

Skattning och diagnostik av gastroesofageala symptom i definierade patientpopulationer med hjälp av frågeformulär

Ann-Christine Mjörnheim

Institutionen för Kliniska vetenskaper
Avdelningen för ÖNH
Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet



Göteborgs Universitet
2018

Skattning och diagnostik av gastroesofageala symtom i definierade patientpopulationer med hjälp av frågeformulär

© Ann-Christine Mjörnheim 2018
ann-christine.mjornheim@vgregion.se

ISBN 978-91-629-0494-4 (tryck)
Tryckt av BrandFactory AB, Göteborg

ABSTRACT

The use of patient reported outcome questionnaires (PRO) has become increasingly common within health care in recent years. This is prompted by the need to assess patients own experience of their disorder, but PROs are also used since they allow a longitudinal evaluation of treatment effects. In doing so, both general and disease specific instruments are used.

The current studies included two different populations. A questionnaire study was performed in subjects with Diabetes Mellitus type 1 (DM1) while the second study included consecutive subjects referred for pH-metry, where the symptoms reported were compared with the results of the pH-metry. Both studies used disease specific questionnaires and the participants were either well defined with regard to disease (DM1) or of a mixed composition with a specific diagnostic challenge. Both studies also had in common that they used questionnaires as tools in order to catch the subjects own experience of health related disorders.

Study 1 The current publication was triggered by the insight that symptoms from the gastrointestinal (GI) tract are common in subjects with DM1. This is probably due to various mechanisms such as poor glycemic control, autonomous- or peripheral neuropathy. The aim of the questionnaire study was to evaluate the prevalence of GI symptoms as well as other factors of potential importance in 395 subjects with DM1, treated at a specialized clinic, as compared to controls matched for age and sex.

Symptoms of heartburn and acid reflux as well as nausea and vomiting were significantly more common in diabetics than among the controls. No association was found between the reported symptoms and the metabolic control, or the presence of peripheral neuropathy. The study concluded that subjects with DM1 have more prevalent occurrence of GI symptoms and these symptoms seem related mainly to life style factors and other concomitant disease.

Gerd-Q is a questionnaire developed for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD). It is well validated and often used in well characterized populations with GERD. However, the diagnostic potential for assessment of atypical symptoms is less known.

Study 2 The aim was to evaluate diagnostic properties as compared to a 24h pH-metry in a population with both typical and atypical symptoms.

The study included 646 consecutive subjects referred to the esophageal laboratory on the suspicion of gastroesophageal reflux, in order to perform a 24h pH-metry. The Gerd-Q questionnaire was completed before the examination. The result was eventually compared with that of the 24h pH-metry.

A total of 408 subjects had GERD diagnosed as symptoms combined with a pathological pH-metry and/or a positive symptom association probability (SAP). Atypical symptoms were reported by 47% of these subjects. Gerd-Q was found to be a valuable screening tool also in populations with a large proportion of atypical symptoms. However, additional diagnostic tests should be considered, especially in the presence of cough, dysphagia or globus.

Key Words: Gastro-esophageal reflux disease, GERD, GerdQ, Questionnaire, Diabetes type 1, Atypical symptoms

Ingående publikationer

I. Gastrointestinal symptoms in type 1 diabetic patients, as compared to a general population. Mjörnheim AC, Finizia C, Blohme G, Attvall S, Lundell L, Ruth M. *Digestion*. 2003;68(2-3):102-8.

II. The diagnostic value of GerdQ in subjects with atypical symptoms of gastroesophageal reflux disease. Norder Grusell E, Mjörnheim A-C, Finizia C, Ruth M, Bergquist H. Submitted

INNEHÄLLSFÖRTECKNING

FÖRKORTNINGAR OCH DEFINITIONER	7
INTRODUKTION	9
Symptom	9
Vad är smärtan?	9
HUR STUDERAS SYMPTOM	10
PROM	10
Att skapa och testa ett formulär	11
Exempel på instrument	12
Generiska instrument	12
Sjukdomsspecifika instrument	13
Aktuella instrument	14
GerdQ	14
Egenutvecklat instrument	15
KLINISKA OCH EXPERIMENTELLA METODER	15
PPI-test	15
Endoskopi	16
Manometri	16
Impedansmätning	16
LångtidspH-mätning	17
Symptomregistrering	18
Bernsteins syraperfusionstest	18
Esofageal multimodal stimulering	19
SJUKDOMAR I FÖRELLIGGANDE ARBETE	19
Gastroesofageal refluxsjukdom	20
Esosinofil Esofagit	22
Diabetes mellitus	23
FRÅGESTÄLLNINGAR SOM UNDERSÖKTS	24
FÖRSÖKSPERSONER	24
METODER	25
STATISTIK	26
RESULTAT	27
DISKUSSION	31
SAMMANFATTNING (svenska)	36
TACK	38
REFERENSER	40

FÖRKORTNINGAR OCH DEFINITIONER

BE	Barrett's esofagus
DAN	Diabetes Autonom Neuropati
DHI	Dysphagia Handicap Index
EAC	Esophageal AdenoCarcinoma
EES	Extraesophageal symptom
EEsAI	Eosinophilic Esophagitis Symptom based Acidity Index
EOS	Eosinophil esofagitis
EQ5D	Euro Quality 5 Dimensions
ESQ	Esophageal Symptoms Questionnaire
FDA	Food and Drug Administration (Amerikanska läkemedelsmyndigheten)
GI	Gastrointestinal
GERD	GastroEsophageal Reflux Disease
GerdQ	GastroEsophageal Reflux Disease Questionnaire
GERD _{pH}	Refluxsjukdom baserat på pH-mätning
GERD _Q	Refluxsjukdom baserat på frågeformulär
GSRS	Gastro Symptom Rating Scale
HRM	High Resolution Manometry
HRQoL /HRLQ	Health Related Quality of Life
IBS	Irritable Bowel Syndrom
LES	Lower Esophageal sphincter (nedre esophageala sfinktern)
LPR	Laryngo Pharyngeal Reflux
PPI	Proton Pump Inhibitor
PLR	Pharyngo Laryngeal Reflux
PGWB	Psychological General Well Being
PROM	Patient Reported Outcome Measure
PRSQ	Pharyngo Reflux Symptom Questionnaire
RDQ	Reflux Disease Questionnaire
RSI	Reflux Symptom Index
SAP	Symptom Association Probability
SF-36	Short Form Health Survey 36 frågor
SI	Symptom Index
SSI	Symptom Sensitivity Index
TRPV1	Transient Receptor Potential Vanilloid 1
UES	Upper Esophageal Sphincter (övre esophageala sfinktern)
WHO	World Health Organisation

INTRODUKTION

SYMPTOM

Ordet symptom kommer från det grekiska σύμπτωμα [*sýmptoma*] som betyder "en olycklighet, något som drabbar".

Uttrycket symptom används inom medicinen när man avser ett sjukligt eller oönskat tillstånd hos en patient. Ett symptom är självupplevt till skillnad från ett fynd. Gemensamt tjänar symptom och fynd som viktiga indikatorer för att upptäcka och diagnostisera underliggande fysiologiska störningar eller sjukliga processer.

Symptom från gastrointestinalkanalen uppstår vanligen vid stimulering av receptorer belägna submucöst och i muskelväggen. Dessa är av stor betydelse för reglering av de normala fysiologiska funktionerna men kan vid kraftig eller långvarig stimulering även ge upphov till en rad olika symptom varav smärta är vanligast (1).

VAD ÄR SMÄRTA?

Smärta är en obehaglig sensorisk och känslomässig upplevelse som kan vara förenad med vävnadsskada eller beskriven i termer av sådan skada (IASP, International Association for the Study of Pain) (2).

Man skiljer mellan visceral smärta d.v.s. smärta från de inre organen och somatisk smärta dvs. smärta i hud, skelett eller muskler.

Visceral smärta

Receptorer i övre GI är känsliga för tryck, uttänjning, temperatur och pH och strukturerna i dessa organ är känsliga för såväl distension som inflammation (1). Visceral smärta är ett resultat av att smärtreceptorer, s.k. nociceptorer, i de abdominella organen aktiveras. Nociceptorerna, som är fria nervändar, reagerar fr.a. på stimuli som är starka nog att skada vävnaden eller hotar att skada den. Den viscerala smärtan är ofta diffus och är svårlokaliserad pga. relativt sparsam innervation. Smärtan uppträder ofta som en "referred pain", d.v.s. symptomet lokaliseras inte till området där själva skadan är då afferenter till ryggmärgen och CNS representeras på flera nivåer (3). Ett stimuli som i vanliga fall är oskyldigt, kan emellertid vid upprepning också ge upphov till smärta genom sensibilisering och reducerad smärtröskel (hyperalgesi).

HUR STUDERAS SYMPTOM?

Den i dag viktigaste metoden för att mäta symptom är med hjälp av "Patient Reported Outcome Measures" (PROM) dvs. vad patienten rapporterar själv. Inom såväl diagnostik som inom forskning och utveckling studeras ofta även temporala samband mellan symptom och händelser av fysiologisk eller experimentella karaktär liksom neurofysiologisk registrering av svar på provokationstester.

PROM

Detta innebär en systematiserad mätning av patientens egen syn på sin hälsa/sjukdom och hur de mår. Psykometrisk testning av PROM-formuläret borgar för att frågorna är ställda på ett standardiserat sätt och att frågor och svar speglar det som är av intresse.

Användning av PROM har fått allt större spridning och rekommenderas av bla FDA för klinisk forskning och läkemedelsutveckling men kan med fördel även användas i klinisk uppföljning (4).

Fördelarna med PROM är många. Dels registreras patientens egen upplevelse utan att förvanskas av vårdgivarens tolkningar, dels underlättas vården genom att informationsinsamling systematiseras. Samtidigt kan det vara tidsbesparande då patienten fyller i sitt formulär på egen hand. Användningen av PROM ger också förbättrade möjligheter att följa patienten över tid, och att utvärdera insatta, eller icke-insatta behandlingar (4).

PROM utgörs oftast av ett frågeformulär som fokuserar på sjukdomssymptom, funktionsförmåga, hälsa/hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) och/eller generell livskvalitet (QoL). PRO instrument är antingen allmänna eller sjukdomsspecifika.

Generiska (allmänna) instrument samlar information om patientens allmänna eller psykiska hälsotillstånd liksom socioekonomiska uppgifter. Dessa formulär kan användas till alla patienter oavsett sjukdom eller hälsoproblem och möjliggör jämförelse mellan olika sjukdomsgrupper.

Sjukdomsspecifika instrument fokuserar på symptom vid specifika åkommor och medger jämförbarhet inom samma sjukdomsgrupp. Under senare år har antalet specifika formulär ökat kraftigt och används inom många sjukdomsområden, inte minst inom onkologisk vård.

Enligt WHO är livskvalitet ett sammansatt mått av individens egen värdering av sitt fysiska, psykiska och sociala välbefinnande (5). Begreppet livskvalitet är liksom hälsa, mångtydigt och kan inte ges en distinkt definition. Båda greppen avspeglar olika aspekter av välbefinnande, men livskvalitet har ett avsevärt bredare innehåll. Hälsorelaterad livskvalitet innebär en pragmatisk avgränsning och avser främst funktion och välbefinnande vid ohälsa, sjukdom och behandling (6).

Att skapa och testa ett frågeformulär

I valideringsprocessen av ett nytt PROM är det av yttersta vikt att göra ett bra grundarbete så att rätt frågor ställs, för att svara på de variabler som skall undersökas.

Först och främst behöver det definieras vad instrumentet skall mäta och vilken population som skall undersökas.

Efter att ha definierat målgruppen sker en litteraturgenomgång, insamling av patienters åsikt och en expertgrupps yttrande. Det är speciellt viktigt att få med patientens åsikt.

Formuleringen av frågor och svarsalternativ är nästa steg. Frågor skall vara tydligt ställda, vara korta och inte innehålla ett "svårt" språk.

Svarsalternativen skall också vara enkla att fylla i, exempelvis genom att sätta ett kryss i en ruta eller markera på en linje. Det finns olika åsikter om vilka skalor man bör använda och även avseende antalet skalsteg (7).

När formuläret anses färdigt att använda testas det först på fåtal individer tillhörande tänkt studiepopulation och revideras utifrån de framkomna resultaten och eventuellt genomföra ytterligare en pilotstudie (figur 1). Därefter görs en s.k. "Field testing". I denna testas formuläret på en stor grupp individer som är representativa för den tilltänkta population som skall undersökas.

Slutligen görs en validering av instrumentet.

Här utvärderas bl.a;

- Validitet – mått på instrumentets förmåga att mäta det vi avser att mäta, exempelvis en linjal – mycket hög validitet för att mäta längd, men däremot låg validitet för att mäta massa.
- Reliabilitet – precision eller tillförlitlighet. Ett instrument med god reliabilitet uppvisar samma resultat vid upprepade mätningar – med oförändrade övriga förutsättningar – det vill säga, utan slumpmässiga mätfel.
- Sensitivitet – är ett instruments förmåga att upptäcka skillnader mellan patienter eller grupper av patienter, till exempel mellan

patienter med olika svårighetsgrader av en sjukdom eller mellan det olika behandlingsarmarna i en studie.

- Responsitivitet ligger nära sensitiviteten, men som istället för att bedöma skillnader mellan patienter handlar om instrumentets förmåga att mäta förändringar hos en och samma patient över tid.

Viktiga steg i utveckling av nytt PROM-instrument

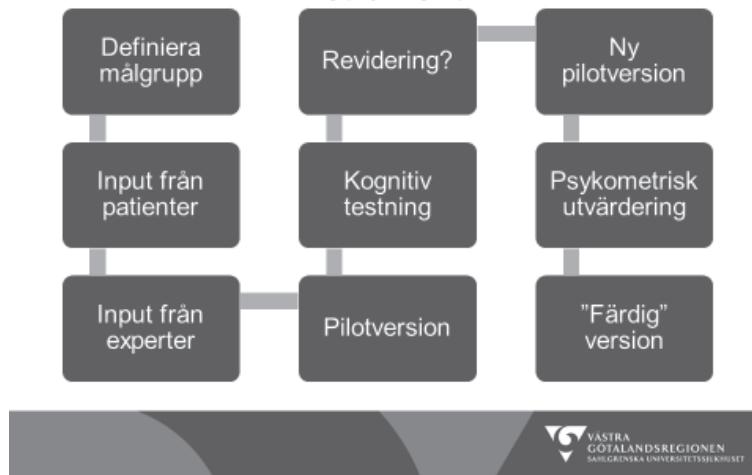


Bild Mia Johansson, Onkologen SU/S

Instrumentet skall vara anpassat till aktuellt språk och kulturellt kontext. Är formuläret inte konstruerade för en svensk befolkning måste därför översättning ske till svenska, tillbaks till originalspråket och slutligen åter till svenska, innan validering i en svensk population kan ske (8).

Exempel på instrument för mätning av symptom och QoL vid övre GI besvär.

Generiska instrument

SF-36 är det internationellt mest använda formuläret. Det är väl validerat och finns översatt till många språk (9). Standardversionen omfattar 36 frågor i inom 8 olika fält avseende såväl hälsoaspekter som välbefinnande. En Likertskala (där det anges grad av instämmande med det ställda påståendet) används och tidsperioden är över 4 veckor. Instrumentet ger också möjlighet att ange hur hälsan förändrats under den senaste veckan.

SF-36 kan av patienterna upplevas som ”långt” och ”krångligt” men frågorna är relevanta även för relativt friska personer. SF-12, en kortversion av SF-36, kan vara lämpligt att använda om man vill undvika uttröttningsav patienten t.ex. vid samtidig användning av flera PRO-instrument.

EQ-5D är också ett spritt och ofta använt generiskt instrument som ofta används som underlag i hälsoekonomiska analyser då det bl.a. mäter socioekonomiska faktorer. Det innehåller 5 hälsodimensioner och kombineras med en VAS-skala (Visual Analogue Scale, en markering på ett streck som representerar svarsskalan mellan högsta och lägsta värdet) och det rekommenderas att båda delarna av instrumentet används. Instrumentet har god validitet och reliabiliteten liksom god stabilitet men har kritiserats för att dimensionerna endast innehåller 3 svarsalternativ. Detta gör det svårare att värdera smärre förändringar i hälsotillståndet.

Sjukdomsspecifika instrument

Det finns ett stort antal instrument inriktade på olika sjukdomstillstånd inom övre GI sfären inkluderande ex gastro-esophageal reflux, laryngofaryngeal reflux, dysfagi, eosinofil esofagit, se nedan.

- RDQ Reflux Disease Questionnaire
 Reflux, dyspepsi
- GSRS Gastro Symptom Rating Scale
 Reflux, IBS
- ESQ Esophageal Symptom Questionnaire
 Reflux, dysfagi, globus
- GerdQ Gastro Esophageal Reflux Disease Questionnaire
 GERD-specifik
- PRSQ Pharyngo Laryngeal Reflux
 Övre luftvägssymptom, misstanke LPR
- LPR-HRLQ Laryngo Pharyngeal Reflux –Health Related Quality of Life
 Laryngopharyngeal reflux
- RSI Reflux Symptom Index
 Laryngopharyngeal reflux
 Eosinofil esofagit
- DHI Dysphagia Handicap Index
 Dysfagi och QoL
- Watson-scale Dysfagi avseende konsistenser

Ofta är det av intresse att formulären, av differentialdiagnostiska skäl, inte bara ställer frågan om symptomet finns närvarande, utan att man får svar på frekvens, duration samt symptomens svårighetsgrad.

Exempelvis bör formulär för sväljningsrelaterade symptom (dysfagi), omfatta såväl frågor om vad som orsakar besvären och när (hur ofta) patienten har besvär, men också om det bara är en tröghet i sväljningen eller om det blir helt stopp för födan. Det kan omfatta frågor om konsistens, volym, upphakning eller felsvälgjning, regurgitation, vikt och lokalisering (10).

Under de senaste 30 åren har medvetenheten av att mäta den hälsorelaterade livskvaliteten hos patienter med gastrointestinala besvär ökat stort. Dels för att rent generellt se hur patienterna mår, men också för att få ett resultat av insatt behandling.

Flera studier har visat att den hälsorelaterade livskvaliteten hos patienter med reflux är försämrad jämfört med patienter som har hypertoni, artrit eller myocardskador (11).

I en studie 1999 mättes QoL hos patienter med halsbränna före och efter behandling med PPI eller placebo. Formulären GSRS och PGWB användes och man fann en signifikant skillnad avseende såväl livskvalitet som på graden av symptom efter behandling (12).

AKTUELLA INSTRUMENT

I det föreliggande arbetet har GerdQ och ett egenutvecklat formulär använts.

