



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Efectos adversos gastrointestinales de viejos y nuevos antidiabéticos: ¿cómo los enfrentamos en la vida real?



J.R. Barrientos-Ávalos^{a,b}, E.C. Morel-Cerda^c, F.A. Félix-Téllez^c, B.E. Vidrio-Huerta^b, A.R. Aceves-Ayala^b, Á.R. Flores-Rendón^d y J.A. Velarde-Ruiz Velasco^{a,c,*}

^a Departamento de Clínicas Médicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

^b Servicio de Endocrinología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México

^c Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México

^d Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Gobierno y Municipios del Estado de Baja California, Hospital Mexicali, Mexicali, Baja California, México

Recibido el 23 de mayo de 2024; aceptado el 15 de julio de 2024

Disponible en Internet el 2 de octubre de 2024

PALABRAS CLAVE

Antidiabéticos;
Efectos adversos;
Análogos GLP1;
Síntomas
gastrointestinales;
Metformina

Resumen La diabetes es un problema de salud pública con prevalencias globales estimadas del 10%, y en México, del 12%. Esta enfermedad crónico-degenerativa genera costos significativos. El tratamiento para la diabetes involucra diversos grupos de medicamentos, algunos de los cuales pueden provocar efectos adversos gastrointestinales significativos, como dispepsia, náuseas, vómitos, distensión abdominal, diarrea y estreñimiento. Los medicamentos asociados con mayor frecuencia a dichos efectos adversos son la metformina, la acarbosa y los agonistas GLP-1. Los efectos adversos gastrointestinales impactan en la calidad de vida y en el manejo de los pacientes con diabetes. Factores como la neuropatía visceral, la disglucemia aguda, la disbiosis y el sobrecrecimiento bacteriano intestinal también contribuyen a los síntomas gastrointestinales en pacientes con diabetes, por lo que se deben considerar múltiples opciones etiológicas ante síntomas gastrointestinales y no atribuirlos exclusivamente al uso de antidiabéticos. La individualización del tratamiento, considerando la comorbilidad gastrointestinal y el tipo de fármaco utilizado, es crucial para mitigar los efectos adversos y mejorar la calidad de vida de los pacientes con diabetes. Esta revisión narrativa tiene como objetivo describir los efectos adversos gastrointestinales de los antidiabéticos, así como sus mecanismos fisiopatológicos y las medidas terapéuticas correspondientes.

© 2024 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Calle Mariano Bárcenas 1164, Colonia Miraflores, C.P 44260. Guadalajara, Jal. México. Teléfono: 3312228507. Correo electrónico: velardemd@yahoo.com.mx (J.A. Velarde-Ruiz Velasco).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2024.07.001>

0375-0906/© 2024 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Antidiabetics;
Adverse effects;
GLP1 analogues;
Gastrointestinal
symptoms;
Metformin

Gastrointestinal adverse effects of old and new antidiabetics: How do we deal with them in real life?

Abstract Diabetes is a public health problem with an estimated worldwide prevalence of 10% and a prevalence of 12% in Mexico. The costs resulting from this chronic-degenerative disease are significant. Treatment for diabetes involves different medication groups, some of which can cause significant gastrointestinal adverse effects, such as dyspepsia, nausea, vomiting, bloating, diarrhea, and constipation. The medications most frequently associated with said adverse effects are metformin, acarbose, and GLP-1 agonists. Gastrointestinal adverse effects negatively impact the quality of life and management of patients with diabetes. The factors of visceral neuropathy, acute dysglycemia, dysbiosis, and intestinal bacterial overgrowth contribute to the gastrointestinal symptoms in patients with diabetes, making it necessary to consider multiple etiologic factors in the presence of gastrointestinal symptoms, and not exclusively attribute them to the use of antidiabetics. Personalized treatment, considering gastrointestinal comorbidity and the type of drug utilized, is essential for mitigating the adverse effects and improving the quality of life in patients with diabetes. The aim of the present narrative review was to describe the gastrointestinal adverse effects of the antidiabetic drugs, their pathophysiologic mechanisms, and the corresponding therapeutic measures.

© 2024 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La diabetes es un problema de salud pública global y nacional, reportándose una prevalencia mundial del 10.5% y una prevalencia en México del 12.6%¹⁻³. La alta prevalencia de esta enfermedad crónica-degenerativa genera importantes costos de salud en México, representando el 14% de las defunciones y generando la diabetes tipo 2 un costo medio acumulado por paciente a 10 y 20 años de 2,302.51 USD y 4,398.7 USD, respectivamente⁴. Actualmente existen 12 grupos de medicamentos aprobados para el manejo de diabetes, y algunos de ellos se han asociado con efectos adversos gastrointestinales significativos; los más frecuentemente implicados son los agonistas GLP-1, la metformina y los inhibidores de la alfa glucosidasa. Dentro de los efectos adversos gastrointestinales descritos destacan síntomas de dispepsia, náusea, vómito, distensión, diarrea y estreñimiento⁵⁻¹⁴.

La presencia de efectos adversos gastrointestinales asociados a los antidiabéticos impacta de manera global en el paciente con diabetes, ya que pueden aumentar el requerimiento de atención médica, con afectación de la calidad de vida por los síntomas desencadenados y modificación de esquemas terapéuticos. Por lo mencionado previamente, surge el interés de realizar una revisión narrativa sobre esta temática, cumpliendo como objetivo describir los efectos adversos gastrointestinales de los antidiabéticos, así como el mecanismo fisiopatológico y las medidas terapéuticas a otorgar.

Metodología

Se realizó una síntesis de información en el tema de «Efectos adversos gastrointestinales de antidiabéticos» mediante una revisión narrativa. Se realizó una búsqueda electrónica en el

motor de búsqueda PubMed® con términos MeSH «Diabetes Mellitus», «Hyperglycemia», «Diabetes Complications», «Hypoglycemic Agents», «Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists», «Glycoside Hydrolase Inhibitors», «Acarbose», «Metformin», «Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors», «Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors», «Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions», «Gastrointestinal Diseases», «Gastroparesis», «Gastric Emptying», «Dysbiosis», «Gastrointestinal Microbiome», «Microbiota», «Constipation», «Diarrhea», «Nausea», «Vomiting», «Gastrointestinal Agents». Se incluyeron artículos de tipo experimentales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías de práctica clínica, consensos y tres revisiones narrativas, estas últimas haciendo referencia a terminología.

En el periodo de noviembre del 2023 a enero del 2024 se realizaron tres sesiones entre cuatro especialistas en gastroenterología y tres especialistas en endocrinología con la finalidad de revisar y discutir la evidencia científica recopilada.

Factores asociados a la aparición de síntomas gastrointestinales en pacientes con diabetes

Aunque de manera tradicional los síntomas gastrointestinales son frecuentemente asociados a pacientes que viven con diabetes, la prevalencia reportada en diferentes grupos poblacionales es variable¹⁵. Diferentes factores, además de los fármacos propios para el manejo de la enfermedad, pueden ocasionar manifestaciones gastrointestinales, haciendo el abordaje del paciente con diabetes y síntomas gastrointestinales todo un reto diagnóstico. La disfunción neuronal que caracteriza a la diabetes¹⁶, la hiperglucemia, las modificaciones dietéticas, entre ellas el uso de edulcorantes, e incluso la mayor predisposición a ciertos trastornos

psicológicos¹⁶ son algunos de los factores que pueden contribuir de manera independiente o interactuar en conjunto para el desarrollo y progresión de síntomas gastrointestinales en este grupo de pacientes psicológicos^{16,17}.

