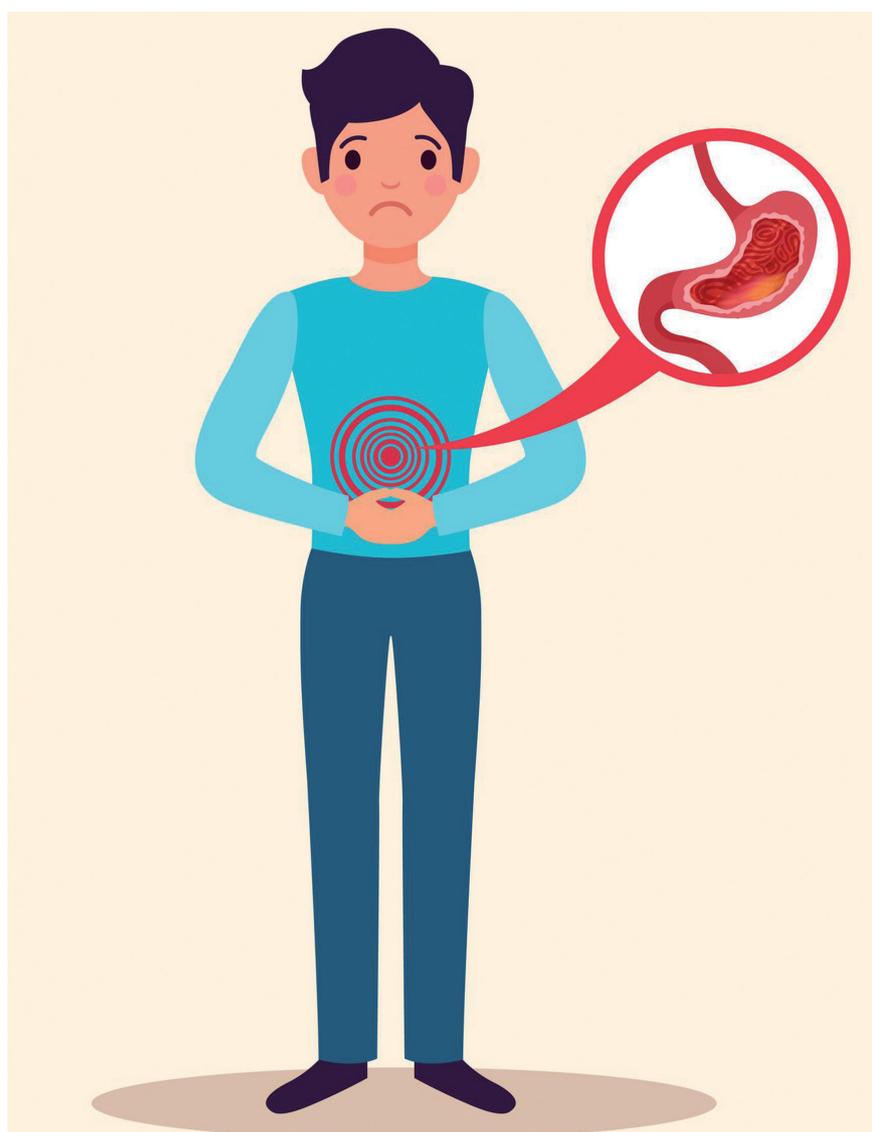




Raquel Abalo Delgado

Catedrática de Farmacología. Facultad de Ciencias de la Salud.
Coordinadora del Grupo de Investigación de Alto Rendimiento
en Fisiopatología y Farmacología del Sistema Digestivo (NeuGut-URJC).
Universidad Rey Juan Carlos (URJC), Alcorcón.

Alteración del vaciado gástrico en diabetes



La diabetes mellitus (DM) es un trastorno endocrino-metabólico crónico, caracterizado por la presencia de niveles elevados de glucosa en plasma (hiperglucemia), debidos a la falta de insulina (DM1) o a la resistencia periférica a su efecto (DM2), y con implicaciones multi-sistémicas, derivadas del daño oxidativo e inflamatorio ocasionado en los diferentes órganos y sistemas.

