

ARTIGO ORIGINAL

Relação do trânsito cólico na diabetes mellitus tipo 2 com a idade, o género, a duração da doença e a HbA1c

João Xavier Jorge^{a,*}, Hugo Cruz Matos^b, Cláudia Iracema Cardoso Borges^c,
Fernando Jorge Delgado^d, Joaquim Pinto Machado^b, Maria Henriqueta Pereira Oliveira^e,
Fernando Manuel M. Resende Oliveira^e, Álvaro Correia Coelho^d, Amílcar Lima Silva^d
e Carlos Costa Almeida^a

^a Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^b Serviço de Radiologia, Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra, Portugal

^c Serviço de Medicina Interna 2 do Hospital de Leiria, Leiria, Portugal

^d Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra, Portugal

^e Serviço de Bioquímica, Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra, Portugal

Recebido a 1 de novembro de 2012; aceite a 18 de novembro de 2012

Disponível na Internet a 14 de março de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Trânsito cólico;
Partículas radiopacas;
Diabetes mellitus
tipo 2

Resumo

Introdução: O trânsito digestivo, na diabetes, pode estar alterado, mas a influência de alguns fatores é controversa. O objetivo deste trabalho é conhecer a influência da idade, sexo, duração da doença e controlo glicémico sobre o trânsito digestivo, nos diabéticos.

População e método: Foram feitas 2 radiografias abdominais a 68 diabéticos tipo 2 entre 44-81 anos, 24 e 72 h após a ingestão de 25 partículas radiopacas. Analisou-se a relação entre o número de partículas no cólon direito, esquerdo, sigmoide-reto e cólon total com a idade, o género, a duração da doença e a hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}). Foi aplicado o teste *t* de Student. Os resultados apresentam-se como $\bar{X} \pm SD$.

Resultados: Às 24 h, o número de partículas no cólon foi significativamente maior nos indivíduos com HbA_{1c} $\leq 7\%$ vs. $> 7\%$, $18,6 \pm 6,3$ vs. $13,1 \pm 8,5$ $p < 0,004$. Às 72 h, a idade (≤ 60 anos vs. > 60 anos), o género e a HbA_{1c} não influenciaram significativamente o número de partículas no cólon. Nos diabéticos, com doença ≤ 10 anos vs. > 10 anos, o número de partículas foi, no cólon direito $0,49 \pm 1,17$ vs. $0,18 \pm 0,46$, $p > 0,05$; cólon esquerdo $1,46 \pm 3,7$ vs. $3,97 \pm 6,4$, $p < 0,05$; cólon sigmoide e reto $1,26 \pm 2,2$ vs. $3,39 \pm 2,5$, $p < 0,01$; total $3,20 \pm 6,0$ vs. $7,55 \pm 8,8$, $p < 0,02$.

Conclusões: 1 – O trânsito cólico, às 24 h, foi mais lento nos diabéticos com HbA_{1c} $\leq 7\%$. 2 – Os doentes diabéticos há ≤ 10 anos tiveram um trânsito cólico significativamente mais lento. 3 – A idade, o género e a HbA_{1c} não o influenciaram às 72 h.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: cambombo@hotmail.com (J. Xavier Jorge).

KEYWORDS

Colonic transit;
Radiopaque particles;
Type 2 diabetes
mellitus

Relationship between colonic transit and age, gender, disease duration, and HbA1c in type 2 diabetes mellitus**Abstract**

Introduction: In diabetes, the digestive transit may be altered. Nevertheless, the influence of some factors is controversial. The aim of this study is to examine the influence of age, gender, disease duration and HbA1c on the colonic transit of diabetic patients.

Population and methods: Thirty eight type 2 diabetic patients, aged between 44 and 81, were enrolled. Two abdominal radiographs were conducted, 24 and 72 hours after the ingestion of 25 radiopaque particles. We examined the relationship between the number of particles in the right and left colon, sigmoid colon - rectum and total colon and age, gender, disease duration and glycosylated hemoglobin (HbA1c). t statistics were performed, and the results are in mean \pm SD.