Neuropatía gastrointestinal diabética

La neuropatía gastrointestinal diabética puede afectar cualquier porción del tracto gastrointestinal, manifestándose con alteraciones como gastroparesia, así como estreñimiento e incontinencia fecal secundarios a neuropatía visceral^{16,18}. La hiperglucemia crónica condiciona un microambiente entérico alterado, con incremento del estrés oxidativo, formación de productos finales de la glucosilación avanzada, inflamación y reducción de neurotransmisores y hormonas locales, afectando la vasculatura entérica y la celularidad del músculo liso¹⁹. Los cambios previamente descritos afectan tanto las funciones sensoriales, motoras y secretoras del aparato digestivo, lo que contribuye a la amplia gama de alteraciones gastrointestinales mencionadas¹⁸.

Dentro de las manifestaciones gastrointestinales más estudiadas de la neuropatía gastrointestinal diabética se encuentra la gastroparesia. De manera clásica, la gastroparesia diabética ha sido descrita como el enlentecimiento de la motilidad gástrica en pacientes con diabetes, asociado mayormente a descontrol hiperglucémico crónico²⁰. La gastroparesia se define como un retraso anormal en el vaciamiento gástrico en ausencia de obstrucción mecánica²¹. Del 30 al 50% de los pacientes con diabetes de larga evolución presentan retraso del vaciamiento gástrico que puede estar o no asociado a síntomas gastrointestinales, como náusea, vómito, distensión abdominal, saciedad temprana y plenitud posprandial^{22,23}. Sin embargo, la prevalencia de gastropatía diabética es variable según la población y los métodos diagnósticos utilizados en cada estudio²⁴.

Disglucemia aguda

La disglucemia aguda, es decir, los episodios agudos tanto de hiperglucemia como de hipoglucemia, afectan la función motora gastrointestinal y la sensibilidad intestinal²⁵. La hiperglucemia aguda se ha asociado a un retraso en el vaciamiento gástrico o íleo²⁶. Durante los episodios de cetoacidosis diabética, hasta el 46% de los pacientes presentan dolor abdominal, el cual puede explicarse, en gran parte, por el retraso en el vaciamiento gástrico y las anomalías electrolíticas con las que suelen cursar estos episodios, como la hipokalemia. Por el contrario, las hipoglucemias agudas se han asociado a un incremento en el vaciamiento gástrico^{27,28}. Se ha propuesto que los cambios en el vaciamiento gástrico asociados a la disglucemia aguda son una forma adicional de regulación de la glucosa, en donde la absorción de la glucosa se incrementa o reduce como una respuesta contrarreguladora según los requerimientos de glucosa²⁴.

Disbiosis y sobrecrecimiento bacteriano

Otra de las manifestaciones asociadas a la neuropatía gastrointestinal diabética es el enlentecimiento del trán-

sito intestinal, propiciando el sobrecrecimiento bacteriano intestinal que favorece la malabsorción intestinal y la diarrea crónica¹⁵. Además de la neuropatía, existen otros factores que se han asociado al sobrecrecimiento bacteriano en el paciente con diabetes, entre ellos, la reducción de la función exocrina pancreática, así como el uso crónico de fármacos como los opioides^{29,30}.

Uso de edulcorantes artificiales

A pesar de que el uso de edulcorantes artificiales como una alternativa al azúcar apareció como una estrategia adecuada para el control glucémico y la reducción de la ingesta calórica, en años recientes su uso se ha vinculado a efectos metabólicos no deseados, entre ellos los gastrointestinales³¹. De estos, las alteraciones en la motilidad intestinal y los cambios en la microbiota intestinal han sido reportados en mayor medida a través de modelos experimentales; sin embargo, los resultados en ensayos clínicos no han logrado ser concluyentes³².

Disfunción psicológica

Trastornos psicológicos como la ansiedad y la depresión han sido reportados con una alta prevalencia en pacientes con diabetes¹⁷. A su vez, estas mismas comorbilidades psicológicas se asocian fuertemente con síntomas gastrointestinales, incrementando su aparición y percepción³³. De manera directa, se han descrito niveles elevados de ansiedad, depresión y neurosis en pacientes con diabetes, y su relación con síntomas gastrointestinales ha sido previamente informada, implicando un factor adicional no orgánico de disfunción gastrointestinal asociado a diabetes^{34,35}.

Generalidades farmacológicas de los antidiabéticos

Es importante recordar la clasificación farmacológica de los antidiabéticos y reconocer que algunos tienen efectos gastrointestinales, como las biguanidas, los inhibidores alfa glucosidasa y los análogos GLP-1 (fig. 1).

Metformina

La metformina es una biguanida con mecanismo de acción complejo con múltiples efectos biológicos; sin embargo, el principal mecanismo de acción descrito es mediante el complejo enzimático AMPK (por sus siglas en inglés: *Adenosine monophosphate-activated protein kinase*). El complejo AMPK regula la actividad de múltiples factores de transcripción implicados en el metabolismo de los lípidos, inflamación, autofagia y gluconeogénesis³⁶. A nivel hepático disminuye la gluconeogénesis por la inhibición del complejo 1 mitocondrial, generando un aumento del potencial reducción celular (NADH: NAD), así como en el complejo IV mitocondrial por la inhibición dependiente de la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa (mGPHD)³⁷. En el tejido graso pardo esta biguanida disminuye el estado proinflamatorio condicionado por los macrófagos M1 a través del HIF-1 alfa (por sus siglas en inglés: *1 alpha Hypoxia Inducible Fac-*

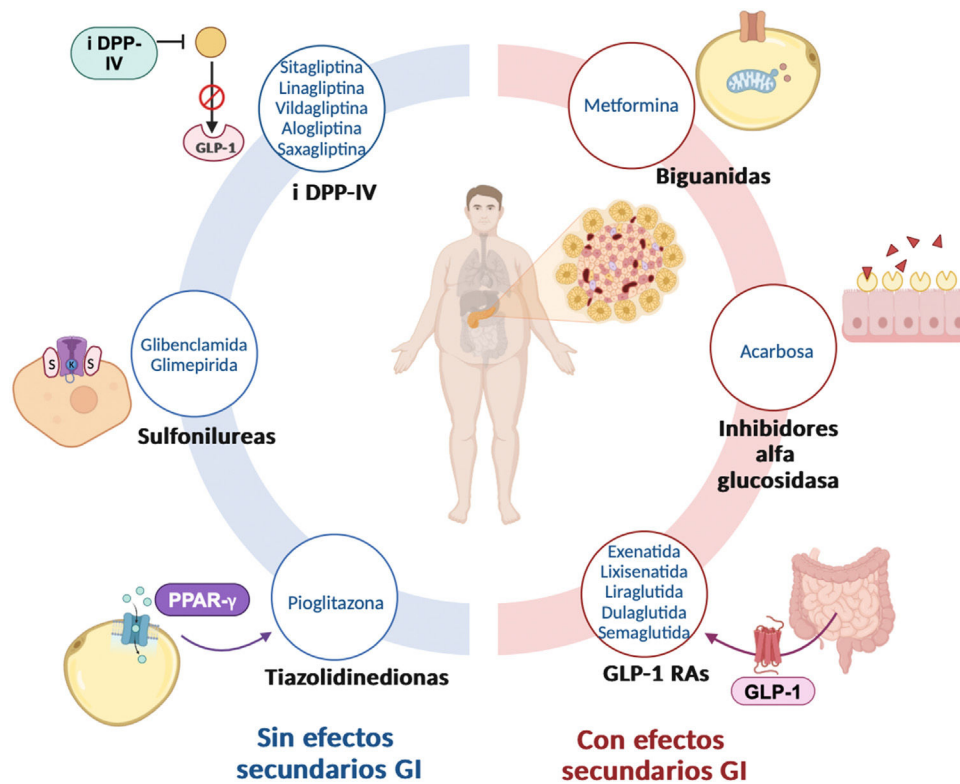


Figura 1 Clasificación farmacológica de antidiabéticos. Figura creada en Biorender.com.

tor) restaurando la respuesta betaadrenérgica³⁸. En el tubo digestivo induce una inhibición transitoria de la absorción de la glucosa y la abundancia del transportador sodio-glucosa 1 (SGLT1) en la membrana apical de los enterocitos de yeyuno³⁷.

