

## Prevalencia de síntomas gastrointestinales superiores en pacientes con diabetes mellitus y factores asociados

Sánchez-Maza Yolopsi DJ., Meixueiro-Daza Arturo, García-Zermeño Karla R., Remes-Troche José M.

### Autor para correspondencia

Dr. José María Remes-Troche. Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Medico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz. Iturbide SN, Colonia Flores Magón, CP 91400, Veracruz, Veracruz.- Teléfono (229) 922 32 92, Fax: (229) 202 12 31  
Contacto al correo electrónico: jose.remes.troche@gmail.com, joremes@uv.mx

**Palabras clave:** gastroparesia, neuropatía autonómica, neuropatía diabética, PAGI SYM, retinopatía, síntomas gastrointestinales, trastornos motores digestivos.

**Keywords:** autonomic neuropathy, diabetic neuropathy, digestive motor disorders, gastroparesis, gastrointestinal symptoms, retinopathy, PAGI SYM.



## Prevalencia de síntomas gastrointestinales superiores en pacientes con diabetes mellitus y factores asociados

Sánchez-Maza YJ<sup>a</sup>, Meixueiro-Daza A<sup>b</sup>, García-Zermeño KR<sup>b</sup>, Remes-Troche JM<sup>b</sup>

### Resumen

#### Introducción

Hasta un 76% de los pacientes que acuden a consulta por diabetes mellitus (DM) han reportado presentar uno o más síntomas gastrointestinales mientras que 50-55% de los pacientes refieren tener síntomas gastrointestinales superiores. La neuropatía autonómica explica en gran medida los trastornos de la motilidad digestiva en estos sujetos, sin embargo, es posible que otros factores se encuentren implicados. Nuestro objetivo fue determinar la prevalencia y relación entre los síntomas gastrointestinales en pacientes con diabetes mellitus y sus factores asociados.

#### Material y Métodos

Estudio prolectivo, transversal y comparativo, en el cual se aplicaron los cuestionarios PGI SYM (validados en español) a sujetos con DM tipo 2 que llegaron a dos centros de referencia en 2013. Se utilizó estadística descriptiva y SPSS V.22.

#### Resultados

Se incluyeron 157 sujetos (69.4% mujeres), con una edad promedio 55.8 años. El tiempo promedio de evolución de la DM fue de 10.9±9.1 años y el promedio de hemoglobina glucosilada fue de 13.5±31.5. La complicación más común fue la neuropatía diabética con 27.40%. El 83.4% de los pacientes tuvieron al menos un síntoma GI superior. La presencia de síntomas GI más comunes de acuerdo con el PGI SYM fueron: pirosis en el 38.9%, plenitud postprandial con 38.2% y 31.8% pirosis nocturna. La presencia global de síntomas compatibles con gastroparesia fue de 71%.

#### Discusión

Más del 80% de los pacientes con DM Tipo 2 tienen al menos un síntoma GI, siendo los más frecuentes los síntomas asociados a gastroparesia. Los factores asociados a la presencia de síntomas GI fueron el descontrol glucémico y la presencia de neuropatía y retinopatía.

**Palabras clave:** *gastroparesia, neuropatía autonómica, neuropatía diabética, PGI SYM, síntomas gastrointestinales, retinopatía, trastornos motores digestivos.*

a. Servicio de Anestesiología. Hospital General de México, Ciudad de México.

b. Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz.

#### Autor para correspondencia

Dr. José María Remes-Troche.  
Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz.  
Iturbide SN, Colonia Flores Magón, CP 91400, Veracruz, Veracruz.- Teléfono (229) 922 32 92, Fax: (229) 202 12 31  
Contacto al correo electrónico: jose.remes.troche@gmail.com, joremes@uv.mx

# Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus and associated factors

## Abstract

### Introduction.

Up to 76% of patients who present for consultation for diabetes mellitus (DM) have reported having one or more gastrointestinal symptoms, while 50-55% of patients report having upper gastrointestinal symptoms. The autonomic neuropathy explains to a large extent the disorders of digestive motility in these subjects, however, it is possible that other factors are involved. Our objective was to determine the prevalence and relationship between gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus and its associated factors.