Un diagnóstico temprano de la diabetes y un control estricto de la hiperglucemia pueden prevenir o retrasar la aparición de complicaciones, que, en el tubo digestivo, incluyen reflujo gastroesofágico, estreñimiento crónico, despeños diarreicos, flatulencia y alteraciones del vaciado gástrico o gastroparesia¹.

La gastroparesia o estasis gástrica es el término médico que define al vaciamiento gástrico lento (digestión pesada), en ausencia de obstrucción mecánica. Es el trastorno de la motilidad gástrica más común (de hecho, puede presentarse también en otras enfermedades o asociado a tratamientos médicos), más frecuente en las mujeres (aunque no se sabe por qué) y en pacientes obesos (muchos pacientes con DM2 lo son). El riesgo de desarrollar gastroparesia a 10 años es del 5% en DM1 y del 1% en DM2 (frente al 0.2% en personas sin diabetes). Afecta a un 25% de pacientes con diabetes y esta prevalencia va en aumento (en paralelo con la de DM), pero se piensa que la gastroparesia diabética está infradiagnosticada, porque los estudios de motilidad gástrica necesarios para el diagnóstico definitivo no se realizan rutinariamente y el diagnóstico se suele basar más en los síntomas (que, para complicar más la situación, pueden solapar con los de otras enfermedades²).

La gastroparesia tiene un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes (un 50-60% de pacientes la consideran mediocre o mala³). De hecho, aunque no está claro que aumente la mortalidad, sí aumenta claramente la morbilidad, con mayor necesidad de hospitalizaciones y visitas a los servicios de urgencias.

Los *síntomas de gastroparesia* incluyen sensación temprana de saciedad tras la ingesta (incluso cuando el volumen de comida ingerido »

TABLA 1. Índice de síntomas cardinales de gastroparesia (adaptado de cita 7).

El paciente declara la gravedad de cada síntoma, de 0 (nada) a 5 (muy grave). Si el promedio es >2, se considera gastroparesia grave.

COMPONENTE	SÍNTOMA ESPECÍFICO	DESCRIPCIÓN
Náuseas/vómitos	Náusea	Tengo ganas de vomitar
	Arcadas	Me siento como si fuera a vomitar, pero no sale nada
	Vómitos	
Saciadad postprandial	Plenitud gástrica	Siento que tengo el estómago lleno
	Incapaz de terminar una comida de tamaño normal	
	Sentirse demasiado lleno tras las comidas	
	Pérdida de apetito	
Hinchazón	Hinchazón	Siento que tengo que descomprimir mi abdomen (desabrocharme el cinturón, por ejemplo)
	Tripa visiblemente más voluminosa	

» es pequeño), hinchazón y dolor abdominal, náuseas, vómitos y dolor epigástrico (por la afectación del esófago a causa de reflujo, regurgitación y/o vómitos)¹.

Las *complicaciones asociadas* a la gastroparesia son variadas, pero hay que tener en cuenta, especialmente, la malnutrición y la deshidratación, que pueden ocasionar déficits en micronutrientes como el hierro y las vitaminas D y B₁₂ (en parte atribuibles a un mayor uso de antiácidos tipo omeprazol por estos pacientes⁴) y alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico. Otras complicaciones, más raras, pero muy problemáticas, son la neumonía por aspiración de contenido gástrico, o el bezoar gástrico (acumulación compacta de material parcialmente digerido o no digerido que no puede salir del estómago).