Acarbosa

La acarbosa es un inhibidor de la alfa-glucosidasa, un grupo de medicamentos que forman parte de los antidiabéticos orales que actúan mediante la inhibición competitiva y reversible de la alfa-glucosidasa intestinal³⁹. La alfa-glucosidasa es una enzima intestinal que favorece la absorción de glucosa mediante la degradación enzimática de polisacáridos y disacáridos en dicho monosacárido. A pesar de ser un fármaco con pocos efectos adversos sistémicos, los síntomas gastrointestinales desencadenados se han considerado un problema recurrente con este grupo de medicamentos^{6,7}.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

Las incretinas son péptidos intestinales que se secretan posterior al consumo de alimentos y que, en conjunto con la hiperglucemia, estimulan la liberación de insulina y juegan un papel fundamental en la homeostasis de la glucosa. Estos péptidos, dentro de los cuales se incluyen el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y GLP1, son los responsables del efecto incretina, que explica por qué el estímulo para la liberación de insulina es más potente

al recibir una carga de glucosa por vía oral que por vía intravenosa^{40,41}.

La dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) es la proteína que escinde e inactiva a GLP-1 y GIP en pocos minutos⁴⁰, por lo cual, los medicamentos que inhiben a esta aminopeptidasa incrementan los niveles circulantes de las incretinas, permitiendo que persista la estimulación de la secreción de insulina dependiente de glucosa en los islotes pancreáticos, a través de receptores membranales en las células β ⁴¹.

Dentro del grupo de los inhibidores de la DPP-4 (iDDP-4) se encuentran la sitagliptina, la linagliptina, la saxagliptina, la vildagliptina y la alogliptina, entre otros.

A diferencia que otros medicamentos utilizados en el manejo de diabetes, y al igual que los inhibidores SGLT2 (iSGLT2), es poca la evidencia sobre asociación de este grupo farmacológico con sintomatología gastrointestinal⁴².

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Los cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT) 1 y 2 son miembros de la familia de genes SLC5, una subdivisión de una superfamilia de cotransportadores de sodio. El tipo 1 es expresado en la membrana del borde en cepillo de los enterocitos del intestino delgado y, en menor medida, en la corteza renal, específicamente en el segmento S3 de la membrana luminal. Por otro lado, los SGLT2 están confinados únicamente a la membrana luminal de los segmentos S1 y S2 del túbulo proximal renal. Los primeros cuatro medicamentos iSGLT2 en ser aprobados fueron la dapagliflozina, la canagliflozina, la empagliflozina y la sotagliflozina.

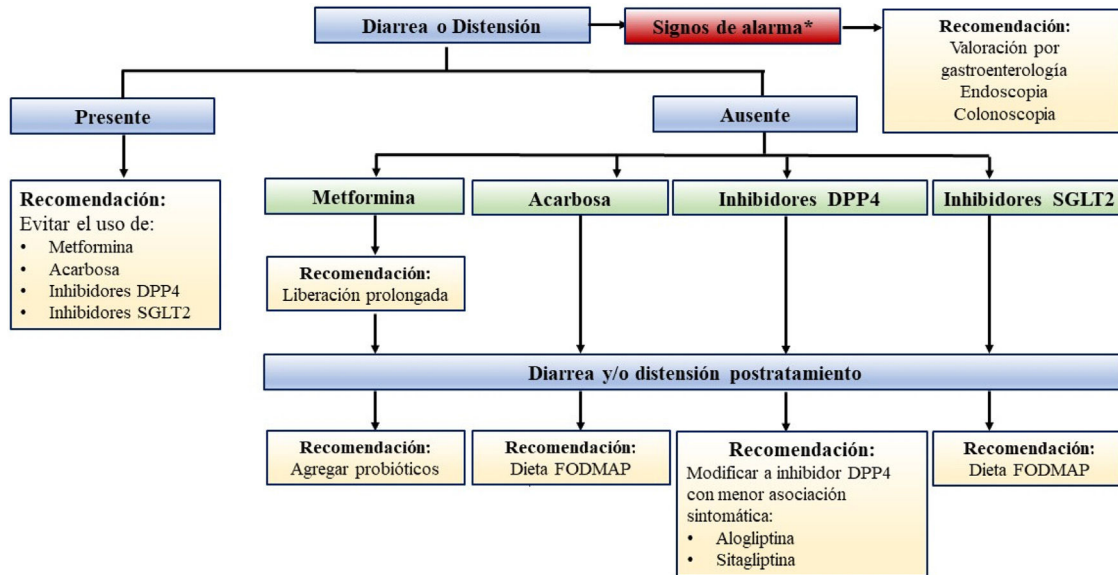


Figura 2 Abordaje de diarrea y distensión en el uso de anti-diabéticos. Dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), con transportador sodio-glucosa (SGLT1).

*Antecedente hereditario de cáncer de colon, > 50 años, anemia ferropénica, síntomas nocturnos, pérdida de peso, hemorragia de tubo digestivo.

Existe evidencia sobre cambios en la microbiota intestinal en pacientes que se encuentra bajo tratamiento con iSGLT2, pero no existe evidencia que respalde una asociación con efectos adversos gastrointestinales^{5,43,44}.

Análogos del receptor GLP-1

Los análogos del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) es un grupo de medicamentos útil en el tratamiento de diabetes, existiendo en disposición de presentación oral y aplicación subcutánea. El mecanismo de acción de estos fármacos es debido a múltiples efectos, como su efecto incretina con aumento de la secreción de insulina por las células beta, mejoría en la sensibilidad de la insulina, disminución de la secreción de glucagón y reducción en la ingesta de alimentos por inducción de saciedad^{11,45}. El efecto de este grupo farmacológico en la pérdida de peso ha generado un impacto global con el mal uso de dicho fármaco por automedicación y, a su vez, aumento de los casos de pacientes con efectos adversos^{12,46-48}.

Abordaje de síntomas gastrointestinales en pacientes candidatos y con tratamiento de anti-diabéticos

Ante la valoración de pacientes con síntomas gastrointestinales que van a iniciar manejo médico para diabetes es importante interrogar si existen síntomas o diagnóstico de dispepsia funcional, gastroparesia, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, síndrome de intestino irritable, distensión abdominal o estreñimiento crónico, ya que gran parte de las opciones terapéuticas pueden desencadenar o exacerbar sintomatología como saciedad temprana, ple-

nitud posprandial, náusea, vómito, distensión abdominal, diarrea y estreñimiento⁴⁹⁻⁵¹.