### Material and Methods.

a prospective, cross-sectional and comparative study, in which the PAGI SYM questionnaires (validated in Spanish) were applied to subjects with type 2 diabetes mellitus that presented to two reference centers in 2013. Descriptive statistics and SPSS V. 22 were used.

### Results.

157 subjects were included (69.4% women), with an average age of 55.8 years. The average time of evolution of the DM was  $10.9 \pm 9.1$  years and the average glycosylated hemoglobin (HbA1c) was  $13.5 \pm 31.5$ . The most common complication was diabetic neuropathy with 27.40%. 83.4% of the patients had at least one upper GI symptom. The presence of the most common GI symptoms according to the PAGI SYM were: heartburn in 38.9%, postprandial fullness with 38.2% and 31.8% nocturnal heartburn. The overall presence of symptoms compatible with gastroparesis was 71%.

### Discussion.

More than 80% of patients with type 2 DM have at least one GI symptom, the most frequent being symptoms associated with gastroparesis. The factors associated with the presence of GI symptoms were glycemic control and the presence of neuropathy and retinopathy.

**Key Words:** autonomic neuropathy, diabetic neuropathy, digestive motor disorders, gastroparesis, gastrointestinal symptoms, retinopathy, PAGI SYM.

## Introducción

La diabetes mellitus (DM) afecta prácticamente a todos los sistemas orgánicos y el grado de afectación depende de la duración y gravedad de la enfermedad, así como de la presencia de otras comorbilidades. La afectación gastrointestinal (GI) puede presentarse como dismotilidad esofágica, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), gastroparesia, enteropatía, enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y neoplasias GI. Varios estudios han encontrado que los pacientes afectados por la DM presentan mayor número de síntomas GI que los individuos sanos<sup>1-3</sup>. Los síntomas más prevalentes son: diarrea, estreñimiento, saciedad, pirosis e incontinencia fecal, la mayoría de estos, son exacerbados por episodios de estrés. Los pacientes que acuden a consulta han reportado sufrir uno o más síntomas GI que ejercen un impacto negativo en la calidad de vida.

Independiente del tipo de DM, la hiperglucemia crónica conduce a complicaciones como neuropatía (visceral y autonómica), retinopatía, nefropatía y vasculopatía. Se conoce que existe una estrecha relación de la hiperglucemia aguda con los síntomas digestivos altos y retraso en el vaciamiento gástrico<sup>4</sup>.

La población en México con diabetes fluctúa entre los 6.5 y 10 millones (prevalencia nacional de 10.1% en personas entre 20 y 79 años). México ocupa el décimo lugar de diabetes en el mundo y se estima que para el 2030 alcanzará el séptimo

puesto<sup>5</sup>.

Debido al creciente número de pacientes con DM es esperado que los síntomas GI sean una de las causas más frecuentes de demanda de atención médica, discapacidad y mortalidad en la población adulta en países en desarrollo y desarrollados. Sin embargo, existen estudios que sugieren tasas mucho más bajas de prevalencia para síntomas GI en pacientes con diabetes, y más aún, no existe información al respecto en nuestro país<sup>6,7</sup>.

La evaluación de la prevalencia de síntomas se ve limitada por la dificultad de realizar estudios poblacionales, sin sesgo de selección y por la distinción imprecisa entre diabetes tipo 1 y tipo 2, los estudios longitudinales no han logrado establecer una asociación entre las fluctuaciones en el control glucémico y el cambio en los síntomas gastrointestinales, posiblemente porque el control glucémico es evaluado por autoinforme, en lugar de una medida objetiva como la hemoglobina glucosilada (HbA1c)<sup>8</sup>.

Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue evaluar y determinar la prevalencia y asociación entre los síntomas GI en pacientes con DM y sus factores asociados utilizando como herramienta el cuestionario de Evaluación del paciente de los trastornos gastrointestinales: índice de gravedad de los síntomas (PAGI-SYM) el cual captura datos sobre los síntomas GI comunes. Es una herramienta fácil de utilizar. Ya que se autoevalúa la gravedad de los síntomas, y es utilizada

en pacientes con ERGE, dispepsia y gastroparesia<sup>9</sup>.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio prolectivo, transversal, observacional y comparativo en pacientes con DM tipo 2 mayores de 18 años, a los que se invitó previa firma de consentimiento informado y aceptación de forma voluntaria. Los pacientes estudiados acudieron para ser evaluados sobre síntomas GI a 3 centros clínicos (Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Consulta de Endocrinología Privada, Clínica San Luis y Clínica del Pie Diabético, San Elían) en el periodo de febrero del 2013 a octubre del mismo año. Los datos analizados fueron: tipo de diabetes, niveles de HbA1c, edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), evolución de DM, uso de fármacos y síntomas GI, además, todos los pacientes respondieron el cuestionario PAGI SYM versión validada en español.

Se utilizó estadística descriptiva usando proporciones para las variables categóricas y promedio para las variables nominales. La prevalencia de síntomas GI se expresó en proporciones. Se realizó una comparación entre los pacientes con DM y síntomas GI y los que no reportan síntomas GI y se compararon estos grupos utilizando prueba t de student para variables numéricas y chi cuadrada para variables categóricas. Aquellas variables que alcanzaron significancia estadística se sometieron a un análisis multivariado de regresión logística. Se realizó un análisis de correlación entre los niveles de glicemia y HbA1c con los puntajes de calidad de vida y se estableció significancia estadística cuando la *p* fue menor a 0.05%.

## Resultados

Se incluyeron 157 sujetos con diagnóstico de DM tipo 2 con una edad promedio de 55.8±12.3 (rango 21-83), la mayoría de los pacientes fueron de sexo femenino (69.2%), el nivel académico predominante fue primaria (33.8%). Se realizó una comparación en los pacientes con síntomas GI superiores y los que no tenían síntomas (Tabla 1).

Las adicciones observadas de los pacientes fueron mínimas, siendo más frecuente el consumo de tabaco en el 10.2% de los pacientes.

Se obtuvo solo la talla, peso e IMC en 121 de los 157 pacientes, con un promedio de 29.5±7.2. (Figura 1A).

La media de tiempo para el diagnóstico de DM fue de 10.9±9.1 años. El tratamiento prescrito con mayor frecuencia fue la metformina en el 75.2%.

La complicación más común fue la neuropatía diabética con 27.4% (Figura 1B). Para una mejor lectura se dividieron los síntomas GI superiores presentes en el cuestionario PAGI-SYM en dos grupos de 10 síntomas (Figura 2A y 2B). Se encontró que 131 de los pacientes (83.4%) tuvieron al menos un síntoma GI superior, de estos la gastroparesia se encontró en 71% de los pacientes. La puntuación total (GCSI=27) que se clasificó como gastroparesia grave fue del 5%.

## Discusión

El presente estudio es el primero en México en evaluar los síntomas GI superiores utilizando el cuestionario PAGI-

Tabla 1. Características generales

	Con síntomas GI	Sin síntomas GI
Grupos de edad		
21-35	8 (6.1)	2 (7.7)
36-50	35 (26.7)	5 (19.2)
51-65	64 (48.9)	10 (38.5)
66-80	22(16.8)	7 (26.9)
>80	2 (1.5)	2 (7.7)
Edad (años)*	55.14±1.98	59.31±14.03
Mujeres	91 (69.5)	18 (69.2)
Escolaridad		
Ninguna	9 (6.9)	0 (0)
Primaria	45 (34.4)	8 (30.8)
Secundaria	24 (18.3)	9 (34.6)
Bachillerato o técnico	32 (24.5)	4 (15.4)
Licenciatura o superior	21 (16)	5 (19.2)
Tabaquismo	13 (9.9)	3 (11.5)
Alcoholismo	9 (6.9)	1 (3.8)
Tiempo de diagnóstico		
<5 años	41 (31.3)	8 (30.8)
5-15 años	60 (45)	8 (30.8)
16-25 años	19 (15.3)	5 (19.2)
26 a >40 años	11 (8.4)	5 (19.2)
Tratamiento de DM		
Metformina	95 (72.8)	22 (84.5)
Glibenclamida	65 (49.8)	11 (42.2)
Insulina	24 (18.4)	3 (11.5)
Acarbosa	5 (3.9)	0 (0)
Otros	6 (4.8)	4 (15.3)
Glucosa sérica (mg/dL)*	171.2±77.8	145.72±43.94
HbA1c (%)*	16.07±37.6	7.60±2.32

