

João Xavier Jorge

# ACTIVIDADE MOTORA DO TUBO DIGESTIVO NA DIABETES MELLITUS TIPO 2

(Estudo Comparativo de Alguns Aspectos da Fisiologia da Motilidade  
Digestiva em Diabéticos e Não Diabéticos)

Tese de Doutoramento em Medicina, na especialidade de Ciências Fisiológicas (Fisiologia), orientada  
pelo Professor Doutor Carlos Manuel Costa Almeida e apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de Coimbra

Maio, 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



**João Xavier Jorge**

**ACTIVIDADE MOTORA DO TUBO DIGESTIVO NA  
DIABETES MELLITUS TIPO 2**

(Estudo Comparativo de Alguns Aspectos da Fisiologia da Motilidade  
Digestiva em Diabéticos e Não Diabéticos)

Maio, 2016



Tese de Doutoramento em Medicina (Fisiologia) apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de Coimbra, Portugal.





A Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra não aceita qualquer responsabilidade em relação à doutrina e à forma desta dissertação. (Regimento da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 1931, artigo 108, § único)



Perante o facto da redacção deste trabalho ter sido iniciada antes do novo acordo ortográfico, e ante a vigência, ainda actual, do anterior, o presente trabalho está escrito em português segundo a reforma ortográfica de 1945.



**Trabalho realizado:**

No Serviço de Gastrenterologia, Serviço de Medicina Interna, Serviço de Radiologia e Serviço de Bioquímica do Centro Hospitalar de Coimbra (Hospital dos Covões)

Projecto de Investigação subsidiado pela Empresa Angolana de Petróleo “Sonangol” e pela Comissão Nacional para os Descobrimentos Portugueses.



À minha querida Mãe  
Ti' Eva  
Mulher de trabalho e de sorrisos  
Combatente pela liberdade dos Angolanos  
Torre forte e inquebrantável, dona de uma liberdade sem par  
A Mais corajosa e a mais linda que conheço  
Que com dedicação ensinou a todos os seus filhos  
O caminho do amor

E à memória do meu querido Pai  
Que tão cedo partiu  
Permanecendo vivo nos nossos gestos



À Palmira, que desde muito cedo Deus tem  
E aos meus Filhos, Mara e Mauro  
Que sempre me acompanharam e apoiaram  
Na luta travada todos os dias em defesa do bem comum

À minha Grande Família de Irmãs e Irmãos  
Loló, Gia, Dina, Ezequiel, Guidinha, Guiné,  
Nando, Ciso e Ghandy  
Sobrinhos, Primos, Cunhadas (os) e também  
Netos, Vizinhas (os) e Afilhados  
E de amigos sem fim  
Donos de uma solidariedade sem par  
Forjada na fortaleza das humanas relações

Ao Roque, Penelas, Dragas, Manuel Zé Pica,  
Nelito Parente, Zé Parente, Peliganga, Ely, Tininha,  
Zeza, Fragoso, Guido, Zé Escórcio, Kacola, Nelo,  
Tydu, Zé Canelas, Simão Coyo, Nito Calembé, Joy  
Cornélio Caley, Isabel Félix, Bitá, Natália, São,  
Butá, Naty, Mima, Manuela, Michel, Amado,  
Rosa, Cati, Georgete, Sany, Tecas, Marinela,  
Cati, Hermínio, Nandinha, Linda, Nair, Zé  
Carlos, Su, Henrique, Martins, Camy, Emílio,  
Homem, Nelito, Áurea, Cucucu, Avozinha, Lelé,  
Henrique, Beto, Zé Moraes, Paitota, Paim, Fa  
Dina, Guida, Isabel, Isa, Pedro Vandúnen, Paula,  
Cesaltina, Cecília, Fontoura, Amélia, Ditutala  
Mascarenhas, Zé Carlos, Nicha, Chico Mingo  
Zarita, Rosita, Toy, Paulina, Antónia, Ilídio, Faty  
Antonieta, Júlia, Maísa, Dani, Afonso Zinga,  
Rosa Gomes, Paula Patrocínio, Dulce, Ducha,  
Comadre Paula, Isabel, Adriano, Pedrosa, Cisa  
Júlio, Mena, Rosária, Caty Vicente, Adelino,  
Anita, Dani, Beth, Faty Varela, Júlia, Bebé,  
Ginela, Gagá, Fato, Linda neta, Nekinhas, Any  
Edualdi, Paizinho, Destino, Pastor Marcos,  
Pastor Vinte e Cinco, Gina e outros inesquecíveis...

Aos membros da Igreja de Belém, em cujo colo  
Sosseguei o meu choro de inocente meninice





Às boas amigas da minha mãe  
E aos bons amigos do meu pai  
Mulheres e Homens que reunidos  
Eram tomos da nossa existência  
Tão profundamente arreigados  
No quotidiano das nossas vidas  
De quem dimanava o incontestável abraço  
E os sorrisos que nos tornaram, com amor,  
Mulheres e Homens de Paz

### **Às pessoas da Minha Terra**

Mulheres e homens que se erguem  
Firmes qual embondeiro imponente  
Trazendo na alma e no rosto  
A leveza de um sorriso frondoso  
Em cuja sombra todos encontram um abraço

### **E à Minha Eterna Angola**

“A esperança, somos nós, os teus filhos  
Partidos para uma fé  
Que alimenta a vida”

(Agostinho Neto: *“Adeus à hora da largada” in Sagrada Esperança*)



## **A Coimbra e à Portugal**

Fragmentos da minha Pátria Universal  
Dispersos no seio da minha alma

## **E aos portugueses**

Pessoas com quem irmanado  
Partilhei momentos de inolvidável vivência

É deles também  
Este modesto contributo  
Ao conhecimento que juntos erguemos  
Degrau a degrau  
Em nome do bem comum

“E se mais mundo houvera”...  
...Lá chegaremos...

(Os Lusíadas. VII, 14)



**Ao Meu Mestre Amigo Pai**

Professor Doutor Fausto Afonso Pontes

Nada separa os homens  
Quando é a natureza quem escolhe...

Nem os pais partem  
Apenas mudam de lugar...



**Ao Meu Orientador  
Ao meu amigo**

**Professor Doutor Costa Almeida**

No ensino da paciência  
Os verdadeiros fisiologistas são de facto bons.  
Parece mesmo uma qualidade fisiológica dos seres vivos  
O dom de esperar e persistir.





Ao Ilustre Director do Serviço de Gastreenterologia do Centro Hospitalar de Coimbra,  
Dr. Mário Júlio Campos

Ao Respeitável Director do Serviço de Medicina Interna, do Centro Hospitalar de  
Coimbra, Dr. Ricardo Maria Conceição

Ao Exmos. Directores do Serviço de Radiologia do Centro Hospitalar de Coimbra,  
Dr. Manuel Aragão e Dra. Amélia Estêvão

À Estimada Directora do Laboratório de Bioquímica do Centro Hospitalar de Coimbra,  
Dra. Maria Manuela Henriqueta

Ao Respeitável Corpo Clínico dos Serviços de Gastreenterologia, Medicina Interna e  
Radiologia e do Laboratório de Bioquímica do Centro Hospitalar de Coimbra

(O Centro Hospitalar de Coimbra foi entretanto incoorporado no Centro Hospitalar e  
Universitário de Coimbra).

O meu sincero reconhecimento e agradecimento



**Aos médicos, meus colegas de turma**

Éramos 215 em 1982  
Suávamos no mesmo anfiteatro quente e abafado  
Mas o saber ocupava o seu lugar  
Na firme vontade de um dia  
Como médicos sermos úteis aAngola e ao Mundo

Aos que em Luanda e Coimbra foram meus alunos  
Aos meus colegas, médicos formados em 1988  
Aos médicos de toda Angola  
Aos médicos, meus Mestres, em Luanda e em Coimbra  
Aos médicos de todo o Mundo

**Eis aqui uma forma sóbria de renovar o meu profundo e forte abraço à  
Humanidade. Que Deus nos dê forças e nos ajude ajudar os outros.**



## **Agradecimentos Pessoais**

Ao Professor Doutor Fausto Afonso Pontes, que desde o primeiro contacto comigo mostrou-se um Mestre totalmente interessado em contribuir para que pudesse levar a bom termo a minha especialização em gastroenterologia e a investigação em motilidade digestiva visando o meu doutoramento académico em Fisiologia. Agradeço-lhe também o que me permitiu aprender nas demoradas conversas acerca da eventual influência da diabetes sobre a motilidade digestiva entre outros temas da medicina, da história científica e telúrica, e da cultura e educação humanas, que muito abordámos nas longas viagens ao Peredo dos Castelhanos, em Trás-os-Montes, a Espinho, a Viseu, a Pinhel e a Lisboa. O Professor Fausto Pontes foi quem, ao lado da Direcção Clínica do Centro Hospitalar de Coimbra (CHC), da Comissão de Ética e das Direcções dos serviços de Radiologia e Medicina Interna, conseguiu a permissão para que esta investigação fosse um facto e mais: para que se criasse uma linha de investigação multidisciplinar sobre a diabetes mellitus. A oportunidade, rara para muitos, de ter ombreado com um Homem de elevada cultura científica, humanista por natureza, pacificador, poeta, admirador e respeitador da natureza, foi um grande e valioso contributo para o eterno modelar da minha personalidade e da minha forma de olhar para o mundo, para as coisas que nele existem e os fenómenos que acontecem.

Ao Dr. Edgard Augusto Panão, meu mestre no ensino das técnicas de estudo da motilidade digestiva, companheiro de labuta e orientador da parte final do internato de gastroenterologia, com quem passei largas horas observando, analisando os traçados manométricos, e praticando parte daquilo que hoje permitiu esta investigação.

Ao Dr. Luís António de Sousa, meu grande mestre de técnicas endoscópicas e orientador durante parte significativa do meu internato de gastroenterologia, especialmente meu amigo, pelos nossos sorrisos e pelas longas conversas à volta da vida e dos gestos humanos, um grande abraço.

Ao Dr. Álvaro Correia Coelho, pela disponibilidade em reunir as condições e permitir a integração de pacientes diabéticos seguidos nas suas consultas e participar activamente na busca de soluções para as pequenas dificuldades que surgiam. Reconheço e agradeço também a sua persistência em incentivar-me na realização das tarefas associadas à investigação na diabetes.

Ao Dr. Rui Pato, que na sua condição de Director do Clínico e, depois, de Presidente do Conselho de Administração do Centro Hospitalar de Coimbra, tomou sempre a acertada decisão de anuir à intenção de ser realizado este estudo no CHC.

Ao Sr. Mário Amaral Simões pela forma paciente, dedicada e bastante profissional como sempre participou na realização dos exames de manometria digestiva. Desde a preparação do material e dos utentes, a sua forma afável e atenta permitiu, associada ao rigor dos seus gestos, realizar com êxito todos os exames. Os seus conselhos práticos na abordagem dos utentes e na apreciação dos exames durante a sua realização e dos seus resultados, foram muito importantes. O meu sincero agradecimento.

À Lurdes Félix, minha neta querida – neta por ser filha da Maria Félix, minha doente que transformei por força de um bendito encontro proporcionado pela natureza, em minha filha, com os seus 72 anos de idade – que mobilizou com muita energia, e sempre

sorrindo, o importante conjunto de indivíduos do grupo controlo. Fico-lhe eternamente agradecido pela forma como percebeu a importância científica do tema e o conseguiu transmitir às pessoas, envolvendo-as intimamente no estudo em causa, ligando-nos uns aos outros para a eternidade finita da nossa vivência.

Ao Professor Carlos Costa Almeida, que assumiu com notável prontidão, após a jubilação do Professor Fausto Afonso Pontes, a tarefa de ser o meu orientador. A sua intervenção pronta e atenta ao lado da Direcção do Serviço de Gastrenterologia e da Direcção do Hospital dos Covões, para a prossecução da parte prática deste trabalho foi decisiva. Os seus conselhos, a tranquilidade das suas palavras e da sua presença calma, serena mas forte, foram verdadeiros elementos catalisadores e revigorantes nos momentos de maior necessidade de um conselho, de uma voz ou pelo menos de um abraço. A perspicácia com que abordou todos os pormenores do tema e como sugeriu, na base do mais profundo rigor científico e metodológico modificações pertinentes no trabalho e a dedicação persistente em revê-lo todo, demonstraram ter-se tratado efectivamente de um orientador, um fisiologista e um professor, sobretudo, de um Homem que vive para servir.

Ao Dr. Luís Trindade, cuja presença, muito discreta, na minha vivência em Coimbra, foi em muitos momentos crucial na tomada de decisões prudentes para que este percurso pudesse ser feito de forma serena. Nele encontrei um homem que olhava para as pessoas e para as coisas com profundidade e paz. Fico-lhe reconhecidamente grato.

À Dona São, na biblioteca do Hospital dos Covões, que com a sua abnegada paciência e tranquilidade, muito me ajudou nas pesquisas bibliográficas e na solicitação dos artigos científicos de outras bibliotecas de Coimbra, e mesmo de fora dela para este e outros trabalhos feitos na altura. A sua colaboração desde os primórdios da minha chegada àquele hospital, e durante mais de oito anos foi sem dúvidas imprescindível.

Igual agradecimento às estimadas senhoras Graça Portela e Isabel Sobral, do Centro de Literatura e Informação Científica da Merck Sharp & Dohme, em Lisboa, cuja colaboração na selecção e envio de centenas de artigos, em formato papel e electrónico muito me ajudou na preparação deste trabalho. À todas elas, a minha reconhecida gratidão.

À Dra. Cristina Martins, do Departamento de Matemáticas da Faculdade de Ciências e a Dra. Bárbara Oliveiros, do Departamento de Estatísticas da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e pelo inolvidável apoio incondicional oferecido na análise da amostra, na escolha dos métodos estatísticos adequados para o trabalho e no tratamento estatístico dos dados deste e de outros trabalhos de investigação por nós realizados. O rigor, a profundidade e a imparcialidade com que o fizeram, tornaram os aspectos abordados neste trabalho mais relevantes.

Ao professor António Marques que de forma muito zelosa, bastante rigorosa e sempre com grande alegria, se dedicou, com prontidão e primor a fazer a mais profunda revisão e correcção linguística deste trabalho, e a Professora Anabela Ferreira Leal que disponibilizou-se a tornar a revê-lo, após algumas alterações que o mesmo sofrera.

Ao Mauro Xavier Abambres Jorge e a Mara Zenaide Abambres Jorge, meus queridos filhos, pela incontestável participação que deram em todo o percurso deste trabalho e de outros que realizei. Desde a criação da base de dados, a revisão dos artigos científicos, à

última e rigorosa revisão e organização das referências bibliográficas. Foram também elementos impulsionadores na prossecução desta investigação, cujas ideias se revelaram verdadeiras mais-valias. Neles, encontrei igualmente o abraço, a alegria, o carinho, o conforto e o estímulo, muito necessários para uma vida de alegria e paz. Obrigado, amados filhos.

Por fim, como no princípio da minha vivência em Coimbra...

À Maria dos Prazeres Gomes Morais, Zeza, minha profunda amiga e colega, cujo abraço foi a ponte que me transportou até Coimbra e o porto seguro onde, caídos de uma viagem sem destino previsível, encontrámos o poiso em que nossas almas – da Mara e do Mauro, meus filhos, e a minha – acalmaram seus desesperos por longos dias. Não há na minha voz sílabas que consigam cobrir o sentimento que nutro por ela. Foi em muitos momentos a minha representante entre os doutos membros da Universidade de Coimbra, antes da minha chegada. Foi com ela também que aprendi a conhecer Coimbra e parte de Portugal. Companheira decisiva na educação e na protecção dos meus filhos, num período crucial da minha estadia inicial em Portugal, foi mesmo uma mãe para eles. Obrigado, querida Zeza.

**O meu maior agradecimento é a Deus que tudo fez e faz para que consigamos ter força e fé, esperança e paciência para nos dedicarmos aos nossos deveres e realizar os nossos sonhos que visem o bem de todos.**





## Prefácio

Depois de alguns anos de docência na Faculdade de Medicina da Universidade Agostinho Neto, iniciados em 1984 como Monitor Estagiário de Fisiologia, eis que, no âmbito de contactos com o Professor Fausto Pontes, na altura Director do Instituto de Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e do Serviço de Gastrenterologia do Hospital dos Covões, me foi dada a oportunidade de continuar a minha formação académica e pós-graduada. Merece especial menção que tais contactos foram realizados por intermédio do Exmo. Senhor Professor Doutor Nascimento Costa, na altura Presidente do Conselho Científico da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, a quem reafirmo o meu especial agradecimento pela forma empenhada, zelosa e aberta como se dedicou ao referido processo, própria de um Mestre.

Havia a possibilidade de continuar a minha diferenciação clínica no Centro Hospitalar de Coimbra, na especialidade de Gastrenterologia, e desenvolver um trabalho científico, este, que seria apresentado à Universidade de Coimbra sob a forma de Tese de doutoramento em Medicina.

A Universidade Agostinho Neto, na pessoa da sua Reitora, a Professora Doutora Laurinda Hoygaard e a Faculdade de Medicina, cujo director, Professor Doutor Carlos Mariano Manuel, e o DEIP de Fisiologia personificado no Professor Doutor Mário Jorge Cartaxo Fresta, anuíram ao meu pedido e desencadearam o processo para formalizar, junto do Ministério da Saúde angolano a solicitação, ao Ministério da Saúde de Portugal, da anuência para a minha formação pós-graduada no Hospital dos Covões. Paralelamente, encetaram-se os contactos para que o meu doutoramento pudesse ser feito pela Universidade de Coimbra.

O tema principal da investigação seria a motilidade digestiva. Nas longas conversas tidas com o Professor Doutor Fausto Pontes, motilista por excelência, tomei conhecimento de que há muito ele se questionava da possível influência da diabetes mellitus sobre a motilidade digestiva globalmente, além da conhecida *gastroparésia diabetorum*. Perguntava-se se entre as complicações agudas da hiperglicémia não estariam incluídas alterações da motilidade nos vários segmentos do tubo digestivo e se as complicações crónicas não iam além das conhecidas sobre outros aparelhos e sistemas. Entendia o Professor Fausto Pontes que seria interessante estudar tais relações na população portuguesa. Surgiu assim a ideia de investigarmos a actividade motora digestiva em indivíduos diabéticos. Havia a possibilidade de estudar a motilidade digestiva no Hospital dos Covões, e no Instituto de Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, ambas instituições de que ele era digno Director, onde existia equipamento adequado para o efeito.

Entrementes, nasceu uma perspectiva diferenciada, paralelamente à realização da investigação específica visando a elaboração da tese de Doutoramento: criar-se uma linha de investigação da motilidade digestiva em diabéticos humanos que associasse vários serviços do Centro Hospitalar de Coimbra. Havia e há um conjunto amplo de pacientes diabéticos que são seguidos em consulta externa e no Hospital de Dia da Diabetes, do Hospital dos Covões. Esta seria assim a população alvo dos estudos que permitiria, *a posteriori*, a prossecução das investigações no domínio da motilidade digestiva. Os serviços envolvidos em tal linha de investigação seriam assim os de Gastrenterologia, Medicina Interna, Radiologia, Patologia Clínica e Hematologia. Foi então elaborado um documento e distribuído a todas as direcções dos respectivos serviços que não só anuíram mas consideraram de grande interesse a criação de linhas de investigação multidisciplinares em torno de uma patologia crónica, debilitante com grande impacto pessoal, familiar e socioeconómico.

Alguns constrangimentos burocráticos, entre outros, fizeram com que o projecto se atrasasse na sua execução. Entretanto o Centro Hospitalar de Coimbra (CHC) foi englobado no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), e com isso o Serviço de Gastrenterologia foi fundido com o Serviço de Gastrenterologia dos HUC, deslocando-se os colegas com quem trabalhei para esse Hospital. Seria bom que encontrassem interesseem prosseguir com esta linha de investigação iniciada, para a qual as bases estão lançadas. Entendo ser também nosso dever brindarmos a ciência com o contributo pessoal próprio e colectivo, para que ela se transforme num meio cada vez mais eficazde melhoria da qualidade de vida de todos os que sobre a Terra vivem e, em muitas ocasiões, vêm ao nosso encontro em busca de soluções, ou pelo menos de consolo, para os males que os afectam.

Neste trabalho é apresentado o projecto de investigação realizado e feita uma revisão teórica e de literatura sobre o assunto tratado, nos seus vários aspectos.

## Lista das abreviaturas e siglas

5Ht – 5-hidroxitriptamina (serotonina)  
ADN – ácido desoxirribonucleico  
AINE's – anti inflamatórios não esteróides  
ATP – adenosina trifosfato  
AVC – acidente vascular cerebral  
BB/W – ratos diabéticos tipo 1 biobreding/Worcester  
BNP – péptido natriurético cerebral  
C<sup>13</sup> – carbono 13  
Ca – cálcio  
Ca<sup>2+</sup> - cálcio iónico  
cAMP – adenosina monofosfato cíclico  
CB2 e VR1 – receptores canabinóides e vanilóides  
CCK – colecistoquinina  
CCK-PZ – colecistoquinina-pancreozimina  
CD14 – um tipo de co-receptor celular  
cGMP –guanosina monofosfato cíclico  
CGRP – péptido relacionado com o gene da calcitonina  
CHC – Centro Hospitalar de Coimbra  
c-kit – receptor da tirosina kinase  
CMM – complexos motores migrantes  
CNDP – Comissão nacional para os Descobrimentos Portugueses  
CRF – factor libertador da corticotrofina  
CTT – trânsito total do cólon  
D3 – receptores da dopamina  
DEIP – Departamento de Ensino Investigação e Produção  
DPOC – doença pulmonar obstrutiva crónica  
DRGE – doença do refluxo gastro-esofágico  
EA – electroacupunctura  
EAE – esfíncter anal externo  
EAI – esfíncter anal interno  
ECG – eletrocardiograma  
EEI – esfíncter esofágico inferior  
EES – esfíncter esofágico superior  
EGG – electrogastrografia  
et al – e outros  
ET(A) e ET(B) –receptores da endotelina  
GABA – ácido gama amino butírico  
GAL – galanina  
GES – gastro estimulação eléctrica  
GIP – péptido inibidor gástrico  
GLP – glucagon like peptide  
GRP – glucagon realizing peptide  
h – hora  
H(2)-RAs – receptores da histamina  
H2 – hidrogênio  
H2O2 – peróxido de dihidrogénio  
HbA<sub>1c</sub>– hemoglobina glicosilada  
IgG – imunoglobulina G

IL-1b –interleucina 1-beta  
IRC – insuficiência renal crónica  
IRS – receptores da insulina  
K<sup>+</sup> – ião potássio  
kg – quilograma  
L2-L4- segmentos da medula espinal entre as vértebras lombares 2 e 4  
L4 – L5 – vértebras lombar 4 a lombar 5  
LETO – Long-Evans Tokushima Otsuka (ratos magros)  
LME – lesão da medula espinal  
L-NAME – L-nitro arginina metil ester  
M1 e M2 – receptores muscínicos  
mg – miligrama  
min – minuto  
ml – mililito  
mmHg – milímetros de mercúrio  
mRNA – RNA mensageiro  
MTS – Magnetic Tracking Sistem  
NAAG – N-acetil-aspartil-glutamato  
NANC – não adrenérgicos e não colinérgicos  
NF-κB – factor celular mononuclear  
ng – nanograma  
NGES – Neuro-Estimulação Eléctrica Gastrointestinal  
NK2 – receptores muscarínicos e das taquininas  
NO – óxido nítrico  
NOD – diabéticos não obesos  
NOS – oxido nítrico sintetase  
NPY – neuropéptido Y  
NPYY5 – receptores do neuropéptido Y  
OLETF – Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (ratos obesos)  
OMS – organização Mundial da Saúde  
PACAP – péptido activador da Adenilato ciclase  
PAF- polineuropatia amiloidótica familiar  
PAS – ácido periódico de Shiff  
PCR – reacção me cadeia da polimerase  
pg – picogramas  
PGE2 – prostaglandina E2  
PHI – péptido histidina isoleucina  
pmol – picomol  
POT II – inibidor da tripsina e da quimiotripsina  
PP – polipéptido pancreático  
PP – polipéptido pancreático  
PTHrP – péptido libertador da paratormona  
PYY – péptido YY  
RNA – ácido ribonucleico  
RRAI – reflexo recto-anal inibitório  
SCI – síndrome do cólon irritável  
SNC – sistema nervoso central  
SNC – sistema nervoso central  
T3 e T4 – tiroxinas ou hormonas tiroideas  
T5 - L2 – segmentos da medula espinal da vertebra torácica 5 à lombar 2

T8 – T10 – vértebras torácica de 8 a 10  
TRH – hormona libertadora da tiotropina  
ug – micrograma  
VIP – péptido intestinal vasoactivo

## Índice

### A) REVISÃO DO ASSUNTO

#### PARTE I - A MOTILIDADE DIGESTIVA ..... 1

Capítulo I: Generalidades a propósito.....	3
Capítulo II: Factores que influenciam a motilidade digestiva .....	7
A) Substâncias produzidas pelos tecidos do aparelho digestivo.....	8
B) O sistema nervoso .....	10
C) O sistema endócrino.....	13
D) O conteúdo do tubo digestivo .....	15
E) A idade e o género .....	18
F) Influência da raça .....	20
G)A influência do <i>stress</i> .....	21
H)A influência de alterações estruturais digestivas e estados patológicos .....	22
I) Medicamentos e outras substâncias com acção sobre a motilidade digestiva.....	24
J) Outras Formas de Actuação na Promoção da Motilidade Digestiva .....	25

#### PARTE II – A DIABETES MELLITUS E O APARELHO DIGESTIVO ..... 29

Capítulo I: A Diabetes Mellitus .....	31
Capítulo II: A Diabetes Mellitus e o aparelho digestivo.....	35
A) Considerações gerais .....	35
B) A motilidade esofágica .....	37
C) A Motilidade Gástrica.....	39
D) A motilidade duodenal, jejunal e ileal .....	42
E) A motilidade cólica .....	42
F) A motilidade recto-anal .....	44
Capítulo III: A influência de alguns factores sobre a motilidade digestiva na diabetes	47
A) A influência da hiperglicémia sobre a motilidade digestiva.....	47
B) A influência da hiperinsulinémia, da insulino-terapia e da hipoglicémia.....	49
C) A influência de outras hormonas .....	50
D)A influência da neuropatia periférica .....	53
E) A influência da neuropatia autonómica .....	53
F) A influência do género, da idade e da duração da doença .....	54

#### PARTE III– MÉTODOS CLÍNICOS DE ESTUDO DA MOTILIDADE

#### DIGESTIVA ..... 69

Capítulo I: Imagiológicos .....	73
A) A radiologia convencional.....	73
- O uso de marcadores radiopacos .....	73
B) Radioscopia/fluoroscopia.....	76
D)Ecografia.....	78
Capítulo II: Manométricos e a endoscopia .....	79

A) Com cateteres de perfusão hídrica .....	79
B) Com cateteres sólidos .....	80
C) Com as radiocápsulas.....	81
D) A Endoscopia.....	81
Capítulo III: Químicos (O teste respiratório).....	83
A) Hidrogénio da lactulose .....	83
B) Carbono <sup>13</sup> C do Ácido Octanóico .....	83
C) Metano .....	83
D) <sup>13</sup> C do Ácido Acético.....	84
Capítulo IV: Electrográficos .....	85
A) Electrogastrografia.....	85
B) Electrocolonografia.....	86
C) - Impedância eléctrica múltipla intraluminal .....	86
D) Electrografia com colocação dos eléctrodos na superfície ou dentro dos tecidos dos órgãos .....	86
E) Sistema de Rastreamento Magnético ( <i>Magnetic Tracking Sistem - MTS</i> ).....	87
<b>PARTE IV–CONTRIBUIÇÃO PESSOAL .....</b>	<b>89</b>
Capítulo I: Hipóteses e objectivos .....	91
A) Hipóteses e incidências do estudo .....	91
B) Objectivos .....	93
Capítulo II: Material e Método .....	95
A) Generalidades .....	95
B) Inquérito sobre os sintomas gastrointestinais .....	97
C) Estudo da progressão dos marcadores radiopacos pelo tubo digestivo (trânsito do cólon) .....	98
D) Estudos Manométricos.....	99
E) Doseamentos hormonais .....	106
F) – Avaliação da neuropatia autonómica .....	106
Capítulo II: Resultados Obtidos.....	110
A) Inquérito dos sintomas gastrointestinais: caracterização da amostra .....	110
B) Sintomas Gastrointestinais: Comparação entre diabéticos e não diabéticos .....	111
C) Sintomas Gastrointestinais: comparações entre os diabéticos.....	114
D) Comparação do trânsito no tubo digestivo entre diabéticos e não diabéticos ....	117
E) Trânsito dos marcadores radiopacos no tubo digestivo entre os diabéticos.....	119
F) Manometria esofágica: comparação entre diabéticos e não diabéticos.....	122
G) Análise e avaliação da motricidade do corpo esofágico nos diabéticos .....	125
H) Manometria recto-anal: comparação entre diabéticos e não diabéticos .....	129
I) Manometria recto-anal: comparação entre os diabéticos .....	132
J) Hormonas: comparação entre diabéticos e não diabéticos.....	136
K) Hormonas e as funções sensitivas e motoras digestivas nos diabéticos .....	141
Capítulo IV: Discussão .....	155

A) Sintomas gastrointestinais: comparação entre diabéticos e não diabéticos.....	155
B) – Sintomas gastrointestinais: comparação entre os diabéticos .....	156
C) Trânsito dos marcadores radiopacos entre diabéticos e não diabéticos.....	158
D) Trânsito dos marcadores radiopacos nos diabéticos.....	158
E) Manometria do corpo esofágico entre diabéticos e não diabéticos.....	159
F) Manometria do corpo esofágico nos diabéticos .....	160
G) Manometria recto-anal entre diabéticos e não diabéticos.....	160
H) Manometria recto-anal nos diabéticos .....	161
I) Níveis basais das hormonas entre diabéticos e não diabéticos .....	162
J) Níveis basais das hormonas nos diabéticos .....	163
K) Hormonas e trânsito dos marcadoresradiopacos nos diabéticos.....	163
L) Hormonas e a motilidade do corpo do esófago nos diabéticos .....	164
M) Hormonas e motilidade e sensibilidade recto-anal nos diabéticos.....	165
Capítulo V: Conclusões .....	167
Capítulo VI: Contributos para a ciência e resumos .....	171
Contributos para a ciência.....	171
Resumo .....	173
Summary .....	177
Résumé.....	181
Resumen.....	185
Bibliografia .....	189



## **PARTE I - A MOTILIDADE DIGESTIVA**



## Capítulo I: Generalidades a propósito

A actividade motora do aparelho digestivo inicia-se no feto, a partir das cerca de 12 semanas de idade (Sase et al, 2005). Factores motores miogénicos podem ser os que se desenvolvem primeiro, antes da regulação neurogénica, que se torna dominante (Roberts et al, 2010), apesar da observação de M. Hao et al, 2011, de que o sistema nervoso entérico é a primeira parte do sistema nervoso a ter actividade eléctrica, ainda no embrião. Com métodos ultrassonográficos é possível quantificar o esvaziamento gástrico no feto, nessa altura, como foi registado por Sase et al (1999 e 2000). Às 34 semanas o feto é capaz de realizar o complexo processo da deglutição, normalmente (Singendonk et al, 2014).

As estruturas que compõem o aparelho digestivo possuem mecanismos muito complexos de regulação das suas funções motoras, secretoras e de armazenamento (J. Huizinga e W. Lammers, 2009; Wu et al, 2013). Os seus tecidos e células recebem informações de variadas formas e de diferentes origens, desde a neurotransmissão às mensagens químicas provenientes de tecidos distantes, doutras zonas do tracto gastrointestinal, de células vizinhas ou da própria célula (B. Wang, 2008; J.D.Wood, 2009; JL Madsen, 2014). Um número ainda mal conhecido de substâncias que afectam a actividade gastrointestinal é produzido pelas suas próprias células (A Stengel e Y Taché, 2011, Yajima et al, 2008). A sua distribuição no aparelho digestivo varia desde as diferentes fases do desenvolvimento fetal até a idade adulta (Pyarokhil et al, 2012). O facto do tracto digestivo possuir uma importante quantidade de células produtoras de substâncias com função hormonal tem permitido considerar o aparelho digestivo como uma marcante, senão a maior, estrutura endócrina do organismo (Jablonská et al, 1982; Zac-Varghese et al, 2010, A. Gunawardene et al, 2011). A ideia de tomar uma refeição, a observação do alimento e o estímulo mecânico resultante da ingestão alimentar são os principais estímulos, aos quais se associam o odor, o sabor e a composição do bolo alimentar, sendo todos estes últimos estímulos químicos. Este processo condiciona a libertação, principalmente pelas suas células epiteliais, para a corrente sanguínea e para as células vizinhas, de um amplo conjunto de substâncias (Gerspach et al, 2011; Cuomo et al, 2011).

A transmissão química a partir das células digestivas pode ser endócrina, parácrina, neurócrina (sináptica), ou autócrina e, associada àquelas, existe a neurotransmissão entérica (R. Steinert, e C. Beglinger, 2011). Ela é provida por um complexo e sofisticado conjunto de nervos e gânglios que estão em íntimo contacto com as células da mucosa e musculares e intimamente envolvidos nas funções digestivas. As funções do sistema nervoso entérico, mediadas pelos neurotransmissores que dele são libertados, exercem um papel crítico no processo de digestão e de coordenação das actividades secretoras e motoras do tubo digestivo. Algumas células com características especiais, capazes de gerar, de forma automática, impulsos eléctricos, assumem funções de *pace-maker* em diferentes pontos das estruturas digestivas. São as designadas células de Cajal (Feldman et al, 2006, Y Kito, 2011). Elas expressam na sua superfície um receptor da tirosina-kinase, c-kit, que parece ter um importante papel na génese espontânea dos impulsos eléctricos (Nakahara et al, 2002) e participam da resposta mecanorreceptiva no estômago (Won et al, 2005).

A contracção, considerada espontânea, do músculo liso do tubo digestivo é influenciada pela presença dos péptidos natriuréticos que têm uma importante participação naquele processo, com uma função inibitória significativa do mesmo e, pelo que constataram alguns autores, também sobre a actividade muscarínica (D G Xing et al, 2007). Finalmente, existe a inervação que lhe é fornecida pelo sistema nervoso autónomo simpático e parassimpático. Esta permite que o sistema nervoso central influencie a

actividade do aparelho digestivo e incorpore a informação sensorial dele proveniente, associando-a à informação originada noutras partes do corpo e do meio externo. Estudos morfológicos e funcionais verificaram estruturas com características sinápticas entre as terminações nervosas entéricas e as células de Cajal, que permitem a estas células mediar a neurotransmissão motora entérica (Horiguchi, 2003). Existem diferentes tipos celulares de Cajal e a sua distribuição na parede do tubo digestivo, tanto nas suas camadas como na sua extensão, parece não ser homogénea (Iino et al, 2011), sendo maior no fundo que no corpo gástrico (Yun et al, 2010). Apesar das técnicas que permitem avaliar a ritmicidade daquelas células registarem a actividade eléctrica na superfície, estudos recentes revelaram que a frequência das ondas lentas gástricas era maior que a conhecida, 3 ciclos por minuto (KL Koch, 2011), e que as ondas lentas antrais excedem a frequência das ondas do corpo (Rhee et al, 2011). No cólon, verificou-se, estudando a sua actividade eléctrica, que as ondas em picos longos são potenciais que migram curtas distâncias e que os picos curtos e frequentes, verificados no cólon, eram diferentes dos complexos motores migrantes observados no intestino delgado, pois no cólon eles são observados no período pós-prandial, não geram ondas de pressão intraluminal e não migram (Medeiros et al, 1997)

São muitas as substâncias produzidas por células endócrinas, parácrinas e nervosas da mucosa digestiva, que cumprem com importantes funções na regulação da motilidade digestiva (Mayer et al, 1988; Allescher et al, 1991; Sundler et al, 1991). A colecistoquinina, por exemplo, é produzida por células endócrinas típicas da porção alta do intestino delgado e libertada para a corrente sanguínea durante a ingestão alimentar. Porém, abunda também nos nervos do tracto gastrointestinal e no encéfalo. Logo, quando libertada pelas células para o sangue, actua como uma hormona, mas no sistema nervoso é um verdadeiro neurotransmissor. Estas formas diferenciadas de libertação do mesmo mediador químico permitem que ele tenha várias funções de acordo com a forma como for libertado e com os tecidos e receptores sobre os quais actuar.

A secreção endócrina no aparelho digestivo consiste principalmente de péptidos como a gastrina, a uroguanilina e a secretina, com acções locais e centrais (Seeley et al, 2011; Valentino et al, 2011). Os transmissores parácrinos podem ser igualmente péptidos como a somatostatina ou não péptidos como a histamina, os quais actuam localmente sobre células vizinhas. Os neurotransmissores são também alguns péptidos como o péptido intestinal vasoactivo e as taquiquininas ou pequenas moléculas como a acetilcolina, a norepinefrina e o óxido nítrico. Em ratos anestesiados, verificou-se que substâncias como o polipéptido pancreático, o neuropéptido Y (NPY), e o peptídeo YY (PYY), quando administradas em bolus, aumentaram a pressão intraluminal do cólon e do duodeno. Estas substâncias, todavia, interagem directa ou indirectamente com o sistema nervoso autónomo e o mioentérico ou intramural. A atropina, por exemplo, atenuou o efeito excitatório do peptídeo YY sobre a pressão duodenal dos ratos. Por outro lado, o efeito das referidas substâncias ao nível do cólon não foi mediado via receptores muscarínicos. Para Ono et al (2005), os receptores muscarínicos participam na regulação da frequência das contracções espontâneas na musculatura do cólon. Na presença de hexametónio, um antagonista muscarínico, o polipéptido pancreático aumentou a pressão do cólon de forma mais significativa do que quando administrado isolado. Para Wager-Pagé et al, 1993, Wager-pagé et al, 1993, isto sugeriu que o polipéptido pancreático tem um efeito inibitório sobre a motilidade colónica que não é aparente como o resultado de um largo componente excitatório. Os mesmos autores (Wager-Pagé et al, 1992) verificaram que a administração de NPY, PYY e PP nas regiões medulares correspondentes aos níveis T8-T10, alteraram a pressão intraluminal intestinal. O NPY diminuiu o tónus duodenal quando administrado por via intratecal (T8-T10). Esta administração de PP e PYY

aumentou a pressão intraduodenal e as contracções fásicas duodenais. Porém não houve qualquer efeito quando se administrou pela mesma via o PP ou o NPY ao nível lombar (L4-L5). O aumento da pressão intraluminal no duodeno e no cólon causado por aqueles péptidos foi atenuado pelo bloqueador alfa-2 adrenérgico, Prazozin, e pelo alfa-1 adrenérgico, Yohimbina. Por outro lado, Chung et al (1992) verificaram que o bloqueio vagal não afectou o aumento pós-prandial de gastrina e do polipéptido pancreático (PP). Mas o arrefecimento das terminações vagais produziu um declínio da secreção de motilina e elevou os níveis de gastrina e do PP. Por seu turno, a fase dos complexos motores migrantes, durante a qual o indivíduo iniciar uma refeição, parece também influenciar, modulando, a resposta endócrina gastrointestinal (Medhus et al, 1999).

O conjunto ainda não bem conhecido dos efeitos, às vezes paradoxais, destas substâncias, as relações entre si e entre elas e o sistema nervoso, tornam o seu conhecimento muito interessante.

A dinâmica física da motilidade digestiva tem sido motivo de estudos por vários investigadores. Um modelo biomecânico e de formulação matemática do problema da propulsão de partículas sólidas não deformáveis num segmento isolado foram desenvolvidos por Miftahof e Akhmadeev (2007). O órgão é modelado como uma suave estrutura biológica cilíndrica ortotópica, cujas paredes estão reforçadas transversalmente com fibras musculares isotrópicas tipo tecelagem, ortogonais, embebidas num estroma de tecido conectivo. As propriedades mecânicas das paredes são assumidas serem não lineares e que a sua capacidade de deformação é finita. Os sincícios musculares longitudinal e circular possuem propriedades eléctricas anisotrópicas. A sua actividade electromecânica está sob o controlo do *pace-maker* representado pelas células intersticiais de Cajal, apesar da marcada influência dos centros nervosos (Zanboori et al, 2010). Os resultados deste modelo revelaram que os movimentos pendulares isolados providenciam um trânsito aboral, sem mistura do bolus. As contracções segmentares não propagadas mostram oscilações de pequena amplitude do conteúdo luminal, sem propulsão visível. Somente a actividade coordenada de ambas as camadas musculares, na forma de reflexos peristálticos, permite uma actividade fisiológica simultânea de mistura e propulsão do conteúdo luminal.



## Capítulo II: Factores que influenciam a motilidade digestiva

Muitos são os factores que parecem influenciar a motilidade digestiva. Todavia, nem todos são bem conhecidos. Entre os muitos já explorados, restam ainda algumas dúvidas no seu entendimento que têm motivado investigações de pormenor, tentando esclarecer a sua participação naquele complexo processo (Kuo et al, 2011). Por exemplo, ainda não se conseguiu compreender porque razão alguns indivíduos com contractilidade regular cólica normal possam sofrer de obstipação crónica por trânsito lento. Bassotti et al (2003 e 2005) estudaram o fenómeno e concluíram que a actividade regular do cólon não tem influência significativa na lentificação do trânsito, pelo que entendem que se devem continuar a investigar outros factores envolvidos. Da mesma forma, entende-se que um esvaziamento gástrico normal não deve ser necessariamente factor preditivo de uma função gástrica normal. A este propósito e com base no facto de que qualquer alteração da função gástrica afecta primariamente a sua peristalse e só depois a velocidade do seu esvaziamento, Linke et al (2000) estudaram o esvaziamento gástrico por cintigrafia em 141 indivíduos adultos (82 diabéticos, 31 com esclerose sistémica, 28 com gastrite atrofica) e 20 adultos saudáveis como controlo. A maioria dos pacientes com alteração no esvaziamento gástrico apresentou alterações na amplitude das contracções gástricas. Porém, independentemente da etiologia que estivesse subjacente àquela anomalia, 40/63 pacientes com normal esvaziamento gástrico apresentaram diminuição na peristalse. Com efeito, Bredenoord et al (2003) verificaram que os indivíduos com alterações da acomodação gástrica podem ter sintomas, sem terem no entanto alterações do esvaziamento gástrico. Noutro estudo (Zarate et al, 2009), investigadores revelaram que a apresentação clínica e as características das alterações observadas na obstipação por trânsito lento não devem ser um factor preditivo de coexistência de dismotilidade digestiva alta. Já em pacientes com a síndrome do cólon irritável com gastroparésia, foi mais frequente encontrarem-se disfunções do intestino delgado do que em indivíduos com a mesma síndrome mas sem gastroparésia, o que tem levantado várias questões sobre um eventual processo neuropático subjacente (Fukudo et al, 2012, El-Salhy et al, 2012).

O esvaziamento gástrico depende muito do relaxamento do esfíncter pilórico, sendo portanto aquele fenómeno imprescindível. Um conjunto amplo de processos, neurológicos e hormonais, ainda não bem conhecidos na totalidade, concorrem para que o mesmo se efective. A região antroduodenal representa um mecanismo crucial na regulação do esvaziamento gástrico e na prevenção do refluxo duodenogástrico. O piloro é caracterizado por uma excitação colinérgica de origem no duodeno e por uma potente inibição não adrenérgica não colinérgica que pode ser activada pela estimulação antral e pela estimulação vagal extrínseca (Allescher e Daniel, 1994). A estimulação vagal causa relaxamento pilórico. A adenosina-trifosfato (ATP), o péptido intestinal vasoactivo (VIP) e o péptido activador da adenilato-ciclase (PACAP) também o fazem. Segundo Ishiguchi et al (2000), o relaxamento mediado pelo vago pode ser inibido pela N(G)-nitro-L-arginina-metil-esterase, um inibidor da síntese do óxido nítrico (NO), e a apamina, um bloqueador dos canais de potássio, cálcio-dependente, inibe o referido relaxamento diminuindo a síntese do ATP e do PACAP, sem afectar o efeito mediado pelo VIP. Concluíram aqueles autores que o NO, o ATP e o PACAP actuam como neurotransmissores inibitórios, regulando o esvaziamento gástrico. Por seu turno, a montante, a velocidade do esvaziamento gástrico influencia ou é um factor que contribui para o refluxo gastroesofágico. Este facto foi provado por Stacher et al, (2000) quando verificaram, em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), que o esvaziamento lento do estômago distal estava relacionado com o aumento do número de episódios de refluxo por hora e com a duração da exposição ácida esofágica nas 24 horas.