En el caso de pacientes que acuden a valoración médica por sintomatología que comenzó posterior al inicio de manejo farmacológico debe iniciarse el abordaje inicial de la sintomatología y no asociarla al fármaco como primera posibilidad, buscando de manera dirigida signos de alarma que ameriten la realización de endoscopia o colonoscopia⁴⁹.

Es importante considerar el grupo farmacológico que se está utilizando, ya que dentro de los diferentes grupos existen distintos fármacos, algunos asociados con mayor sintomatología que otros, motivo por lo que puede modificarse la molécula utilizada antes de la suspensión de dicho grupo farmacológico^{5,42}. De igual manera se deben valorar la dosis inicial y la titulación adecuada del fármaco, ya que en algunos casos la titulación adecuada del fármaco puede disminuir o evitar los efectos adversos gastrointestinales, como es el caso de los agonistas de GLP-1⁵².

Debe valorarse la temporalidad de aparición sintomática, ya que en algunos casos la sintomatología tiende a presentarse en los primeros días de aplicación, beneficiándose en estos casos la aplicación de esquemas profilácticos durante periodos cortos de tiempo⁴⁸.

Las medidas terapéuticas son individualizadas, dependiendo de las comorbilidades gastrointestinales, de la dieta actual, del síntoma predominante y del grupo farmacológico utilizado (figs. 2 y 3).

Efectos adversos de las medidas terapéuticas basados en mecanismos fisiopatológicos

La causa de los efectos adversos relacionados con los fármacos utilizados en el manejo de diabetes es multifactorial, influyendo una predisposición genética, el control glucé-

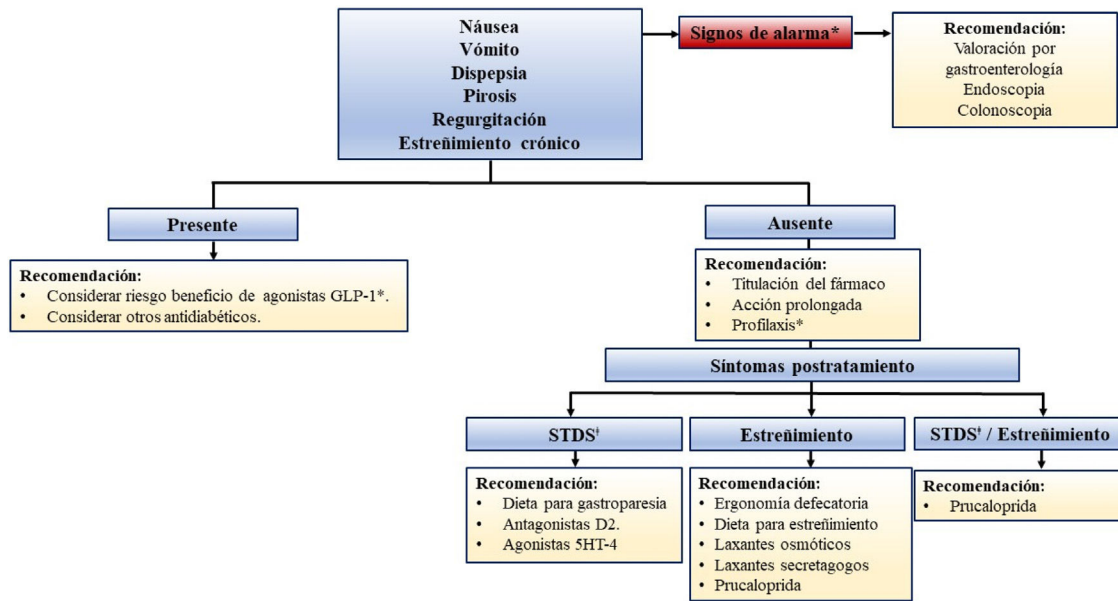


Figura 3 Abordaje de sintomatología gastrointestinal en pacientes candidatos o en tratamiento con agonistas GLP-1. STDS: síntomas de tubo digestivo superior.

*Antecedente heredofamiliar de cáncer de colon o estómago, > 50 años, anemia ferropénica, síntomas nocturnos, pérdida de peso, hemorragia de tubo digestivo, vómito persistente, masa epigástrica palpable o disfagia.

† Náusea, vómito, dispepsia, pirosis, regurgitación.

mico, el diagnóstico de gastroparesia diabética, la dosis y la farmacocinética del fármaco utilizado.

Metformina

Debido a que la metformina de liberación prolongada en comparación con la de liberación inmediata se asocia a una menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales como náusea, vómito, dispepsia y diarrea, optar por dicha presentación farmacológica es el primer paso en la prevención de los efectos adversos relacionados con este medicamento^{9,10}.

Se desconoce cuál es el mecanismo de acción mediante el cual la metformina desencadena efectos adversos gastrointestinales, pero existe evidencia creciente que apoya que dicho mecanismo fisiopatológico es secundario a disbiosis tras la evidencia de disminución de *Intestinibacter* spp. y *Clostridium* spp., así como un aumento en *Escherichia/Shigella* spp. y *Bilophila wadsworthia*⁵³⁻⁵⁶. Por lo mencionado previamente, se ha propuesto que el manejo conjunto de metformina con prebióticos y probióticos puede reducir el riesgo de efectos adversos gastrointestinales, demostrándose en un ensayo controlado aleatorizado realizado por Dixon et al.⁵⁷ que la administración dual de prebióticos con metformina genera cambios favorables en el microbiota sin reducir los efectos adversos gastrointestinales.

Respecto al uso de probióticos, en un ensayo controlado aleatorizado realizado por Şahin et al.⁵⁸ se demostró que los pacientes con uso concomitante de metformina y *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) se asociaron a menores alteraciones del gusto, dolor abdominal, diarrea y distensión abdominal subjetiva en comparación con aque-

llos que recibieron monoterapia con metformina. De igual manera, en un metaanálisis realizado por Memon et al.⁵⁹, en el cual se incluyeron 17 ensayos clínicos y un total de 1009 pacientes, se demostró que el uso concomitante de metformina con probióticos se asocia a menos efectos adversos gastrointestinales (OR = 0.18, IC 95% = 0.09-0.38).

Acarbosa

A pesar de que se ha demostrado que la acarbosa genera cambios en la composición de la microbiota, la disbiosis y el sobrecrecimiento bacteriano intestinal no son los mecanismos fisiopatológicos en la distensión abdominal y diarrea asociada a la administración de dicho fármaco^{6,7,60-64}. La alteración de la microbiota asociada a acarbosa es un aumento en la densidad en el género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, composición de microbiota que es protectora para sintomatología gastrointestinal^{64,65}. A pesar de la modificación protectora en la microbiota, la acarbosa se asocia a efectos adversos gastrointestinales por generar una mala absorción de disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos. A pesar de no existir evidencia sobre dieta baja en FODMAP (*Fermentable Oligo-Di-Monosaccharide and Polyol*) o selectiva en alguno de sus componentes, sí existe evidencia con respaldo teórico sobre utilizar dicha intervención como una medida terapéutica para tratar o evitar dolor abdominal, distensión y diarrea en este grupo de pacientes⁶⁶⁻⁷⁰.