Como en otros órganos y sistemas, la hiperglucemia crónica puede inducir daño oxidativo e inflamatorio en los distintos elementos que controlan la motilidad gástrica.^{1,2,5,6} las **neuronas mientéricas**, que residen en la pared muscular y controlan intrínsecamente su contractilidad (la diabetes produce neuropatía entérica, con un desequilibrio entre las neuronas excitadoras y las inhibitorias, y con alteración de las células gliales que las acompañan y protegen); las **células intersticiales de Cajal**, que funcionan como marcapasos de la pared gástrica (se pierde una

gran proporción de estas células); y las propias **capas musculares** del estómago (con atrofia muscular y fibrosis). Además, los vasos que irrigan el estómago y los nervios que lo inervan (especialmente el nervio vago) también pueden verse afectados. Este conjunto de alteraciones se manifiesta, fundamentalmente, como *falta de acomodación del fondo gástrico* a la ingesta (el estómago proximal o fondo no se distiende adecuadamente y la presión dentro del estómago aumenta excesivamente), *hipomotilidad del antro gástrico* (el antro, que es la parte del estómago más cercana al píloro, deja de producir las contracciones potentes y coordinadas que, en ausencia de gastroparesia, propulsan el contenido gástrico al duodeno) y *disfunción pilórica* (el píloro, que es un esfínter, pierde la capacidad para relajarse adecuadamente y permitir el paso del alimento al duodeno¹).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, de cara al **diagnóstico**, además de evaluar adecuadamente los síntomas (Tabla 1)⁷, se deben descartar causas mecánicas (que el píloro no esté obstruido por un tumor o elemento extraño), mediante una *endoscopia* del tracto gastrointestinal superior. El siguiente paso en el diagnóstico es la *evaluación específica del vaciamiento gástrico*, mediante diversas técnicas, cada una con sus ventajas e inconvenientes (Tabla 2)^{2,6,8}. Estas técnicas se emplean, igualmente, para determinar

la eficacia de los tratamientos (también en los estudios preclínicos con animales: (ver Fig. 1).

El **manejo de la gastroparesia diabética** incluye estrategias dietéticas, médicas e invasivas (endoscópicas y quirúrgicas)^{1,2,6,9}. Con respecto a las primeras, es esencial realizar una correcta *evaluación nutricional* y corregir, con la ayuda de los nutricionistas, los déficits nutricionales que se hayan podido identificar en las analíticas. Además, la ingesta de *alimentos bajos en grasa, fibra y líquidos carbonatados, en tomas más pequeñas y frecuentes*, favorecen el vaciamiento gástrico. En los casos graves, puede ser necesario ingerir los *alimentos triturados*, en forma de sopas, batidos y purés, dado que el vaciamiento de líquidos suele estar más preservado que el de sólidos en estos pacientes. En los casos muy graves, puede ser necesario realizar una *yeyunostomía*, un tipo de nutrición enteral que permite administrar los nutrientes directamente en el intestino, "saltándose" el estómago, pero que, como toda técnica quirúrgica, no está exenta de complicaciones. Como último recurso, quedaría la *nutrición parenteral* (colocar una vía intravenosa para la administración de nutrientes directamente en circulación sistémica), pero se ha de evitar siempre que sea posible, porque, entre otras complicaciones, puede facilitar el paso a circulación sistémica, a través de »

COMO EN OTROS ÓRGANOS Y SISTEMAS, LA HIPERGLUCEMIA CRÓNICA PUEDE INDUCIR DAÑO OXIDATIVO E INFLAMATORIO EN LOS DISTINTOS ELEMENTOS QUE CONTROLAN LA MOTILIDAD GÁSTRICA: LAS NEURONAS MIENTÉRICAS

TABLA 2. Técnicas disponibles para la evaluación específica de la motilidad gástrica.^{1,2,6,9}