## A) Substâncias produzidas pelos tecidos do aparelho digestivo

No século XIX e princípio do XX, o principal conceito que explicava a actividade secretora e motora do aparelho digestivo era a teoria do *nervismo* proposta por P. Pavlov, o fisiologista russo de S. Petersburgo, e a sua tese foi sustentada por longos anos. A descoberta da secretina em 1902, por W. B. Bayliss e E. H. Olberg, e da gastrina em 1966 por J. S. Edkins, enfatizaram, ainda que excessivamente, a teoria hormonal da regulação da secreção gástrica e pancreática. Em 1943, A. C. Ivy e E. H. Olberg descobriram a hormona que promovia a contracção da vesícula biliar, a colecistoquinina, enquanto A. Harper descrevia outra, a pancreozimina, a qual estimulava a produção enzimática pelo pâncreas. Foram, entretanto, necessários mais de 20 anos para que muitas outras hormonas fossem identificadas, purificadas e sintetizadas. Entre os indivíduos que muito se dedicaram a este feito estavam E. Gregory, G. Duckray, Kenner e E. Wunsch, no seu trabalho sobre a gastrina, E. Jorpes, V. Mutt e N. Yahaihara, que descortinaram pormenores da colecistoquinina, péptido intestinal vasoactivo, péptido inibidor gástrico, motilina, péptido libertador da gastrina. Por seu turno, na mesma senda, E. Jorpes e V. Mutt perceberam que a colecistoquinina e a pancreozimina representavam um mensageiro comum para a secreção pancreato-biliar. Este importante e rápido desenvolvimento da endocrinologia gastrointestinal nos anos 1960-1970 deve ser atribuído, em grande parte, à aplicação da bioquímica peptídica que permitiu a caracterização de várias hormonas. A utilização das técnicas de radioimunoensaio por S.A. Berson e R. S. Yalow, em 1959, facilitou a medição de várias hormonas circulantes nos tecidos, em poucos minutos, e a imuno-histoquímica na detecção da origem celular das referidas hormonas (P. Konturek e S. Konturek, 2003).

Apesar da aparente divergência, os conceitos do controlo nervoso de Pavlov e do controlo hormonal de Bassili e Starling facilitaram a elucidação da interacção neuro-hormonal durante as fases cefálica, gástrica e intestinal do processo digestivo (P. C. Konturek e S. J. Konturek, 2003). De facto, na regulação do processo digestivo, desde a ingestão à absorção dos nutrientes, há uma importante participação interactiva hormonal e nervosa (Nicholl et al, 1985; Holzer et al, 2012).

São cada vez mais conhecidas inúmeras substâncias que actuam de alguma forma alterando a motilidade gastrointestinal. Um amplo conjunto de péptidos é hoje conhecido e os seus efeitos descritos cada vez com mais pormenor. Os efeitos destes agentes endógenos envolvidos na regulação de múltiplas funções fisiológicas podem também estar ligados à patogénese de várias patologias (D. Regoli, 1984; Fukudo e Kanazawa, 2011). A revisão de Zadina et al (1986), relata as 135 acções centrais de 80 péptidos diferentes. E Tansy e Kendall (1988) reflectem sobre as novas descobertas de péptidos gastrointestinais e sobre as alterações dos conceitos de hormonas, neurotransmissores e parácrinos que se tornam progressivamente obsoletos à medida que as acções e as interacções daquelas substâncias no complexo sistema motor gastrointestinal se vão gradualmente revelando. Estas substâncias, segregadas dentro de diferentes ritmos biológicos, afectam dessa forma os biorritmos da actividade gastrointestinal, do SNC e de toda a economia orgânica. Crêem alguns autores que a obesidade pode ser, em parte, uma consequência da alteração de tais ritmos circadianos (Konturek et al, 2011).

Entre as muitas substâncias conhecidas, algumas, não poucas, são produzidas por células do aparelho digestivo (Boguszewski et al, 2010). A distribuição e o efeito do PACAP, do VIP, NO e o ácido gama-amino-butírico (GABA) no tubo digestivo foi estudado em rãs (*Xenopus laevis*). Usando a imuno-histoquímica, verificou-se que o VIP e o PACAP eram



comuns nos plexos mioentéricos tal como nos músculos das camadas circular e longitudinal, ao longo de todo o tubo digestivo. Demonstrou-se existir uma estreita correlação entre a imunoreactividade do PACAP e o VIP, indicando que ambos os neurotransmissores estavam localizados no sistema nervoso. Apesar dos raros efeitos do PACAP, do VIP, do NO ou do GABA, nas fibras longitudinais do duodeno observadas neste estudo, isto, na opinião dos investigadores do tema, não põe de fora a possibilidade deles terem um papel importante no controlo da motilidade intestinal como tal (C. Olsson, 2002).

Na recente década, as hormonas gastrointestinais ocuparam um lugar central nas complexas interacções neuroendócrinas que subjazem à regulação do balanço energético. A mais bem estudada neste sentido é a colecistoquinina. Outras também, como o polipéptido pancreático, o péptido YY, o Glucagon-like-peptide-1, a oxintomodulina, e a grelina também foram muito e profundamente estudadas (Chandrasekharan et al, 2013; T. Peeters, 2013). À excepção da grelina, quase todas estas hormonas diminuem a ingestão alimentar e aumentam a sensação de saciedade (Chaudrhi et al, 2006, Yuzuriha et al, 2007).

A descoberta de novos péptidos que podem ou não ser membros da família dos péptidos conhecidos, está a estimular a investigação destas substâncias no campo da motilidade digestiva. Em 1990 J. Cunningham e P. Sawchenko, estudando o controlo neural da motilidade esofágica, verificaram que além da acetilcolina, os neurónios centrais que controlam a actividade motora do esófago continham péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), da galanina (GAL), do N-acetilaspargilglutamato (NAAG), e péptido natriurético cerebral, e que o efeito destes péptidos na motilidade esofágica continuava obscuro. Numa interessante revisão, J. A. Fox (1989) refere que alguns velhos conceitos deviam ser revistos. Dizia ele que acções motoras atribuídas ao péptido intestinal vasoactivo (VIP) e por extensão à sua colonização por PHI, devem ocorrer interrompendo a libertação tónica que manteve o músculo num estado de relaxamento. Para a família opióide, alguns dos efeitos muito complexos são provavelmente atribuídas à sua acção de inibir a libertação tónica de péptido intestinal vasoactivo. Os péptidos gastrointestinais, como observaram Enck et al (2009) num estudo cujo objectivo era a apreciação da variação da sensibilidade rectal e a sua relação com os péptidos gastrointestinais, exibem variações circadianas que devem ser tidas em conta no estudo dos doentes e dos voluntários.

No âmbito da interacção celular mediante a libertação de moléculas que activam ou inactivam os receptores das células-alvo, o entendimento da coordenação que resulta desta comunicação obriga à obtenção de meios e mecanismos sensíveis que possam medir os sinais daí resultantes. As técnicas electroquímicas são de confiança pelo simples facto de que as moléculas electroactivas podem ser oxidadas, gerando um potencial. Este é, por isso, outro campo de pesquisa que poderá permitir grandes avanços no entendimento da comunicação intercelular (P Vanden Berghe, 2008).

Muitas substâncias cujo local de produção não é o aparelho digestivo também influenciam a actividade daquele, interagindo por vários mecanismos com as segregadas pelas suas células. A melatonina é uma dessas que, actuando sobre os receptores melatoninérgicos da membrana, além de diminuir a velocidade do trânsito do conteúdo gastrointestinal, diminuiu também, talvez como consequência, o apetite (Velarde et al, 2009).

## B) O sistema nervoso

O tubo digestivo inclui na sua constituição uma rede nervosa designada sistema nervoso entérico, cujas estruturas se localizam nas suas paredes, do esófago ao ânus. A sua vasta densidade neuronal, de cerca de 100 milhões de células, é comparável à medula espinal. Composto por dois conjuntos de plexos nervosos, o sistema nervoso entérico distribui-se entre as camadas musculares e a submucosa. (Feldman et al, 2006) e estabelece importantes relações com o SNC no controlo das funções alimentares (Buhmann, 2014, Folgueira et al, 2014). A porção localizada entre as camadas musculares longitudinal e circular designa-se plexo mioentérico ou de Auerbach. A mais interna, localizada entre a camada muscular circular interna e a submucosa é designada plexo submucoso ou de Meissner. Entre ambos existe uma vasta rede de conexões que permite uma estreita relação funcional. Ambos, enviando uma rede ampla de conexões axónicas e dendríticas às várias camadas musculares, submucosa e mucosa, participam activamente em todas as funções cumpridas pelo tracto gastrointestinal.

A actividade funcional do plexo mioentérico parece estar mais estreitamente ligada à motilidade digestiva. As suas fibras terminais libertam sobre as fibras musculares entéricas diferentes neurotransmissores químicos entre os quais se destacam a acetilcolina, a adenosina, a serotonina, a somatostatina, a colecistoquinina, a bombesina, a metencefalina, a norepinefrina, a dopamina, a substância P, o polipéptido intestinal vaso activo e a leucoencefalina (Feldman et al, 2006). Deste conjunto depreende-se que as suas acções são tanto excitatórias quanto inibitórias. Conjuntos de células com actividade mioeléctrica espontânea, células de Cajal, formam núcleos celulares que actuam como marca-passo, desencadeando os comandos motores que regulam a actividade mioeléctrica de base do órgão em que estejam localizadas. De acordo com Horigushi et al (2003), estudos morfológicos evidenciaram que as células de Cajal formam estruturas semelhantes às sinapses nos seus pontos de contacto com os terminais nervosos entéricos, no tracto digestivo do porco da Guiné e no rato. Elas estabelecem ligações com as fibras excitatórias e as inibitórias. Foram identificados 4 tipos de células de Cajal, com base na sua localização anatómica na túnica muscular, na região do plexo mioentérico, na profundidade do tecido muscular circular e longitudinal e por último ao longo da submucosa, na face superficial do músculo longitudinal. Cada tipo de células de Cajal deve possuir funções fisiológicas específicas, uma vez que se verificou que os diferentes receptores (NK1r, NK2r, NK3r) para as taquininas expressos nas suas membranas exibem algumas diferenças (M. S. Faussone-Pellegrini, 2006).

O início da actividade rítmica daquelas células ocorre ainda no período embrionário, após a diferenciação das células progenitoras do mesênquima. Elas, ainda no período embrionário, possuem imunorreactividade para o c-Kit, e exibem uma oscilação espontânea de  $Ca^{2+}$  que se considera estar acoplada à actividade eléctrica que corresponde às ondas lentas (Ito-Dufros et al, 2007).

A actividade fisiológica digestiva processa-se grandemente de forma reflexa, como resultado da estimulação de uma área ou mediante a acção dos diferentes marca-passos. Ao nível do estômago, por exemplo, a distensão do fundo induz uma resposta motora antral, a qual se designa reflexo fundo-antral, de mediação colinérgica (Rao et al, 2005). Por seu turno, no estudo do cólon, em 2003, um grupo de investigadores egípcios (Shafik, et al, 2003) declarou ter descoberto a existência e a localização de marca-passos no cólon humano, depois de terem estudado 8 indivíduos (5 mulheres e 3 homens com idade média de 42,8 anos). De acordo com os seus dados, aquelas estruturas localizam-se na junção ileo-cecal e/ou ceco-colónica, no 1/3 médio do cólon transverso e na junção entre o cólon

descendente e o sigmóide. Eles geram, provavelmente, o comando eléctrico que deve ser responsável pela regulação basal da motilidade do cólon.

O sistema nervoso simpático, cujas fibras se originam entre os segmentos T5 e L2, inclusive, envia as suas ramificações pós-ganglionares a todas as porções do intestino, sobre as fibras musculares lisas daquelas vísceras ocas e sobre os neurónios do sistema nervoso entérico. A libertação essencialmente de catecolaminas pelas suas terminações axónicas tem uma acção predominantemente inibitória sobre a motilidade digestiva (Powley e Phillips, 2011). O sistema nervoso parassimpático envia fibras ao aparelho digestivo a partir das suas duas porções: craniana (essencialmente vagal) e sacral (originárias de L2-L4). As fibras parassimpáticas vagais inervam as porções altas do aparelho digestivo, do esófago à metade proximal do cólon. As provenientes da medula lombar enervam a restante parte distal do tubo digestivo. Os neurónios pós-ganglionares do parassimpático têm os seus corpos nos plexos mioentérico e submucoso. O sistema nervoso parassimpático é um dos intensificadores da actividade motora do aparelho digestivo. As suas fibras libertam acetilcolina sobre as fibras musculares e sobre os nervos e neurónios dos plexos entéricos. Estabelecem também ligações com as células de Cajal do *pacemaker* gástrico, influenciando a sua actividade (Zhang et al, 2011, Powley e Phillips, 2011). As suas fibras aferentes, distribuídas por todo tubo digestivo, têm a importante função de transmitir a informação sensitiva do esófago ao cólon para a sua integração no sistema nervoso central. Estão envolvidas no controlo reflexo das funções normais do tracto gastrointestinal e na sinalização das sensações não dolorosas como a saciedade e a náusea associadas a doenças. Andrews e Sanger (2002) descrevem a existência de um vasto conjunto de receptores aferentes gastrointestinais vagais que podem aumentar a actividade gastrointestinal (como os receptores 5-HT<sub>3</sub>, CCK1, VR1, NK1) ou diminuí-la (receptores da grelina, leptina, k-opiídeos e os GABA), oferecendo espaços para potenciais alvos terapêuticos. Outros, sensitivos como os receptores dos nervos aferentes sensitivos extrínsecos, sensíveis à capsaicina, estão presentes em abundância, principalmente na camada muscular circular (Bartho et al, 2008). Alguns mecanismos inibitórios da actividade muscular lisa gastrointestinal são não adrenérgicos e não colinérgicos (NANC), Tomita et al, 2008. De acordo com Matsuda e Miller, (2010) eles envolvem, ao nível intracelular o aumento da guanosina-monofosfato (cGMP), a adenosina-monofosfato cíclica (cAMP), e a hiperpolarização da membrana mediante a activação directa ou indirecta dos canais de potássio (K<sup>+</sup>).

Ao nível do esófago, as suas fibras que eferem do nervo vago, provenientes do núcleo ambíguo (neurónios motores do vago) e do núcleo dorsal motor do vago (fibras neuronais pré ganglionares) enervam a musculatura estriada e lisa (Neuhuber et al, 2006).

No âmbito da ligação do tubo digestivo ao complexo dorsal do vago, Cruz et al (2007) verificaram a existência de vias nervosas que se originam no núcleo motor do vago e se estendem ao *calamus scriptorius* (minúscula porção na parte inferior da fossa rombóide, no pavimento do quarto ventrículo, localizada entre os dois corpos restiformes e que, de acordo com alguns anatomistas, tem a forma de pluma de escrever). Esta tese diferencia-se de outra que considera existirem vias paralelas vagais excitatórias e inibitórias que se originam na área rostral do núcleo motor dorsal do vago para o *calamus scriptorius*.

O sistema nervoso periférico permite também a integração de um amplo conjunto de reflexos que influenciam a motilidade digestiva. A equipa de Ashida et al (2004) investigou o efeito da estimulação da orofaringe por diferentes substâncias. Verificou que o contacto da saliva com aquela região não alterou a motilidade gástrica aferida por electrogastrografia. Porém, o contacto, mediante infusão, de água ou ácido cítrico na face posterior da língua, alteraram a resposta motora gástrica, condicionando a inibição da motilidade da parte proximal e distal do estômago. Considerou-se que tal resposta,

resultante da estimulação dos quimiorreceptores da orofaringe, facilitaria a função de reservatório cumprida por aquela víscera oca durante a ingestão de líquidos. Num estudo que pretendeu relacionar a velocidade de marcadores radiopacos com a sensibilidade rectal, Jorge et al (2009) verificaram, em indivíduos saudáveis, que os que tinham sensibilidade rectal limiar a um maior volume do balão tinham uma menor velocidade do trânsito do cólon, aferida pelo número de marcadores radiopacos presentes no cólon 24 e 72 horas após a sua ingestão. Este facto pode reflectir, em parte, a integração reflexa da actividade motora e sensorial gastrointestinal, nas suas diferentes porções.

Spencer et al (2002) considera que a análise e o conhecimento da dinâmica contráctil das duas camadas musculares (longitudinal externa e circular interna) do tubo digestivo ainda se reveste de grande controvérsia. Bayliss e Starling (1901) reportaram que os dois músculos se contraíam ao mesmo tempo durante a sua estimulação nervosa e se relaxavam juntos durante a fase inibitória da peristalse. Na mesma altura, muitos outros investigadores reportavam resultados semelhantes. Entretanto, criticando aqueles autores, J. D. Wood (1970) referia que as leis da geometria ditam que eles são antagonistas, logo não podem contrair ao mesmo tempo. De forma mais notável, S. R. Kottegoda (1969) propôs a ideia da enervação recíproca, na base da qual quando um se contraísse o outro relaxaria; todavia, recentes estudos no mesmo tipo de tecido não encontraram evidências que suportassem os seus resultados. O problema é que durante o registo dos movimentos de uma camada pode ser passivamente influenciado o movimento da outra, o que pode erroneamente induzir a que se considere que há uma enervação comum durante a actividade reflexa. Vários estudos sugerem que as duas camadas musculares possuem diferentes mecanismos de activação. De qualquer forma, alguns autores consideram que mesmo os nervos aferentes do tubo digestivo não provêm apenas do sistema nervoso central de sinais, mas também possibilitam efeitos que se assemelham a eferências locais desencadeando reflexos que modulam a actividade motora gastrointestinal e a secreção. Postula-se que tais mecanismos devem envolver potenciais transitórios dos receptores vanilóides tipo 1 (de Man et al, 2008). O estudo de Furness et al (1995) no qual, após a desconexão da inervação extrínseca, reflexos ascendentes e descendentes foram evocados mediante a distorção ou o estiramento da mucosa, e cujo resultado – não diferente daqueles observados com a preservação – foi registado por microelctrodos colocados no espaço intracelular das células musculares lisas, pareceu ser mais uma prova de que muitos reflexos são primariamente intrínsecos, apesar de incluírem os mesmos receptores e vias aferentes.

A complexidade dos mecanismos reguladores da actividade neuromuscular gastrointestinal continuará de certeza a atrair a atenção dos investigadores. Verificou-se por exemplo que a própria activação de grupos neuronais mecanossensoriais no intestino delgado depende também do próprio tónus ou da contracção muscular. A observação de Spencer et al (2002) permitiu também verificar que a actividade motora que permite a progressão do quilo envolve reflexos intrinsecamente programados que incluem a activação coordenada de interneurónios comuns do cólon que fazem sinapses com populações separadas de motoneurónios excitatórios e inibitórios respectivamente nas duas camadas. Entretanto, em contraste com a propulsão, a acção de reservar o bolo fecal no cólon distal é promovida pela activação extrínseca de reflexos simpáticos, que inibem a libertação de acetilcolina pelos interneurónios comuns aos dois músculos e directamente relaxando ambas as camadas musculares.

A anotação de Gottwald et al (1997) de que células imunocompetentes, como os mastócitos e células plasmáticas, estabeleciam uma estreita relação com as fibras nervosas na mucosa digestiva, levantou novas questões relativas à participação ou co-participação dos sistemas imunitário e nervoso na regulação de algumas funções

digestivas. Verificaram aqueles investigadores que a actividade vagal exercia um importante efeito trófico sobre os mastócitos da mucosa intestinal e sobre o seu conteúdo em histamina. E outros investigadores confirmaram que o tubo digestivo parece exercer algum efeito sobre a motilidade leucocitária. Os polimorfonucleares neutrófilos que eram colhidos da veia porta possuíam uma capacidade de migração espontânea ou estimulada menor que os colhidos na veia cubital (Gonciarz et al, 1985). Pode ser este mais um dos muitos fenómenos que relacionam o aparelho digestivo com o imunitário.

### C) O sistema endócrino

Um importante conjunto de mensageiros químicos produzidos e libertados pelas várias glândulas endócrinas da economia orgânica participa activamente na regulação das funções de diversos órgãos, aparelhos e sistemas. O aparelho digestivo, no cumprimento das suas funções, é um desses, sobre os quais muitas hormonas actuam influenciando toda a sua actividade. Alguns estudos revelaram alterações da motilidade digestiva em diversas patologias endócrinas, como o Cushing, a acromegália, os distúrbios da tiroide e das paratiroides (Ciobanu e Dumitrascu, 2012)

Na regulação das actividades motoras em particular são estes alguns dos dados até hoje conhecidos.

Ashormonas tiroideias T3 e T4 promovem aumento da motilidade digestiva. Modificam a actividade esofágica e gástrica por mecanismos ainda não bem conhecidos. Devem incluir a acção directa das tironinas e através das catecolaminas nos receptores musculares. Mediante a activação da ATPase  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ , e o aumento da permeabilidade da membrana celular, aquelas hormonas aumentam a taxa metabólica celular e tecidual (Pustorino et al, 2004;). As alterações digestivas observadas nas patologias da tiróide ou no pós cirurgia tiroideia são sinais que evidenciam tal relação (Kao et al, 2004; Daher et al, 2009).

O sistema nervoso entérico está conectado bidireccionalmente ao encéfalo pelos sistemas simpático e parassimpático, formando o eixo encéfalo-gastrointestinal. A rede neuronal do encéfalo que gera a resposta ao *stress* é designada circuito central do stress e inclui os núcleos paraventriculares, o hipotálamo, a amígdala e a substância cinzenta periaquedutal. A associação entre o *stress* e várias patologias gastrointestinais, incluindo as desordens funcionais do cólon, está a ser activamente investigada. A atenção a esta estreita relação entre o encéfalo e o aparelho digestivo poderá abrir vários campos para futuros tratamentos (Bhatia e Tandon, 2005). Há autores que sugerem que a síndrome do cólon irritável (SCI) resulte ou esteja associada a uma resposta exagerada ao *stress* (Hongo e Fukudo, 2004). A administração pré-natal de corticóides estimula a secreção de gastrina no feto, sendo que o efeito sobre os níveis de motilina se faz sentir apenas após o início da alimentação entérica (Costalos et al, 2003).

Ainda é bastante discutida a eventual influência da insulina sobre a actividade motora do aparelho digestivo. Sabe-se que a hiperglicémia modifica de forma marcada a motilidade digestiva. A questão, porém, foi colocada quando a hiperglicémia estava associada a hiperinsulinémia, o que é usual. Não seriam ambos os factores a influenciarem a motilidade gastroduodenal? Os receptores vagais são estimulados pela insulina nos carneiros. Mas a acção da insulina difere de forma significativa entre os ruminantes e os não ruminantes. O estudo de Blat et al (2005) tentou descortinar se a insulina tinha a capacidade de modular a actividade basal e as descargas das aferências vagais sobre o duodeno num animal monogástrico, e se a acção era directa ou indirecta, através das alterações da complacência gastrointestinal. Apesar de não ter havido modificações significativas da distensão isobárica e isovolumétrica, observou-se que as descargas

basais foram significativamente maiores durante a infusão de insulina na artéria gastroepiplóica, durante a hipoglicémia induzida pela hiperinsulinémia e durante a euglicémia associada a hiperinsulinémia ( $5.7 \pm 0.25$  picos/5seg), do que durante o controlo. Concluíram os autores que a insulina, por si só, aumentava a actividade vagal basal duodenal mas não modulava a actividade mecanossensitiva das unidades vagais.

O glucagon tem uma acção inibitória potente sobre a motilidade e o esvaziamento gástricos, mesmo após a vagotomia, o que sugere uma acção periférica significativa. Shibata et al (2001), estudou o seu efeito numa amostra de estômago de cão, e verificou que o glucagon inibiu as contracções gástricas mas não teve qualquer efeito sobre o duodeno. A sua derivação do pró-glucagon, tal como o GLP-1, confere-lhe uma importante participação na regulação da homeostase energética. São ambas moléculas que interagem através da grande família de receptores acoplados à proteína G (Estall e Drucker, 2006).

Estudos de C. Cooper et al (1991) revelaram que a paratormona tinha um efeito relaxante sobre a musculatura lisa em vários tecidos da economia orgânica dos mamíferos. Noutros, os mesmos autores notaram que o péptido libertador da paratormona (PTHrP), mais do que paratormona, é o que se liga naturalmente aos receptores do tubo digestivo que medeiam o relaxamento muscular liso acima referido. Com efeito, a PTHrP é considerada por M. Ito e A. Ohtsuru (1996) como sendo um importante péptido gastrointestinal, que regula a contractilidade gastrointestinal, por mecanismos parácrinos ou autócrinos, e por um mecanismo que envolve a urocortina 2 hipotalâmica e aferências vagais (Asakawa et al, 2010).

A calcitonina opera predominantemente na regulação dos estados agudos de hipercalcémia (Sewell, 1997). Entretanto, nos carcinomas medulares da tiróide os altos níveis daquela hormona estão invariavelmente associados ao aumento do fluxo ileal distal. De acordo com Bernier et al, (1969), a diarreia líquida nos pacientes com carcinoma medular da tiróide estava muitas vezes associada ao aumento do trânsito através do intestino delgado e do cólon. Resta entender que relação estabelecerá, ao nível da confirmada acção sobre a motilidade digestiva, o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). De acordo com S. Evangelista (2014), ela actua como modulador da motilidade e da secreção gastrointestinal.

Durante a gestação o trânsito do intestino delgado lentifica, e a pressão no EEI reduz-se. O rápido retorno à normalidade da motilidade após o parto sugere que o efeito da gestação resulta de acções hormonais. Provavelmente tais efeitos serão induzidos pela progesterona, que, pelo que se sabe, inibe a mobilização do cálcio intracelular nas células musculares lisas (G. T. Everson, 1992; Gonne et al, 2006). A maior frequência da obstipação nas mulheres, e o seu frequente agravamento durante a gestação, motivou os investigadores a conhecerem os eventuais factores potencialmente envolvidos na sua génese. Xiao et al (2005), analisando a expressão dos receptores Galpha q e os receptores da progesterona nas células do músculo circular do cólon, concluíram que, havendo em todas as mulheres receptores para a progesterona na musculatura lisa do cólon, a obstipação podia ser causada pela *down regulation* da proteína G contráctil e a elevação da proteína G inibitória, provavelmente causada pela excessiva expressão dos receptores da progesterona. A gonadotrofina coriónica é um dos factores que influencia a motilidade gastrointestinal durante a gravidez (Seow et al, 2013). A hiperemese da gravidez, por seu turno, também parece estar associada a alterações da motilidade gastrointestinal secundárias a alterações hormonais, nomeadamente a diminuição da CCK (Biberoglu et al, 2014)

Asmulheres são desproporcionalmente afectadas pela obstipação por trânsito lento (Shin et al, 2013), a qual se agrava durante a gestação. As funções intestinais também se

alteram durante as diferentes fases do ciclo menstrual, particularmente na fase lútea, o que sugere certa regulação das mesmas pelas hormonas sexuais (Mulak et al, 2014). Num estudo conduzido por Gonenne et al (2006), onde 49 mulheres pós-menopáusicas participaram tomando 400 mg/dia de progesterona micronizada, 0.2 mg/dia de estradiol, a combinação dos dois ou um placebo, Houve diferenças significativa da progesterona sobre o tempo de trânsito médio no cólon ascendente que foi mais curto as 48h. Não se verificaram diferenças no uso do estradiol isolado ou em associação com a progesterona. Yang et al(2006) consideraram que a terapêutica com benzoato de estradiol pode aumentar de forma dose-dependente a CCK plasmática e a expressão gástrica dos receptores da CCK(A). Os estrogénios, no estudo de Bond et al, (1998) suprimiram o efeito da hormona libertadora da tiotropina (TRH), que aumentou a motilidade em todos os ratos adultos estudados.

Múltiplos factores neuro-humorais estão envolvidos na génese das disritmias gástricas. Estudos em humanos e animais sugerem que a progesterona e os estrogénios podem também causar disrupção do ritmo gástrico em indivíduos susceptíveis (Owyang e Hasler, 2002).

A Ocitocina exerce uma importante função reguladora sobre a motilidade gástrica em condições fisiológicas (Ohlsson et al, 2006; Matsunaga et al, 2009, Welch et al, 2014).

A sua acção sobre a motricidade digestiva parece realizar-se directamente e por mediação nervosa. No estudo dos efeitos da estimulação do núcleo motor dorsal do vago sobre a motilidade gástrica em ratos, Cruz et al (2007) verificaram que micro-injecções de ocitocina no núcleo do tracto solitário inibia a motilidade gástrica, mas o seu efeito não foi nunca bloqueado pela vagotomia ipsilateral. Isto sugeriu aos autores que o referido efeito podia resultar da difusão da ocitocina no núcleo do tracto solitário.

A presença de ocitocina e a estimulação dos receptores da ocitocina parece importante no desenvolvimento e no normal funcionamento do sistema nervoso entérico e deve jogar um importante papel na percepção sensorial visceral e na biologia da modulação epitelial, (Welch et al, 2009, Welch et al, 2014).O deficit de ocitocina parece ser um dos factores que concorre para a gastroparésia diabética (Borg et al, 2009).

#### **D) O conteúdo do tubo digestivo**

A presença de qualquer substância, por si só, e o seu sabor em particular (Shirazi-Beechey et al, 2014), é um dos estímulos primários para a motilidade gastrointestinal. A distensão das paredes digestivas pelo seu conteúdo, em qualquer dos seus segmentos, desencadeia um conjunto de reflexos que afectam a motricidade dos segmentos a montante e a jusante. O volume gástrico, em determinadas condições, pode também influenciar os mecanismos de contra-regulação da saciedade (Tack et al, 2006). Na obstipação crónica resultante da diminuição da motricidade do cólon, por exemplo, pode ocorrer estase do conteúdo ileal, resultando em distensão do íleum. Um conjunto de investigadores (Shafik et al, 2003) estudaram o efeito da distensão do íleum e do jejuno sobre a motricidade gástrica, tentando discernir a sua influência sobre o fluxo no tracto gastrointestinal. Os resultados firmaram que 2 a 4 ml não causaram qualquer efeito sobre a pressão intragástrica; mas de 6 a mais de 10 ml provocaram a diminuição da pressão antral e do corpo gástrico. A distensão jejunal produziu declínios na pressão gástrica de 4 ml a mais de 10 ml. A diminuição da pressão gástrica não revelou alterações significativas com diferentes volumes. Concluiu-se que este fenómeno reproduz o conhecido reflexo inibitório enterogástrico. O intestino delgado é conhecido por ter a função de reduzir a velocidade do esvaziamento gástrico através daquele reflexo. Um equilíbrio é assim criado entre os movimentos em cadeia que derivam da actividade do estômago e dos que

derivam da actividade do intestino delgado. Verificaram também a existência de reflexos ileoileal e coloileal com efeitos semelhantes (Shafik et al, 2002, 2003). O estudo de Vidon et al (1989) confirmou este efeito inibitório da presença de nutrientes no jejuno sobre a motilidade e a secreção gástricas. Por seu turno, Bouchoucha et al (2006) provaram que os nutrientes presentes no jejuno promoveram o esvaziamento do cego e cólon ascendente, associado ao preenchimento do rectosigmóide. O mesmo, entretanto, não aconteceu nos indivíduos com obstipação crónica, com tempo de trânsito digestivo dentro dos limites do normal. De qualquer forma e por outro lado, a refeição demonstrou estimular decididamente e de maneira significativa a motilidade do cólon pélvico, qualquer que seja o parâmetro segundo o qual esta se aprecie. E porque tal efeito se inicia prontamente no começo da refeição e se mantém durante ela, considerou-se que o termo reflexo gastrocólico merece ser mantido. Esta observação foi feita por F. A. Pontes (1969), ao estudar aspectos técnicos e fisiológicos da motilidade do cólon pélvico em 32 indivíduos saudáveis. Aquele investigador referiu que este efeito era caracterizado pelo rompimento do equilíbrio entre a motilidade do cólon pélvico proximal e a do distal, e aquela modificação, que se traduziu no aumento do gradiente sigmóide-rectal, pareceu beneficiar a progressão fecal do sigmóide para o recto. Mais, aquele efeito, que se presumiu envolver mediação nervosa, consistiu no aumento de todos os parâmetros da motilidade e atingiu todo o cólon pélvico. Estes factos revelam a grande complexidade da resposta gastrointestinal à ingestão alimentar (Farré e Tack, 2013). E reveste-se de particular interesse assinalar que apesar do efeito modulador do SNC, esta resposta não está condicionada à integridade da ligação entre ele e o aparelho digestivo (Suttor et al, 2009)

Num outro estudo das correlações electromecânicas do cólon pélvico, e as suas relações com a alimentação e o conteúdo gastrointestinal, que envolveu 40 indivíduos saudáveis de ambos os sexos, José Medeiros (1992) verificou que o índice de motilidade das ondas progressivas revelou valores mais elevados no cólon sigmóide e recto, o que, na sua opinião, reflecte a actividade propulsora sigmoideia e de armazenamento rectal e confirma a existência de um gradiente sigmóide-rectal. Este gradiente de pressão sigmóide-rectal resulta das ondas de alta pressão no cólon sigmóide e da onda de relaxamento que se propaga no recto e na junção sigmóide-rectal (Medeiros e Pontes, 1996). Os mesmos investigadores apuraram também que o índice de motilidade das ondas de pressão segmentar era afectado negativamente pela ingestão de uma refeição. Observaram que, após uma refeição líquida, o reflexo gastrocólico se desencadeia 10 a 20 minutos depois, e caracteriza-se por um aumento da actividade eléctrica migrante, aumento da actividade motora progressiva e diminuição da actividade segmentar. A temperatura do alimento ingerido é um factor que parece não influenciar a velocidade do esvaziamento gastrointestinal (D. Bateman, 1982).

Outra parte importante do conteúdo gastrointestinal que de certa forma parece exercer alguma influência, apesar de o fazerem por mecanismos mais complexos, sobre a motilidade gastrointestinal, são as secreções digestivas (Sato et al, 2010). A secreção gástrica ácida, directamente ou por mecanismos que envolvem a libertação da motilina, influencia a motricidade gastrointestinal (Keto et al, 2012) modulando a duração dos complexos motores migrantes e a propagação da fase III no intestino delgado. A secreção pancreática não inicia a fase III, mas deve exercer um efeito controlador sobre a motilidade gástrica, mediante a libertação do péptido pancreático. A secreção biliar interdigestiva parece participar no controlo deste fenómeno (Malfertheiner e Pieranico, 1991). Por seu turno, a distensão do esófago, como verificou Mard et al (2009), inibe a secreção gástrica, mostrando que a actividade motora das vísceras digestivas também afecta a actividade secretora digestiva.



Um importante factor que também afecta de forma especial e significativa a dinâmica motora do tubo digestivo é a composição do seu conteúdo, isto é, do bolo alimentar, do quimo ou do quilo, e as suas características físicas (Shimoyama et al, 2007, Sato et al, 2011, Russo et al, 2011). Os avanços tecnológicos reduziram e refinaram muito a dieta humana, particularmente a de origem vegetal, levando a um declínio marcado e sem precedente no consumo de fibra dietética. A emergência de certas patologias, selectivamente em certas regiões que foram mais afectadas por aquelas alterações dietéticas, motivou grande atenção às funções da fibra na dieta (R. L. Bijlani, 1985).

A dieta rica em fibra tem um efeito sobre o trânsito intestinal comprovadamente significativo. Em pacientes com obstipação crónica, uma dieta enriquecida com 7 g de cascara (psyllium), permitiu suspender a terapêutica medicamentosa para a obstipação, (Khaja et al, 2005). O mesmo foi verificado usando frutas e fibras na prevenção da obstipação. Wisten e Messner (2005), verificaram que foi possível diminuir os laxativos quando se usou papa de aveia rica em fibra. A constatação por Mitsui et al (2006) de que uma dieta cronicamente pobre ou sem fibras afecta a função motora do cólon, especialmente a contracção muscular mediada pelos neurónios, reforçou este conhecimento. Todavia, o estudo de A. C. Lopes e C. R. Victória (2008) em que foi usada a fibra em pacientes com obstipação e saudáveis, o tempo médio de trânsito foi de 58.8 h. O trânsito foi na mesma mais lento nos com obstipação ( $41.0 \pm 22.8$  h) que no grupo controlo (21.8h).

O uso de fibra dietética na nutrição enteral foi estudado por Bouin et al (2004). Verificaram, mediante a administração de duas dietas similares, excepto no que concerne o seu conteúdo em fibra, com avaliação por manometria gastroduodenal durante 24 horas, em 8 sujeitos saudáveis, que a nutrição intragástrica interrompe a fase III no estádio antroduodenal, durante a infusão, mas foi correlacionada com a motilidade interdigestiva. Por seu turno, a infusão intraduodenal de glicose e frutose tem o efeito de diminuir o esvaziamento gástrico, mediante a diminuição do gradiente de pressão antropilórico, sendo que a frutose induz uma maior inibição da ingestão alimentar (Rayner et al, 2000).

As alterações do trânsito intestinal resultantes de uma dieta rica em fibras resultam das características físico-químicas das mesmas, mas não só. Causa restrição calórica, aumenta a velocidade do esvaziamento gástrico e afecta a actividade de várias enzimas digestivas e a secreção das hormonas gastrointestinais, podendo reduzir a digestibilidade de alguns nutrientes, de forma marginal mas consistente, o que deve ser tido presente (M. Feldman et al, 2006). Todavia, Yu et al (2014) verificaram uma diminuição do esvaziamento gástrico distal em diabéticos que ingeriram fibra solúvel.

De acordo com Gwynne et al(2004), os movimentos do intestino delgado dependem da composição em nutrientes do seu conteúdo, podendo ser predominantemente de mistura quando o quimo é rico em nutrientes ou predominantemente propulsivos quando a composição em nutrientes do quimo é baixa. O mecanismo associado a este fenómeno é desconhecido. A velocidade com que os diferentes alimentos atingem as diferentes partes do aparelho digestivo exerce igualmente alguma influência sobre a secreção das diferentes hormonas (incretinas) produzidas pelas suas células. A velocidade do esvaziamento gástrico do seu conteúdo líquido rico em glicose, é, por exemplo, um dos factores determinantes da glicemia. Estudando a influência da chegada dos alimentos ao intestino, e com o objectivo de comparar o comportamento motor e hormonal de diabéticos e não diabéticos saudáveis, Rayner et al (2004) analisaram-na em 8 pacientes diabéticos e 9 indivíduos do grupo controlo. Administraram 90 kcal por infusão intraduodenal e fizeram um estudo manométrico do piloro. Concluíram que a resposta incretínica e a dinâmica contráctil foram semelhantes em ambos os grupos.

Kang et al (2008) estudaram o efeito da nutrição enteral e parenteral sobre as hormonas gastrointestinais em 41 indivíduos com gastrectomia subtotal. Verificaram que o nível das hormonas e a motilidade gástrica diminuí após a gastrectomia. Mas, em contraste com a nutrição parenteral, a nutrição enteral pode acelerar a recuperação dos níveis de motilina, CCK e a motilidade gástrica, após gastrectomia subtotal. A gastrectomia subtotal também afecta a motilidade gástrica em pacientes com cancro gástrico, associada à diminuição da motilidade e das hormonas como a motilina e a gastrina nos primeiros 7 dias após a cirurgia, pelo que deve ser tida sempre presente (Zhang et al, 2008).

A presença do alimento no interior do tubo digestivo, isto é, a nutrição enteral, é vista também como um factor vital para a manutenção estrutural e funcional da integridade do intestino e dos outros órgãos digestivos. No estudo de Ekelund et al (2005), investigou-se o efeito da nutrição parenteral total sobre a porção distal do intestino delgado de ratos, comparados com ratos alimentados normalmente. Verificaram que o número de células nervosas submucosas e mioentéricas aumentaram. Verificaram também que os neurónios contendo mRNA para o NPY diminuíram. Os outros não se alteraram. A morfometria revelou um aumento na espessura da camada submucosa, mas houve diminuição marcada da circunferência, o que na opinião daqueles investigadores condicionou a concentração neuronal de alguns neurónios. Não se observaram entretanto alterações na expressão dos neurotransmissores nem na actividade motora. Por seu turno, as características da nutrição entérica também influenciaram a motilidade. No estudo Maeda e Mori (2007), a presença de pectina na alimentação enteral aumentou a sua viscosidade e por consequência aumentou o coeficiente do esvaziamento gástrico. O índice de motilidade antral também aumentou muito significativamente 45 a 60 minutos após a refeição teste.

### **E) A idade e o género**

Os dados relativos à influência da idade sobre alguns aspectos da motilidade digestiva, são cada vez mais evidentes (Grassi et al, 2011), mas ainda não são consensuais (Lux et al, 1992). Muitos dados conflituosos existem pelo que muito mais precisa de ser feito para entender os verdadeiros efeitos da idade sobre o funcionamento gastrointestinal (M. C. Orr e C. L. Chen, 2002). Em 1999, Rasquin-Webber et al (1999) publicaram um documento que referia ser a primeira vez que se definiam critérios para o estudo das desordens funcionais gastrointestinais na infância, puberdade e adolescência. Um grupo de investigadores apresentou resultados de estudos das desordens da motilidade em crianças, que levantam muitas questões em relação à influência da idade dos indivíduos sobre aquele aspecto da fisiologia (Milla et al, 2002). Por outro lado, nas crianças com *handicap* (desordens do desenvolvimento neural), as alterações gastrointestinais são os maiores problemas de saúde, condicionando o risco de malnutrição devido à dificuldade de coordenação da deglutição, ao refluxo gastroesofágico e à obstipação (S. K. Chong, 2001).

Nos estudos de El-Salhy e Sandstrom (1999) e de Kitazawa et al (2013), tentou-se verificar que tendências exibiam os neurotransmissores, como factores de capital importância na regulação da actividade contráctil do tubo digestivo, em função da idade individual. Avaliaram os níveis de secretina, polipéptido inibidor gástrico, gastrina, motilina, secretina, peptídeo YY, somatostatina, polipéptido intestinal vasoactivo, substância P, neuropeptídeo Y, galanina e neurotensina. De uma forma geral, verificaram que o conteúdo das diferentes porções do aparelho digestivo em neuropeptídeos exibiu uma diminuição acentuada com o aumento da idade. Entretanto, tal diminuição não é progressiva em muitos casos. Exibe tendência estacionária nuns e agravamentos noutros. Crêem aqueles autores que este facto pode estar associado às alterações da motricidade

digestiva que alguns autores referem ter observado nos mais idosos (El-Salhy and Sapangeos, 1999). Brogna et al (1999) consideram que a diminuição da velocidade do esvaziamento gástrico que surge com a idade deve resultar da disfunção nervosa autónoma progressiva que se estabelece com a idade.

No estudo de MacIntosh et al (2001), acerca do efeito da infusão de nutrientes no intestino delgado sobre o apetite, libertação de hormonas gastrointestinais e a actividade mioelétrica, verificou-se que os lípidos suprimiam a ingestão alimentar em jovens e idosos, enquanto a glicose suprimia a ingestão alimentar apenas nos idosos. A resposta glucídica e insulínica plasmática foi maior nos idosos, tal como houve maior aumento das ondas electrogastrográficas nos indivíduos com mais idade do que nos mais jovens.

No trabalho de Van Vlem (2000) para avaliar a influência da idade sobre o esvaziamento gástrico em pacientes com insuficiência renal crónica, apesar daqueles possuírem uma idade média superior à dos indivíduos do grupo controlo, não foram encontradas diferenças significativas no tempo de esvaziamento gástrico. De igual modo, estudos na população normal, como os feitos por Gainsborough et al (1993), e por Kao et al (1994), também não encontraram qualquer relação entre a velocidade de esvaziamento gástrico e a idade. À mesma conclusão chegaram Cremonini et al (2002) ao estudarem por cintigrafia o tempo de trânsito do cólon num conjunto de indivíduos de diferentes grupos etários e dos dois géneros. Porém, o género feminino e a idade foram factores que influenciaram diminuindo a velocidade do trânsito do cólon, num grupo de pacientes com IRC sob diálise estudado por Wu et al (2004).

Alguns autores reportaram, quando comparadas com o observado nos homens, que a velocidade do esvaziamento gástrico nas mulheres é mais lenta (Knight et al, 1997; Bennink et al, 1998). Outros, feitos em indivíduos saudáveis, como os de A. M. Caballero-Plasencia *et al* (1999) e de L. P. Degen (1996), confirmaram a menor velocidade do esvaziamento gástrico nas mulheres em idade fértil. O estudo de Jorge et al (2009) também revelou um trânsito cólico mais lento entre as mulheres.