GERDQ

Detta formulär utarbetades för att vara ett enkelt instrument för diagnostik av GERD främst i primärvården (13). Frågorna i formuläret utgår från tidigare validerade formulär, RDQ, GSRS och GIS. Det nya formuläret lägger vikten på frekvensen av besvär och inte graden av symptom. Det innehåller 6 frågor om symptom och medicinering under de senaste 7 dagarna. Fyra av dessa frågor är prediktorer för GERD: halsbränna, uppstötningar, sömnsvårighet pga. refluxbesvär samt självmedicinering av antacida och liknande preparat. Två av frågorna är negativa prediktorer: smärta mitt i magen och illamående. Varje fråga har 4 svarsalternativ: hur många dagar den senaste veckan har symptomet upplevts (ingen, 1, 2-3 eller 4-7 dagar). De 4 prediktorerna för GERD ger 0 – 3 poäng, de negativa ger 3 – 0 poäng.

ROC-analys visar en sensitivitet på 66 % och specificitet på 71 % (13). Formuläret har validerats bl.a. på väl karakteriserade GERD patienter inom primärvården (Diamondstudien) där den översattes till norska och

svenska, och har visats ha ett prediktivt värde motsvarande det som kan uppnås vid noggrann anamnesgenomgång av erfaren specialist inom gastroenterologi (14). Gräns på en poängskala för att påvisa GERD har angivits till 8 eller högre, men en gräns på 9 eller högre har även använts i vissa studier (14).

Egenutvecklat instrument

Matstrupslaboratoriet i Göteborg utvecklade under 90-talet ett instrument med 23 frågor rörande symptom på reflux, dysfagi, smärta och besvär från luftvägar och svalg. Förutom frekvensen av symptom ställs också frågor om graden av desamma.

Formuläret medger självskattning men oftast ställs frågorna av vårdpersonal, ex. i samband med esofagusundersökning med manometri/pH mätning av den person som skall genomföra undersökningen. Formuläret är inte formellt validerat, men har använts i klinisk praxis vid ett stort antal undersökningar under ca 25 år (15, 16).

KLINISKA OCH EXPERIMENTELLA METODER

KLINISKA METODER

För diagnostik liksom studier av patofysiologi och behandlingsmetoder spelar korrelationen mellan symptom och underliggande fysiologiska händelser en central roll.

För t.ex. GERD är diagnosen vanligen symptomatisk och verifieras när behandling inleds med protonpumpshämmare. I praktiken görs därvid ett s.k. PPI-test.

Vid osäker diagnos är de kliniskt viktigaste metoderna annars 24 timmars intraluminal pH mätning respektive impedansregistrering i kombination med symptomregistrering.

PPI-test

Ett standardiserat PPI-test görs genom att patienten får testa PPI under 7 dagar varefter symptomen utvärderas med hjälp ett standardiserat frågeformulär. Om testet är positivt, dvs. symptomen har lindrats är diagnosen sannolik. Metoden är dock ifrågasatt då sensitiviteten för PPI-test är relativt låg och varierar mellan 12 - 25 % (17).

Bytzer et al har konkluderat att PPI-test inte tillför något om möjlighet finns att göra pH-mätning eller skopi (18) då de fann att 69 % patienter med GERD svarade på PPI-test jämfört med 51 % av patienter utan GERD. Symptomlindringen kom dessutom omedelbart utan först fram emot den 5:e dagen.

En annan studie visar att ca 70 % av patienter med GERD svarar på PPI, medan ca 30 % svarar på placebo (19).

Ser man till spridningen i dessa studier kan man säga att PPI-test inte kan anses som en "golden standard".

Endoskopi

Esofagoskopisering görs vanligen med s.k. flexibelt endoskop i lokalbedövning och i samband med skopin tas systematiska biopsier för histologisk bedömning. Skopi rekommenderas vid refluxsjukdom inom en 6-årsperiod vid kroniska besvär, för att utesluta förekomst av "Barrets esofagus", en precancerös omvandling av esofagusslemhinnan (se nedan). Det bör alltid genomföras om patienter anger symptom som inte är helt klassiska, är över 40 år eller har alarmsymptom som avmagring eller stopp för födan. Kontrollsopi bör dessutom utföras på de patienter som har en kraftig inflammation i sin matstrupe för att kontrollera utläkning (20).

Manometri

Esofagusmanometrin gjordes fram till senare år med vattenperfunderade katetrar, men dessa har nu i huvudsak ersatts med trådtöjningsgivare som medger s.k. högupplösnings manometri (HRM). HRM medger förfinad diagnostik av såväl esofagusmotorik som sfinkterfunktion (21). Primär indikation för manometri är utredning av esophageal dysfagi men det är även indicerat om vidare utredning med pH-metri eller impedansmätning skall genomföras.

Manometri bidrar då med att identifiera den nedre sfinkterns position för korrekt placering av mätproberna samt med att utesluta att patienten har motorikrubbningar. Hos patienter med GERD kan man se en inskränkning i motoriken sekundärt till inflammationen (22), men man kan också se andra tillstånd som exempelvis esofagospasm, achalasi (23) eller motorikrubbningar sekundärt till systemsjukdomar (24). Manometrin medger också undersökning av den nedre sfinkterns funktion, såväl mätning av basaltryck, position och längd, kontroll av relaxation samt mätning av TLESR (25).

Impedansmätning (MII)

Metoden är baserad på mätningen av det elektriska motståndet (impedans) mellan elektroder placerade utmed en kateter. Eftersom flera mätpunkter används och motståndet mäts mellan varje mätpunkt kan man följa rörelsen av bolus och göra skillnad på antegrada rörelser (sväljning) och retrograda dito (reflux)

Luft har dålig ledningsförmåga och orsakar en höjning av impedansen medan nedsvald bolus eller refluxat innehållande vätska har en hög ledningsförmåga och ger en sänkning av impedansen.

Därigenom är det också möjligt att avgöra om bolus utgörs av vätska eller luft och, om impedansmätning kombineras med pH-mätning, om refluxerna är sura, svagt sura eller alkaliska (26).

En stor fördel med impedans/pH-mätningen är att den är lämplig att använda på patienter under pågående PPI-behandling då syran i ventrikeln är elimineras (27).

Långtids pH-mätning

Tekniken med att mäta pH under 24 timmar har tidigare räknats som "Golden standard" vid utredning av refluxrelaterade besvär (28, 29).

Sensitivitet resp. specificitet för pH mätning bedöms som hög t.ex. i en tidig studie från 1987 har angivits 87 resp. 97 % (30).

Mätningen, som görs med en kateter kopplar till en uppsamlingsenhet för data eller med en kapsel fäst vid slemhinnan i esofagus, möjliggör att patienten följs under dygnet under måltider, fysisk aktivitet och nattvila. pH-undersökning mäter i princip spänning som funktion av vätejonkoncentrationen, vanligen 5 cm ovan den nedre esofagussfinkters (LES) övre begränsning, bestämd ex via manometri. Nivån minimerar artefakter om katetern skulle glida något under undersökningen.

Vid en kapselbaserad mätning fästs en elektrod på slemhinnan i esofagus på en position 6 cm ovan LES. Appliceringen kräver en esofagoskopi vilket är kostsammare och oftast obehagligare för patienten, men väl på plats ger den patienten en större frihet och medger registrering under 48 timmar.

Innan mätningen skall patienten ha varit utan medicinering som påverkar syra i ventrikeln. PPI skall ha varit utsatt minst 7 dagar före undersökningen men tiden för detta varierar mellan olika centra.

Under mätdygnet är det meningen att patienten skall leva som vanligt, men bör undvika sur mat och dryck liksom alkohol. Patienten uppmanas också att hålla sig i rörelse och utföra sina vanliga uppgifter i den mån det är möjligt. Patienten markerar på dosan eller på ett formulär tider för liggande ställning, måltider och eventuella symptom.

Efter genomgången dygn samlas data från den bärbara utrustningen in och analyseras med hjälp av en dator. Svaret på en långtidspH-mätning visar i första hand antalet refluxer och tiden för hur lång tid som pH varit < 4.

Symptomregistrering vid MII och 24h pH-metri

Genom samtidig registrering av symptom och reflux/impedans kan ev. korrelation mellan refluxepisoder och symptom studeras i detalj.

De vanligaste analyserna är SI (symptom index), SSI (symptom sensitivity index) och SAP (symptom association probability) (17). SI anger andelen refluxassocierade symptom i proportion till antalet rapporterade symptom under mättygnet. Nackdelen med denna uträkning är att den inte tar hänsyn till att reflux kan ske utan att patienten har symptom, dvs. om patienten har ett stort antal refluxer men endast rapporterar symptom vid ett tillfälle blir SI 100 %.

Gränsvärdet för en patologisk SI är 50 %. Metoden anses dock inte tillförlitlig om patienten rapporterar två eller färre symptom.

SSI anger andelen symptom i förhållande till antal refluxer. Denna beräkning tar inte hänsyn till hur många refluxepisoder som patienten har.

Bästa validitet har SAP. Den delar upp mätningen i 2-minutersperioder och närvaren eller frånvaron av symptom och reflux i varje period bestäms. Sannolikheten beräknas för att komma fram till om refluxsymptomen är relaterade till refluxepisoder eller har skett slumpvis. För att SAP skall anses som positiv skall värdet vara 95 % eller mer (17). För samtliga ovanstående analyser är dock tillförlitligheten helt avhängigt hur väl patienten rapporterar sina symptom.

EXPERIMENTELLA METODER

”Bernstein acid perfusion test”

En Bernstein's test används för att se om patientens symptom kan framkallas av syra i laboratoriemiljö. En tunn kateter förs ner i esofagus via näsan till mitten av esofagus. En koksaltlösning infunderas via sonden med en hastighet på 6 – 7.5 ml/minut och efter 15 minuter. Utan patientens vetskäp byts lösning till en svagt sur saltsyra (0.1 M) under 30 minuter eller till dess obehag uppstår. Varje minut under undersökningen tillfrågas patienten om typiska symptom (symptom som patienten tidigare känt) och patienten graderar intensiteten på en VAS-skala. För att räknas som en positiv test skall patienten inte uppleva obehag under koksaltinfusionen, men uppleva typisk smärta under infusionen med saltsyra. Bernsteinstesten används mest när det gäller att reproducera en bröstsmärta som inte har sitt ursprung i hjärtbesvär. Symptomen skall dessutom avta när koksaltinfusion startar igen. Undersökningen skall dessutom kunna reproduceras. Sensitiviteten för denna test är 6 – 60 % i olika material medan specificiteten är hög 83 – 94 % (31).

Esofageal multimodal stimulering

I forskningssyfte har under senare år tagits fram ett antal nya modeller för att bättre förstå sambandet mellan underliggande fysiologiska händelser och hur perifera och centrala nervsystemet samverkar för uppfattningen av symptom. Att nämna är en metod framtagen av Prof. Asbjörn Drewes, Århus Universitet, som mäter känsligheten i esofagus med en ny multimodal teknik. Med denna är det möjligt att stimulera esofagus på flera olika sätt varvid patienten anger när smärtan uppkommer och på en VAS-skala graderar hur kraftig den är. Härvid görs mekanisk stimulering av tryckreceptorer med hjälp av ballong eller måltid; temperaturstimulering genom genomspolning av ballongen med gradvis ökande temperatur; elektrisk stimulering med korta (0.2 ms) elektriska pulser som ökas stegvis med 0.5 mA per steg; samt kemisk stimulering med syra (200 ml 0.1M HCl ges i en hastighet av 7 ml/min) (1)

Efter den kemiska stimuleringen kan en sensitisering uppkomma. Detta innebär att man vid en ny stimulering är mer sensibel och reagerar både tidigare och med kraftigare symptom. I samband med dessa tester kan man också mäta hur centrala nervsystemet svarar på olika stimuli med hjälp av EEG s.k. "evoked potentials" (32).

SJUKDOMAR STUDERADE I FÖRELIGGANDE ARBETE

Ett stort antal sjukdomar kan ge upphov till symptom från esofagus. De kan uppdelas i akuta respektive kroniska tillstånd. *Akuta* sjukdomar omfattar t.ex. främmande kropp, frätskada, perforation respektive infektion.,

Kroniska tillstånd kan vara ex primära eller sekundära motorikstörningar, strikturer av benign eller malign karaktär samt inflammatoriska tillstånd. Typ och lokalisering av symptom liksom tidsförlopp och närvaro av s.k. alarmsymptom ger klinikern en fingervisning om underliggande orsak, men endoskopisk undersökning respektive funktionsundersökningar är ofta motiverat för att ställa säker diagnos respektive utesluta bakomliggande malignitet (20).

I det aktuella arbetet har fokus varit gastroesophageal refluxsjukdom, eosinofil esofagit samt diabetes mellitus.

Gastroesophageal refluxsjukdom

Refluxsjukdom är enligt den så kallade "Montrealdefinitionen" ett tillstånd med slemhinneskada i esofagus eller förekomst av refluxutlösta symtom, så svåra att de försämrar individens livskvalitet" (33).

Begreppet refluxesofagit myntades 1946 av Allison som beskrev hur magsyra orsakade en slemhinneskada i matstrupen (34).

Grundläggande för refluxsjukdomen är att magsaft innehållande syra och eller gallsalter backar upp i matstrupen i ökad omfattning. pH mätningar har visat att ett visst mått av reflux är fysiologiskt och ett pH<4 har i olika normalmaterial uppmäts i mellan 4-10% av dygnet vid ambulatoriska mätningar.

Då det råder ett positivt tryck i bukhålan och ett negativt tryck i thorax behövs effektiva mekanismer för att maginnehåll inte skall backa upp i esofagus.

Primärt skydd mot reflux utgörs av den nedre esofagussfinktern (LES) som separerar esofagus från ventrikeln. LES har normalt en vilotonus mellan 10-30 mm Hg. Esophagus passerar från brösthålan till bukhålan genom diafragma, vilken fungerar som en zon som höjer trycket kring LES. Ungefär 2 cm av esophagus ligger nedom diafragman. Vinkelns mellan esofagus och ventrikeln är skarp och utgör i sig ett skydd mot reflux. Det finns dessutom två muskelslyngor i diafragmamuskeln som förstärker sfinkterfunktionen, höger och vänster crus.

Majoriteten av refluxepisoderna (63-74%) sker i samband med s.k. transienta relaxationer i LES (TLESR) (25). Dessa relaxationer triggas av stretchreceptorer vid distension av ventrikeln och har fysiologisk betydelse för förmågan att rapa respektive kräkas. TLESR uppstår oberoende av sväljning och följs vanligen av en sekundär motorikvåg. Reflexbågen omfattar afferenta signaler via N. vagus till hjärnstammen och efferenta impulser till LES där transmittorsubstanter bl.a. NO, VIP frisätts och relaxerar sfinktern.

Refluxepisoder uppstår också i samband med sväljning då sfinktern relaxerar liksom till följd av lågt viletryck i sfinktern i kombination med förhöjt buktryck ex vid krystning (35). Viss mat, dryck och medicinering som sänker tonus i LES, kan också vara utlösande faktorer. Slutligen kan sfinkterfunktionen vara försämrad till följd av förekomst av s.k. herniering, där crus diafragmatika och LES ej längre är samlokaliseraade.

Generella riskfaktorer för reflux är bl.a. övervikt, alkohol och rökning (36, 37).

Uppkommen reflux transporteras tillbaka till magsäcken med hjälp av tyngdkrafen (i upprätt kroppsläge) och av matstrupens clearancefunktion, dvs. sekundära peristaltikvågor triggade av uttänjning av esofagus, t.ex. av en reflux, sväljningar samt salivation som bidrar med att neutralisera kvarvarande syra (38).

Refluxatet verkar frätande på skivepитеlet respektive utlöser symptom genom att vätejoner penetrerar slemhinnans intercellulära s.k. "tight junctions" och kommer i kontakt med sensoriska nervändslut belägna i slemhinnans papiller respektive submukosa (39). Stimulering av olika receptorer ex TRPV1, ger upphov till de karaktäristiska symptomen halsbränna, regurgitationer och smärta bakom bröstbenet (40). Andra symptom, ofta benämnda som atypiska, kan vara dysfagi, hosta, klumpkänsla i jugulum (globus) och heshet.

Vid lång exponering, speciellt i liggande och när gallsyra är närvarande i refluxatet, uppkommer risk för frätskador s.k. esofagit. Detta uppkommer i nedre delen av matstrupen hos ca 30-40% av patienterna s.k. erosiv refluxsjukdom (ERD) (41).

Erosiva skador kan orsaka komplikationer som blödning, motorikstörning, strikturbildning, och s.k. Barretomvandling av slemhinnan (se nedan). Den erosiva esofagiten delas in i fyra grader, A-D, enligt Los Angelelsklassifikation (42).

Vid hög reflux, dvs. att reflux passerar den övre esophageala sfinktern i övergången mellan matstrupen och farynx, kan frätskador uppstå på stämband och tänder. Tanderosioner har visats förekomma med högre prevalens bland GERD-patienter än i en normalpopulation, 20 – 55 % jämfört med 2 – 19 % (43, 44).

Hög reflux har också kopplats samman med övre luftväggssjukdomar som otit och sinuit.

Reflux har även associerats med nedre luftvägskomplikationer som bronkial astma, kronisk hosta, kronisk bronkit, kronisk obstruktiv lungsjukdom, obstruktivt sömnapsnésyndrom. En genomgång av studier visar att prevalensen för luftvägskomplikationer varierar mellan 10 – 90 %, betingat av vilken sjukdom respektive population som undersökts (45, 46).

Microaspiration av ventrikelinnehåll respektive vagala reflexmekanismer har förts fram som andra möjliga bakomliggande mekanismer (47).

Dysfagi, dvs. svårighet att svälja och ibland odynofagi (smärtsam sväljning) kan uppstå som följd av motorikstörning (svag motorik) alternativt benign peptiskt striktur (35).

Barrett's esofagus (BE) är när skivepитеlet i distala esofagus omvandlas till cylinderepitel. Det räknas som en komplikation till GERD, men endast ett fåtal av GERD-patienterna utvecklar BE. BE med intestinal metaplasia är, speciellt i kombination med övervikt och uttalade refluxsymptom, det enda förstadiet till esophagealt adenocarcinom (EAC) som är känt idag. Risken för att EAC skall utvecklas från BE varierar mellan 0.2-3.5 % (48, 49).

Den dominerande behandlingen idag för refluxsjukdomar är, förutom livsstilsråd, medicinering med PPI eller Histamin₂receptor-blockare. Målet för behandlingen är att uppnå symptomfrihet och förebygga återfall. Behandlingen kan vara intermittent dvs. behovsstyrda eller kronisk. Om patienten inte blir symptomfri, eller gastroskopi visar en uttalad esofagit eller Barretts esofagus, behövs en kontinuerlig behandling. I de fall där patienten har s.k. volymreflux kan en operation (fundoplikation) övervägas.