Results: At 24 hours, the number of particles in the colon was significantly higher in patients with HbA1c \leq 7%/l vs. > 7%, 18.6 ± 6.3 vs. 13.1 ± 8.5 $p < 0.004$, and, at 72 hours, the age (\leq 60 years vs. > 60 years), gender and HbA1c did not influence significantly the number of particles in the colon. In patients with disease duration \leq 10 years vs > 10 years, the number of particles in the right and left colon were: 0.49 ± 1.17 vs. 0.18 ± 0.46 , $p > 0.05$, 1.46 ± 3.7 vs. 3.97 ± 6.4 , $p < 0.05$, respectively. In the sigmoid colon and rectum were: 1.26 ± 3.39 vs. 2.2 ± 2.5 , $p < 0.01$, and total 3.20 ± 6.0 vs. 7.55 ± 8.8 , $p < 0.02$.

Conclusions: 1 - At 24 hours, patients with HbA1c \leq 7% had significantly more particles in the colon. 2 - At 72 hours, the patients with \leq 10 years of disease had significantly less radiopaque particles in the colon. 3 - The age, gender, and the HbA1c did not have any effects, at 72 h.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

As alterações nas funções gastrointestinais parecem ser comuns em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM)^{1,2}, apesar de algumas investigações contradizerem essa observação. Alguns estudos têm demonstrado que o trânsito cólico está alterado nos pacientes diabéticos³. Vários estudos foram realizados para avaliar o trânsito de partículas radiopacas através do intestino delgado e, em particular, através do cólon, em indivíduos diabéticos, comparados com não diabéticos e, no entanto, os seus resultados foram muitas vezes controversos^{4,5}. Algumas investigações têm mostrado que a duração do trânsito orocecal e colorretal é maior nos indivíduos diabéticos do que nos não diabéticos⁵⁻⁷. Outros estudos não mostraram diferença significativa entre os indivíduos diabéticos e saudáveis, no que diz respeito ao tempo de trânsito gastrointestinal^{8,9}. Na atualidade, o uso dos marcadores radiopacos continua a ser um método de eleição no estudo do trânsito gastrointestinal^{4,7,10}. Os marcadores permitem a caracterização do tempo de trânsito através de cada parte do trato gastrointestinal e, utilizando diferentes métodos e fórmulas, permitem determinar o tempo total do trânsito cólico¹¹. O seu uso é mesmo considerado como método padrão, com base no qual a exatidão de outros métodos é avaliada¹²⁻¹⁶. Porém, alguns autores acreditam que o cálculo do tempo de trânsito gastrointestinal usando diferentes métodos e fórmulas pode produzir diferentes resultados¹⁴. De igual forma, as características físicas de partículas radiopacas utilizadas no estudo também podem influenciar o resultado final¹⁷. No estudo dos fatores que podem influenciar as alterações do trânsito gastrointestinal nos diabéticos,

a controvérsia também se mantém. Alguns consideram que a idade dos pacientes, a duração da doença e o mau controlo glicémico se correlacionam positivamente com a obstipação na diabetes¹⁸. A longa duração da diabetes, de acordo com alguns autores, reduz o esvaziamento gástrico em mais de 50% dos pacientes¹⁹. Para outros, a hiperglicémia prolongada influencia de forma significativa a motilidade digestiva²⁰, resultando num conjunto de sintomas como as náuseas, vômitos, saciedade precoce e obstipação²¹. Contudo, um estudo recente concluiu que a duração da diabetes, a hiperglicémia prolongada e as complicações extraintestinais não foram fatores que contribuísem para aferir as alterações no trânsito cólico em diabéticos²². Assim, o presente trabalho pretende contribuir para o esclarecimento de algumas destas observações.

O objetivo deste estudo é verificar a influência da idade, gênero, duração da diabetes e a HbA1c na rapidez do trânsito gastrointestinal, aferida pelo número de partículas radiopacas presentes no cólon de indivíduos diabéticos, 24 e 72 h após a sua ingestão.