Muitos estudos incidiram apenas sobre as mulheres pré-menopáusicas. Foi postulado que factores de ordem hormonal possam estar envolvidos na génese desta eventual diferença (Palomba et al, 2011, Meleine e Matricon, 2014). De acordo com Caballero-Plasencia et al (1999), apesar desta menor velocidade do esvaziamento gástrico observada nas mulheres em relação aos homens, entre as mulheres não se observaram diferenças naquele sentido entre a fase folicular ou a lútea, nem associação entre os níveis plasmáticos de estradiol, ou de progesterona. Além disso, existem variações biológicas normais no trânsito gastrointestinal que outros autores não conseguiram confirmar estarem ligados ao ciclo menstrual (Degnen et al, 1996).

A frequência do refluxo gastroesofágico parece idêntica entre homens e mulheres. Todavia, M. Lin et al (2004) observaram que entre aquelas a gravidade dos sintomas foi maior.

O tempo de trânsito parece muito influenciado pela gravidez. Estudadas por Chiloiro et al (2001), onze mulheres com sintomas dispépticos durante o primeiro e o terceiro trimestre de gestação e 4 a 6 meses após o parto, evidenciaram diferenças significativas no tempo de trânsito orocecal entre o terceiro trimestre e pós-parto (100.0 vs 70 min,  $p < 0.05$ ). Entretanto, nas mesmas mulheres não houve diferenças significativas entre o tempo de esvaziamento gástrico entre o primeiro e o terceiro trimestre, nem entre aqueles e o pós-parto. Nelas observou-se que os valores médios de polipéptido pancreático eram menores no terceiro trimestre do que após o parto e uma correlação negativa entre os níveis de PP e o trânsito orocecal foi observada no terceiro trimestre. Nas mulheres com incontinência urinária ou com prolapso uterino, a frequência da obstipação e das desordens ano-rectais dolorosas – que acabam afectando o trânsito – tem muito mais alta prevalência (Jelovsek

et al, 2005). No estudo realizado por G. D. Chen et al (2003), confirmou-se a maior frequência da obstipação nas mulheres, que se agravou com o aumento da idade, ao contrário da incontinência fecal, que foi semelhante em ambos os sexos, mantendo a sua frequência inalterada com o aumento da idade. Alguns factores adicionais devem estar associados, como as diferenças neuro-endócrinas dos géneros, o sistema nervoso autónomo e a reactividade ao *stress*. Todavia, características psicológicas da somatização, da depressão e da ansiedade, tal como histórias de abuso sexual, podem contribuir para as diferenças sintomáticas que se evidenciam (Chang e Heitkemper, 2002).

Na actualidade, um factor que se associa à idade e afecta de forma significativa o trânsito digestivo é o estado de acamado em que se encontram muitos idosos. O estudo de Ron et al (2002) assim o demonstrou. Os idosos acamados tinham tempos de trânsito total do cólon que iam entre 143 e 200 ou mais horas. Berges et al (1982) consideraram que a maioria das desordens da motilidade observadas nos idosos se devia aos problemas de saúde que se acumulavam com a idade, como a diabetes mellitus, as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, e a toma de muitos medicamentos. Considerações semelhantes foram feitas por O'Mahony et al (2002). As alterações no paladar e no olfacto, na motilidade gástrica, intestinal e na libertação das hormonas gastrointestinais, devem ser parte importante da causa da anorexia que se estabelece com a idade (A. Bhutto e J. E. Morley, 2008).

## **F) Influência da raça**

Alguns investigadores crêem que há diferenças significativas na velocidade do trânsito digestivo condicionadas pelo factor racial. Na opinião daqueles, isto obriga a que não se considere como “padrão universal” os valores de referência obtidos no estudo de base populacional em indivíduos de uma determinada raça ou região do globo. A pesquisa levada a cabo por Schwartz et al (1995) apurou diferenças significativas na velocidade do esvaziamento gástrico entre americanos de origem mexicana e americanos brancos não hispânicos, todos não diabéticos. Estudaram 32 americanos-mexicanos e 31 americanos brancos não hispânicos. Observaram que enquanto nos primeiros a velocidade do esvaziamento gástrico foi de  $56.5 \pm 3.4$ , nos segundos foi de  $66.4 \pm 3.5$  min ( $p < 0.05$ ). W. Phillips (2006) também verificou que os índios e os mexicanos tinham o esvaziamento gástrico mais rápido que os brancos americanos.

Chan et al (2004), pretendendo aferir sobre a velocidade do trânsito digestivo entre a população chinesa, estudaram 51 indivíduos. Cada um deles ingeriu uma cápsula contendo diferentes marcadores radiopacos em três dias sucessivos, à mesma hora. Verificaram que o limite máximo do trânsito total dos marcadores no cólon (CTT) foi de 62 horas, sendo de 16 horas no cólon direito, 31 no cólon esquerdo e 32 no rectossigmoide. Entre as mulheres dos 18 aos 35 anos, o trânsito era mais lento que entre os homens da mesma idade (CTT=39 vs 18 horas,  $p < 0.05$ ). Não notaram alterações do trânsito resultantes da dieta habitual.

Uma investigação que pretendeu avaliar a utilidade dos valores de referência europeus, quando usados em indivíduos da Côte d'Ivoire, foi realizada por Mahassadi et al (2003), na qual foram estudados 20 indivíduos saudáveis (16 homens e 4 mulheres) com média de idade de 25 anos, tendo sido utilizado o método proposto por Chaussade et al (1986). Durante o período do estudo não se introduziram vegetais na dieta dos indivíduos estudados. Calculados com base na fórmula de Arhan, o resultado revelou que os valores definidos para os caucasianos não devem ser utilizados como referência para avaliar a obstipação em indivíduos costamarfinenses.

Um trabalho conduzido por Talley et al (2000), que pretendeu conhecer a frequência dos sintomas em vários países de cultura ocidental, revelou, com base no Questionário de Doenças do Cólon, que em todos os países envolvidos foram reportados sintomas consistentes com a síndrome do cólon irritável, dispepsia, a doença do refluxo gastroesofágico e a obstipação crónica.

Importa todavia assinalar que van Tilburg et al (2014) não encontraram diferenças significativas ao estudarem a prevalência de doenças funcionais do aparelho digestivo entre crianças e lactentes, dos 0-3 anos de idade, de diferentes raças.

### **G)A influência do *stress***

Muitos são os estudos que revelaram alterações da motilidade digestiva como reacção a factores de *stress* (Okano et al, 2005; Liang et al, 2012; Litcher-Kelly et al, 2014; Zhang et al, 2014). Marc Verleye e Jean Marie Gillardin (2004), ao estudarem as alterações digestivas induzidas pelo *stress* sobre a motilidade do cólon, verificaram que a frequência de picos rápidos foi significativamente superior durante o *stress* emocional, aumentando de 5.9 para 12.3 picos em 10 minutos. O esforço físico é outro factor stressante que parece influenciar a motilidade digestiva (de Oliveira et al, 2014). Sintomas do tracto gastrointestinal baixo, como urgência em defecar, diarreia, tenesmo rectal e cólicas abdominais, ocorrem em atletas após esforço físico intenso. Especula-se que as alterações da motilidade são a principal causa de todos aqueles sintomas (Rao et al, 2004, Oliveira e Burini, 2009). Pensa-se que a rápida passagem dos alimentos e a sua incompleta absorção, associada à diminuição do volume de sangue circulante, necessário para a irrigação muscular esquelética, são alguns dos factores. A relativa frequência da diarreia e da irritabilidade intestinal nos atletas é uma das razões que leva os clínicos a aconselharem o exercício físico no tratamento da obstipação crónica. Kao et al (2004) estudaram, por radiotelemetria, o tempo de trânsito do delgado e do cólon em mulheres atletas com sintomas gastrointestinais e compararam com um grupo controlo de atletas sem sintomas. Verificaram que o tempo de trânsito no intestino delgado variou entre 3.5 e 10 horas em ambos os grupos. Por seu turno, o tempo de trânsito no cólon nos atletas sem sintomas foi de 30.5 a 70.9 horas durante o exercício físico e de 35.0 a 62.5 horas durante o resto do período ( $p=0.91$ ), enquanto nas atletas com sintomas foi de 21.5 a 67.2 horas durante o exercício físico e de 20.4 a 42.9 durante o resto do período ( $p=0.52$ ).

Ainda relacionando a diferença no trânsito digestivo entre mulheres e homens, Bennett et al (2000) entendem que o *stress* psicológico deve ser um importante factor que nas mulheres influencia sobremaneira o trânsito digestivo. Eles estudaram a relação entre o esvaziamento gástrico diminuído no género feminino e a depressão e verificaram que o controlo da tensão nervosa melhora de forma significativa o trânsito digestivo.

As explosões e os ruídos intensos e súbitos, como factores causadores de *stress* agudo foram motivos de estudo de Mu et al (2006). Estudaram mais especificamente o efeito do ruído das sirenes de anúncio de incêndio em 64 ratos. Verificaram que o ruído com mais de 120 decibéis (db) acelerou o trânsito gastrointestinal de líquidos e o ruído com mais de 80 db acelerou o trânsito para sólidos, de forma significativa. O doseamento de algumas substâncias que influenciam o trânsito digestivo, nos mesmos ratos, acusou alterações significativas de algumas hormonas gastrointestinais, nomeadamente a motilina, a substância P, o VIP e a somatostatina. No estudo de Guo et al, (2008), o *stress* causado por um escaldão com água também resultou no aumento dos níveis de somatostatina e de VIP mas provocou diminuição dos níveis de motilina e substância P.

De acordo com Loes et al (2008), os efeitos do *stress* neonatal podem refletir-se na resposta neuromuscular gastrointestinal ao *stress* agudo na idade adulta

## H) A influência de alterações estruturais digestivas e estados patológicos

Factores como patologias gastrointestinais (Mearin et al, 2013), as cirurgias ao tubo digestivo com as diferentes alterações morfofuncionais delas resultantes, a obesidade e diferentes estados patológicos não gastrointestinais, são passíveis de alterar a motilidade gastrointestinal, directamente ou mediante alterações nervosas ou hormonais que condicionam (Nelson et al, 1994). Outros, aparentemente menos ligados ao tubo digestivo, como a hipertensão arterial (Phillips et al, 1997), também parecem afectar a velocidade do esvaziamento gástrico, eventualmente como um dos sinais da síndrome metabólica.

Os sintomas gastrointestinais são bastante comuns na comunidade (N. J. Talley et al, 1998). A epidemiologia e a qualidade de vida relacionadas com a saúde e as patologias funcionais gastrointestinais, com particular ênfase na síndrome do intestino irritável e na dispepsia funcional, foram estudados, mediante uma revisão, por L. Chang (2004). A revisão aponta que a literatura dá grande ênfase à obstipação crónica, à dispepsia funcional e à síndrome do cólon irritável. O seu aumento nas mulheres foi demonstrado em muitos estudos. A qualidade de vida naqueles pacientes exhibe melhoria significativa nos que respondem à terapêutica com melhoria sintomática. Entre as crianças o fenómeno parece ter contornos semelhantes, de acordo com o estudo caso-controlo realizado por Chitkara et al (2005), que abrangeu 224 crianças. No estudo de Iacono et al (2005) verificou-se que 54.9% das crianças tinham pelo menos uma perturbação gastrointestinal, sendo as mais frequentes a regurgitação (23.1%), seguida das cólicas (20.5%), da obstipação (17.6%), deficit de crescimento (15.2%), do vómito (6%) e da diarreia (4.1%). O baixo peso ao nascer teve grande influência, porém a alimentação não a teve, à excepção do não aleitamento materno.

Pacientes com IRC têm geralmente queixas digestivas dispépticas. Van Vlem et al (2000, 2001) estudaram, usando o teste respiratório com  $^{13}\text{C}$ , um grupo de pacientes com insuficiência renal. Verificaram que a velocidade do esvaziamento gástrico entre os doentes foi superior ao do grupo dos indivíduos saudáveis.

Perante a controvérsia de que possa haver disfunção antral gástrica secundária a gastrite causada pela infecção pelo *Helicobacter pylori*, analisada por D. Y. Graham (1987), e tentando perceber o eventual efeito da sua erradicação sobre as funções motoras gástricas nos pacientes diabéticos, foi estudado o esvaziamento gástrico em 13 pacientes diabéticos com infecção por Hp (Luís et al, 2001). Os resultados evidenciaram que nos pacientes em que foi eficaz o tratamento de erradicação houve aumento do tempo de esvaziamento gástrico ( $30.6 \pm 10.3$  vs  $60.2 \pm 15.4$  min), o que não se verificou nos que continuaram com gastrite após o tratamento ( $28.8 \pm 9.5$  vs  $28.9 \pm 8.7$  min). Observou-se também uma maior estabilidade da glicémia plasmática nos pacientes em que houve maior lentificação do esvaziamento gástrico, apesar da  $\text{HbA}_{1\text{C}}$  não ter evidenciado melhorias em ambos os grupos.

A dispepsia é uma das perturbações gastrointestinais que se associa de forma significativa a alterações da motilidade (Mearinet al, 2014). Num estudo, usando o teste respiratório do  $\text{C}^{13}$  do ácido etanóico, Talley et al (2001) observaram 551 pacientes com dispepsia funcional avaliada por endoscopia. Do total, 69% eram mulheres e 91 de raça caucasóide; e 37% tinham Hp+. No geral, 24% tinham diminuição da velocidade do esvaziamento gástrico. Tal diminuição não estava associada à infecção com Hp mas sim ao género. De igual forma, a velocidade de esvaziamento gástrico nos indivíduos estudados com esvaziamento lento não evidenciou diferenças em função da frequência nem da gravidade dos sintomas gastrointestinais que apresentassem.

Cerca de 50% dos pacientes com esclerose sistêmica progressiva desenvolvem significativo envolvimento clínico do tracto alimentar, que vai, em ordem decrescente, do esófago (75%), anorrectais (50-70%), do intestino delgado (50%), do cólon (40%), e do estômago (40%) (C. Folwaczny, 1996; Wegener et al, 1994). O estudo de Linke et al (2000) avaliou por cintigrafia a velocidade do esvaziamento gástrico em 44 pacientes com esclerose sistêmica progressiva, 12 doentes com estenose pilórica confirmada por endoscopia e 9 indivíduos que foram submetidos a cirurgia gástrica, com a técnica de Billroth II, comparando-os com um grupo controlo de 15 indivíduos saudáveis. Observou que nos indivíduos com esclerose sistêmica progressiva havia uma diminuição da velocidade do esvaziamento gástrico e na amplitude das ondas peristálticas. Os indivíduos com estenose pilórica apresentavam peristalse regular; todavia, o esvaziamento gástrico entre eles estava diminuído na sua velocidade. Os pacientes que tinham sido operados ao estômago tinham um normal ou mais rápido esvaziamento gástrico, mas as ondas peristálticas também exibiram diminuição da amplitude. Em contraste, a hipomotilidade gástrica que ocorre nos indivíduos operados a Billroth I, II ou vagotomia troncular, confirmada por Wu (2005), Obradović et al (2006) e Kurita et al, 2011) não condiciona estase gástrica, mercê da sua combinação com a drenagem cirúrgica associada, que normaliza o esvaziamento gástrico, como citam J. L. C. Urbain (1990), e R. Van Hee (1989). A vagotomia troncular com piloroplastia vs antrectomia com anastomose tipo Billroth I ou II foram analisadas por Masclee et al, (1995). Miholic et al (2007) analisaram o esvaziamento gástrico em pacientes que foram submetidos a fundoplicatura gástrica por DRGE. Verificaram que, após a fundoplicatura, o esvaziamento gástrico foi mais rápido nos primeiros 30 minutos após a ingestão da glicose. O esvaziamento gástrico correlacionou-se com os níveis de GIP e de GLP-1, mas não com o PYY.

Na abordagem da actividade esofágica associada ao refluxo gastroesofágico, num estudo, em que se pretendeu caracterizar a doença de refluxo, Silvestre P. R. Carneiro (1993) verificou que, nos doentes operados com êxito, a amplitude das contracções estava bastante diminuída, o que fazia supor que tal defeito fosse anterior à cirurgia. Mas apresentavam maior tónus do EEI, com valores de pHmetria próximos do normal. Nos doentes com refluxo predominante na posição de decúbito, a manometria evidenciou defeitos do EEI, que se caracterizaram por EEI com pressão e comprimento diminuídos.

A endotoxémia é um factor stressante patológico que afecta quase todas as funções da economia orgânica. Quintana et al (2004) investigaram os mecanismos que subjazem às alterações agudas causadas pela endotoxémia na motilidade do fundo gástrico, verificaram uma síntese aumentada de óxido nítrico (NO) nos neurónios pós ganglionares mientéricos durante a fase inicial da endotoxémia que mediava a hipocontractilidade gástrica. Desarranjos nos mecanismos reguladores das taquiquininas também devem ser importantes factores na dismotilidade gastrointestinal associados às infecções, inflamações e ao *stress* (Holzer e Holzer-Petsche, 1997).

A pancreatite aguda parece também causar alterações súbitas do trânsito digestivo. De acordo com Wang et al (2003), as alterações decorrentes daquela patologia, caracterizadas por uma lentificação da velocidade do trânsito digestivo, resultam de alterações nos níveis de VIP (aumentada), CCK e motilina (diminuídas).

Foi estudada por Watanabe et al (2004) a motilidade do segmento de cólon transferida para substituir o esófago em pacientes que o receberam após esofagectomia total. Observou-se que após a refeição o componente com 3 cpm da motilidade aumentou mas o de 12-15 cpm diminuiu. O ritmo diurno evidenciou que a motilidade do cólon foi relativamente maior quando o doente desperto, e menor durante o sono. Em contraste, a motilidade duodenal, também estudada nos mesmos pacientes, aumentou mesmo durante o sono. A motilidade do cólon recolocado foi maior durante a vigília e após as refeições.

O seu incremento após as refeições foi caracterizado por aumento no componente de 3 cpm. Noutro estudo, em que após esofagectomia por cancro do esófago, este foi substituído pelo estômago, verificou-se que os níveis de motilina eram bastante altos nos pacientes antes e depois da operação, e mantiveram-se altos um ano após a mesma. Consideraram os autores que fisiologicamente os elevados níveis de gastrina e de motilina nos pacientes esofagectomizados por cancro facilitavam a recuperação da actividade eléctrica e o esvaziamento do esófago torácico (Liu et al, 2007).

A incontinência fecal resulta comumente da disfunção do esfíncter anal externo. Apesar de conhecida, a fadiga do esfíncter não é rotineiramente avaliada como eventual condição causal, mas pode ser um importante factor na manutenção da continência. Telford et al (2004) estudaram a fadigabilidade esfíncteriana em pacientes com incontinência fecal comparando-os com indivíduos normais. O índice de fadiga foi significativamente diferente entre o grupo controlo e o grupo de pacientes (1.85 vs 0.67;  $p = 0.01$ ). Nenhum outro valor foi diferente de forma significativa. O índice de fadiga mostrou uma significativa correlação com o *score* de severidade dos sintomas. Concluiu-se por isso que foi detectada uma importante diferença entre o índice de fadiga do esfíncter anal entre indivíduos com incontinência fecal e os indivíduos saudáveis, e que ele deve ser importante na discriminação da função do esfíncter anal externo.

## **I) Medicamentos e outras substâncias com acção sobre a motilidade digestiva**

Muitos medicamentos que alteram a motilidade digestiva são conhecidos pelo importante papel que jogam na resolução de perturbações digestivas como o vômito, o refluxo, a diarreia e a obstipação. Alguns são muito conhecidos e utilizados pela sua acção procinética, como a metoclopramida (Paul et al, 1996) e outros de utilização menos corrente como o mitemcinal (Deane *et al*, 2009), ou mais recentes como oacotiamide (Nowlan e Scott, 2014) o itopride, o RM-131 e o KWA-0711, ambos em fase II de estudo, o elobixibat, o velusetrag e o naronapride (Mozaffari et al, 2014). Durante as cirurgias, a utilização de anestésicos e analgésicos, como o propofol e o fentanyl, tem como consequência alterações digestivas, facto que tem levado os investigadores a estudarem os seus efeitos sobre as diferentes porções do aparelho digestivo (Schnoor et al, 2005).

Muitos estudos estabeleceram que a diminuição do esvaziamento gástrico acomete cerca de 1/3 dos pacientes com dispepsia funcional. O ABT-229, uma droga em estudo, em fase II, é citado por J Tack (2008), como melhorando os sintomas em pacientes não seleccionados. Todavia, quando usada em pacientes de um subgrupo com retardamento do esvaziamento gástrico, a sua eficiência não foi confirmada, em relação aos sintomas. Reflexões têm sido tecidas à volta das características e utilização dos procinéticos, na perspectiva dos seus alvos terapêuticos (T. L. Peeters, 2008). De acordo com J. Tack (2008), recentemente, estudos dos procinéticos incluíram agentes antidopaminérgicos (itopride), serotoninérgicos (tegaserode e outros), agonistas dos receptores da motilina e agonistas dos receptores da grelina (mitemcinal, TZP101). Foi difícil estabelecer o benefício sintomático com as drogas procinéticas na gastroparésia e na dispepsia, devido a heterogenicidade fisiopatológica da população de pacientes. Estudos de drogas recentes, algumas ainda sob investigação, estão a incluir os nitratos, os bloqueadores da recaptção da serotonina, agonistas dos receptores da 5HT(1A) (buspirona e R137696) e antagonistas dos receptores muscínicos M1 e M2 (acotiamida ou Z-338). Outra droga, o renzapride, cuja fase III de investigação ainda está sob avaliação, mostrou-se muito eficiente no tratamento da síndrome do cólon irritable (SCI). Os estudos demonstraram ser benéfico



nos pacientes com SCI com predominância de obstipação ou mistos (Scarpellini e Tack, 2008). Mas o tratamento de alguns distúrbios, como a obstipação, envolve múltiplas intervenções a diferentes níveis, que podem incluir desde desimpactação fecal manual ou com instrumentos, clisteres, medicação oral com óleos minerais, lactulose, leite de magnésio, polietilenoglicol ou o sorbitol, a educação alimentar, e o biofeed-back (Pontes et al, 1995; W. Biggs e W. Dery, 2006).

Tudo demonstra que o progresso na descoberta de novas drogas que actuam sobre o aparelho digestivo deve requerer estudos iniciais em pequenas populações de doentes, onde os resultados clínicos são mais bem definidos. Somente assim as ideias relativas às patologias, previamente testadas, poderão definir a sua melhor eficácia na síndrome do cólon irritável ou na dispepsia funcional, por exemplo (Sanger e Alpers, 2008). Todavia existem também alterações na motilidade digestiva que resultam de efeitos secundários de muitos medicamentos (M Haschke, 2014; Reichardt et al, 2014; Philpott et al, 2014).

## **J) Outras Formas de Actuação na Promoção da Motilidade Digestiva**

A utilização de meios farmacológicos para debelar situações resultantes da alteração da motilidade digestiva não está, como em muitas outras situações, isenta de riscos, que às vezes condicionam a continuação da terapêutica. (Buckles et al, 2003). Os agentes procinéticos, por exemplo, aumentam a motilidade do estômago, mas podem condicionar episódios de taquigastria com muitos efeitos secundários.

Perante o insucesso da terapêutica medicamentosa, algumas terapias alternativas se têm imposto. A opção cirúrgica, nomeadamente a ressecção gástrica, não foi uniformemente eficaz e faz-se acompanhar de uma elevada morbimortalidade. A implantação de gastro estimuladores eléctricos tem sido uma alternativa muito válida naqueles pacientes com quadros de gastroparésia refractária ao tratamento médico-farmacológico e dor abdominal associada a alteração do esvaziamento gástrico (Van Der Voort et al, 2005, Lin et al, 2005; McCallum et al, 2005; H. Abrahamsson, 2007 e 2007, Lahr et al, 2013; O'Loughlin et al, 2013).

A implantação de *pace-maker* gástrico tem tido alguns bons resultados, melhorando o esvaziamento e a disritmia gástricos (Hu et al, 2003; Liu et al, 2004, Ross et al, 2014). Todavia, nos 25 primeiros pacientes de um estudo de Forster et al(2001), aos quais foram implantados *pace-makers* gástricos, o esvaziamento gástrico não melhorou de forma consistente. Ele e seus colegas entenderam por isso que o novo aparelho, que usa uma corrente de baixa energia, se deveria chamar estimulador gástrico eléctrico (GES). A estimulação do nervo sacral em 7 pacientes tratados com sucesso para a incontinência fecal com estimulador de nervo sacral permanente não induziu grandes alterações na capacidade propulsiva do trato gastrointestinal (Damgaard, 2011).

O sistema de GES (Enterra) consiste num neuroestimulador implantado (Medtronic model 7425 G), duas extremidades intramusculares (Medtronic model 4301) e um programador externo (Medtronic model 7432). O resultado foi uma melhoria significativa dos sintomas físicos e do *score* de qualidade de vida dos pacientes, com diminuição do recurso aos hospitais e do tempo de hospitalização. O grupo de investigadores de McCallum et al (2010) refere-se ao Enterra<sup>TM</sup>, com resultados positivos nas suas experiências com pacientes diabéticos. A investigação de Yin e Chen (2006) provou a eficácia da estimulação gástrica eléctrica em cães. A acção da grelina administrada, que aumentou de forma significativa o esvaziamento gástrico, foi revertida pela GES. Este dado, de acordo com aqueles autores, sugere que a sua utilização pode reduzir o efeito da grelina, que promove resistência à perda de peso por alguns pacientes.

Nos pacientes com lesão da medula espinal (LME), a dificuldade em evacuar é uma perturbação bastante comum. A incontinência fecal, a obstipação e a impactação fecal constituem causas de má qualidade de vida dos indivíduos com tais perturbações. Korsten et al (2004) estudaram por manometria, usando cateter sólido, um grupo de indivíduos com LME e verificaram que eles tinham uma marcada diminuição da actividade geradora de pressão durante o sono e após despertar. Demonstraram, mediante a aplicação de um estimulador eléctrico da musculatura da parede abdominal (estimulação neuromuscular da parede abdominal), que este pode melhorar o número do índice da função defecatória, incluindo o momento da primeira defecação e o tempo total de cuidados intestinais. Um estudo em cães com dificuldade em defecar por atraso no tempo de trânsito cólico, para avaliar a eficiência da Neuro-Estimulação Eléctrica Gastrointestinal (NGES), foi feito por Sanmiguel et al (2006). Quatro pares de eléctrodos foram implantados no cólon distal de 9 cães Mongrel. A diminuição do trânsito foi induzida mediante a administração de ifenoxilato/atropina e alosetron. A evacuação completa dos marcadores foi encurtada de 4 para 2 dias, com um interquartil de 3-4 para 2-3 dias respectivamente ( $p < 0.016$ ). A NGES induziu fortes sequências de contracções, que foram significativamente diminuídas pela atropina ( $190.0 \pm 14.0$  mmHg vs  $48.7 \pm 19.4$  mmHg;  $p < 0.001$ ). Concluiu-se que a NGES induz contracções que aceleram significativamente o trânsito no cólon, e que o seu efeito é sensível à atropina. Verificou-se também que os níveis de grelina são influenciados pela GES, elevando os seus níveis plasmáticos, a expressão do mRNA no estômago e no núcleo arqueado do hipotálamo (Gallas et al, 2011)

A **acupunctura abdominal** provou, nos registos de Deng et al (2014) na cirrose hepática, de Guo (2014) na pancreatite aguda e no estudo de Yamamoto et al (2008), que pode melhorar a peristalse nos pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas, levar à sua recuperação mais rápida e à melhoria dos valores dos péptidos gastrointestinais. Após uma intervenção cardiocirúrgica, a gastroparésia nas 24h foi verificada em 56,7% dos pacientes submetidos a acupunctura e em 73,3% do grupo controlo. Foi segura, efectiva e indolor. O uso da acupunctura baseado no *Foot-Yangming Meridian* (em 6 grupos de ratos divididos de acordo com os pontos de aplicação da acupunctura, nomeadamente os pontos Sibai, Tianshu, Zusanli, acupunctura em pontos não conhecidos, grupo com lesões da mucosa e grupo controlo) também foi estudado para avaliar a motilidade gástrica, o fluxo sanguíneo gástrico e os péptidos gástricos cerebrais. Melhorou a motilidade e o esvaziamento gástrico. O fluxo sanguíneo gástrico exibiu melhorias bastante significativas, aumentando em alguns grupos de  $0.694 \pm 0.160$  ml para  $0.893 \pm 0.210$  ml ( $p < 0.01$ ). De igual forma permitiu melhorar a regulação dos níveis de motilina e somatostatina nos seios ventriculares e no bolbo raquidiano (Lin et al, 2007). E. Noguchi (2008) e Chen et al (2008) também observaram melhorias nos reflexos de regulação da função gastrointestinal e no esvaziamento gástrico pelo uso da acupunctura.

Há um grande número de ervas e substâncias medicinais que se reporta melhorarem a actividade motora e o trânsito digestivo (Yaegashi et al, 2014; Guo et al, 2014; Endo et al, 2014). O mecanismo de muitas delas não é conhecido. A *Lantana camara* L. (Verbenaceae), com efeito tóxico para muitos animais, em doses adequadas, tem um efeito antimotilidade, confirmado por Sagar et al, 2005. O magnolol, extraído da *Cortex magnoliae officinalis*, tem também um efeito inibitório da motilidade do cólon (Bian et al, 2006) e sobre a contractilidade do músculo isolado do fundo gástrico, mas o seu efeito sobre o intestino delgado resulta em aumento da sua actividade propulsiva (Zhang et al, 2005). O efeito do óleo essencial da *Atractylodes Lancea* no esvaziamento gástrico, sobre a produção de hormonas gastrointestinais e na produção hipotalâmica do factor libertador da corticotrofina (CRF), alterado pelo *stress*, foi estudado por Zhang et al (2008). Verificou-se que o óleo essencial administrado durante 7 dias não alterou o esvaziamento

gástrico normal, mas acelerou o esvaziamento diminuído pelo *stress*, nos ratos. Aumentou de forma significativa os níveis de motilina e de gastrina e diminuiu a somatostatina e o CRF. Verificaram também que os efeitos reguladores do óleo essencial sobre a motilidade gástrica alterada eram exercidos mediante a inibição central de CRF e pela activação de vias vagais, as quais estavam relacionadas com a libertação de algumas hormonas gastrointestinais como a motilina, a gastrina e a somatostatina. O rikkunshi-to, substância de uso na medicina japonesa, provou melhorar os estados de diminuição do esvaziamento gástrico. O seu efeito passa pela melhoria dos mecanismos fisiológicos mediados pelo óxido nítrico (Kido et al, 2005).

Por seu turno, o efeito da chamada erva chinesa foi testado por Rong et al (2004), com o fito de validar cientificamente o seu efeito sobre a dinâmica eléctrica gástrica. Estudado em 53 pacientes diabéticos tipo 2 com gastroparésia. Os seus autores verificaram melhorias significativas com o seu uso, sem diferenças significativas em relação ao uso do cisapride.

Seja como for, a decisão de escolha de um método terapêutico deve resultar de uma avaliação cuidadosa. Nalgumas patologias cujo curso após a terapêutica pode ser imprevisível, como a incontinência fecal, esta avaliação deve merecer toda a atenção prevendo, com a decisão a tomar, uma verdadeira melhoria da qualidade de vida do paciente (A. Wald, 1986).



**PARTE II – A DIABETES MELLITUS E O APARELHO**

**DIGESTIVO**



## Capítulo I: A Diabetes Mellitus

Descrita em papiros datados de 1550 anos a.C. a doença com os sinais cardinais da diabetes mellitus foi reconhecida na antiguidade, como sendo um estado poliúrico e polidipsico, cuja descrição mais rigorosa foi dada pelo grego Aretaeus de Cappadocia no século 2 d.C (García-Albea Ristol, 2009). Àquele grego deve-se também a designação de Diabetes (passar através, ou sifão) a tal enfermidade. A sua descrição de patologia caracterizada por alterações no metabolismo dos açúcares hoje conhecida deveu-se aos médicos hindus Charak e Sushruta entre 500e 400 anos a.C. (Tipton, 2008) e posteriormente pelo árabe Avicena. Todavia apenas no século XVIII o termo mellitus foi adicionado. Este feito deveu-se a John Rollo, um cirurgião de Edimburgo que ficou famoso pela sua proposta terapêutica da dieta animal, isto é, sem vegetais, pois este entendia que os açúcares se formavam ou se libertavam dos vegetais pela sua fermentação no estômago (I Rames, 1996).

Após provado, em 1815, pelo químico francês Michel Chevreul, que o açúcar presente na urina dos diabéticos era glicose, Claude Bernard, fisiologista também francês, descreveu, por volta de 1848, o metabolismo da glicose e deu luz à ideia de que o açúcar também era sintetizado no próprio organismo humano e que se armazenava principalmente no fígado (Ren et al, 2001). Foi num dos seus trabalhos que verificou que a diabetes afectava o sistema nervoso central. Observou lesões no pavimento do 4º ventrículo causadas pela hiperglicémia.

A maior parte das descrições das complicações da diabetes mellitus foram relatadas antes de 1900, pois naquela altura, perante alguma incapacidade terapêutica, os médicos e investigadores dedicavam-se a descrever com grande pormenor a história natural da doença e a tentar entender a sua fisiopatologia. A maioria dos artigos publicados na altura reportava com frequência as alterações vasculares retinianas e renais da diabetes mellitus. Algumas alterações nervosas foram descritas por Rollo nos finais do século 18 e Marchal de Cavi, nos meados do século XIX, descreveu os sintomas típicos da neuropatia diabética, quase como os conhecemos hoje.

A aceitação do conceito de angiopatia diabética deveu-se aos trabalhos de Knud Lundbaek, nos anos 50 do século XX (K Lundbaek, 1954). Realçou naquele trabalho a explicação da diferença entre as alterações angiopáticas da diabetes de longa evolução e as da aterosclerose, apesar do desconhecimento dos seus mecanismos. Na senda deste conhecimento, foi apenas em 1998 que o trabalho do grupo liderado por Robert Turner provou o benefício do controlo da glicémia e da hipertensão arterial na prevenção das complicações microvasculares (R Turner, 2012).

De acordo com a Classificação da OMS, 1982, a diabetes mellitus pode ser dividida em tipo 1 ou insulino-dependente e tipo 2 ou não insulino-dependente. Entretanto a classificação actual inclui outros tipos específicos de diabetes e a diabetes gestacional (Gross et al, 2002).

A diabetes tipo 1 resulta da destruição autoimune das células B dos ilhéus do pâncreas produtoras de insulina. Na altura do diagnóstico geralmente quase todas as células estão destruídas. Nesta altura, a terapia substitutiva com insulina impõe-se. Entretanto, na actualidade, estudos revelam que a expressão do factor de crescimento semelhante a insulina (IGF-I) nas células B do pâncreas, que se espera conseguir mediante a intervenção da engenharia genética, poderá ajudar a recuperar o trofismo e a capacidade de produção de insulina por aquelas células. Estudos de George et al (2002) em ratos transgénicos permitiram trazer à luz esta possibilidade.

A diabetes tipo 2 ou não insulino-dependente é mais comum do que o tipo 1, perfazendo cerca de 90% dos casos de diabetes. É uma entidade heterogénea, caracterizada por distúrbios da acção e secreção da insulina, com predomínio de um ou outro componente (World Health Organization, 1999). Este distúrbio parece estabelecer-se, ainda que em parte, com a idade do indivíduo (Chakraborty et al, 2009, Harjutsalo et al, 2009), apesar da controvérsia de tal opinião (Karakelides et al, 2009, Adv Gerontol, 2009, Hillier e Pedula, 2001). Estudos recentes revelam que fenómenos metabólicos pré-autoimunes, semelhantes aos verificados na diabetes tipo 1, acontecem também na diabetes tipo 2 (Borget al, 2002; Sysi-Aho et al, 2011). Num estudo comparativo de ratos diabéticos GK, comparados com um grupo controlo de ratos não diabéticos Wistar, Raquel Ceiça (1998) verificou que até às 4 semanas a concentração plasmática de insulina não diferiu significativamente nos ratos da mesma idade. Todavia, a partir da 4ª semana até a 12ª, aquela investigadora verificou que a insulinémia em jejum era 3.2 vezes maior nos ratos diabético GK. Uma observação semelhante foi feita pela mesma investigadora e o seu grupo de trabalho, ao verificarem que nos ratos diabéticos a falência insular caracteriza-se pelo compromisso da primeira e da segunda fases da resposta à glicose, e pela menor amplitude da resposta à arginina, e que acompanha o estado de intolerância marcada à glicose e precede a hiperglicémia e a hiperinsulinémia em jejum, constituindo este um dos factores patogénicos primários da síndrome diabética (Ceiça et al, 2003). As alterações hormonais verificadas na diabetes mellitus têm revolucionado os conceitos de insulino-resistência, típicos da diabetes mellitus. É assim que, com a verificação de uma forte associação entre o polimorfismo dos genes que codificam a leptina e a diabetes mellitus tipo 2 (Liao et al, 2011) o rácio glicose/leptina, que parece mais sensível que o glicose/insulina, está a ser introduzido na aferição da insulino-resistência que precede e acompanha a diabetes tipo 2 (Baban et al, 2010). Estudos afirmam mesmo que a leptina acelera a destruição autoimune das células beta produtoras de insulina (Matarese et al, 2002). Um processo inflamatório parece estar envolvido também. Walder et al (2002) descobriram uma proteína, a qual designaram de *Tanis*, que implica a inflamação como um processo que está na génese da diabetes. Esta substância expressa-se no fígado de forma inversa à insulinémia e à glicose plasmática e parece ser regulada por esta.

A etiologia específica da diabetes tipo 2 ainda não está claramente estabelecida como na diabetes tipo 1. A discussão sobre a eventual destruição autoimune do pâncreas estar ou não envolvida prossegue. Facto é que, na observação de Raquel Ceiça (1998) e Ceiça et al (2003), foi notório os ilhéus pancreáticos de Langerhans serem sempre menores nos ratos diabéticos em qualquer idade, e a área insulino-positiva reduzir-se de forma significativa às 32 semanas nos ratos GK. Também ao contrário da diabetes tipo 1, a maioria dos pacientes apresenta obesidade (Gross et al, 2002). Neste sentido, um dos caminhos que se apresenta como potencial promissor no tratamento da diabetes mellitus é a neogénese das células beta que, na opinião de alguns estudiosos, parece possível (Demeterco et al, 2009).

Uma nova entidade, a diabetes tipo 3c, subestimada na opinião de Hardt et al, 2008, resulta da falência pancreática exócrina, e deve acometer 8% ou mais da população em geral, e contraria o postulado de que a alteração da actividade exócrina do pâncreas na diabetes é uma consequência daquela.

Os estudos da relação da diabetes com o aparelho digestivo, particularmente sobre os efeitos naquele aparelho, são recentes. Apesar da gastroparésia diabetorum ser conhecida desde os anos 50 do século passado, poucas foram as investigações que se debruçaram a estudar os efeitos da diabetes mellitus sobre o tubo digestivo até meados dos anos 70 (Lawrence e Abaira, 1976; Brady e Richardson, 1977; Braverman e Bogoch, 1978; Stahl, 1980; Vogt et al, 1999) e algumas revisões mais recentes (Shen and Soffer,



2000 e 2001; Kashyap e Farrugia, 2010; Camilleri et al, 2011; Chang et al, 2011 e W. Hasler, 2011). Interessante é também a profunda reflexão de Hickey et al (1998) sobre as estreitas e interessantes relações fisiopatológicas e terapêuticas entre a diabetes mellitus e o aparelho, que levaram a questionar se não seria a diabetes uma patologia do tubo digestivo, aconselhando mesmo a uma revisão do actual paradigma sobre o qual assentam muitos dos conceitos actuais sobre esta complexa patologia.



## Capítulo II: A Diabetes Mellitus e o aparelho digestivo

### A) Considerações gerais

Nos últimos 20 anos parece ter havido uma maior tentativa de esclarecer a correlação existente entre a diabetes mellitus e eventuais distúrbios gastrointestinais decorrentes da patologia. Nos anos 40-50, Rundles et al (1950) referiram que tais alterações, que podiam acometer mais de 75% dos diabéticos, resultavam das alterações neuropáticas do sistema nervoso autónomo. Em 1983, estudando um total de 136 diabéticos, Feldman e Schiller (1983) verificaram que 76% deles tinham um ou mais sintomas gastrointestinais, sendo o mais comum a obstipação, que afectava 60%, como também verificaram Jorge et al (2008). Estes sintomas afectam de forma significativa a qualidade de vida dos diabéticos (Enck, 1999). De acordo com Zhao et al (2006), Yabana et al (1991) e Elsayes et al (2009), alterações sensoriais e motoras gastrointestinais são comuns nos pacientes com diabetes e podem envolver qualquer parte do aparelho digestivo (Yarandi e Srinivasan, 2014), podendo resultar em lesões a montante e a jusante do estômago (Parkman e Schwartz, 1987). O mesmo foi referido por Roszóczy et al (2004), como resultado do estudo de 60 pacientes diabéticos tipo 1 com história de diabetes de longa evolução, aos quais foi feito um estudo usando o questionário dos sintomas digestivos de Talley, e manometria esofágica, gástrica e recto-anal, com um sistema de perfusão hídrica. Tais anormalidades são frequentemente subclínicas, só objectiváveis mediante o estudo do esvaziamento gástrico ou do trânsito digestivo (Shimoda et al, 1997) e raramente são muito severas a ponto de porem em causa a sobrevivência do paciente. Todavia, parece reconhecido actualmente que alterações agudas da glicémia, por si só, jogam um papel importante na função motora, alterando as características das ondas esofágicas (Jorge et al, 2008; Jorge et al, 2008; Jorge et al, 2011) e de outras porções do tubo digestivo, podendo condicionar parte do cortejo sintomático gastrointestinal (Hep et al, 2000, Koch e Uwaifo, 2008). Muitos são os estudos que, aos dois grandes factores citados, associam a deficiência de muitas substâncias com função hormonal ou neurotransmissora, como as metencefalinas, serotonina, substância P, péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), o péptido Y e a oxitocina (Di Giulio et al, 1989, 1989; Lucas e Sardar, 1991; Borg et al, 2009; Domènech et al, 2011), ou o aumento de outras como o péptido intestinal vasoactivo, o polipéptido pancreático, a gastrina, a colecistoquinina, a grelina e a leptina, que se mostrou estarem aumentados no sangue e no plexo mioentérico de doentes diabéticos (Voukali et al, 2011; Alves et al, 2010, Jorge et al, 2009, Chen et al, 2010). Em contrapartida, a absorção dos nutrientes no intestino delgado depende em grande parte da velocidade da sua progressão. Logo, a glicémia pós-prandial é largamente influenciada por aquele factor.

As desordens do aparelho digestivo, que parecem existir, podem condicionar quadros de mau controlo glicémico, desnutrição e diminuição da absorção dos medicamentos administrados *per os*. Entretanto, também se verificou que mesmo os pacientes diabéticos assintomáticos podem ter alterações da função gastrointestinal (C. K. Rayner, 2006; R. Linke, 2005). O mesmo acontece com os diabéticos mais jovens, nos quais, apesar dos sintomas serem frequentes, têm sido pouco estudados (Lodefalk e Aman, 2010).

No editorial assinado por Salvatore Cucchiara e Osvaldo Borrelli (2004), afirma-se que o termo “enteropatia diabética” usualmente se refere a todas as complicações gastrointestinais, desde a disfagia, dor torácica, náuseas e vômitos, dor abdominal, obstipação, diarreia e incontinência fecal. O tracto gastrointestinal do diabético, da boca e cavidade oral ao cólon e à região anorrectal, pode ser todo afectado pela diabetes. Apesar disso, os sintomas gastrointestinais na diabetes são comumente relacionados

comdesordens da motilidade. Todos os sintomas assumem importância relevante, todavia parece haver uma valorização significativa dos sintomas do tubo digestivo baixo, particularmente dos hábitos intestinais defecatórios (Celik et al, 2001). Efectivamente, alguns sintomas do tubo digestivo alto apresentaram frequências semelhantes entre diabéticos e não diabéticos, apesar de serem mais severos nos diabéticos, quando existem (Jorge et al, 2008; Jorge et al, 2009).

