

Mechanisms and factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus

Mecanismos e fatores associados aos sintomas gastrointestinais em pacientes com diabetes melito

Mônica Loureiro Celino Rodrigues¹, Maria Eugênia Farias Almeida Motta²

Resumo

Objetivos: Apresentar a frequência, os principais fatores causadores dos sintomas gastrointestinais em pacientes portadores do diabetes melito e controvérsias quanto à sua ocorrência em crianças e adolescentes.

Fontes dos dados: Revisão não sistemática nas bases de dados MEDLINE/PubMed e SciELO (1983-2011), além de capítulos de livros relevantes. Foram selecionados os artigos mais atuais e representativos do tema.

Síntese dos dados: A prevalência do diabetes melito vem aumentando ao longo dos anos em vários países do mundo. No sistema digestório, é conhecida a ocorrência de complicações do diabetes melito, entre elas os sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal, azia, disfagia, constipação, diarreia e incontinência fecal). A patogênese das alterações das funções gastrointestinais no diabetes melito está ainda sob investigação, e o papel do sistema nervoso entérico e seus neurotransmissores tem ganhado significância. Em decorrência do comprometimento do sistema digestório, com danos ao sistema nervoso entérico, portadores do diabetes melito podem apresentar quadros específicos de distúrbios de motilidade, alguns de grande relevância clínica, como gastroparesia diabética, constipação e diarreia. A disfunção deste sistema contribui para aumentar a morbidade desta doença e piora a qualidade de vida de seus portadores.

Conclusões: O diabetes melito, ao longo dos anos, afeta o sistema digestório. Por ser uma condição que piora a qualidade de vida dos portadores e também pode indicar complicação da doença, deve ser valorizada no acompanhamento e tratamento do paciente com diabetes melito. Na infância e na adolescência, ainda existem poucos estudos que abordam o problema.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(1):17-24: Diabetes melito, sinais e sintomas digestórios, motilidade, etiologia, criança, adolescente.

Abstract

Objectives: To present the main mechanisms that cause gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus, their frequency, and controversies as to their occurrence in children and adolescents.

Sources: Non-systematic review of the literature conducted in the MEDLINE/PubMed and SciELO databases (1983-2011), as well as relevant book chapters. The most relevant and up-to-date articles on the topic were selected.

Summary of the findings: Prevalence of diabetes mellitus has been increasing over the years in many countries. The complications caused by this disease in the digestive system, such as gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, abdominal pain, heartburn, dysphagia, constipation, diarrhea, and fecal incontinence) are well known. The pathogenesis of changes in the gastrointestinal functions in patients with diabetes mellitus is still being investigated at the same time as the role of the enteric nervous system and its neurotransmitters has gained significance. As a consequence of the complications in the digestive system, which damage the enteric nervous system, patients with diabetes mellitus may have specific gastrointestinal motility disorders, some of which may be of great relevance, such as diabetic gastroparesis, constipation, and diarrhea. Gastrointestinal dysfunction increases the morbidity of diabetes mellitus and worsens the quality of life of diabetic individuals.

Conclusions: There are few studies addressing these problems in childhood and adolescence. Diabetes mellitus affects the digestive system over the years. Because this condition worsens the quality of life of diabetic individuals and leads to complications, attention must be paid to gastrointestinal symptoms when treating patients with diabetes mellitus.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(1):17-24: Diabetes mellitus, digestive signs and symptoms, gastrointestinal motility, etiology, child, adolescent.

1. Mestranda, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE.
2. Doutora, Medicina. Professora adjunta, Departamento Materno Infantil, UFPE, Recife, PE.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Rodrigues ML, Motta ME. Mechanisms and factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(1):17-24.

Artigo submetido em 09.08.11, aceito em 21.09.11.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2153>

Introdução

O termo diabetes melito (DM) compreende um grupo de doenças metabólicas de várias etiologias, caracterizado por hiperglicemia crônica, com distúrbios no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, resultando em defeitos na secreção e/ou ação de insulina. A hiperglicemia crônica que ocorre no DM está associada à disfunção, ao dano e à falha de vários órgãos, especialmente olhos, rins, sistema nervoso, coração e vasos sanguíneos¹⁻³.

A classificação etiológica do DM abrange três tipos: tipo 1 (DMT1), tipo 2 (DMT2) e outros tipos específicos. O DMT1, de causa imunomediada ou idiopática, resulta de uma destruição das células beta pancreáticas, o que acarreta uma absoluta deficiência de insulina. Este tipo de DM responde por 5 a 10% dos casos de DM, e os portadores dessa forma clínica necessitam do uso de insulina exógena para sobreviver³. É caracterizada clinicamente por poliúria, polidipsia, perda de peso, apesar da polifagia, hiperglicemia, glicosúria, acidose, cetose e, em casos mais graves, coma¹. Particularmente crianças e adolescentes podem apresentar-se com cetoacidose como primeira manifestação da doença³. O DMT1 é considerado uma das doenças crônicas mais prevalentes na infância. Atualmente, a incidência de DMT1 vem aumentando, particularmente na população infantil com menos de cinco anos de idade^{2,4}.

A prevalência do DM em geral, independentemente do tipo, é estimada em 200 milhões de pessoas, 5% da população de adultos². Nas Américas, o número de pessoas com DM foi estimado em 3,5 milhões em 2000, e espera-se um aumento para 64 milhões em 2025⁵. Existe uma grande diferença na incidência do DM nas diversas regiões do mundo, que alcança grandes amplitudes de diferentes incidências, como 0,1/100.000 por ano na China e 45/100.000 por ano na Finlândia, 0,1/100.000 na Venezuela (Caracas) e 8/100.000 no Brasil (São Paulo)^{4,6,7}. Em um dos centros participantes do Estudo Brasileiro de Incidência de Diabetes Mellitus Insulino-Dependente, que é componente do estudo Diabetes Mondiale (Projeto DIAMOND), foi verificada uma incidência média de 12,7/100.000 em Londrina (PR), que é superior à de 7,6/100.000 em São Paulo (SP) e bem superior à de 1,8/100.000 em Campina Grande (PB)⁸.