TÉCNICA	¿CÓMO FUNCIONA?	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Gammagrafía*	Se ingiere un radionúclido (^{99m} Tecnecio). Valores de retención del marcador >60% a las 2 h y >10% a las 4h indican gastroparesia.	Técnica de referencia ("gold standard"). Relativamente cómoda y rápida para el paciente. Se puede emplear para evaluar tránsito intestinal.	Técnica cara, requiere equipo sofisticado y personal cualificado. No disponible en la mayoría de los centros. No ofrece datos morfológicos precisos. Usa radiación (aunque relativamente baja). Si se aplica a animales, requiere anestesia.
Radiografía*	Se ingiere un marcador radioopaco sólido (bolitas metálicas) o líquido (suspensión de bario).	Equipo barato, disponible en casi cualquier centro, puede ser móvil. No requiere personal muy especializado. Ofrece datos morfológicos (2D) precisos. Técnica cómoda y rápida para el paciente. Se puede emplear para evaluar tránsito intestinal. Si se aplica a animales, no requiere anestesia (ver Fig. 1).	Usa radiación, que puede ser elevada si se trabaja en modalidad "fluoroscopia" (vídeo de radiografías).
Resonancia magnética nuclear*	No requiere marcador (pero puede requerir la ingesta de un volumen de alimento que estimule la motilidad gástrica tras un ayuno)	No usa radiación. Ofrece datos morfológicos y funcionales (peristalsis) precisos. Evaluación 3D (volúmenes).	Técnica cara, requiere equipo sofisticado y personal cualificado. No disponible en la mayoría de los centros. Técnica relativamente incómoda y lenta para el paciente. Si se aplica a animales, requiere anestesia.
Ecografía tridimensional*	Se ingiere un marcador ecográfico	No usa radiación. Equipo relativamente barato y móvil. Técnica relativamente cómoda y rápida para el paciente. Ofrece datos morfológicos precisos. Evaluación 3D (volúmenes).	Requiere personal cualificado. Aprendizaje de la técnica relativamente lento. Desarrollo del estudio relativamente lento.
Breath test	Se ingiere ácido octanoico marcado con ¹³ C (isótopo no radiactivo) Cuantifica la presencia del isótopo en aire expirado a lo largo del tiempo, como indicador de vaciamiento gástrico	Técnica relativamente barata y sencilla. No usa radiación. No requiere anestesia si se aplica en animales.	Pierde capacidad diagnóstica en pacientes con malabsorción intestinal (celiaquía...) y enfermedad hepática (requiere que el marcador se absorba en el intestino delgado proximal y se metabolice en el hígado). Alterable por la actividad física.
Cápsula inalámbrica (SmartPill®)	Se deglute la propia cápsula, que mide continuamente presión, pH y temperatura, mientras recorre el tubo digestivo.	Relativamente cómoda y rápida para el paciente, que puede hacer su vida normal durante el estudio. No disponible para animales de laboratorio pequeños (rata, ratón).	Técnica cara, sólo disponible en centros especializados. Concordancia media con los resultados de la gammagrafía, por lo que, ante la sospecha de dismotilidad gástrica, se requiere investigación adicional con otras técnicas.

* Técnicas de imagen médica. En estas técnicas, se administra un marcador y se evalúa la retención del mismo en el estómago a través de las imágenes obtenidas a lo largo del tiempo mediante captadores específicos.

