ona określić szybkość opróżniania żołądka z treści pokarmowej. W praktyce klinicznej częściej wykonuje się gastrokopię. Kolejną metodą diagnostyczną jest ultrasonografia, pozwalająca w sposób nieinwazyjny zobrazować stan funkcjonalny żołądka. USG, w porównaniu do scyntygrafii, dostarcza więcej informacji dotyczących motoryki oraz zmian objętości żołądka [24]. Podstawą leczenia gastroparezy jest poprawienie kontroli glikemii oraz stosowanie odpowiedniej diety. Pacjent powinien spożywać 4-6 posiłków dziennie, dokładnie przeżuwać kęsy pokarmu i nie kłaść się do 2 godzin po posiłku. Istotne jest także, aby pożywienie zawierało małą ilość tłuszczu i błonnika, ponieważ te składniki wpływają na opóźnienie opróżniania żołądka, a resztki pokarmowe, które nie ulegają strawieniu (np. włókna roślinne) mogą sprzyjać tworzeniu się bezoarów. Pacjenci powinni unikać także palenia tytoniu, spożywania alkoholu, napojów gazowanych, czekolady i ostrych, intensywnych przypraw. Nie bez znaczenia pozostają także rehabilitacja i psychoterapia. W ciężkich przypadkach konieczna może być dieta płynna, a w skrajnych - żywieniu dojelitowe, a nawet pozajelitowe. W leczeniu farmakologicznym stosuje się leki prokinetyczne, przeciwwymiotne i przeciwdepresyjne. Dolegliwości łagodzą także leki zobojętniające, inhibitory pompy protonowej i H<sub>2</sub>-blokery. Skuteczne są analogi greliny, których działanie polega na ośrodkowym pobudzeniu mechanizmu opróżniania żołądka. Metody zachowawcze obejmują iniekcje toksyny botulinowej w odzwiernik oraz wszczepienie elektrostymulatora pobudzającego pracę żołądka. Metody chirurgiczne obejmują wytworzenie gastrostomii, mikrojejunostomii, a ostatecznie częściową lub totalną gastrektomię [23].

### Enteropatia

Zaburzenia funkcji jelita cienkiego i jelita grubego są powszechne wśród pacjentów z cukrzycą. W wyniku enteropatii mogą występować: biegunka cukrzycowa, zaparcia oraz nietrzymanie stolca. Przyczyny enteropatii nie są do końca zde-

finiowane, prawdopodobnie wynikają z neuropatii autonomicznej. Neuropatia prowadzi do upośledzenia perystaltyki, a w konsekwencji powoduje zastój treści jelitowej i rozrost flory bakteryjnej w jelicie cienkim, co może stanowić jedną z przyczyn biegunki. Zaparcia na przemian z biegunką są jednym z najczęściej występujących objawów enteropatii cukrzycowej [12]. Biegunka spowodowana neuropatią trzewną charakteryzuje się względnie dobrym stanem pacjenta. Chorzy oddają kilkanaście i więcej stolców na dobę, przeważnie w nocy. W ciągu dnia stolce mogą mieć papkowatą, a niekiedy nawet uformowaną konsystencję, natomiast nocą stają się wodniste i ciemnobrunatne. Biegunkę cukrzycową charakteryzuje skłonność do samoistnych remisji, w czasie których mogą występować zaparcia [21]. Zaparcia stanowią jedną z najczęściej występujących komplikacji w cukrzycy. Od 20 do 44 % chorych zgłasza problemy związane z wypróżnianiem. Ciężkie zaparcia mogą powodować owrzodzenia, perforacje oraz zaburzenia czynnościowe w obrębie zwieracza odbytu, skutkujące nietrzymaniem stolca [25]. Dolegliwości związane z enteropatią cukrzycową leczy się głównie objawowo. W biegunkach istotne jest właściwe nawadnianie i uzupełnianie niedoborów elektrolitowych. Biorąc pod uwagę etiologię biegunki korzystne może być zastosowanie ryfaksyminy, będącej antybiotykiem minimalnie wchłaniającym się z przewodu pokarmowego. Stosowanie loperamidu powinno być bardzo ostrożne, ze względu na ryzyko wywołania toksycznego rozgednia okrężnicy (megacolon toxicum). Loperamid może natomiast wykazywać bardzo korzystne działanie w leczeniu nietrzymania stolca. W leczeniu zaparć można stosować łagodne środki przeczyszczające, przy czym przed leczeniem farmakologicznym istotne jest stosowanie właściwej diety, bogatej w błonnik oraz płyny. Stosowanie takiej diety może okazać się niemożliwe w przypadku współwystępowania gastroparezy daży cukrzycowej. Korzystny efekt może dać zastosowanie leków działających na receptory enkefalinowe (trimebutyna), których działanie powoduje rozkurcz hiperkinetycznych i skurcz hipokinetycznych mięśni gładkich przewodu pokarmowego, co w efekcie wpływa pozytywnie na regulację i synchronizację motoryki jelit [26]. Możliwe jest także stosowanie nowych leków, takich jak agonści receptora 5-HT<sub>4</sub> (prukalopryd), czy pobudzających jelitowe kanały chlorkowe (lubiproston). Pewne korzyści może także przynieść stosowanie probiotyków [26].

#### Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby

U chorych na cukrzycę najczęściej występuje niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby – NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*). Częstość występowania NAFLD wśród chorych na cukrzycę oscyluje od 28 do 55% [12, 27]. Na NAFLD składają się niealkoholowe stłuszczenie zapalne (NASH- *non-alcoholic steatohepatitis*) oraz marskość wątroby, a występowanie NAFLD ściśle wiąże się ze współistnieniem chorób metabolicznych. Stłuszczenie wątroby znacznie częściej występuje u osób z DM t. 2, niż z DM t. 1 [24].

Szacuje się, że około 70% pacjentów z DM t. 2 prezentuje jeden ze stopni NAFLD. Do najczęstszych objawów klinicznych uszkodzenia wątroby zalicza się uczucie pełności w nadbrzuszu, zmęczenie oraz często powiększenie wątroby. Patogeneza choroby nie jest do końca poznana, jednak badania wskazują na nadmierną, wątrobową akumulację wolnych kwasów tłuszczowych, która może wynikać z zaburzeń poboru, syntezy i degradacji lipidów w następstwie insulinooporności i towarzyszącej jej hiperinsulinemii. Nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych działa toksycznie na hepatocyty [28]. W diagnostyce tego schorzenia pomocna może być elastografia ultrasonograficzna lub biopsja wątroby.

W leczeniu istotna jest modyfikacja stylu życia, interwencja dietetyczna i zwiększenie aktywności fizycznej. W leczeniu farmakologicznym stosuje się pioglitazon. Należy także włączyć tokoferol (wit. E), który ze względu na działanie przeciwutleniające wspomaga procesy regeneracyjne w wątrobie. Stosowanie witaminy E ogranicza jednak jej zdolność do nasilania insulinooporności. U chorobliwie otyłych chorych korzyści mogą przynieść operacje bariatryczne. W przypadku wystąpienia marskości wątroby i jej powikłań stosuje się leczenie objawowe. Istotne jest regularne monitorowanie pacjenta ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego.

#### Zaburzenia zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki

Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki występuje u znacznej liczby chorych na cukrzycę. Dostępne publikacje wskazują, że PEI (pancreatic exocrine insufficiency) dotyczy aż 50% pacjentów z DM t. 1 oraz 30-50% pacjentów z DM t. 2. Przewlekła hiperglikemia wpływa na zmiany morfologiczne w trzustce. Badania wykazały, że pacjenci z cukrzycą charakteryzują się zmniejszoną masą trzustki w porównaniu do osób zdrowych [29]. Większość pacjentów z cukrzycą nie odczuwa specyficznych objawów klinicznych związanych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki. W badaniach stwierdza się zmniejszony poziom wytwarzania enzymów trzustkowych, szczególnie u pacjentów z długotrwałymi zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej o długim czasie trwania [30]. Istnieje wiele hipotez tłumaczących udział cukrzycy w zaburzeniach funkcji trzustki. Jedną z teorii jest neuropatia cukrzycowa, która powoduje zaburzenie funkcji jelitowo-trzustkowej oraz zmiany w uwalnianiu peptydów żołądkowo-jelitowych [31]. U pewnej grupy pacjentów zaburzenia wydzielania zewnętrznego trzustki mogą powodować dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: biegunki tłuszczowe, bóle brzucha oraz utrata masy ciała. W rozpoznaniu pomocne może być oznaczenie stężenia elastazy-1 oraz wydalania tłuszczu w kale lub wykonanie testu sekretynowo-cholecystokininowego. W diecie powinno się ograniczyć spożycie błonnika, który hamuje aktywność enzymów trzustkowych, a skład diety powinien być dobrany do indywidualnej tolerancji. Powinno się wprowadzić suplementację enzymów trzustkowych

do każdego posiłku. Działanie doustnych preparatów enzymatycznych może być wspomagane poprzez stosowanie leków hamujących wydzielanie kwasu żołądkowego.

#### Podsumowanie

Zaburzenia gastroenterologiczne w przebiegu cukrzycy są częstym i niedocenianym powikłaniem tej choroby. Warto pamiętać, że zgłaszane przez pacjenta dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, mogą być sygnałem o zaawansowanym procesie chorobowym. Oprócz leczenia hipoglikemii niezwykle ważne jest opanowanie dokuczliwych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, co poprawia jakość życia oraz zmniejsza ryzyko zaburzeń odżywiania.