População e método

O presente estudo teve como população alvo um grupo de 68 doentes diabéticos tipo 2 seguidos em consulta externa de Diabetes e pelo Médico de Família. Do total, 37 eram mulheres e 31 homens, com idades compreendidas entre 44-81 anos, sendo a idade média geral de 63,8 anos. Do total, 25 tinham até 60 anos e 43 mais de 60 anos. A idade média das mulheres era de 65,1 anos e dos homens de 62,8 anos ($p = 0,7$). A duração média da doença foi de 12,8 anos e a hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 8,9%. Divididos de

Tabela 1 Número de partículas radiopacas presentes no cólon às 24h, nos doentes diabéticos tipo 2, distribuídos de acordo com o género, grupo etário e duração da diabetes ($\bar{X} \pm SD$) Não foram registadas diferenças estatisticamente relevantes

Grupo	Cólon direito	Cólon esquerdo	Sigmoide e reto	Total
Mulheres	6,53 ± 6,1	5,57 ± 3,3	4,23 ± 4,9	16,33 ± 7,7
Homens	4,38 ± 4,4	6,78 ± 5,4	4,31 ± 3,8	15,51 ± 8,1
< 60 anos	4,45 ± 5,0	4,7 ± 3,3	4,2 ± 4,7	13,41 ± 7,2
> 60 anos	6,48 ± 5,3	6,8 ± 5,0	3,4 ± 4,1	16,76 ± 8,2
≤ 10 anos	4,77 ± 4,7	5,46 ± 4,0	4,31 ± 4,6	14,54 ± 7,3
> 10 anos	6,70 ± 5,3	7,09 ± 5,1	3,39 ± 3,9	16,88 ± 7,8
Valor de p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

acordo com a duração da doença, 35 eram diabéticos há 10 ou menos anos e 33 há mais de 10 anos. Do total, 31 tinham a HbA1c ≤ 7% e 37 tinham-na acima de 7%. Nenhum dos diabéticos estudados tinha sido operado ao tubo digestivo, estava a tomar medicamentos que influenciam a motilidade digestiva, tinha sinais de neuropatia autonómica de acordo com o quociente dos intervalos R-R no ECG, nem tinha perturbações do fórum psiquiátrico. Mulheres grávidas também não foram incluídas na amostra. Alguns dos doentes estudados referiram ter episódios de diarreia (17,6%) ou de obstipação (30,8%), mas a distribuição dos mesmos entre os grupos estudados não exibiu diferenças significativas. Todos estavam medicados com antidiabéticos orais, insulina ou a associação dos 2 e nenhum deixou de tomar os medicamentos durante o estudo. A participação dos doentes foi voluntária, mediante um consentimento informado. O projeto e o protocolo deste estudo são do conhecimento da Comissão de Ética do Hospital onde decorreu e foi autorizado pela referida Comissão.

A cada diabético estudado foi entregue uma saqueta contendo 25 partículas radiopacas de polietileno impregnadas de bário, que ingeriu de uma só vez. As partículas tinham um formato cilíndrico com as dimensões máximas de 2 x 3 mm. A ingestão das partículas foi feita de manhã. No dia da ingestão das partículas foi colhido sangue e doseada a hemoglobina glicosilada (HbA1c). A cada um foi feita uma radiografia simples do abdómen, de pé, sem preparação às 24 e outra às 72 h após a ingestão das partículas. Durante aquele período, os indivíduos foram aconselhados a manterem o seu estilo de vida habitual, incluindo a medicação e a alimentação. Os filmes radiográficos foram observados e analisados por 3 médicos, dos quais pelo menos um era radiologista. Foram contadas as partículas, de acordo com a sua localização, com base na divisão do cólon, proposta por Metcalf et al. (1987)²³, no cólon direito (CD), cólon esquerdo (CE) e cólon sigmoide e reto (SR), e o total das partículas no cólon (CT). Metcalf considerou normal o tempo de trânsito cólico menor que 24h, sendo considerado anormal ou prolongado quando a sua duração excede as 67h.