A verdadeira prevalência dos sintomas gastrointestinais entre os diabéticos, que parece mais frequente que na população em geral (Mjörnheim et al, 2003), não está claramente definida porque poucos são os estudos epidemiológicos e os resultados são muito díspares entre si. Um, com importante número de pacientes, foi realizado por Bytzer et al (2001) na Austrália e incluiu 15000 adultos, dos quais o questionário foi validado em 8657. Daqueles, 423 (4,9%) eram diabéticos, sendo que destes, 94,8% eram tipo 2. Demonstrou-se que todos os 16 sintomas inquiridos eram significativamente mais frequentes entre os pacientes diabéticos. Também se constatou que a maior frequência estava associada ao mau controlo da glicemia. A maioria dos estudos aborda o paciente diabético observado em hospitais terciários, que em nada são representativos da diabetes na população. Enquanto que os estudos de Feldman e Schiller (1983) e os de Clouse e Lustman (1989) indicam que 2/3 dos diabéticos adultos têm sintomas gastrointestinais, outros, como o Rochester Diabetic Neuropathy Study (Suarez et al, 2005) e o Pittsburg Epidemiology of Complications Study (Pambianco et al, 2006), revelam que as perturbações digestivas em diabéticos observados em hospitais terciários são raras. No entanto, no estudo de L. E. Troncon et al (2001) verificou-se, numa população de 150 pacientes diabéticos, que a frequência de sintomas gastrointestinais, como a sensação de plenitude gástrica, a pirose e a obstipação foram semelhantes entre diabéticos e o grupo controlo; apenas a disfagia foi mais frequente, de forma significativa, entre os diabéticos. Jorge et al (2008) verificaram que os sintomas digestivos altos eram mais frequentes em diabéticos que em não diabéticos saudáveis. Noutro estudo, os mesmos autores verificaram igualmente que a perda fecal espontânea é significativamente frequente nos diabéticos (Jorge et al, 2009), tal como o são a obstipação e a diarreia (Jorge et al, 2008). A este quadro geralmente se associam também a emissão de fezes duras e a sensação de defecação incompleta (Jorge et al, 2008).

No mesmo sentido, a prevalência dos sintomas digestivos em crianças com diabetes está também mal definida. Um estudo em 118 crianças com diabetes tipo 1 revelou uma frequência de sintomas digestivos semelhante à observada em 171 crianças e adolescentes saudáveis (44.9 vs 36.8%) (Vazeou et al, 2001). E naquele caso as alterações digestivas não influenciaram o controlo metabólico. O estudo de Bytzer et al (2001) feito em adultos não encontrou qualquer relação entre os sintomas gastrointestinais e a glicemia ou a HbA1c, enquanto outros referem forte associação entre o autocontrolo glicémico e os sintomas gastrointestinais. Vazeou et al (2001) investigaram as funções autonómicas cardiovasculares em diabéticos e tentaram relacionar a neuropatia autonómica com as alterações gastrointestinais. Nenhuma relação foi encontrada. Porém, a neuropatia autonómica é considerada por muitos o factor mais importante na génese das alterações gastrointestinais. Mais complicado é perceber a transcendência das alterações motoras nos diabéticos sem sintomas, pois reportaram-se alterações electrogastrográficas em diabéticos insulino-dependentes assintomáticos (Mayaudon et al, 1999).

A diabetes mellitus é por si só uma patologia bastante complexa de envolvimento multiorgânico. As relações que se estabelecem entre ela e o tubo digestivo parecem envolver a mesma complexidade, com grande heterogeneidade e variabilidade nos factores etiológicos associados. Paralelamente aos eventuais efeitos agudos da hiper ou hipoglicémia, as alterações motoras e outras no tubo digestivo dos diabéticos devem

resultar das alterações irreversíveis da neuropatia autonómica (A. Belai, 1991; Bhetwal et al, 2013, Voss et al, 2013). Apesar disso, as constatações não parecem unânimes, quando se tenta comparar os resultados dos estudos em animais e as observações feitas em seres humanos. Fica por isso difícil extrapolar para os homens todos os resultados verificados em animais.

Considera-se em geral que os distúrbios motores do tubo digestivo podem acometer desde o esófago até ao ânus. Incluem disfunção motora esofágica, a gastroparésia, a obstipação e a diarreia, como os mais comuns (Schvarcz et al, 1996; K. Feigenbaum, 2006; G. Maderazo, 2007). Um estudo alemão, realizado por Enck et al (1994), reportou que a obstipação era a mais comum das alterações do tubo digestivo na diabetes mellitus.

Num estudo de Magdy El-Salhy (2001) do trânsito em ratos não obesos com tempo de diabetes induzida de curta duração (1-5 dias) e de longa duração (28-35 dias), verificou-se que o trânsito digestivo era mais rápido nos ratos diabéticos de longa duração. Tal facto, naquele estudo, não estabeleceu qualquer relação com os níveis de glicémia, insulina, ou com o conteúdo pancreático em insulina. Noutro estudo, o mesmo autor verificou que o trânsito estava significativamente diminuído nos ratos diabéticos obesos mas que aquele fenómeno não guardava qualquer relação com os níveis de glicose sanguínea, a insulina sérica ou pancreática. Outrossim, a diminuição do trânsito gastrointestinal relacionava-se com os níveis de secretina duodenal, e de péptido intestinal vasoactivo no cólon. A gastrina antral nos ratos obesos estava mais elevada que nos outros (M. El-Sahly, 2002). Porém, num estudo em cães diabéticos, Koizumi et al (1989) verificaram que os níveis plasmáticos da gastrina elevaram-se menos que nos não diabéticos após uma refeição. O mesmo não aconteceu com o PP, que teve uma tendência de elevação significativamente superior ao controlo. Num estudo de Jorge et al (2010) em diabéticos humanos, comparados com não diabéticos, verificaram, em doseamentos séricos basais, que as hormonas gastrina, secretina, polipéptido intestinal vasoactivo e o polipéptido pancreático estavam alterados na diabetes mellitus tipo 2. Particularmente, o PP, o VIP e a gastrina, exibiram valores elevados significativamente superiores entre os diabéticos.

A larga maioria dos trabalhos de investigação publicados e consultados por nós debruça o seu estudo num segmento particular do tubo digestivo. Dentre todos, o estômago parece ser o órgão mais estudado (Intagliata e Koch, 2007), provavelmente pelo fácil acesso e pelo facto de as perturbações gástricas serem aquelas que mais comumente condicionam a busca de auxílio pelo paciente, apesar do curso silencioso de muitas (Boehme et al, 2007).

## **B) A motilidade esofágica**

A motilidade esofágica resulta em grande parte da sua inervação, que tem características particulares, se não especiais. A inervação simpática da sua porção proximal deriva primariamente dos gânglios cervicais e paravertebrais torácicos altos, enquanto a da porção distal e do esfíncter distal procede do gânglio celíaco. Centralmente, as aferências parecem terminar numa discreta parte do núcleo do tracto solitário, designada subnúcleo central, do qual sai um conjunto denso mas discreto de fibras que se projectam nos neurónios motores do esófago na porção rostral do núcleo ambíguo. Nestas vias nervosas existem a somatostatina e a encefalina. Finalmente, na via que emerge do rostrum do núcleo ambíguo e inerva a porção estriada do esófago existe acetilcolina, CGRP, galanina (GAL), N-acetil-aspartil-glutamato (NAAG) e péptido natriurético cerebral (BNP). O efeito fisiológico de cada uma daquelas substâncias sobre a motilidade esofágica continua obscuro (Cunningham e Sawchenko, 1990). Alterações da motilidade do tubo digestivo alto, particularmente esofágicas, são frequentemente descritas em pacientes

diabéticos (Jorge et al, 2012), estando frequentemente associadas a neuropatia autonómica (Zhao et al, 2006; A Politi, 1983). A fisiopatologia das alterações motoras do esófago, de acordo com alguns autores, está mais ligada a alterações nervosas e não a qualquer distúrbio intrínseco da musculatura lisa do esófago (J. B. Hollis, 1977). Na maioria delas há evidências de neuropatia autonómica e periférica. Os estudos histológicos em diabéticos demonstraram a presença de lesões do nervo vago que suportaram a maior parte de tais evidências, como o verificou B. Smith (1974). Entretanto, nas alterações da actividade motora esofágica, apesar de existirem frequentemente associadas a gastroparésia, os sintomas são pouco comuns, sendo experimentados por apenas cerca de 30% dos pacientes (M. Feldman e L. Schiller, 1983). Esta ausência de sintomas pode resultar das alterações da função sensitiva aferente naqueles pacientes, consequência da própria neuropatia. Quando existentes, os sintomas de dismotilidade esofágica traduzem-se em dor retrosternal, disfagia ou dor torácica, com relevância clínica (Abid, 2004).

Foram descritas, em muitos estudos, alterações observadas em exames manométricos e outros do esófago em indivíduos com diabetes mellitus (S. Kapoor, 2009, Kinekawa et al, 2008). Entre elas citam-se a hipotensão do esfíncter esofágico inferior, diminuição da amplitude das ondas contrácteis e ausência de peristalse no corpo (Hollis, 1977; Mandelstam, 1969; JB Nelson, 1988), diminuição da amplitude das ondas, presença significava de ondas retrógradas e não transmitidas (Jorge et al, 2008) e ondas irregulares e espontâneas (Forgács et al, 1979). O aumento do tónus do esfíncter superior associado ao seu incompleto relaxamento também foi observado (Usai et al, 1989). A presença de ondas peristálticas com duplo pico também foi registada em alguns estudos (Loo, 1985; Richter, 1985). O significado destas ondas não foi entretanto bem esclarecido, pois também são verificadas em indivíduos sãos. Os investigadores do grupo de Fumihiko Kinekawa (2001) estudaram a relação entre a diabetes mellitus e a disfunção esofágica em diabéticos, 21 com neuropatia autonómica e motora, 6 com neuropatia motora apenas, 13 com neuropatia autonómica simples e 19 sem neuropatia. Foi-lhes feito um estudo manométrico esofágico. Verificaram-se diferenças significativas na velocidade, amplitude e na percentagem de ondas peristálticas efectivas entre os diferentes grupos. A maior correlação foi verificada com a condutância do nervo motor e não com os sinais de neuropatia autonómica cardiovascular (coeficiente de variação R-R). Porém, em diabéticos sem sinais de neuropatia autonómica cardiovascular, quando comparados com não diabéticos, Jorge et al (2008, 2009, 2011) registaram-se alterações na frequência de ondas peristálticas, com aumento significativo de ondas simultâneas, não transmitidas, e retrógradas.

Os estudos que tentaram conhecer a frequência da doença de refluxo gastroesofágico nos diabéticos quando comparados com a população não diabética verificaram que era maior nos diabéticos. Todavia, entre os diabéticos com e sem neuropatia autonómica não se evidenciaram diferenças. Factores como o IMC e a HbA1c estiveram relacionados com o aumento do refluxo nos diabéticos (Horikawa et al, 2009). Provavelmente contribuirá para a maior frequência do refluxo gastroesofágico a menor pressão do esfíncter verificada em algumas investigações. Contudo, Jansson et al (2008), num estudo de base populacional, cruzado, de caso controlo, que envolveu cerca de 65.333 indivíduos, concluíram não haver relação entre a diabetes e a doença de refluxo gastroesofágico. Esta alteração estava mais relacionada com a *angina pectoris*, o AVC, a diarreia e a obstipação. Na observação de Jorge et al (2009), apesar de o refluxo gastroesofágico ser mais frequente entre os diabéticos, a diferença em relação aos não diabéticos também não foi significativa.

### C) A Motilidade Gástrica

Na abordagem da motilidade gástrica no paciente diabético, o ponto alto da sua discussão parece continuar a residir na gastroparésia diabética, que é muito comum entre eles e tem motivado a adoção de novos métodos para o seu estudo e tratamento (Syed et al, 2005; Tripathi et al, 1999; R Jian, 1992, Kong e Horowitz, 2005, Horváth et al, 2014).

De acordo com alguns autores (Agrawals et al, 1999; G. Stacher, 2001), muitos são os pacientes diabéticos que sofrem de saciedade precoce e sensação de enfartamento e desconforto pós-prandial. Em 1945 (Rundles et al, 1945), estes sintomas foram verificados em 125 pacientes com neuropatia diabética, e em 5 daqueles estavam associados ao prolongamento do tempo de trânsito avaliado com sulfato de bário e ao prolongamento do esvaziamento gástrico. Cerca de dois anos depois, os mesmos investigadores sugeriram, na base da observação de 30 outros pacientes, que aquelas desordens se associavam às disfunções autonómicas (Rundles et al, 1947). Em 1958, o termo *gastroparésia diabeticorum* foi assumido (P Kassander, 1958). Um grande número de publicações surgiram tentando explicar a sua base fisiopatológica e as suas importantes consequências sobre o paciente, particularmente sobre o controlo glicémico.

Na sua revisão, Roberto Tanenberg e Michael Pfeifer (2002) referem que, classicamente, a gastroparésia era observada num pequeno grupo de paciente com diabetes tipo 1 de longa duração, complicada com neuropatia autonómica e periférica. Entretanto, no conceito moderno, a disfunção neuromuscular do estômago nos indivíduos com diabetes é designado *gastropatia diabética*. Este diagnóstico inclui um largo espectro de desordens que envolvem a gastroparésia, a disritmia gástrica, a dilatação antral e a hipomotilidade. A eles acrescem os resultados de estudos recentes que referem que em cerca ou mais de 50% dos pacientes diabéticos é observada diminuição do esvaziamento gástrico e gastroparésia. No estudo multicêntrico conduzido por Venkatesh e Kulkarni (2008) envolvendo 743 pacientes, refere-se que os parâmetros eficazes para aferir a gastroparésia são a náusea, vômito, saciedade precoce, *obloating*, o enfartamento pós-prandial precoce, a epigastralgia e a regurgitação.

Os sintomas de saciedade e de enfartamento precoces acometem cerca de 30 a 60% dos diabéticos tipo 1 e tipo 2. Na maioria dos casos o esvaziamento dos alimentos sólidos está diminuído, mas o esvaziamento dos líquidos parecia ser normal nalguns estudos, lento noutros e rápido na observação de outros investigadores, principalmente na fase inicial da doença. Estas opiniões e observações não são consensuais. Uma solução de glicose, observou-se ter sido esvaziada mais rápido em indivíduos diabéticos do que em indivíduos não diabéticos (Green et al, 1997; Weytjens et al, 1998; Bertin et al, 2001). Em contraste, outra investigação reportou que nadiabetes tipo 2 recentemente diagnosticada houve um tempo de esvaziamento gástrico de uma solução glucídica semelhante à de não diabéticos (Jones et al, 1996). Uma terceira investigação demonstrou mesmo em 8 diabéticos recentes haver uma aceleração do esvaziamento de alimentos sólidos em relação a indivíduos não diabéticos (Schwartz et al, 1996). Uma análise detalhada do referido estudo mostrou que tal aceleração é significativa apenas nos primeiros minutos e mais lenta nos minutos a seguir, pelo que o tempo total acabou sendo semelhante entre diabéticos e não diabéticos.

O entendimento das desordens da motilidade gástrica e particularmente da gastroparésia avançou imenso nos últimos 10 a 15 anos, mas os dados publicados sobre a sua patogénese são confusos e exibem resultados diferentes (Hasler et al, 2011). A sua patogénese é às vezes ligada à hiperglicémia, à neuropatia autónoma, às hormonas gastrointestinais, ou a mecanismos miogénicos. Verificou-se que, ao contrário da gastroparésia idiopática, onde se observam alterações de fibrose muscular, na diabética

existe essencialmente uma diminuição da espessura da lâmina basal, dos nervos e do músculo liso (Fausson-Pellegrini et al, 2011). A hipomotilidade antral está geralmente associada à hiperglicémia, o que é geralmente acompanhado pela redução das ondas duodenais. Variações dos níveis de motilina, uma hormona gastrocinética, foram demonstradas. Distensão do estômago proximal está associada à sensação de enfiamento e de dor após uma refeição (Undeland et al, 1998). Todavia, nenhum mecanismo pode ainda explicar a sua exacta patogénese.

A actividade neuromuscular do estômago é controlada pelo *pacemaker* localizado na grande curvatura, como já foi referido. Normalmente o *pacemaker* inicia um ritmo de 3 contracções por minuto. A disritmia gástrica, tal como a bradigastría (frequência de 1.0-2,4cpm) e a taquigastría (frequência de 3.6-9.9 cpm), são comuns na diabetes e muitas vezes associadas a alterações do esvaziamento gástrico (Mathur et al, 2001; Qi et al, 2002). A disritmia gástrica é muito importante, pois está em estreita relação com os sintomas de saciedade, náusea e vómito. A sua erradicação farmacológica geralmente melhora o quadro sintomático no diabético, como foi demonstrado por K. L.Koch, (1999). Roberto Tanenberg (2000) refere também que foi demonstrado que há uma hipomotilidade antral e grande dilatação pós-prandial do antro nos diabéticos. E parece ser esta excessiva dilatação antral que se correlaciona com os sintomas de distensão abdominal experimentados pelos pacientes. Por outro lado, os sintomas gastrointestinais são importantes por poderem predizer que um conjunto de alterações metabólicas está em curso, e podem conduzir o diabético a um severo e potencialmente catastrófico estado de hipoglicémia. A gastroparésia aparece comumente na lista dos factores que contribuem para a evolução errática da glicémia e na elevação pós-prandial dos triglicéridos (W. Xie et al, 2005, Tambascia et al, 2014). Assim, a hipoglicémia clinicamente significativa pode surgir no diabético que toma insulina, mesmo após uma refeição, com ou sem sintomas, se tiver diminuição significativa do esvaziamento gástrico. Mas os pacientes diabéticos podem ter úlceras pépticas ou refluxo gastroesofágico e ser essa a causa dos seus sintomas.

Estudos utilizando a electrogastrografia (EGG), tentaram relacionar as alterações daquele registo e a velocidade do esvaziamento gástrico em pacientes diabéticos, correlacionando-os com os sintomas da parte alta do aparelho digestivo e com a elevação da glicémia.

Cucchiara et al, (1988) num estudo efectuado em 40 crianças diabéticas tipo 1 entre os 6 e os 14 anos, contra um grupo de 15 não diabéticas, verificaram que 26 das crianças diabéticas tinham diminuição da velocidade do esvaziamento gástrico, enquanto nas não diabéticas, 14 tinham um trânsito normal. Observou-se também que a disritmia electrogastrográfica foi mais frequente entre as diabéticas. As crianças diabéticas com gastroparésia tinham também pior controlo glicémico (HbA1c) e a glicémia, medida 180 minutos após a refeição, era superior à das que não tinham gastroparésia.

Num estudo de Soykan et al (1999), feito em 14 pacientes diabéticos, 64% tinham diminuição da velocidade de esvaziamento gástrico com retenção de 84.6% do conteúdo gástrico duas horas após a sua ingestão. Cerca de 50% tinham EGG anormal. A alteração na potência pós-prandial do EGG nos pacientes com diminuição da velocidade de esvaziamento gástrico diminuiu ( $-0.48 \pm 0.16\text{dB}$ ) em relação aos pacientes com esvaziamento normal ( $4.7 \pm 2.6 \text{ dB}$ ). No mesmo estudo, aquele grupo de investigadores verificou que a frequência dos sintomas foi proporcional às alterações anormais do EGG. Todavia, disritmia gástrica foi registada por electrogastrografia em diabéticos sem sintomas gastrointestinais (Mantides et al, 1997).

A neuropatia autonómica cardiovascular é uma complicação comum à diabetes. O advento da perda na variabilidade da frequência cardíaca é um factor preditivo da mortalidade, que a aumenta em 25-50% em 10 anos, como refere Aaron Vinik (2001).



Asevidências demonstraram que a perda da variabilidade na frequência cardíaca nos diabéticos é reversível com a melhoria do controlo glicémico. Verificou-se uma importante correlação entre a variabilidade da frequência cardíaca e as alterações do esvaziamento gástrico. Asakawa et al (2005) consideraram mesmo, com base numa investigação sobre a relação entre o coeficiente de variação do intervalo R-R no electrocardiograma e o esvaziamento gástrico em diabéticos, que a variação R-R durante a respiração profunda é um bom indicador da gastropatia diabética, e que a neuropatia periférica estava fortemente relacionada com a neuropatia cardiovascular e com a neuropatia autonómica gastrointestinal nos diabéticos.

Apesar do diagnóstico da gastroparésia hoje quase obrigar ao cintigrama, M. Cem Koçkar et al (2002) verificaram num estudo de 20 diabéticos tipo 1, 20 tipo 2 e 20 indivíduos saudáveis, que havia uma grande correlação entre a gastroparésia e a neuropatia autonómica cardiovascular, a retinopatia e a nefropatia, pelo que consideraram que elas podem ser úteis no *screening* de pacientes diabéticos com gastroparésia.

Numa extensa revisão, Kenneth L. Koch (2003), abordando a utilidade da EGG no diagnóstico e manejo da gastroparésia diabética, refere que o paciente diabético no mais severo espectro final tem alterações digestivas como a gastroparésia, a disritmia gástrica, a dilatação antral, e a hipomotilidade antral. Pílorospasmo e resistência duodenal, são dois dos fenómenos que se associam ao não relaxamento do fundo gástrico. Alguns investigadores verificaram que nos pacientes diabéticos com gastroparésia, a velocidade e a extensão da absorção de algumas substâncias podem não estar significativamente alteradas. Hermann et al (1998) estudaram a absorção do ácido tiótico (ou ácido alfa lipóico). Concluíram que a velocidade lentificada do esvaziamento gástrico nos diabéticos não afectou de forma substancial a extensão da absorção da referida substância.

Nos pacientes diabéticos que tenham sintomas digestivos altos ou que tenham alterações inexplicáveis da glicémia, a gastropatia deve ser considerada (Intagliata e Koch, 2007). O diagnóstico electrogastrográfico com o teste de carga de água pode revelar disritmia, o que pode indiciar disfunção neuromuscular do estômago. Se após tratamento adequado os sintomas persistirem, estudos do esvaziamento gástrico devem ser realizados. Podem ser estudos com radioisótopos, com o teste respiratório ou outros.

O grupo de Van Vlem et al (2000) estudou um grupo de pacientes com insuficiência renal, dentre os quais alguns diabéticos. Utilizando o teste respiratório com o  $^{13}\text{C}$  para aferir o esvaziamento gástrico, verificaram que os diabéticos com insuficiência renal crónica (IRC) tinham um tempo de trânsito gástrico superior ao dos não diabéticos com IRC. Burge et al (2000) também estudaram o esvaziamento gástrico na diabetes mellitus usando o teste respiratório de hidrogénio, em 10 diabéticos sem gastroparésia, 10 diabéticos com gastroparésia e 10 controlo não diabéticos, todos mantidos num estado de euglicémia. Cada um tomou 100 g de batata cozida com 20 g de lactulose. A excreção do  $\text{H}_2$  durante a expiração foi monitorizada sobre uma linha de base a cada 30 minutos durante as 12 horas que sucederam à ingestão do alimento de teste. O teste respiratório mostrou que a excreção de  $\text{H}_2$  foi mais prolongada nos indivíduos com diagnóstico prévio de gastroparésia diabética,  $p < 0.001$ .

O estudo de Samsom et al (2003), que pretendeu estabelecer alguma relação entre a presença de sintomas dispépticos e o esvaziamento gástrico na diabetes, verificou que 28 % de um grupo de diabéticos não seleccionados tinha diminuição do esvaziamento gástrico e que a gravidade dos sintomas dispépticos, mais do que a sua presença, eram os factores que se correlacionavam com essa diminuição. A própria relação entre a morbidade, mortalidade e a gastroparésia não está bem estabelecida, apesar das náuseas

e vômitos serem os sintomas mais proeminentes, aos quais se associam o enfartamento pós-prandial, a saciedade precoce, a eructação, e o desconforto abdominal.

O grupo de Karen Jones et al (2001) verificou que de uma forma geral houve grande tendência na relação entre o resultado dos sintomas gastrointestinais abdominais altos e o esvaziamento e a velocidade do esvaziamento gástrico para sólidos ( $r = 0.19$ ,  $p = 0.06$ ), mas não para os líquidos ( $r=0.12$ ,  $p = 0.22$ ). Dos sintomas digestivos abdominais altos, individualmente, só a distensão abdominal/enfartamento estabeleceu uma relação com a velocidade do esvaziamento de sólidos e de líquidos. Não encontraram significativa relação entre a velocidade do esvaziamento de sólidos e líquidos com o Índice de Massa Corporal, a glicose plasmática, a idade, ou o *score* para a função nervosa autonómica.

As características dos alimentos ingeridos são outro factor importante que parece influenciar o esvaziamento gástrico. Como já se referiu, a presença de gorduras no intestino delgado diminui a velocidade do esvaziamento gástrico, podendo atenuar a resposta da glicémia à ingestão associada de carbo-hidratos. Gentilcore et al (2006) estudaram o efeito da ingestão de gorduras antes dos carbo-hidratos sobre o esvaziamento gástrico. Verificaram que o esvaziamento foi muito mais lento com o óleo do que com a água ( $p < 0.0001$ ), ou com o óleo mais água ( $p < 0.05$ ).

#### **D) A motilidade duodenal, jejunal e ileal**

É comum observarem-se alterações da motilidade do intestino delgado nos pacientes diabéticos, particularmente naqueles que apresentam quadros de gastroparésia. Os estudos da motilidade antroduodenal por manometria evidenciam de forma bastante comum uma diminuição da amplitude e da frequência das ondas antroduodenais, com complexos motores migrantes alterados ou ausentes, prolongamento da fase II durante o jejum, e observaram-se também ondas simultâneas e não propagadas (Dooley et al, 1988; Verne e Sninski, 1995). Associadas às alterações da motilidade, foram observadas alterações na velocidade do trânsito, para líquidos e sólidos. O estudo realizado por Keshavarzian e Iber (1986) revelou diminuição da velocidade do trânsito no intestino delgado para um alimento líquido, avaliado pelo teste respiratório de hidrogénio. Esta diminuição da velocidade do trânsito intestinal pode ser, na opinião de G. Bretzke (1986), a causa da enteropatia diabética.

Nguyen et al (1997), num estudo utilizando a técnica de medição da impedância eléctrica com múltiplos canais, avaliaram as características motoras do trânsito duodenal em 10 pacientes diabéticos insulino-dependentes, comparando-os com 10 indivíduos não diabéticos saudáveis. Verificou que os pacientes diabéticos tinham um menor número de eventos de transporte do *bolus* propulsivos do que os não diabéticos, e a proporção da distância percorrida por cada onda de cada movimento foi significativamente menor. Os diabéticos tinham também mais ondas retrógradas duodenais.

#### **E) A motilidade cólica**

Nas pessoas saudáveis, o cólon ascendente e o transversal funcionam como reservatórios para acomodar a descarga ileal. E o descendente actua como condutor. As funções neuromusculares, as transmissões de controlo da motilidade e a sensação de vontade de defecar jogam importante papel nas desordens associadas à diarreia e à obstipação. Desordens do trânsito do cólon proximal contribuem imenso para os sintomas na obstipação idiopática, na síndrome do cólon irritable com predominância de diarreia, e na diarreia da síndrome carcinóide (Camilleri e Ford, 1998). Parece que num número significativo de pacientes

diabéticos, o reflexo gastrocólico está diminuído e às vezes ausente após uma refeição (Shaw e Cummings, 2005).

A obstipação é um dos mais frequentes sintomas gastrointestinais nos pacientes diabéticos. Acomete cerca de 20% dos diabéticos (Feldman e Schiller, 1983), chegando nalguns estudos a atingir 32.7% daqueles doentes (Jorge et al, 2008). A sua causa ainda não é bem conhecida. Da mesma forma que em relação à gastroparésia, há quem creia que na sua génese, mais do que alterações musculares, esteja a neuropatia autonómica. Tal possibilidade é em grande parte fundamentada no facto da neostigmina e a metoclopramida poderem nestes pacientes estimular a motilidade por acção directa sobre o músculo liso (Battle et al, 1983).

A diarreia, associada à sensação de urgência em defecar, é outra perturbação gastrointestinal bastante frequente nos doentes diabéticos (Jorge et al, 2008), que se postula resultar de alterações na motilidade do cólon. Crê-se ser também mais frequente nos pacientes com neuropatia autonómica, sendo que atinge cerca de 20% e é mais frequente entre os diabéticos do género masculino. A sua causa não é bem conhecida, mas parece, entretanto, ser multifactorial. As alterações na motilidade gástrica e jejuno-ileal, observadas frequentemente nos diabéticos, podem condicionar, àquele nível, um crescimento anormal excessivo de bactérias que concorra para este quadro. Outro factor deve ser a disfunção autonómica do cólon e do restante tubo digestivo. Normalmente os nervos adrenérgicos estimulam a absorção de fluidos e electrólitos; se esses nervos sofrerem lesões significativas, pode ficar alterada a reabsorção intestinal e por consequência o trânsito, originando-se um quadro de diarreia. Esta condição é geralmente observada em diabéticos com mau controlo glicémico e com neuropatia autonómica e periférica significativas (Verne e Sninsky, 1998).

O estudo de Jung et al (2003), que comparou um grupo de 28 diabéticos com 28 não diabéticos saudáveis, permitiu evidenciar a diferença na frequência da obstipação, definida de acordo com os critérios de Roma II: 32% dos diabéticos sofriam de obstipação, enquanto entre os não diabéticos a frequência era significativamente menor. No mesmo estudo, a avaliação do tempo médio de trânsito total do cólon, estudado com partículas radiopacas, foi de  $34.9 \pm 29.6$  horas nos diabéticos e nos não diabéticos de  $20.4 \pm 7-15.6$  ( $p < 0.05$ ). O tempo de trânsito por segmentos, nos diabéticos foi mais longo no cólon esquerdo e sigmóide. A avaliação da velocidade do trânsito do cólon com marcadores radiopacos foi feita num grupo de diabéticos, comparando-se com não diabéticos, tendo-se verificado que às 24 horas o trânsito era semelhante, mas às 72 horas era significativa a diferença entre o número de marcadores radiopacos no cólon, nos indivíduos diabéticos, sendo que o número era maior no cólon dos diabéticos (Jorge et al, 2008, Jorge et al, 2009).

Nakahara et al (2002), num estudo da musculatura do cólon em ratos diabéticos, com a avaliação e contagem das células que expressam o receptor c-kit (kit positivas), nomeadamente as células das camadas musculares e os mastócitos tecidulares, verificaram haver um déficit significativo na expressão de tal receptor da tirosina c-kit nas células da camada muscular do cólon nos diabéticos, quando comparados com os não diabéticos.

De qualquer forma, entre os factores que influenciam a velocidade do trânsito intestinal, deve destacar-se o conteúdo da dieta. O tempo de trânsito do cólon foi estudado num grupo de diabéticos antes e após a ingestão de dois tipos diferentes de gomas. Os seus autores (Kim et al, 2003) verificaram que o tempo total do trânsito intestinal encurtou de forma marcada pelo efeito das mesmas, realçando o efeito mais pronunciado da goma de milho.

## **F) A motilidade recto-anal**

A incontinência fecal é outra manifestação digestiva da diabetes mellitus, que pode ser referida principalmente pelos pacientes que sofrem de diarreia. No estudo de Wald e Tunuguntla (1984), a sua frequência foi de 40% entre os pacientes com tais queixas. Jorge et al (2008) registaram que 15.2% de 105 diabéticos referia perda fecal, contra 2.9% de não diabéticos de outro modo saudáveis. Fusgen e Gruss (2003) referiram uma frequência aproximada de 20% nos diabéticos idosos, tendo um grande impacto na qualidade de vida. Em muitos pacientes diabéticos disfunções sensoriais e motoras ano-rectais múltiplas têm sido documentadas. A pressão basal e durante o aperto anal podem estar reduzidas e o esfíncter anal interno instável, tal como a sensibilidade anal diminuída (A. Wald, 1995; Sun et al, 1996).

A influência da diabetes mellitus tipo 2 sobre algumas características sensitivas e motoras rectoanais foram estudadas por Jorge et al, (2008) em 20 diabéticos, comparados com 20 não diabéticos. Registaram uma sensibilidade rectal limiar ao balão com menor volume de ar e menor volume máximo tolerável entre os diabéticos. Notaram que a pressão do EAI foi maior nos diabéticos, mas o grau de relaxamento durante o RRAI foi significativamente superior nos não diabéticos (Jorge et al, 2009). Analisando a relação entre a sensação de defecação incompleta e as características manométricas rectoanais entre diabéticos, Jorge et al(2008, 2009, 2010) verificaram que a pressão anal do esfíncter interno, a pressão rectal basal e a residual foram maiores nos indivíduos com a sensação de defecação incompleta. Apuraram também que estímulo limiar e a capacidade rectal foram significativamente mais baixos em pacientes com sintomas e que a pressão rectal basal e o estímulo limiar decresciam com o aumento da severidade dos sintomas.

Perturbações da função rectal e anal na diabetes são comuns e atribuídas a neuropatias irreversíveis que se instalam ao longo do tempo de doença (A. Wald, 1994; D. Cozzolino, 1991). Em muitos diabéticos com incontinência, o volume fecal diário é normal ou está ligeiramente aumentado. O que se observa são múltiplas anomalias na sensibilidade ano-rectal que não se observa nos diabéticos sem incontinência (A. Wald, 1995). A utilização dos critérios para aferição da neuropatia autonómica cardíaca, conjugando-a com a manometria rectoanal teve, na detecção de neuropatia diabética, uma sensibilidade de 77.2% e uma especificidade de 82%. A pressão baixa do esfíncter anal em doentes assintomáticos pareceu ser um critério sensível e específico para o diagnóstico da neuropatia autonómica, e correlacionou-se estreitamente com os critérios cardíacos (Lejeune et al, 1986). Todavia, num estudo de diabéticos sem neuropatia autonómica, aferida pelo quociente RR do ECG, Jorge et al(2008) verificaram que a pressão rectal foi superior nos diabéticos. Verificaram também que durante o RRAI o relaxamento do esfíncter anal interno foi significativamente inferior nos doentes diabéticos. Noutro estudo que pretendeu relacionar a sensibilidade recto-anal e o trânsito do cólon avaliado com de marcadores radiopacos, Jorge et al (2009) registaram que a velocidade dos marcadores radiopacos foi menor nos indivíduos com maior limiar da sensibilidade rectal mínima a um estímulo.

As alterações agudas da glicémia condicionam um efeito substancial mas reversível nas funções sensoriais e motoras de várias porções do tubo digestivo, como o observaram muitos investigadores. A. Russo et al (2004)verificaram que a hiperglicémia estava associada com uma redução na pressão em repouso e durante o aperto anale a relação volume/pressão durante a distensão barostática.A hiperglicémia não influenciou a percepção da distensão rectal nem a frequência de relaxamentos espontâneos dos esfíncteres. Em indivíduos saudáveis, todavia, Russo et al (1997) também verificaram que

a hiperglicémia aguda afectava a função sensorial e motora anorrectal, inibindo ambos os esfíncteres anais e aumentando a sensibilidade rectal.

A incontinência parece resultar da neuropatia periférica e autonómica que tem como consequência a diminuição do tónus do esfíncter anal interno. Geralmente o esfíncter anal externo não está afectado na diabetes. A hipotonia esfíncteriana pode estar associada a uma elevada sensibilidade à distensão pelo balão intra-rectal, e os diabéticos parecem estar menos conscientes da presença do bolo fecal no recto (J. E. Richter, 1985; Schiller et al, 1982). Os diabéticos sem neuropatia têm apresentado normal resultado da manometria rectoanal (Caviezel et al, 1986).

Epanomeritakis et al (1999) estudaram a possível relação entre a severidade da disfunção anorrectal na diabetes mellitus, com a duração da doença, a presença de microangiopatia, neuropatia ou ambas, comparando-os com um grupo de não diabéticos saudáveis. Concluíram que os pacientes com diabetes de longa evolução (mais de 10 anos) tinham menor pressão anal residual, uma redução no reflexo rectoanal inibitório, têm mais frequentemente e mais severa perda fecal. Tinham também menor pressão no aperto. Verificaram também que os diabéticos tinham menor resposta esfíncteriana ao reflexo cutâneo-anal. Os estudos electromiográficos revelaram diminuição da amplitude das ondas lentas naqueles pacientes. Outro grupo de investigadores (Sun et al, 1996) num estudo manométrico e electromiográfico de 11 diabéticos com incontinência fecal e 20 indivíduos saudáveis, notaram que os pacientes diabéticos tinham a pressão basal e do aperto anal significativamente mais baixa que nos saudáveis. Durante a distensão rectal, 4 pacientes não tiveram relaxamento do esfíncter anal. Não houve entre os diabéticos e os indivíduos saudáveis qualquer diferença na sensação rectal para a distensão limiar naquele grupo. A influência da diabetes sobre a sensibilidade rectal foi estudada por Jorge et al, (2008, 2010, 2011). Verificaram aqueles autores que os diabéticos exibiram menor sensibilidade limiar, menor volume máximo tolerável e que o RRAI também estava afectado naquela doença. Registaram também, entre os diabéticos, que a sensibilidade rectal estava estreitamente relacionada com a sensação de defecação incompleta, sintoma significativamente frequente naquele grupo de doentes. Este facto foi verificado por Jorge et al (2008), notando que a pressão anal do esfíncter interno, a pressão rectal basal e a residual foram maiores nos indivíduos com os sintomas acima referidos. Por outro lado, o estímulo limiar e a capacidade rectal foram significativamente mais baixos em pacientes com sintomas, e a pressão rectal basal e o estímulo limiar decresciam com o aumento da severidade dos sintomas.

A neuropatia do nervo podendo na diabetes, como factor que pode contribuir para a incontinência fecal, foi estudada por Pinna Pintor et al (1994), em 2 grupos de diabéticos - um com incontinência fecal e outro sem incontinência - e um grupo de indivíduos sãos. Verificaram que os diabéticos, com incontinência e sem incontinência, tinham menor capacidade rectal, sensibilidade rectal aumentada e menor pressão no aperto anal, em comparação com os não diabéticos. O aperto anal prolongado foi menor nos diabéticos com incontinência, tanto em comparação com os outros diabéticos, quanto em comparação com os não diabéticos. Algumas alterações da dinâmica fisiológica do pavimento pélvico estão na base de distúrbios da defecação. Rogers et al (1988) também estudaram 21 pacientes diabéticos com neuropatia periférica, 18 dos quais com incontinência fecal idiopática, e 11 indivíduos sãos como grupo controlo. O estudo envolveu as técnicas de electrossensibilidade da mucosa, distensão rectal para quantificação da sensibilidade rectal, e testes manométricos e electromiográficos. Um déficite sensorio-motor assintomático foi observado no canal anal dos pacientes diabéticos com neuropatia periférica. A sua electrossensibilidade no canal anal foi mais elevada que no grupo controlo. A densidade das fibras no esfíncter anal externo (EAE) foi

significativamente menor entre os diabéticos. A manometria e o tempo de latência motora terminal do nervo pudendo, entretanto, não foram significativamente diferentes.

Um estudo sobre a eventual relação entre a presença de alterações da função anorrectal e a duração da diabetes, associada ou não à existência de neuropatia e de microangiopatia, foi realizado por Epanomeritakis et al (1999). Os investigadores estudaram 18 diabéticos e 25 indivíduos saudáveis, como grupo controlo. Verificaram que entre os diabéticos com doença de longa duração é mais frequente a incidência de incontinência fecal e alteração severa da função rectoanal. Os diabéticos com mais de 10 anos de doença exibiram menor pressão anal basal, menor pressão de aperto e menor resposta ao reflexo cutâneo-anal. Este facto deveu-se, na sua opinião, à maior incidência da microangiopatia e da neuropatia, também mais frequentemente observada entre eles. Em relação ao reflexo recto-anal inibitório, Deen et al (1998) consideraram que a sua resposta anormal nos diabéticos se deve a uma neuroenteropatia intrínseca. Eles estudaram um conjunto de 30 diabéticos e compararam os seus dados com os de 22 indivíduos adultos saudáveis. Verificaram que o reflexo rectoanal inibitório (RRAI) esteve presente em 8, foi anormal em 5 e ausente em 17 diabéticos (11 dos quais incontinentes fecais), enquanto no grupo controlo esteve presente em 18 e foi anormal em 4. A electrossensibilidade e o RRAI estavam alterados em mais diabéticos, o que sugere um déficite funcional neuronal intrínseco. Entretanto o estudo de Cozzolino et al (1991) não encontrou diferenças significativas.

Em algumas circunstâncias é fundamental diferenciar as alterações da dinâmica recto-anal como sendo de anismo ou de inércia rectal, uma vez que ambas estão fortemente envolvidas na obstipação. Shafik et al (2007) verificaram que a instilação de solução salina gelada a 4 graus aumentava o tónus rectal em pacientes com anismo e nos indivíduos saudáveis, mas não nos pacientes com inércia rectal, sendo por isso um método interessante para os diferenciar.

No tratamento destas alterações, o *biofeedback* tem-se apresentado como uma possibilidade de melhoria significativa das funções rectoanais (A. Wald, 1984).

### Capítulo III: A influência de alguns factores sobre a motilidade digestiva na diabetes

#### A) A influência da hiperglicémia sobre a motilidade digestiva

Em 1990, Fraser et al documentaram uma diminuição do esvaziamento gástrico causado pela hiperglicémia em pacientes com diabetes tipo 1. Posteriormente, outros estudos chegaram à mesma conclusão, confirmando que os níveis séricos de açúcar modulavam a motilidade gástrica. Nove pacientes com diabetes tipo 1 bem controlada e 8 não diabéticos como controlo foram estudados por Schvarcz *et al* (1997). Usaram uma braçadeira ou válvula (*clamp*) insulina-glicose para manter o nível de glicose plasmática durante 90 minutos antes e 120 minutos após uma refeição. Ambos os grupos, diabéticos e não diabéticos, demonstraram significativa diminuição do esvaziamento gástrico para líquidos e sólidos com a glicémia a 144 mg/dl, versus a glicémia a 72 mg/dl. Noutro estudo, realizado por Barnett e Owyang (1988) em 24 voluntários saudáveis, foi instalada uma hiperglicémia com *clamp* de glicose e testada a motilidade gástrica em jejum. As contracções gástricas eram normais, em jejum, enquanto a glicémia era igual ou inferior a 120 mg/dl. As contracções diminuíram significativamente quando a glicémia estava entre 140 e 175 mg/dl e foram completamente abolidas com o valor da glicémia de 250 mg/dl. Parece, de acordo com Bjornsson et al (1994), que a hiperglicémia induz dois efeitos importantes na dinâmica motora gastrointestinal: diminui a prevalência de contracções propagadas durante a fase II da contracção gástrica antral, duodenal e jejunal e diminui a produção de motilina e de péptido pancreático na parte final da fase II. Diminui também o número de movimentos segmentares longos. Todavia, para Maleki et al (1997), os dados obtidos num estudo de 11 indivíduos não diabéticos, que não revelaram qualquer diferença significativa entre um estado de euglicémia e outro de hiperglicémia (glicose =280mg), quanto a capacidade e sensibilidade rectais, tal como a motilidade e o tónus no cólon, não suportaram a hipótese de que a hiperglicémia abolia a resposta colónica à alimentação.

Presentemente parece não haver consenso, no que diz respeito à influência da hiperglicémia sobre a motilidade do tubo digestivo (G Stacher, 2001). Muitas são as investigações que descrevem quadros de hipomotilidade digestiva em condições de hiperglicémia (Sokup et al e 1998; P. Bytzer, 2000). Mas igualmente muitos são os que refutam tal influência.

No âmbito das investigações sobre os efeitos da hiperglicémia sobre o aparelho digestivo, alguns autores dedicaram-se a estudar os seus efeitos sobre o apetite nos diabéticos. A diabetes parece estar associada a desordens alimentares, das quais muitas vezes resulta a obesidade, que assume grande importância no controlo metabólico daqueles pacientes (Rosmark et al, 1986; P. Bjorntorp, 1991). Entender a regulação do apetite apresenta-se, por tal razão, importante no manejo da diabetes mellitus. Nos pacientes diabéticos, este facto reveste-se de particular importância ante a circunstância de que eles experimentam, com frequência, alterações bastante significativas da concentração de açúcares no sangue, anomalias na secreção de insulina, enquanto em muitos deles a insulina é administrada regularmente, na intenção de manter o completo equilíbrio metabólico. Os estudos de Jones et al, (1997); Fraser et al, (1990); Schvarcz et al, (1997) permitiram verificar alterações nas funções sensoriais digestivas relacionadas com o apetite e a saciedade entre os diabéticos, induzidas pela hiperglicémia. Outros estudos, como os de Andrews et al, (1998); Lingenfelter et al, (1999); Verhagen et al, (1999) feitos em indivíduos não diabéticos concluíram haver efectivamente um efeito da hiperglicémia sobre as funções sensoriais digestivas. Durante o jejum, níveis de glicémia entre 8 e 15 mmol/l estiveram

associadas ao aumento da sensação de saciedade e diminuição da fome e do apetite. Todavia, tais resultados não foram verificados em todos os estudos que investigaram aquela relação (Andrews et al, 1998; Lingenfelser et al, 1999; Verhgenet al, 1999; Jones et al, 1997; Rayner et al, 2000). Russell et al (2001) estudaram o efeito da hiperglicémia aguda sobre a ingestão alimentar em 8 indivíduos diabéticos tipo 1. Verificaram que durante a hiperglicémia a fome diminuiu pouco significativamente e não houve diferenças entre os pacientes no estado de hiperglicémia e de euglicémia em relação à ingestão alimentar, apesar de terem, durante o estado de hiperglicémia, exibido uma diminuição na velocidade do esvaziamento gástrico. Não houve diferenças na sensação de fome, saciedade e na ingestão de alimentos energéticos.