#### Piśmiennictwo

1. [http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014\\_EN.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_EN.pdf), data dostępu 3. 06. 2015 r.
2. **Madziarska K:** Człowiek w podeszłym wieku- Cukrzycowa Choroba Nerek. [w:] Chory w wieku podeszłym- spojrzenie nefrologa na leczenie nadciśnienia tętniczego i przewlekłą chorobę nerek. Redakcja : O. Mazanowska, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atlas 2, Wrocław 2015.
3. **Maleki D, Locke R, Camilleri M, Zinsmeister A, Yawn B. et al:** Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. Arch Intern Med. 2000; 160; 18: 2808-2816.
4. **Morsy M, Emeka P:** Diabetes mellitus and gastrointestinal disorders. [in:] Research on Diabetic; iConcept Press , Hong Kong 2013.
5. **Woźakowska-Kapłon B, Filipiak K, Opolski G, Górka R:** Związek chorób przyzębia z cukrzycą i nefropatią cukrzycową. Diabetol Prakt. 2009; 10: 72-75.
6. **Guzik Ł:** Kserostomia-obraz kliniczny i terapia. Forum Med Rodz 2009; 3: 292-296.
7. **Kunert J, Boftacz-Rzepkowska E:** Próchnica zębów u chorych na cukrzycę. Dent Med Probl. 2007; 44: 495-500.
8. **Von Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC, Daniels T, Jonsson R. et al:** Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systemic review and clinical management recommendation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007; 103: 1-15.
9. **Bekele G, Kabadi U:** Gastrointestinal manifestations of diabetes mellitus. Int J Diab Dev Countr. 1996; 16: 54-58.
10. **Atkin SL, Brown PM:** Treatment of gustatory sweating with topical glycopyrrolate cream Diabetic Med. 1996; 13: 493-494.
11. **Solish O, Bertucci V, Dansereau A, Hong HC, Lynde C. et al:** A Comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: Recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. Dermatol Surg. 2007; 33: 908-923.
12. **Krishnan B, Babu S, Walker J, Walker AB, Pappachan JM:** Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. Worl J Diabetes 2013; 4: 51-63.
13. **Wagner A, Jasiński A, Adrych K, Kryszewski A:** Zaburzenia motoryki przelyku w cukrzycy. Gastroenterol Pol. 2002; 9: 135-138.
14. **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.
15. **Lluch, I, Ascaso JF, Mora F, Minguez M, Pena A. et al:** Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. Am J Gastroenterol. 1999; 94: 919-924.
16. **Gustafsson R, Littorin B, Berntorp K, Frid A, Thorsson O. et al:** Esophageal dysmotility is more common than gastroparesis in diabetes mellitus and is associated with retinopathy. Rev Diabet Stud. 2011; 8: 268-275.
17. **Vanormelingen Ch, Tack J, Andrews Ch:** Diabetic

- gastroparesis. *Brit Med Bull.* 2013; 105: 213-230.
18. **Camilleri M, Bharucha A, Faruggia G:** Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol.* 2011; 9: 5-12.
19. **Faraj J, Melander O, Sundkvist G, Olsson R, Thorsson O. et al:** Oesophageal dysmotility, delayed gastric emptying and gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2007; 24: 1235-1239.
20. **Parkman H, Yates K, Hasler W, Nguyen L, Pasricha P. et al:** Similarities and differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9: 1056-1064.
21. **Czech A:** Choroby przewodu pokarmowego powodowane lub znamienne skojarzone z cukrzycą – współpraca z gastroenterologiem. *Przew Lek.* 2003; 6: 155-161.
22. **Kashyap P, Farrugia G:** Diabetic gastroparesis: What we have learned and had to unlearn in the past 5 years. *Gut* 2010; 59: 1716–1726.
23. **Krzyżewska M, Maroszek P, Mrozikiewicz-Rakowska B, Nehring P, Karnafel W:** Gastropareza cukrzycowa: czy wiesz, jak ją rozpoznać oraz skutecznie leczyć? *Diabetol Klin.* 2014; 3: 157-166.
24. **Gilja O:** Ultrasound of the stomach – the EUROSON lecture 2006. *Ultraschall Med.* 2007; 28: 32-39.
25. **Shakil A, Robert J, Shobh A S:** Gastrointestinal complications of diabetes. *Am Fam Physician* 2008; 77; 12: 1697-1702.
26. **Bartnik W:** Nowe leki w zaburzeniach czynnościowych przewodu pokarmowego. *Gastroenterol Klin.* 2010; 2: 50-55.
27. **Bukol-Krawczyk K:** Niealkoholowe stłuszczenie wątroby- leczyć czy nie leczyć? *Forum Zab Metabol.* 2010; 1: 66-72.
28. **Szyborska-Kajane A, Wróbel M, Strojek K:** Stłuszczenie wątroby. Problem zdrowotny u chorych na cukrzycę typu 2? *Przew Lek.* 2007; 4: 36-42.
29. **Hardt PD, Ewald N:** Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: A complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes? *Exp Diabetes Res.* 2011; 2011:76 1950. Doi: 1155/2011/761950.
30. **Nunes A, Pontes J, Rosa A, Gomes R, Carvalheiro M. et al:** Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 2672-2675.
31. **Kargulewicz A, Grzymisławski M:** Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki z towarzyszącą nadmierną masą ciała oraz zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej. *Now Lek.* 2012; 81: 664-668.