Inhibidores DPP4

A diferencia de otros fármacos utilizados en el manejo para diabetes, los iDPP4 no se asocian con efectos adversos gastrointestinales o tienen una asociación mínima. Los

efectos adversos gastrointestinales se atribuyen al aumento en la actividad de GLP-1 que estos medicamentos generan, y no existen medidas terapéuticas para mejorar dicha sintomatología^{42,71-73}. Por lo mencionado previamente, la mejor medida a considerar en este grupo de pacientes es utilizar el fármaco con menor asociación a efectos adversos gastrointestinales. En orden de frecuencia, los iDPP4 con menor asociación sintomática son vildagliptina, alogliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina y teneligliptina⁴².

Inhibidores SGLT2

Al igual que los iDPP4, este grupo farmacológico no se ha asociado o tiene una asociación mínima con efectos adversos gastrointestinales; sin embargo, se ha demostrado que sí induce un cambio conformacional de la microbiota intestinal^{5,43,44,74}. Dichos cambios en la microbiota intestinal son el aumento en bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta como *Eubacterium*, *Roseburia* y *Faecalibacterium*, lo que a su vez se asocia a distensión abdominal, diarrea o estreñimiento por modificaciones en el tránsito intestinal^{43,75,76}. Existe poca evidencia para poder implementar medidas terapéuticas o profilácticas en el manejo de sintomatología gastrointestinal asociada a iSGLT2, pero existen fundamentos teóricos que la dieta baja en FODMAP podría ser de utilidad en estos pacientes⁷⁵⁻⁷⁷.

Análogos de GLP-1

El primer paso para evitar efectos adversos relacionados a antagonistas GLP-1 es no utilizarlos en pacientes con sospecha de gastroparesia, dispepsia funcional de tipo síndrome de estrés posprandial o estreñimiento crónico para evitar la exacerbación de dichos trastornos^{46,78}.

Una de las primeras consideraciones en el abordaje terapéutico de la náusea y vómito relacionado a agonistas GLP-1 es valorar el control glucémico del paciente, ya que las cifras de glucosa con niveles > 288 mg/dl se asocian a retraso del vaciamiento gástrico, por lo que los pacientes pueden presentar plenitud posprandial, náusea o vómito por descontrol glucémico y no por efecto adverso del medicamento⁷⁹⁻⁸².

Debido a que uno de los mecanismos fisiopatológicos de dichos efectos adversos es el retraso del vaciamiento gástrico, es importante reforzar las medidas higiénico-posturales y farmacológicas para enfermedad por reflujo gastroesofágico, ya que dicha sintomatología se puede exacerbar durante el tratamiento con agonistas GLP-1^{46,83}.

Entre las medidas terapéuticas para mejorar la sintomatología secundaria a retraso del vaciamiento gástrico figuran las medidas dietéticas recomendadas en gastroparesia, como son la dieta de partículas pequeñas, fraccionada y con un contenido de < 40 g de grasa y 10-12 g de fibra por día⁸⁴⁻⁸⁶.

Otras de las recomendaciones es valorar la posología prescrita, ya que los efectos adversos son dosis-dependientes y se pueden presentar con mayor frecuencia en aquellos pacientes en los que no se realiza una titulación progresiva del medicamento⁵². También es importante considerar el tipo de agonista de GLP-1 que se va a utilizar o se está utilizando, ya que los agonistas de GLP-1 de acción corta se asocian con mayor náusea y vómito que los de acción

prolongada, por lo que ante la poca tolerancia a un agonista de GLP-1 de acción corta por náusea y vómito se podría modificar a uno de acción prolongada y valorar la tolerancia previo a la suspensión de dicho grupo farmacológico⁸⁷⁻⁸⁹.

Existe evidencia de manejo farmacológico profiláctico de náusea y vómito relacionado con el uso de GLP-1, y Ellero et al.⁹⁰ reportan que la administración de antieméticos previo a la aplicación subcutánea de exenatida se asociaba a menor náusea y vómito (16.7% y 6.7% vs. 61.7% y 38.3%, $p \leq 0.001$). Los antieméticos estudiados fueron metoclopramida 10 mg y ondansetrón 8 mg, administrados como dosis única 30 minutos previo de la aplicación del agonista GLP-1^{46,83}.

Respecto al manejo farmacológico de la náusea, vómito, saciedad temprana y plenitud posprandial inducido por agonistas GLP-1 podría brindarse manejo dirigido a gastroparesia farmacológica o exacerbación de dispepsia funcional, para lo que se recomienda el uso de antagonistas del receptor dopaminérgico D2 y antagonistas 5HT4. Dentro de los medicamentos mencionados destaca la metoclopramida, con efecto antagonista en receptores dopaminérgicos D2 y serotoninérgico 5-HT3, así como efecto agonista 5-HT4. La dosis recomendada de metoclopramida es de 10 mg por vía oral cada 8 horas con posología preprandial. De los fármacos antagonistas dopaminérgicos D2 selectivos destaca la domperidona de acción rápida a dosis de 10 mg cada 8 horas con administración preprandial y domperidona de liberación prolongada a dosis de 60 mg por vía oral cada 24 horas^{46,51,79,83,91-93}.

El estreñimiento asociado al uso de agonistas GLP-1 tiene un mecanismo fisiopatológico secundario a la disminución del tránsito intestinal, hiposensibilidad colónica y probable aumento de la absorción intestinal de agua, y las recomendaciones para el manejo de esta variedad de estreñimiento secundario son las mismas que para el estreñimiento crónico de tipo tránsito lento o trastorno de hiposensibilidad rectal^{13,94,95}. Se recomienda el uso de las medidas generales, como el uso de dispositivos de apoyo postural defecatorio, tener una adecuada rutina evacuatoria obedeciendo el deseo defecatorio y no utilizar el inodoro por tiempos prolongados, ingesta de > 1.5 l de agua al día, fibra hidrosoluble 25-30 g por día o 14 g por 1000 kcal, incluir en el desayuno > 500 kcal^{94,96}. Respecto al manejo farmacológico, se recomienda utilizar laxantes osmóticos como primera línea de manejo, siendo el fármaco de elección el polietilenglicol a dosis de 17 g día con titulación. Como segunda línea se recomienda el uso de laxantes de tipo secretagogo, como son el caso de lubiprostona a dosis de 24 µg por vía oral cada 12 horas o linaclotide a dosis de 145 µg por vía oral cada 24 horas, prefiriéndose este último por la asociación de lubiprostona, con náusea como efecto adverso. Otra opción farmacológica de segunda línea es el uso de prucaloprida, un agonista serotoninérgico 5-HT4 con dosis establecida de 2 mg por vía oral cada 24 horas^{94,97}.