Eosinofil esofagit (EoE)

Eosinofil esofagit, ibland kallad allergisk matstrupe, är ett kroniskt inflammatoriskt tillstånd i matstrupen. Vid biopsi ses en ansamling av eosinofila celler i slemhinnan. Ofta har patienten allergiska sjukdomar som astma, födoämnesallergier eller överkänslighet för pollen. Nyligen har definierats subgrupper där GERD ingår och patienten svarar väl på PPI, varför definitionskriterierna har utvecklats över tid (50). Symtomen vid EoE är hos vuxna framförallt upphakning av bolus vid sväljning. Det sker intermittent och dåremellan är patienten besvärsfri. Prevalensen för sjukdomen är ca 1 % (51).

Den största andelen av patienter är i åldern 20 – 40 år, men EoE finns rapporterad i alla åldrar. Sjukdomen är tre gånger vanligare hos män än kvinnor. Symtomen är åldersberoende. Hos yngre patienter är vanligaste symptomen smärta i buken, svårighet att öka i vikt samt kräkningar. Hos de något äldre är dysfagi vanligast med stopp för födan som dominant symptom (52). Det är mindre vanligt med bröstmärta och halsbränna.

Eosinophilic Esophagitis Activity Index (EEsAI) är ett nyligen utvecklat och validerat formulär specifikt för patienter med EoE. Förutom frågor

angående arten av dysfagi, innehåller det frågor om hur patienten hanterar stoppen och om de har strategier för sina måltider (53). Det enda säkra sättet att ställa diagnosen EoE är dock via gastroskop med biopsi för klargörande om eosinofili finns.

Vanligaste behandlingen är lokal kortisonbehandling men peroral behandling kan behövas vid grava besvär. Utveckling pågår av antikroppsbehandling riktad mot olika faktorer i den bakomliggande inflammatoriska reaktionen, men är ännu inte använda i klinisk praxis (51). Då sjukdomen upptäckts relativt nyligen är behandlingsstrategier och prognos ännu bristfälligt kartlagda, och återfall är vanligt (50).

Diabetes mellitus

DM typ1 kännetecknas av insulinbrist och en rubbning i glukoskontrollen. Hyperglykemi ökar risken för mikrovaskulära komplikationer ex. neuropati på grund av sockrets inverkan på de små blodkärlens endotel. Matstrupen och ventrikeln är två av de organ som drabbas av komplikationer vid DM. Orsaken till dessa komplikationer är dels hyperglykemi och neuropati.

Vanligaste komplikationerna i esofagus är dysfagi, illamående och uppkördhet, men även refluxartade besvär är vanligt. I ventrikeln är det en förlängsammad tömning eller gastropares som är den komplikation som inträffar oftast (54).

I en studie 1977 fann man att patienter med en neuropati hade en förlängsammad motorik vid esofagusmanometri, däremot fann man ingen skillnad i amplituder vid sväljning vid jämförelse av diabetiker med och utan perifer neuropati. (55).

En annan studie visade att diabetiker hade förlängd transitid genom esofagus samt lägre amplituder, vilket ledde till upphakning (56).

I en studie på friska fann man att hyperglykemi fördubblade antalet TLESR vid distension av ventrikeln, ett tillstånd som lätt uppträder vid en stor måltid (57).

En studie av Lluch visade att hos asymptomatiska diabetiker hade 28 % en patologisk pH-mätning. Närvaron av reflux var associerad med Diabetes Autonom Neuropati (DAN), (38.7 %) medan 10.5 % av patienterna var utan tecken på neuropati (58). I olika material finns en närväro av sura besvär, som halsbränna och/eller refluxer, varierande mellan 21 % och 70 %. Studierna är inte helt jämförbara, frågorna har ställts på olika sätt och patientgrupperna har i vissa studier bestått av såväl DM1 som DM2.

Att diabetiker i hög grad har sura besvär beror på förhöjt antal TLESR men också sekundärt till motorikrubbningar i esofagus. Även en försämrad ventrikeltöming gynnar förekomsten av refluxer.

FRÅGESTÄLLNINGAR SOM UNDERSÖKTS

Att undersöka prevalensen av gastointestinala symptom hos individer med typ 1 diabetes som kontrolleras vid en specialiserad diabetesmottagning i jämförelse med ålders- och könsmatchade kontroller (I).

Att undersöka eventuella samband mellan GI symptom och markörer för diabeteskomplikationer (I).

Att utvärdera det diagnostiska värdet av frågeformuläret GerdQ i en population med såväl typiska som atypiska symptom på gastroesophageal reflux i relation till 24 timmars esophageal pH mätning (II).

Att utvärdera det diagnostiska värdet av frågeformuläret GerdQ i en population med såväl typiska som atypiska symptom på gastroesophageal reflux i relation till svaret på behandling med PPI (II).

Att utvärdera det diagnostiska värdet av frågeformuläret GerdQ i individer med diabetes mellitus och eosinofil esofagit samt såväl typiska som atypiska symptom på gastroesophageal reflux i relation till 24 timmars esophageal pH mätning (II).

FÖRSÖKSPERSONER

Studie I: Totalt 395 försökspersoner i åldrarna 20 - 69 år med diabetes typ I, behandlade vid diabetesmottagningen Sahlgrenska Universitetssjukhuset och som fått diagnosen minst ett år tidigare, varit på diabetesmottagningen minst en gång senaste kvartalet och behärska svenska språket i skrift tillfrågades om deltagande i studien. Åtta försökspersoner inom varje 10 årsintervall inom det aktuella åldersspannet valdes slumpmässigt men med en jämn könsfördelning.

Kontrollpopulationen utgjordes av ålders och könsmatchade individer slumpvis utvalda ur Göteborgs befolkningsregister.

Studie II: Totalt 646 konsekutiva försökspersoner med typiska och/eller atypiska symptom på GERD, remitterade till matstrupslaboratoriet, Öron-Näsa-Halskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, för 24-timmars pH mätning inkluderades i studien under perioden oktober 2009 till april 2014. Individer med malign sjukdom, som genomgått övre gastrointestinal kirurgi eller som hade bristande kunskaper i svenska språket exkluderades.

METODER

Studie (I):

Laboratoriets standardiserade frågeformulär, med tillägg angående försökspersonens diabetessjukdom (59) skickades till samtliga försökspersoner och kontrollpersoner med ett följebrev som förklarade syftet med studien och att deltagande var frivilligt. Om svar inte erhölls inom 6 veckor skickades en påminnelse.

Försökspersonens journal granskades och uppgifter om symptom på perifer neuropati (känslerrubbning, sänkta perifera reflexer, försämrad perifer circulation) samt aktuella HBA1c (< 1 månad gammalt) insamlades.

Studie (II):

Samtliga försökspersoner intervjuades vid ankomst till Matstrupslaboratoriet med frågor från laboratoriets standardiserade frågeformulär (16). Försökspersonens dominerande symptom/fynd klassificerades som typiskt: halsbränna eller regurgitation, alternativt atypiskt: bröstsmärta, dysfagi, globus, hosta eller extraesophageala (laryngit, heshet, tanderosioner).

Försökspersonerna fick därefter själva fylla i Gerd Q-formuläret utan inblandning från vårdpersonal.

Efter manometri, som genomfördes för att utesluta motorikrubbningar samt för att säkerställa läget av den övre begränsningen av LES, gjordes en 24 timmars ambulatorisk pH-mätning. Härvid användes en monokristallin antimon pH kateter som förts ned genom näsan och positionerats 5 cm ovan LES högtryckszon. Före varje undersökning kalibrerades pH elektroden vid pH 1.07 och 7.01 (Synectics 5001/5002).

Data insamlades med en Digitrapper 400/pH-Z (Medtronic, Minneapolis, USA) och analyserades som tidigare beskrivits. Patologisk undersökning (GERD_{pH}) är totalt antal refluxepisoder ≥ 50 , reflux i procent av registreringstiden överstigande 4.2% och/ eller om Symptom Association Probability (SAP) $\geq 95\%$.

Hos försökspersoner med frågeställningen reflux kontra hosta, luftvägsbesvär eller erosiva tandskador gjordes även en pH-mätning med en proximal elektrod 2 cm ovan UES (rapporteras ej i detta arbete).

STATISTIK

Studie 1: Deskriptiva data presenterades som medelvärden. För jämförelse mellan grupperna användes Fishers icke-parametriska permutationstest eller Fishers exakta test. I syfte att identifiera oberoende prediktiva faktorer för de beroende variablerna gjordes en stegvis, multipel logistisk regressionsanalys inkluderande faktorer som body mass index (BMI), ålder, kön, alkohol och tobakskonsumtion, sjukdoms-duration, förekomst av symptom på respiratorisk eller kardiell sjukdom, förekomst av perifer neuropati samt HbA1c. För jämförelse användes information från 242 ålders och könsmatchade individer som deltagit i en tidigare publicerad normalpopulationsstudie, utförd med samma frågeformulär (15).

Samtliga signifikanstester var två-sidiga och på 5 % signifikansnivå.

Studie (II): Distributionen av data presenterades som medelvärden, standard deviation (SD), medianer liksom minimum och maximum kontinuerliga variabler samt antal och procent för kategoriska dito. Beräkningar utfördes för hela studiepopulationen liksom för subgrupperna med diabetes mellitus och EoE.

Logistic regression utfördes med hjälp av SAS (version 9.4, Cary, NC, USA) med GerdQ som oberoende variabel och GERD (pH-metri och SAP, respektive enkom pH-metri) som beroende variabel. För att bedöma GerdQ sensitivitet och specificitet som diagnostiskt instrument beräknades s.k. ROC kurvor för olika GerdQ värden. En stegvis logistisk regression inkluderande de olika GerdQ variablerna gjordes för att utvärdera de enskilda frågornas diagnostiska egenskaper i den aktuella populationen. Vidare konstruerades en modell inkluderande fråga 1, 2, 4, 6 i GerdQ formuläret, så att olika vikt lades vid variablerna i enlighet med resultatet från den stegvisa regressionsanalysen. Analys gjordes även av korrelationen mellan GerdQ och symptom och andra variabler liksom

en jämförelse av GerdQ variablene i relation till kön, endoskopiresultat, samt förekomsten av diabetes mellitus eller EoE.

Samtliga statistiska analyser i arbete I och II utfördes i samarbete med Statistiska Konsultgruppen, Göteborg (www.stat-grp.se).

RESULTAT

Arbete I

Av 395 utskickade formulär inkom svar från 364 försökspersoner motsvarande en svarsfrekvens om 92 %. Motsvarande svarsfrekvens för normalpopulationen var 79 %.

Diabetiker rapporterade oftare rökning men lägre alkoholkonsumtion än kontrollerna. De hade oftare hosta och andningsbesvär liksom ischemisk hjärtsjukdom. Diabetiker hade signifikant oftare samt svårare symptom på gastroesophageal reflux liksom oftare illamående och kräkningar (Tabell 1).

Tabell 1

Symptom	Diabetiker n (%)	Kontroller n (%)	p-värde
Halsbränna	117 (32.9)	53 (22)	<0.01
Uppstötningar	107 (30.9)	50 (21.0)	<0.01
Halsbränna eller uppstötningar	147 (41.1)	67 (27.8)	<0.01
Halsbränna och uppstötningar	77 (21.5)	36 (14.9)	NS
Kräkning	34 (9.6)	8 (3.4)	<0.01
Illamående	160 (45.2)	76 (32.1)	<0.01
Svälvningssvårighet	46 (12.9)	19 (7.8)	NS
Globus	60 (16.8)	33 (13.9)	NS
Tidig mättnad	193 (55.1)	115 (49.6)	NS
Rapning	247 (69.8)	171 (72.8)	NS
Gaser	301 (84.6)	186 (78.8)	NS

Om måttliga och svåra symptom analyserades separat, var skillnaden mer uttalad och omfattade även tidig mättnad, svälzungssvårigheter, uppkördhet, flatulens, förstopning och diarré ($p<0.05$).

Multivariat regressionsanalys visade att durationen av diabetes samvarierade med förstopning, medan förekomst av neuropati var

förfnippat med sväljningssvårigheter, globus och tidig mättnad. HbA1c var inte relaterat till något specifikt symptom. Ett flertal av symptomen var relaterade till livsstilsfaktorer respektive andra samtidiga sjukdomar som hjärt- och lungsjukdom.

Arbete II

Patologisk pH-mätning och/eller SAP sågs hos 408 försökspersoner (63.2 %). Endoskopi hade genomförts på 374 försökspersoner varav 109 hade erosiv esofagit. Av de med en patologisk skopi hade 84 (77.1 %) också en patologisk pH-mätning. Av 265 med normal skopi hade 159 (39.2 %) patologisk pH-mätning.

Försökspersoner med patologisk endoskopi hade signifikant högre GerdQ-scores än de med normal skopi (median 9 (4 – 18) jämfört med 8 (0 – 18), $p < 0.05$).

Dominanta symptom i studiepopulationen var halsbränna och/eller sura uppstötningar ($n=276$, 42.7%), hosta ($n=165$, 25.5%) och dysfagi ($n=156$, 24.1%). Globus, extraesophageala symptom (förutom hosta) och bröstsmärta var mindre vanliga.

Dysfagi som huvudsymptom rapporterades oftare av försökspersoner med EoE (87.5 %) och diabetes (37.5 %) jämfört med hela studiepopulationen (24.1%) respektive 19.3 % hos försökspersoner med GERD_{pH}.

Symptomduration var längre hos försökspersoner med EoE och diabetes än i studiepopulationen som helhet.

Tabell 2 Huvudsymptom

Symptom	Alla n (%)	GERD n (%)	EoE n (%)	DM n (%)
Typiska refluxsymptom	276 (42.7)	215 (52.7)	1 (6.3)	7 (43.8)
Bröstsmärta	11 (1.7)	2 (0.5)	0 (0)	0 (0)
Luftvägsbesvär	165 (25.5)	98 (24.0)	1 (6.3)	3 (18.8)
Svälvningsbesvär	156 (24.1)	83 (20.3)	14 (87.5)	6 (27.5)
EES	16 (2.5)	7 (1.7)	0 (0)	0 (0)
Globus	22 (3.4)	3 (0.7)	0 (0)	0 (0)

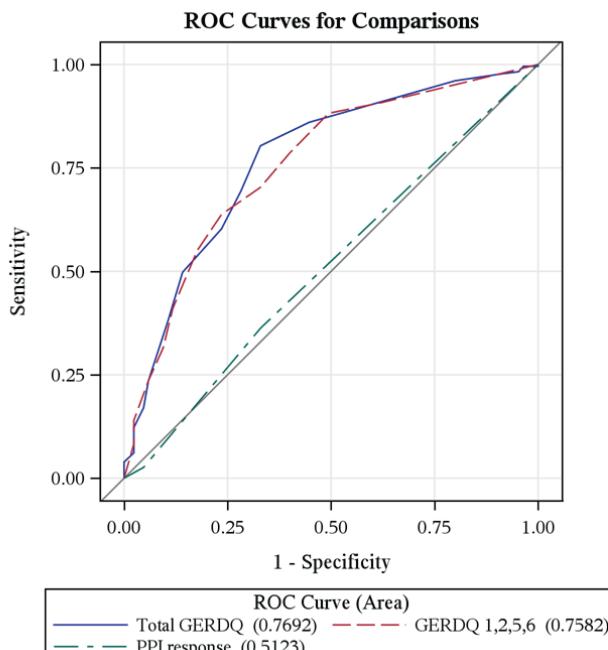
Typisk reflux dvs. halsbränna och/eller regurgitationer;

Optimalt gränsvärde för GerdQ vid prediktion av GERD_{pH}

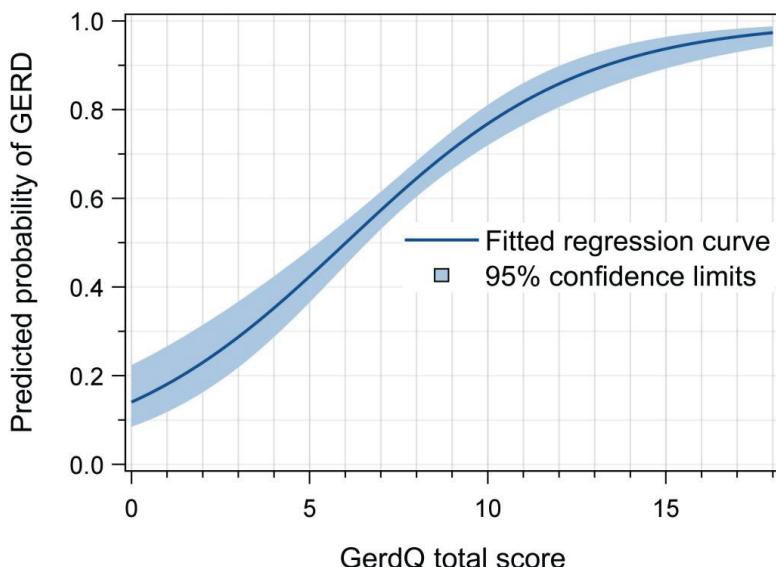
En sensitivitet på 60 % och specificitet på 75 % uppnåddes vid ett GERDQ värde på 8 medan 7 hade en sensitivitet på 70 % och specificitet på 63 %. Resultatet förbättrades inte om frågor med negativt prediktivt värde för Gerd (fråga 3 och 4) utelämnades.

Ett GerdQ värde ≥ 8 sågs hos 304 (47.1%) deltagare, av vilka 245 (60.0%) fick diagnosen GERD medan 59 (24.8%) hade en negativ pH-metry/SAP. OR för positivt pH-metry och/eller SAP vid GerdQ ≥ 8 var 4.56 (95 % CI 3.20-6.50) ($p<0.0001$). Medianvärdet för GerdQ hos individer med GERD_{pH} var 8.0 (range 0-18, 95 % CI 8.7-9.4) jämfört med 6.0 (range 1-16, 95 % CI 6.6-7.1) vid normal pH-metri. Inga signifikanta skillnader i GERDQ värden noterades mellan könen.

Det prediktiva värdet av GerdQ för GERD definierad som patologisk pH mätning/SAP presenteras i figur 2. Det varierade i enlighet med försökspersonens huvudsymptom och var högt för extraesofageala symptom men lägre för hosta, dysfagi och globus (Tabell 2)



Figur 2. ROC kurva för GerdQ hos PPI responder v.s. GERD_{pH}



Figur 3. Sannolikheten för GERD enligt 24 pH mätning i relation till uppnått värde på GerdQ

Tabell 3

Sensitivitet och specificitet för GerdQ som prediktor av GERD som funktion av huvudsymptom och grupp tillhörighet

	All	Reflux	Atypical	Chest pain	Cough	Dysphagia	EES	Globus	EoE	DM
Sensitivity	0.60	0.82	0.36	0.50	0.42	0.24	0.86	0.33	1.00	0.42
Specificity	0.75	0.57	0.81	0.89	0.73	0.85	0.89	0.89	0.29	0.75

Reflux, regurgitation och halsbränna; Atypical, atypiska symptom som huvudsymptom; EES, extraesophageala symptom.