Por outro lado, verificou-se que o efeito da hiperglicémia sobre a fome e a sensação de saciedade é maior se ela se estabelecer após a ingestão de alimentos ou após a infusão de nutrientes no interior do intestino delgado (Andrews et al, 1998; Jones et al, 1997). Este facto sugere, de acordo com alguns autores, que a hiperglicémia deve potenciar o efeito dos sinais da saciedade induzidos pelos alimentos. Esta constatação é suportada também pelo estudo de Russell et al (2001), ante a verificação de que em jejum a hiperglicémia não teve qualquer efeito significativo sobre o apetite e a saciedade mas teve-o quando estabelecida após uma refeição.

El-Salhy e Spangeus (2002) verificaram que o esvaziamento gástrico era mais lento nos ratos diabéticos não obesos do que nos não diabéticos, e que estabeleciam uma correlação com a glicémia. Muitos outros estudos pareceram confirmar que a glicémia momentânea e as suas alterações agudas parecem influenciar a motricidade e a sensibilidade do tubo digestivo alto (Chaikomin et al, 2006; Rayner et al, 2001).

Paralelamente, de acordo com Horowitz et al (2006), o conceito de “hipoglicémia gástrica” começa a assumir alguma importância entre os clínicos e investigadores que lidam com a diabetes e os diabéticos. Ela parece resultar da diminuição do esvaziamento gástrico e a consequente diminuição progressiva da glicémia pós-prandial naqueles pacientes.

Reporta-se que nos diabéticos com longa duração da doença podem surgir alterações da motilidade esofágica (Holloway et al, 1999) e que a prevalência do refluxo gastroesofágico é maior entre eles (I. Llach, 1999). Estudos em voluntários saudáveis, como o conduzido por De Boer et al (1992), demonstraram que a hiperglicémia induzida (glicémia > 15 mmol/l) diminuiu a velocidade das ondas peristálticas esofágicas e a pressão do esfíncter esofágico inferior, expondo, de acordo com Zhang et al (2004), o esófago a maior acção ácida gástrica. Em contraste, na hiperglicémia fisiológica (glicémia > 8 mmol/l), observou-se aumento da velocidade das ondas peristálticas, quando comparadas com os quadros de euglicémia. Os mesmos autores, estudando o efeito da hiperglicémia aguda sobre o intestino delgado e a vesícula biliar, notaram que as contracções da vesícula biliar foram menos frequentes, apesar de não haver diferenças significativas nos níveis de CCK. O trânsito no intestino delgado foi mais lento durante a hiperglicémia do que na normoglicémia. Nos resultados de Jorge et al (2008, 2009), verificou-se que a percentagem de ondas esofágicas não transmitidas foi superior nos diabéticos com melhor controlo da glicemia a longo prazo, não se tendo registado diferenças na amplitude, velocidade e na duração das mesmas. A elevação da HbA1c esteve também relacionada com menor relaxamento do EEI (Jorge et al, 2011). Todavia, a glicemia basal em jejum elevada condicionou maior frequência de ondas não transmitidas, em diabéticos tipo 2 (Jorge et al, 2009, 2011). Por outro lado, nos estudos feitos em indivíduos saudáveis com ou sem refluxo gastroesofágico, os episódios de relaxamento transitórios do esfíncter são mais frequentes durante a hiperglicémia (Zang et al, 2004).



De qualquer forma, estudos como o de Sogabe et al, (2005), demonstraram que o esvaziamento gástrico e os sintomas gastrointestinais altos melhoraram com a melhoria do controlo metabólico na diabetes. Estudando 30 pacientes diabéticos que foram internados para melhor correcção do controlo glicémico, provaram, mediante um estudo ultrassonográfico usando uma alimentação teste antes e depois da melhoria do controlo glicémico, que o *score* dos sintomas do tubo digestivo alto melhorou e que o esvaziamento gástrico evoluiu. Merece realçar o facto das alterações do esvaziamento gástrico serem, em parte, uma causa importante da instabilidade da glicémia observada em muito indivíduos diabéticos (Lirenas et al, 1997).

Estudando a actividade sensitiva e motora do segmento colorrectal e o ânus, em indivíduos sãos, em estados de hiperglicémia induzida e euglicémia, Russo et al (2004) observaram inibição dos esfíncteres anais e o aumento da sensibilidade rectal.

Roberto Tanenberg e Michael Pfeifer (2000) apontaram que, perante as anormalidades metabólicas que decorrem da diabetes, parece lógico que o paciente com gastroparésia possa avaliar e monitorizar de forma contínua a glicose plasmática.

Com efeito, num estudo sobre o controlo da glicemia com insulina e com hipoglicemiantes orais, em diabéticos tipo 2, usando o método habitual de 2 a 3 injeções diárias de insulina, observou-se que a percentagem de diabéticos com pior controlo da glicemia, 59.7%, era superior entre os que estavam a tomar insulina do que os que não tomavam insulina, 34% (Jorge et al, 2009).

Apesar da forte suspeita de que a hiperglicémia afecte a motilidade gástrica, não se conhecem os mecanismos básicos que estão subjacentes àquele possível efeito. Esta razão motivou o estudo de Zhou et al (2008). A identificação de neurónios glicose-sensíveis nos gânglios fez questionar a hipótese da hiperglicémia actuar por via aferente vagal para inibir a motilidade gástrica. Concluíram assim aqueles autores que a hiperglicémia inibe a motilidade gástrica via aferência vagal capsaicina-sensível, a qual retorna por eferências vagais colinérgicas que fazem sinapses nos neurónios intragástricos que contêm NO e VIP, os quais medeiam o relaxamento do estômago reduzindo o seu esvaziamento.

## **B) A influência da hiperinsulinémia, da insulinoterapia e da hipoglicémia**

Parece consensual que os pacientes com diabetes mellitus tipo 2, na fase inicial da sua doença, tendem a desenvolver hiperinsulinémia. Para avaliar a influência da hiperinsulinémia sobre o esvaziamento gástrico, em pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2, Kong et al (1999) administraram doses elevadas de insulina em infusão. O esvaziamento e a distribuição do conteúdo gástrico não sofreram qualquer alteração. Entretanto, num estudo anterior, semelhante, o mesmo grupo de investigadores obtivera resultados diferentes. Observaram uma lentificação da velocidade de esvaziamento gástrico de alimentos sólidos e líquidos (Kong et al, 1998). Para Reddy et al (2006), a insulina tem um efeito procinético sobre o intestino delgado, que é independente das alterações da glicemia por ela causadas.

Noutro estudo, Russo et al (2005) administraram doses elevadas de insulina a diabéticos tipo 1. Aquelas doses de insulina condicionaram a hipoglicémia, que foi mantida com valor de 2.6 mmol/l durante cerca de 15 minutos antes e 45 depois de comer. O esvaziamento gástrico dos líquidos e sólidos foi mais rápido durante a hipoglicémia. Estudo idêntico foi feito por (Lysy et al, 2006) em que se comparou a velocidade do esvaziamento gástrico em 31 pacientes insulino-tratados, com hipoglicémia após 2 horas de injeção de insulina e 18 diabéticos tratados também com insulina, mas sem episódios de hipoglicémia. Porém, o resultado foi contrário ao anterior. O esvaziamento gástrico foi significativamente mais lento nos pacientes com hipoglicémia do que nos diabéticos sem

hipoglicémia. Desconhece-se, entretanto, em alguns destes estudos, se a alteração do esvaziamento gástrico decorre da influência da hipoglicémia por si só ou da hiperinsulinémia que a causou. No estudo de Lysy et al (2006), o esvaziamento gástrico também diminuiu muito durante o estado de hipoglicémia, em pacientes diabéticos tipo 1 tratados com insulina.

O conceito de hipoglicémia gástrica vai assim tomando corpo, sendo por isso um fenómeno que deve merecer a atenção no manuseio da diabetes (Horowitz et al, 2006). O estudo de Russo et al (2005) em diabéticos tipo 1, ao contrário do citado anteriormente, verificou uma aceleração do esvaziamento gástrico condicionada pela hipoglicémia induzida pela administração de insulina. O esvaziamento do conteúdo gástrico sólido foi significativamente mais rápido durante a hipoglicémia do que durante o estado de euglicémia. Da mesma forma, a retenção de líquidos no estômago proximal foi menor durante a hipoglicémia naqueles pacientes. A investigação de Hjelland et al (2005) também demonstraram maior efeito da hipoglicémia, naquele caso induzida pela insulina: aumentou a velocidade do esvaziamento gástrico de líquidos e a capacidade de ingestão de líquidos, sem alterar significativamente o volume intragástrico.

O tratamento com insulina, particularmente a sua administração no momento adequado, parece ser um factor importante na melhoria dos quadros de alteração do esvaziamento gástrico nos doentes diabéticos. Este facto está relatado no caso clínico apresentado por Erselcan et al (2004). Porém, ao nível do esófago, os resultados de Jorge et al (2009) revelaram que os diabéticos tipo 2 tratados com insulina tinha uma frequência de ondas peristálticas menor que os tratados com hipoglicemiantes orais. Verificou-se também que a percentagem de ondas peristálticas e não transmitidas foi ligeiramente superior nos diabéticos insulino-tratados, não sendo a diferença estatisticamente significativa. A amplitude das ondas foi semelhante entre ambos os grupos.

### **C) A influência de outras hormonas**

É hoje bem conhecido que o aparelho digestivo contém na estrutura das suas paredes uma vasta gama de células secretoras de hormonas. Muitas dessas hormonas são libertadas em relação com as refeições e um número considerável delas actuam sobre o próprio aparelho digestivo, promovendo ou inibindo determinada função motora secretora ou absorptiva.

Algumas, porém, actuando ao nível do sistema nervoso central, promovem ou inibem a ingestão alimentar, através da influência directa ou indirecta que o sistema nervoso exerce sobre o aparelho digestivo. Estudos indicam que muitas delas estão alteradas na diabetes mellitus (Jorge et al, 2009). Outros estudos revelam a sua importância e dos seus receptores como recursos terapêuticos potenciais na diabetes e noutras patologias (Rabiee et al, 2011; Tan et al, 2011; White et al, 2010; VD Corleto, 2010; Berna e Jensen, 2007; Guilloteau et al, 2006; Greenwood et al, 2011; Angelidis et al, 2010; Tseng, 2010). Sumariamente, pode dizer-se que das hormonas produzidas por células da parede gastrointestinal, o glucagon like peptide1–GLP1 (7-36 amide) - uma incretina - a colecistoquinina-pancreozimina (CCK-PZ), o peptídeo inibidor gástrico (GIP), e o peptídeo intestinal vasoactivo (VIP), inibem a motilidade gástrica e o seu esvaziamento. O glucagon, produzido pelas células alfa dos ilhéus pancreáticos, também inibe o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal. Há outras que, ao contrário, estimulam a motricidade digestiva.

No estudo de Gentilcore et al (2006), a ingestão de gorduras antes dos carbo-hidratos diminuiu a libertação da insulina e do GIP, em relação ao controlo ( $p < 0.0001$ ), mas o GLP-1 elevou-se de forma mais significativa. O pico de glicose também foi mais tardio.

M. Salhy e B.Sitohy (2001) relacionaram, num estudo, a presença anormal de células endócrinas na parede gastrointestinal com a velocidade do esvaziamento gástrico e com alterações da sua actividade mioeléctrica. Avaliando por imunocitoquímica e quantificando, por métodos de análise computadorizada de imagens, a concentração de células endócrinas na parede digestiva, verificaram que a densidade de células endócrinas em todos os segmentos do tubo digestivo estava alterada. Verificaram uma importante e significativa relação entre a concentração duodenal de células produtoras de serotonina e de secretina e o esvaziamento gástrico. Apesar de alguns dos pacientes terem alterações disrítmicas (bradigastría e taquigastría), esta foi semelhante à encontrada no grupo controlo de não diabéticos. De igual forma, o tempo de esvaziamento gástrico não estabeleceu qualquer correlação com as alterações electrogastrográficas. Noutros estudos, El-Salhy (2001) e El-Salhy (2002), verificou-se que a velocidade do trânsito digestivo em ratos diabéticos estava relacionada com os níveis de secretina duodenal, mas não guardavam qualquer relação com os diferentes péptidos neuroendócrinos nos diferentes segmentos do tubo digestivo. Enquanto o VIP no antro dos não obesos com diabetes de longa duração estava muito elevado, a mesma substância estava diminuída no cólon dos diabéticos com curta duração da doença. Estudando os efeitos desta hormona sobre o esófago na diabetes, Jorge et al (2009) notaram que nos diabéticos com VIP elevado registaram-se ondas esofágicas com amplitude, força média e máxima, e duração, significativamente maiores que nos com VIP normal, e que a velocidade das ondas esofágicas foi significativamente maior nos diabéticos com VIP sérico normal. Reflectindo sobre o seu efeito na sensibilidade e motilidade rectais em diabéticos, Jorge et al (2009) verificaram que a pressão nos esfíncteres anais interno e externo foram significativamente mais elevadas entre indivíduos com níveis mais elevados de péptido intestinal vaso activo, e a sensibilidade rectal de limiar foi menor nos indivíduos com péptido intestinal vaso activo elevado. Não houve diferenças significativas na capacidade rectal máxima nem na percentagem relaxante durante o reflexo recto-anal inibitório entre ambos os grupos.

A importância do óxido nítrico na actividade motora gástrica em diabéticos foi estudada e demonstrada por Watkins et al (2000). Verificaram que os ratos diabéticos exibiam uma significativa redução na concentração de NO-sintetase (NOS) e do seu mRNA no piloro. Aquela depleção não resultou da diminuição de neurónios mientéricos e conseguiu ser restabelecida com a terapia com insulina. Logo, propõem aqueles autores que a gastropatia diabética nos ratos reflecte a diminuição reversível e insulino-sensível da NOS. Takahashi et al (1997) também verificaram diminuição da expressão da NOS no plexo mioentérico gástrico de ratos diabéticos espontâneos. Aqueles investigadores entenderam que o déficite de NOS deve ser o responsável pela alteração do relaxamento gástrico, com alteração do esvaziamento e da acomodação gástricos, o que condiciona o cortejo de sintomas como a saciedade precoce, náusea, enfiartamento pós-prandial e vómito frequentes nos diabéticos.

Num trabalho de Ayachi et al (2005), estudando o músculo circular do cólon isolado, verificou-se que a glicentina causou uma contracção dose-dependente, enquanto o GLP-1 determinou uma contracção com fraca amplitude. Em contraste, no mesmo estudo verificou-se que no músculo circular antral de coelho, o GLP-1 não provoca contracção nem relaxamento. Na revisão de Nauck e El-Ouaghlidi (2005) refere-se que na inibição da DPP-IV, que supostamente aumentaria o nível sérico de GLP-1, não se mostrou haver qualquer efeito significativo sobre o esvaziamento gástrico. É sabido que o GLP-1 lentifica a velocidade com que o estômago transfere o seu conteúdo para o intestino. Entretanto, os estudos não demonstraram que um aumento do seu nível, mediante a inibição da enzima que o degrada ou a sua infusão, afectasse significativamente tal

velocidade. A mesma opinião foi expressa por Holst e Deacon (2005), por sinal num debate entre todos, sobre a referida questão.

O mecanismo de acção das diferentes hormonas é diferente entre si, apesar dos efeitos serem muito semelhantes.

A infusão de **motilina** vs solução salina durante 5 minutos antes do pequeno-almoço, no estudo conduzido por Peeters et al (1992), provou que o esvaziamento de líquidos foi mais rápido em pacientes diabéticos com gastroparésia severa. Durante a infusão de motilina verificou-se um aumento do polipéptido pancreático. Pensaram os autores que provavelmente aquele facto se deveu ao aumento da velocidade do esvaziamento gástrico.

A **grelina** apresentou-se elevada em ratos diabéticos espontâneos, quando comparados com não diabéticos (Mifune et al, 2011), mas no estudo de Huml et al (2011), em crianças diabéticas, estava diminuída. Possui muitos efeitos na regulação do metabolismo glucídico e da insulina (Ukkola et al, 2011; Delhanty e van der Lely, 2011; Ju et al, 2011; Cao et al, 2011; Sangiao-Alvarellos e Cordido, 2010). Foi usada por Murray et al (2005) num estudo duplamente cego, em 10 pacientes diabéticos tipo 1, com o fito de avaliar a sua influência sobre a gastroparésia diabética. Administraram-se, em infusão, 15 pmol/kg/min, e solução salina no mesmo grupo como controlo, em ocasiões diferentes. A glicémia foi mantida em constante valor normal. O esvaziamento gástrico aumentou após a administração da grelina. Este resultado sustentou a proposta dos investigadores de se utilizar um análogo da grelina como agente procinético.

Refira-se que, de acordo com J. Rauma (2006), esta hormona está diminuída nos diabéticos, nos ratos pré-diabéticos e nos obesos, tal como em humanos (Hamed et al, 2011).

O **péptido C** foi testado por Julie Stevens et al (2006), mediante a sua infusão endovenosa de 6pmol/kg/min, em pacientes diabéticos tipo 1, enquanto se avaliava a velocidade do esvaziamento gástrico. Não se verificou qualquer alteração no esvaziamento gástrico para líquidos ou sólidos, condicionada pelo efeito agudo daquela substância. Apesar disso, alguns autores referiram que o seu uso em diabéticos tipo 1 com neuropatia melhorou a variabilidade da frequência cardíaca. Considera-se que a sua administração prolongada parece exercer algum efeito sobre a neuropatia, melhorando as funções autonómicas nos diabéticos com diminuição do esvaziamento gástrico (Johansson, 1996; Johansson, 2000; A. Sima, 2001, Sima et al, 2001, 2001; Zhang, 2001).

A **leptina** sérica tende a apresentar-se elevada em diabéticos, mormente nos obesos (de Luis et al, 2011, Hanai et al, 2011; Cai et al, 2011; Gan e Yang 2011; Hamed et al, 2011; Bremer et al, 2011), apesar dos resultados diferentes de outros autores (Nakhjavani et al, 2011). Algumas alterações nos seus níveis podem ocorrer, de acordo com Katsiki et al (2011), após iniciada a terapêutica com insulina. A sua relação com a motilidade esofágica revelou que o seu aumento influencia de forma significativa a motilidade do esófago médio e distal. Nos diabéticos com leptina elevada a amplitude das ondas foi superior naquela região do esófago. Por seu turno, a frequência de ondas retrógradas foi menor em todo o esófago nos diabéticos com leptina acima do normal (Jorge et al, 2011).

O **polipéptido pancreático** também se apresenta elevado na diabetes mellitus (Jorge et al, 2009) O efeito do PP sobre o esófago foi avaliado, analisando um grupo de diabéticos com e sem PP elevado. Notou-se que os indivíduos com PP elevado tinham menor amplitude e menor velocidade das ondas esofágicas (Jorge et al, 2009, 2011). A duração das ondas foi semelhante em ambos os grupos.

Foi observada uma elevada concentração de receptores para esta hormona no recto, o que sugere um significativo efeito fisiológico desta sobre aquele segmento do tubo digestivo (Yi et al, 2011). No estudo manométrico recto-anal de diabéticos com PP elevado, quando comparados com outros com níveis de PP normais, registou-se que a pressão rectal basal e o RRAI foram significativamente maiores nos doentes com PP elevado. Nos mesmos indivíduos, os valores da pressão durante o aperto anal e o aperto anal prolongado foi superior nos indivíduos com PP normal (Jorge et al, 2009; Jorge et al, 2011).

#### **D) A influência da neuropatia periférica**

De acordo com Frøkjær et al (2011), há evidências de que há alterações nos mecanismos centrais de processamento dos estímulos viscerais nos diabéticos com neuropatia autonómica. Mecanismos centrais e periféricos estão envolvidos em tais factos. O estudo de Merio et al (1997), que verificou haver uma correlação entre a lentificação do esvaziamento gástrico e o grau de neuropatia autónoma, não estabeleceu entretanto qualquer relação entre a neuropatia periférica e a velocidade do esvaziamento gástrico.

#### **E) A influência da neuropatia autonómica**

De acordo com S. Forgács (1975), a lesão diabética do vago gera distúrbios do tónus e da motilidade que se assemelham aos surgidos após a vagotomia.

Os pacientes diabéticos, após tempo variável de doença, tendem a desenvolver neuropatias autonómicas. Dyrberg T et al, (1981) verificaram que 27% dos pacientes diabéticos tipo 1 tinham perturbações nervosas autonómicas na altura do diagnóstico, enquanto que Spallone et al (2011) observaram as mesmas alterações em 30% dos diabéticos com cerca de 10 a 15 anos de doença. A frequência da neuropatia autonómica tende a aumentar com a duração da doença. De acordo com constatações de M. J. Sampson (1990), a sobrevivência aos 10 anos de pacientes diabéticos com sinais de neuropatia autonómica como diarreia, hipotensão postural, alterações gustativas, variação anormal de frequência cardíaca, é marcadamente menor do que a dos pacientes sem tais perturbações.

Um amplo conjunto de testes permitem aferir a neuropatia autonómica (Goto e Nagasaki, 1984). O coeficiente RR é utilizado para aferir a existência de neuropatia autonómica, Foi utilizando-o que Kinekawa et al (2001) estudaram um grupo de 59 diabéticos: verificaram uma estreita correlação entre a neuropatia autonómica e a disfunção motora esofágica.

A génese da neuropatia pode envolver desde um estado de hiperglicémia prolongado (J. Pirart, 1977) que resulta da activação das vias do poliols, acumulação tissular de sorbitol e frutose, a deficiência de mioinositol e a alteração do metabolismo do nervo. Pode envolver também a diminuição da síntese de NO e uma deficiência de factor de crescimento neurotrópico (M. J. Stevens, 1995; Stevens et al, 1995; Feldman et al, 1997). As alterações no metabolismo nervoso podem reduzir o calibre e a densidade das fibras nervosas (G. Said, 1992), mediante o mecanismo da neuropatia relacionado com o *dying-back*, e gerar lesões isquémicas multifocais que acometem particularmente os *microvasa nervorum* (S. Ibrahim, 1999). Para alguns investigadores (Dyck, 1996, 1988), a ausência de estados crónicos de hiperglicémia parece ser um factor que contribui para a menor incidência das alterações nervosas autonómicas. O grupo de investigadores do *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT, 1993)* verificou que num grupo de 1441 pacientes submetidos a terapia intensiva para a manutenção da glicémia dentro dos limites

da normalidade durante seis anos e meio, a ocorrência de neuropatia foi 60% menor que nos indivíduos que fizeram a terapia convencional.

O envolvimento particular do NO nas alterações nervosas autónomas da diabetes tem merecido especial atenção e realce por parte de muitos investigadores. Num modelo de rato diabético, o estudo imuno-histoquímico revelou marcada diminuição da expressão proteica neuronal da NOS, não resultante de algum deficit de neurónios mioentéricos. Naqueles ratos, o esvaziamento de uma solução de glicose foi marcadamente mais lenta e o relaxamento não adrenérgico-não colinérgico do piloro diminuído (Watkins et al, 2000 e 2000).

As perturbações neurológicas daí decorrentes parecem influenciar a motilidade digestiva, de acordo com a observação de alguns investigadores. Todavia, a transcendência do atingimento das várias regiões do aparelho digestivo parece diferente na perspectiva dos resultados de Rosztóczy et al (2004).

Ao estudar a actividade eléctrica gástrica em diabéticos e não diabéticos, Jackson et al (2000) verificaram que muitos diabéticos que tinham sintomas de refluxo gastroesofágico com pHmetria normal tinham neuropatia autonómica, ao contrário dos não diabéticos que tinham sintomas e pHmetria anormal, mas sem sinais de neuropatia autonómica.

Na discussão dos mecanismos através dos quais se efectivava a acção de algumas substâncias (hormonas e afins), Ayachi et al (2005) postularam que o efeito do GLP-1 sobre as funções do tracto gastrointestinal alto se exercia por mediação nervosa vagal e via neurónios simpáticos. O péptido C, substância que é libertada de forma equimolar à insulina, como tal ausente nos diabéticos tipo 1 e normal ou aumentada nos diabéticos tipo 2 em função dos níveis de insulina, é conhecido como potenciador de melhorias na neuropatia autonómica, promovendo uma recuperação das actividades autonómicas dos diabéticos tipo 1 (Gottsater et al, 2004; Johansson et al, 1996; Sima et al, 2001). A sua eventual influência sobre o esvaziamento gástrico foi estudada por Stevens et al (2006). Aqueles autores concluíram que não tinha qualquer efeito agudo sobre o esvaziamento gástrico; todavia não se retirou a hipótese de ter um efeito a longo prazo sobre este.

Gassan Darwiche (2001), num grupo de diabéticos tipo 1 com mau controlo glicémico, mas sem sintomas de gastroparésia, comparou a velocidade do esvaziamento gástrico entre os que tinham cardiopatia autonómica e os que não tinham. Usando a técnica ecográfica para avaliar o esvaziamento gástrico, verificou que os pacientes diabéticos com cardiopatia autonómica tinham um esvaziamento gástrico (16%) significativamente mais lento do que os não diabéticos do grupo controlo (63%) e do que os diabéticos sem cardiopatia autonómica (54%). Não houve diferença significativa entre os dois últimos grupos. Estes dados indicaram que a cardiopatia autonómica possa estar associada à neuropatia digestiva nos diabéticos.

O factor idade e a sua relação com a neuropatia autonómica foram também motivos do estudo de Vazeou et al (2004). Estudaram 33 diabéticos tipo 1, crianças e adolescentes com média de idade de 15.3anos e duração média da doença de 7.7 anos. Realizaram nelas os testes da função autonómica cardiovascular. Verificaram que o tempo de trânsito gástrico e o tempo de trânsito oro-anal não diferiu entre os diabéticos e os do grupo controlo. Concluíram que a neuropatia autonómica não foi o factor etiológico dos sintomas gastrointestinais nas crianças e adolescentes diabéticos.

## **F) A influência do género, da idade e da duração da doença**

No estudo de Jorge et al (2009), em que se avaliou a motilidade esofágica em diabéticos tipo 2, registou-se um aumento significativo da frequência das ondas retrógradas com o

aumento da idade. Notou-se um aumento da amplitude das ondas no mesmo sentido. A amplitude das ondas naquele grupo foi maior entre as mulheres. Naquele grupo de diabéticos observou-se também que a amplitude das ondas era superior nos indivíduos com doença há mais de 20 anos. A idade não influenciou a dinâmica motora do EEI (Jorge et al, 2011), mas afectou o esvaziamento gástrico, tal como o fez a duração da doença (Lacigova et al, 2000; Lipp et al, 1997). Na observação de Jones et al (2001), verificou-se que havia uma diferença significativa entre a velocidade do esvaziamento gástrico nos homens e nas mulheres: o esvaziamento gástrico foi mais lento nas mulheres que nos homens. Entre os sintomas estudados, o enfartamento foi o que revelou maior diferença entre ambos os sexos, sendo também mais frequente entre as mulheres do que entre os homens.

A alta prevalência da sensação de enfartamento e *bloating* entre as mulheres diabéticas tipo 2 é também consistente com os resultados obtidos por E. Schvarcz (1996) no estudo de diabéticos tipo 1, por V. Stanghellini (1996) em indivíduos com dispepsia funcional e por N. J. Talley (1995) que os verificou ao estudar indivíduos saudáveis. Ele verificou que entre as pessoas sãs, são as mulheres quem com maior frequência e de forma mais grave apresentam queixas de enfartamento. Contudo, noutros estudos feitos com pacientes diabéticos (Horowitz et al, 1984), não se encontraram diferenças com significância estatística entre mulheres e homens, ao estudarem o esvaziamento gástrico. Os resultados do estudo de Vazeou et al, (2001) no qual não se verificaram alterações nervosas autonómicas entre as crianças e adolescentes diabéticos tipo 1 que justificassem os sintomas gastrointestinais, contrastaram com os de Massin et al (1999), que constataram haver anormalidades cardiovasculares comuns nas crianças diabéticas tipo 1 com mais de 11 anos de idade e que estas alterações estariam correlacionadas com o controlo metabólico. O estudo de Akiro Asakawa et al (2003) em ratos diabéticos obesos (ob/ob) verificou maior velocidade no esvaziamento gástrico em ratos com 10 a 11 semanas de vida do que aqueles com 22-27 semanas, pelo que aponta para a influência da idade como factor, na diabetes, que aumenta o tempo de esvaziamento gástrico. A relação destas alterações digestivas com a idade, o género e a duração da diabetes, pode, efectivamente, ser influenciada pelas alterações no controlo da glicemia condicionadas por tais factores. Há referências que reportam diminuição do controlo da glicemia com o aumento da duração da diabetes, e que em os indivíduos maiores de 70 anos e menores de 40 anos tinham melhor controlo da glicemia do que os diabéticos com idades ente 40 e 70 anos (Jorge et al, 2009).

### **G) A influência dos medicamentos antidiabéticos**

A **acarbose**, um inibidor da alfa-glucosidase, tem como efeito principal a diminuição da absorção de açúcares no intestino delgado, e desta forma contribuir para o controlo da glicémia (Caspary e Kalisch, 1979; Clissold e Edwards, 1988). Entre os seus efeitos secundários, destacam-se a flatulência e a diarreia. Estes sintomas são, por alguns autores, atribuídos à fermentação bacteriana dos açúcares não absorvidos, ao nível do cólon, e surgem imediatamente após o início da terapêutica com o referido fármaco (Scheppach et al, 1988).

O grupo de Ron et al (2002) estudou o efeito da acarbose sobre o trânsito digestivo, particularmente sobre o tempo de trânsito no cólon, num grupo de 28 diabéticos tipo 2 adultos. Verificaram que a acarbose reduzia de forma marcada o tempo de trânsito do cólon, considerando-se por isso ser benéfica nos pacientes diabéticos que a tomam, também pelo seu efeito antiobstipante. Ainda estudando os efeitos da acarbose, Hucking et al (2005) pretenderam saber a sua influência sobre a libertação de GLP-1 e sobre o

esvaziamento gástrico, considerando não ser evidente o seu efeito de diminuição do GLP-1 nos diabéticos tipo 2, conforme alguns autores. O resultado foi que, tanto em diabéticos com hiperglicemia como naqueles com a glicemia normal, a ingestão de uma refeição teste mista, associada à acarbose, não aumentou a liberação do GLP-1 nem influenciou o esvaziamento gástrico. Todavia, o estudo de D. Gentilcore et al (2006) revelou que a acarbose pôde reduzir a resposta hipotensiva gástrica à ingestão de sacarose e diminuir o esvaziamento gástrico em indivíduos idosos. E o estudo conduzido por Enç et al (2001) também demonstrou que a acarbose diminui o esvaziamento gástrico de alimentos sólidos e aumenta a liberação de CCK, GLP-1 e PYY. Referem os mesmos autores que a liberação do GLP-1 parece ter maior importância na inibição do esvaziamento gástrico de alimentos mistos enquanto o aumento do PYY e da CCK tem um papel facilitador. De qualquer forma, a controvérsia mantém-se, pois Juntti-Berggren et al (2000) verificaram não haver influência de 100mg de acarbose vs placebo sobre o esvaziamento gástrico em 10 pacientes diabéticos. No referido grupo, os investigadores observaram diminuição significativa do Polipéptido Inibidor Gástrico condicionada pelo tratamento com aquele hipoglicemiante oral.

No estudo realizado por Scarpello et al (1998), cuja intenção foi estudar os efeitos da **metformina** sobre o trânsito orocecal, verificou-se, em 21 diabéticos tipo 2 tratados com metformina (850 mg) vs placebo durante 21 dias, que houve um aumento da eliminação, pelo teste respiratório, de  $14\text{CO}_2$ , que atingiu valores de  $9.7 \pm 6.3$  para a metformina contra  $3.1 \pm 1.9$  ( $p = 0.02$ ) para o placebo.

## H) O efeito de outras formas de tratamento

Quando a terapêutica medicamentosa não consegue resolver o problema da gastroparésia diabética ou de outra alteração no tubo digestivo, recorre-se a métodos mais agressivos de intervenção que se têm apresentado como eficazes na resolução da situação clínica em causa. Todavia, gestos como uma caminhada a pé após uma refeição demonstraram melhorar o esvaziamento gástrico em diabéticos insulino-dependentes com patologia de longa evolução (Lipp et al, 2000).

A utilização da gastroestimulação eléctrica (GES) num grupo de 39 pacientes diabéticos permitiu melhorar significativamente a hemoglobina glicada em 1 ano de tratamento (de 9.8% a 8.5%;  $p < 0.05$ ), além da melhoria dos quadros recorrentes de idas ao hospital e de internamentos prolongados (Lin, e tal, 2004).

A cirurgia gástrica é considerada uma opção interessante na abordagem terapêutica dos quadros de vômito por gastroparésia diabética intratável. Muitas são as técnicas cirúrgicas usadas no tratamento da gastroparésia diabética. A jejunostomia pode ser uma solução transitória de curta duração como sugerem Jacober et al (1986) e Devendra et al (2000). Todavia, às vezes só um tratamento mais radical pode prover o paciente de uma solução definitiva para o quadro. A piloroplastia com ou sem vagotomia, a gastroenterostomia e a gastrectomia são algumas das várias técnicas usadas (Wooten e Meriwether, (1961), Roon e Mason (1972), Hibbard et al (2011), Masaoka e Tack (2009), Hejazi e McCallum (2009) e Tatekawa e Komuro (2010). Ainda assim, mesmo estas intervenções por vezes falham, geram quadros de refluxo ou de gastrite. Foi reportado no estudo de Ejskjaer et al (1999) que se ressecou 70% do estômago, com o antro e as partes inertes, e se fez uma derivação em Y de Roux das secreções biliares e pancreáticas, evitando refluxo gástrico em diabéticos. Neles os vômitos cessaram, o recurso ao hospital diminuiu e a qualidade de vida melhorou. Nesta base, Watkins et al (2003) estudaram 18 pacientes diabéticos tipo



1, cujas idades variaram entre 28 e 37 anos, com problemas de vómitos, dos quais sete eram considerados sofrer de quadros irreversíveis com a terapia médica. Foram submetidos ao mesmo tipo de cirurgia referido por N. Ejskaer et al: os vómitos resolveram-se em 6 deles imediatamente. Concluíram por isso que em pacientes cuidadosamente escolhidos este método mostrou ser efectivo.

A electroacupunctura (EA) também foi usada no tratamento da disritmia e da gastroparésia em diabéticos (Chang et al, 2001). Um estudo piloto cego, aleatório, foi realizado num grupo de 19 diabéticos tipo 2 com sintomas de gastroparésia. O grupo foi dividido em 2, um tratado com EA e o outro com falsa electroacupunctura. O tempo médio do esvaziamento gástrico nos 9 pacientes com gastroparésia foi significativamente menor após a electroacupunctura, enquanto no grupo ao qual se fez uma falsa electroacupunctura não diferiu. Os níveis em jejum e pós-prandiais de motilina, substância P e de Polipéptido Pancreático não sofreram alterações significativas em ambos os grupos (Wang et al, 2008). O mesmo não aconteceu com a leptina, que diminuiu de forma significativa (Cai et al, 2011). O efeito da electroacupunctura parece envolver alterações na secreção e na actividade do Péptido Intestinal Vasoactivo, como referem Zhu e Chen, 2011 e Shen et al, 2006.

#### **D) A cirurgia bariátrica e a diabetes**

A obesidade desempenha um papel importante no desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. Há muito que se reconheceu que a perda de peso desempenha um papel significativo na terapia da diabetes. Esta perda de peso tem sido tradicionalmente realizada através de alterações no estilo de vida, incluindo principalmente ajustes na dieta e o exercício. Todavia, mais recentemente ganhou aceitação que a cirurgia bariátrica pode ter um papel a desempenhar na terapêutica da diabetes (McKenney e Short, 2011).

A ideia do tratamento cirúrgico da diabetes foi estabelecida nos Estados Unidos da América. Ela baseou-se nas observações dos doentes após a cirurgia bariátrica. Orientada para ser feita em casos de obesidade mórbida. A análise dos resultados do tratamento cirúrgico de pacientes diabéticos obesos veio a revelar a sua elevada utilidade na melhoria do controlo metabólico da diabetes mesmo antes de uma perda ponderal muito significativa (Proczko-Markuszevska et al, 2011, Quercia et al, 2014). Os pacientes diabéticos operados de gastrectomia por cirurgia bariátrica (Chopra et al, 2011; Garrido-Sanches et al, 2012; Demssie et al, 2011; Rao e Kini, 2011) ou de gastrectomia por cancro gástrico (Lee et al, 2011), evidenciaram melhorias na diabetes, sendo por isso considerada um meio terapêutico para a diabetes mellitus. A cirurgia praticada não apenas altera estrutural e funcionalmente o tubo digestivo, como modula a actividade hormonal (Beckman et al, 2010; Nalepa et al, 2011; Beckman et al, 2011, Noguchi et al, 2011, Quercia et al, 2014). Valderas et al (2012) verificaram que os pacientes medicados com Acarbose tinham menos frequentemente episódios de hipoglicémia após a cirurgia bariátrica. Aquele facto deveu-se, de acordo com os seus estudos, a diminuição da hiperinsulinémia, a qual se associou também uma diminuição do GLP-1, em contraste com o observado nos pacientes não operados. Este facto pode ser explicado provavelmente como resultado da menor chegada de glicose ao jejuno, resultante da inibição da alfa-glucosidase pelo medicamento, glicose que é o maior estímulo à secreção do GLP-1.

Monte et al (2011), estudando diabéticos após a cirurgia bariátrica, observaram uma diminuição do factor celular mononuclear (NF)- $\kappa$ B, da expressão do mRNA dos CD14, TLR-2, TLR-4, e de outros marcadores do stress pró-inflamatório associados aos lipopolissacáridos exógenos e endógenos. Consideram por isso que a diminuição destes

factores pró-inflamatórios pode ser um dos factores que contribui para o efeito da cirurgia bariátrica sobre o controlo metabólico na diabetes mellitus.

A exclusão do intestino proximal e a consequente redução do péptido insulínico glicose-dependente (GIP), é, para Li et al (2011) um dos factores importantes na melhoria da diabetes condicionada pela cirurgia bariátrica. Melhorias na regulação do substrato 1 para o receptor da insulina (IRS-1), e diminuição hepática do substrato 2 (IRS-2) também foram observadas associadas a melhoria da glicémia após a cirurgia bariátrica (Li et al, 2011). Com efeito, algumas hormonas gastrointestinais, incluindo glucagon-like peptide (GLP) -1, péptido YY, oxintomodulina, o GLP-2, polipéptido insulínico dependente da glicose, grelina, e outros, podem desempenhar um papel na homeostase de energia e deverão estar envolvidos com a perda de peso e manutenção da perda de peso secundária a cirurgia bariátrica. A inervação vagal pode também desempenhar um papel importante. Além desses, pode haver outros factores ainda não caracterizados que participem deste processo (Ionut e Bergman, 2011). Mesmo em mulheres diabéticas obesas, grávidas, apesar de alguns efeitos não benéficos para a nutrição do feto e da mãe, Belogolovkin et al (2011) verificaram ter havido significativa melhoria no controlo metabólico materno, nas suas perturbações endócrinas, na frequência e gravidade da anemia e da hipertensão naquelas mulheres, e diminuição dos casos de macrossomia fetal, com todas as suas consequências peri e pós-parto.

Os elevados custos do longo tratamento médico da diabetes e das suas complicações e o seu severo impacto na qualidade de vida dos pacientes e seus familiares, poderão justificar que o tratamento cirúrgico metabólico se venha a tornar o meio mais razoável e adequado para tratamento de alguns casos.

Neste sentido, a Epidemiologia e Prevenção da Diabetes, da Federação Internacional de Diabetes, reuniu um grupo de trabalho de consenso, de diabetologistas, endocrinologistas, cirurgiões e especialistas em saúde pública, para rever o papel apropriado da cirurgia bariátrica e outras intervenções gastrointestinais no tratamento e prevenção de diabetes tipo 2 (Dixon et al, 2011). Os objectivos específicos foram: desenvolver recomendações práticas para clínicos como a selecção de pacientes, identificar os obstáculos ao acesso cirúrgico e sugerir intervenções para mudanças de políticas de saúde que assegurem o acesso equitativo à cirurgia, quando indicada, e para identificar prioridades para a pesquisa nesta área. Directrizes nacionais para a cirurgia bariátrica precisaram, assim, de ser desenvolvidas para pessoas com diabetes tipo 2 e um IMC de 35 kg/m<sup>2</sup> ou mais (Dixon et al, 2011, Serrot et al, 2011).

## **Capítulo IV: Estudos da actividade motora gastrointestinal na diabetes mellitus**

### **A) Estudo da actividade motora em músculo isolado**

As propriedades da musculatura lisa de vários segmentos do tubo digestivo também mereceram a atenção de alguns investigadores.

Imaeda et al (1998), realizaram um estudo comparativo em ratos diabéticos Otsuka (OLEFT) e em ratos não diabéticos (LETO) e verificaram em músculo liso do cólon o seguinte:

- O segmento muscular isolado do músculo circular do cólon distal revela 2 tipos de actividade eléctrica: ondas lentas e hiperpolarização transitória nos ratos diabéticos e não diabéticos;
- O potencial de membrana basal foi mais baixo nos ratos diabéticos que nos não diabéticos em cerca de 3 mV;

- A amplitude da hiperpolarização produzida pela noradrenalina foi menor nos ratos diabéticos;
- O potencial juncional inibitório evocado foi menor nos ratos diabéticos;
- A latência do potencial inibitório evocado foi maior nos ratos diabéticos.

Num trabalho semelhante de Xue e Suzuki (1997), os resultados foram muito parecidos. Utilizando porções da musculatura gástrica, verificaram que o potencial de membrana em repouso manteve-se inalterado tanto nos ratos diabéticos quanto nos não diabéticos. Entretanto, as ondas lentas estavam ausentes ou de amplitude marcadamente reduzida, o potencial juncional excitatório ausente e o potencial juncional inibitório reduzido nos diabéticos. A amplitude da hiperpolarização gerada após a sua perfusão com soluções livres de potássio foi reduzido, mas a despolarização da membrana induzida pela acetilcolina estava aumentada. O estudo do grupo japonês de Takano et al (1998), analisando a resposta eléctrica transmembranal de músculo liso gástrico isolado de ratos diabéticos (OLETF) e não diabéticos (LETO), demonstrou que o nível de hiperpolarização causado pela noradrenalina era igual; todavia havia uma diminuição da transmissão colinérgica espontânea e uma hipersensibilidade à acetilcolina. Esses dois fenómenos foram exacerbados pela hiperglicémia.

Com o objectivo de estudar o mecanismo responsável pelo defeito de acomodação gástrica nos diabéticos, Takahashi et al (1997) estudaram a participação do óxido nítrico, analisando o relaxamento não dependente da acetilcolina e da adrenalina, a actividade da enzima óxido nítrico-sintetase e a expressão do gene do RNA mensageiro da óxido-nítrico-sintetase no plexo mioentérico de ratos diabéticos Diobreding/Worcester (BB/W), utilizando ratos não diabéticos Wistar como controlo. O resultado evidenciou que o relaxamento referido foi menor nos ratos diabéticos; i.e., no músculo gástrico isolado de ratos diabéticos, aquele relaxamento é dependente do NO, ou seja, é mediado pela libertação neuronal de NO. Observou-se também que a imunoreactividade para a NO-sintetase estava diminuída nas células do plexo mioentérico gástrico e que a actividade da NOS estava significativamente diminuída.