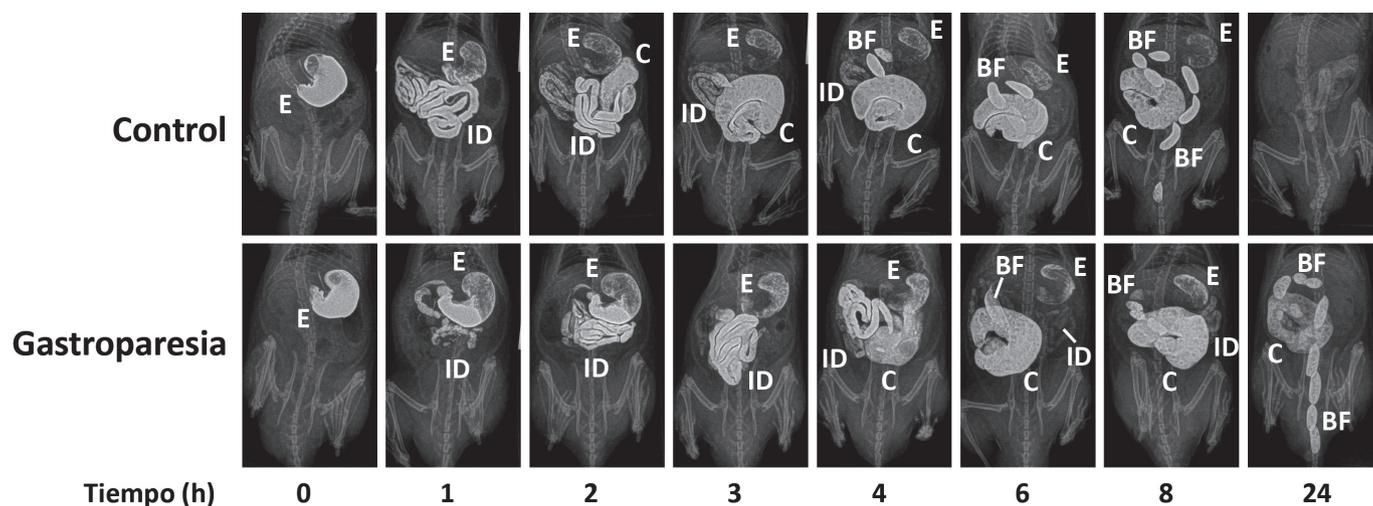


FIG. 1. Evaluación radiográfica del tránsito gastrointestinal en rata. Se administra, mediante una sonda orogástrica, contraste radioopaco (sulfato de bario) y se realizan radiografías seriadas 0-24 h tras la administración del contraste (en ausencia de anestesia, tras introducir al animal brevemente en un dispositivo que lo inmoviliza para la exposición radiográfica, de tan sólo 20 ms). Se observa cómo el bario va transitando desde el estómago [E] hacia regiones más distales: intestino delgado (ID), ciego (C) y región colorrectal (bolos fecales, BF). En comparación con una rata control (arriba), en una rata con gastroparesia (abajo), se observa cómo el bario queda retenido en el estómago (sobre todo en el antro, que es la parte más cercana al duodeno) por más tiempo (lo que retrasa también su llegada a regiones más distales). Barra de calibración: 3 cm. Nota: las ratas y ratones no vomitan y el bario que impregna el contenido gastrointestinal sólo puede progresar hacia el ano; en estos animales, además, el ciego es un saco muy grande que acoge el contenido intestinal para su fermentación y la reabsorción de agua, de manera que las heces salen de él mucho más compactas y deshidratadas, hasta formar bolos fecales relativamente pequeños y secos con la materia fecal a expulsar tras la digestión. Imágenes obtenidas por el Grupo de Investigación de Alto Rendimiento en Fisiopatología y Farmacología del Sistema Digestivo de la Universidad Rey Juan Carlos (NeuGut-URJC).

» una mucosa atrofiada (por la “falta de uso”), de toxinas y microbios, con el consiguiente desarrollo de toxiinfecciones en estos pacientes.

En cuanto a las medidas médicas, es importante *mejorar el control glicémico*, ya de por sí complicado, dado que la gastroparesia diabética retrasa la absorción de los nutrientes en cada ingesta y también altera la absorción oral de los fármacos. La implantación de bombas de insulina puede ser una buena ayuda en este sentido, aunque no es una solución barata. Además, es importante evitar el uso de fármacos que retrasan el vaciamiento gástrico, como algunos que se usan precisamente en el tratamiento de la DM2 (en concreto, los antidiabéticos inyectables, análogos del péptido 1 similar al glucagón: *exenatida*, *liraglutida*) o los analgésicos narcóticos (opioides). Estas medidas son muchas veces insuficientes y puede ser necesario administrar fármacos específicos para mejorar los síntomas (**Tabla 3**): *procinéticos* (que ocasionan contracciones del músculo gástrico, aceleran el vaciamiento gástrico y presentan efecto antiemético), *relajantes del fondo gástrico* (relajan el fondo o estómago proximal y reducen la presión intragástrica tras la ingesta de comida), *antieméticos*, *analgésicos*.