GerdQ vs. PPI-respons

Många av försökspersonerna hade fått PPI behandling någon gång före inklusion i studien (235, 57.6%). Av dessa hade 146 (63.8%) rapporterat respons, 77 (33.6%) partiell respons och 6 (2.6%) ingen effekt. ROC-kurvan för prediktion av GERD_{pH} vid PPI respons eller partiell respons hade en AUC om 51.2%, Sensitivitet och specificitet för GerdQ (≥ 8) för att prediktera PPI response hos individer med GERD_{pH} var 81 % respektive 50 %, med en AUC om 83 %.

GerdQ vs. EoE

Av 16 försökspersoner med EoE hade 9 samtidig GERD_{pH} och 2 hade GerdQ ≥8. I den här populationen predikterades GERD_{pH} med en sensitivitet om 100 %, men specificiteten var endast 29 %.

GerdQ vs. diabetes mellitus

Typ 1 DM rapporterades av 5 och Typ 2 DM av 11 försökspersoner. Av dessa 16 diagnosticerades 12 med GERD_{pH} och 6 hade GerdQ värden ≥8. Sensitivitet och specificitet hos GerdQ för att identifiera GERD_{pH} hos diabetiker var 42 % respektive 75 %.

DISKUSSION

Diabetiker generellt och speciellt typ 2 diabetiker, har försämrad hälsorelaterad livskvalitet. Diabetiker som rapporterat GI symptom upplever signifikant ytterligare försämrad livskvalitet, sämre ju fler symptom de har, något som är oberoende av ålder, kön, rökning, alkoholkonsumtion eller typ av diabetes (60).

Att uppmärksamma GI symptom hos diabetiker och om möjligt identifiera underliggande patofysiologi är viktigt för ett adekvat omhändertagande av denna stora patientkategori.

Det aktuella arbetet fann att individer med typ 1 diabetes, väl karaktäriserade och kontrollerade vid en specialiserad diabetesmottagning, hade ökad förekomst av gastrointestinala besvär i jämförelse med ålders-och könsmatchade kontroller. Symptom på gastroesophageal reflux rapporterades signifikant oftare och av svårare grad. Illamående, kräkningar, tidig mättnad, sväljningssvårigheter, uppkördhet, flatulens, förstopning och diarré var också vanligare än hos kontrollerna (59).

Tidigare studier har redovisat mycket varierande resultat (55, 56, 58, 61). Medan flera studier, i likhet med det föreliggande arbetet, visat en förhöjd prevalens av GI symptom har andra, exempelvis Holub et al, rapporterat att det inte föreligger någon ökad risk för syrarelaterade förändringar hos diabetiker (62). Dessa motsägelser är troligen avhängigt hur de studerade populationerna valts och olikheter i studiedesign.

Det är i sammanhanget av intresse att det nyligen visats att patienter med DM1 kan ha en sänkt känslighet för termisk-, mekanisk- och elektrisk stimulering såväl i esofagus som duodenum jämfört med friska kontroller (3). Potentiellt kan således fler patienter med DM1 ha patofysiologiska störningar som ex. GERD utan att känna några symptom.

Ett antal tänkbara orsaker till ökad förekomst av gastrointestinala och framförallt refluxrelaterade besvär har förts fram under senare år. Focus har lagts på störd neuromuskulär kontroll av gastrointestinalkanalen till följd av diabetesrelaterad autonom neuropati och hyperglykemi (57). Hyperglykemi har ex visats påverka förekomsten av TLESR, den huvudsakliga mekanismen för reflux även i en normalpopulation (57). I det aktuella arbetet sågs dock ingen korrelation mellan patologisk pH-mätning ($n=12$) och diabetesmarkörer.

Metabolisk kontroll har lyfts fram i ett flertal publikationer inkluderande tillstånd som kan påverka individens fysiska aktivitet och födointag och därmed indirekt den glykemiska kontrollen (54, 63) Hit hör bl.a neuropsykiatriska störningar som oro, ångest och depressioner som har associerats till förekomsten av gastrointestinala symptom (64) Förekomst av oro, ångest och depressioner undersöktes emellertid inte i det aktuella arbetet.

Metabola kontroll representerat av HbA1c var i denna studie inte, i kontrast till vad som tidigare rapporterats av Bytzer et al., relaterat till något specifikt symptom (65). Antalet TLESR var heller inte signifikant relaterade till B-glukos, HbA1c eller neuropatier. Inte heller har försämring av symptom över tid visats vara associerat med förändring av självskattad glykemisk kontroll (66).

Perifer neuropati var, till skillnad från vad som rapporterats avseende autonom neuropati, endast svagt förknippat med symptomförekomst och då framförallt med sväljningssvårigheter, globus och tidig mättnad (56, 67).

Durationen av diabetes samvarierade i multivariat regressionsanalys med förstopning. Däremot sågs inte någon signifikant relation mellan duration och förekomst av refluxsymptom, vilket överensstämmer med tidigare rapporter (68).

En viktig observation var att ett flertal av symptomen var relaterade till livsstilsfaktorer respektive andra samtidiga sjukdomar som hjärt- och lungsjukdom, vilket ytterligare understryker betydelsen av att noggrant penetrera de symptom dessa patienter uppvisar.

I analysen av symptom är användningen av validerade frågeformulär av stor hjälp. I arbete två analyserades därför det prediktiva värdet av GerdQ, ett validerat formulär som används för diagnostik av GERD, vid användning i en population med typiska och atypiska symptom. GerdQ har tidigare använts i ett stort antal studier och har i primärvården visats ha en diagnostisk precision jämförbar med diagnos satt av gastrointestinal expertis (13, 69).

I den aktuella studien med GerdQ motsvarade optimalt gränsvärde liksom beräknad sensibilitet och specificitet för att ställa diagnosen GERD den som rapporterats i flertalet andra studier (13, 70, 71). Odds Ration för att ha en patologisk pH metri och/eller SAP vid GerdQ ≥ 8 var så hög som 4.56 ($p<0.0001$). Detta trots avsevärd skillnad både beträffande hur GERD definierades i studien och i studiepopulationernas sammansättning.

I den aktuella studien diagnosticerades GERD utifrån resultatet av pH metri och relation mellan symptom och refluxepisoder medan man i den ursprungliga valideringsstudien även tog hänsyn till skopifynd och svar på PPI-test. En svaghet med att basera GERD diagnosen på pH mätning är att denna enkom tar hänsyn till episoder med pH <4 (30), medan även svagt sur reflux kan ge upphov till symptom, något som kan studeras med en kombination av pH mätning och s.k. impedansmätning (72). Till skillnad från flertalet tidigare studier hade 57.3% atypiskt symptom som huvudsymptom den aktuella studien. GerdQ uppvisade i denna grupp en hög specificitet, 81 %, men låg sensitivitet 36 %.

Betydelsen av detta illustreras av att bland försökspersoner med hosta som huvudsymptom fann vi refluxsjukdom hos 55 st (33 %) som svarat negativt på GerdQ. De här fallen hade kunnat gå obehandlade om diagnostiken baserats enkom på aktuellt PROM.

Som förväntat fann vi en låg sensitivitet men hög specificitet för försökspersoner med dysfagi eller globus som huvudsymptom, vilket öppnar möjligheten att tidigt identifiera GERD som genes till dessa besvär.

Bäst kombination av sensitivitet och specificitet återfanns i gruppen med extraesofageala manifestationer som heshet, laryngit och tandskador, vilket kan vara av betydelse då en hög prevalens av dessa manifestationer rapporterats även hos patienter med typiska GERD symptom (73, 74).

I subgruppsanalyser av försökspersoner med diabetes mellitus sågs en låg sensitivitet och vid eosinofil esofagit förmådde instrumentet inte separera EoE från PPI-REE.

Det begränsade antalet individer med dessa diagnoser, avsnad av endoskopi och biopsi- samt att PPI behandling inte getts till samtliga deltagare liksom att test för Helicobacter Pylori-infektion ej utfördes, betyder dock att säkra slutsatser inte kan dras från den aktuella studien avseende instrumentets diagnostiska egenskaper i dessa grupper.

Sammanfattningsvis visades GerdQ dock fungera som ett screeninginstrument för GERD även i en population med stor andel med atypiska symptom även om man bör överväga kompletterande diagnostiska test speciellt vid dominerande symptom av hosta, dysfagi och globus.

Styrkor hos de i arbetet ingående studierna är god svarsfrekvens, väldefinierade studiepopulationer, stort antal försökspersoner i GerdQ studien, en stor proportion av deltagare med atypiska symptom samt att samtliga mätningar och intervjuer har gjorts av en och samma person med lång erfarenhet.

Bland svagheter kan noteras att diabetesstudien saknade uppgifter om försökspersonerna med DM hade en autonom neuropati. Vidare att antalet försökspersoner med EoE respektive diabetiker i GerdQ-studien var för lågt för att kunna dra säkra slutsatser kring dessa subgrupper. Att QoL mätning inte inkluderats i studierna och att endast pH-mätning och inte impedansmätning utförts samt att PPI behandling i förekommande fall sattes ut bara 1 vecka före inklusion i studien. Med dagens effektiva mediciner håller den positiva effekten av medicinen nere symptomen ytterligare några dagar innan symptomen återkommer. Det kan vara troligt att försökspersoner med medelsvåra eller lättare besvär av sin reflux skulle ha fått något högre GerdQ-score än vad den aktuella studien visar.

Hur kommer man vidare?

1. En validering av laboratoriets eget formulär samt framtagning av nytt förbättrat dito.

Det egenutformade formuläret täcker upp ett brett spektrum av symptom, och förekomst under en period som inte bara omfattar de senaste veckorna men behovet av nya och förbättrade frågeformulär avseende GERD-sjukdomen har förts fram under senare år (75). Det idealä formuläret skulle innehålla såväl frekvens som intensitet av såväl typiska som icke-typiska symptom, vara multidimensionellt, självadministrerande och validerat. Dessutom validerat för olika språk.

2. Rutinmässigt använda QoL-formulär.

Vid undersökning av symptom, i detta fall refluxinducerade sådana, är QoL-formulär lämpliga att använda. Standardisering skulle medge uppbyggnad av referensmaterial samt ge en bredare förståelse av patienternas besvär.

3. Standardisering av vilka instrument som används i kommande studier så att resultaten kan poolas och jämföras med andra studier.

SAMMANFATTNING

Under de senaste åren har det blivit allt vanligare att använda enkäter i vården. Dels för att få patientens upplevelse av sitt hälsotillstånd, men också för att över tid kunna följa hur exempelvis en behandling påverkar patientens tillstånd. I det patientorienterade arbetet används såväl allmänna som sjukdomsspecifika formulär.

I föreliggande arbete är två grupper av försökspersoner undersökta. Dels en enkätstudie på patienter med diabetes typ 1, dels en studie på patienter remitterade för 24-timmars pH-mätning där enkätsvar jämfördes med resultatet av pH-mätningen. I bågge studierna ligger fokus på symptomspecifika formulär men patientgrupperna är antingen väldefinierade i sin grundsjukdom (diabetes typ 1) eller en blandad population som söker för en väldefinierad frågeställning (reflux).

Gemensamt är också att detta är enkäter använda som instrument för att fånga in patientens egen upplevelser av hälsorelaterade besvär.

Förutsättningarna för **studie I** var vetskapen om att det är vanligt förekommande med besvär från gastrointestinalkanalen hos diabetiker typ 1. Olika mekanismer ligger bakom dessa symptom, såväl den glykemiska kontrollen som autonom och perifer neuropati. Syftet med studien var att undersöka prevalensen hos diabetiker typ 1 behandlade på specialistklinik och jämföra med ålders- och könsmatchade kontroller. Enkäter sändes ut till 395 diabetiker typ 1 med frågor om deras symptom från gastrointestinalkanalen, men också diabetesrelaterade frågor.

Symptom på halsbränna och reflux samt illamående och kräkningar var signifikant vanligare hos diabetiker än hos normalpopulationen. Man kunde vid beräkningar inte se något samband mellan dessa symptom och den metabola kontrollen eller närvaren av perifer neuropati.

Som konklusion kan vi säga att diabetiker typ 1 har mer symptom från gastrointestinalkanalen, men dessa symptom är mer relaterade till livsstilsfaktorer respektive andra samtidiga sjukdomar.

GerdQ-formuläret är väl validerat och använt i populationer med väl karakteriserade GERD-patienter. Formulärets egenskaper på patienter med atypiska symptom är mindre väl evaluerat. Syftet med **studie II** var att jämföra resultatet från formuläret med resultatet av pH-mätningen hos en blandad population. Studien inkluderade 646 konsekutiva försökspersoner remitterade till laboratoriet för 24-timmars pH-mätning på misstanke om reflux. Dessa fick svara på GerdQ-formuläret innan mätningen genomfördes. Efter avslutad undersökning jämfördes resultatet av formulär och mätning.

Totalt hade 408 försökspersoner GERD baserat på symptom och en patologisk pH-mätning och/eller positiv SAP. Av dessa hade 47 % atypiska symptom.

Sammanfattningsvis visades GerdQ dock fungera som ett screeninginstrument för GERD även i en population med en stor andel atypiska symptom, även om man bör överväga kompletterande diagnostiska test speciellt vid dominerande symptom av hosta, dysfagi och globus.

Nyckelord: Gastro-esophageal refluxsjukdom, GERD, GerdQ, Enkäter, Diabetes typ 1, Atypiska symptom

TACK

Ett sådant här arbete gör man inte själv. Tack till alla som hjälpt mig och muntrat upp mig under resans gång. Några måste dock nämnas vid namn:

Magnus Ruth, min huvudhandledare. Den bäste, kunnigaste av alla inom det här området. En sann forskarsjäl och en fantastisk handledare. Utan dig hade det inte gått. Tack för allt ditt tålmod med mig och för att du inte gav upp utan alltid gav mig en chans till.

Lars Ny, bihandledare. Så mycket kunskap... Tack för att du alltid har lyft upp mig ur groparna och funnits där. Du har fått mig att se saker från en annan vinkel och vi har alltid kunnat tala om allt.

Caterina Finizia, medförfattare. Tack för din ständiga optimism och entusiasm, ditt enorma kunnande och för alla artikelförslag. Ingen kan uppmuntra som du.

Elisabeth Norder Grusell, medförfattare. Tack för vänskap, roliga diskussioner över alla statistikkolumner och en spänande Parisresa.

Henrik Bergquist, medförfattare. Tack för kunskap och för bra sällskap på resan, både avseende artiklar och i vida världen.

Johan Hellgren, universitetslektor. Tack för stöd och support.

Hasse Ejnell, tidigare klinikchef. Tack för att du alltid har trott på mig, stöttat mig och gett mig nya utmaningar.

Radi Jönsson, klinikchef. Tack för stöttnings och trevliga fikastunder

Carina Sandin, Lisa Åberg och arbetskamraterna på mottagningen som har gett mig möjlighet att stundtals lägga mitt arbete på labbet åt sidan det sista året.

Olle Andersson och Stefan Skrtic. För att ni hållit undan högarna och peppat mig.

Nils Sandberg. Den förste som lärde mig om esofagus och dess mystiska liv.

Lars Lundell. För att du fick mig att nå högre nivåer och för många goda samtal.

Stig Attvall för introduktionen till diabetikerna

Olle A, Armin B, Mogens B, Anna C, Cecilia E, Vladimir G, Åke G, Srdjan K, Ingemar M, Magnus R, Lars R och Thure R. Tack för vad ni lärde mig om forskning när vi hjälptes åt med era avhandlingar.

Anders E och Rut F. Tack för alla goda samtal.

Malin B, Åsa R och Ingrid R. Tack för alla kramar, mina påhejande tjejer

Övriga arbetskamrater på kliniken. Tack för alla uppmuntrande ord och peppning

Min pappa, Per. Tack för att du lärde mig använda uppslagsböcker och gav mig lusten att läsa.

Min syster, Pia. Tack för att du orkat lyssna på mig och alltid funnits där

Sist, men absolut inte minst, mina döttrar Emelie och Elin. Tack för att ni alltid har tyckt att ”mamma fixar allt” och för alla glada tillrop under vägen. Hoppas att ni blir lika stolta över mig som jag är över er.

REFERENSER

1. Krarup AL, Simren M, Funch-Jensen P, Hansen MB, Hvid-Jensen F, Brun J, et al. The esophageal multimodal pain model: normal values and degree of sensitization in healthy young male volunteers. *Dig Dis Sci.* 2011;56(7):1967-75.
2. Task force in Taxonomy, "Pain terms, a current list with definition and notes on usage" 2ed. USA: IASP Press; 1994. p. 209-14.
3. Frokjaer JB, Andersen SD, Ejskaer N, Funch-Jensen P, Arendt-Nielsen L, Gregersen H, et al. Gut sensations in diabetic autonomic neuropathy. *Pain.* 2007;131(3):320-9.
4. Health USDo, Human Services FDACfDE, Research, Health USDo, Human Services FDACfBE, Research, et al. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes.* 2006;4:79.
5. Constitution of the World Health Organization. WHO. 1946.
6. Sullivan M TA. Hälsorelaterad livskvalitet informativt effektmått i kliniska studier. *Läkartidningen.* 2001;98:4428-33.
7. Johansson M, Finizia C, Innocenti AD, Ryden A. Is a line the same as a box? Speech assessment by VAS is not superior to Likert scales in laryngeal cancer patients. *Med Sci Monit.* 2007;13(11):CR481-7.
8. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(24):3186-91.
9. Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ.* 1993;306(6890):1437-40.
10. Etges CL, Scheeren B, Gomes E, Barbosa Lde R. Screening tools for dysphagia: a systematic review. *Codas.* 2014;26(5):343-9.
11. Wiklund IK, Glise H. Quality of life in different gastrointestinal conditions. *Eur J Surg Suppl.* 1998(582):56-61.
12. Havelund T, Lind T, Wiklund I, Glise H, Hernqvist H, Lauritsen K, et al. Quality of life in patients with heartburn but without esophagitis: effects of treatment with omeprazole. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(7):1782-9.
13. Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(10):1030-8.