Analisou-se a relação entre o número de partículas presentes no cólon direito, cólon esquerdo, cólon sigmoide e reto, e o total com a idade dos diabéticos divididos em 2 grupos etários (≤ 60 anos e > 60 anos), o género (feminino e masculino), a duração da diabetes (≤ 10 anos e > 10 anos) e a hemoglobina glicosilada (HbA_{1c} ≤ 7mmol/l e > 7mmol/l). Foi aplicado o teste *t* de Student do SPSS 17, com um grau de significância mínimo de *p* < 0,05. Os resultados estão apresentados pela sua média e desvio padrão ($\bar{X} \pm SD$).

Resultados

O número de partículas presentes no cólon, 24h após a sua ingestão, revelou-se estatisticamente semelhante na comparação dos grupos em função do género (tabela 1), da idade (tabela 1) e da duração da doença (tabela 1). Na análise em função da HbA1c, (7mmol/l vs. > 7mmol/l) verificou-se que os doentes com HbA1c ≤ 7% apresentaram um número de partículas significativamente maior no CD 7,26 ± 5,5 vs. 4,62 ± 4,7 *p* = 0,03, no SR 4,97 ± 5,1 vs. 2,7 ± 3,2, *p* < 0,03 e no CT, onde se revelou uma diferença muito significativa, 18,6 ± 6,3 vs. 13,1 ± 8,5 *p* < 0,004. No CE, os valores foram estatisticamente semelhantes 6,5 ± 4,2 vs. 5,9 ± 5,1, *p* = 0,6, como apresenta a figura 1.

Às 72h, distribuídos por ambos os grupos etários (≤ 60 anos vs. > 60 anos), os resultados nos diferentes segmentos e no total do cólon não revelaram diferenças estatisticamente significativas entre aqueles 2 grupos quando comparados, como se observa na tabela 2. A tabela 2 apresenta os valores registados na comparação dos indivíduos distribuídos de acordo com o género. Nela se pode ver que aquela variável também não influenciou de forma significativa o número de partículas presentes no cólon às 72h, tanto o total, *p* > 0,76 como os valores segmentares. Quando comparados os diabéticos com a duração da doença ≤ 10 anos vs. > 10 anos, o número total de partículas

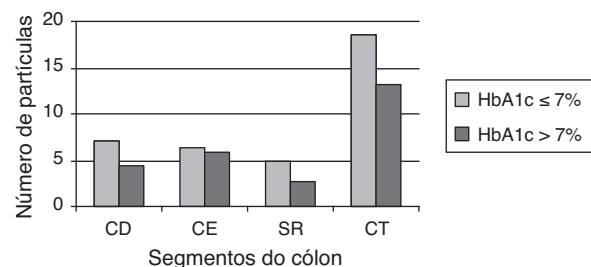


Figura 1 Número de partículas radiopacas presentes no cólon, às 24h, nos doentes diabéticos tipo 2, distribuídos de acordo com a hemoglobina glicosilada (HbA1c). Observa-se que os diabéticos com HbA1c > 7% tinham menor número de partículas radiopacas no cólon direito (CD), no sigmoide-retal (SR) e no total do cólon (CT) com diferença estatisticamente expressivas, *p* < 0,03, *p* < 0,03 e *p* < 0,004 respetivamente. No cólon esquerdo (CE), apesar do menor número de partículas, no mesmo grupo de doentes com HbA1c > 7%, não se verificou diferença relevante (*p* > 0,05).