El **tratamiento endoscópico** puede ser necesario en el 25% de los pacientes que no se controlan adecuadamente con las medidas anteriores. El objetivo es reducir el impacto del piloroespasmo, que impide el paso del contenido (sobre todo sólido) del estómago al duodeno. Para ello, se han desarrollado varias estrategias, que incluyen también alguna quirúrgica (**Tabla 4**). El resto de las *estrategias quirúrgicas* (Tabla 4) están dirigidas a mejorar la contractilidad gástrica mediante estimulación eléctrica o bien, como último recurso, a “puentear” el estómago o parte de él para permitir la progresión del alimento a lo largo del resto del tracto gastrointestinal y facilitar así que continúe el proceso digestivo. Obviamente, las técnicas quirúrgicas se reservan para pacientes con síntomas muy graves y refractarios a las medidas anteriores.

Finalmente, se están ensayando otras estrategias para aliviar los síntomas, o, incluso, para tratar la gastroparesia diabética en sí, teniendo en cuenta los mecanismos moleculares y celulares que la ocasionan^{2,5,6,10}.

- En cuanto al alivio de los síntomas, se propone la estimulación del nervio vago, que incrementa el tono parasimpático, mejora la función marcapasos de las ICC, modula la li-

beración de péptidos desde el tubo digestivo y reduce los niveles de marcadores inflamatorios en la circulación sistémica⁶.

- En cuanto a las estrategias dirigidas a los mecanismos etiopatogénicos de la gastroparesia diabética, se ha propuesto el uso de agentes antioxidantes, antiinflamatorios y neuroprotectores que han demostrado eficacia en otras neuropatías (polineuropatías somáticas), pero aún no hay evidencias, o sólo en modelos animales, de su eficacia en la gastroparesia diabética^{5,6}.
- Por otra parte, la pérdida de ICC parece asociarse a un proceso autoinmune en que se pierde un tipo concreto de células inmunes, los macrófagos CD206+, productores de *hemo-oxigenasa 1*, que protege frente a los radicales libres, por lo que ésta podría ser una diana interesante a explorar.
- Alternativamente, se han propuesto tratamientos farmacológicos que favorezcan la proliferación de las ICC y contribuyan a normalizar la motilidad gástrica. Además, para contrarrestar el déficit de óxido nítrico (NO), que relaja el músculo liso gastrointestinal y, por tanto, es esencial en la acomodación (relajación) del fondo »

» gástrico, la relajación del píloro y la peristalsis del intestino delgado (mecanismo clave para la coordinación del tránsito gastrointestinal), se ha propuesto el uso de *sepiapterina*, un precursor bioquímico de la tetrahidrobiopterina (BH₄), cofactor de la enzima NO sintasa de las neuronas

mientéricas (inhibidoras) que liberan este neurotransmisor gaseoso.

En conclusión, la gastroparesia diabética es una entidad médica compleja con gran impacto en la calidad de vida de los pacientes que la sufren, que requiere la participación de múltiples especialistas

para su manejo, el cual, actualmente, es puramente sintomático. Sin embargo, las nuevas estrategias terapéuticas que se están desarrollando para corregir las alteraciones moleculares y celulares asociadas a esta condición traen la esperanza de un panorama más prometedor para los pacientes afectados. **D**

TABLA 3. Fármacos para el tratamiento de los síntomas de la gastroparesia.