La prucaloprida es una buena opción en pacientes con efectos adversos relacionados con agonistas GLP-1, ya que aumenta el vaciamiento gástrico, incrementando la sensibilidad rectal y el tránsito intestinal. Carbone et al.⁹⁸ demostraron en un ensayo controlado aleatorizado en pacientes con gastroparesia que prucaloprida a dosis de 2 mg cada 24 horas por 4 semanas mejoró el *Gastroparesis Cardinal Symptom Index* (1.65 ± 0.19 vs 2.28 ± 0.20 , $p \leq 0.0001$) y

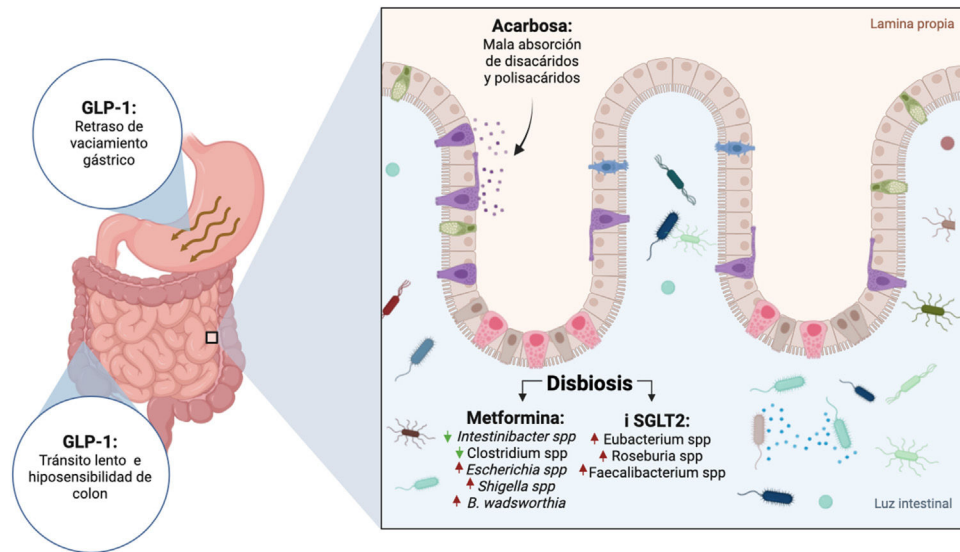


Figura 4 Relación de los mecanismos fisiopatológicos de síntomas gastrointestinales y fármacos antidiabéticos. Figura creada en Biorender.com.

también aumentó el tiempo medio de vaciamiento gástrico con prueba en aliento con ácido octanoico marcado con ^{13}C (98 ± 10 vs 143 ± 11 y 26 ± 13 minutos, $p = 0.005$ y < 0.001). Los síntomas que demostraron mejoría fueron la náusea, la saciedad temprana y la plenitud posprandial. Respecto a la evidencia del beneficio de prucaloprida en estreñimiento con tránsito lento están los resultados descritos por Emmanuel et al.⁹⁹ en un ensayo controlado aleatorizado en el que se encontró que dosis de prucaloprida a dosis de 1 mg cada 24 horas aumentaban la frecuencia de evacuaciones espontáneas ($p \leq 0.001$) y el tránsito intestinal ($p = 0.004$), así como también se demostró un aumento en la sensibilidad rectal a la distensión ($p = 0.01$).

Conclusiones

La diabetes es una enfermedad crónico-degenerativa con alta prevalencia global la cual condiciona una alta morbimortalidad con altos costos. Gran parte de la morbilidad y los altos costos en este grupo poblacional son los efectos adversos relacionados con el uso de antidiabéticos. Los efectos adversos gastrointestinales relacionados con antidiabéticos son frecuentes, siendo la metformina, la acarbosa y los agonistas de GLP-1 los fármacos con una asociación bien establecida. La sintomatología depende de la patología comórbida de base y del grupo de fármaco utilizado, siendo los efectos adversos más frecuentes dispepsia con síntomas de tipo síndrome de distrés posprandial, náusea, vómito, distensión, diarrea y estreñimiento.

Es importante conocer y comprender el mecanismo fisiopatológico de dichos efectos adversos, ya que se pueden tomar decisiones en el abordaje diagnóstico-terapéutico de manera dirigida e individualizada (fig. 4).

Existen medidas preventivas para evitar la aparición de síntomas gastrointestinales como la elección del medicamento según los síntomas basales del paciente, así como medidas farmacológicas profilácticas (figs. 2 y 3). También existen medidas terapéuticas específicas según la patolo-

gía desencadenada, como es el ejemplo de procinéticos en pacientes con gastroparesia inducida por agonistas GLP-1.

A pesar de lo mencionado, es importante identificar signos de alarma que ameriten valoración por expertos en gastroenterología y la intervención de estudio endoscópico, sin atribuir en la totalidad de los casos la sintomatología al uso de antidiabéticos.

Financiación

Los autores declaran que no se recibió ningún tipo de financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Barrientos Ávalos ha sido ponente para laboratorios Eli Lilly y para Silanes. El resto de los autores manifiestan que no hay ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Magliano D, Boyko E, Balkau B, et al. IDF Diabetes Atlas. 10th edition. Brussels. 2021. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition>
- Seiglie JA, Franco RR, Wirtz VJ, et al. Regional and state-level patterns of type 2 diabetes prevalence in Mexico over the last three decades. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;177:108927, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108927>.
- Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes in Mexico: Ensanut 2022. *Salud Publica Mex.* 2023;65:S163-8, <http://dx.doi.org/10.21149/14832>.
- Sánchez-Morales J, Ávalos-Álvarez S, Bautista-Arredondo S, et al. Reporte de la estimación de costos directos e indirectos de las principales causas de muerte en México. *Mexico.* 2022. Disponible en: <https://repositorio-salud.conacyt.mx/jspui/handle/1000/437>
- Shi Q, Nong K, Vandvik PO, et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: Systematic review