No sistema digestório, é relativamente bem conhecida a ocorrência de complicações do DM, que se manifesta com sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal, azia, disfagia, constipação, diarreia e incontinência fecal). Resultam de distúrbios da motilidade gastrointestinal, alteração de sensibilidade visceral, alteração na secreção de neurotransmissores, comorbidades psicológicas e do trato digestório (doença celíaca, por exemplo), inflamação da mucosa, além de litíase biliar e esteatose hepática⁹⁻¹¹. O termo gastroenteropatia diabética se refere a todas as complicações gastrointestinais encontradas em pacientes com DM⁹⁻¹¹.

A patogênese das alterações das funções gastrointestinais no DM está ainda sob investigação, e o papel do sistema nervoso entérico e seus neurotransmissores tem ganhado significância com o passar dos anos. Em decorrência do comprometimento do tubo digestório, com danos no sistema nervoso entérico (SNE), pacientes portadores de DM podem

apresentar quadros específicos de distúrbios de motilidade, alguns de grande relevância clínica, como gastroparesia diabética, constipação e diarreia^{10,12}. Dessa forma, a enteropatia diabética reflete comprometimento autonômico generalizado^{11,13,14}.

Atualmente, sabe-se que todo o trato gastrointestinal (TGI) é afetado pelo DM, da boca à região anorretal, e a disfunção deste sistema contribui para a morbidade desta doença e piora a qualidade de vida de seus portadores. Dessa forma, há necessidade de melhor entendimento dos sintomas gastrointestinais no paciente com DM e de atuação conjunta de pediatras e endocrinologistas e gastroenterologistas pediátricos para a condução adequada dos pacientes.

Sintomas gastrointestinais no DM

Há relatos de que a prevalência de sintomas gastrointestinais é mais elevada em pacientes com DM do que na população geral. Embora haja controvérsias, esses sintomas não são considerados causas importantes de mortalidade em pacientes portadores da doença, mas também podem influenciar negativamente a saúde geral e a qualidade de vida^{10,15,16}.

A maioria dos estudos demonstra uma variedade de sintomas gastrointestinais em pacientes portadores do DM, embora muitos destes pacientes, particularmente os portadores do DMT1, possam apresentar-se sem sintomas gastrointestinais. É relevante o fato de que existem poucos estudos em crianças e adolescentes com DMT1, e, entre os pacientes com DMT2, os resultados são controversos¹⁷⁻¹⁹. Entre os sintomas mais encontrados, destacam-se náuseas, dor abdominal, vômitos, saciedade precoce, empachamento, disfagia, regurgitação, azia, dor epigástrica/abdominal, distensão abdominal, constipação, diarreia e incontinência fecal^{10,18,20-22}.

Em um estudo de frequência de sintomas gastrointestinais em pacientes ambulatoriais de uma clínica de pacientes com DMT2, verificou-se que 76% apresentavam pelo menos uma manifestação clínica, e constipação foi a mais frequente (60% dos casos)²³. Outro estudo evidenciou que 68% dos pacientes com DMT1 e DMT2 relataram pelo menos um sintoma, mas a prevalência de constipação foi baixa, apenas 16%²⁴. Sintomas dispépticos foram relatados em 7,2% das crianças e adolescentes com DMT1 e com esofagite e gastroduodenite, porém motilidade intestinal não foi estudada²⁵.

Em indivíduos com DMT1 e DMT2, observou-se baixa prevalência de sintomas gastrointestinais²⁶. Dor abdominal (18%) e constipação (21%) foram os mais frequentes, contudo essa prevalência também foi baixa no grupo controle²⁶. Em outro grupo de pacientes com DMT1 e DMT2, foram encontrados os seguintes sintomas gastrointestinais (com as porcentagens indicadas): plenitude pós-prandial (30,6%), pirose (30%), dor abdominal (19,6%), distensão abdominal (18,9%), náuseas (18,3%), constipação (16,9%), dor epigástrica (15,6%), disfagia (13%), vômitos (7,2%), diarreia (7,2%) e incontinência fecal (4,5%)¹⁰. Não houve diferença significativa entre os sintomas pirose e incontinência fecal nos pacientes com DMT1 e DMT2¹⁰.

Em crianças e adolescentes com DMT1, evidenciou-se frequência de sintomas gastrointestinais superior ao grupo controle, com diferença estatística (44,9% versus 36%, respectivamente; $p < 0,05$)²⁷.

Estudo em pacientes com DMT1 e DMT2 acompanhados em clínicas ambulatoriais e na comunidade, com o objetivo de determinar se há relação entre sintomas gastrointestinais e controle de glicemia e entre sintomas gastrointestinais e complicações do DM, indicou que 57% dos pacientes relataram pelos menos uma complicação da doença, e essas complicações foram associadas a sete dos oito grupos de sintomas gastrointestinais. Os autores concluíram que sintomas gastrointestinais podem estar vinculados com complicações do DM de ambos os tipos, particularmente neuropatia autonômica diabética e controle inadequado de glicemia²⁸.

Outro estudo evidenciou que, no grupo de pacientes com DMT2, 43% apresentavam sintomas do TGI superior versus 31% do grupo controle. Com relação aos sintomas do TGI inferior no grupo com DMT2, 58% manifestavam sintomas versus 55% do grupo controle. Essa diferença entre os dois grupos foi significativa somente para sintomas do TGI superior. Também foram estudados fatores do DMT2 associados a sintomas gastrointestinais. A concentração de hemoglobina glicada fração (HbA1c) foi o único fator de risco independente para sintomas do TGI superior²².

Baseado nos resultados dos diversos estudos, pode-se concluir que existe relação entre sintomas gastrointestinais

e DM. Porém, em DMT1, os estudos são escassos, e os resultados, controversos¹¹. Apesar de todas essas evidências, a real prevalência de sintomas gastrointestinais em pacientes com DM, em especial no DMT1, não está definida, visto que os resultados dos estudos são diversos^{27,29-31}. Além disso, estudos realizados na população geral com grupos diversos de pacientes sem DM mostram alta prevalência de sintomas gastrointestinais, sugerindo relação casual para a ocorrência dos sintomas gastrointestinais nos pacientes com DM³²⁻³⁴.