Valores presentados en frecuencia (%) y media±DE.  
\* *p*<0.05

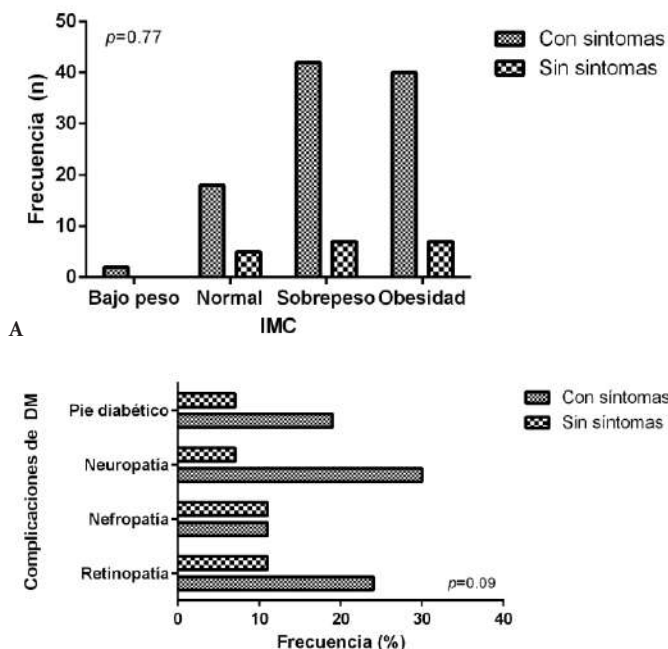


Figura 1. IMC y complicaciones de DM de acuerdo con la presencia de síntomas GI. Abreviaturas: DM, diabetes mellitus; IMC, índice de masa corporal; GI, gastrointestinal.

SYM (versión validada en español) en pacientes con DM y sus factores asociados. Se encontró que la prevalencia de estos síntomas es tan alta como en otros estudios reportándose hasta en 70% de los pacientes<sup>10</sup>.

En cuanto a los síntomas de plenitud, saciedad, náuseas y vómitos se debe considerar también, que estos pueden indicar un síndrome de insuficiencia postprandial o deterioro de la acomodación gástrica en lugar de retraso en el vaciamiento. La neuropatía autonómica de los pacientes evaluados estuvo presente en un 30.5% ( $p < 0.05$ ) de los pacientes con síntomas y la retinopatía en un 24.4%, siendo casi el doble que en los pacientes asintomáticos.

Se ha sugerido que los síntomas reflejan una motilidad anormal GI como una manifestación de la neuropatía autonómica irreversible, sin embargo la evidencia para apoyar este concepto es limitada. En los estudios que han demostrado diferencias, parece ser que la presencia de neuropatía periférica y autonómica en sujetos con diabetes tipo 1 se asocian a síntomas GI cuando se compararon con controles. Por otra parte, Kojecky y cols<sup>11</sup>, encontraron que las tasas de síntomas GI en pacientes con DM con y sin neuropatía periférica fueron similares, mientras que Clouse y Lustman encontraron que los síntomas GI fueron pobremente correlacionados con complicaciones neuropáticas<sup>12</sup>. Por otra parte, la HbA1c parece ser un factor decisivo en el establecimiento de los síntomas, Kim y colaboradores<sup>13</sup> encontraron 3.38 veces más síntomas en los casos con HbA1c > 8% en comparación con aquellos con HbA1c < 6%<sup>12</sup>. En este estudio los pacientes que presentaron síntomas GI tuvieron un promedio de HbA1c de 16.07% y un promedio de glucemia capilar de 171.22 mg/dl ( $p < 0.05$ ). Este resultado apoya la recomendación de un adecuado control glucémico para evitar complicaciones.