Tabela 2 Número de partículas radiopacas presentes no cólon às 72 h, nos doentes diabéticos tipo 2, distribuídos de acordo com o grupo etário, o género e a hemoglobina glicosilada ($\bar{X} \pm SD$). Não foram registadas diferenças estatisticamente significativas

Grupo	Cólon direito	Cólon esquerdo	Sigmoide e reto	Total
≤ 60 anos	0,32 ± 0,9	2,32 ± 4,7	2,40 ± 4,4	5,04 ± 7,5
> 60 anos	0,35 ± 0,9	2,88 ± 5,8	2,23 ± 3,2	5,27 ± 7,9
Mulheres	0,19 ± 0,5	2,92 ± 5,3	2,46 ± 4,0	5,57 ± 7,8
Homens	0,52 ± 1,2	2,39 ± 5,1	2,10 ± 3,2	5,00 ± 7,8
HbA1c ≤ 7%	0,47 ± 1,1	3,13 ± 5,2	2,63 ± 3,0	6,22 ± 7,7
HbA1c > 7%	0,22 ± 0,5	2,28 ± 5,4	2,00 ± 4,2	4,50 ± 7,8
Valor de p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

no cólon foi significativamente maior nos que estavam doentes há mais de 10 anos, $3,20 \pm 6,0$ vs. $7,55 \pm 8,8$, $p < 0,02$. Nos mesmos grupos, os registos indicaram, no cólon direito $0,49 \pm 1,17$ vs. $0,18 \pm 0,46$, $p > 0,05$; cólon esquerdo $1,46 \pm 3,7$ vs. $3,97 \pm 6,4$, $p < 0,05$; cólon sigmoide e reto $1,26 \pm 2,2$ vs. $3,39 \pm 2,5$, $p < 0,01$. Estes dados estão refletidos na figura 2. Entre os grupos distribuídos em função da HbA1c, a distribuição por género em ambos os grupos era equilibrada. Apesar de o número de marcadores radiopacos nos diferentes segmentos e na totalidade do cólon ter sido maior nos doentes com HbA1c ≤ 7%, mostrou não ter exercido qualquer influência estatisticamente relevante sobre o trânsito cólico de partículas radiopacas às 72 h, nos diabéticos estudados, tanto em cada um dos 3 segmentos do cólon como na sua totalidade ($p = 0,3$), como espelha a tabela 2. A figura 3 mostra-nos duas radiografias do abdómen de um diabético, 24 e 72 horas após a ingestão dos marcadores radiopacos. Observa-se a presença de um número ainda significativo de marcadores no cólon às 72 horas.

Discussão

Os resultados demonstraram que o número médio de partículas radiopacas presentes no cólon, 24h após a sua ingestão, foi estatisticamente semelhante quando comparadas as variáveis idade, género e duração da diabetes. Todavia, os doentes que estudámos, com HbA1c acima de 7%, tinham significativamente menor quantidade de partículas radiopacas no cólon direito, no sigmoide-reto e na totalidade do cólon, às 24h. Na análise daquela variável, também se verificou que às 72 h, o número total de partículas radiopacas no cólon foi menor nos pacientes com HbA1c > 7%, apesar de a diferença não ser significativa em termos estatísticos. Este facto apela à reflexão sobre o efeito do controlo da glicemia a longo prazo sobre o trânsito gastrointestinal. Há referências de muitos autores ao facto de a hiperglicémia crónica afetar o trânsito digestivo, podendo aumentá-lo ou diminuí-lo^{23,24}.

Às 72 h após a ingestão das referidas partículas, os pacientes com duração da doença de mais de 10 anos apresentaram uma média significativamente mais elevada de partículas radiopacas no cólon do que os doentes com doença até 10 anos. Este resultado vai de encontro ao relatado por Iber et al. (1993)²⁴, que observaram que o trânsito de partículas radiopacas através do cólon foi mais lento em pacientes diabéticos com maior tempo de doença. Porém, para Bharucha et al. (2009)²², tal como a HbA1c, a duração