CATEGORÍA	EJEMPLOS	MECANISMO	OBSERVACIONES
Procinéticos clásicos	Metoclopramida	Antagonista dopaminérgico D ₂ y agonista parcial 5-HT ₄ , de acción central	No prolongar el uso > 5 días, por la discinesia tardía que puede ocasionar
	Domperidona	Antagonista dopaminérgico D ₂ de acción periférica	Precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares (prolonga el intervalo QTc en el ECG)
	Eritromicina	Agonista de receptores de motilina	Puede ocasionar taquifilaxia y facilitar la aparición de resistencias a los antibióticos
Nuevos procinéticos*	Camicalcina	Agonista de receptores de motilina	No es un antibiótico No disponible en España
	Relamorelina	Agonista de receptores de ghrelin en la pared gástrica	No disponible en España
	Prucaloprida	Agonista de receptores 5-HT ₄ de serotonina	No produce efectos adversos cardíacos Disponible en España, pero para otra indicación (estreñimiento crónico)
	Velusetrag	Agonista de receptores 5-HT ₄ de serotonina	No disponible en España
Relajantes del fondo gástrico*	Acotiamida	Inhibidor de acetilcolinesterasa y de los autorreceptores muscarínicos presinápticos	Mejora la acomodación y la actividad contráctil del estómago, y, consiguientemente, los síntomas dispépticos sugestivos de gastroparesia, pero no el dolor epigástrico y la acidez
	Buspirona	Agonista de receptores 5-HT _{1A} de serotonina	Ansiolítico moderado No disponible en España
Antieméticos	Ondansetrón, granisetron	Antagonista de receptores 5-HT ₃ de serotonina	Bajo riesgo cardíaco Se pueden administrar en parche
	Aprepitant, tradipitant	Antagonistas de receptores NK-1	Reducen náuseas y vómitos, pero no afectan al vaciamiento gástrico
Analgésicos	Tramadol	Agonista de receptores opioides ($\mu > \delta$), inhibición de la recaptación de noradrenalina e intensificación de la liberación de serotonina	Por su mecanismo mixto, y en contraste con los opioides clásicos, no altera el vaciamiento gástrico ni el tránsito intestinal
	Clonidina	Agonista de receptores α_2 adrenérgicos (reduce presinápticamente la liberación de neurotransmisores en SNC y SNP, incluyendo el SNE)	Mejora el dolor abdominal asociado a gastroparesia diabética y también la diarrea diabética

* Aún no han sido testados en gastroparesia diabética. Abreviaturas: ECG, electrocardiograma; SNC, sistema nervioso central; SNE, sistema nervioso entérico; SNP, sistema nervioso periférico.

TABLA 4. Procedimientos invasivos para el tratamiento de los pacientes con gastroparesia.

CATEGORÍA	PROCEDIMIENTO	OBJETIVO	OBSERVACIONES
Endoscopia	EndoFLIP (Endoscopic Functional Lumen Imaging)	Evaluación funcional del píloro	Ha demostrado que, en los pacientes con gastroparesia, la presión basal del píloro no está alterada, pero sí su adaptación ante el inflado de un balón situado en dicho esfínter
	Balón endoscópico	Dilatación del píloro	Nivel de evidencia bajo, los riesgos superan al beneficio: no recomendados por la SEEG
	Stent transpilórico		La eficacia no es universal ni duradera, por lo que la SEEG sólo recomienda este tratamiento como solución temporal en algunos pacientes
	Inyección intrapilórica de toxina botulínica		
	Piloriomotomía, mediante G-POEM (gastric per-oral endoscopic myotomy)	Vencer la resistencia pilórica al paso del contenido gástrico	Se realiza un corte del músculo del esfínter pilórico, al que se accede mediante un "túnel" submucoso desde el antro gástrico. Resultados prometedores, con bajo nivel de complicaciones: técnica endoscópica más recomendada actualmente por la SEEG.
Cirugía (laparoscopia, laparotomía)	Piloroplastia	Vencer la resistencia pilórica al paso del contenido gástrico	Se realiza un corte del músculo del esfínter pilórico, al que se accede por laparoscopia. Por su mayor incidencia de complicaciones, está siendo sustituida, cada vez más, por la G-POEM.
	Estimulador eléctrico gástrico	Estimular la contractilidad gástrica y mejorar los síntomas de gastroparesia	Los electrodos se implantan en la pared gástrica anterior mediante laparoscopia y se conectan a un generador de pulsos, que queda situado en la pared abdominal y es controlado por un elemento en que se pueden programar los parámetros de estimulación. Parece mejorar los síntomas de la gastroparesia (por una mejor acomodación gástrica y una menor sensibilidad visceral) a través de la activación del nervio vago. Aunque se ha cuestionado por sus complicaciones y su no siempre favorable relación coste-eficacia (gran parte de los beneficios en muchos pacientes se han asociado a efectos placebo), se investiga actualmente si otros parámetros de estimulación podrían ser más efectivos para aliviar los síntomas y acelerar el tránsito gástrico. En algunos estudios en animales se ha visto que la estimulación eléctrica gástrica puede favorecer la proliferación de las ICC y producir efectos neuroprotectores en el SNE.
	Gastrectomía parcial o total	"Puentear" el estómago en parte o completamente y evitar, así, los síntomas de gastroparesia	Último recurso en pacientes resistentes a otros tratamientos (hasta el 5% en los centros de cuidados terciario)
	Bypass gástrico tipo Roux-en-Y		Último recurso en pacientes obesos