No entanto, devido ao aumento de incidência e prevalência de DMT1 e DMT2 em todo o mundo^{4,5}, deve-se chamar a atenção para a presença de sintomas gastrointestinais na população de portadores de DM, inclusive como indicativo de complicação da doença, e para o entendimento dos mecanismos que possibilitam sua ocorrência, devido à interferência na qualidade de vida desses pacientes¹⁴. Atenção especial deve ser dada aos portadores de DMT1 acometidos no início da vida, e que terão que lidar com a doença durante período de tempo prolongado.

Sintomas gastrointestinais em DM: como ocorrem?

Apesar da controvérsia com relação às condições que levam ao surgimento de sintomas gastrointestinais em pacientes portadores de DM, atualmente, muitos fatores têm sido implicados na patogênese e na relação causal (Figura 1). A discussão sobre esses fatores será feita a seguir.

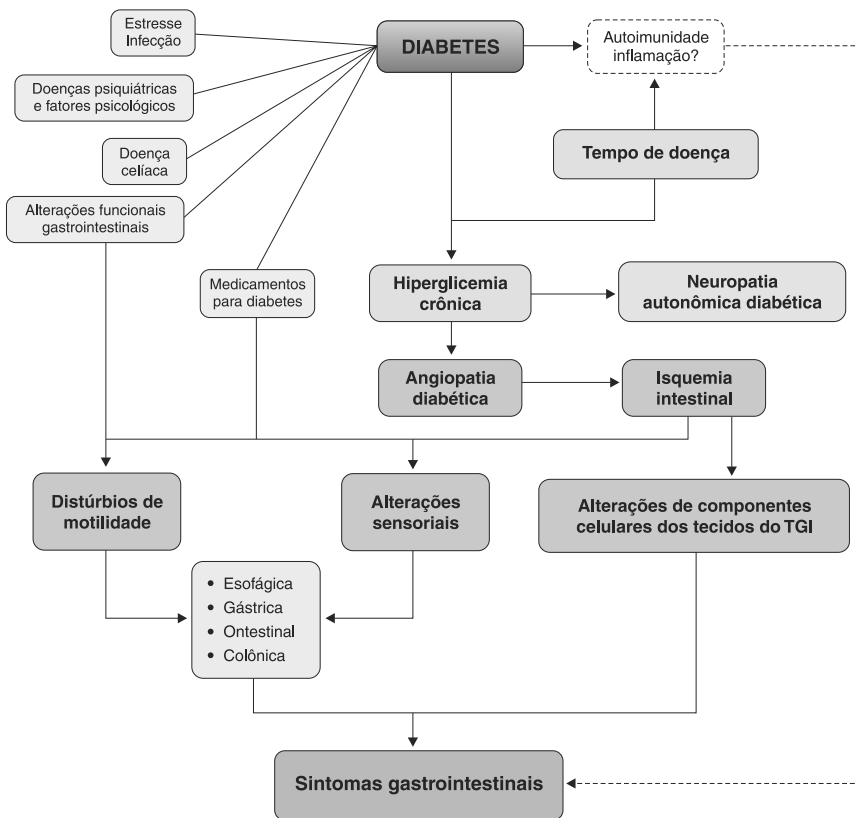


Figura 1 - Mecanismos fisiopatogênicos dos sintomas gastrointestinais no diabetes melito

Autoimunidade, inflamação e DM

O DMT1 resulta de uma destruição imunomediada das células beta do pâncreas. Nesse processo autoimune, podem ocorrer danos nas células do aparelho neuromuscular do TGI, em particular nos neurônios. Atualmente, tem-se muito interesse no papel de processos autoimunes na patogênese de distúrbios neuromusculares do TGI e já se admite que autoanticorpos exerçam um papel-chave em outras alterações de motilidade (paraneoplásicas e idiopáticas), apesar de poucas evidências no que se refere à patogênese autoimune na gastroenteropatia diabética³⁵.

Tem sido descrita infiltração de linfócitos na região mioentérica do esôfago de pacientes com DMT1 e DMT2 e infiltração de linfócitos, macrófagos e células plasmáticas em gânglios de feixe nervoso do sistema nervoso autônomo de pacientes com duração prolongada da doença, complicados com diarreia e gastroparesia. Entretanto, em espécimes de estômago de pacientes com gastroparesia diabética grave de difícil manuseio, não foi encontrado infiltrado inflamatório ou outras células infiltrativas³⁵.

Relatos de que prostaglandinas estão envolvidas na mediação do ritmo elétrico gástrico anormal durante hiperglicemia e de que administração de indometacina pode prevenir taquigastria em indivíduos saudáveis³⁶ indicam a provável natureza inflamatória das alterações motoras do TGI associadas ao DM em geral. Tal achado é reforçado por outras pesquisas que demonstraram inflamação associada à degeneração neurológica, que pode levar a alterações secundárias de motilidade³⁷. Outros estudos ainda revelaram concentração sérica elevada de interleucina 6 em pacientes com DMT1 quando comparados ao grupo controle de indivíduos saudáveis³⁸.

Além disso, anticorpos circulantes fixadores do complemento contra nervos autonômicos são achados frequentes no DMT1 e raros no DMT2, considerada uma doença predominantemente de natureza metabólica e não autoimune. Na ausência de estudos de seguimento, o significado desses achados permanece pouco esclarecido, embora aponte para a participação do processo inflamatório na origem dos sintomas gastrointestinais³⁵.

Foram identificados autoanticorpos contra canais de cálcio da musculatura lisa do cólon de pacientes com DMT1 e não nos controles, o que leva à alteração de motilidade (prejuízo na contração do músculo liso) e, conseqüentemente, a sintomas gastrointestinais, principalmente distensão abdominal e sensação de plenitude pós-prandial^{20,39}.