da diabetes não é um fator que exerce significativa influência na lentificação ou na aceleração do trânsito cólico na diabetes. O registo de diferenças significativas no número de partículas, apenas nos segmentos esquerdos do cólon, é coincidente com observações de Kawagishi et al. (1992)²⁵. Aquele autor notou que a velocidade do trânsito cólico foi semelhante nos segmentos proximais do cólon digestivo, em doentes diabéticos, mas diferente nos esquerdos e no trânsito total do cólon. O género e a idade foram outros fatores estudados, que não revelaram influenciar de forma significativa o trânsito cólico nos diabéticos estudados. Semelhante conclusão foi apresentada por O'Mahony D et al. (2002)¹⁹, que referiram não haver um efeito claro e significativo da diminuição do trânsito gastrointestinal condicionado pelo aumento da idade dos indivíduos. Com efeito, no nosso grupo de diabéticos a idade não exerceu qualquer influência significativa sobre o trânsito das partículas radiopacas às 72 h. Num estudo feito em indivíduos saudáveis, Madsen e Graff (2004)²⁶ não encontraram diferenças significativas no trânsito digestivo causadas pela idade ou pelo género. Todavia, num estudo anterior, Graff et al. (2001)²⁷ verificaram, também em indivíduos saudáveis, que as mulheres tinham o trânsito digestivo – gástrico, do delgado e do cólon – mais lento do que os homens. No mesmo estudo, aqueles autores notaram que, entre as mulheres, as mais idosas tinham o trânsito mais lento. Estas constatações contrariam, em parte, o que registamos nos diabéticos estudados.

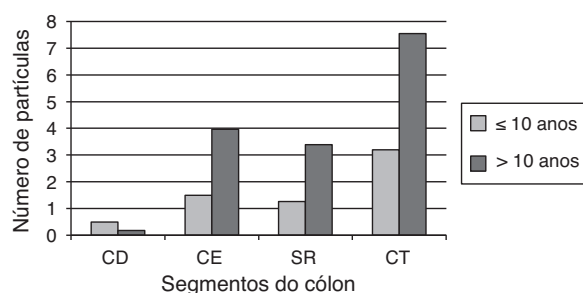


Figura 2 Número de partículas radiopacas presentes no cólon, às 72 h, nos doentes diabéticos tipo 2, distribuídos de acordo com a duração da doença, em anos. Excetuando o cólon direito (CD) onde o número de partículas foi semelhante em ambos os grupos, observou-se que o número de partículas foi maior nos doentes com duração da doença maior do que 10 anos, sendo a diferença muito significativa: cólon esquerdo (CE) $p < 0,05$; cólon sigmoide e reto (SR) $p < 0,01$; cólon total (CT), $p < 0,02$.

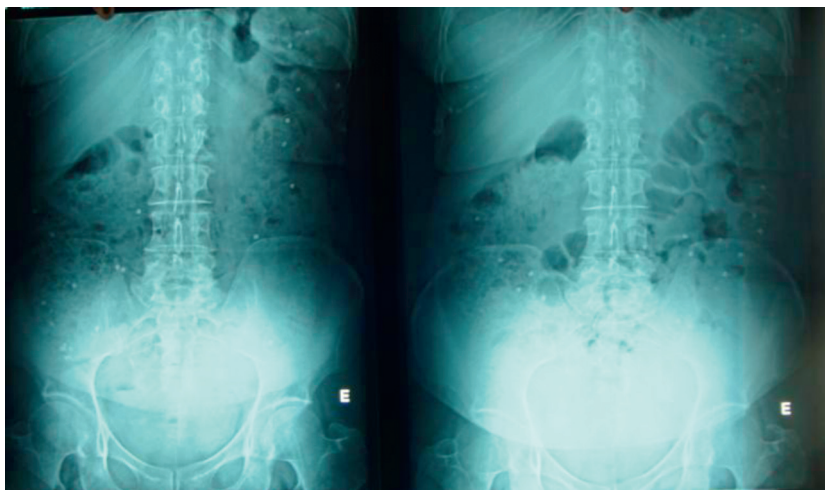


Figura 3 Radiografias abdominais de um doente diabético feitas de pé, 24 h (à esquerda) e 72 h (à direita) após a ingestão de 25 partículas radiopacas. Observa-se uma distribuição uniforme das partículas pelo cólon, às 24 h. Às 72, ainda existiam partículas no cólon direito e a sua concentração era maior no cólon esquerdo e sigmoide-reto.