Um estudo que pretendeu avaliar a influência do carbacol e da galanina, utilizando porções isoladas de músculo de fundo gástrico em ratos sofrendo de diabetes, permitiu verificar que a resposta contráctil a esses fármacos estava diminuída. Observou-se também um aumento dos nitritos e nitratos plasmáticos. Verificou-se igualmente um aumento da actividade da enzima óxido nítrico-sintetase independente do cálcio iónico. Os autores concluíram que a diminuição da contractilidade da musculatura lisa isolada de fundo gástrico em ratos diabéticos, estimulada com a galanina e o carbacol deve-se em parte ao aumento da síntese de NO (Korolkiewicz et al, 1998). Por seu turno, no estudo, em humanos, de Frokjaer et al (2007), verificou-se que nos diabéticos há um aumento na frequência das contracções induzidas pela distensão muscular, que estava correlacionada com a duração da doença.

## **B) Estudo da actividade eléctrica em músculo isolado**

O grupo de Jackson et al (2004) estudou o cólon isolado, particularmente a actividade do complexo motor migrante. Pretendia testar a acção de anticorpos sobre a motilidade do cólon. Verificaram que a actividade dos complexos motores migrantes foi rompida pelas IgG de 8 dos 16 pacientes com diabetes tipo 1. A transferência passiva de IgG dos indivíduos sãos não desencadeou qualquer efeito. O efeito dos anticorpos foi mimetizado pelos agonistas da dihidropiridina, Bay-k-8644. As IgG dos diabéticos, e não as do controlo, também alteraram a contracção muscular lisa resultante do potencial nervoso

evocado. Concluíram, assim, que há evidências de que um anticorpo que activa os canais de cálcio tipo L do músculo liso do cólon nos sítios de ligação da di-hidropiridina é produzido especificamente pelos diabéticos tipo 1 e podem mediar a disfunção autonómica gastrointestinal naqueles pacientes.

### **C) Estudos do efeito de mediadores químicos e outras substâncias**

Num conjunto de ratos aos quais foi induzida a génese da diabetes observou-se, duas semanas depois, que o conteúdo em proteína relacionada com o gene da calcitonina (*calcitonine gene related protein* ou CGRP) da parede gástrica antral nos ratos não tratados aumentou, quando comparados com o controlo, tal como no corpo gástrico. Este aumento da CGRP, no corpo e antro, reverteu sob o tratamento com insulina. Porém, às quatro semanas, o nível da CGRP diminuiu tanto no antro quanto no corpo. Estes dados foram, no mesmo estudo, associados aos da verificação de que nas duas primeiras semanas se registou uma inibição do esvaziamento gástrico nos ratos diabéticos não tratados. Estas alterações, às 2 e às 4 semanas, reverteram com o tratamento com insulina e revelaram o que já tinha sido verificado noutros estudos. Entretanto, os níveis de substância P não se modificaram, quando comparados com o grupo controlo (Miyamoto et al, 2001). É sabido que a CGRP inibe a motilidade gástrica e diminui o seu esvaziamento e a substância P é referida como estando alterada na parede gástrica dos doentes diabéticos. Onnfoh Yu e Ann Ouyang (1999) estudaram, em ratos diabéticos, os sítios de ligação da substância P. Verificaram que altos níveis daqueles sítios estavam localizados na *muscularismucosae* do esófago, no músculo circular do estômago e do cólon, no plexo muscular profundo, e no músculo circular adjacente ao plexo no íleum. Já Lysy et al (1997) demonstraram uma diminuição marcada nos níveis de substância P na mucosa rectal de pacientes diabéticos, principalmente os que tinham diarreia ou obstipação. Num estudo anterior, os mesmos autores (Lysy et al, 1993) verificaram que diabéticos com e sem obstipação tinham níveis mais elevados de substância P na mucosa rectal do que os indivíduos não diabéticos. Verificaram que níveis baixos daquela substância na mucosa rectal estavam associados à obstipação crónica.

A acção das **prostaglandinas** sobre a motilidade digestiva também tem sido estudada na diabetes. No seu estudo, Hasler et al (1995) documentaram durante a hiperglicémia experimental alterações na actividade eléctrica e motora gástricas e diminuição do esvaziamento gástrico, e sugeriram que as prostaglandinas endógenas tinham um papel naquele fenómeno.

Fisiologicamente os níveis de **motilina** exibem variações circadianas, ligadas principalmente com os períodos digestivos e interdigestivos. A sua relação com os complexos motores migrantes no período interdigestivo é importante. E crê-se mesmo que os picos de motilina ocorrem durante a fase III do complexo motor migrante interdigestivo ao nível do antro (J. Tack, 1995). Todavia, não está claro o efeito da motilina pós-digestivo. Em contraste com os dados apresentados por Vazeou et al (2004), que observaram níveis baixos de motilina em crianças e adolescentes diabéticos tipo 1, estudos em diabéticos adultos mostraram elevação dos níveis séricos de motilina que foram interpretados como um processo ou reacção de compensação para reduzir a incidência de complexos motores migrantes interdigestivos (Chandran et al, 2003). O interessante foi também que a administração de procinéticos aos mesmos pacientes condicionou a diminuição dos níveis de motilina (Achem-Karam et al, 1985).

Num estudo que pretendeu examinar os efeitos da inibição da lipase, usando o **Orlistat**, substância que reduz a absorção intestinal de gorduras, sobre o esvaziamento gástrico, e a resposta da glicémia e das incretinas ante uma refeição líquida de uma mistura óleo-aquosa em diabéticos tipo 2, Pilichiewicz et al (2006) verificaram que o esvaziamento

gástrico foi mais rápido durante a ingestão de óleo ou glicose após a administração de Orlistat, comparado com o controlo. Em contraste, a concentração de GLP-1 e *Glicose Dependent Insulinotropic Peptide* plasmáticos foi menor. Naquela base sugeriu-se a hipótese de a aceleração do esvaziamento gástrico condicionada pelo Orlistat poder exacerbar o aumento da glicémia pós-prandial.

A expressão da enzima óxido nítrico-sintetase, como factor que reflecte o potencial de síntese do óxido nítrico num tecido, foi estudada no plexo mioentérico de ratos com diabetes induzida por injeção de estreptozotocina (Wrzos et al, 1997). Aos três meses após a indução da diabetes, verificou-se um decréscimo significativo da NOS no antro, sem qualquer alteração significativa no intestino delgado e no cólon.

A utilização da **colecistoquinina** octapéptido em 7 diabéticos tipo 2 com aceleração do esvaziamento de solução de glicose, não só diminuiu tal velocidade do esvaziamento gástrico como também melhorou o controlo glicémico (Phillips et al, 1993). Noutros 6 diabéticos, a administração de um inibidor da tripsina e da quimiotripsina, POT II, que aumenta a concentração plasmática de colecistoquinina, diminuiu o esvaziamento gástrico e, de igual forma, reduziu o aumento anormal da glicémia pós-prandial (Schwartz et al, 1994; Moran et al, 1994).

O **glucagon-likepeptide 1**, além da sua acção estimuladora da secreção de insulina e de inibição da síntese e secreção do glucagon, quando infundido num grupo de 8 diabéticos tipo 2 diminuiu o esvaziamento de uma refeição líquida (J. F. Todd cols, 1998). Devido às suas propriedades, o GLP-1 foi avaliado como um potencial tratamento para a diabetes e a obesidade (Gutniak et al, 1992; Gutniak et al, 1996). A sua meia-vida é curta, e a duração do seu efeito, após uma infusão endovenosa, cerca de 180 minutos. Neste sentido, Gutniak et al (2001) estudaram o efeito antidiabetogénico desta incretina durante a ingestão alimentar em 8 diabéticos tipo 2 com duração média da doença de 10 anos. O GLP-1 diminuiu significativamente a glicémia e o glucagon pós-prandiais e a velocidade do esvaziamento gástrico nos indivíduos em que foi administrado logo durante a refeição, mas não naqueles em que se administrou 30 ou 60 minutos após a refeição.

Outra substância que também afectou o esvaziamento gástrico, inibindo-o, quando administrada aos pacientes diabéticos, foi a **amilina**. Este péptido, co-secretado com a insulina pelas células beta do pâncreas, encontra-se às vezes elevado na fase inicial da diabetes tipo 2 mas está diminuído na diabetes tipo 1 (B. Ludvik, 1997; Ludvik et al, 1997). Um seu análogo, a pramlintide tem um efeito semelhante. Usado em dois importantes estudos, mediante injeção diária, diminuiu a velocidade do esvaziamento gástrico para líquidos e sólidos (Samsom, 2000; Thompson, 1997, 1997; Thompson, 1998).

As alterações do número de receptores da **serotonina**, os seus níveis no intestino delgado e o efeito dose-dependente da administração de agonistas e antagonistas da serotonina sobre a motilidade duodenal *ex vivo*, de ratos diabéticos, foram estudados por Takahara et al (2001). Verificaram primeiro que a serotonina estava muito diminuída nas células enterocromafins, mas o seu conteúdo nos neurónios que normalmente contêm a substância era normal. Os agonistas dos receptores 5HT, subtipo 5HT4, como o SB-204070, reduziram, de forma dose-dependente, a actividade motora duodenal, tanto nos ratos diabéticos como no grupo controlo. Por seu turno, os antagonistas dos receptores 5HT3, como o **Azasetron**, mesmo em doses altas não afectaram a motilidade duodenal nos ratos diabéticos. Logo, a diminuição dos 5HT3 pode ser um factor que induz distúrbios da motilidade no intestino delgado dos ratos diabéticos.

Os níveis de **VIP** na diabetes mellitus foram avaliados por Adeghate et al (2001). Notaram que no estômago e duodeno de ratos diabéticos estavam fortemente diminuídos quando comparados com os não diabéticos. Observaram também que o número de

neurónios contendo VIP estava bastante diminuído em todo o tubo digestivo, comparativamente aos não diabéticos. Entretanto, os níveis plasmáticos de VIP apresentaram-se mais elevados do que nos ratos normais. Concluíram assim que os baixos níveis de VIP nos neurónios entéricos dos diabéticos deve contribuir para as alterações da motilidade verificadas naqueles.

De acordo com Gaddipati et al (2006), as alterações da **grelina** e os seus efeitos sobre o apetite parecem condicionar em parte os fenómenos ligados à gastroparésia. Verificou-se num grupo de diabéticos e não diabéticos, todos com gastroparésia, que os níveis de grelina e de polipéptido pancreático eram mais baixos nos diabéticos que nos não diabéticos. Os níveis de grelina aumentaram, depois de uma refeição, nos indivíduos não diabéticos mas não nos diabéticos.

#### **D) Estudos histológicos da mucosa parede digestiva em diabético**

El Salhy e Sitohy (2001) estudaram biópsias da mucosa gástrica, duodenal e rectal de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 de longa evolução, com o fito de conhecer eventuais alterações impostas por aquela patologia. Para o efeito compararam com um grupo de não diabéticos saudáveis. Em ambos os grupos, as células secretoras de serotonina e de somatostatina foram imunorreactivas no corpo do estômago. Em relação às células produtoras de CCK/gastrina, aumentaram no bulbo e diminuíram na parte descendente do duodeno dos diabéticos, quando comparados com os do grupo controlo. A densidade do GIP foi maior na parte descendente do duodeno dos pacientes mas não no bulbo duodenal.

No recto, nos mesmos pacientes, a densidade das células imunorreactivas para a Serotonina e PYY foi maior nos diabéticos. As células produtoras de somatostatina estavam em menor concentração nos diabéticos.

Noutro estudo, em que o objectivo era estudar as anomalias celulares em ratos diabéticos não obesos (NOD), El-Salhy (1998) verificou, ao nível da mucosa duodenal, um aumento das células imunorreactivas à secretina, o que não encontrou nos pré-diabéticos. Os níveis de GIP estavam aumentados e o de gastrina diminuído nos NOD quando comparados com o controlo.

O estudo de Spangéus et al (1999) pretendeu investigar, em várias partes do tubo digestivo de diabéticos (modelo animal para a diabetes tipo 2 humana), nomeadamente ratos obesos, comparados com um grupo controlo de ratos magros, a diferença na distribuição das células endócrinas. No estudo da distribuição das células endócrinas pelo cólon em ratos diabéticos não obesos, Spangeus e El Salhy (1998) verificaram, também com o método imunocitoquímico, que nos ratos pré-diabéticos o enteroglucagon estava muito aumentado, não havendo diferenças significativas na expressão do PYY. Nos ratos diabéticos o PYY estava muito diminuído mas o enteroglucagon e a serotonina eram normais. Spangeus et al (1999) verificaram um fenómeno semelhante. A espessura da submucosa e da musculatura circular e longitudinal não exibiu diferenças.

Ante a constatação de muitos investigadores sobre as alterações dos neurónios nos plexos mioentéricos de vários segmentos do tubo digestivo (Zanoni et al, 1997; Hernandes et al, 2000), com conseqüente alteração no conteúdo em neuropéptidos, nomeadamente de VIP, cuja produção está muito aumentada no intestino dos ratos diabéticos, o grupo de investigadores que trabalhou com Fregonesi (2001) avaliou o efeito da suplementação em ácido ascórbico sobre a produção de VIP no plexo submucoso do íleum de ratos com diabetes induzida. O argumento para o seu uso consistiu no facto de que algumas investigações revelaram que as alterações degenerativas resultam das lesões nos nervos, na microcirculação (vasa nervorum), no aumento do nível de sorbitol (J. W. Baynes,

1991; Dunn et al, 1990; Vinson, 1989 et al) e no stress oxidativo que está muito aumentado na diabetes mellitus. O stress oxidativo condiciona a libertação de radicais livres que aumentam a glicação não enzimática, a auto-oxidação e o stress metabólico (J. W. Baynes, 1991). Os radicais livres são geralmente neutralizados pelos antioxidantes como a vitamina C (ácido ascórbico) (J. C. Will, 1996). A sua concentração está geralmente reduzida nos diabéticos, devido ao facto de ser muito utilizada pelo organismo para neutralizar os radicais livres, e também porque o seu transporte é inibido pela hiperglicémia, tal como a sua reabsorção renal está diminuída (J. J. Cunningham, 1998). Mediram a imunoreactividade e a área de 80 corpos celulares de neurónios VIPérgicos em 3 grupos de estudo: diabéticos, diabéticos que receberam ácido ascórbico e controlo. Constataram que nos neurónios dos ratos diabéticos que receberam suplemento em ácido ascórbico a imunoreactividade para o VIP era menor que nos diabéticos que não receberam ácido ascórbico, e era igual ao do grupo controlo. Zanoni et al (2002) referem o mesmo efeito.

Por seu turno, os estudos da mucosa recto-cólica desenvolvidos por Unal et al (2008) em diabéticos com síndromes sugestivas de colite colagenosa, permitiram verificar que, na verdade, nos pacientes diabéticos o aumento de espessura da camada de colagénio subepitelial possuía imunoreactividade diferente daquela observada nas colites colagenosas; outrossim, o colagénio depositado em excesso tinha as mesmas características do colagénio existente nos indivíduos normais (não diabéticos), com marcadores para a fibronectina e não para o colagénio tipo 1. Concluíram os autores que o espessamento da camada de colagénio subepitelial, que se verifica nos diabéticos, não resulta de um quadro de colite colagenosa. Outro estudo de biópsias rectais, feito por Ivandic et al (2000) em diabéticos com diarreia e obstipação, comparado com indivíduos não diabéticos, permitiu constatar maior frequência de alterações de colite inespecífica, com reacção positiva para o PAS e para o colesterol, entre os diabéticos.

### **E) Estudos histológicos da musculatura digestiva em diabéticos**

Poucos são os estudos, encontrados na bibliografia, que analisaram as diferenças histológicas e histoquímicas encontradas na musculatura do tubo digestivo de diabéticos. Um desses estudos debruçou-se sobre o plexo mioentérico, nas células intersticiais de Cajal, que revelaram disrupção importante (Ro et al, 2010) na contagem das fibras nervosas, gânglios e suas áreas. Ao nível do duodeno notou-se que a densidade relativa das fibras nervosas da *muscularis propria* estava diminuída de forma significativa nos ratos pré-diabéticos e diabéticos. Um défice de cadeias leves de miosina-Kinase pode estar associado as alterações musculares da diabetes (Hu e Feng, 2012). O número de gânglios mioentéricos estava diminuído significativamente nos diabéticos. No antro e no cólon não houve diferenças significativas. O número de células imunorreactivas para o PYY e para o enteroglucagon diminuiu no cólon dos ratos obesos perante o controlo. As células imunorreactivas para a serotonina diminuíram significativamente no duodeno e no cólon.

T. Ordog et al (2000, 2x) verificaram, no estudo de tecidos de ratos diabéticos não obesos que desenvolveram alterações do esvaziamento gástrico e da actividade do pacemaker eléctrico gástrico, tal como da neurotransmissão motora, que tais alterações se deveram a um deficit significativo de células de Cajal na túnica muscular do corpo e do antro. Em humanos, Iwasaki et al (2006) também o verificaram. Mais, a ligação estreita entre aquelas células e as terminações nervosas entéricas encontradas no tecido dos não diabéticos foram raras nos ratos diabéticos. Uma marcada diminuição de células de Cajal foi também observada em secções do tecido jejunal, o que parece normal na diabetes tipo

1 com gastroparésia. Entenderam os autores, por isso, ser possível que uma redução da libertação de neurotransmissores e alterações nos mecanismos de excitabilidade ou na transdução intracelular dos sinais nas células musculares lisas poderem também concorrer para a gastroparésia, como o afirmam igualmente He et al (2001); T. Takahashi (1997) e H. F. Wrzos (1997). Num estudo mais recente, T. Yamamoto et al (2008) demonstraram haver não apenas um deficit de células de Cajal que expressam o c-kit receptor da tirosina-kinase (KIT), mas também o factor de células estaminais no estômago dos ratos diabéticos, nos quais o esvaziamento gástrico estava prolongado, tal como o trânsito total do tubo digestivo, e exibiam irregularidades na frequência da tensão isométrica do intestino delgado. De igual forma, o deficit de conexões entre as células dos plexos mioentéricos do antro e do corpo pode ser um factor favorável ao surgimento de pacemakers ectópicos e múltiplos, o que pode gerar a aparência, de disritmia eléctrica nos registos de electrogastrografia. Neste sentido, Sellin e Chang (2008) acreditam que a terapêutica orientada para a melhoria da disfunção das células de Cajal será parte da solução de muitas das complicações gastrointestinais da diabetes.

Entretanto, Qin et al, 2003, verificaram no âmbito da não resposta motora à acção da eritromicina - antibiótico com efeito procinético gástrico - que em alguns dos 70 ratos diabéticos ocorreu, a diminuição dos receptores da Dopamina (D3) e do Neuropeptido Y (NPYY5), como factores envolvidos na gastroparésia diabética da qual sofriam 29 ratos.

Yu e Ouyang (1997) estudaram a distribuição dos subtipos de beta ( $\beta$ ) adrenorreceptores no tracto gastrointestinal em ratos diabéticos (BB) e não diabéticos. Verificaram que os  $\beta$  adrenorreceptores eram mais abundantes no músculo proximal do cólon e menos frequentes no piloro em ratos de 4 a 5 anos. Entretanto, observaram que o envelhecimento até aos 8 -10 anos estava associado ao aumento dos  $\beta$  receptores no piloro e a sua diminuição no cólon proximal. Por seu turno, as observações de A. Forrest e M. Parsons (2003) incidiram sobre a actividade espontânea nas fibras musculares do cólon de ratos diabéticos. Na análise de fibras de músculo circular, ante a hipótese de que há um deficit de controlo inibitório, por possível alteração no controlo nitrérgico e VIPérgico, verificaram que o nitroprussiato de sódio, o VIP e os antioxidantes (glutatião, ácido ascórbico e alfa-tocoferol) inibiam a actividade espontânea, mas o grau de inibição observado não foi diferente do registado nos indivíduos normais do grupo controlo. Concluíram por isso que este estudo demonstrou que apesar de haver uma marcada alteração na motilidade do cólon dos ratos diabéticos, ela não parece resultar de alterações nos mecanismos de controlo inibitório, mas pode resultar de um aumento na sua excitabilidade. Esta conclusão vai de encontro a alguns dos aspectos descritos por Yoneda et al (2001) e outros.

As propriedades morfométricas e biomecânicas dos tecidos no tubo digestivo dos diabéticos também foram motivo de estudos, comparando-os com não diabéticos. Zhao et al (2003) estudaram, em ratos diabéticos, com duração da doença de 4 dias, 1, 2 e 4 semanas. Verificaram que o peso por cm de extensão, a espessura da parede e a área de secção transversal estavam aumentados em todos os segmentos intestinais nos diabéticos. O exame histológico mostrou que a espessura das distintas camadas intestinais estava também aumentada em todos os segmentos, e a inflexibilidade circunferencial e longitudinal aumentaram com a duração da diabetes. Pensa-se que alterações na orientação, configuração e no conteúdo em colagénio são algumas das possíveis causas daquelas alterações, como postula Y. C. Fung (1993). Alguns estudos das artérias na diabetes evidenciaram que a glicosilação não enzimática do colagénio está estreitamente relacionada com o endurecimento da parede arterial (Levy et al, 1997 e C.S. Thompson, 2008). Outro mostrou também um maior espessamento da camada subepitelial de colagénio no cólon de pacientes diabéticos (Kandemir et al, 1995).



Os ratos diabéticos sem tratamento comem cerca de 3 vezes mais do que os do grupo controle e esta hiperfagia pode concorrer para o crescimento intestinal observado naqueles animais (Jervis e Levin, 1966). Porém, em ratos com uma alimentação isocalórica, como a dos do grupo controle, também se observou um crescimento da massa do intestino delgado e aumento na síntese de ADN nas células das criptas (D. L. Miller, 1977). Isto indicou que parte do crescimento do intestino era mesmo uma resposta adaptativa à diabetes, independente do aumento do consumo de nutrientes. E o mecanismo mediante o qual a hiperfagia estimula o crescimento intestinal ainda não está claro. Um estudo revelou maior concentração plasmática e tecidual de GLP-2 que se correlacionou com o crescimento dos tecidos como adaptação à diabetes. Além disso, o crescimento tecidual do cólon e o aumento do GLP-2 reverteram com a terapêutica com insulina. O achado de que o aumento do GLP-2 precede o crescimento dos tecidos intestinais pareceu ser mais uma evidência que sugere a sua influência no crescimento dos tecidos intestinais nos diabéticos, como o refere Fischer et al, 1997. Aquele estudo suporta a ideia de que a hipernutrição pode estimular a libertação de hormonas com acção trófica no intestino. A combinação da hiperfagia e do aumento do esvaziamento gástrico observado nos ratos diabéticos resulta numa grande quantidade que afere ao intestino delgado. Logo, porque os nutrientes intraluminais, incluindo as gorduras e os carboidratos, são fisiologicamente estimulantes das células L (secretagogos) in vivo, como confirmaram Sato et al (2013), isto oferece a possibilidade de um mecanismo com base no qual o aumento de alimento estimule a libertação de GLP-2 para a circulação e esta exerça o seu efeito trófico sobre o epitélio intestinal (Rowland et al, 2011; Ban et al, 2011; Taylor-Edwards et al, 2011). É também bem conhecido que homeostase epitelial resulta da regulação do balanço entre a reprodução e a morte celular. A activação da caspase-3 verificou-se estar atenuada uma semana após a administração de estreptozotocina para a indução da diabetes. A supressão da apoptose, nos primórdios da diabetes induzida, foi responsável pelo crescimento e conseqüente aumento peso da mucosa no intestino delgado de ratos com diabetes induzida pela injeção de estreptozotocina, como se lê no estudo de Noda et al (2001). O GLP-2 também inibe a apoptose no intestino delgado, como atesta a investigação de D. J. Drucker (2002). Apesar disso, nenhuma evidência directa da proliferação da mucosa intestinal foi reportada em diabéticos humanos; hipertrofia do intestino delgado foi descrita num paciente que tinha um tumor que expressava nas suas células o proglucagon e segregava PGDPs (M. H. Gleeson, 1971).

## **F) Estudos citológicos da musculatura digestiva em diabéticos**

Alguns estudos conseguiram encontrar alterações características de miopatia intestinal e gástrica que podem estar envolvidas na alteração das funções motoras do aparelho digestivo (Horváth et al, 2006; T Ordög , 2008). Explicam que as anomalias observadas nas células endócrinas do tubo digestivo e a dismotilidade digestiva verificada no modelo animal da diabetes podem dever-se em parte a este desarranjo morfofuncional celular.

Na parede do esófago, especialmente nas camadas mucosa e submucosa, observou-se um aumento da espessura nos diabéticos. Particularmente, a força muscular radial e longitudinal apresentaram-se diminuídas (Frokjaer et al, 2007). Estudos feitos por Duchon et al, (1980) em diabéticos tipo 1, evidenciaram a presença de significativas lesões inflamatórias, de polineuropatia, desmielinização dos nervos, nos gânglios do sistema nervoso autónomo e nos seus nervos, nomeadamente na porção abdominal do nervo vago.

Encontraram também degenerescência hialina focal na musculatura lisa de muitas vísceras ocas do tubo digestivo.

Em ratos diabéticos tipo 1 biobreding/Worcester (BB/W), a resposta de uma faixa da musculatura circular gástrica à acção directa de estimulantes miogénicos foi significativamente menor do que nos não diabéticos no estudo conduzido por Takahashi et al, (1996). O estudo de partes do estômago excisadas por gastrectomia a 4 pacientes diabéticos que padeciam de gastroparésia recorrente e vômito intratável, foram estudadas, revelando-se, na musculatura lisa, degenerescência e fibrose com inclusões de corpos eosinofílicos. Isto é bastante sugestivo de que a gastroparésia era mais um resultado da miopatia do que da neuropatia autonómica, pois a desnervação não causa atrofia muscular gastrointestinal (Ejskjaer, 1999). De qualquer forma, de acordo com Frokjaer et al (2007), as alterações da contractilidade, resultantes das alterações estruturais e da remodelação gastrointestinal na diabetes, devem resultar também das modificações neuronais. Observou-se também que uma perturbação mioelétrica pode resultar da alteração da transdução intracelular do sinal, que está presente nos diabéticos. O estudo de Long et al (2004), que avaliou a disritmia eléctrica gástrica em ratos Wistar de ambos os sexos com diabetes induzida pela injeção de estreptozotocina intraperitoneal (60 mg/Kg), e estudados 3 meses depois, permitiu verificar também que o número de ligações tipo Gap entre as células de Cajal do antro estavam diminuídas significativamente e que as estruturas remanescentes estavam lesadas. As ligações entre elas e as células nervosas diminuídas e as restantes, arruinadas. Os organelos celulares das células de Cajal também estavam alterados. Eles concluíram assim que é possível que alterações ultraestruturais das células de Cajal no estômago possam estar também envolvidas na génese das disritmias gastroeléctricas nos ratos diabéticos. Alguns autores referem mesmo casos de ausência de células de Cajal em biópsias do antro gástrico, associando-a com as alterações eléctricas das ondas lentas e motoras (Forster et al, 2005; Forrest, et al, 2006).

### **G) Estudos da influência da autoimunidade**

Algumas evidências sugerem que factores imunológicos podem ser parte do desenvolvimento das alterações que concorrem para o estabelecimento da neuropatia autonómica. Autoanticorpos antifosfolípidos foram encontrados com maior frequência no soro de pacientes diabéticos e correlacionavam-se com a extensão da retinopatia e da neuropatia autonómica (Cojocar et al, 2009; El-Diasty e Shahin, 2008; Palomo et al, 2005; C Giusti, 2004; Galtier-Dereure et al, 1998). Eles podem indiciar uma permanente destruição das fibras nervosas, como observou Liuzzi et al (1998). Nos pacientes diabéticos tipo 1, autoanticorpos para as estruturas tecidulares dos nervos, particularmente anti-gânglios simpáticos e anti-nervo vago foram encontrados, em associação com a neuropatia autonómica (Zanone et al, 1998). De igual forma, autoanticorpos contra o nervo vago, gânglios cervicais e medula suprarrenal foram mais frequentemente detectados em pacientes diabéticos tipo 1 quando comparados com doadores saudáveis (Ejskjaer et al, 1999). Estudos recentes revelaram alguma relação entre a autoimunidade e a motilidade digestiva (Dhamija et al, 2008). Contudo, outros investigadores não confirmaram evidências claras da relação entre a autoimunidade e alterações motoras gástricas (J. M. Scarpelo, 1976; M. Horowitz, 1991; Horowitz et al, 1991, De Block et al, 2002).

Cerca de 15 a 20% dos pacientes diabéticos tipo 2 possuem autoanticorpos anti-célula parietal. Num estudo, De-Block-Crhistophe et al (2008) tentaram esclarecer o contributo da existência de auto anticorpos anti-célula parietal e as alterações da motilidade digestiva, particularmente a motilidade gástrica. Verificaram que a secreção do esômago

e a sua morfologia histológica não se alteraram em pacientes diabéticos com os referidos autoanticorpos. Verificaram principalmente que, apesar da existência de cerca de 40% de pacientes com diminuição do esvaziamento gástrico de sólidos e de 36% de pacientes com alterações no esvaziamento de líquidos entre os pacientes diabéticos, não houve qualquer relação entre as alterações da imunidade gástrica e a velocidade de esvaziamento gástrico.



**PARTE III– MÉTODOS CLÍNICOS DE ESTUDO DA  
MOTILIDADE DIGESTIVA**



A actividade motora do tubo digestivo é uma função importante que condiciona, em cada nível do mesmo, o cumprimento de determinadas tarefas, nomeadamente de transporte, digestiva, absorptiva, secretora, de armazenamento e de esvaziamento. Por isso uma actividade motora adequada é requerida para servir todos estes fins.

Consideráveis avanços foram feitos no entendimento da fisiologia da motilidade gastrointestinal e na capacidade de registar com rigor as funções motoras no Homem (Lin et al, 2005; E. M. Quigley, 1995). Porém, a recente evolução técnica no domínio do estudo da motilidade digestiva não tem sido acompanhada pelo advento de novas opções terapêuticas (A. J. Smout, 2006). O entendimento das desordens da motilidade melhorou significativamente com a introdução de técnicas não invasivas de registo. Pode-se assim estudar o trânsito, medindo-o, a actividade motora, e a electrofisiologia de todas as porções do tubo digestivo. Estudos baritados, exames radiológicos, monitorização do pH, cinematografia, registos por radiotelemetria, manometria, cintigrafia com radionuclídeos, intubações, endoscopias e cintigrafias com gamacâmara, tal como os marcadores radiopacos, os indutores de pressões e os carbo-hidratos não absorvíveis estão disponíveis para a aferição da fisiologia motora digestiva normal e patológica (Maughan et al, 1996; Bures et al, 2011).

A maioria dos métodos de estudo da motilidade digestiva permite o estudo de um segmento do mesmo e de uma característica particular da dinâmica motora digestiva. Podem ser úteis na avaliação pós-operatória do tubo digestivo e na detecção de complicações como obstruções, fistulas, complicações da anastomose (Pecchi et al, 2005). A actividade mioelétrica pode ser estudada por electromiografia (electrogastrografia, electrocolonografia, electrossigmoidografia) enquanto que a actividade contráctil fásica estuda-se com manometria endoluminal, e por registo barostático do volume. Por seu turno a actividade contráctil tónica pode ser avaliada por registo barostático de volume e já o próprio trânsito em si com a papa baritada e outros líquidos radiopacos, com marcadores radiopacos, por métodos cintigráficos com isótopos marcados, com radionuclídeos e com os testes respiratórios (H. Jablonowski, 2006).

O rigor na interpretação dos estudos do trânsito gastrointestinal requer a quantificação de dados. A avaliação da velocidade das partículas tem mostrado variações que condicionam diferenças nos resultados. Vários autores têm proposto fórmulas que parecem diminuir a margem de erro das referidas contagens (J. P. Hardy e A. C. Perkins, 1985).





## Capítulo I: Imagiológicos

### A) A radiologia convencional

#### - O uso de marcadores radiopacos

A utilização da radiologia no estudo do trânsito digestivo remonta há algumas décadas. Vários métodos foram usados com o objectivo de avaliar a velocidade total e segmentar nos diferentes segmentos do tubo digestivo. O problema do erro ou variação inter observador também tem suscitado acesas discussões entre os investigadores e os clínicos. O estudo de Cowlam et al (2008), feito em 100 indivíduos, em que se comparou a avaliação radiológica simples da presença de fezes e o estudo da velocidade do trânsito, usando marcadores radiopacos, permitiu verificar diferenças significativas na avaliação do trânsito entre grupos de observadores na avaliação tanto do conteúdo em fezes no cólon quanto a avaliação da velocidade das partículas radiopacas. Houve, naquele estudo, uma discrepância que variou entre 10 e 18% e a correlação entre a presença fecal, baseada num método com *score* para avaliação do transporte fecal, e o trânsito com marcadores foi de 0.261-0.311. Por outro lado, os sintomas não estabeleceram qualquer correlação com o transporte fecal. Aqueles autores concluíram que, independentemente do treino dos observadores e do método usado, a avaliação radiológica do transporte fecal tem uma pobre relação com o estudo do trânsito com marcadores radiopacos. Estudos que avaliam ou compararam diferentes métodos de aferição do trânsito foram e continuam a ser feitos por vários autores (Pomerri et al, 2008; Pomerri et al, 2007; Compher et al, 2007; M. Bouchoucha e S.R. Thomas, 2000).

Em 1969 Hinton, Lennard-Jones e Young publicaram na revista Gut um artigo que referia ter sido desenvolvido e validado um método ou técnica simples que permitia medir o tempo do trânsito gastrointestinal usando partículas radiopacas de polietileno impregnadas de bário. A margem normal tinha sido estabelecida estudando 25 indivíduos normais. Em todos, o primeiro marcador passou em três dias e mais de 80% passou em 5 dias. Hinton (1970) estudou também, usando partículas radiopacas, a defecação em indivíduos saudáveis.

Mas foi Arhan quem, em 1981, propôs a fórmula que permitia calcular a velocidade das partículas radiográficas pelo cólon.

A fórmula que se segue foi proposta por aquele investigador como meio de aferir a velocidade das partículas pelo cólon.

$$T = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^j \frac{t_{(i-1)}}{n_i} \quad \text{---}$$

T = tempo ou duração, em horas

N = número de marcadores ingeridos

i = o intervalo de tempo entre as radiografias sucessivas

n = número de marcadores presentes revelados no tempo t

j = número de radiografias realizadas

Com base nesta fórmula, aqueles investigadores estudaram o trânsito segmentar de marcadores radiopacos através do cólon direito, cólon esquerdo e região recto-sigmoideia em adultos e crianças, de acordo com a sua distribuição em radiografias abdominais consecutivas. O tempo médio total do trânsito no cólon (CTT) não diferiu entre os adultos

e as crianças. Todavia, verificaram-se algumas diferenças regionais. A diferença em relação aos adultos foi significativa ao comparar o tempo de trânsito na região recto-sigmoideia (Arhan et al, 1981). Consideraram os autores que parecia existir uma lentificação do conteúdo fecal na região recto-sigmoideia que provavelmente tinha implicações clínicas.

Para a localização adequada dos marcadores nas três diferentes regiões do cólon, os investigadores definiram um conjunto de linhas que os separam, partindo todas, na imagem radiográfica, do promontório sagrado, uma verticalmente e as outras duas em direcção ao centro das articulações coxo-femorais (até a saída da pélvis), delimitando-se, assim, as três zonas ou regiões do cólon (direita, esquerda e sigmoide-rectal), (Arhan et al, 1981).

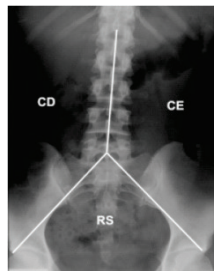


Figura 1: Divisão do cólon em 3 partes, CD = cólon direito, CE = cólon esquerdo, RS = recto e sigmóide) de acordo com a divisão sugerida por Metcalf, que permite estudar a localização das partículas radiopacas na avaliação do trânsito cólico.

Entretanto, Chaussade et al (1986) propôs uma simplificação do método de Arhan, que reduzia drasticamente a quantidade de radiação à qual o indivíduo era exposto. Sugeriu, no seu método, a ingestão de múltiplos marcadores radiopacos, diferentes entre si (20 por dia), durante 3 dias e a realização da primeira radiografia no 4º dia. A segunda radiografia seria realizada 3 dias após a última, até à completa eliminação fecal de todos os marcadores.

Em 1987, outros investigadores, Metcalf et al (1987), estudaram o tempo de trânsito do tubo digestivo humano com marcadores radiopacos, usando a técnica antes publicada, e compararam com o método simplificado. Três tipos diferentes de marcadores foram ingeridos em cada 24 horas por 24 indivíduos saudáveis, em 3 dias sucessivos. No 4º dia foi feita uma radiografia do abdómen e as fezes de cada indivíduo foram colhidas e radiografadas. O trânsito oroanal foi avaliado com base nos marcadores que surgiram nas fezes e a média do trânsito do cólon e dos seus vários segmentos foi calculada a partir das radiografias diárias. Mas usando o método simplificado o trânsito do cólon foi estudado em 49 indivíduos saudáveis. Os homens tiveram um trânsito total do cólon significativamente mais rápido que as mulheres, mas a diferença ao nível do cólon foi aparente ( $p < 0.06$ ) e no esquerdo foi pouco significativa ( $p < 0.07$ ). A idade não influenciou significativamente o trânsito do cólon, nem as pequenas doses suplementares de fibra.

A fórmula usada por Metcalf et al, modificando a de Arhan, foi a seguinte:

$$TTC = 1,2 \sum_{i=1}^3 n_i = 1,2 (nd+ne+nrs)$$

$$TTC = 1,2 (Nd+Ne+Nrs)$$

TTC= Tempo de trânsito total do cólon

i = intervalo entre as radiografias  
ni = número de marcadores  
Nd = Tempo de trânsito no cólon direito  
Ne = Tempo de trânsito no cólon esquerdo  
Nrs = Tempo de trânsito no recto e sigmóide

Na investigação levada a cabo por Bouchoucha et al (2006) estudaram-se, usando marcadores radiopacos, 148 indivíduos considerados normais. O tempo de trânsito foi medido no quadro colorrectal completo (tempo de trânsito cólico) e nos 3 segmentos (cólon direito, cólon esquerdo e área recto-sigmoideia). Para uma análise de grupos homogêneos, restringiram o estudo aos que tinham um tempo total de trânsito considerado normal ( $\leq$  a 70h). Houve também diferenças significativas entre os géneros. As mulheres tiveram um tempo de trânsito muito mais prolongado que os homens.

Os estudos radiológicos de muitos investigadores permitiram avaliar a velocidade segmentar das partículas radiográficas no cólon. Porém, no estudo de Cowlam et al (2008) os investigadores verificaram, em 108 pacientes com obstipação funcional, que não houve correlação entre a forma de distribuição, os marcadores e os parâmetros que denotavam as características da obstipação. No estudo já citado (Bouchoucha et al, 2006), no qual foram incluídos 148 indivíduos saudáveis, estudaram-se 1385 com síndrome do intestino irritável (IBS) e comparou-se a velocidade segmentar das partículas radiopacas entre indivíduos saudáveis e com a síndrome do intestino irritável (IBS) com tempo de trânsito normal ( $\leq$ 70h). Nesta comparação verificou-se que entre os homens com e sem IBS não houve diferenças significativas. Contudo, as mulheres com IBS tinham o TTC mais curto do que as sem IBS ( $p < 0.001$ ), e tinham-no também mais rápido que os homens no cólon esquerdo e no rectossigmoide.

O estudo de Park et al (2008) em 10 voluntários saudáveis comparou este método com ocintigráfico, que é considerado o mais fidedigno, e achou uma boa correlação entre ambos ( $r = 0.994$ ;  $p < 0.001$ ).

A validação deste método tem entretanto encontrado algumas reticências quanto à sua aplicabilidade nas diferentes populações. De acordo com Ghoshal et al (2007), numa população como a indiana, que tem o trânsito cólico mais rápido, o método que consiste na ingestão de partículas em 3 tomas sucessivas, às 0, 24 e 48 horas, e a realização de um filme radiográfico às 72 horas, pode não ser o método ideal. Por isso eles propõem um novo método que preconiza a toma de 20 marcadores às 0, 12 e 24 horas, com um filme radiográfico do abdómen realizado às 36 e às 60 horas. Verificou-se, com o mesmo, que em pacientes com doença de Hirschsprung e na obstipação associada a pseudo-obstrução intestinal crónica, a radiografia às 60 horas é, entretanto, melhor que às 36. Também o estudo de Sepúlveda et al (2005), feito numa população mexicana de 100 indivíduos saudáveis, dos 18 aos 60 anos, com o objectivo de avaliar o tempo de trânsito do cólon, no qual foi feita uma radiografia simples do abdómen a cada 24 horas até à completa eliminação dos marcadores radiopacos, verificaram que os marcadores foram eliminados em 100% dos indivíduos num tempo não superior a 72 horas. Verificaram também que a velocidade do trânsito aumentou com a idade.

Noutros estudos, o método de colocação dos marcadores radiopacos foi usando uma cápsula, colocada por endoscopia no duodeno. Turner et al (2006) descreveram o método considerando-o tecnicamente simples e fazível e pode ser feito por qualquer endoscopista experiente.

A utilização de marcadores radiopacos foi feita também em estudos com crianças, para as quais os dados sobre a velocidade do trânsito digestivo são escassos. Wagener et al (2004) estudaram o trânsito do cólon em 22 crianças de 1 aos 15 anos, com média de

idade de 10 anos, usando o método de Abrahamsson. O limite máximo para o trânsito segmentar foi de 14 horas no ascendente, 33 horas no transverso, 21 horas no descendente e 41 horas no recto-sigmóide. Este método foi assim considerado fiável, expondo as crianças a baixos níveis de radiação. Permitiu também definir valores que podem ser utilizados como referências. Opinião semelhante resultou do estudo de Gutiérrez et al (2002). E, de igual forma, no estudo de Tota et al (1998) foi possível aferir meios que permitam distinguir de forma significativa as crianças com obstipação idiopática das crianças normais.

O estudo do esvaziamento gástrico usando marcadores radiopacos sólidos não digeríveis também consegue prover-nos de informação útil na avaliação da velocidade do referido esvaziamento. Loreno et al (2004) utilizaram marcadores radiopacos cilíndricos com 5mm x 2mm de diâmetro em 28 indivíduos saudáveis. Cada um ingeriu uma refeição sólida de 790 kcal, associada a 20 pequenos marcadores radiopacos cilíndricos de polietileno. Naquele estudo ficou provado que a utilização dos marcadores radiopacos adequados pode permitir o estudo do esvaziamento gástrico, com elevado grau de rigor. Este feito foi confirmado ecograficamente no mesmo estudo em que se utilizaram os marcadores radiopacos. Pode, por isso, contribuir para ajuizar sobre o normal ou lentificado esvaziamento gástrico (Kikuchi et al, 2000). Em indivíduos com ileostomia, um estudo do trânsito digestivo com marcadores radiopacos permitiu verificar que o tempo médio do trânsito naqueles doentes era de 16.6 horas, sendo de suspeitar de trânsito lento quando este dura 24 horas ou mais (Goldberg et al, 1996). Na comparação deste método com a cintigrafia, no estudo do esvaziamento gástrico Stotzer et al, (1999) verificaram-se sobreponíveis, com a vantagem de este ser mais fácil e mais económico.

O uso dos marcadores radiopacos permite também – além do estudo das alterações do trânsito digestivo como na obstipação (Mollen et al, 1998) – estudar e localizar estenoses e obstruções intermitentes no intestino delgado (Johnson et al, 1996). O estudo feito por Hennigs et al (2000) em 32 pacientes, onde se obtiveram radiografias às 4 e 8 horas após a deglutição dos marcadores radiopacos e se comparou com o uso de papa baritada e a ultrassonografia, foi esclarecedor naquele sentido. Muitos dos autores que utilizaram partículas radiopacas na avaliação do trânsito digestivo consideraram o método simples e adequado permitindo avaliar as alterações do trânsito resultantes particularmente da obstipação (Husni-Hag-Ali et al, 2003) ou mesmo da incontinência fecal (Bouchoucha et al, 2002).

De qualquer forma, muito ainda se discute sobre alguns erros que podem ser observados na utilização dos marcadores radiopacos. No estudo de Bouchoucha et al, publicado em Setembro de 2000 no *American Journal of Gastrointestinal Physiology*, afirmou-se com toda a clareza que os erros podiam ser da subestimação do número de marcadores por variadas razões. O uso de apenas um ou vários marcadores com formatos diferentes, ingeridos em dias diferentes sucessivos, resulta em diferenças de observação que podem alterar significativamente o tempo de trânsito estimado a partir deles.