A presença de anticorpos contra as células parietais gástricas é encontrada em 15 a 21% dos pacientes com DMT1. Quando comparados com indivíduos não diabéticos, esta porcentagem tende a cair para 2 a 10%⁴⁰. Sob outra análise, 20 a 40% dos pacientes com anticorpos contra as células parietais gástricas têm DMT1¹⁷. A positividade desses anticorpos é encontrada no início dos dois tipos de DM, particularmente naqueles que apresentam anticorpos antitireoide peroxidase positivos (antiTPO). A inibição de autoantígenos (H/K ATPase) por esses anticorpos resulta em hipo ou acloridria, as quais levam à alta incidência de gastrite atrófica por dano à mucosa, de natureza autoimune. Pequeno

número de pacientes com DMT1 (2,5 a 4%) têm anticorpos antifator intrínseco, levando à anemia perniciosa¹⁷. Todos esses achados podem sugerir o caráter de autoimunidade na patogenia dos sintomas gastrointestinais do DMT1. Parece razoável afirmar que os processos autoimune e inflamatório estão, de alguma forma, relacionados à gênese do acometimento e, conseqüentemente, dos sintomas gastrointestinais em portadores do DMT1.

Como a hiperglicemia causa sintomas gastrointestinais no DM?

A hiperglicemia é uma condição que está invariavelmente ligada ao DM. O conceito da doença demonstra de forma pontual esta associação^{3,4,41}. É responsável por várias complicações, tanto do DMT1 como do DMT2, entre as quais a neuropatia diabética e o acometimento do TGI. A disfunção do trato digestório no DM é secundária ao controle inadequado da glicemia e a conseqüente neuropatia autonômica diabética, que exerce grande influência nas funções motora e sensorial do trato digestório, desde o estômago até a porção terminal¹². A angiopatia diabética e as complicações vasculares também são secundárias à hiperglicemia crônica e se relacionam com a patogênese da isquemia intestinal e a função nervosa e muscular alteradas da gastroenteropatia diabética^{14,42}.

A hipótese de que o controle inadequado da glicemia é a principal causa de sintomas gastrointestinais tem sido levantada em alguns estudos^{17,43,44}. É comprovada pelas alterações associadas entre mudanças agudas nos níveis da glicemia e motilidade^{12,31,43}. Variações agudas na glicose sérica, mesmo nos limites das taxas normais, podem ter grande influência na função motora e sensitiva do trato digestório^{17,42}. A falta de controle da glicemia afeta a motilidade gástrica e o esvaziamento gástrico retardado dificulta o controle da glicemia, sendo responsável pelos sintomas gastrointestinais (saciedade precoce, empachamento pós-prandial, dor epigástrica, náuseas e vômitos), em um processo de retroalimentação^{17,35,42,45-48}.

O desequilíbrio glicêmico associa hipoglicemias pós-prandiais imediatas a hiperglicemias distantes das refeições, devido à absorção tardia do bolo alimentar, conseqüência do esvaziamento gástrico retardado^{35,49}. Além disso, pode resultar em dessincronização após a administração de insulina e passagem de nutrientes do estômago para o intestino delgado^{35,49}. Em pacientes com DMT1 e gastroparesia, glicemia normal é mantida com menor quantidade de insulina, ao contrário daqueles com esvaziamento gástrico normal¹⁷. Estudo objetivando avaliar o retardo do esvaziamento gástrico por hiperglicemia como sendo uma resposta fisiológica para minimizar a hiperglicemia pós-prandial concluiu que, em pacientes com DMT1, este mecanismo de defesa está comprometido e contribui para taxas elevadas de glicose derivadas das refeições⁵⁰.

A hiperglicemia relaxa o fundo gástrico, acarretando fluxo pilórico retrógrado, com conseqüente estagnação do bolo alimentar e prejuízo na absorção, contribuindo para os sintomas gastrointestinais altos e a dificuldade no controle da glicemia^{17,50}. Também ativa as vias de estresse oxidativo

(desequilíbrio entre sistemas pró e antioxidantes), o que acarreta apoptose de neurônios entéricos e mudança no seu código químico, resultando em alterações da motilidade¹². Estudo demonstrou que o aumento do estresse oxidativo no estômago e no fígado de animais de laboratório é influenciado pelo tempo de DM e pelo aumento da glicemia¹. A sensibilidade aumentada dos tecidos colônicos ao estresse oxidativo pode ser devida à diminuição de antioxidantes que ocorre no cólon dos pacientes com DM de ambos os tipos e que se relaciona a altas concentrações de HbA1c e duração prolongada do DM. Substâncias antioxidantes, como o ácido lipoico, revertem esse efeito¹².

Apesar de alguns estudos realizados concluírem que neuropatia autonômica diabética não é fator etiológico para sintomas gastrointestinais em crianças e adolescentes³¹, outros relatam que a neuropatia autonômica diabética, quando envolve o SNE, tem uma importância significativa na patogenia do TGI do paciente com DM de ambos os tipos. Alterações estruturais e funcionais nos neurônios entéricos como: a) degeneração e diminuição de número e tamanho de neurônios; b) diminuição significativa na área dos gânglios colônicos; c) perda de neurônios inibitórios; d) ativação das vias de estresse oxidativo; e) remodelação dos neurônios do SNE; f) decréscimo e perda seletiva de subtipos de neurônios inibitórios que sintetizam substâncias antioxidantes (óxido nítrico e neuropeptídeo Y) e g) redução de marcadores neuronais e antioxidantes nos cólons de pacientes com DM são decorrentes de hiperglicemia e explicam as alterações gastrointestinais^{12,37,51}.

Motilidade e alterações de componentes celulares dos tecidos do TGI: função nos sintomas gastrointestinais do paciente com DM

Aproximadamente 75% dos pacientes com DM de qualquer um dos tipos experimentam alguma forma de disfunção, provavelmente como resultado de alteração da motilidade^{12,35}.

A prevalência de sintomas relacionados ao TGI superior, como náuseas e saciedade precoce, é mais elevada em pacientes portadores de DM (tanto do tipo 1 como do tipo 2) com controle de glicemia prejudicado e disfunções motoras. Tal fato reforça o conceito de que os efeitos da concentração de glicose na percepção de estímulos do TGI superior são clinicamente importantes^{35,42,49}.