Utilizaram-se marcadores radiopacos de pequeno tamanho, que, de acordo com W. Guilford²⁸, têm um trânsito pelo tubo digestivo semelhantes ao dos alimentos, e a sua retenção no estômago, durante o esvaziamento daquele órgão, é de curta duração. De acordo com aquele autor, marcadores de pequeno tamanho conferem maior fidelidade ao estudo do trânsito cólico com marcadores radiopacos.

A constatação de que o trânsito é mais lento nos que são diabéticos há mais tempo é de grande relevância clínica, pois justifica também a maior prevalência da obstipação naqueles indivíduos^{18,29} e chama a atenção para a necessidade de intervir da forma adequada quando esta perturbação influencia a sua qualidade de vida.

Em conclusão, verificámos, no grupo de diabéticos tipo 2 estudado, que os doentes com HbA1c > 7 mmol/l tinham um número significativamente menor partículas radiopacas no cólon, às 24 h, ao contrário do mais esperado, que traduziria um trânsito mais lento, como é mais comum na diabetes. Observou-se também que os doentes com diabetes diagnosticada há mais de 10 anos tinham mais partículas radiopacas no cólon, às 72 h após a sua ingestão, o que pode traduzir um trânsito cólico significativamente mais lento. A idade e o género, não influenciaram, de forma significativa, o trânsito gastrointestinal de partículas radiopacas nos diabéticos estudados.

Financiamento

O presente trabalho teve o suporte financeiro da Empresa Angolana de Petróleos Sonangol.

Conflitos de interesses

O presente trabalho teve o suporte financeiro da Empresa Angolana de Petróleos Sonangol.

Agradecimentos

Agradecemos muito sinceramente à Dr.^a Cristina Martins e à Dr.^a Barbara Oliveiros pelo seu contributo no tratamento estatístico dos dados.

Bibliografia

1. Chandrasekharan B, Anitha M, Blatt R, Shahnava N, Kooby D, Staley C, et al. Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal loss and increased oxidative stress. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:131–8.
2. Kim JH, Park HS, Ko SY, Hong SN, Sung IK, Shim CS, et al. Diabetic factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with type 2 diabetes. *World J Gastroenterol.* 2010;16:1782–7.
3. Yamamoto T, Watabe K, Nakahara M, Ogiyama H, Kiyohara T, Tsutsui S, et al. Disturbed gastrointestinal motility and decreased interstitial cells of Cajal in diabetic db/db mice. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:660–7.
4. Iida M, Ikeda M, Kishimoto M, Tsujino T, Kaneto H, Matsuhisa M, et al. Evaluation of gut motility in type II diabetes by the radiopaque marker method. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15:381–5.
5. Jung HK, Kim DY, Moon IH, Hong YS. Colonic transit time in diabetic patients—comparison with healthy subjects and the effect of autonomic neuropathy. *Yonsei Med J.* 2003;44:265–72.
6. Sarno S, Erasmus LP, Haslbeck M, Hölzl R. Orocaecal transit, bacterial overgrowth and hydrogen production in diabetes mellitus. *Ital J Gastroenterol.* 1993;25:490–6.
7. Triantafyllou K, Kalantzis C, Papadopoulos AA, Apostolopoulos P, Rokkas T, Kalantzis N, et al. Video-capsule endoscopy gastric and small bowel transit time and completeness of the examination in patients with diabetes mellitus. *Dig Liver Dis.* 2007;39:575–80.
8. Ron Y, Leibovitz A, Monastirski N, Habot B, Segal R. Colonic transit time in diabetic and nondiabetic long-term care patients. *Gerontology.* 2002;48:250–3.
9. Wegener M, Börsch G, Schaffstein J, Luerweg C, Leverkus F. Gastrointestinal transit disorders in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Dig Dis.* 1990;8:23–36.