14. Jonasson C, Wernersson B, Hoff DA, Hatlebakk JG. Validation of the GerdQ questionnaire for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(5):564-72.
15. Ruth M, Mansson I, Sandberg N. The prevalence of symptoms suggestive of esophageal disorders. *Scand J Gastroenterol.* 1991;26(1):73-81.
16. Ruth M, Finizia C, Lundell L. Occurrence and future history of oesophageal symptoms in an urban Swedish population: results of a questionnaire-based, ten-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(6):629-35.
17. Hirano I, Richter JE, Practice Parameters Committee of the American College of G. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):668-85.
18. Bytzer P, Jones R, Vakil N, Junghard O, Lind T, Wernersson B, et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(12):1360-6.
19. Johnsson F, Hatlebakk JG, Klintenberg AC, Roman J, Toth E, Stubberod A, et al. One-week esomeprazole treatment: an effective confirmatory test in patients with suspected gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38(4):354-9.
20. Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease. *JAMA.* 1996;276(12):983-8.
21. Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(8):796-806.
22. Savarino E, de Bortoli N, Bellini M, Galeazzi F, Ribolsi M, Salvador R, et al. Practice guidelines on the use of esophageal manometry - A GISMAD-SIGE-AIGO medical position statement. *Dig Liver Dis.* 2016;48(10):1124-35.
23. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJPM, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroent Motil.* 2015;27(2):160-74.
24. Savarino E, Mei F, Parodi A, Ghio M, Furnari M, Gentile A, et al. Gastrointestinal motility disorder assessment in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(6):1095-100.
25. Sifrim D, Janssens J, Vantrappen G. Transient lower esophageal sphincter relaxations and esophageal body

- muscular contractile response in normal humans.
Gastroenterology. 1996;110(3):659-68.
26. Shay SS, Bomeli S, Richter J. Multichannel intraluminal impedance accurately detects fasting, recumbent reflux events and their clearing. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;283(2):G376-83.
27. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut*. 2004;53(7):1024-31.
28. Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 1974;62(4):325-32.
29. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on the use of esophageal pH recording. *Gastroenterology*. 1996;110(6):1981.
30. Johnsson F, Joelsson B, Isberg PE. Ambulatory 24 hour intraesophageal pH-monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Gut*. 1987;28(9):1145-50.
31. Richter JE, Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB. Acid perfusion test and 24-hour esophageal pH monitoring with symptom index. Comparison of tests for esophageal acid sensitivity. *Dig Dis Sci*. 1991;36(5):565-71.
32. Brock C, Brokjaer A, Drewes AM, Farmer AD, Frokjaer JB, Gregersen H, et al. Neurophysiology of the esophagus. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1325:57-68.
33. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus G. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20; quiz 43.
34. Allison PR. Peptic ulcer of the esophagus. *J Thorac Surg*. 1946;15:308-17.
35. Dent J, Dodds WJ, Hogan WJ, Toouli J. Factors that influence induction of gastroesophageal reflux in normal human subjects. *Dig Dis Sci*. 1988;33(3):270-5.
36. Hallan A, Bomme M, Hveem K, Moller-Hansen J, Ness-Jensen E. Risk factors on the development of new-onset gastroesophageal reflux symptoms. A population-based prospective cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(3):393-400; quiz 1.

37. Ness-Jensen E, Lagergren J. Tobacco smoking, alcohol consumption and gastro-oesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(5):501-8.
38. Dent J. Recent views on the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1987;1(4):727-45.
39. Weijenborg PW, Smout AJ, Verseijden C, van Veen HA, Verheij J, de Jonge WJ, et al. Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014;307(3):G323-9.
40. Krarup AL, Ny L, Astrand M, Bajor A, Hvid-Jensen F, Hansen MB, et al. Randomised clinical trial: the efficacy of a transient receptor potential vanilloid 1 antagonist AZD1386 in human oesophageal pain. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(10):1113-22.
41. Younes Z, Johnson DA. Diagnostic evaluation in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999;28(4):809-30, v.
42. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999;45(2):172-80.
43. Jailwala JA, Shaker R. Oral and pharyngeal complications of gastroesophageal reflux disease: globus, dental erosions, and chronic sinusitis. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30(3 Suppl):S35-8.
44. Munoz JV, Herreros B, Sanchiz V, Amoros C, Hernandez V, Pascual I, et al. Dental and periodontal lesions in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis.* 2003;35(7):461-7.
45. Houghton LA, Lee AS, Badri H, DeVault KR, Smith JA. Respiratory disease and the oesophagus: reflux, reflexes and microaspiration. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(8):445-60.
46. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut.* 2007;56(12):1654-64.
47. Ozdemir P, Erdinc M, Vardar R, Veral A, Akyildiz S, Ozdemir O, et al. The Role of Microaspiration in the Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux-related Chronic Cough. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(1):41-8.

48. Sikkema M, de Jonge PJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(3):235-44; quiz e32.
49. Bennett C, Vakil N, Bergman J, Harrison R, Odze R, Vieth M, et al. Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process. *Gastroenterology.* 2012;143(2):336-46.
50. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2017.
51. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(3):335-58.
52. Miehlke S. Clinical features of eosinophilic esophagitis. *Dig Dis.* 2014;32(1-2):61-7.
53. Schoepfer AM, Straumann A, Panczak R, Coslovsky M, Kuehni CE, Maurer E, et al. Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2014;147(6):1255-66 e21.
54. Horowitz M, Edelbroek M, Fraser R, Maddox A, Wishart J. Disordered gastric motor function in diabetes mellitus. Recent insights into prevalence, pathophysiology, clinical relevance, and treatment. *Scand J Gastroenterol.* 1991;26(7):673-84.
55. Hollis JB, Castell DO, Braddom RL. Esophageal function in diabetes mellitus and its relation to peripheral neuropathy. *Gastroenterology.* 1977;73(5):1098-102.
56. Holloway RH, Tippett MD, Horowitz M, Maddox AF, Moten J, Russo A. Relationship between esophageal motility and transit in patients with type I diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(11):3150-7.
57. Zhang Q, Horowitz M, Rigda R, Rayner C, Worynski A, Holloway RH. Effect of hyperglycemia on triggering of transient lower esophageal sphincter relaxations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;286(5):G797-803.
58. Lluch I, Ascaso JF, Mora F, Minguez M, Pena A, Hernandez A, et al. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(4):919-24.
59. Mjornheim AC, Finizia C, Blohme 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(2-3):102-8.
60. Talley NJ, Young L, Bytzer P, Hammer J, Leemon M, Jones M, et al. Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1):71-6.
61. Valdez-Solis EM, Ramirez-Renteria C, Ferreira-Hermosillo A, Molina-Ayala M, Mendoza-Zubieta V, Rodriguez-Perez V. Gastroesophageal reflux disease in patients with long standing type 1 diabetes mellitus: utility of two self-report questionnaires in a multifactorial disease. *Colomb Med (Cali)*. 2017;48(3):132-7.
62. Holub JL, Silberg DG, Michaels LC, Williams JL, Morris CD, Eisen G. Acid-related upper endoscopy findings in patients with diabetes versus non-diabetic patients. *Dig Dis Sci*. 2010;55(10):2853-9.
63. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care*. 2001;24(2):371-81.
64. Monreal-Robles R, Remes-Troche JM. Diabetes and the Esophagus. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017;15(4):475-89.
65. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med*. 2001;161(16):1989-96.
66. Quan C, Talley NJ, Jones MP, Howell S, Horowitz M. Gastrointestinal symptoms and glycemic control in diabetes mellitus: a longitudinal population study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(9):888-97.
67. Samsom M, Smout AJ. Abnormal gastric and small intestinal motor function in diabetes mellitus. *Dig Dis*. 1997;15(4-5):263-74.
68. Spangeus A, El-Salhy M, Suhr O, Eriksson J, Lithner F. Prevalence of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged diabetic patients. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(12):1196-202.
69. Dent J, Vakil N, Jones R, Bytzer P, Schoning U, Halling K, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut*. 2010;59(6):714-21.
70. Suzuki H, Matsuzaki J, Okada S, Hirata K, Fukuhara S, Hibi T. Validation of the GerdQ questionnaire for the management of

- gastro-oesophageal reflux disease in Japan. United European Gastroenterol J. 2013;1(3):175-83.
71. Zavala-Gonzales MA, Azamar-Jacome AA, Meixueiro-Daza A, Ramos A, J JR, Roesch-Dietlen F, et al. Validation and diagnostic usefulness of gastroesophageal reflux disease questionnaire in a primary care level in Mexico. J Neurogastroenterol Motil. 2014;20(4):475-82.
72. Sifrim D, Fornari F. Esophageal impedance-pH monitoring. Dig Liver Dis. 2008;40(3):161-6.
73. Min YW, Lim SW, Lee JH, Lee HL, Lee OY, Park JM, et al. Prevalence of Extraesophageal Symptoms in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease: A Multicenter Questionnaire-based Study in Korea. J Neurogastroenterol Motil. 2014;20(1):87-93.
74. Jaspersen D, Labenz J, Willich SN, Kulig M, Nocon M, Leodolter A, et al. Long-term clinical course of extra-oesophageal manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease. A prospective follow-up analysis based on the ProGERD study. Dig Liver Dis. 2006;38(4):233-8.
75. Stanghellini V, Armstrong D, Monnikes H, Bardhan KD. Systematic review: do we need a new gastro-oesophageal reflux disease questionnaire? Aliment Pharmacol Ther. 2004;19(5):463-79.

FRÅGEFORMULÄR AVSEENDE BESVÄR FRÅN MATSTRUPEN

NAMN

ID

LÄNGD

VIKT

Hur länge har du haft dina besvär

Har du besvär av klump i halsen

Nej
Tillfälligt, någon gång/vecka
Dagligen men ej ständigt
Ständigt

Har du svårighet att svälja ner maten

Nej
Tillfälligt, mindre än en gång/månad
Sällan, någon gång/vecka
Ofta, mer än en gång/vecka
Dagligen

Om ja:

Var sitter svårigheten

I munnen
I svalget
I halsgropen
Bakom bröstbenet

Hur yttrar sig besvären

Det går trögt att svälja
Det hakar upp sig eller stannar till en kort stund
Det fastnar

Vad är det som är svårt att svälja

Fast föda
Mosad/passerad föda
Fast föda

Får du smärtor i bröstet när du äter

Nej
Någon enstaka gång
Flera gånger i veckan
Dagligen

Besväras du av halsbränna

Nej
Mindre än en gång per dag
Dagligen
Ständigt

Om ja

Graden av halsbränna är

Mild, nonchalerbar
Moderat
Svår, påverkar daglig aktivitet

Har du sura uppstötningar

Nej
Mindre än en gång per dag
Dagligen
Ständigt

Om ja

Graden av uppstötningar är

Mild, nonchalerbar
Moderat
Svår, påverkar daglig aktivitet

Har du smärtor i bröstet framförallt i liggande och efter måltid

Nej
Mindre än en gång per dag
Dagligen
Ständigt

Om ja

Strålar smärtan utåt någon sida av bröstkorgen eller bak i ryggen

Nej
Ja

Har du sveda i maggropen	Nej Mindre än en gång per dag Dagligen Ständigt
Om ja Strålar smärtan utåt sidan eller bak i ryggen	Nej Ja
Har du illamående	Nej Vid enstaka tillfällen Någon gång/vecka Dagligen
Har du kräkningar	Nej Mindre än en gång/vecka Mer än en gång/vecka Dagligen
Har du kärlkamp	Nej Har kärlkamp, medicinerar ej Har kärlkamp, medicinerar av och till Har kärlkamp, medicinerar regelbundet
Har du haft hjärtinfarkt, vilket år?	År.....
Har du astma	Nej Har astma, medicinerar ej Har astma, medicinerar av och till Har astma, medicinerar regelbundet
Har du andra luftvägsbesvär	Nej Enstaka hostattacker eller andningsbesvär, främst nattetid Frekventa hostattacker eller andningsbesvär, särkilt nattetid Invalidisande hosta eller andningsbesvär, både dag och natt
Röker du	Nej Mindre än 10 cigaretter/dag Mellan 10-20 cigaretter/dag Mer än 20 cigaretter/dag
Använder du alkohol	Nej Mindre än $\frac{1}{2}$ flask vin eller 4 starköl eller 15 cl sprit/vecka Mer än ovan men mindre än nedanstående Mer än 2 flaskor vin eller 16 starköl eller 75 cl sprit/vecka
Besväras du av att äta i sällskap	Nej Ja
Rapar du	Aldrig Vid enstaka tillfällen Någon gång per vecka Dagligen
Upplever du att du sväljer fel, får maten i "vrångstrupen"	Aldrig Enstaka gånger, tex vid intag av vätska Ofta - ett par gånger per vecka Dagligen

Har du problem med din röst, heshet etc.	Nej	
	Ja	
Harklar du dig mycket	Nej	
	Ja	
Upplever du en sveda i halsen, som innan man blir förkyld	Nej	
	Ja	
Besväras du av gaser	Aldrig	
	Vid enstaka tillfällen	
	Någon gång/vecka	
	Dagligen	
Har du gallbesvär	Nej	Ja
Är gallblåsan bortopererad	Nej	Ja
Har du besvär av magkatarr eller magsår	Nej	Ja
Är du opererad för magsår	Nej	Ja
Är du opererad i matstrupen	Nej	Ja
Har du röntgat matstrupen	Nej	Ja
Har du genomgått gastroskopi	Nej	Ja
Äter du "syraneutraliseringe medicin ex Novalucol Rennie Gaviscon el Algicon Zantac, Losec eller liknande Motorikstimulerande, Prepulsid Äter du regelbundet annan medicin	Nej	Ja
	Nej	När..... Var
	Vilken	Vilket? Effekt
		Effekt
		Effekt
		Effekt

DIABETESSPECIFIKT FORMULÄR

som tidigare men med tillägg av frågor. Dessutom av identifierat, endast löpnummer, ålder samt kön

Hur länge har du haft din diabetes
Hur behandlas din diabetes

.....år
Insulin sedanår
Tabletter sedanår
Enbart kost

Upplever du en känsla av
uppkördhet i magen

Aldrig
Vid enstaka tillfällen
Någon gång/vecka
Dagligen

Blir du fort mätt när du äter

Aldrig
Vid enstaka tillfällen
Någon gång/vecka
Dagligen

Har du förstopning

Aldrig
Någon gång/månad
Någon gång/vecka
Flera gånger/vecka

Har du diarréer

Aldrig
Någon gång/månad
Någon gång/vecka
Flera gånger/vecka

Har du gått ner i vikt

Ej senaste 6 månaderna
Magrat 1 - 2 kilo
Magrat 3 -4 kilo
Magrat mer än 5 kilo

GerdQ

- ett formulär för att hitta och utvärdera refluxsjukdom

Tänk på dina symtom under de senaste 7 dagarna

Aldrig 1 Dag 2-3 Dagar 4-7 Dagar

1. Hur ofta har du haft en brännande känsla bakom bröstbenet (halsbränna)?

0 1 2 3

2. Hur ofta har du känt maginnehåll (fast eller flytande) röra sig uppåt mot halsen eller munnen (uppstötningar)?

0 1 2 3

3. Hur ofta har du haft smärta mitt i den övre delen av magen?

3 2 1 0

4. Hur ofta har du känt illamående?

3 2 1 0

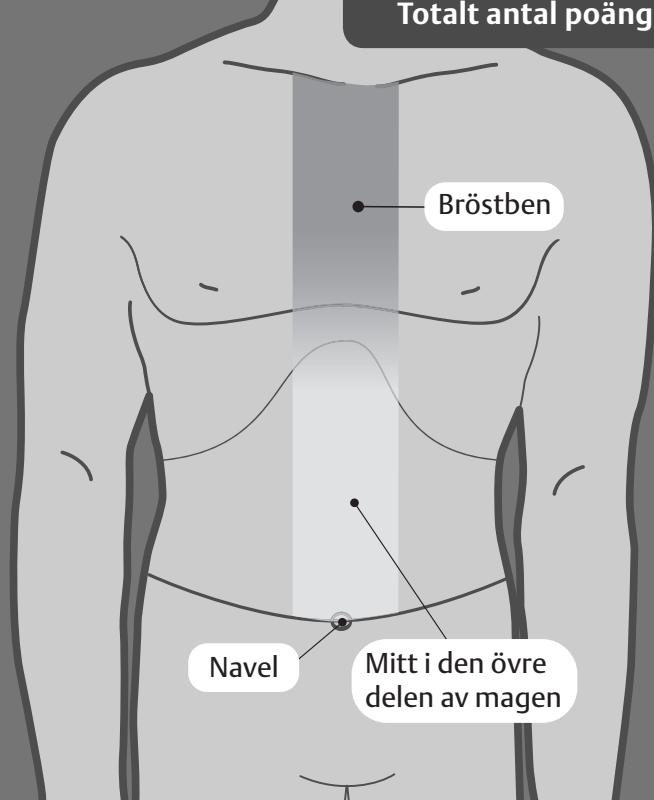
5. Hur ofta har du haft svårt att sova gott på grund av halsbränna och/eller uppstötningar?

0 1 2 3

6. Hur ofta har du tagit någon receptfri medicin mot halsbränna och/eller uppstötningar utöver vad din läkare har sagt att du skall ta (t.ex. Losec MUPS, Omeprazol, Zantac, Pepsid, Novalucol, Link, Rennie, Samarin)?