Alterações de motilidade do TGI manifestadas por retardo do esvaziamento gástrico em pacientes com DMT1 e DMT2 de longa duração são comumente encontradas e associadas à gastroparesia, consequência da neuropatia autonômica diabética^{20,52}. Contrações debilitadas da fase antral, aumento do diâmetro do antro gástrico pós-prandial, contrações fúndicas fracas, piloro espasmo e ondas lentas disrítmicas são alguns dos achados que comprovam essas alterações e estão associados a sintomas do TGI alto^{20,52}.

Estudos demonstram que indivíduos com DM de qualquer tipo apresentam várias anormalidades de motilidade gástrica: ocorre prejuízo no relaxamento do fundo gástrico induzido pelas refeições, pode haver irregularidades de ondas lentas,

como bradi e taquigastria, ondas de padrão achatado, ausência de aumento pós-prandial nas forças das ondas lentas, amplitude e frequência reduzidas das contrações antrais, amplitude reduzidas das contrações fúndicas, ausência do complexo motor migratório interdigestivo antral, entre outras^{14,17,49,53}. O relaxamento do fundo gástrico comprometido acarreta, ainda, inibição da frequência de propagação das contrações antrais; promoção do fluxo pilórico retrógrado, com consequente estagnação do bolo alimentar e prejuízo na absorção, contribuindo para os sintomas gastrointestinais e para a formação de bezoar (restos alimentares não absorvidos) que ocorre no DM^{14,17,49}. Outro mecanismo pelo qual a hiperglicemia afeta a motilidade gástrica é a redução da secreção e, consequentemente, da concentração sérica de peptídeos reguladores da motilidade, como a motilina³¹.

Com relação à motilidade esofágica, embora pouco estudada, alguns pacientes com DMT1 e DMT2, ao longo do tempo, apresentam anormalidades do esfíncter esofágico e aumento da prevalência de sintomas da doença do refluxo gastroesofágico^{11,14,42}.

As células intersticiais de Cajal (CIC), juntamente com a inervação e a musculatura lisa, exercem um papel importante na regulação da motilidade. Tais células na musculatura circular retransmitem informações dos neurônios entéricos para as células da musculatura lisa, enquanto que, no plexo mioentérico, geram despolarização elétrica rítmica (ondas lentas) que controlam a frequência e a duração das contrações musculares. Estudos histopatológicos de espécime gástrica, em portadores de DMT1, revelaram: a) depleção das CIC do plexo mioentérico e da musculatura lisa e b) perda de neurônios e redução na coloração de vários neurotransmissores e marcadores das CIC, acarretando prejuízo na função de motilidade gástrica²⁰. É possível que alterações semelhantes estejam presentes em outras porções do TGI, gerando sintomas. Depleção das CIC tem sido evidenciada tanto em pacientes com DM como em modelos de animais de laboratório. Em camundongos com modelo de DMT1 humano bem desenhado, verificou-se o aparecimento de constipação 6 a 8 semanas após o início do DM, e a depleção das CIC se estendeu do TGI distal para o corpo gástrico³⁵. A disfunção ainda se manifestou com retardo do esvaziamento gástrico para sólidos, sendo que disritmia elétrica também ocorreu³⁵.

A depleção das CIC são mais frequentemente focais que difusas e ambas podem ser detectadas na região mioentérica ou dentro das camadas musculares do TGI. As lesões podem levar a formas clínicas muito graves de dismotilidade^{54,55}.

No cólon distal, a perda das CIC é associada a prejuízo da transmissão neuromuscular excitatória e inibitória. Entretanto, no cólon proximal, de forma paradoxal, foram detectadas fases de atividade e hiperexcitabilidade, as quais foram interpretadas como mudanças compensatórias, desenvolvidas em resposta à hipomotilidade distal que ocorre na constipação grave do paciente com DMT1 e DMT2³⁵.

Assim, as experiências demonstram fortemente que a perda das CIC é comum em DMT1 e DMT2 de longa duração, com controle inadequado da glicemia, e que esta perda não ocorre isoladamente, e sim acompanhada de distrofia dos nervos intrínsecos e extrínsecos da musculatura lisa³⁵.

Mudanças intensas no conteúdo celular dos tecidos do TGI de pacientes com DMT1 e DMT2 são precedidas por anormalidades sutis que apenas podem ser detectadas em nível molecular³⁵. Essas anormalidades precoces, combinadas com outros fatores como infecções, estresses, hiperglicemia aguda e fatores psicogênicos, podem levar a formas clínicas graves de dismotilidade³⁵.

Os distúrbios de motilidade colônica no DMT1 e DMT2 se manifestam por diarreia ou constipação. As informações disponíveis sobre atividade elétrica e motilidade colônica ainda são limitadas. Sabe-se que alterações de motilidade nos cólons ainda não estão totalmente esclarecidas, mas levam a trânsito intestinal retardado, reflexo gastrocólico prejudicado, anormalidades no tônus do esfíncter anal interno, prejuízo na complacência e sensação retal, além de retardo na motilidade colônica pós-prandial^{14,17,35}. O mecanismo de hiperomotilidade colônica proximal permanece sem esclarecimento. Pode refletir uma forma de compensação colônica funcional por hipofunção colônica distal, conseqüente ao acúmulo de material fecal, à perda das CIC, e conseqüente despolarização, ou resposta ao sobrecrecimento bacteriano no intestino delgado³⁵.