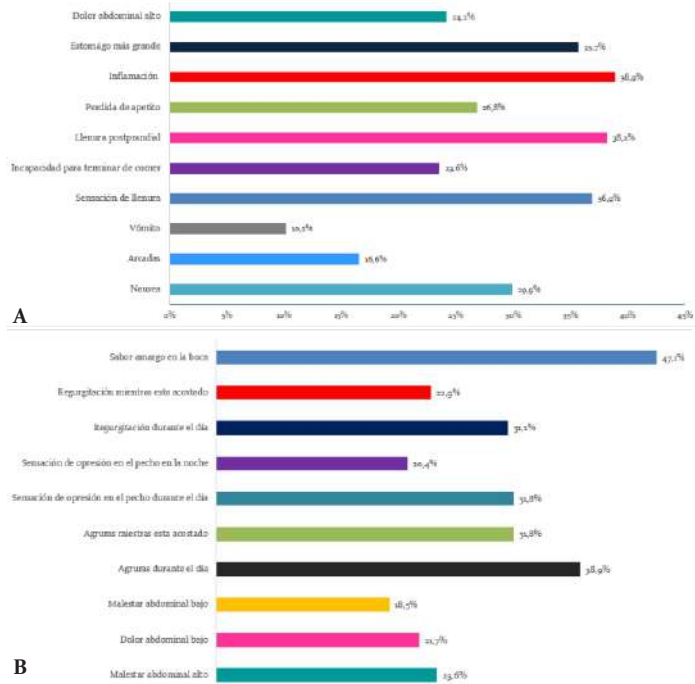


Figura 2. Síntomas GI superiores de acuerdo con PAGI-SYM

No se ha reportado estudios que asocien otros factores de riesgo importantes en la patogénesis de los síntomas GI en diabetes, tales como, estrés psicológico o comorbilidad psiquiátrica o la ingesta de alcohol. Sin embargo, la obesidad es un estado de inflamación crónica de bajo grado que afecta a todo el cuerpo, incluidos los órganos gastrointestinales. Por lo tanto, la obesidad está asociado con un aumento de las citocinas inflamatorias, activación de respuestas inmunes y alteración en la señalización celular de las vías metabólicas, participando de esta manera, en el desarrollo de alteraciones gastrointestinal<sup>14</sup>.

Sin embargo, a pesar de que gran parte de los pacientes con DM presentan obesidad coexistente, en este trabajo el IMC no tuvo significancia estadística ( $p > 0.05$ ) así como la ingesta de alcohol y el consumo de tabaco (toxicomanías).

El tiempo de evolución de los síntomas GI en nuestros pacientes no tuvo una significancia estadística. En Hong Kong<sup>15</sup> se realizó un estudio donde se informó una tasa mayor de todos los síntomas gastrointestinales en 149 pacientes con DM tipo 2, en comparación con los controles, la duración de la diabetes fue el único factor independiente asociado. La presencia global de síntomas compatibles con gastroparesia fue de 71%. Resulta de interés que la gastroparesia ocurre en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 y con presencia o ausencia de complicaciones asociadas. Las complicaciones sistémicas de la diabetes, incluidas la neuropatía autonómica y periférica, no son predictores confiables del desarrollo de gastroparesia diabética, sin embargo, como ya se mencionó la neuropatía fue estadísticamente significativa ante la presencia de síntomas GI superiores.

Sobre la influencia de factores como el sexo, edad y nivel académico de los pacientes en cuanto a los síntomas GI, es necesario realizar otro tipo de análisis para poder discutir si



existe alguna asociación.

## Conclusión

Más del 80% de los pacientes con DM Tipo 2 tienen al menos un síntoma GI, los más frecuentes son síntomas asociados a gastroparesia. Los factores asociados a la presencia de síntomas GI fueron la presencia de neuropatía y retinopatía, sin embargo, estos podrían ser también causa del descontrol glucémico. Aunque los síntomas pueden atribuirse a condiciones distintas, tales como trastornos gastrointestinales funcionales, identificar la prevalencia elevada de estos síntomas en pacientes diabéticos es de suma importancia, debido a que el tratamiento tendría que ser enfocado no únicamente al control sintomático sino al control metabólico, específicamente a las cifras de glucemia.