Abreviaturas: ICC, células intersticiales de Cajal; SEEG, Sociedad Europea para la Endoscopia Gastrointestinal; SNE, sistema nervioso entérico.

REFERENCIAS

1. Concepción Zavaleta MJ, González Yovera JG, Moreno Marreros DM, Rafael Robles LDP, Palomino Taype KR, Soto Gálvez KN, Arriola Torres LF, Coronado Arroyo JC, Concepción Urteaga LA. Diabetic gastroenteropathy: An underdiagnosed complication. *World J Diabetes*. 2021 Jun 15;12(6):794-809. doi: 10.4239/wjdv12.i6.794.
2. Camilleri M, Chedid V, Ford AC, Haruma K, Horowitz M, Jones KL, et al. Gastroparesis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Nov 1;4(1):41. doi: 10.1038/s41572-018-0038-z.
3. Yu D, Ramsey FV, Norton WF, Norton N, Schneck S, Gaetano T, Parkman HP. The Burdens, Concerns, and Quality of Life of Patients with Gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2017 Apr;62(4):879-893. doi: 10.1007/s10620-017-4456-7.
4. Amjad W, Qureshi W, Singh RR, Richter S. Nutritional deficiencies and predictors of mortality in diabetic and nondiabetic gastroparesis. *Ann Gastroenterol*. 2021 Nov-Dec;34(6):788-795. doi: 10.20524/aog.2021.0660.
5. Uranga-Ocio JA, Bastús-Díez S, Delkáder-Palacios D, García-Cristóbal N, Leal-García MÁ, Abalo-Delgado R. Enteric neuropathy associated to diabetes mellitus. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015 Jun;107(6):366-73.
6. Meling S, Bertoli D, Sangnes DA, Brock C, Drewes A, Ejskjaer N, et al. Diabetic Gastroenteropathy, Soothe the Symptoms or Unravel a Cure? *Curr Diabetes Rev*. 2021 Mar 22. doi: 10.2174/1573399817666210322154618.
7. Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, Kahrlas P, Stanghellini V, Talley NJ, Tack J. Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms. *Qual Life Res*. 2004 May;13(4):833-44. doi: 10.1023/B:QURE.0000021689.86296.e4.
8. Shi J, Shen H, Gao Q, Mulmi Shrestha S, Tan J, Lu T, Yang B. Evaluation of gastric emptying in patients with gastroparesis by three-dimensional ultrasound. *Ann Transl Med*. 2021 Aug;9(16):1343. doi: 10.21037/atm-21-3972.
9. Rajamanuri M, Mannava SM, Chhabra J, Karwarker GV, Chahal M, Maligireddy AR, Dai E, Alfonso M. A Systematic Review of the Therapeutic Role of Gastric Pacemakers in Adults with Gastroparesis. *Cureus*. 2021 Sep 21;13(9):e18152. doi: 10.7759/cureus.18152.
10. Jalleh RJ, Marathe CS, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Digesting the pathogenesis of diabetic gastroparesis. *J Diabetes Complications*. 2021 Oct;35(10):107992. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.107992.