Recentemente, avaliaram-se os efeitos das perdas de neurônios entéricos através da gravação de feixes musculares isométricos da inervação entérica, por estimulação elétrica de campo (EEC), nos cólons de pacientes com DM de ambos os tipos. A resposta às contrações e ao relaxamento induzidas por EEC foi prejudicada de forma significativa na musculatura circular dos pacientes com DM. Ainda se observou que, na presença de um inibidor competitivo para L arginina (L-NAME), substrato para síntese de óxido nítrico (mediador inibitório dos neurônios entéricos), o aumento da resposta contrátil foi significativamente menor no cólon desses pacientes, quando comparados com os controles. Isso sugere que a população de neurônios inibitórios é muito menor em indivíduos com DM de qualquer tipo e contribuiu para uma diminuição na sensibilidade para L-NAME¹². Esses achados indicam que a perda de neurônios entéricos (remodelação neuronal entérica), somada ao estresse oxidativo nos cólons, induz a motilidade colônica prejudicada em indivíduos com DMT1 e DMT2 e leva às condições de constipação e diarreia encontradas na doença¹². Portanto, pode-se concluir que o DM de ambos os tipos, não controlado, com sua cronicidade e hiperglicemia constante, causa alterações neuromusculares do TGI e contribui para alterações sensório-motoras e sintomas gastrointestinais.

Com relação à diarreia, outras causas são propostas para explicá-la no paciente com DM de ambos os tipos, além de distúrbios de motilidade intestinal: a) sobrecrecimento bacteriano; b) aumento de secreção intestinal como resultado de neuropatia autonômica; c) insuficiência pancreática; d) uso de drogas para tratamento do DMT2, como a metformina (esta acarreta redução na absorção ileal de sais biliares, causando excesso no cólon); e) uso de adoçantes como o sorbitol (em excesso na dieta, pode levar à diarreia osmótica); f) associação frequente de DMT1 com a doença celíaca (causa importante de diarreia); h) hipotireoidismo autoimune (condição frequentemente associada a DMT1) e i) ação de

hormônios como glucagon, somatostatina e peptídeo intestinal vasoativo, que induzem a diarreia^{14,17}. Contudo, essas causas podem ser excluídas em aproximadamente metade dos pacientes com DM de qualquer tipo, e a motilidade ou a secreção anormais foram consideradas as causas mais prováveis de diarreia em pacientes com DMT2¹⁴.

Alterações sensoriais e sintomas gastrointestinais no DM

Alguns estudos demonstram que as alterações de sensibilidade estão presentes no esôfago, estômago, intestino delgado e cólons, em vigência de acentuada hiperglicemia, tanto em indivíduos saudáveis como em pacientes com DMT1 e DMT2, sendo provável que isto represente uma relação com a sensação visceral aumentada^{14,42}.

Muitos pacientes com DM de ambos os tipos manifestam sintomas de gastropatia, sem esvaziamento gástrico tardio associado e sem indícios de neuropatia autonômica. Os sintomas desse grupo de pacientes não o distinguem daqueles com esvaziamento gástrico tardio e podem ser atribuídos à perda de inervação nitrérgica (neurônios motores da musculatura circular do SNE, que são sensíveis à ação do óxido nítrico – neurotransmissor inibitório) do fundo gástrico, que compromete o relaxamento receptivo e os reflexos de acomodação¹⁴.

Pacientes saudáveis submetidos à hiperglicemia acentuada apresentaram percepção aumentada das sensações que surgem no TGI superior, como náuseas e empachamento, durante distensão gástrica proximal em jejum e durante infusão lenta duodenal de lipídios^{56,57}. Tanto indivíduos saudáveis como os com DMT1 ainda podem apresentar alteração de percepção para distensão retal, para mais ou para menos, em vigência de hiperglicemia^{56,57}.

Incontinência fecal é relativamente comum nos portadores de DMT1 e DMT2. Sua gravidade se relaciona com a duração do DM e com o início de angiopatia e neuropatia. A maioria dos pacientes com DMT1 e DMT2 e incontinência fecal apresenta anormalidades múltiplas das funções motora e sensorial anorretal, ausentes nos pacientes com DM e continent¹⁴. Os portadores de ambos os tipos de DM com incontinência fecal apresentam diminuição das pressões anais de repouso e de compressão, diminuição da sensação à distensão retal, limiar aumentado para o reflexo do esfíncter externo do ânus e reflexo anocutâneo comprometido¹⁴. A sensação retal alterada nesses pacientes é, presumivelmente, uma manifestação de neuropatia sensorial, secundária à hiperglicemia, e não é observada em pacientes com incontinência fecal relacionada a outros distúrbios. A instabilidade do esfíncter anal externo em alguns pacientes com DMT1 e DMT2 é um dos principais responsáveis pela incontinência fecal¹⁴.

Alterações funcionais gastrointestinais e medicações para tratar DM

Os dados controversos quanto à frequência dos sintomas gastrointestinais no paciente com DM de ambos os tipos podem estar ligados não só às alterações fisiopatológicas do TGI, mas também à ocorrência de distúrbios funcionais como

a síndrome do intestino irritável e a dispepsia funcional¹⁰. Além disso, outros estudos em pacientes com DMT1 e DMT2 verificaram que os sintomas sugestivos de doenças do TGI superior, bem como as alterações do hábito intestinal, estiveram mais significativamente associadas a transtornos psicoemocionais do que à presença de neuropatia periférica^{10,30}. Sabe-se, ainda, que a condição de doença crônica pode ser fator importante na produção de sintomas gastrointestinais não associados a comprometimento orgânico do TGI, de natureza psicossomática¹⁰.

As medicações indicadas no tratamento dos pacientes com DMT2, que não obtêm controle de glicemia após 4 a 6 semanas de dieta e exercício físico, contribuem para os sintomas gastrointestinais nesses pacientes. Destaca-se a metformina, do grupo das biguanidas, e as sulfonilureias. Os sintomas mais frequentemente encontrados com o uso dessas medicações são diarreia e vômitos, os quais levam a uma piora na qualidade de vida dos pacientes com DMT2 e pode resultar em não aderência ao tratamento da doença^{15,58-60}.

A maior predisposição do paciente com DMT1 e DMT2 a infecções, como também ao estresse, somada às condições anteriormente citadas, são situações que, quando associadas aos diversos mecanismos fisiopatogênicos responsáveis pelo aparecimento dos sintomas gastrointestinais, contribuem tanto para o surgimento como para o agravamento desses sintomas^{10,30,35,61}.