10. Feldman M, Smith HJ, Simon TR. Gastric emptying of solid radiopaque markers: studies in healthy subjects and diabetic patients. *Gastroenterology*. 1984;87:895–902.
11. Bouchoucha M, Prado J, Chtourou L, Devroede G, Atanassiu C, Benamouzig R. Non-compliance does not impair qualitative evaluation of colonic transit time. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23:103–8.
12. Camilleri M, Thorne NK, Ringel Y, Hasler WL, Kuo B, Esfandyari T, et al. Wireless pH-motility capsule for colonic transit: prospective comparison with radiopaque markers in chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22:874–82.
13. Abrahamsson H, Antov S. Accuracy in assessment of colonic transit time with particles: how many markers should be used? *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22:1164–9.
14. Xu HM, Han JG, Na Y, Zhao B, Ma HC, Wang ZJ. Colonic transit time in patient with slow-transit constipation: Comparison of radiopaque markers and barium suspension method. *Eur J Radiol*. 2011;79:211–3.
15. Rao SS, Kuo B, McCallum RW, Chey WD, DiBaise JK, Hasler WL, et al. Investigation of colonic and whole-gut transit with wireless motility capsule and radiopaque markers in constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:537–44.
16. Zhang WQ, Yan GZ, Ye DD, Chen CW. Simultaneous assessment of the intraluminal pressure and transit time of the colon using a telemetry technique. *Physiol Meas*. 2007;28:141–8.
17. Olmos J, Soifer L, de Paula JA, San Román J, Varela E, Bustos Fernández L, et al. Do the physical characteristics of radiopaque markers modify the results of the measurement of colonic transit time? *Acta Gastroenterol Latinoam*. 1994;25:287–90.
18. Rossol S. Constipation in patients with diabetes mellitus. *MMW Fortschr Med*. 2007;149:39–42.
19. O'Mahony D, O'Leary P, Quigley EM. Aging and intestinal motility: a review of factors that affect intestinal motility in the aged. *Drugs Aging*. 2002;19:515–27.
20. Chang FY, Lee SD, Yeh GH, Wang PS. Hyperglycaemia is responsible for the inhibited gastrointestinal transit in the early diabetic rat. *Acta Physiol Scand*. 1995;155:457–62.
21. Folwaczny C, Riepl R, Tschöp M, Landgraf R. Gastrointestinal involvement in patients with diabetes mellitus: Part I (first of two parts). Epidemiology, pathophysiology, clinical findings. *Z Gastroenterol*. 1999;37:803–15.
22. Bharucha AE, Camilleri M, Forstrom LA, Zinsmeister AR. Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70:415–20.
23. Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmeister AR, MacCarty RL, Beart RW, Wolff BG. Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology*. 1987;92:40–7.
24. Iber FL, Parveen S, Vandrunen M, Sood KB, Reza F, Serlovsky R, et al. Relation of symptoms to impaired stomach, small bowel, and colon motility in long-standing diabetes. *Dig Dis Sci*. 1993;38:45–50.
25. Kawagishi T, Nishizawa Y, Okuno Y, Sekiya K, Morii H. Segmental gut transit in diabetes mellitus: effect of cisapride. *Diabetes Res Clin Pract*. 1992;17:137–44.
26. Madsen JL, Graff J. Effects of ageing on gastrointestinal motor function. *Age Ageing*. 2004;33:154–9.
27. Graff J, Brinch K, Madsen JL. Gastrointestinal mean transit times in young and middle-aged healthy subjects. *Clin Physiol*. 2001;21:253–9.
28. Guilford WG, Lawoko CR, Allan FJ. Accuracy of localizing radiopaque markers by abdominal radiography and correlation between their gastric emptying rate and that of a canned food in dogs. *Am J Vet Res*. 1997;58:1359–63.
29. Oh JH, Choi MG, Kang MI, Lee KM, Kim JI, Kim BW, et al. The prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Korean J Intern Med*. 2009;24:309–17.