Los resultados de este estudio deben ser considerados a la luz de sus limitaciones, los síntomas GI superiores fueron registrados para sugerir gastroparesia, pero la enfermedad no se diagnóstica objetivamente con el cuestionario Pagi-SYM; por lo tanto, se puede sólo hablar de los síntomas sugestivos de la gastroparesia y no de un diagnóstico establecido<sup>16</sup>.

Debido a los hallazgos encontrados en nuestro estudio y a la cifra creciente de diabetes mellitus tipo 2 en nuestra población, se recomienda que, en estos pacientes, específicamente, con descontrol glucémico se busque intencionadamente la presencia de síntomas GI superiores, con la finalidad de incrementar la calidad de vida. Además, utilizar el cuestionario Pagi-SYM como herramienta de referencia para centralizar la búsqueda de gastroparesia diabética, como un criterio de valoración clínica y en la monitorización del paciente después de recibir tratamiento. Los tratamientos de la dismotilidad gástrica se basan en terapéuticas dietéticas, farmacológicas y quirúrgicas que alivian los síntomas y conservan una nutrición adecuada. Esta es un área de investigación importante, ya que ayudaría a definir mejor las conductas apropiadas para los síntomas GI superiores.

## Declaración de intereses

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias bibliográficas

- Ko GT, Chan WB, Chan JC, Tsang LW, Cockram CS. Gastrointestinal symptoms in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16:670-674.
- Mjornheim AC, Finizia C, Blohm G, Attvall S, Lundell L, Ruth M. Gastrointestinal symptoms in type 1 diabetic patients, as compared to a general population. A questionnaire-based study. *Digestion* 2003;68:102-108.
- Abid S, Rizvi A, Jahan F, et al. Poor glycaemic control is the major factor associated with increased frequency of gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *J Pak Med Assoc.* 2007 Jul;57(7):345-9.
- Phillips LK, Deane AM, Jones KL, Rayner CK, Horowitz M. Gastric emptying and glycaemia in health and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Feb; 11(2):112-28
- FMD [Internet]. Diabetes en números. Febrero 2010. [Citada 2012 Octubre 3]. Disponible: <http://www.fmdiabetes.org/fmd/pag/index.php>.
- Oh JH, Choi M, Kang M, et al. The prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Korean J Int Med.*2009;24: 309-317.
- Villalpando S, De la Cruz V, Rojas R, et al. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population. A probabilistic survey. *Salud Pública Méx.* 2010; 52:19-26.
- Quan C, Talley N, Jones M, et al. Gain and Loss of Gastrointestinal Symptoms in Diabetes Mellitus: Associations With Psychiatric Disease, Glycemic Control, and Autonomic Neuropathy over 2 Years of Follow. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2023-20307.
- Revicki DA, Rentz AM, Tack J, et al. Responsiveness and interpretation of the patient assessment of gastrointestinal symptom severity index. *Clin Gastro Hepat* 2004; 2(9): 769-777.
- Yang T, Du, Christopher K, Rayner, Karen L, Jones, Nicholas J, Talley, and Michael Horowitz. Gastrointestinal Symptoms in Diabetes: Prevalence, Assessment, Pathogenesis, and Management *Diabetes Care* 2017;41:627-637.
- Kojecky V, Bernatek J, Horowitz M, et al. Prevalence and determinants of delayed gastric emptying in hospitalised Type 2 diabetic patients. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(10): 1564-1569.
- Bytzer P, Talley N, Leemon M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus. *Arch intern med.* 2001;161: 1989-1996.
- Kim J, Park H, Ko S, et al. Diabetic factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with type 2 diabetes. *World J Gastroenterol.*2010;16: 17821787.
- Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013():678159.
- Choung R, Richard G, Schleck C, et al. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J gastroenterol.* 2012; 107: 82-88.
- Parkman H, Hasler W, Fisher R. Asociación Americana de gastroenterología revisión técnica sobre el diagnóstico y tratamiento de la gastroparesia. *Rev gastroenterol Mex.* 2005; 70(3): 325-360.