Considerações finais

A presença de sintomas gastrointestinais em DM de ambos os tipos é referida em diversas publicações da literatura médica. Por ser uma condição que piora a qualidade de vida das pessoas portadoras e poder acarretar complicações da doença, deve ser valorizada no acompanhamento e tratamento do paciente.

Na infância e na adolescência, ainda existem poucos estudos que abordam o problema, e os resultados são controversos; um alerta deve ser dado para a maior valorização e detecção precoce dos sintomas gastrointestinais, observando medidas terapêuticas que visem melhorar a qualidade de vida e o prognóstico da doença no médio e no longo prazo.

Referências

- Dias AS, Llesuy S, Marroni CA, Marroni N. **Alterações gastrointestinais no diabetes mellitus: estresse oxidativo e fluxo sanguíneo da artéria mesentérica - estudo experimental.** Arq Gastroenterol. 2004;41:108-13.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus. Rio de Janeiro: SBD, 2006.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2007;30:S43-7.
- Libman IM. Epidemiología de la diabetes mellitus en la infancia y adolescencia: tipo 1, tipo 2 y ¿diabetes "double"? Rev Arg Endocrinol Metabol. 2009;46:22-36.
- Barceló A, Rajpathak S. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in the Americas. Rev Panam Salud Publica. 2001;10:300-8.
- Collado-Mesa F, Barceló A, Arheart KL, Messiah SE. An ecological analysis of childhood-onset type 1 diabetes incidence and prevalence in Latin America. Rev Panam Salud Publica. 2004;15:388-94.
- Catanzariti L, Faulks K, Moon L, Wateus AM, Flack J, Craig ME. **Australian's national trends in the incidence of type 1 diabetes in 0-14 years old, 2000-2006.** Diabet Med. 2009;26:596-601.
- Campos JJ, Almeida HG, Iochida LC, Franco JL. Incidência de diabetes mellitus tipo 1 na cidade de Londrina, PR - Brasil. Arq Bras Endocrinol Metab. 1998;42:36-44.
- Bittinger M, Barnet J, Wienbeck M. **Autonomic dysfunction and the gastrointestinal tract.** Clin Auton Res. 1999;9:75-81.
- Troncon LE, Lopes RP, Simão MN, Iquegami M, Rosa e Silva L, Nobre-e-Souza MA, et al. Frequência de sintomas digestivos em pacientes brasileiros com diabetes mellitus. Rev Ass Med Brasil. 2001;47:157-64.
- Chucciara S, Borrelli O. **Diabetes and gastrointestinal tract: the intrigue continues.** J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;38:4-6.
- Chandrasekharan B, Anitha M, Blatt R, Shahnavaz N, Kooby D, Staley C, et al. Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal loss and increased oxidative stress. Neurogastroenterol Motil. 2011;23:131-8.
- Sierra VA. Manifestaciones gastrointestinales de la diabetes mellitus. Rev Col Gastroenterol. 2006;21:39-56.
- Mashimo H, May RJ, Goyal RK. Efeitos do diabetes mellitus no sistema digestório. In: Kahn CR, Weir GC, King JL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Diabetes melito. São Paulo: Artmed; 2009. p.1081-114.
- Bytzer P, Talley NJ, Jones MP, Horowitz M. **Oral hypoglycaemic drugs and gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus.** Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:137-42.
- Wang X, Pitchumoni CS, Chandrarana K, Shah N. **Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetics with neuropathy.** World J Gastroenterol. 2008;14:709-12.
- Ebert EC. **Gastrointestinal complications of diabetes mellitus.** Dis Mon. 2005;51:620-63.
- Adib S, Rizvi A, Jahan F, Rabbani F, Islam N, Khan MH, et al. **Poor glycaemic control is the major factor associated with increased frequency of gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus.** J Pak Med Assoc. 2007;57:345-9.
- Koch CA, Uwaifo GI. Are gastrointestinal symptoms related to diabetes mellitus and glycemic control? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008;20:822-6.
- Hasler WL. **Type 1 diabetes and gastroparesis: diagnosis and treatment.** Cur Gastroenterol Rep. 2007;9:261-9.
- Quan C, Talley NJ, Jones MF, Howell S, Horowitz M. Gastrointestinal symptoms and glycemic control in diabetes mellitus: a longitudinal population study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;20:888-97.
- Kim JH, Park HS, Ko SY, Hong SN, Sung IK, Shim CS, et al. **Diabetes factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with type 2 diabetes.** World J Gastroenterol. 2010;16:1782-8.
- Feldman M, Schiller LR. **Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus.** Ann Intern Med. 1983;98:378-84.
- Clouse RE, Lustman PJ. **Gastrointestinal symptoms in diabetic patients: lack of association with neuropathy.** Am J Gastroenterol. 1989;84:868-72.
- Burghen GA, Murrell LR, Whittington GL, Klyce MK, Burstein S. **Acid peptic disease in children with type 1 diabetes mellitus: a complicating relationship.** Am J Dis Child. 1992;146:718-22.
- Janatuinen E, Pikkariainen P, Laakso M, Pyörälä K. **Gastrointestinal symptoms in middle-aged diabetic patients.** Scand J Gastroenterol. 1993;28:427-32.