- and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2023;381:074068, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-074068>.
6. Zhang Y-Y, Hou L-Q, Zhao T-Y. Effects of acarbose on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122:373–8, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1375676>.
 7. Yu A-Q, Le J, Huang W-T, et al. The effects of acarbose on non-diabetic overweight and obese patients: A meta-analysis. *Adv Ther*. 2021;38:1275–89, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01602-9>.
 8. Ding Y, Liu Y, Qu Y, et al. Efficacy and safety of combination therapy with vildagliptin and metformin vs. metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus therapy: A meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26:2802–17, <http://dx.doi.org/10.26355/eurrev.202204.28611>.
 9. Abrilla AA, Pajes ANNI, Jimeno CA. Metformin extended-release versus metformin immediate-release for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;178:108824, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108824>.
 10. Guo LX, Liu GE, Chen L, et al. Comparison of clinical efficacy and safety of metformin sustained-release tablet (ii) (dulening) and metformin tablet (glucophage) in treatment of type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:712200, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.712200>.
 11. Delgado-Aros S, Kim D-Y, Burton DD, et al. Effect of GLP-1 on gastric volume, emptying, maximum volume ingested, and postprandial symptoms in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;282:G424–31, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.2002.282.3.G424>.
 12. Zhou Y, Chen M, Liu L, et al. Difference in gastrointestinal risk associated with use of GLP-1 receptor agonists: A real-world pharmacovigilance study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:155–63, <http://dx.doi.org/10.2147/dmso.s348025>.
 13. Hellström PM, Näslund E, Edholm T, et al. GLP-1 suppresses gastrointestinal motility and inhibits the migrating motor complex in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20:649–59, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2007.01079.x>.
 14. Granhall C, Donsmark M, Blicher TM, et al. Safety and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of the novel oral human GLP-1 analogue, oral semaglutide, in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58:781–91, <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-018-0728-4>.
 15. Du YT, Rayner CK, Jones KL, et al. Gastrointestinal symptoms in diabetes: Prevalence, assessment, pathogenesis, and management. *Diabetes Care*. 2018;41:627–37, <http://dx.doi.org/10.2337/dc17-1536>.
 16. ElSayed N, Aleppo G, Bannuru R, et al. 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: standards of care in diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47:S231–43, <http://dx.doi.org/10.2337/dc24-s012>.
 17. Li C, Ford ES, Strine TW, et al. Prevalence of depression among U.S. adults with diabetes: Findings from the 2006 behavioral risk factor surveillance system. 2008;31:105–7, <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-1154>.
 18. Meldgaard T, Keller J, Olesen AE, et al. Pathophysiology and management of diabetic gastroenteropathy. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12, 175628481985204. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1756284819852047>
 19. Meldgaard T, Olesen SS, Farmer AD, et al. Diabetic enteropathy: From molecule to mechanism-based treatment. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3827301, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/3827301>.
 20. Ahmed MSO, Forde H, Smith D. Diabetic gastroparesis: Clinical features, diagnosis and management. *Ir J Med Sci*. 2023;192:1687–94, <http://dx.doi.org/10.1007/s11845-022-03191-8>.
 21. Camilleri M, Kuo B, Nguyen L, et al. ACG clinical guideline: Gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2022;117:1197–220, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000001874>.
 22. Horowitz M, Maddox AF, Wishart JM, et al. Relationships between oesophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med*. 1991;18:229–34, <http://dx.doi.org/10.1007/bf00186645>.
 23. Jones KL, Russo A, Stevens JE, et al. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1264–9, <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.7.1264>.
 24. Phillips LK, Deane AM, Jones KL, et al. Gastric emptying and glycaemia in health and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:112–28, <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2014.202>.
 25. Goyal RK. Gastric emptying abnormalities in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2021;384:1742–51, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra2020927>.
 26. Rayner CK, Verhagen MA, Hebbard GS, et al. Proximal gastric compliance and perception of distension in type 1 diabetes mellitus: Effects of hyperglycemia. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1175–83, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9270\(00\)00798-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9270(00)00798-X).
 27. Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *J Crit Care*. 2002;17:63–7, <http://dx.doi.org/10.1053/jcrc.2002.33030>.
 28. Russo A, Stevens JE, Chen R, et al. Insulin-induced hypoglycemia accelerates gastric emptying of solids and liquids in long-standing type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4489–95, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-0513>.
 29. Piciucchi M, Capurso G, Archibugi L, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: Prevalence, mechanisms, and treatment. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:595649, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/595649>.
 30. Le Bastard Q, al-Ghalith GA, Grégoire M, et al. Systematic review: Human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:332–45, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14451>.
 31. Moriconi E, Feraco A, Marzolla V, et al. Neuroendocrine and metabolic effects of low-calorie and non-calorie sweeteners. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:444, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00444>.
 32. Richardson IL, Frese SA. Non-nutritive sweeteners and their impacts on the gut microbiome and host physiology. 2022;9:988144, <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2022.988144>.
 33. Ålander T, Svärdsudd K, Johansson S-E. Psychological illness is commonly associated with functional gastrointestinal disorders and is important to consider during patient consultation: A population-based study. *BMC Med*. 2005;3:8, <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-3-8>.
 34. De Kort S, Kruijmel JW, Sels JP, et al. Gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus, and their relation to anxiety and depression. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;96:248–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2012.01.021>.
 35. Talley NJ, Bytzer P, Hammer J, et al. Psychological distress is linked to gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1033–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03605.x>.
 36. Chang W, Li W, Li P. The anti-diabetic effects of metformin are mediated by regulating long non-coding RNA. *Front Pharmacol*. 2023;14:1256705, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2023.1256705>.
 37. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: Update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19:460–76, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2023.1256705>.
 38. Pescador N, Francisco V, Vázquez P, et al. Metformin reduces macrophage HIF1 α -dependent proinflammatory

- signaling to restore brown adipocyte function in vitro. *Redox Biol.* 2021;48:102171, <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2021.102171>.
39. Hedrington MS, Davis SN. Considerations when using alpha-glucosidase inhibitors in the treatment of type2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20:2229–35, <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2019.1672660>.
 40. Drucker JD, Nauck MA. The incretin system glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type2 diabetes. *Lancet.* 2006;368:1696–705, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69705-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69705-5).
 41. Nauck MI, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:5–21, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13129>.
 42. Wu S, Chai S, Yang J, et al. Gastrointestinal adverse events of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in type2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther.* 2017;39:1780–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.07.036>.
 43. Deng X, Zhang C, Wang P, et al. Cardiovascular benefits of empagliflozin are associated with gut microbiota and plasma metabolites in type2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:1888–96, <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgac210>.
 44. Van Bommel EJM, Herrema H, Davids M, et al. Effects of 12-week treatment with dapagliflozin and gliclazide on faecal microbiome: Results of a double-blind randomized trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2020;46:164–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2019.11.005>.
 45. Shaefer CF, Kushner P, Aguilar R. User's guide to mechanism of action and clinical use of GLP-1 receptor agonists. *Postgrad Med.* 2015;127:818–26, <http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2015.1090295>.
 46. Wharton S, Davies M, Dicker D, et al. Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice. *Postgrad Med.* 2022;134:14–9, <http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2021.2002616>.
 47. Wharton S, Calanna S, Davies M, et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24:94–105, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14551>.
 48. Liu L, Chen J, Wang L, et al. Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: A real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database. *Front Endocrinol.* 2022;13:1043789, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.1043789>.
 49. Drossman DA, Hasler W. Rome IV - Functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology.* 2016;150:1257–61, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
 50. Wauters L, Dickman R, Drug V, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J.* 2021;9:307–31, <http://dx.doi.org/10.1002/ueg2.12061>.
 51. Schol J, Wauters L, Dickman R, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol J.* 2021;9:287–306, <http://dx.doi.org/10.1002/ueg2.12060>.
 52. Fineman MS, Shen LZ, Taylor K, et al. Effectiveness of progressive dose-escalation of exenatide (exenidin-4) in reducing dose-limiting side effects in subjects with type2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20:411–7, <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.499>.
 53. Bravard A, Gérard C, Defois C, et al. Metformin treatment for 8 days impacts multiple intestinal parameters in high-fat high-sucrose fed mice. *Sci Rep.* 2021;11:16684, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-95117-0>.
 54. Silamiķele L, Silamiķelis I, Ustinova M, et al. Metformin strongly affects gut microbiome composition in high-fat diet-induced type2 diabetes mouse model of both sexes. *Front Endocrinol.* 2021;12:626359, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.626359>.
 55. Mueller NT, Differding MK, Zhang M, et al. Metformin affects gut microbiome composition and function and circulating short-chain fatty acids: A randomized trial. *Diabetes Care.* 2021;44:1462–71, <http://dx.doi.org/10.2337/dc20-2257>.
 56. Bryrup T, Thomsen CW, Kern T, et al. Metformin-induced changes of the gut microbiota in healthy young men: Results of a non-blinded, one-armed intervention study. *Diabetologia.* 2019;62:1024–35, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-019-4848-7>.
 57. Dixon SA, Mishra S, Dietsche KB, et al. The effects of prebiotics on gastrointestinal side effects of metformin in youth: A pilot randomized control trial in youth-onset type2 diabetes. *Front Endocrinol.* 2023;14:1125187, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1125187>.
 58. Şahin K, Şahintörk Y, Köker G, et al. Metformin with versus without concomitant probiotic therapy in newly diagnosed patients with type 2 diabetes or prediabetes: A comparative analysis in relation to glycemic control, gastrointestinal side effects, and treatment compliance. *Turk J Gastroenterol.* 2022;33:925–33, <http://dx.doi.org/10.5152/tjg.2022.211063>.
 59. Memon H, Abdulla F, Reljic T, et al. Effects of combined treatment of probiotics and metformin in management of type2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;202:110806, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110806>.
 60. Takewaki F, Nakajima H, Takewaki D, et al. Habitual dietary intake affects the altered pattern of gut microbiome by acarbose in patients with type 2 diabetes. *Nutrients.* 2021;13:2107, <http://dx.doi.org/10.3390/nu13062107>.
 61. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:877–86, [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30309-1](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30309-1).
 62. Cao TTB, Wu KC, Hsu JL, et al. Effects of non-insulin anti-hyperglycemic agents on gut microbiota: A systematic review on human and animal studies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:573891, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.573891>.
 63. Zhang X, Fang Z, Zhang C, et al. Effects of acarbose on the gut microbiota of prediabetic patients: A randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Diabetes Ther.* 2017;8:293–307, <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-017-0226-y>.
 64. Su B, Liu H, Li J, et al. Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of bifidobacteria in Chinese patients with type2 diabetes mellitus. *J Diabetes.* 2015;7:729–39, <http://dx.doi.org/10.1111/1753-0407.12232>.
 65. Ojo O, Wang X, Ojo OO, et al. The effect of prebiotics and oral anti-diabetic agents on gut microbiome in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrients.* 2022;14:5139, <http://dx.doi.org/10.3390/nu14235139>.
 66. Altobelli E, del Negro V, Angeletti P, et al. Low-FODMAP diet improves irritable bowel syndrome symptoms: A meta-analysis. *Nutrients.* 2017;9:940, <http://dx.doi.org/10.3390/nu9090940>.
 67. Henström M, Diekmann L, Bonfiglio F, et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increa-