## **B) Radioscopia/fluoroscopia**

A utilização da radioscopia ou fluoroscopia em estudo do trânsito digestivo tem sido feita principalmente na avaliação do trânsito esofágico.

No estudo de Loreno et al (2004), o uso de um intensificador de brilho foi importante para o seguimento das partículas radiopacas no estômago, visando o estudo do seu esvaziamento. Paralelamente, utilizou-se também a ultrassonografia para fazer uma avaliação concomitante com ambas as técnicas. O tempo final de esvaziamento gástrico foi definido quando o antro retornou ao seu valor do jejum, e foi de  $265 \pm 20$  min. A curva

do esvaziamento gástrico estabeleceu uma correlação positiva com o esvaziamento dos marcadores radiopacos ( $r=+93$ ). No mesmo estudo, comparou-se o esvaziamento gástrico de alimentos semelhantes e 20 marcadores radiopacos em indivíduos com dispepsia não ulcerosa. O tempo do esvaziamento naquele grupo foi de  $355\pm 35$  minutos, com uma correlação semelhante em relação ao esvaziamento dos marcadores radiopacos ( $r =+96$ ).

### C) A cintigrafia

A cintigrafia apresenta-se como um meio útil e não invasivo de estudar a motilidade do tubo digestivo, em toda a sua extensão (Lartigue et al, 1991; Southwell et al, 2009; Szarka e Camilleri, 2012).

Os métodos cintigráficos têm-se assumido como o standard no estudo da motilidade e do esvaziamento gástricos e no diagnóstico da gastroparésia diabética; e são, por agora os mais bem documentados e os mais adequados para o uso clínico (G Stacher, 2001; Maurer e Fisher, 1995). O alimento de teste consiste tipicamente em cerca de 300 kcal, e inclui ovos incorporando partículas de  $99\text{mTc}$ -amberlite, uma fatia de pão e leite desnatado (G. M. Thomforde, 1995). A medição do conteúdo gástrico residual é feita com uma gama câmara às 2 e às 4 horas após a refeição. O conteúdo gástrico às 4 horas, de acordo com o que reportou Thomforde, tem 100% de sensibilidade e 70% de especificidade para a alteração do esvaziamento gástrico. Idealmente, a medição do tempo de esvaziamento gástrico de líquidos e sólidos, que podem ser diferentes, é feita em simultâneo. Todavia, e porque os alimentos sólidos são retidos no estômago durante mais tempo, a avaliação do esvaziamento dos líquidos apresenta-se eventualmente desnecessária. O alimento escolhido deve ser saboroso e incluir pelo menos 1260 quilojoules(kj), o que é o necessário para activar os mecanismos de retroalimentação (*feed back* negativo) do intestino delgado.

A cintigrafia também permite conhecer a distribuição do bolo alimentar pelo fundo, corpo e antro gástricos nos vários momentos durante e após a ingestão alimentar. A técnica de avaliação por este método tem sido cada vez mais aperfeiçoada, permitindo avaliar também a amplitude e a velocidade de propagação da contracção antral (V. Annese, 1999; N. Vaisman, 1999). Entretanto o estudo por cintigrafia é relativamente caro e às vezes inconveniente, por envolver alguma exposição à radiação. Apesar disso, os níveis de radiação são de tal forma baixos que considera-se factível a sua repetição para avaliação dos efeitos do tratamento, e pode ser feito em crianças. Por outro lado a repetitividade da cintigrafia é muito boa, o que lhe confere algumas vantagens como método de reavaliação do trânsito digestivo. Southwell et al (2009) consideram que a cintigrafia realça diferenças significativas em relação ao uso de marcadores de plástico no estudo da motilidade digestiva em adultos e jovens. Todavia, a cintigrafia tem a vantagem de permitir estudar a velocidade do trânsito através do estômago e do intestino delgado e provou ser útil no diagnóstico de crianças com obstipação intratável.

Os estudos cintigráficos do tracto digestivo podem incluir desde o esófago até ao recto. Stier et al (2002), usando uma técnica de processamento de imagens cintigráficas com análise de dados baseada num novo conceito de trânsito local relativo, estudaram 11 indivíduos saudáveis comparando-os com 12 pacientes com esófago de Barrett. Naquele estudo os investigadores notaram que a *clearence* esofágica foi semelhante nos dois grupos em todo o esófago.

Consideraram de igual forma a vantagem da cintigrafia ao permitir estudar o esvaziamento gástrico e o trânsito do delgado, sendo por isso mais interessante na avaliação de crianças com obstipação intratável (Southwell et al, 2009). O uso de

radionuclídeos com baixo teor em gorduras aumenta a tolerância ao exame que pretenda estudar o esvaziamento gástrico e melhora os resultados no estudo do esvaziamento de alimentos sólidos (Vijayakumar et al, 2005).

#### **D)Ecografia**

Muitas são, na actualidade, as técnicas ultrassonográficas que estão sendo desenvolvidas com objectivo de com elas ser avaliada, apesar de forma indirecta, a velocidade do esvaziamento do conteúdo gástrico. Uma fazem-no mediante o cálculo do conteúdo antral por área de secção transversal, num determinado momento antes e depois da ingestão de alimentos líquidos, semilíquidos, sólidos, ou sólido-líquidos (Benini et al, 1999; G. Cappello et al, 2000). O tempo de esvaziamento é definido como o ponto no qual o volume antral retorna ao valor inicial, pré-prandial. Outra técnica de avaliação do esvaziamento gástrico por ultrassons, ou ecografia, determina o volume do estômago todo por intervalos regulares de tempo, após a ingestão de um alimento líquido, mediante múltiplos cortes da secção transversal do estômago em pontos diferentes (Holt et al, 1986). Um método alternativo usa a associação do doppler a ultrassonografia e parece ter resultados interessantes (Hausken et al, 2001; Gilja et al, 2002).

A determinação efectiva do volume gástrico por qualquer das técnicas ecográficas citadas afigura-se muito difícil devido à conformação daquele órgão, cujas dimensões variam em cada uma das suas regiões, e a dificuldade em avaliar o conteúdo alimentar presente no fundo gástrico onde há sempre um conteúdo em ar. A sobreposição de outras vísceras, como o cólon transversal e o fígado, contribuem para dificultar ainda mais tal avaliação.

Uma técnica bastante superior em precisão às acima citadas é a que permite, apesar de não o ser em tempo real, a aferição tridimensional da distribuição intragástrica e o esvaziamento de uma sopa (Gilka et al, 1997). Alguns estudos reportaram ser a sua fiabilidade, no estudo do esvaziamento gástrico, semelhante a da cintigrafia (Marzio et al, 1989) e parece ser um método promissor (Manini et al, 2009). Foram feitos estudos ultrassonográficos do trânsito esofágico, com resultados que apontaram ser, esta técnica, útil na aferição do esvaziamento daquele órgão (Di Ciaula, 2005).

## Capítulo II: Manométricos e a endoscopia

Actualmente os meios técnicos disponíveis permitem a utilização de 4 diferentes tipos de métodos, com características próprias, para estudar, por manometria, o tubo digestivo:

- 1- Cateteres com sistema de perfusão de água
- 2- Cateteres sólidos
- 3- Balão
- 4- Cápsula Inteligente (a rádio cápsula)

### A) Com cateteres de perfusão hídrica

Os cateteres de perfusão de água são geralmente feitos de silicone, borracha ou produtos similares. Os de silicone são especialmente muito flexíveis o que é importante para a tolerabilidade do paciente. Cada porta ou orifício do cateter pode ser dedicada a uma parte específica do órgão em estudo, pelo que permitem estudos com múltiplos canais. São muito versáteis quanto ao número, à posição e à orientação dos orifícios de registo, pelo que as suas escolhas podem ser adequadas ao que se pretende estudar. Para a perfusão e registo, cada orifício do cateter está conectado externamente, através de um transdutor medidor de pressão, a um sistema capilar de perfusão pneumo-hidráulico. A perfusão a fluxo constante é adquirida mediante o uso de água destilada de um reservatório mantido a uma alta pressão constante. A contracção da parede do órgão oclui o orifício com o qual está em contacto (canal ou porta manométrica), impedindo o fluxo da perfusão. A resistência da oclusão é então transmitida ao medidor como uma alteração da pressão, e o grau de resistência dependerá da duração e da amplitude do evento motor. O fluxo de perfusão varia entre 0.1 a 0.6 ml/min. Esta observação é importante pois, em estudos *in vitro*, verificaram que fluxos menores que 0.2 ml/ml podem ser incapazes de detectar actividade contráctil, particularmente na presença de conteúdo intraluminal. Porém, o facto de alguns órgãos possuírem ondas muito lentas, como é o caso do cólon, é citado por alguns estudos ter vantagem a possibilidade de perfundir com fluxos abaixo de 0.2 ml/min. Outros entretanto entendem que o emprego de fluxos entre 0.1 e 0.3 ml/min é o adequado para detectar alterações na pressão. Igualmente importante é perceber que o sistema de perfusão hídrica condiciona um aporte de água ao órgão em estudo. O número de canais, o fluxo de água e a duração do exame devem ser avaliados. No caso do cólon, por exemplo, apesar da sua grande capacidade absorptiva, não se sabe até que ponto uma grande quantidade de água pode condicionar algum distúrbio na actividade motora basal. Para além da sua versatilidade, os sistemas de perfusão de água têm a vantagem da simplicidade, do menor custo do seu equipamento e da aplicabilidade ao estudo manométrico de várias regiões. Os seus componentes são facilmente esterilizáveis por autoclavagem. A maior desvantagem do sistema é que o cateter está conectado a uma bomba de infusão pneumo-hidráulica e a um equipamento de registo que a maior parte das vezes dificulta os estudos ambulatoriais. Um sistema móvel portátil de manometria foi recentemente descrito para o estudo da motilidade do intestino delgado e pode ser aplicável ao estudo do cólon.

Usando um sistema de perfusão hídrica, Silvestre P. R. Carneiro (1993) procurou avaliar a contribuição dos estudos manométricos esofágicos na avaliação das alterações funcionais esofágicas relacionadas com a doença do refluxo, tendo reflectido, no seu estudo sobre a influência da força da gravidade sobre os resultados manométricos em posição ortostática e em decúbito, considerando-a de valor desprezível no individuo normal mas que podia ganhar importância nos indivíduos com refluxo, como refere o autor, ajudando a peritalse.

## **B) Com cateteres sólidos**

Múltiplos micro-transdutores podem ser incorporados no desenho de cateteres flexíveis chamados *solid states catheters*. Cada micro-registador pode ser conectado a um diafragma em miniatura flexível sensível a pressão e formar um braço de um circuito tipo ponte electrónica ligado a um sistema de amplificação e registo. Este mecanismo providencia um meio de medida de pequenas alterações na resistência com um alto poder de precisão. Comparando com o método de perfusão hídrica, os resultados parecem semelhantes (Fang e tal, 2004), mas os cateteres sólidos permitem uma resposta de frequência mais rápida. Entretanto são consideravelmente mais caros. Os transdutores são menos robustos e o máximo número de sensores de registo é notavelmente reduzido. Os cateteres de fibra óptica de alta resolução, igualmente caros, são mais flexíveis e mais fáceis de introduzir que todos outros existentes (Arkwright et al, 2009, 2009).

A localização de cada porta manométrica de registo é da escolha do investigador e isto depende em alguns casos do número de canais de registos existentes. Normalmente o cateter de perfusão de água de 4mm de diâmetro tem a capacidade para 21 portas manométricas.

Para a aquisição adequada dos dados manométricos, a calibração do sistema de registo é essencial. Deve ser realizada de acordo com o procedimento recomendado pelo fabricante. Habitualmente os transdutores estão em “zero” para a pressão atmosférica e depois calibrados para uma pressão mínima de 50mmHg. (S. M. Scott e Gladman, 2008).

### **Manometria do Intestino delgado**

A manometria do intestino delgado raramente é efectuada. Todavia, em casos de suspeita de trânsito gastrointestinal alto anormal, um estudo cintigráfico do trânsito do estômago e intestino delgado seguido por manometria antroduodenojejunoileal é recomendada. A manometria do intestino delgado pode identificar alterações sugestivas de miopatia, neuropatia ou obstrução. Existe um conjunto de recomendações sobre os procedimentos e indicações para a manometria do intestino delgado, e dados que ajudam a avaliar o significado das alterações potenciais que se possam encontrar. Tem sido comum e proveitoso o estudo manométrico do intestino delgado em estudos experimentais da acção dos agentes neuro-humorais sobre a motilidade daquela porção do tracto gastrointestinal (M. D. Hansen, 2002).

### **Manometria do Cólon**

Pelo seu mais fácil acesso por via retrógrada (*perrectum*), a maioria dos estudos manométricos do cólon circunscreveram-se ao cólon descendente e pélvico (F. A. Pontes, 1969; Sweetser et al, 2009, Korsten et al, 2007). Todavia, os recentes avanços tecnológicos permitem que seja feita uma investigação manométrica e caracterização parcial ou pancólica da sua actividade sensorial e motora (van den Berg et al, 2007; Camilleri et al, 2008; Arkwright et al, 2009; Kirchhoff et al, 2011; M Scott, 2003, Dinning et al, 2010, Rao e Singh, 2010. Rao et al, 2010), principalmente por via retrógrada. A caracterização tridimensional do cólon e as novas técnicas manométricas contribuirão muito para diferenciar a motilidade normal e anormal do cólon (Davidson et al, 2011)

Para a manometria pancólica retrógrada, o cateter é introduzido por colonoscopia (S. M. Scott, 2003). O cateter pode ser fixado por uma ansa de polipectomia ou de biópsia e ser transportado em paralelo com o colonoscópio durante a sua introdução.



### **C) Com as radiocápsulas**

No seu trabalho de investigação sobre aspectos técnicos e fisiológicos da motilidade do cólon pélvico, realizado no Instituto de Fisiologia da Universidade de Coimbra, Fausto A. Pontes (1969) utilizou um método, na altura inovador, de investigação da motilidade digestiva em humanos, a radiocápsula. A complexidade da sua execução técnica exigia, para além da delicada cápsula que seria deglutida pelo indivíduo sobre quem incidia a investigação, uma antena omnidireccional (que permitisse captar o sinal da cápsula em qualquer local do tubo digestivo), um comutador de antenas (que permitisse de forma rápida comutar o receptor para o sinal em função da antena que o captasse e que dispunha de uma ligação directa de uma das antenas a um canal de um polígrafo, o qual registava apenas a intensidade do sinal por uma só e sempre a mesma antena), e um receptor de frequências de rádio para a radiocápsula (ligado, ele próprio, ao comutador de antenas e ao polígrafo). A radiocápsula utilizada naquele estudo permitia captar sinais de deslocação espacial e de alterações de pressão no interior do tubo digestivo. A sua localização espacial era acedida por radiologia. De acordo com o autor, as características daquele método permitiriam o seu uso no estudo da motricidade do estômago e do intestino delgado.

Vários são os métodos que utilizam as radiocápsulas para avaliar o trânsito e as pressões no tubo digestivo. Yan et al (2005; 2006), investigadores do Institut of Medical Precise Instrumentation da Universidade de Shanghai Jiatong (China), criaram um método que permite a monitorização baseada na tecnologia telemétrica usando um micro-sistema com o estilo de cápsula. O sistema é capaz de medir de forma não invasiva e prolongada as alterações da pressão intraluminal e o tempo de trânsito do conteúdo cólico.

Outro estudo, usando a cápsula inteligente - pequeno engenho sem fio que mede o pH e a pressão - (Smart Pill Corporation, Buffalo, New York), foi feito em 78 obstipados e 87 saudáveis e comparado com o estudo usando marcadores radiopacos. Verificou-se que o esvaziamento gástrico, o tempo de trânsito do cólon e o tempo do trânsito total do aparelho digestivo foram superiores nos indivíduos com obstipação ( $p < 0.01$ ). A especificidade de ambos os métodos foi de 0.95, pelo que entendeu-se concluir que a cápsula inteligente é um método que permite aceder, em ambulatório, ao trânsito gástrico, do intestino delgado e do cólon, e ao trânsito total do tubo digestivo, cujos resultados são semelhantes aos dos marcadores radiopacos, com a vantagem de não expor o indivíduo a radiação (Rao et al, 2009).

### **D) A Endoscopia**

Os estudos endoscópicos permitem principalmente avaliar a afectação orgânica dos tecidos gastrointestinais nos indivíduos com sintomas ou diagnóstico de alterações da motilidade gastrointestinal. Podem oferecer uma apreciação genérica da motilidade digestiva, particularmente quando aquela está ausente ou é excessiva. Por outro lado, algumas novas técnicas de intervenção endoscópicas oferecem tratamento para muitas desordens relacionadas com a motilidade, como a acalásia, o refluxo gastroesofágico e doenças associadas e a obstipação secundária (Sander e Frakemberger, 2001).



## Capítulo III: Químicos (O teste respiratório)

### A) Hidrogénio da lactulose

O teste respiratório do hidrogénio é o teste ideal para avaliar o tempo de trânsito digestivo oro-cecal, uma vez que é um teste muito barato e fácil (Clegg e Shafat, 2010), pesem as dúvidas de alguns investigadores (Jonderko et al, 2008). O tempo de excreção respiratória de hidrogénio (H<sub>2</sub>) após a ingestão de lactulose está em estreita correlação com o tempo do trânsito gastrointestinal, como foi observado em indivíduos com a síndrome do cólon irritável, nos quais o tempo de trânsito estava diminuído (Yu et al, 2011).

Os pacientes diabéticos com gastroparésia terão em princípio um aumento do tempo de excreção do H<sub>2</sub> após a ingestão do alimento de teste, que contenha carbo-hidratos complexos e lactulose, se os compararmos com os sujeitos diabéticos ou não diabéticos que não tenham gastroparésia (Burge et al, 2000). Em pacientes diabéticos sem gastroparésia, verificou-se que o tempo de transito oro-cecal foi maior que em não diabéticos (Rana et al, 2011).

### B) Carbono <sup>13</sup>C do Ácido Octanóico

A medição cintigráfica do esvaziamento gástrico é vista como *o gold standard*. Porém, ela requer uma câmara gama, o que é muito caro, e a exposição dos participantes a radiação. Para os estudos epidemiológicos, farmacológicos e clínicos, os métodos de medição do esvaziamento gástrico devem ser simples e seguros. O teste respiratório do <sup>13</sup>C do ácido octanóico foi proposto para validação como um teste válido para a medição do esvaziamento gástrico de sólidos em indivíduos doentes e saudáveis (Ghoos et al, 1993; B. D. Maes et al, 1994). Ele requer a ingestão, absorção e rápida metabolização do substrato que contenha o <sup>13</sup>C e a sua excreção como <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> durante a expiração. É expresso na percentagem recuperada por hora e assume-se o valor cumulativo durante 8 horas. De acordo com os dados publicados por Y. F. Ghoos et al, 1993 está assumido que a produção de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> é de cerca de 300 mmol/m<sup>2</sup> de superfície corporal por hora. Para calcular a quantidade de <sup>12</sup>CO<sub>2</sub> que aparece no ar expirado por unidade de tempo, delta sobre a linha de base, (DSLB), foi usado:  $13C \text{ (um/min)} = \text{DSLB} \times 0,0112372 \times \text{CO}_2$  produzido, onde 0,0112372 é a abundância do isótopo no calcário padrão, (*limestone standard, Pee Dee Belemnite*), e a produção de CO<sub>2</sub> foi corrigida para cada indivíduo de acordo com seu metabolismo basal, a sua idade e o género, como foi descrito e determinado por W. N. Schofield, (1985).

O esvaziamento gástrico apresenta-se assim como o factor limitante, quando o substrato é rapidamente absorvido ou quando o alimento é sólido apresenta algumas limitações (Aoki et al, 2002).

Na opinião expressa por Kasicka-Jonderko et al, 2006 e Sasaki et al, 2005 considerou-se que o teste respiratório do <sup>13</sup>C do ácido octanóico deve ser mais simplificado para medir o esvaziamento gástrico e poder ser esperado que identifique correctamente o tempo médio do esvaziamento gástrico, em indivíduos normais e noutros com alterações da motilidade gástrica.

### C) Metano

Estudos sugerem que o metano é produzido mais comumente nos indivíduos com a síndrome do cólon irritável com sintomas de obstipação, como consequência de

alterações da flora que lhes é comum. Quando o metano foi usado para aferir sobre a SCI com predominância de obstipação, comparado com o sem obstipação, teve uma sensibilidade de 91.7% e especificidade de 81.3%, consolidando a ideia de que o metano pode ser um teste potencial no diagnóstico da SCI com predominância de obstipação e pode permitir avaliar a evolução terapêutica daqueles pacientes (Hwang, et al, 2010).

#### **D) $^{13}\text{C}$ do Ácido Acético**

O teste respiratório do carbono 13 do ácido acético, em ratos, é um método não invasivo e reprodutível que pode ser usado sem restrições físicas em roedores. No estudo de Matsumoto et al (2008) foi avaliado o esvaziamento gástrico em ratos sob a ação da loperamida, o monosapride, a morfina e o itopride, usando o referido teste. Verificou-se que a loperamida e a morfina lentificaram o esvaziamento gástrico e diminuíram o valor da concentração máxima (C(max)) e a área sob a curva (AUC) aos 90 min, de forma dose dependente. O monosapride não acelerou o esvaziamento gástrico no teste respiratório. O ictopride acelerou de forma significativa o esvaziamento gástrico comparado com o placebo. Estes resultados, de acordo com os autores, ilustram a capacidade do teste respiratório de  $^{13}\text{C}$  do ácido acético, como método não invasivo e simples na monitorização do esvaziamento gástrico em ratos. Semelhante opinião resultou dos registos de Uchida et al, 2005.

## Capítulo IV: Electrográficos

### A) Electrogastrografia

A musculatura gástrica apresenta características eléctricas miogénicas próprias que medeiam em grande parte a sua motilidade. As ondas lentas (controlo da actividade eléctrica) e os picos de ondas (resposta à actividade eléctrica) são dois bem conhecidos componentes da actividade mioeléctrica gástrica. As ondas lentas são componentes omnipresentes da actividade mioeléctrica, que se originam no estômago proximal, exibindo um ritmo contínuo de alteração do potencial de membrana que se propaga para a parte antral. Estas ondas possuem um ritmo regular de cerca de 3 ciclos/min nos humanos e resultam da actividade do *pacemaker* gástrico constituído essencialmente pelas células de Cajal, localizadas na parede muscular do corpo e do antro. As ondas lentas são assim importantes para determinar a motilidade gástrica e o seu esvaziamento (Full-Yong Chang, 2005; Kenneth Koch, 2001).

A técnica que, usando eléctrodos posicionados na pele da parede abdominal, no epigastro, regista e mede a actividade mioeléctrica rítmica do estômago, designa-se electrogastrografia.

Registada pela primeira vez em humanos há cerca de 80 anos por Alvarez (Okuno et al, 1989) esta técnica evoluiu muito pouco durante décadas, se a compararmos com a electrocardiografia ou a electroencefalografia. As causas do seu lento sucesso incluíram as dificuldades no registo, aquisição de sinais de muito fraca amplitude, devido aos aparelhos electrónicos antigos que se usavam, e dificuldade de avaliação do registo devido a interferência de muitos fenómenos fisiológicos. Resultava também do fraco conhecimento da fisiologia gástrica de então.

A falta, até agora, de uma standardização dos métodos de estudo, em termos de colocação dos eléctrodos, tempo de registo, teste durante a alimentação, análises de *software* e definição de valores normais de referência, têm criado algumas controvérsias na utilização da electrogastrografia como método de aferir as perturbações da função motora gástrica. A influência da posição do indivíduo durante o exame também não é bem conhecida (Jonderko et al, 2005) mas pode influenciar o resultado (Safder et al, 2010).

Alguns factores devem merecer a nossa atenção quando estamos a fazer um registo electrogastrográfico. A amplitude das ondas electrogastrográficas é muito fraca (entre 50 e 500uV) quando comparada com as do miocárdio. Consequentemente, é necessário um amplificador quando o sinal adquirido é muito fraco.

Os investigadores recomendam que deve ser feito um registo de 30 a 60 minutos, à excepção dos registos ambulatoriais, que podem alcançar as 12 horas. O mais comum durante o jejum é fazerem-se registos de 30 minutos, sendo os de até 60 minutos feitos no período pós-prandial. Recomenda-se igualmente que, com os devidos cuidados na sua interpretação, pode ser feita em crianças (Palcevski et al, 2009; Maliszewska et al, 2007; Strój et al, 2007), mesmo diabéticas, no estudo das alterações gástricas condicionadas por esta patologia, que parecem surgir precocemente (Posfay-Barbe et al, 2011).

Os sistemas de EGG do futuro poderão prover-nos de um conjunto maior de informações, no domínio das ondas lentas e da sua condução pela musculatura, tal como sobre ritmos ectópicos responsáveis pela disritmia. Poderão contribuir também para avaliar a eficiência do *pacing* eléctrico ou da estimulação por métodos não farmacológicos na restauração da função nos pacientes com gastroparésia recorrente. Uma das suas principais vantagens reside no facto de não ser invasiva (Full-Yong Chang2005; Kenneth Koch2001).

Estudos electrogastrográficos recentes em pacientes com ressecção gástrica distal permitiram verificar que podem ter a frequência de ondas lentas diminuída. A ingestão de uma refeição mudou parâmetros EGG em termos de frequência de ondas lentas, a sua normalidade e estabilidade; todavia a amplitude das ondas EGG manteve-se inalterada, independentemente da ingestão de refeição (Lee et al, 2010).

## **B) Electrocolonografia**

O cólon exibe uma actividade eléctrica na forma de ondas lentas, precursoras de potenciais, e potenciais de acção, as quais estão em estreita relação com a elevação da pressão no seu interior. Os potenciais de acção parecem ser os factores desencadeantes da elevação da pressão.

A actividade eléctrica do cólon pode ser avaliada mediante a colocação de eléctrodos na parede abdominal, no trajecto da arcada cólica. Porém, o mesmo estudo pode ser efectuado colocando os eléctrodos directamente sobre a face externa do cólon, mediante laparotomia ou laparoscopia.

O estudo de A. Shafik (2003) utilizou um conjunto de 8 indivíduos voluntários (3 homens e 5 mulheres) para estudar por electrocolonografia a actividade eléctrica do cólon, mediante a aplicação directa dos eléctrodos sobre o cólon, por laparotomia. Os indivíduos seriam todos submetidos a operação por hérnias abdominais. A variabilidade das ondas entre cada um dos dois eléctrodos de cada segmento do cólon foi idêntica e reproduzível.

## **C) - Impedância eléctrica múltipla intraluminal**

A técnica de medição da impedância eléctrica múltipla intraluminal permite medir as alterações intraluminais da impedância entre dois eléctrodos durante a passagem do alimento ingerido (*bolus*). A impedância depende inversamente da condutividade eléctrica do conteúdo luminal e do diâmetro do lúmen ou do *bolus*. Tal como a condutividade eléctrica do conteúdo gástrico é mais alta do que a condutividade da sua parede muscular, a passagem do *bolus* resulta numa queda da impedância nos segmentos, da medida correspondente. A passagem do *bolus* pode assim ser distinguida da contracção da parede muscular dado o facto daquela causar um aumento na impedância. (Nguyen et al, 1995).

Normalmente os exames manométricos convencionais avaliam a motilidade digestiva esofágica em decúbito dorsal. O estudo manométrico do esófago por impedância pode ser feito numa posição mais fisiológica, sendo que os resultados em humanos normais foram pouco variáveis (Wilson et al, 2008). Em doentes com refluxo, a sua utilização permitiu avaliar aparentemente melhor os relaxamentos transitórios associados ao refluxo (Rohof et al 2011). Apesar deste facto, os investigadores reconhecem que cada técnica tem os seus limites (Dolder e Tutuian, 2010). De qualquer forma, Savoye et al (2003) consideraram muito interessantes os resultados do estudo do fluxo transpilórico interdigerativo usando esta técnica.

## **D) Electrografia com colocação dos eléctrodos na superfície ou dentro dos tecidos dos órgãos**

Os investigadores Long et al (2004) estudaram a dinâmica motora de um grupo de 20 ratos saudáveis, tipo Wistar. Após 12 horas de jejum, os ratos foram operados sob anestesia com solução de pentobarbitona a 3% (30 mg/kg de peso corporal) administrados por via intraperitoneal. Um par de fios de platina inoxidável foi implantado no plexo

muscular profundo do antro. Naquele estudo definiu-se como sendo bradigastría a frequência menor que 2.63/min com duração mínima de 1 minuto e a forma das ondas lentas normal e o ritmo regular. A taquirritmia seria a frequência de ondas lentas maior que 6,19/min com duração superior a 1 min com ondas de configuração normal e regulares. Disritmia seria a alteração na ordem e na forma na frequência e na regularidade das ondas lentas gástricas. Os investigadores estudaram de igual forma um conjunto de 30 ratos diabéticos e compararam os resultados obtidos nos ratos normais com os registados nos diabéticos. Nos últimos verificaram que a frequência média foi de  $4.03 \pm 1.23$  (entre 1.62-6.44cpm). A forma das ondas lentas gástricas era irregular. Tinham um índice de ritmo anormal de  $30,62 \pm 7,38\%$  (nos normais o ritmo era de  $18,00 \pm 4,96\%$ ) e um coeficiente de variação da frequência das ondas lentas de  $23.50 \pm 2.98\%$ , superior ao dos ratos saudáveis, nos quais era de  $10.00 \pm 6.46\%$ .

### **E) Sistema de Rastreamento Magnético (*Magnetic Tracking System - MTS*)**

O MTS é um sistema minimamente invasivo, desenvolvido recentemente, de avaliação contínua da motilidade gastrointestinal. O MTS monitoriza o progresso duma pílula magnética pelo tubo digestivo em tempo real. A análise daqueles movimentos mostrou uma distribuição bimodal da velocidade: cerca de 1.5 a  $50 \text{ cm/min}^{-1}$ , sendo o último o responsável pela maior parte da distância percorrida. Houve mais movimentos em massa entre os homens do que nas mulheres. A sua progressão por hora foi mais rápida no cólon esquerdo do que no direito e maior nos homens do que nas mulheres. A posição de deslocação da pílula magnética correlacionou-se estreitamente com a dos marcadores radiopacos. A análise detalhada das fases lentas e rápidas da progressão no cólon permitiu verificar ser possível a especificação da motilidade do cólon por segmentos e a variabilidade de género, o que abre um caminho promissor no estudo da motilidade digestiva (Hiroz et al, 2009)





## **PARTE IV–CONTRIBUIÇÃO PESSOAL**



## **Capítulo I: Hipóteses e objectivos**

Depois de apresentados e apreciados os resultados de diferentes investigações realizadas com a finalidade de contribuir para o melhor conhecimento da fisiologia normal da motilidade digestiva, as suas possíveis alterações secundárias à diabetes mellitus e os aspectos técnicos ligados à sua apreciação, resta-nos prestar o nosso contributo pessoal para tudo isso.

O conhecimento dos mecanismos fisiológicos da motilidade dos órgãos do tubo digestivo tem manifestado avanços bastante significativos. Os meios técnicos de pesquisa, hoje acessíveis, permitem cada vez mais um estudo aprimorado de aspectos pertinentes, pouco acessíveis no passado recente. A evolução tecnológica tem criado, para os investigadores das ciências biomédicas, meios e mecanismos cada vez mais simples e eficientes de pesquisa, que a tornam mais fácil. O acesso aos meios de pesquisa é também cada vez maior e mais fácil na actualidade. Porém, a disparidade de alguns resultados e os achados, algumas vezes opostos, de diferentes investigadores, fazem-nos reconhecer que muito ainda haja por esclarecer em relação à fisiologia da motilidade digestiva nos indivíduos normais e na diabetes.

### **A) Hipóteses e incidências do estudo**

Particularmente na diabetes, algumas alterações da fisiologia normal da motilidade do tubodigestivo parecem consensuais. Outras entretanto ainda não o são. As alterações fisiopatológicas que lhes estão subjacentes, algumas, continuam por esclarecer. A diabetes apresenta-se como uma patologia multi-orgânica, cujas causas e consequências continuam a ser desvendadas. O aparelho digestivo parece ter uma importante participação no controlo metabólico do paciente diabético. A produção de substâncias, em número e quantidade ainda não bem conhecidos, pelas células das paredes do tubo digestivo, que influenciam a sua actividade e o controlo metabólico de toda a economia orgânica, e particularmente o metabolismo dos carbo-hidratos e a actividade secretora pancreática, são outros aspectos que relacionam profundamente o aparelho digestivo com a diabetes mellitus. Tudo isso levou mesmo alguns investigadores a considerarem a diabetes mellitus uma patologia primariamente digestiva, com repercussões metabólicas, cujo tratamento pode estar numa intervenção sobre o próprio aparelho digestivo (Dixon et al, 2011). Por seu turno, efeito dos níveis, eventualmente alterados, destas substâncias sobre a motilidade dos diferentes segmentos do tubo digestivo, é também mal conhecido, na actualidade. Além disso, as suas consequências sobre aquele conjunto de órgãos têm efeitos que parecem acabar, em última análise, por influenciar o curso da diabetes. Gera-se assim um círculo vicioso em que causa e consequências se associam numa espiral de condicionamento que parece resultar em crescente prejuízo para o indivíduo doente.

A gastroparésia diabética continua a motivar muitas reflexões e a investigação das suas causas permanece como um importante objectivo para muitos estudiosos. Continua a ser assumida como sendo o ponto alto das alterações motoras digestivas, senão a mais importante das alterações digestivas da diabetes. Contudo, outras alterações motoras digestivas parecem coexistir no diabético, não parecendo chamar tanto a atenção dos investigadores quanto aquela. A influência sobre a sensibilidade por um lado e a motilidade por outro, do tubo digestivo dos níveis alterados de algumas substâncias na diabetes também ainda não está bem esclarecida.

Nalgumas circunstâncias, só uma anamnese persistente e devidamente orientada nos permite conhecer muitos dos sintomas que consubstanciam alterações digestivas na diabetes.

O presente trabalho incidiu sobre alguns aspectos da motilidade digestiva, nos quais as suas características são comparadas entre indivíduos diabéticos tipo 2 e indivíduos saudáveis. São eles os que se seguem:

-Primeiro: a realização de um inquérito sintomático que avaliou, numa escala, a presença e a severidade de 15 sintomas do tubo digestivo alto e baixo. Como se refere na literatura, não há consensos sobre a frequência dos sintomas digestivos entre os diabéticos, havendo quem considere que seja maior entre estes em relação à população saudável. Todavia, alguns investigadores não confirmaram esta possibilidade. Procuramos assim contribuir para o esclarecimento desta hipótese mediante a realização do Inquérito dos Sintomas Gastrointestinais, ante o facto deles reflectirem, de alguma forma, a sensibilidade e/ou a motilidade dos diferentes segmentos do aparelho digestivo.

-Segundo: a avaliação da velocidade de deslocação de marcadores radiopacos pelo tubo digestivo. Esta foi realizada mediante a ingestão, pelos diabéticos e pelo grupo de indivíduos não diabéticos saudáveis, de 25 marcadores radiopacos (em toma única), com o controlo radiográfico feito às 24 e às 72 horas, e permitiu cotejar as diferenças que eventualmente possam existir neste domínio entre os dois grupos de indivíduos. Mediante a contagem do número de partículas presentes no tubo digestivo (cólon) 24 e 72 horas após a sua deglutição, confrontaram-se os resultados, comparando aqueles dois grupos de indivíduos.

Terceiro: estudos manométricos da actividade motora do esófago, durante a deglutição. Este permitiu caracterizar diferentes aspectos da motilidade do esófago, que parece ser um dos órgãos do tubo digestivo muito afectado pela diabetes mellitus. As alterações da deglutição, a elevada frequência da doença de refluxo gastroesofágico e da dor retroesternal não cardíaca observadas por alguns investigadores em doentes diabéticos, justificam, na sua perspectiva, tal possibilidade.

Quarto: estudos manométricos recto-anais, que permitiram avaliar algumas características da dinâmica sensitiva e motora rectal e anal, de forma comparativa entre indivíduos saudáveis e diabéticos tipo 2. Os sintomas digestivos baixos parecem ser os mais frequentes nas queixas digestivas dos pacientes diabéticos. A avaliação sensitivo-motora rectal e anal pode permitir, assim, aferir sobre em que medida tais queixas podem resultar ou estar associadas a alterações sensitivas e/ou motoras específicas daquela região.

Quinto: o doseamento sérico de algumas substâncias com efeitos sobre o aparelho digestivo. Na diabetes, parece que o nível sérico de algumas hormonas está alterado em relação aos não diabéticos saudáveis. A transcendência destas alterações e o seu impacto sobre a motilidade digestiva naqueles pacientes ainda não são bem conhecidos. Ante a hipótese de que possam influenciar a motilidade e a sensibilidade dos segmentos digestivos estudados, comparou-se a frequência das suas alterações e fez-se a análise da sua correlação com algumas das características sensoriais ou motoras digestivas entre os indivíduos diabéticos estudados.

A relação destes aspectos estudados, nos diabéticos, com alguns factores como o género, a duração da doença, o controlo da glicémia a longo prazo e os níveis da glicémia basal, são outros pontos ainda mal esclarecidos pela ciência, sobre os quais nos debruçamos, esperando poder trazer alguns aportes ao conhecimento, sobre a sua importância na relação da diabetes com o aparelho digestivo e a sua transcendência.

## **B) Objectivos**

De forma geral pretendemos, com este trabalho, contribuir para trazer à luz do conhecimento alguns aspectos da fisiologia da motilidade digestiva e as diferenças que lhes são inculcadas pela diabetes mellitus tipo 2, quando comparados nas suas características com indivíduos não diabéticos saudáveis.

Os objectivos específicos deste estudo são os seguintes:

1 - Conhecer, num grupo de pacientes diabéticos, a frequência e a gravidade de alguns sintomas digestivos, quando comparados com indivíduos não diabéticos, e a influência do género, da idade e de outros factores (duração da doença, controlo glicémico a longo prazo e glicémia em jejum, etc.) no seu impacto entre os diabéticos.

2 - Avaliar o trânsito do cólon em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, mediante a análise da progressão de partículas radiopacas pelo tubo digestivo às 24 e às 72 horas após a sua ingestão, comparando-os com indivíduos saudáveis, e estudar, nos diabéticos, a influência da idade, género, duração da diabetes e controlo da glicémia a longo prazo.

3 - Reflectir sobre a motilidade do corpo esofágico na diabetes mellitus tipo 2 e verificar as eventuais características que a diferenciam dos indivíduos não diabéticos saudáveis e a influência de factores como a idade, o género, o controlo da glicémia em jejum e a longo prazo e a duração da diabetes.

4 - Descrever algumas das características da sensibilidade e da motricidade recto-anal registadas num grupo de indivíduos diabéticos, e as eventuais disparidades assinaladas em comparação com as registadas em indivíduos saudáveis e analisar, entre os diabéticos, alguns factores que as podem influenciar.

5 - Verificar as eventuais diferenças existentes nos níveis séricos de algumas hormonas, em indivíduos diabéticos tipo 2, em relação a um grupo de indivíduos não diabéticos saudáveis, analisar a influência da idade, da duração da diabetes e do controlo glicémico sobre os níveis séricos de tais hormonas nos diabéticos e avaliar influência dos níveis alterados das mesmas sobre a actividade sensitiva e/ou motora do esófago, do cólon e do recto e ânus, nos pacientes diabéticos.



## **Capítulo II: Material e Método**

### **A) Generalidades**

Os indivíduos estudados foram seleccionados de forma aleatória simples entre os cidadãos portugueses de raça branca ou caucasóide que recorrem habitualmente às consultas médicas.

Foram seleccionados todos os indivíduos que, após um esclarecimento sobre os objectivos do estudo, aceitaram voluntariamente participar do mesmo. Respeitaram-se todos os princípios éticos que um trabalho de investigação com pessoas exige, nomeadamente:

- o esclarecimento em relação aos objectivos do estudo;
- o esclarecimento em relação aos exames a serem feitos, no tocante ao objectivo, à sua dificuldade, à sua duração e aos seus riscos;
- a entrega de uma folha de informação a cada paciente que acedeu em participar do estudo; que lhe permitia conhecer com algum detalhe os exames que lhe seriam feitos;
- a entrega do consentimento informado a cada indivíduo, antes da participação nos exames, que lhe permitiu afirmar, por escrito, a sua livre intenção de participar;
- a entrega do projecto e do protocolo de estudo para conhecimento, análise e aprovação pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar de Coimbra.

### **Seleção dos diabéticos**

O critério de selecção dos doentes foi aleatório simples, tendo sido estudados indivíduos, todos portugueses, que habitam no Centro de Portugal, em relação com a área de saúde da Administração Regional da Saúde do Centro.

### **-Critérios de inclusão dos diabéticos**

As condições de selecção dos indivíduos estudados incluíram:

- ser diabético tipo 2 e estar a ser seguido em consultas de diabetologia (Medicina Interna Centro de Saúde), cumprindo os critérios clínicos e laboratoriais de diabético tipo 2
- ter idade superior a 18 anos
- nunca ter sido operado ao tórax, ao abdómen ou ao ânus
- não estar a tomar medicamento que afectem directamente a actividade motora digestiva
- sendo mulher, não estar grávida
- não ter nenhuma patologia conhecida, activa, do aparelho digestivo
- não ter qualquer patologia grave e debilitante ou psiquiátrica limitativa.

### **-Critérios de exclusão**

Não foram incluídos neste estudo os indivíduos diabéticos que:

- tivessem menos de 18 anos
- tivessem sido operados ao tórax, abdómen ou ao recto e ânus
- estivessem a tomar medicamentos que afectassem directamente a motilidade digestiva
- sendo mulheres, estivessem grávidas
- tivessem uma patologia gastrointestinal activa
- tivessem uma patologia grave e debilitante ou psiquiátrica
- que não aceitassem participar de forma voluntária e não remunerada neste estudo.

A larga maioria dos pacientes diabéticos estudados eram normalmente seguidos em consultas de Diabetologia no Centro Hospitalar de Coimbra (Hospital dos Covões). Outros eram seguidos no Centro de Saúde de Condeixa.

### **Seleção dos não diabéticos saudáveis (grupo controlo)**

Os indivíduos do grupo controlo foram seleccionados de forma igualmente aleatória simples, mediante contacto directo e pessoal. Incluíram familiares, amigos, acompanhantes, parentes próximos, vizinhos, colegas dos pacientes, ou outros.

#### **-Critérios de inclusão dos indivíduos do grupo controlo**

As condições de selecção dos indivíduos estudados incluíram:

- não ser diabético
- ter idade superior a 18 anos
- nunca ter sido operado ao tórax, ao abdómen ou ao ânus
- não estar a tomar medicamento que afecte directamente a actividade motora digestiva
- sendo mulher, não estar grávida
- não ter nenhuma patologia conhecida, activa, do aparelho digestivo
- não ter qualquer patologia grave e debilitante ou psiquiátrica limitativa.

#### **-Critérios de exclusão dos indivíduos do grupo controlo**

Não foram incluídos neste estudo, para o grupo controlo, os indivíduos que:

- fossem diabéticos
- tivessem menos de 18 anos
- tivessem sido operados ao tórax, abdómen ou ao recto e ânus
- estivessem a tomar medicamentos que afectassem directamente a motilidade digestiva
- sendo mulheres, estivessem grávidas
- tivessem uma patologia gastrointestinal activa
- tivessem uma patologia grave e debilitante ou psiquiátrica
- que não aceitassem participar de forma voluntária e não remunerada neste estudo.