27. Vazeou A, Papadopoulou A, Booth IW, Bartsocas CS. [Prevalence of gastrointestinal symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes](#). *Diabetes Care*. 2001;24:962-4.
28. Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. [GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications](#). *Am J Gastroenterol*. 2002;97:604-11.
29. Maser RE, Pfeifer MA, Dorman JS, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. [Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk](#). *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III*. *Arch Intern Med*. 1990;150:1218-22.
30. Maleki D, Locke GR 3rd, Camilleri M, Zinsmeister AR, Yawn BP, Leibson C, Melton LJ 3rd. [Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community](#). *Arch Intern Med*. 2000;160:2808-16.
31. Vazeou A, Papadopoulou A, Papadimitriou A, Kitson E, Stathatatos M, Bartsocas CS. [Autonomic neuropathy and gastrointestinal motility disorders in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:61-5.
32. Sobral DT, Vidigal KS, Farias e Silva K. [Digestive symptoms in young individuals: survey among medical students](#). *Arq Gastroenterol*. 1991;28:27-32.
33. Camillieri M. [Gastrointestinal problems in diabetes](#). *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25:361-78.
34. Agréus L. [The epidemiology of functional gastrointestinal disorders](#). *Eur J Surg Suppl*. 1998;583:60-6.
35. Ördög T, Hayashi Y, Gibbons SJ. [Cellular pathogenesis of diabetic gastroenteropathy](#). *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2009;55:315-43.
36. Hasler WL, Soudah HC, Dulai G, Owyang C. [Mediation of hyperglycemia-evoked gastric slow-wave dysrhythmias by endogenous prostaglandins](#). *Gastroenterology*. 1995;108:727-36.
37. Chandrasekharan B, Srinivasan S. [Diabetes and the enteric nervous system](#). *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19:951-60.
38. Targher G, Zenari L, Bertolini L, Muggeo M, Zoppini G. [Elevated levels of interleukin-6 in young adults with type 1 diabetes without clinical evidence of microvascular and macrovascular complications](#). *Diabetes Care*. 2001;24:956-7.
39. Jackson MW, Gordon TP, Waterman SA. [Disruption of intestinal motility by a calcium channel-stimulating autoantibody in type 1 diabetes](#). *Gastroenterology*. 2004;126:819-28.
40. De Block CE, De Leeuw IH, Bogers JJ, Pelckmans PA, Ieven MM, Van Marck EA, Van Acker KL, Van Gaal LF. [Autoimmune gastropathy in type 1 diabetic patients with parietal cells antibodies: histological and clinical findings](#). *Diabetes Care*. 2003;26:82-8.
41. World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance. [Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation](#). Part 1. [Diagnosis and classification of diabetes](#). Geneva: WHO; 1999.
42. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. [Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control](#). *Diabetes Care*. 2001;24:371-81.
43. Sogabe M, Okahisa T, Tsujigami K, Okita Y, Hayashi H, Taniki T et al. [Ultrasonographic assessment of gastric motility in diabetic gastroparesis before and after attaining glycemic control](#). *J Gastroenterol*. 2005;40:583-90.
44. Quan C, Talley NJ, Jones MP, Spies J, Horowitz M. [Gain and loss of gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus: associations with psychiatric disease, glycemic control, and autonomic neuropathy over 2 years of follow-up](#). *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2023-30.
45. De Block CE, De Leeuw IH, Pelckmans PA, Callens D, Máday E, Van Gaal LF. [Delayed gastric emptying and gastric autoimmunity in type 1 diabetes](#). *Diabetes Care*. 2002;25:912-7.
46. O'Donovan D, Feinle-Bisset C, Jones K, Horowitz M. [Idiopathic and diabetic gastroparesis](#). *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2003;6:299-309.
47. Camilleri M. [Clinical practice. Diabetic gastroparesis](#). *N Engl J Med*. 2007;356:820-9.
48. Punkkinen J, Färkkilä M, Mätzke S, Korppi-Tommola T, Sane T, Piirilä P, et al. [Upper abdominal symptoms in patients with type 1 diabetes: unrelated to impairment in gastric emptying caused by autonomic neuropathy](#). *Diabet Med*. 2007;25:570-7.
49. Foss-Freitas MC, Marques Junior W, Foss MC. [Neuropatia autonômica: uma complicação de alto risco no diabetes melito tipo 1](#). *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52:398-406.
50. Woerle HJ, Albrecht M, Linke R, Neumann C, Nicolaus M, Gerich JE, et al. [Impaired hyperglycemia-induced delay in gastric emptying in patients with type 1 diabetes deficient for islet amyloid polypeptide](#). *Diabetes Care*. 2008;31:2325-31.
51. Verrotti A, Loiacono G, Mohn A, Chiarelli F. [New insights in diabetic autonomic neuropathy in children and adolescents](#). *Eur J Endocrinol*. 2009;161:811-8.
52. Cesarini PR, Ferreira SR, Dib SA. [Gastroparesia diabética](#). *Rev Assoc Med Brasil*. 1997;43:163-8.
53. Camillieri M. [Advances in diabetic gastroparesis](#). *Rev Gastroenterol Disord*. 2002;2:47-56.
54. Hammer J, Howell S, Bytzer P, Horowitz M, Talley NJ. [Symptom clustering in subjects with and without diabetes mellitus: a population-based study of 15,000 Australian adults](#). *Am J Gastroenterol*. 2003;98:391-8.
55. Pasricha PJ, Pehlivanov ND, Gomez G, Vittal H, Lurken MS, Farrugia G. [Changes in the gastric enteric nervous system and muscle: a case report on two patient with diabetic gastroparesis](#). *BMC Gastroenterol*. 2008;8:21.
56. Hebbard GS, Samsom M, Sun WM, Dent J, Horowitz M. [Hyperglycemia affects proximal gastric motor and sensory function during small intestinal triglyceride infusion](#). *Am J Physiol*. 1996;271:G814-9.
57. Rayner CK, Verhagen MA, Hebbard GS, DiMatteo AC, Doran SM, Horowitz M. [Proximal gastric compliance and perception of distension in type 1 diabetes mellitus: effects of hyperglycemia](#). *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1175-83.
58. Howlett HC, Bailey CJ. [A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus](#). *Drug Staf*. 1999;20:489-503.
59. Araújo LM, Brito MM, Cruz TR. [Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções](#). *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2000;44:509-18.
60. Florez H, Luo J, Castillo-Florez S, Mitsi G, Hanna J, Tamariz L, et al. [Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes](#). *Postgrad Med*. 2010;122:112-20.
61. Thomsen RW, Riis AH, Kieldsen S, Schönheyder HC. [Impact of diabetes and poor glycaemic control on risk of bacteraemia with haemolytic streptococci groups A, B, and G](#). *J Infect*. 2011;63:8-16.

Correspondência:

Maria Eugênia Farias Almeida Motta
 Rua Guerra de Holanda, 161/1001
 CEP 52061-010 - Recife, PE
 Tel.: (81) 2126.8514, (81) 8868.0555
 E-mail: eugenia.motta@gmail.com