- sed risk of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2018;67:263–70, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312456>.
68. Dehghan-Kooshkghazi M, Mathers JC. Starch digestion, large-bowel fermentation and intestinal mucosal cell proliferation in rats treated with the α -glucosidase inhibitor acarbose. *Br J Nutr*. 2004;91:357–65, <http://dx.doi.org/10.1079/bjn20031063>.
 69. Black CJ, Staudacher HM, Ford AC. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: Systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2022;71:1117–26, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325214>.
 70. Masuy I, van Oudenhove L, Tack J, et al. Effect of intragastric FODMAP infusion on upper gastrointestinal motility, gastrointestinal, and psychological symptoms in irritable bowel syndrome vs healthy controls. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30:13167, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.13167>.
 71. Li Z, Zhao L, Yu L, et al. Head-to-head comparison of the hypoglycemic efficacy and safety between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and α -glucosidase inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2019;10:777, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2019.00777>.
 72. Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:30–7, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12174>.
 73. Rhee NA, Østoft SH, Holst JJ, et al. The impact of dipeptidyl peptidase 4 inhibition on incretin effect, glucose tolerance, and gastrointestinal-mediated glucose disposal in healthy subjects. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:353–62, <http://dx.doi.org/10.1530/eje-14-0314>.
 74. Bica I-B, Pietrosel V-A, Salmen T, et al. The effects of cardio-protective antidiabetic therapy on microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus—a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2023;24:7184, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24087184>.
 75. Shaidullof IF, Sorokina DM, Sitdikov FG, et al. Short chain fatty acids and colon motility in a mouse model of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2021;21:1–12, <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-021-01613-y>.
 76. Hurst NR, Kendig DM, Murthy KS, et al. The short chain fatty acids, butyrate and propionate, have differential effects on the motility of the guinea pig colon. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:1586–96, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12425>.
 77. Sloan TJ, Jalanka J, Major GAD, et al. A low FODMAP diet is associated with changes in the microbiota and reduction in breath hydrogen but not colonic volume in healthy subjects. *PLoS One*. 2018;13:0201410, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0201410>.
 78. Vijayvargiya P, Jameie-Oskoei S, Camilleri M, et al. Association between delayed gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2018;68:804–13, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316405>.
 79. Camilleri M, Sanders KM. Gastroparesis. *Gastroenterology*. 2022;162:68–87, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.028>.
 80. Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, et al. Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1990;33:675–80, <http://dx.doi.org/10.1007/bf00400569>.
 81. Schvarcz E, Palmér M, Aman J, et al. Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 1997;113:60–6, [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(97\)70080-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(97)70080-5).
 82. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: A joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:753–63, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01636.x>.
 83. Gorgojo-Martínez JJ, Mezquita-Raya P, Carretero-Gómez J, et al. Clinical recommendations to manage gastrointestinal adverse events in patients treated with Glp-1 receptor agonists: A multidisciplinary expert consensus. *J Clin Med*. 2023;12:145, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12010145n>.
 84. Eseonu D, Su T, Lee K, et al. Dietary interventions for gastroparesis: A systematic review. *Adv Nutr*. 2022;13:1715–24, <http://dx.doi.org/10.1093/advances/nmac037>.
 85. Homko CJ, Duffy F, Friedenber FK, et al. Effect of dietary fat and food consistency on gastroparesis symptoms in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:501–8, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12519>.
 86. Olausson EA, Störsrud S, Grundin H, et al. A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:375–85, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.453>.
 87. Jelsing J, Vrang N, Hansen G, et al. Liraglutide: Short-lived effect on gastric emptying—long lasting effects on body weight. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:531–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01557.x>.
 88. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: A randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2008;372:1240–50, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61206-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61206-4).
 89. Dejgaard TF, Frandsen CS, Hansen TS, et al. Efficacy and safety of liraglutide for overweight adult patients with type 1 diabetes and insufficient glycaemic control (Lira-1): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:221–32, [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(15\)00436-2](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00436-2).
 90. Ellero C, Han J, Bhavsar S, et al. Prophylactic use of anti-emetic medications reduced nausea and vomiting associated with exenatide treatment: A retrospective analysis of an open-label, parallel-group, single-dose study in healthy subjects. *Diabet Med*. 2010;27:1168–73, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03085.x>.
 91. Vijayvargiya P, Camilleri M, Chedid V, et al. Effects of promotility agents on gastric emptying and symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2019;156:1650–60, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.249>.
 92. Goelen N, Jones M, Huang IH, et al. Do prokinetic agents provide symptom relief through acceleration of gastric emptying? An update and revision of the existing evidence. *United European Gastroenterol J*. 2023;11:146–62, <http://dx.doi.org/10.1002/ueg2.12362>.
 93. Ingrassio MR, Camilleri M, Tack J, et al. Efficacy and safety of drugs for gastroparesis: Systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2023;164:642–54, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2022.12.014>.
 94. Chang L, Chey WD, Imdad A, et al. American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology clinical practice guideline: Pharmacological management of chronic idiopathic constipation. *Gastroenterology*. 2023;164:1086–106, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2023.03.214>.
 95. Yang Y, Cui X, Chen Y, et al. Exendin-4, an analogue of glucagon-like peptide-1, attenuates hyperalgesia through serotonergic pathways in rats with neonatal colonic sensitivity. *J Physiol Pharmacol*. 2014;65:349–57. PMID: 24930506.
 96. Modi R, Hinton A, Pinkhas D, et al. Implementation of a defecation posture modification device: Impact on bowel movement patterns in healthy subjects. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53:216–9, <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0000000000001143>.

97. Corsetti M, Brown S, Chiarioni G, et al. Chronic constipation in adults: Contemporary perspectives and clinical challenges. 2: Conservative, behavioural, medical and surgical treatment. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33:14070, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.14070>.
98. Carbone F, van den Houte K, Clevers E, et al. Prucalopride in gastroparesis: A randomized placebo-controlled crossover study. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:1265–74, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.000000000000304>.
99. Emmanuel AV, Roy AJ, Nicholls TJ, et al. Prucalopride, a systemic enterokinetic, for the treatment of constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1347–56, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01272.x>.