0 1 2 3

Totalt antal poäng



vänd ---->

Bedömningsma

DIAGNOS AV REFLUXSJUKDOM

Tänk på dina symtom under de senaste 7 dagarna	Aldrig	1 Dag	2-3 Dagar	4-7 Dagar
1. Hur ofta har du haft en brännande känsla bakom bröstbenet (halsbränna)?	(0)	(1)	(2)	(3)
2. Hur ofta har du känt maginnehåll (fast eller flytande) röra sig uppåt mot halsen eller munnen (uppstötningar)?	(0)	(1)	(2)	(3)
3. Hur ofta har du haft smärta mitt i den övre delen av magen?	(3)	(2)	(1)	(0)
4. Hur ofta har du känt dig illamående?	(3)	(2)	(1)	(0)
5. Hur ofta har du haft svårt att sova gott på grund av halsbränna och/ eller uppstötningar?	(0)	(1)	(2)	(3)
6. Hur ofta har du tagit någon receptfri medicin mot halsbränna och/ eller uppstötningar utöver vad din läkare har sagt att du skall ta?	(0)	(1)	(2)	(3)

Refluxsjukdom
om ≥ 8 p

DIAGNOS AV SVÅR REFLUXSJUKDOM

Tänk på dina symtom under de senaste 7 dagarna	Aldrig	1 Dag	2-3 Dagar	4-7 Dagar
1. Hur ofta har du haft en brännande känsla bakom bröstbenet (halsbränna)?	(0)	(1)	(2)	(3)
2. Hur ofta har du känt maginnehåll (fast eller flytande) röra sig uppåt mot halsen eller munnen (uppstötningar)?	(0)	(1)	(2)	(3)
3. Hur ofta har du haft smärta mitt i den övre delen av magen?	(3)	(2)	(1)	(0)
4. Hur ofta har du känt dig illamående?	(3)	(2)	(1)	(0)
5. Hur ofta har du haft svårt att sova gott på grund av halsbränna och/ eller uppstötningar?	(0)	(1)	(2)	(3)
6. Hur ofta har du tagit någon receptfri medicin mot halsbränna och/ eller uppstötningar utöver vad din läkare har sagt att du skall ta?	(0)	(1)	(2)	(3)

Svår refluxsjukdom
om totalt ≥ 8 p
varav
 ≥ 3 p inom
detta område

UPPFÖLJNING AV REFLUXBEHANDLING

Tänk på dina symtom under de senaste 7 dagarna	Aldrig	1 Dag	2-3 Dagar	4-7 Dagar
1. Hur ofta har du haft en brännande känsla bakom bröstbenet (halsbränna)?	(0)	(1)	(2)	(3)
2. Hur ofta har du känt maginnehåll (fast eller flytande) röra sig uppåt mot halsen eller munnen (uppstötningar)?	(0)	(1)	(2)	(3)
3. Hur ofta har du haft smärta mitt i den övre delen av magen?	(3)	(2)	(1)	(0)
4. Hur ofta har du känt dig illamånde?	(3)	(2)	(1)	(0)
5. Hur ofta har du haft svårt att sova gott på grund av halsbränna och/ eller uppstötningar?	(0)	(1)	(2)	(3)
6. Hur ofta har du tagit någon receptfri medicin mot halsbränna och/ eller uppstötningar utöver vad din läkare har sagt att du skall ta?	(0)	(1)	(2)	(3)

Underbehandlad
refluxsjukdom om
kryss inom dessa
områden

Gastrointestinal Symptoms in Type 1 Diabetic Patients, as Compared to a General Population

A Questionnaire-Based Study

Ann-Christine Mjörnheim^a Caterina Finizia^a Göran Blohmé^b Stig Attvall^b
Lars Lundell^c Magnus Ruth^a

Departments of ^aOtorhinolaryngology, ^bMedicine and ^cSurgery, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden

Key Words

Gastrointestinal symptoms · Diabetes mellitus · Type 1 diabetes · Reflux disease diabetes complication

Abstract

Objectives: To examine the prevalence of gastrointestinal (GI) symptoms in patients with type 1 diabetes as compared to age- and sex-matched controls. **Method:** 395 patients with type 1 diabetes, registered at the diabetes outpatient unit at the Sahlgrenska University Hospital, were studied by use of a GI symptom questionnaire. They were randomly selected within 10-year age intervals from 20 to 69 years. Age- and sex-matched controls ($n = 242$) were sampled from a cohort recruited from the general population. **Results:** While the study populations were well matched with regard to age, sex and body mass index (BMI), the diabetic population comprised more smokers and reported symptoms of respiratory and ischemic heart disease more frequently. Symptoms of heartburn, acid regurgitation, nausea and vomiting were significantly more frequent and intense in the diabetic cohort. The occurrence of GI symptoms co-varied with the presence of respiratory and cardiac symptoms but was not predicted by age, glycosylated haemoglobin (HbA1c) levels or the presence of peripheral neuropathy. **Conclusion:** Patients with diabetes type 1 had more frequent and intense upper and lower GI symp-

toms than age- and sex-matched controls, especially if only moderate and severe symptoms were considered. The presence of symptoms was related to lifestyle factors but not to the degree of diabetes control as expressed by the level of HbA1c and the presence of peripheral neuropathy.

Copyright © 2003 S. Karger AG, Basel

Introduction

Diabetes-related gastrointestinal (GI) motor dysfunctions are common and affect the oesophagus, stomach and the lower GI tract [1]. Several pathogenetic mechanisms may be operational behind these GI symptoms, such as autonomic neuropathy, diabetic microangiopathy, glucose imbalance, and impaired secretion of key hormones such as glucagons and insulin. An increased susceptibility to secondary GI infections has also been mentioned [2, 3]. The prevalence of GI symptoms in diabetic patients has been investigated in several studies, but with diverging results [4–7]. For instance, by using self-administered, mailed questionnaires, results were obtained that showed no differences in the prevalence of GI symptoms when diabetic patients were compared to controls [8, 9]. Applying mailed questionnaires, others have found type 1 or 2 diabetic patients to report GI symptoms significantly more often than controls [10, 11]. Further-

Table 1. Demographic data

	Control population (n = 242) mean (range)	Diabetic type 1 (n = 364) mean (range)
Age, years	44 (19–69)	44 (20–69)
Height, cm	173 (149–195)	172 (150–198)
Weight, kg	71 (45–112)	70 (39–155)
BMI, kg/m ²	24 (17–31)	24 (16–57)
	%	%
Male	47.9	47.8
Female	52.1	52.2
Smokers, total cigarettes/day	26.2	29.9
<10	10.4	12.8
10–20	12.5	14.5
>20	3.3	2.5
Alcohol consumption, cl/week	84.2	79.3
<15	54.8	55.5
15–75	27.0	22.6
>75	2.5	1.1
Medication		
Antacids	10.5	8.6
Algicides	2.1	0.8
Antisecretory medication and prokinetics	5.1	8.2
	0.4	3.4

more, by use of quality of life (QoL) instruments (SF36), an impaired health-related QoL was revealed in both type 1 and 2 diabetes patients [12].

These discrepancies might have a variety of explanations. First of all it may be fundamentally important to separate type 1 and type 2 diabetes patients from each other. Furthermore, the precision and character of management principles may differ not only between countries but also depending on whether patients are treated at specialised units or not, with potential implications for the overall symptomatology. In addition, the selection of control subjects is always a key issue.

The aim of the present study was therefore to examine the prevalence of GI symptoms in type 1 diabetic patients treated at a specialised clinic. The results were related to those obtained in age- and sex-matched controls recruited from the general population from the same region of the country with a similar social and ethnic profile. In addition, we investigated a possible relationship between the GI symptoms and markers for diabetic complications.

Table 2. Concurrent diseases

Concurrent diseases	Control population (n = 242) %	Diabetic type 1 (n = 364) %
Asthma	6.2	3.1
Chronic cough and/or breathing difficulties	10.4	14.9
Ischemic heart disease	2.1	6.8
Myocardial infarction	4.9	4.2
Gallbladder disease	2.9	2.3
Peptic ulcer disease	16.6	20.1

Material and Methods

Subjects

A total of 395 patients with type 1 diabetes were identified from the files of the diabetic outpatient unit at the Sahlgrenska University Hospital. Eight patients were randomly selected for each year within the age span between 20 and 69 years, with an even gender distribution. Each 10-year interval thus contained 80 patients except in the age span between 60 and 69 years, where only 75 patients were available. Other selection criteria were: a history of diabetes exceeding 1 year, a visit to the clinic at least once during the last 3-month period and fluency in the Swedish language.

The control population, carefully matched for age and sex, was randomly selected from the population of the municipality of Göteborg.

Demographic data and concurrent diseases are presented in tables 1 and 2.

Methods

A questionnaire (see Appendix A) which has previously been used for similar population-based surveys was mailed to each patient/normal subject with a letter explaining the purpose and the voluntary nature of the study [13]. If applicable, the covering letter was signed by the patient's own doctor. A reminder was sent after 6 weeks if no response was obtained. The questionnaire contained questions regarding GI symptoms – medications and examinations – as well as questions focusing on the diabetic disease. Symptoms were graded from 0 to 3, where 0 was equivalent to no symptoms, and 3 to severe symptoms. Dysphagia was graded from 0 to 4, where 0 corresponded to no symptoms and 4 corresponded to daily, incapacitating symptoms. Symptoms were also graded with regard to frequency. The files of each diabetic patient were examined and data collected regarding symptoms of peripheral neuropathy (i.e. sensitivity loss, diminished peripheral reflexes and impaired distal pulses), and glycosylated haemoglobin (HbA1c) measured within 1 month of the questionnaire study.

Statistical Methods

Data are presented as means. For comparison between the groups, Fisher's non-parametric permutation test for continuous and ordered variables was used [14], and for the dichotomous variables Fisher's exact test was used. In order to select independent predictors to the dependent variables, a multivariate stepwise logistic regression

Table 3. Symptom occurrence of any severity expressed as number and percent of answers received; symptom occurrence among diabetic patients and controls were compared statistically

Symptoms	Controls n (%)	Diabetics n (%)	p value
Heartburn	53 (22.0)	117 (32.9)	<0.01
Heartburn or regurgitation	67 (27.8)	147 (41.1)	<0.01
Heartburn and regurgitation	36 (14.9)	77 (21.5)	NS
Acid regurgitation	50 (21.0)	107 (30.9)	<0.01
Vomiting	8 (3.4)	34 (9.6)	<0.01
Dysphagia	19 (7.8)	46 (12.9)	NS
Globus	33 (13.9)	60 (16.8)	NS
Odynophagia	25 (10.7)	47 (13.9)	NS
Chest pain, after meal	13 (5.6)	29 (8.2)	NS
Early satiety	115 (49.6)	193 (55.1)	NS
Belching	171 (72.8)	247 (69.8)	NS
Flatus	186 (78.8)	301 (84.6)	NS
Nausea	76 (32.1)	160 (45.2)	<0.01
Constipation	76 (32.1)	118 (33.7)	NS
Diarrhoea	82 (34.9)	145 (41.0)	NS
Bloating	127 (55.0)	201 (57.8)	NS

NS = Not significant.

analysis was performed including factors such as body mass index (BMI), age, sex, alcohol and tobacco consumption, duration of the diabetic disease, symptoms of respiratory and cardiac disease, the occurrence of peripheral neuropathy and HbA1c. All significance tests were performed two-sided and conducted at the 5% significance level.

The study protocol was approved by the Sahlgrenska Academy Ethics Committee, University of Göteborg, and written informed consent was obtained from each subject.

Results

In total, 364 questionnaires were returned from the diabetic patients, which corresponds to a response rate of 92%. Corresponding figures for the normal population was 347 out of 441 questionnaires (79%). From this cohort, 242 subjects were then selected in order to achieve a match regarding age and sex.

The diabetic and normal populations were well matched in terms of age, sex and BMI (table 1). The diabetic patients were more often smokers but had lower reported alcohol consumption than the controls. The former patients reported higher frequencies of cough and breathing difficulties as well as symptoms of ischemic heart disease (table 2).

Peripheral neuropathy was found in 50% (176/354) of the diabetic patients. HbA1c (n = 342) attained a mean value of 7.8% of the total haemoglobin (range 4.6–12.4%).

The diabetic patients reported a significantly higher prevalence and severity of both heartburn and acid regurgitation than the control subjects. Corresponding differences in the consumption of PPI, H₂-receptor antagonists and prokinetic substances were also noted (table 1). In addition, these patients reported nausea and vomiting more frequently than the controls (table 3, fig. 1–3). When moderate to severe symptoms were separately analysed, a significant difference emerged with more heartburn or regurgitation, dysphagia, early satiety, bloating, rectal flatus, nausea, constipation and diarrhoea as compared to the controls ($p < 0.05$).

The multivariate stepwise logistic regression analysis showed that the duration of diabetic disease co-varied only with symptoms of constipation while the presence of peripheral neuropathy was related to dysphagia, globus and early satiety. HbA1c was not related to any of these symptoms. It is interesting to note that demographic and lifestyle factors seemed to be more clearly related to the prevalence of similar symptoms. For instance, BMI correlated to symptoms such as heartburn-acid regurgitation ($p < 0.05$) and globus ($p < 0.01$), while smoking correlated to weight loss ($p < 0.05$) and vomiting ($p = 0.001$). A relationship was found between respiratory disorders and reported GI symptoms (vomiting, globus, odynophagia, early satiety, nausea, diarrhoea; $p < 0.001$). Ischemic heart disease was related to the occurrence of nausea and diarrhoea ($p < 0.05$).

Discussion

The questions addressed by the present study were whether GI symptoms, including those of gastro-oesophageal reflux (GOR) type, are more common in type 1 diabetes compared to a well-matched control population? Furthermore, we explored whether these symptoms co-varied with the duration and the severity of diabetic disease.

We found that patients with type 1 diabetes reported significantly more GOR associated and other GI symptoms than an age- and sex-matched control group. One GI symptom was reported by 24% of the diabetic patients compared to 17% in the normal population, while 40% of the diabetic and 28% of the controls reported more than one symptom. The diabetic patients reported 1.6 and nor-

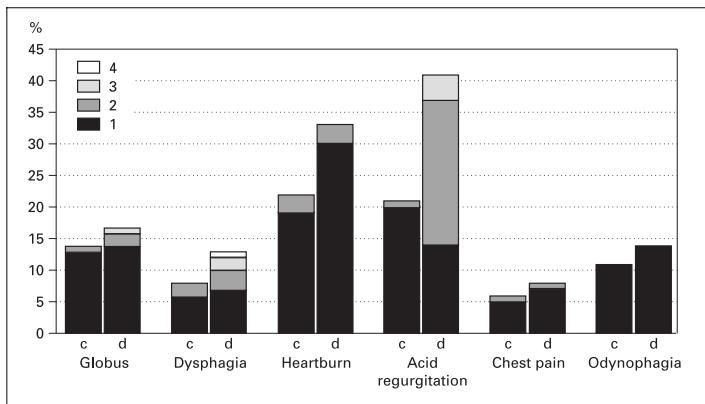


Fig. 1. Prevalence of oesophageal and reflux-associated symptoms in patients with type 1 diabetes mellitus (d) and control subjects (c). The severity is graded from 1 (mild) to 3 (severe) except for dysphagia where the scale was 1–4. For details see Appendix 1.

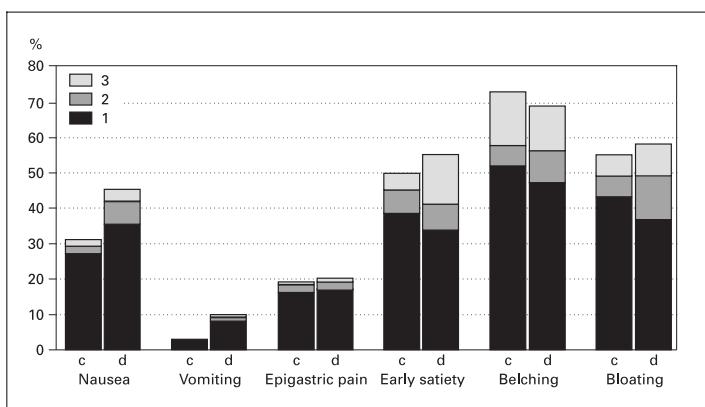


Fig. 2. Prevalence of upper GI tract dyspeptic symptoms in patients with type 1 diabetes mellitus (d) and control subjects (c). The severity is graded from 1 (mild) to 3 (severe). For details see Appendix 1.

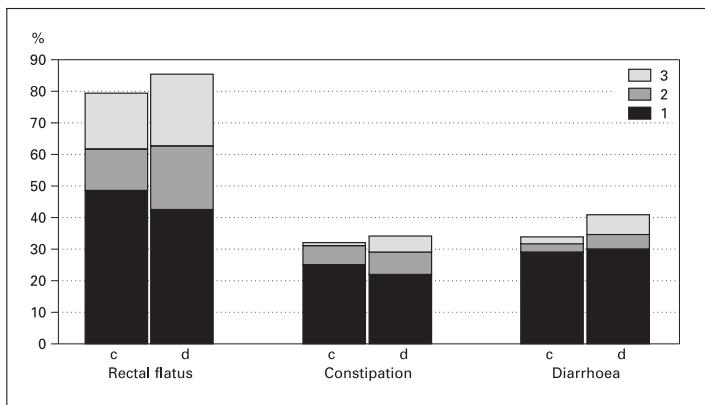


Fig. 3. Prevalence of symptoms attributed to lower GI tract symptoms in patients with type 1 diabetes mellitus (d) and control subjects (c). The severity is graded from 1 (mild) to 3 (severe). For details see Appendix 1.

mal subjects 1.1 symptoms/individual which accord well with previous studies [10–12, 15, 16].

The most prevalent symptoms were of acid-related character. Heartburn and acid regurgitation in the diabetic patients currently reported were of the same magnitude as has previously been reported [8–12]. We also observed that patients with type 1 diabetes, who reported severe symptoms suggestive of GOR, also more often complained of symptoms from the remaining GI tract. The most striking differences presently observed between diabetic patients and the control population emerged when moderate and severe symptoms were assessed. Concerning this dimension there seems to be a great deal of confusion in the literature, where previous studies have found highly varying results regarding symptom occurrence in diabetic populations [8, 10, 11, 15, 16]. Although questionnaires are well-established scientific tools to study symptom prevalence, data on incidence and on the natural history as well as differences in outcomes may be due to discrepancies in terms of symptom definition, grading, time frames as well as layout and wordings. The complexity of this situation just reflects the demand for the development of internationally accepted and validated instruments to be used for similar population-based studies and surveys. We deliberately chose a selective group of diabetic patients to minimise the number of confounding factors. The present study population thus comprised type 1 diabetic patients, optimally treated at a specialised clinic, and a control population, randomly selected and well matched with regard to age and sex. The questionnaire used has not formally been validated, but has been applied in our laboratory over a long period of time. It was well accepted by the diabetic patients and the normal controls, compliance was satisfactory, and missing values were few, further supporting its usefulness in this clinical setting.

Which are the pathogenic mechanisms responsible for the prevalent occurrence of GI symptoms in diabetes disease in general and those of GOR type in particular? One important pathway, which has frequently been implemented, is through neuropathy of the autonomic nervous system leading to gut motor dysfunction [15, 18]. This is an attractive hypothesis, particularly when trying to elucidate the association between diabetes and GOR symptoms. The neurogenic control of the lower oesophageal sphincter (LOS) is complex and it has become clear that the tone of the LOS, in addition to the triggering and perpetuation of transient LOS relaxations are controlled by intricate neurogenic mechanisms involving both local reflex arches as well as central regulatory functions [17]. The

degeneration of the autonomic nervous system due to neuropathy may hereby have significant pathogenetic consequences, which can be added to the well-known motor deficiencies documented in diabetic patients, affecting both the stomach and the oesophageal body [18, 19]. Apparently there is an abundance of mechanisms which may affect the disease process leading to intermittent or chronic duodeno-GOR. It is evident that more research is needed to clarify the details of each individual component in such complex pathogenetic pathways.

Currently we assessed the level of peripheral neuropathy as a marker for disease complications, which was then tested as an independent predictor for the different GI symptoms. However, only a weak relationship was found between the prevalence of symptoms and peripheral neuropathy. In this context it can be argued that peripheral neuropathy is not paralleled by or even mimics corresponding changes in the level of autonomic neuropathy [20, 21]. On the other hand, we only exceptionally observed a relationship between GI symptoms and the duration of the disease in keeping with the recently published report by Bytzer et al. [22]. Neither did we find an association between symptom occurrence and the level of metabolic control as reflected by the HbA_{1c} levels, in contrast to the latter study which, however, used assumptions based on the patients' own ratings only. This question thus needs further evaluation.

It is interesting to note that the overall symptom intensity and frequency among patients optimally treated at a specialised clinic, as currently observed, compared well to those reported in patients treated in general practice [11], hospital clinics [9, 12, 15], as well as patients selected irrespective of the level of care [8, 10–12, 16], suggesting that the selection of more difficult cases to a specialised unit does not coincide with a higher frequency of GI symptoms.

An important observation was the high frequency of markers of respiratory disorders, ischemic heart disease, and the co-variation between these factors and BMI and GI symptomatology in type 1 diabetic patients. Therefore, we have to acknowledge that lifestyle-associated factors may be of particular significance for the occurrence of GI symptoms in general, and GOR in particular, in type 1 diabetic patients as has also previously been demonstrated in the general population [13].

In conclusion, GI symptoms are more common and severe in type 1 diabetic patients than in well-matched control subjects. Most common are acid-related symptoms of GOR character.

Appendix A

Age	Years	Nausea	0 = None 1 = Occasionally 2 = More than once per week 3 = Daily
Sex	Male/female	Vomiting	0 = None 1 = Occasionally 2 = More than once per week 3 = Daily
Duration of diabetes	Years	Obstipation	0 = None 1 = Occasionally (once per month) 2 = Once per week 3 = More than once per week
Globus	0 = None 1 = Occasionally (once per week) 2 = Daily 3 = Continuously	Diarrhoea	0 = None 1 = Occasionally (once per month) 2 = Once per week 3 = More than once per week
Dysphagia	0 = None 1 = Less than once per month 2 = Occasionally, once per week 3 = Often, more than once per week 4 = Daily	Weight loss, last 6 months	None 1–2 kg 3–4 kg >5 kg
Location of dysphagia	Throat Jugulum Oesophagus	Angina pectoris	None Yes, no medication Yes, medication on demand Yes, medication
Type of dysphagia	Slow passage Temporary occlusion Occlusion lasting for a long period	Mycocardial infarction	No Yes, year None
Type of food	Solid Mashed Fluid	Asthma	Yes, no medication Yes, medication on demand Yes, medication
Odynophagia	0 = None 1 = Occasionally (once per week) 2 = Daily 3 = Continuously	Airway symptoms	0 = No 1 = Occasionally cough or breathing difficulties 2 = Frequent, cough or breathing difficulties 3 = Impairs daily activity
Social dysphagia	No Yes	Biliary symptoms	No Yes
Choking	0 = None 1 = Occasionally 2 = More than once per week 3 = Daily	Gallbladder operation	No Yes, year
Heartburn	0 = None 1 = Occasionally (once per week) 2 = Daily 3 = Continuously	Gastritis or ulcer	No Yes
Severity of heartburn	Mild Severe	Ulcer operation	No Yes
Acid regurgitation	Moderate 0 = None 1 = Occasionally (once per week) 2 = Daily 3 = Continuously	Oesophageal operation	No Yes, year, type
Severity of regurgitation	Mild Moderate Severe	Oesophageal X-ray	No Yes
Chest pain	0 = None 1 = Occasionally (once per week) 2 = Daily 3 = Continuously	Endoscopy	No Yes
Epigastric pain	0 = None 1 = Occasionally (once per week) 2 = Daily 3 = Continuously	Smoking, cigarettes/day	No <10 10–20 >20
Bloating	0 = None 1 = Occasionally 2 = More than once per week 3 = Daily	Alcohol consumption, cl/week	No <15 15–75 >75
Burping	0 = None 1 = Occasionally 2 = More than once per week 3 = Daily	Antacids	No Yes
Rectal flatus	0 = None 1 = Occasionally 2 = More than once per week 3 = Daily	H ₂ -blockers, PPI	No Yes
		Prokinetics	No Yes
		Other type of medication	No Yes

References

- 1 Rothstein RD: Gastrointestinal motility disorders in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1990;85:782–785.
- 2 Goyal RK, Spiro HM: Gastrointestinal manifestations of diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1971;55:1031–1044.
- 3 Taub S, Mariani A, Barkin JS: Gastrointestinal manifestations of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1979;2:437–447.
- 4 Hollis JB, Castell DO, Braddom RL: Esophageal function in diabetes mellitus and its relation to peripheral neuropathy. *Gastroenterology* 1977;73:1098–1102.
- 5 Lluch I, Ascaso JF, Mora F, Minguez M, Pena A, Hernandez A, et al: Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1999;94:919–924.
- 6 Parkman HP, Schwartz SS: Esophagitis and gastroduodenal disorders associated with diabetic gastroparesis. *Arch Intern Med* 1987;147:1477–1480.
- 7 Zitomer BR, Gramm HF, Kozak GP: Gastric neuropathy in diabetes mellitus: Clinical and radiologic observations. *Metabolism* 1968;17:199–211.
- 8 Janatunnen E, Pikkarainen P, Laakso M, Pyorala K: Gastrointestinal symptoms in middle-aged diabetic patients. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:427–432.
- 9 Maleki D, Locke GR, Camilleri M, Zinsmeister AR, Yawn BP, Leibson C, et al: Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med* 2000;160:2808–2816.
- 10 Schvarcz E, Palmer M, Ingberg CM, Aman J, Berne C: Increased prevalence of upper gastrointestinal symptoms in long-term type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996;13:478–481.
- 11 Spangeus A, El-Salhy M, Suhr O, Eriksson J, Lithner F: Prevalence of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged diabetic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:1196–1202.
- 12 Talley NJ, Young I, Bytzer P, Hammer J, Leemon M, Jones M, et al: Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2001;96:71–76.
- 13 Ruth M, Manson I, Sandberg N: The prevalence of symptoms suggestive of esophageal disorders. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:73–81.
- 14 Good P: *Permutation tests. A Practical Guide to Resampling Methods for Testing Hypotheses*. New York, Springer, 2000.
- 15 Feldman M, Schiller LR: Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983;98:378–384.
- 16 Ricci JA, Siddiqui R, Stewart WF, Sandler RS, Sloan S, Farup CE: Upper gastrointestinal symptoms in a US national sample of adults with diabetes. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:152–159.
- 17 Holloway RH: Systemic pharmacomodulation of transient lower esophageal sphincter relaxations. *Am J Med* 2001;111(suppl 8A):178–185.
- 18 Samsom M, Smout AJ: Abnormal gastric and small intestinal motor function in diabetes mellitus. *Dig Dis* 1997;15:263–274.
- 19 Holloway RH, Tippett MD, Horowitz M, Maddox AF, Moten J, Russo A: Relationship between esophageal motility and transit in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3150–3157.
- 20 Huppe D, Tegenthoff M, Faig J, Brunke F, Depka S, Stuhldreier M, et al: Esophageal dysfunction in diabetes mellitus: Is there a relation to clinical manifestation of neuropathy? *Clin Invest* 1992;70:740–747.
- 21 Murray FE, Lombard MG, Ashe J, Lynch D, Drury MI, O'Moore B, et al: Esophageal function in diabetes mellitus with special reference to acid studies and relationship to peripheral neuropathy. *Am J Gastroenterol* 1987;82:840–843.
- 22 Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M: Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: A population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001;161:1989–1996.

II

The diagnostic value of GerdQ in subjects with atypical symptoms of gastro-esophageal reflux disease

E. Norder Grusell¹, AC. Mjörnheim¹, C. Finizia¹, M. Ruth¹, H. Bergquist¹

¹Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg

Corresponding author: Dr. Elisabeth Norder Grusell, MD, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Sahlgrenska University Hospital, S-413 45 Gothenburg, Sweden. E-mail: elisabeth.norder.grusell@vgregion.se

This study was supported by grants from the Västra Götalands Region, FoU Fyrbodal, Gothenburg Medical Society, Stiftelsen Acta Oto-Laryngologica and was approved by the Regional Ethical Review Board of Göteborg (D nr 768-17).

Key words: Gastro-esophageal reflux disease, GerdQ, GERD questionnaire, atypical symptoms, validation

Abstract

Background: Symptoms are essential in the clinical diagnosis of gastro-esophageal reflux disease (GERD). Questionnaires such as GerdQ have been developed as diagnostic aids. GerdQ has been thoroughly validated in well-characterized GERD patients, but has not yet been fully evaluated in a population that includes subjects with atypical symptoms.

Aim: To evaluate GerdQ in a population with typical and/or atypical symptoms of GERD, defined by 24-h pH monitoring. The secondary aim was to investigate the outcome of GerdQ depending on the response to proton pump inhibitor (PPI) treatment.

Methods: The study included 646 subjects referred for 24-h pH monitoring due to a clinical suspicion of GERD. All subjects completed GerdQ before performing a 24-h pH monitoring.

Results: In total, 377 (58%) subjects were diagnosed with GERD based on symptoms and 24-h pH monitoring (GERD_{pH}). Of these, 46% had atypical main symptoms. Overall, GerdQ (cut off 8) predicted GERD_{pH} with a sensitivity and specificity of 62% and 74%, respectively. A high specificity but poor sensitivity for diagnosis of GERD_{pH} was found for atypical main symptoms such as cough, dysphagia and globus. GerdQ had a high sensitivity in predicting PPI response, PPV 97% at cut off 8.

Conclusion: GerdQ has a diagnostic value in an unselected population presenting with typical and/or atypical symptoms of GERD, but a low sensitivity for diagnosis of GERD_{pH} was found in subjects with predominant symptoms such as cough, dysphagia and globus.

Introduction

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is common in the western world, with a prevalence as high as 20 to 30% and increasing (1). GERD has, according to the Montreal agreement, a symptomatic definition, i.e., “a condition that develops when the reflux of stomach content causes troublesome symptoms and/or complications” (2). Typically, the diagnosis is based on the symptoms heartburn and regurgitation. However, many patients report symptoms that are atypical, overlap with other diagnoses or have an extra-esophageal origin such as chest pain, hoarseness, laryngitis, chronic cough and asthma (3-7). In the clinical setting, it may therefore be difficult to distinguish GERD from conditions such as functional dyspepsia, irritable bowel syndrome (IBS) and eosinophilic esophagitis (8, 9). Furthermore, GERD and the aforementioned diagnoses may coexist.

There is no gold standard in diagnosing GERD. In clinical practice, the symptomatic evaluation is therefore often followed by a diagnostic test with PPI. Several studies have, however, shown that this test is of questionable value (10-12). Approximately 30% of patients with established GERD respond partially or not at all to PPI treatment (partial or non-responders), and the newly described entity PPI-responsive esophageal eosinophilia (PPI-REE) further complicates the issue (13, 14). Diagnostic procedures such as endoscopy with or without histological evaluation, pH-metry or esophageal impedance monitoring are, on the other hand, invasive, costly and uncomfortable to the patient. Attempts have therefore been made to improve the diagnostic accuracy by means of validated questionnaires (10, 15, 16). GerdQ is one such questionnaire that offers diagnostic precision similar to that of a diagnosis made by an experienced gastroenterologist with a sensitivity of 65% and a specificity of 71% (10, 15).

This questionnaire has been validated in well-characterized primary care patients (the Diamond study, (10, 15)). The questionnaire has also been applied to patients with suspected GERD referred from primary care settings or via web surveys (17-23). However, whether the diagnostic accuracy of GerdQ is similar in patients with atypical symptoms of GERD and in non- or partial responders to PPI has not been fully elucidated. This study therefore aimed to investigate the diagnostic accuracy of GerdQ in subjects referred for pH-metric evaluation due to typical and atypical symptoms suggestive of GERD.

Material and Methods

Six hundred forty-six consecutive subjects with typical and/or atypical symptoms suggestive of GERD referred for 24-h pH monitoring at the esophageal laboratory at the Department of Otorhinolaryngology, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, were included in the study. The inclusion period lasted from October 2009 until April 2014. Subjects with malignant disease and subjects who were not proficient in the Swedish language were excluded. Drugs that might influence gastric acidity were not allowed the week before or during the investigation.

Demographic data of the study population is presented in **Table 1**.

Concurrent diabetes mellitus and EoE were each reported by 16 subjects. Fifty-one subjects smoked, and 51 were ex-smokers. Eighty-nine were teetotalers. The predominant presenting symptoms of the study population are presented in **Table 2**.

Each patient was interviewed by the same observer using a standardized questionnaire (24). The main symptoms were classified as typical symptoms (heartburn or regurgitation) or as atypical symptoms (chest pain, dysphagia, globus, cough or extra-esophageal symptoms (laryngitis, hoarseness, dental erosions)). Classification of subjects as responders, partially responders or non-responders to PPI were done by structured interview.

The subjects were then asked to fill out the GerdQ questionnaire on their own. GerdQ is a simple questionnaire that was developed as a part of the Diamond study (10, 15). It consists of six items (frequency of heartburn, regurgitation, sleep disturbances or the use of over-the-counter medications due to symptoms of reflux, epigastric pain, nausea) derived from three earlier validated questionnaires (GSRS – Gastrointestinal Symptom Rating Scale, RDQ – Reflux Disease Questionnaire, GIS – GERD Impact Scale) scored by the patient on a 4-grade Likert scale using a one-week frame. A reversed Likert scale is used for two questions (negative predictors: epigastric pain and nausea). The results of the questionnaire emerge as a score between 0 and 18, where 18 is the highest symptom score. GerdQ is validated and used in several studies (15, 18-22, 25). Most validation studies of GerdQ have presented the cut off as ≥8, which indicates a high likelihood of GERD if the score is 8 or higher.

The 24-h pH monitoring was performed on an ambulatory basis; a monocrystalline antimony pH catheter was passed through the nose and positioned 5 cm above the high-pressure zone of the lower esophageal sphincter as located by manometry. Before each study, the pH electrode was calibrated at pH 1.07 and 7.01 (Synectics 5001/5002). Data were collected by a Digitrapper 400/pH-Z (Medtronic, Minneapolis, USA) and subsequently analyzed as previously described (26). A pathological examination (GERD_{pH}) was defined as a total number of reflux episodes ≥50 and/or reflux as a percentage of the recording time, acid

exposure time (AET), exceeding 4.2% and/or in upright position ≥6.3% and/or supine position ≥1.2%.

Statistics

The distribution of data is described as the mean, standard deviation (SD), median and minimum and maximum values for continuous variables and as numbers and percentages for categorical variables. The values were calculated for the study population as a whole and separately for those suffering from GERD_{pH} or EoE.

Logistic regression analyses were performed in SAS (version 9.4, Cary, NC, USA) with GerdQ as the independent variable and GERD_{pH} (pH-metry) as the response variable. ROC curves were calculated for the sensitivity and specificity of different GerdQ scores for predicting GERD_{pH}. A stepwise logistic regression including the different GerdQ variables was performed in order to evaluate the properties of the different questions in the studied populations. A similar model was constructed including variables 1, 2, 4, and 6 of the GerdQ questionnaire, attributing different weights to the variables as determined by the stepwise regression analysis. Correlation between GerdQ and symptoms and other variables as well as comparisons of GerdQ variables among genders, endoscopic results and the presence of EoE were also examined.

Statistical analyses were performed by Statistiska Konsultgruppen, Göteborg (www.stat-grp.se).

Ethics

The study was performed according to ICH guidelines, and the protocol was approved by the Regional Ethical Review Board of Gothenburg (D nr 768-17).

Results

Pathological 24-h pH monitoring (GERD_{pH}) was demonstrated in 377 participants (58.4%). Endoscopy had been performed in 375 subjects prior to inclusion, 109 of which had pathological findings (LA A n=34, LA B, n=17, LA C n=5, LA D n=4, BE n=6, unspecified esophagitis n=34, endoscopical signs of EoE n=8, data missing n=1). Of those with

pathological endoscopic findings, 81 (74.3%) had positive pH-metry compared to 147 of 266 subjects (55.3%) with normal upper endoscopy. Subjects with pathologic upper endoscopy had significantly higher GerdQ scores than subjects with normal upper endoscopy (median 9.00 (4.0-18.0) vs 8.00 (0.0-18.0), p=0.0052).

The main symptom in the study population was described as typical reflux (e.g., heartburn and/or regurgitation) in 276 subjects (42.7%). Atypical main symptoms were present in 57.3% dominated by cough (n=165, 25.5%) and dysphagia (n=156, 24.1%). Globus, extra-esophageal symptoms and chest pain were less common (n=22, 3.4%; n=16, 2.5%; and n=11, 1.7%, respectively) (**Table 2**). An atypical symptom was reported as the main complaint by 173 subjects (45.9%) with GERD_{pH}. Of these 79 subjects (45.7%) reported concurrent typical symptoms.

Dysphagia as the main symptom was more common in patients with EoE (87.5%) than in the whole study population (24.1%) and in patients with GERD_{pH} (21.5%).

GerdQ scores and optimal cut-off

The sensitivity and specificity of GerdQ in predicting GERD_{pH} at various cut-off points are presented in **Figure 1**. A sensitivity of 62% and a specificity of 74% were found at a cut-off of 8, whereas a sensitivity of 72% and a specificity of 62% were found at a cut-off of 7. Excluding the negative predictive questions in the questionnaire (questions 3 and 4) did not contribute to a better sensitivity or specificity, as demonstrated in **Figure 2**. The probability of GERD_{pH} as a function of the GerdQ score is depicted in **Figure 3**.

A GerdQ score ≥ 8 was found in 304 (47.1%) subjects, of whom 234 (77.0%) were diagnosed with GERD_{pH}, while 70 (23.0%) had a negative pH-metry. The OR for having positive pH-metry if GerdQ ≥ 8 , was 4.65 (95% CI 3.30-6.55) (p<0.0001). The median value of GerdQ in the subjects with GERD_{pH} was 8.0 (range 0-18), and the mean value was 9.2 (SD 3.3 95% CI of mean 8.9-9.5), compared to a median of 6.0 (range 1-16) and a mean of 6.9 (SD 2.2, 95% CI of mean 6.6-7.2) in subjects with normal pH-metry. No significant difference in the GerdQ score was found between males and females.

GerdQ according to the main symptom

The predictive properties of GerdQ in GERD_{pH} subjects differed according to the main presenting symptom. Relatively poor predictive values were found for cough, dysphagia and globus. Interestingly, extra-oesophageal symptoms presented with relatively high sensitivity and specificity values. An overview of the sensitivity and specificity of GerdQ for diagnosis of GERD_{pH} of the most common symptoms is presented in **Table 3**.

GerdQ vs. PPI-response

Two hundred and twelve of the subjects with GERD_{pH} (56.2%) had tried PPI before inclusion in the trial, of whom 134 (63.2%) reported a response, 73 (34.4%) reported a partial response, and 5 (2.4%) were non-responders. The ROC curve for PPI response predicting GERD_{pH} had an AUC of 51.7%, as shown in **Figure 2**. The sensitivity and specificity of GerdQ (≥ 8) predicting the PPI response (response or partial response) in subjects with GERD_{pH} were 80% and 36%, respectively, with an AUC of 80%, PPV 97.2%, NPV 6.1%.

GerdQ vs. Eosinophilic esophagitis

Nine of the 16 subjects with EoE had concurrent GERD_{pH}, and only two had a GerdQ score ≥ 8 . The sensitivity of GerdQ for predicting GERD_{pH} in this subgroup was 100%, but the specificity was only 29%.

Discussion

The current cohort study aimed to evaluate if the GerdQ questionnaire is of value for detecting GERD in a consecutive population referred to 24-h pH monitoring, including subjects with both typical and atypical symptoms.

We found that optimal cut-off for positive GerdQ was 8 and that the sensitivity and specificity of GerdQ in predicting GERD_{pH} in this study population were 62% and 74%, respectively. The OR for having a positive pH-metry and/or SAP if GerdQ ≥ 8 was 4.65 ($p<0.0001$). The present study showed a sensitivity and a specificity that were quite similar to those previously demonstrated, and a cut-off of 8 was optimal, as has previously been reported in most validation studies (15, 20, 21). In contrast, Jonasson et al reported that the best sensitivity (66%) and specificity (64%) were seen at a cut-off of 9 in a population referred for upper endoscopy (18).

The observed similarities in overall sensitivity and specificity between the Diamond study and the present study are interesting in view of the substantial differences between the populations studied both regarding selection and the definition of GERD. In the Diamond study, GERD was defined as a positive pH-metry/SAP, positive endoscopy or/and indeterminate 24-h pH in combination with a positive response to PPI, whereas the present study classified GERD as a positive pH-metry..

The current population differed from that in the Diamond study as well as the populations of most previous studies by containing a large proportion of subjects (57.3%) with atypical main symptoms. In this subgroup, GerdQ showed a high specificity, 80%, but a low sensitivity, 36%. However, a study by Zhou et al did include patients with atypical main symptoms of GERD and reported an overall sensitivity and specificity of 57.7% and 48.9%, respectively (22). The included population had a high proportion of *H. pylori* infection (28.3%), and many of the patients with GERD did have dyspeptic symptoms, resulting in lower scores for the third and fourth questions of the GerdQ. Further, in the GERD group, 62% had typical symptoms as main symptom, which is a larger proportion than in the present study. On the other hand, Xu et al reported a sensitivity of 66.7% and a high specificity, 91.7%, of GerdQ compared to multichannel intraluminal pH monitoring in patients with suspected gastroesophageal reflux-induced chronic cough (GERC) (27). This finding is in contrast to the present result of poor sensitivity (45.0%) among subjects with cough as the main symptom. This might be because the present study did not measure possible non-acidic GERD or because treatment response was not included as part of the study.

As expected, the present study showed a low sensitivity for GerdQ in subjects with cough, dysphagia and globus as their main symptoms, although the specificity was high, suggesting that GerdQ may be useful to distinguish subjects with GERD as the cause of their symptoms. However, the best combination of sensitivity and specificity of GerdQ was found in subjects with extraesophageal symptoms of GERD such as laryngitis, hoarseness and dental erosions. This is of potential importance since several studies, including the ProGERD study and the study by Min et al., have reported a high prevalence of extraesophageal symptoms in patients with typical GERD symptoms (7, 28). This observation warrants further investigation since our result must be interpreted with caution due to the low number of subjects reporting extraesophageal symptoms as the main symptom.

GerdQ was a relatively good predictor of a history of response to PPI treatment. In clinical practice, the response to PPI is often regarded as verification that GERD is the cause of the complaints. Similar observations of a strong association between GerdQ scores and PPI response have been found in patients with coronary artery disease and concurrent gastroesophageal reflux-related chest pain (29). However, the diagnostic value of the PPI test has been the subject of controversy, especially in view of the lack of a gold standard for diagnosing GERD and differences regarding the doses and lengths of treatments as well as the definitions of clinical improvement (10-12, 18, 30, 31). In keeping with most previous findings of PPI tests in relation to other diagnostic measurements, the present data suggest that a trial of PPI does not add to the diagnostic accuracy compared to the pH-metry outcome (22). It must be taken into account, however, that the time of withdrawal of PPI treatment before filling out GerdQ varies in different studies from 4 weeks to no withdrawal at all. A withdrawal period of seven days, as used in the present study, is commonly used but might have an effect on the GerdQ result (since the time evaluation in GerdQ is the last 7

days). On the other hand, it is long enough to minimize the PPI effect on the 24-h pH monitoring.

GerdQ was not able to separate out subjects with EoE from those with GERD in contrast to the results of a recent study that reported significantly lower GerdQ scores in patients with EoE (but not among PPI-REE) than in patients with GERD (32). Since GERD is a common disease, it is reasonable to presume that many patients with EoE also suffer from GERD, and there is an overlap in symptomatology as well as diagnostics with regard to PPI-REE (33). Similarly, high resolution manometry may differentiate between EoE and GERD but not between PPI-REE and GERD. To further complicate the picture, PPI-REE as an own disease entity has recently been questioned (34).

The strengths of the present study are the relatively large number of subjects participating and the large proportion of subjects with atypical main symptoms. However, some obvious limitations also exist. Our aim was to evaluate if GerdQ could predict the outcome of 24-h pH monitoring, i.e., GERD diagnosed as positive pH-metry. Since this study was performed 2009-2014 we did not use the latest recommendations for pathological AET according to the Lyon consensus (35). Adding impedance measurements would have increased the diagnostic yield by adding information on the impact of weakly acidic or non-acidic reflux episodes as well (36-39). The analysis might have been negatively affected by the fact that not all our subjects underwent upper endoscopy; thus the number of subjects with erosive GERD included might have been underestimated. Moreover, biopsies were not sampled in all subjects; thus a potential proportion of subjects with EoE might not have been recognized, in view of the overlap in clinical expression between GERD and EoE.

Further, *H. pylori* infection was not excluded, which could theoretically lead to lower scores in the negative predictive questions of GerdQ. However, we did not achieve better sensitivity and specificity when excluding these questions, which might in turn be because the prevalence of gastric *H. pylori* in Sweden is low and decreasing (40).

Despite the large number of participants included in this study, some of the subgroups were small. The diagnostic accuracy of GerdQ in EoE would be informative to evaluate in future prospective studies with more subjects.

In summary, we suggest that GerdQ might be a valuable screening tool in primary care for the diagnosis of GERD also in subjects with atypical main symptoms of GERD. However, in subjects with cough, dysphagia and globus as the main symptoms, the sensitivity of GerdQ for diagnosis of GERD_{pH} was poor, and additional diagnostic evaluation may be required.

References

1. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-80.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(8):1900-20; quiz 43.
3. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005;54(5):710-7.
4. Richter JE. The many manifestations of gastroesophageal reflux disease: presentation, evaluation, and treatment. *Gastroenterology clinics of North America*. 2007;36(3):577-99, viii-ix.
5. Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. Gastroesophageal reflux symptoms in typical and atypical GERD: roles of gastroesophageal acid refluxes and esophageal motility. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(2):284-90.
6. Malfertheiner P, Hallerbach B. Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *International journal of clinical practice*. 2005;59(3):346-55.
7. Jaspersen D, Labenz J, Willich SN, Kulig M, Nocon M, Leodolter A, et al. Long-term clinical course of extra-oesophageal manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease. A prospective follow-up analysis based on the ProGERD study. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2006;38(4):233-8.
8. Rasmussen S, Jensen TH, Henriksen SL, Haastrup PF, Larsen PV, Sondergaard J, et al. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2015;50(2):162-9.
9. Molina-Infante J, van Rhijn BD. Interactions between gastro-oesophageal reflux disease and eosinophilic oesophagitis. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2015;29(5):749-58.
10. Dent J, Vakil N, Jones R, Bytzer P, Schoning U, Halling K, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut*. 2010;59(6):714-21.
11. van Zanten SV, Flook N, Talley NJ, Vakil N, Lauritsen K, Bolling-Sternevald E, et al. One-week acid suppression trial in uninvestigated dyspepsia patients with epigastric pain or burning to predict response to 8 weeks' treatment with esomeprazole: a randomized, placebo-controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;26(5):665-72.
12. Talley NJ, Vakil N, Lauritsen K, van Zanten SV, Flook N, Bolling-Sternevald E, et al. Randomized-controlled trial of esomeprazole in functional dyspepsia patients with epigastric pain or burning: does a 1-week trial of acid suppression predict symptom response? *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;26(5):673-82.
13. El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32(6):720-37.
14. Eluri S, Dellon ES. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia and eosinophilic oesophagitis: more similarities than differences. *Current opinion in gastroenterology*. 2015;31(4):309-15.
15. Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;30(10):1030-8.

16. Vakil NB, Halling K, Becher A, Ryden A. Systematic review of patient-reported outcome instruments for gastroesophageal reflux disease symptoms. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2013;25(1):2-14.
17. Bai Y, Du Y, Zou D, Jin Z, Zhan X, Li ZS, et al. Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (GerdQ) in real-world practice: a national multicenter survey on 8065 patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28(4):626-31.
18. Jonasson C, Wernersson B, Hoff DA, Hatlebakk JG. Validation of the GerdQ questionnaire for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(5):564-72.
19. Lacy BE, Chehade R, Crowell MD. A prospective study to compare a symptom-based reflux disease questionnaire to 48-h wireless pH monitoring for the identification of gastroesophageal reflux (revised 2-26-11). *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(9):1604-11.
20. Suzuki H, Matsuzaki J, Okada S, Hirata K, Fukuhara S, Hibi T. Validation of the GerdQ questionnaire for the management of gastro-oesophageal reflux disease in Japan. *United European gastroenterology journal*. 2013;1(3):175-83.
21. Zavala-Gonzales MA, Azamar-Jacome AA, Meixueiro-Daza A, Ramos A, JJR, Roesch-Dietlen F, et al. Validation and diagnostic usefulness of gastroesophageal reflux disease questionnaire in a primary care level in Mexico. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2014;20(4):475-82.
22. Zhou LY, Wang Y, Lu JJ, Lin L, Cui RL, Zhang HJ, et al. Accuracy of diagnosing gastroesophageal reflux disease by GerdQ, esophageal impedance monitoring and histology. *Journal of digestive diseases*. 2014;15(5):230-8.
23. Bergquist H, Agreus L, Tillander L, Johnsson F, Sorngard H, Sjostedt S, et al. Structured diagnostic and treatment approach versus the usual primary care approach in patients with gastroesophageal reflux disease: a cluster-randomized multicenter study. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(7):e65-73.
24. Ruth M, Mansson I, Sandberg N. The prevalence of symptoms suggestive of esophageal disorders. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1991;26(1):73-81.
25. Ponce J, Garrigues V, Agreus L, Tabaglio E, Gschwantler M, Guallar E, et al. Structured management strategy based on the Gastro-oesophageal Reflux Disease (GERD) Questionnaire (GerdQ) vs. usual primary care for GERD: pooled analysis of five cluster-randomised European studies. *International journal of clinical practice*. 2012;66(9):897-905.
26. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on the use of esophageal pH recording. *Gastroenterology*. 1996;110(6):1981.
27. Xu X, Chen Q, Liang S, Lv H, Qiu Z. Comparison of gastroesophageal reflux disease questionnaire and multichannel intraluminal impedance pH monitoring in identifying patients with chronic cough responsive to antireflux therapy. *Chest*. 2014;145(6):1264-70.
28. Min YW, Lim SW, Lee JH, Lee HL, Lee OY, Park JM, et al. Prevalence of Extraesophageal Symptoms in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease: A Multicenter Questionnaire-based Study in Korea. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2014;20(1):87-93.
29. He S, Liu Y, Chen Y, Tang Y, Xu J, Tang C. Value of the Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (GerdQ) in predicting the proton pump inhibitor response in coronary artery disease patients with gastroesophageal reflux-related chest pain. *Dis Esophagus*. 2016;29(4):367-76.
30. Gasiorowska A, Fass R. The proton pump inhibitor (PPI) test in GERD: does it still have a role? *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(8):867-74.
31. Bytzer P, Jones R, Vakil N, Junghard O, Lind T, Wernersson B, et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2012;10(12):1360-6.

32. Savarino EV, Tolone S, Bartolo O, de Cassan C, Caccaro R, Galeazzi F, et al. The GerdQ questionnaire and high resolution manometry support the hypothesis that proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia is a GERD-related phenomenon. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;44(5):522-30.
33. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(5):679-92; quiz 93.
34. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, Dellon ES, Furuta GT, Gupta SK, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016;65(3):524-31.
35. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout A, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018.
36. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Frazzoni M, Sammito G, Bonfanti D, et al. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2011;43(7):542-7.
37. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut*. 2005;54(4):449-54.
38. Malhotra A, Freston JW, Aziz K. Use of pH-impedance testing to evaluate patients with suspected extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(3):271-8.
39. Hall MG, Wenner J, Oberg S. The combination of pH monitoring in the most distal esophagus and symptom association analysis markedly improves the clinical value of esophageal pH tests. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2016;51(2):129-36.
40. Agreus L, Hellstrom PM, Talley NJ, Wallner B, Forsberg A, Vieth M, et al. Towards a healthy stomach? *Helicobacter pylori* prevalence has dramatically decreased over 23 years in adults in a Swedish community. *United European gastroenterology journal*. 2016;4(5):686-96.

Table 1. Demographic data

	All n = 646	GERD _{pH} n = 377
Age (years)	52.0 (15.0; 84.0)	54.0 (17.0; 84.0)
Women	350 (54.2%)	190 (50.4%)
BMI	25.4 (18.0; 43.6) (n=634)	26.2 (18.2; 43.4) (n=369)
Duration (years)	3.0 (0.0; 50.0) ^a (n=635)	4.0 (0.1; 50.0) (n=371)

GERD_{pH}, GERD according to pH-monitoring. Age, BMI, and duration are presented as the median (range). Data on BMI and duration were not available for all subjects; complementary n is presented.

Table 2. Overview of main symptoms, n (%)

	All n=646	GERD _{pH} n=377
Typical reflux	276 (42.7%)	204 (54.1%)
Atypical reflux	370 (57.3%)	173 (45.9%)
Chest pain	11 (1.7%)	1 (0.3%)
Cough	165 (25.5%)	82 (21.8%)
Dysphagia	156 (24.1%)	81 (21.5%)
EES	16 (2.5%)	6 (1.6%)
Globus	22 (3.4%)	3 (0.8%)

GERD_{pH}, GERD according to pH-monitoring. Typical reflux, heartburn and/or regurgitation; EES, extra-esophageal symptoms (laryngitis, hoarseness, dental erosions).

Table 3. Sensitivity and specificity for GerdQ in predicting GERD_{pH} in subgroups

	All	Reflux	Atypical	Chest pain	Cough	Dysphagia	EES	Globus
Sensitivity	0.62	0.84	0.36	1.00	0.45	0.23	0.83	0.33
Specificity	0.74	0.57	0.80	0.90	0.73	0.84	0.80	0.89

GERD_{pH}, GERD according to pH-monitoring. Reflux, regurgitation or heartburn; Atypical, atypical symptom as main symptom; EES, extra-esophageal symptoms.

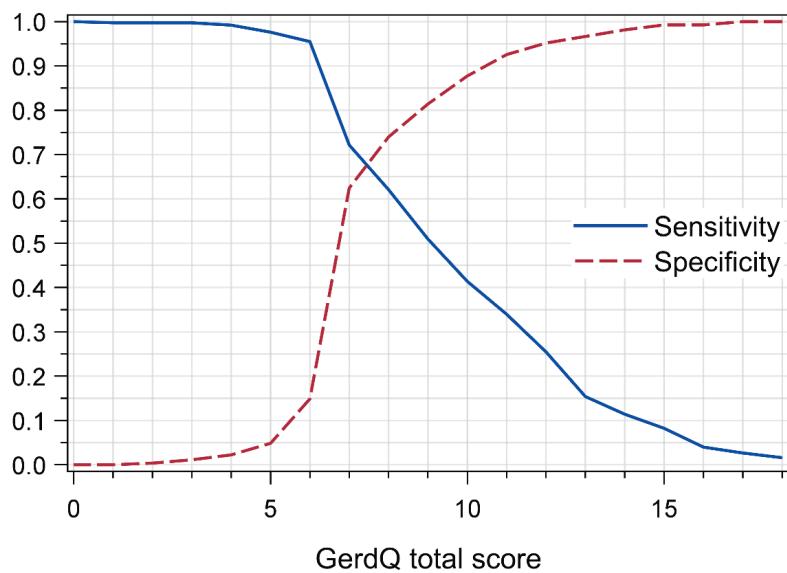


Figure 1. Sensitivity and specificity of GerdQ in predicting GERD_{pH}

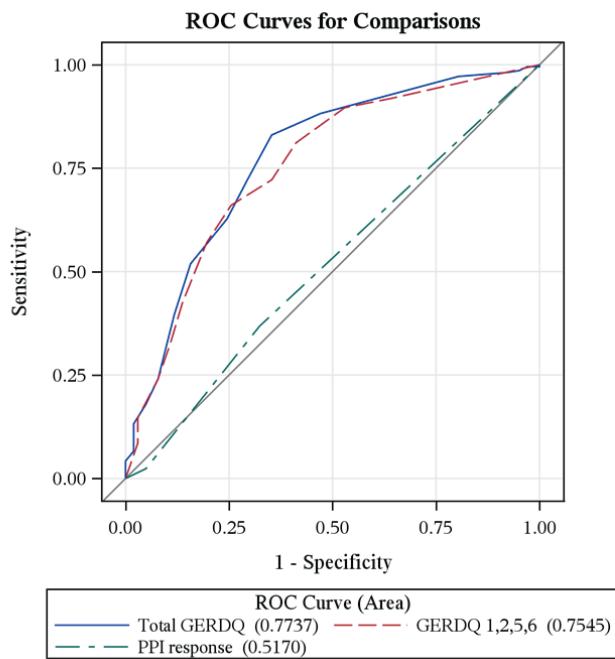


Figure 2. ROC curves for GerdQ and PPI response vs. GERD_{pH}

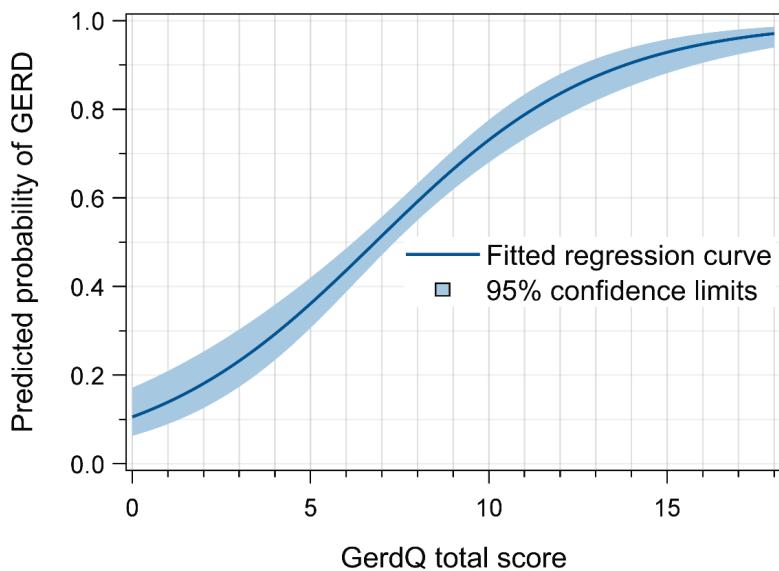


Figure 3. Predicted probability of GERD_{pH} according to 24-h pH monitoring depending on the GerdQ outcome