O estudo consistiu na análise de um conjunto de diferentes variáveis, todas elas relacionadas directamente com a actividade motora do aparelho digestivo. São as seguintes:

- 1- Inquérito sobre os sintomas gastrointestinais (*GSRs*).
- 2- Estudo do trânsito digestivo com marcadores radiopacos.
- 3- Manometria esofágica com estudo da motilidade do corpo esofágico:
  - a) Frequência das ondas peristálticas (propagadas, propulsivas ou progressivas);
  - b) Frequência das ondas simultâneas (síncronas);
  - c) Frequência das ondas não transmitidas (não progressivas ou coincidentes);
  - d) Frequência das ondas retrógradas (anti-peristálticas, retropulsivas).
  - e) Amplitude das ondas esofágicas
  - f) Duração das ondas esofágicas
  - g) Velocidade das ondas esofágicas
  - h) Pico médio das ondas esofágicas
  - i) Pico máximo das ondas esofágicas



4-Manometria recto-anal com estudo de:

- a) Tónus basal dos esfíncteres anais interno e externo e do recto
- a) Retenção rápida das fezes (aperto anal rápido)
- b) Retenção prolongada das fezes (aperto anal prolongado)
- c) Teste da defecação simulada
- d) Teste da sensibilidade recto-anal limiar
- e) Teste da capacidade rectal máxima tolerável

5-Níveis de algumas substâncias com acção sobre a motricidade digestiva no plasma:

- a) Gastrina
- b) Secretina
- c) Péptido Intestinal Vaso-activo
- d) Polipéptido Pancreático
- e) Leptina

## **B) Inquérito sobre os sintomas gastrointestinais**

A escala dos sintomas gastrointestinais (*Gastrointestinal Symptoms Rating Scale*) serviu de modelo para o referido inquérito. Os participantes no estudo foram questionados sobre a presença ou não dos referidos sintomas e, como estabelece a referida escala, no caso de existência de sintomas, a sua gravidade foi inquirida numa graduação de 1 a 6.

Foram inquiridos pacientes diabéticos tipo 2, com idades compreendidas entre 18 e 81 anos, todos de raça branca ou caucasóide, de nacionalidade portuguesa, residentes em Portugal. Foram inquiridos também indivíduos não diabéticos, todos igualmente portugueses de raça branca ou caucasóide. Responderam ao Inquérito 170 pacientes diabéticos de ambos os géneros, dos quais 88 eram mulheres e 82 eram homens. Os indivíduos do grupo controlo eram 267, 163 do género feminino e 104 do género masculino. A amostra não possuía características similares. Ante a dispersão etária entre si, foi feito um ajuste das amostras e a comparação foi feita entre 140 diabéticos e 132 não diabéticos. A idade média dos diabéticos incluídos no estudo comparativo foi de 58.71 anos. A dos não diabéticos foi de 59.17 anos. A diferença entre ambos os grupos não foi significativa,  $p = 0.864$ . Deste conjunto de indivíduos, alguns foram incluídos no estudo do trânsito do cólon com marcadores radiopacos, nos estudos manométricos esofágicos e rectais e nos estudos dos doseamentos hormonais. Eram 75 diabéticos e 44 não diabéticos. Os exames não puderam ser feitos a todos, pelo que as amostras incluídas nos resultados finais foram ajustadas para evitar uma dispersão significativa em função da idade e o género.

O referido inquérito inclui as quinze perguntas que se seguem:

- 1- Teve dor ou desconforto no estômago durante a semana passada?
- 2- Teve azia durante a semana passada?
- 3- Teve refluxo ácido durante a semana passada?
- 4- Teve dor de fome durante a semana passada?
- 5- Teve náuseas durante a semana passada?
- 6- Teve flatulência durante a semana passada?
- 7- Teve enfartamento durante a semana passada?
- 8- Esteve preocupado com eructações durante a semana passada?
- 9- Esteve preocupado com a expulsão de gases durante a semana passada?
- 10- Esteve preocupado com obstipação durante a semana passada?

- 11-Teve diarreia durante a semana passada?
- 12-Teve perdas de fezes durante a semana passada?
- 13-Esteve preocupado com fezes duras durante a semana passada?
- 14-Teve episódios de urgência em defecar durante a semana passada?
- 15-Teve sensação de defecação incompleta durante a semana passada?

As perguntas, no entanto, no nosso estudo reportaram-se ao último mês, o que consideramos mais adequado pois permitia aos indivíduos um juízo mais apropriado, uma resposta mais satisfatória. Cada aspecto particular das perguntas do inquérito foi previamente explicado de forma a serem percebidos de forma clara pelos participantes. Todavia, apesar de percebidos pelos indivíduos, como todos os inquéritos, são passíveis de incluir alguma subjectividade no seu entendimento e na respostas dadas.

Os preceitos de definição ou aferição dos sintomas estudados basearam-se nos critérios de Roma II.

Para cada pergunta os indivíduos tinham 7 (sete) hipóteses de resposta, em função da gravidade com que cada um deles avaliasse os sintomas e em função das características dos referidos sintomas.

As hipóteses de respostas podiam ser:

- Não,
- Ligeiro,
- Médio,
- Moderado,
- Moderadamente severo,
- Desconforto severo,
- Desconforto muito severo.

Por sugestão dos colaboradores estatísticos, e mercê do número de respostas para cada item, ajustaram-se as respostas ao questionário para apenas 4 níveis nalgumas das variáveis estudadas:

- Não
- Ligeiro (que inclui o ligeiro e o médio)
- Moderado (que inclui o moderado e o moderadamente severo)
- Severo (que inclui o severo e o muito severo)

### **C) Estudo da progressão dos marcadores radiopacos pelo tubo digestivo (trânsito do cólon)**

O estudo da motilidade do cólon com marcadores radiopacos pretendeu avaliar a rapidez com que o conteúdo gastrointestinal se desloca pelo tubo digestivo. Ao comparar a quantidade de partículas presentes no intestino, particularmente no cólon, dos pacientes diabéticos com os não diabéticos, em diferentes períodos, conseguir-se-ia apreciar a eventual diferença existente na duração da deslocação do conteúdo gastrointestinal entre ambos os grupos. Depois de um processo de ajuste da amostra em função das idades e do género, foi incluído um total de 79 indivíduos. Daqueles, 43 eram diabéticos e 36 não diabéticos. No grupo estudado, o número de mulheres era semelhante (20 diabéticas e 15 não diabéticas), tal como o número de homens (23 diabéticos e 21 não diabéticos).

O estudo consistiu na deglutição de 25 (vinte e cinco) partículas radiopacas não digeríveis e não absorvíveis. Cada indivíduo recebia um pequeno saco de plástico contendo as 25 partículas radiopacas. A ingestão das partículas era feita entre as 9 e as 10 horas da

manhã, com um copo de água. As partículas, de forma cilíndrica, com um diâmetro médio de 1,5 a 2 mm e extensão variável entre 2 e 3 mm, são feitas de polietileno impregnado de bário e produzidas e fornecidas pelo laboratório Imperial Chemical Industries da África do Sul, e foram gentilmente cedidas pelo Professor Doutor Fausto Pontes.

Após a sua deglutição, foram realizados dois filmes radiográficos simples do abdómen. O primeiro, 24 horas após a ingestão, e o segundo, 72 horas depois. As radiografias eram feitas de manhã, entre as 9 e as 10 horas, no Serviço de Radiologia do Centro Hospitalar de Coimbra. Os filmes radiográficos realizaram-se na posição de pé, sem preparação, abarcando pelo menos desde o apêndice xifóide à sínfise púbica. Os indivíduos não tinham que alterar o seu estilo de vida (alimentação, medicação, prática de exercício físico, ritmo sono-vigília, actividade laboral, etc) para a realização do estudo com marcadores radiopacos. No período entre a toma das partículas e a realização das radiografias o indivíduo não podia tomar laxativos nem clisteres.

Foi posteriormente avaliada a sua progressão com base na contabilização do número de partículas existentes no cólon e recto e a sua localização nos diferentes segmentos daqueles, ou a sua inexistência, e de acordo com o período em que cada radiografia foi realizada, isto é, as 24 horas e as 72 horas (figura 1).

A contagem dos marcadores presentes no cólon incidiu sobre o número total, o número em função das regiões do cólon (direito, esquerdo e recto-sigmóide) e a sua localização nos diferentes segmentos do cólon e recto (cego, cólon ascendente, ângulo hepático, cólon transversal proximal, cólon transversal distal, ângulo esplénico, cólon descendente, cólon sigmóide e recto).

Na contagem dos marcadores estiveram envolvidos pelo menos dois médicos, ao mesmo tempo, observando juntos o mesmo filme radiográfico, sendo pelo menos um deles radiologista.

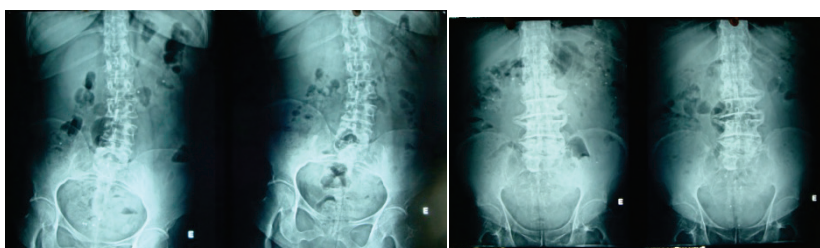


Figura 1: Radiografias do abdómen, de pé, feitas a dois indivíduos estudados, diabético à esquerda e do grupo controlo à direita, 24 e 72 horas após a ingestão das partículas radiopacas. Observa-se a presença dos marcadores no cólon, sendo, em ambos os casos, predominantes no primeiro filme radiográfico, das 24 horas.

## D) Estudos Manométricos

Os estudos manométricos do esófago, tal como do recto e ânus, foram todos realizados no Laboratório de Provas Funcionais Digestivas do Serviço de Gastreenterologia do Centro Hospitalar de Coimbra. Os testes foram feitos utilizando um sistema de perfusão hídrica acoplado a um sistema computadorizado de registo, com um programa informático de processamento e análise dos dados, que no final elaborava um relatório descritivo detalhado das características das diferentes variáveis estudadas.

### D) 1 - Descrição do Programa Informático

O programa informático que analisa os dados e que está associado ao sistema de registo manométrico foi concebido pela Medical Measurement Systems (MMS) Netherland, 2000.

O programa informático utilizado estava incorporado num computador pessoal Hp Pavillon, com processador AMD Sempron 300+ 512 MB DDR. O disco rígido tinha 80 GB. Possuía unidade DVD e gravador de CD 48x Max NVIDIA Georcer™ Fx5200, com 128 MB de memória vídeo. Continha instalado o Windows XP Home Edition da Microsoft e o Microsoft Works 6.0, tinha Modem 56x de alta velocidade, com interface IEEE 1394 Firewirel. O seu monitor acoplado era Hp VS 15 e possuía como interfase eléctrica a UPS 2020P. Estava instalado no Laboratório de Provas Funcionais Digestivas do Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar de Coimbra, onde se realizavam exames manométricos de rotina.

O sistema de registo, de hidroperfusão computadorizado, no seu conjunto incluía os seguintes componentes:

- a) Bomba geradora de pressão (botija de oxigénio)
- b) Sistema pneumo-hidráulico (com câmara de água bidestilada)
- c) Sistema de perfusão hídrica (com 6 tubos de saída *stopcock*)
  - Saída para o cateter
  - Saída para o tubo capilar
  - Saída para o transdutor
- d)Cateter
- e)Interface Digital
- f)Power Unit
- g)Controlo Remoto
- h)Microfone
- i)Computador Pessoal
- j)Impressora

#### **D) 2-A calibração do Sistema**

O processo de calibração do Sistema de Registo Manométrico é semelhante nos estudos do esófago e ano-rectais. O objectivo é garantir que a deslocação do traçado em altura registre com fidelidade a pressão exercida pela víscera sobre as portas manométricas, e que a velocidade de subida e descida da linha do registo seja a máxima possível, que a linha zero seja coincidente com o nível da víscera em estudo, que a velocidade de deslocação da linha de registo seja a mais rápida e igual em todos os canais de registo e que a pressão registada seja de facto a que resulta da pressão da área da víscera sobre a porta manométrica.

Para o efeito, tem de ser garantido que:

- 1-O fluxo de água seja igual em todas as portas manométricas
- 2-Que a linha zero seja isoelectrica em todos os canais e coincidente com a linha zero de registo das pressões. Para o efeito, o *software* permite ajustar de forma automática tal valor.
- 3-Que a elevação do cateter, em 100 cm, na horizontal, origine uma subida rápida da pressão nas linhas de registo igual à pressão de uma coluna de 100 cm de H<sub>2</sub>O.
- 4-Que o retorno do cateter à altura da víscera em estudo resulte numa linha de descida rápida da pressão até atingir o valor zero.

A calibração do sistema é realizada, sempre, antes de iniciar qualquer exame. Perante qualquer anomalia no traçado durante a calibração, é revisto todo o sistema de hidroperfusão e a calibração é repetida até à total garantia de que o sistema esteja calibrado. O surgimento de eventuais efeitos ou sinais que indiquem a obstrução da porta, obrigam à interrupção do exame e à revisão do sistema.

#### **D) 3- Descrição do cateter da manometria esofágica**

Para estudar a motilidade esofágica, utilizou-se um cateter naso-esofágico de perfusão hídrica (figura 2), acoplado a um conjunto de transdutores.

O cateter para o estudo manométrico da motilidade do corpo do esôfago e dos esfíncteres esofágicos superior e inferior consistia em:

- Uma sonda naso-esofágico-gástrica com cerca de 90 cm de extensão e 3.5 mm de diâmetro exterior.
- A referida sonda continha no seu lúmen seis microtúbulos independentes que não se intercomunicavam.
- Cada um dos microtúbulos abria-se num orifício lateral, dispostos todos estes orifícios na mesma vertente da sonda, numa linha paralela ao seu eixo central, se traçarmos uma linha recta sobre ela.
- A extremidade distal da sonda era romba, não possuindo qualquer orifício.
- No total, a sonda continha seis orifícios ou portas dispostas na mesma vertente da sonda, sendo que os 3 mais distais, próximos da extremidade da sonda, serviam para estudar o esfíncter esofágico inferior e os 3 mais proximais para estudar o corpo esofágico e o seu esfíncter superior.
- O orifício mais distal dispunha-se a 10 mm da extremidade da sonda.
- Os três orifícios mais distais, dispostos em cadeia, estavam separados entre si por uma distância de 10 mm.
- Os outros 3 orifícios distavam entre si 5 cm e o mais distal estava localizado a 5 cm do orifício mais proximal dos 3 distais.
- No sentido proximal, cada microtúbulo dirigia-se, de forma independente, para um túbulo que era posteriormente conectado a uma válvula.
- Desta válvula partia um túbulo que conectava ao transdutor.
- Um tubo em T estabelecia a conexão entre o cateter, o transdutor e o sistema de perfusão hídrica sob pressão.

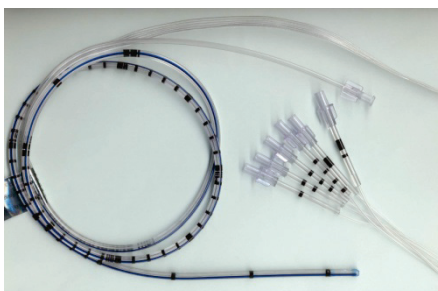


Figura 2: Fotografia do cateter de manometria utilizado no estudo da motilidade esofágica. Observa-se a distância entre os orifícios e a sua disposição no cateter. (Publicação autorizada)

#### **D) 4-Descrição sumária do Sistema de Hidroperfusão**

O sistema de perfusão hídrica tem como função manter um fluxo contínuo de água (destilada) através de um conjunto de microtúbulos de um sistema capilar de infusão de baixa complacência que se conecta com os túbulos dos cateteres e dos transdutores, provendo-o assim do mecanismo necessário à medição da pressão exercida pelas paredes do esôfago e pelos seus esfíncteres sobre os orifícios do cateter. Durante a sua oclusão pela parede esofágica, a pressão de oclusão transmitida aos transdutores, permite registar a pressão exercida sobre o orifício, e que estes a transformem num traçado gráfico. A partir de uma botija de oxigénio, em cuja saída existe um manómetro regulador da pressão, um tubo conecta-se a um pequeno reservatório com a capacidade de 1000 ml de água. A pressão exercida pelo oxigénio sobre a água é de 15 bares. Aquele reservatório funciona assim como uma bomba hidráulica que debita cerca de 0.5 ml/minuto de água

pelos 6 canais independentes. Entre os túbulos que saem da bomba perfusora e a extremidade livre dos túbulos capilares do cateter existe um sistema em T que permite a desobstrução dos microtúbulos capilares, mediante a injeção directa de água destilada sob pressão, caso tal seja necessário, e uma válvula que medeia a transmissão das pressões para os transdutores.

#### **D) 5-Motilidade do corpo esofágico**

O estudo da motilidade esofágica foi realizado utilizando um cateter naso-esofágico. Os exames foram todos realizados no período compreendido entre as 9 e as 12h40. Os indivíduos tinham que estar em jejum para a realização do estudo da motilidade esofágica, com o único objectivo de evitar o desencadeamento de um vômito com o risco de aspiração associado.

Da amostra foi feito um ajustamento de acordo com a idade e o género e incluíram-se no estudo 66 indivíduos a quem foram feitos exames manométricos do esófago. Daqueles, 34 eram diabéticos e 32 não diabéticos. A idade média dos diabéticos era 58.85 anos. Os não diabéticos tinham a idade média 57.53anos. A diferença da idade entre os grupos não foi significativa ( $p = 0.571$ ).

Com o indivíduo colocado na posição de sentado, era introduzida a sonda por uma narina. Pedia-se ao sujeito para executar movimentos sucessivos de deglutição, o que contribuía para a passagem fácil do cateter pelo esfíncter esofágico superior (EES) e a sua rápida progressão pelo corpo de esófago. Os movimentos de deglutição permitiam também a fácil transposição, pelo cateter, do esfíncter esofágico inferior (EEI).

Depois da sonda colocada, o indivíduo colocava-se na posição de deitado, em decúbito dorsal, e permanecia em relaxamento durante pelo menos 1 minuto (figura 3).

Naquela posição, o cateter era ajustado até se confirmar que o orifício proximal dos três mais distais ficasse sobre o EEI, mediante o registo de pressão elevada no traçado registado no computador. Com efeito, tendo o EEI uma pressão muito mais elevada do que a cavidade gástrica e do que o lúmen do corpo esofágico, o sinal principal da coincidência da porta do cateter com o EEI era justamente a elevação significativa e mantida da pressão registada por aquela porta manométrica.

A partir daquele momento, iniciava-se o exame. Ao indivíduo, deitado tranquilamente, era solicitado que deglutisse pequenas quantidades de água (5ml), que lhe eram colocadas na boca com a ajuda de uma seringa com um cateter acoplado na sua extremidade. O intervalo entre duas deglutições era de pelo menos 1 minuto. Após pelo menos duas deglutições, o cateter era retirado, ou deslocado para o exterior em 1cm. Aquele procedimento era repetido várias vezes, até que o orifício proximal estivesse fora do esófago ou, pelo menos, completamente sobre o EES. O número mínimo de deglutições registadas em cada paciente era de pelo menos 10.

A motilidade do corpo do esófago era avaliada pelas ondas registadas pelos 3 (três) canais proximais da sonda (figura 3). As ondas de pressão mecânicas são transduzidas e o sistema informático apresenta-as no ecrã digital do computador como um conjunto de três linhas. Cada uma delas indica o canal cuja pressão regista, a sua localização (em cm) no esófago e o valor da pressão registada. Finalmente, mediante a marcação das ondas registadas, o sistema informático elabora um relatório que informa sobre as características das ondas no seu conjunto e de forma isolada.

Em função da sequência no surgimento, velocidade de deslocação e término de cada onda, elas podem ser progressivas, peristálticas ou propulsivas, regressivas, retrógradas ou antiperistálticas, síncronas ou coincidentes e não transmitidas ou ineficazes.

Em cada indivíduo foram estudadas 10 deglutições. Cada porta manométrica avaliou as características motoras de um terço do corpo do esófago

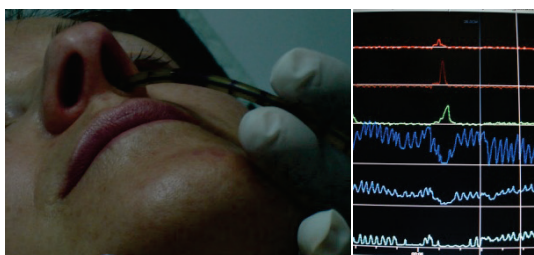


Figura 3: Fotografia de um indivíduo com o cateter colocado no nariz, em decúbito dorsal, durante a realização de um exame manométrico do esófago. Observa-se o traçado obtido durante o referido exame, uma onda peristáltica e um relaxamento receptivo do EEI (*publicação autorizada*).

#### **D) 6-Manometria recto-anal:**

O registo manométrico das pressões no ânus e recto não obriga a qualquer alteração significativa no estilo de vida dos indivíduos em estudo. Foi suficiente a realização de um clister de limpeza com Microlax<sup>TM</sup>, na noite anterior ao exame e na manhã do dia do exame, pelo menos 3 horas antes do exame, no domicílio, sem a necessidade de qualquer restrição alimentar. A amostra foi ajustada de acordo com a idade e o género e foram incluídos neste estudo 67 indivíduos no total aos quais foram feitos exames manométricos do recto e ânus. Desses, 33 eram diabéticos e 34 não diabéticos.

Para a realização do exame foram executados os procedimentos que a seguir se descrevem:

-O paciente colocou-se em decúbito lateral direito.

-Foi feito um toque rectal para confirmar o grau de limpeza do recto, como a inexistência de fezes na ampola rectal.

-Depois de devidamente lubrificado com um gel, foi introduzido um cateter com um balão acoplado na sua extremidade distal.

-O cateter, como foi descrito (figura 4), permite registar a pressão no interior do recto, no canal anal, no esfíncter anal interno (EAI), no esfíncter anal externo (EAE) e zona de fechamento do ânus.

-O balão acoplado ao cateter permite avaliar a sensibilidade rectal limiar, a primeira urgência em defecar, a urgência intensa em defecar e a capacidade rectal máxima ou volume rectal máximo tolerável (VRMT).

O exame é iniciado com um período de relaxamento durante o qual o indivíduo não executa qualquer ordem voluntária, permanecendo relaxado, durante pelo menos 1 minuto.

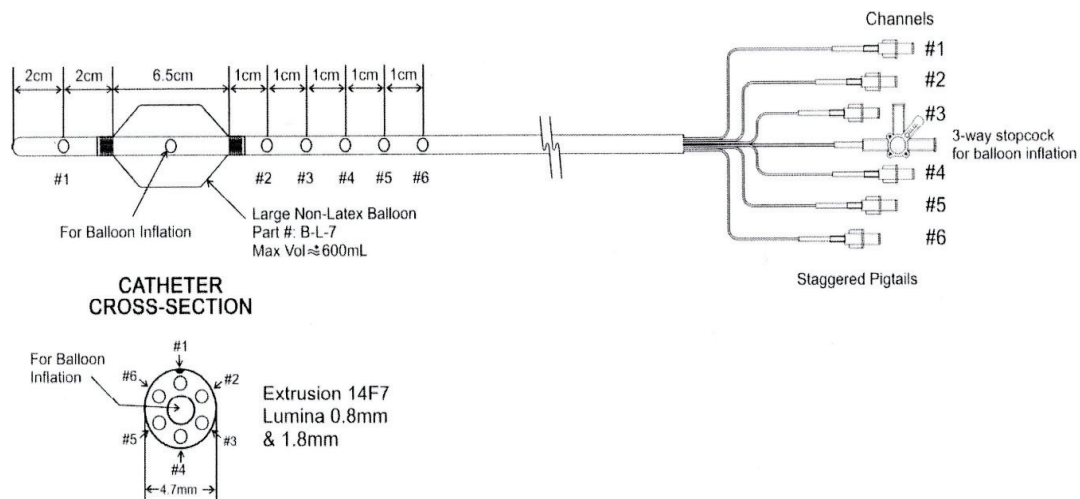


Figura 4: Cateter com balão para a realização de manometria recto-anal, onde se observa a disposição das portas manométricas e a distância entre elas. (Imagem publicada com autorização).

### a) Aperto anal (contração anal ou *squeeze*, figura 5)

O primeiro teste, na avaliação da função esfinteriana anal, permite avaliar o poder de contração máxima dos esfínteres anais interno e externo.

Consiste em:

-solicitar ao indivíduo que contraia com força máxima os esfínteres anais durante um período de cerca de 6 segundos. No final do referido período, pede-se ao indivíduo que pare a manobra e relaxe.

Esta manobra resulta na inscrição de uma onda de pressão elevada no traçado que regista as pressões nos diferentes esfínteres, no canal anal, na zona de fechamento externo do canal anal e também no recto.

### b) Aperto anal prolongado (contração anal prolongada ou *squeeze endurance*)

O teste de contração forçada e prolongada do ânus segue-se ao anterior (figura 5). No referido teste, o paciente deve fazer uma manobra semelhante à anterior, mas com maior duração, cerca de 26 segundos. Consiste em pedir ao paciente para contrair com força máxima o ânus e manter esta contração com a mesma força durante os 26 segundos. Durante o teste, o paciente é estimulado a manter a mesma força contráctil sem fraquejar. O objectivo deste teste é avaliar a capacidade do indivíduo em manter um certo grau de contração durante um período longo, sem que haja ao longo desse tempo grande diminuição da pressão dos esfínteres anais e da força contráctil que exercem.

### c) Teste da defecação simulada ou *strength*

O estudo simulado da defecação permite avaliar a capacidade de relaxamento dos esfínteres anais e o grau de diminuição da pressão no canal anal.

Para a sua realização, o paciente deve estar deitado em decúbito lateral direito, com a sonda rectal introduzida. Deve permanecer em repouso.

É solicitado ao paciente que exerça uma força máxima como se estivesse a defecar e as fezes fossem muito duras. O teste de defecação simulada dura cerca de 6 segundos. Durante a sua realização, o traçado manométrico deve exibir:

- aumento da pressão no recto
- relaxamento do EAI
- relaxamento do EAE
- diminuição da pressão no canal anal
- diminuição da pressão no orifício anal externo



No final, pede-se ao indivíduo que cesse o esforço defecatório e relaxe.

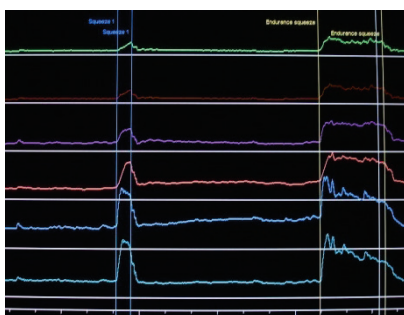


Figura 5: Traçado de manometria recto-anal com imagem do aperto anal rápido e prolongado.

#### **d) Teste do reflexo recto-anal inibitório**

O reflexo recto-anal inibitório caracteriza-se por uma diminuição da pressão nos esfíncteres anais, particularmente no EAI, como resultado do preenchimento da ampola rectal por fezes. Aquando da sua avaliação, com o paciente em repouso deitado em decúbito lateral direito e o cateter com balão introduzido no recto, instila-se de forma lenta e progressiva um volume de 60 ml de ar no balão localizado no interior da ampola rectal. O balão intra-rectal distende-se. Isto mimetiza a chegada das fezes àquela região do tubo digestivo. A consequência, normalmente, é o registo, durante a instilação de ar, de uma diminuição da pressão dos esfíncteres anais.

#### **e) Teste da sensibilidade recto-anal (limiar e volume rectal máximo tolerável)**

A sensibilidade e a capacidade rectal são avaliadas em conjunto. O teste para a sua avaliação consiste na introdução de quantidades semelhantes de ar no balão rectal. O paciente continuava em repouso deitado, em decúbito lateral direito. O cateter com o balão permanecia no interior do recto. Foram introduzidas, de forma progressiva e com pausas, 10 cc de ar para dentro do balão de cada vez. Foi solicitado ao indivíduo que pusesse o dedo no ar, quando:

- Tivesse a primeira sensação ténue de necessidade de defecar
- Tivesse a primeira urgência em defecar
- Tivesse a urgência máxima em defecar
- A necessidade de defecar fosse muito desconfortante e atingisse a sua tolerância máxima de reter as fezes. O valor da sensibilidade, em relação a cada uma das sensações, é dado em ml, considerando a quantidade de ar que foi necessária para o desencadear. No final do teste, o ar do balão era retirado, o balão esvaziado e o indivíduo experimentava uma verdadeira sensação de alívio.

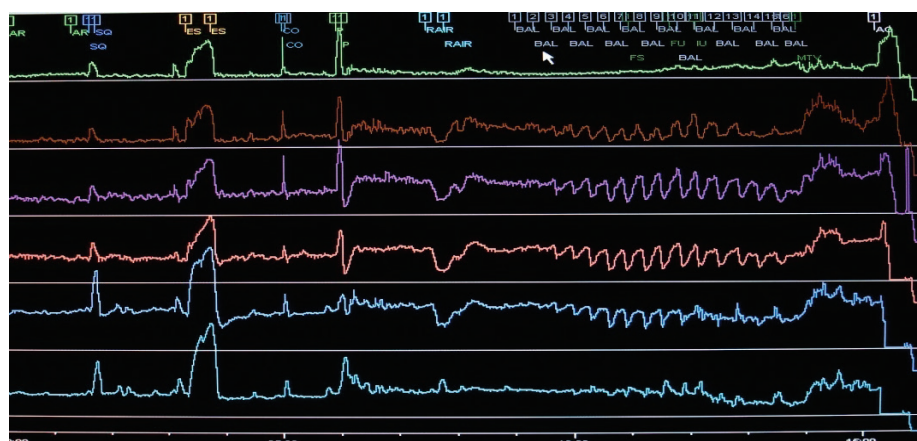


Figura 6: Traçado de manometria recto-anal. Observa-se a pressão basal dos esfíncteres anais, do canal anal e do recto e as variações da pressão resultantes dos diferentes testes feitos ao indivíduo em estudo

### **,E) Doseamentos hormonais**

Foram doseadas as hormonas - gastrina, secretina, péptido intestinal vasoactivo, polipéptido pancreático e leptina - em alguns indivíduos diabéticos e outros do grupo controlo.

As hormonas gastrina, secretina, péptido intestinal vasoactivo, polipéptido pancreático, foram doseadas no laboratório Joaquim Chaves, em Lisboa. A leptina foi doseada no Laboratório de Imunoquímica do Hospital Pediátrico de Coimbra. As colheitas foram todas feitas no Laboratório Central do Hospital dos Covões, de manhã, indivíduos em jejum. Foi colhido sangue venoso por punção na fossa cubital. Todos os doseamentos hormonais foram feitos a partir da mesma (única) amostra de sangue colhida a cada um dos indivíduos participantes do estudo. A colheita de sangue foi feita no dia da realização dos exames manométricos esofágicos e rectais, antes da realização dos mesmos.

Os métodos utilizados para os referidos doseamentos hormonais foram os que se seguem:

**E) 1 - Gastrina:** doseada com o método de quimioluminescência com reagentes da DPC em equipamento Immulite 2000, utilizando osoro de cada participante. O valor de referência indicado pelo laboratório foi de 13 – 115 pg/ml.

**E) 2 - Secretina:** método de ensaio imunoenzimático competitivo, com reagentes da Península Laboratories, Inc. BACHEM. Técnica Manual (Leitor de microplacas – Awareness Technology, Inc) no soro ou plasma EDTA. Armazenamento até 6 meses a -20°C. O valor de referência indicado pelo laboratório foi de 10 – 45 pg/ml.

**E) 3 - Péptido intestinal vasoactivo:** doseado pelo método de radioimunoensaio (RIA) competitivo, usando reagentes da DRG International, em Contador Gama Wallac – Wizard 1470. O seu doseamento foi feito no Plasma de EDTA, e pode ser armazenado durante 6 meses a -20°C. O valor de referência do laboratório foi de < 30,0 pmol/L.

**E) 4 - Polipéptido pancreático:** foi doseado por RIA competitivo com reagentes da Euro-Diagnostica, usando, como equipamento uma Contador Gama Wallac – Wizard 1470, em soro, que pode ser conservado durante 6 meses a -20°C. O seu valor de referência para o laboratório onde se fez o doseamento foi de <100 pmol/L.

**E) 5 - Leptina:** doseada por RIA em técnica manual, usando kit da Isoder, e feita a contagem em contador de radiação gama Bertol. O doseamento foi feito no soro, que pode ser congelado a -20°C durante 6 meses. O valor de referência indicado pelo laboratório foi de 0.7-5.3ng/ml no homem e de 3-18.3ng/ml na mulher.

### **F) – Avaliação da neuropatia autonómica**

No presente trabalho, particularmente no grupo de indivíduos a quem se examinou a motilidade esofágica e rectoanal por manometria e o trânsito cólico, pretendeu-se estudar indivíduos diabéticos tipo II sem diagnóstico clínico ou sinais de neuropatia autonómica.

Existem vários testes que permitem avaliar a presença ou não de neuropatia autonómica. Um dos testes considerados fidedigno na sua aferição é o da Arritmia Sinusal

Respiratória, que avalia, mediante a realização de um traçado electrocardiográfico, o quociente dos intervalos RR durante a inspiração e durante a expiração. A técnica usada foi a referida por Foss-Freitas et al (2008) e descrita por Renata Castro et al (2000), servindo-se dos padrões referidos por C. Castro et al (1992). Aqueles autores consideram que o quociente do maior intervalo RR (em mm) durante a expiração profunda sobre o menor intervalo RR durante a inspiração deve ser maior ou igual a 1.1. Um valor inferior indicia a existência de neuropatia autonómica.

Foi feito um ECG a todos os diabéticos e não diabéticos a quem se fizeram os exames manométricos, radiográficos e aos quais foram doseadas as hormonas, para a avaliação da eventual existência de neuropatia autonómica. *A priori* não foram incluídos diabéticos com diagnóstico prévio ou sinais de neuropatia. Todavia, e para ter a certeza da não existência de neuropatia autonómica, os seleccionados foram reavaliados com este método.

A cada paciente diabético e a cada individuo do grupo controlo foi primeiro realizado um ECG, em decúbito dorsal, com as 12 derivações, para descartar a existência de arritmias cardíacas que pudessem influenciar os resultados. Nenhum dos pacientes estudados apresentou sinais de arritmia no ECG realizado.

Na realização do teste, designado de Arritmia Sinusal Respiratória, para a exclusão de neuropatia autonómica, foi feito, a cada individuo estudado, diabéticos e do grupo controlo, um registo do ECG, em decúbito dorsal, nas derivações standard, durante cerca de um minuto. Foi pedido que inspirassem profundamente e retivessem o ar durante cerca de 5 a 6 segundos e depois expirassem profundamente e se mantivessem assim durante também cerca de 5 a 6 segundos. Este processo repetiu-se cerca de 6 vezes. Foi marcado no ECG o momento de início de cada fase do ciclo respiratório (inspiração=I; expiração=E). Em cada registo electrocardiográfico observou-se (na derivação DII) - usando uma régua transparente e graduada, para medição dos intervalos e segmentos electrocardiográficos - qual o maior intervalo RR durante a expiração e o menor intervalo RR na inspiração. Por fim foi feita a divisão do valor em mm do intervalo RR na expiração sobre o valor do menor intervalo RR na inspiração.

Nesta base, foram excluídos, da amostra estudada, sete indivíduos diabéticos nos quais o valor da divisão acima referida não foi maior ou igual a 1.1, de acordo com o padrão utilizado.

Este método é considerado pelos autores o mais simples, mais fidedigno e com maior sensibilidade diagnóstica para a neuropatia autonómica.

Nos quadros 1 e 2, abaixo, apresentam-se os dados do intervalo RR registados nos indivíduos diabéticos e nos do grupo controlo e os resultados do quociente entre o maior intervalo RR registado durante a expiração (RRe) e o menor intervalo RR registado durante a inspiração (RRi).

Quadro 1: O intervalo RR nos doentes diabéticos: maior intervalo durante a expiração (RR-e) e menor intervalo durante a inspiração (RR-i) e o resultado do quociente RRe/RRi. Os indivíduos assinalados com (\*) foram excluídos.

Nº	Idade	Género	RRe	RRi	RRe/RRi	Nº	Idade	Género	RRi	RRe	RRe/RRi
1	48	M	25.5	21	1.21	44	48	F	29	26	1.12
2	62	M	26	23.5	1.11	45	65	F	25	21.5	1.16
3	68	M	20.5	17	1.21	46	63	M	22.5	18	1.25
4	67	M	22	18.5	1.18	47	73	F	23	18.5	1.24
5	57	F	20.5	16	1.28	48	77	F	27	23.5	1.15
6	70	<b>F</b>	<b>17</b>	<b>16</b>	<b>1.06*</b>	49	76	F	24	20.5	1.17

7	67	M	27.5	21	1.31	50	76	F	26	22	1.18
8	62	M	19.5	16	1.22	51	79	F	24	21.5	1.12
9	44	M	22	18	1.22	52	67	M	25	20	1.25
10	54	M	22	17	1.29	53	53	M	25	22	1.14
11	44	M	20.5	16.5	1.24	54	48	M	27.5	24	1.15
12	70	F	19	17	1.12	55	65	F	22	18.5	1.19
13	68	M	20	17.5	1.14	56	69	F	24.5	21	1.16
14	57	F	21.5	19	1.13	57	71	F	23	19.5	1.18
15	58	M	23.5	19	1.23	58	68	M	29.5	26	1.13
16	69	F	20	17	1.18	59	63	<b>F</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	<b>1.05*</b>
17	60	M	24	18	1.33	60	66	M	27	22	1.22
18	58	M	22	18.5	1.19	61	81	M	22.5	17.5	1.28
19	63	M	20	18	1.11	62	64	M	23	21.5	1.06
20	55	M	20	16.5	1.21	63	58	M	26	23.5	1,11
21	64	M	22.5	19	1.18	64	74	M	27	23	1.17
22	38	F	22	17	1.29	65	45	F	25	21.5	1.16
23	54	<b>M</b>	<b>22</b>	<b>22</b>	<b>1.0*</b>	66	71	<b>F</b>	<b>29</b>	<b>27.5</b>	<b>1.05*</b>
24	57	M	23	19.5	1.17	67	72	F	22	18.5	1.18
25	81	F	22	19	1.15	68	78	F	22	17	1.29
26	50	F	21	17.5	1.20	69	68	<b>M</b>	<b>19.5</b>	<b>18</b>	<b>1.02*</b>
27	62	<b>F</b>	<b>25</b>	<b>24</b>	<b>1.04*</b>	70	59	F	23	20.5	1.12
28	64	F	22	18	1.22	71	69	F	28	24	1.17
29	74	M	22	19	1.16	72	62	M	21.5	17	1.26
30	60	M	23.5	20.5	1.14	73	74	M	23	18.5	1.24
31	70	M	21.5	18	1.19	74	69	<b>F</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>1.00*</b>
32	68	F	25	22	1.14	75	71	F	26	23	1.13
33	62	F	31	28	1.11						
34	57	F	20	17.5	1.14						
35	53	F	28	25.5	1.1						
36	51	M	22.5	20	1.13						
37	63	F	23	20.5	1.12						
38	72	F	17	14	1.21						
39	54	M	19.5	17	1,14						
40	73	M	20	18	1.11						
41	78	M	26	23	1.13						
42	66	M	24	20	1.20						
43	81	M	21	18	1.17						

Quadro 2: O intervalo RR nos indivíduos do grupo controlo: maior intervalo durante a expiração (RRe) e menor intervalo durante a inspiração (RR-i) e o resultado do quociente RR-/RRe

Nº	Idade	Género	RR-e	RR-i	RR e/RRi
1	42	F	19.5	16	1.22
2	73	F	22.5	19	1.18
3	45	M	25	21	1.19
4	62	M	23	19	1.21
5	22	F	25	17	1.47
6	50	F	27	23	1.17

7	58	F	20	17.5	1.14
8	68	F	23	19	1.21
9	74	M	28.5	24	1.18
10	31	F	19	15	1.27
11	72	F	26	22.5	1.16
12	51	M	21	18.5	1.14
13	81	M	19	16.5	1.15
14	54	M	27	22	1.23
15	53	F	23	19	1.21
16	77	M	28	23.5	1.19
17	32	M	31	26	1.19
18	33	F	20	16	1.25
19	57	M	25	20	1.25
20	67	M	23	19.5	1.17
21	41	F	18	15	1.20
22	50	M	21.5	17	1.26
23	72	M	23.5	17	1.38
24	48	F	27	21	1.28
25	44	M	19.5	15	1.30
26	30	M	25	21.5	1.16
27	38	M	23.5	19	1.24
28	47	F	21	17	1.24
29	42	M	24.5	20	1,23
30	45	F	20	16.5	1.21
31	55	F	22	19.5	1.13
32	44	M	24	21	1.15
33	22	F	25.5	21	1.21
34	41	F	19	17	1.12
35	55	F	24	21.5	1.12
36	51	M	27	22.5	1.20
37	69	M	26	23	1.13
38	69	M	22	18	1.22
39	53	M	27.5	20.5	1.34
40	56	M	22.5	18	1.25
41	50	F	23	17.5	1.31
42	42	M	30	24.5	1.22
43	40	F	23	18	1.28
44	47	F	25.5	20	1.27

### G) Análise estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao SPSS 20. Os testes utilizados foram o Student t Test, o Mann Whitney, o  $X^2$  de Pearson e o One Way Anova, com uma significância mínima de  $p=0.05$ . Para avaliar a normalidade da amostra, usou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov.

## Capítulo II: Resultados Obtidos

### A) Inquérito dos sintomas gastrointestinais: caracterização da amostra

Responderam ao Inquérito dos Sintomas Gastrointestinais 170 pacientes diabéticos de ambos os sexos. Daqueles, 88 eram do género feminino e 82 do masculino. O número de indivíduos do grupo controlo foi de 267, 163 mulheres e 104 homens. A sua distribuição por género e grupo etário está apresentada na tabela 1.

Tabela 1: Distribuição dos indivíduos diabéticos e não diabéticos que responderam ao inquérito, de acordo com o género e a idade.

Grupo etário(Anos)	Indivíduos diabéticos		Indivíduos do grupo controlo	
	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens
21-30	3	0	32	17
31-40	3	4	43	22
41-50	9	6	34	16
51-60	27	23	26	22
61-70	34	37	20	19
71-80	11	10	7	7
81 ou mais	1	2	1	1
Total	88	82	163	104
<i>Total Geral</i>	170		267	

Nesta tabela estão apresentados o total de pacientes diabéticos e indivíduos do grupo controlo que responderam ao inquérito, distribuídos por género e por grupos etários. Verifica-se uma diferença considerável do número de indivíduos sobretudo nos 3 grupos entre os 20 e os 50 anos.

Entretanto, dada a dispersão dos grupos etários, para ajustar a amostra, fez-se uma selecção aleatória dos indivíduos, excluindo os com idades muito inferiores entre os não diabéticos e os com idades mais elevadas entre os diabéticos. Como resultado, a amostra com base na qual foi feita a análise comparativa dos dados, mais reduzida numericamente do que a primeira, ficou com os elementos apresentados na tabela 2.

Tabela 2: Distribuição dos indivíduos diabéticos e não diabéticos estudados, que responderam ao Inquérito da Escala dos Sintomas Gastrointestinais, de acordo com o género a idade, incluídos no estudo comparativo.

Grupo etário (anos)	Diabéticos		Grupo controle	
	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens
≤40	6	3	2	2
41-50	7	6	26	14
51-60	25	23	23	22
61-70	30	37	10	19
71-80	2	1	7	7
81 ou mais	0	0	0	0
Total	70	70	68	64
<i>Total Geral</i>	140		132	

A tabela 2 apresenta os indivíduos que foram alvo do estudo comparativo depois de ajustada a amostra em função da idade e género

A média da idade entre ambos os grupos foi muito semelhante, sem qualquer diferença estatística entre ambos ( $p = 0.864$ ). Nos diabéticos foi de  $58.71 \pm 0.85$  erro padrão (EP). Entre os não diabéticos (grupo controlo), foi de  $59.17 \pm 2.62$  (EP).

## B) Sintomas Gastrointestinais: Comparação entre diabéticos e não diabéticos

A análise da distribuição dos sintomas gastrointestinais em ambos os grupos de indivíduos estudados (diabéticos e não diabéticos) apresentou os resultados que estão plasmados na tabela que se segue (Tabela 3). Nela analisou-se, por um lado, a presença de sintomas em geral no total de indivíduos estudados e, posteriormente, em particular, entre os dois grupos de indivíduos, diabéticos e não diabéticos. Observa-se, que, no total da amostra, 32,4% tinham sintomas e 67,6% não os tinham. No que se refere aos dois grupos em comparação, entre os diabéticos os sintomas foram referidos por 51 indivíduos, que perfizeram 36,4%, enquanto entre os do grupo controlo os sintomas foram referidos por 37 indivíduos, ou 28,0%. Dentro do grupo de indivíduos que referiram ter sintomas do tubo digestivo, 42% eram não diabéticos e 58% eram diabéticos. Os cálculos estatísticos não revelaram diferenças significativas entre os dois grupos de indivíduos, relativas à condição de terem ou não sintomas. A presença de sintomas surge, assim, como uma variável independente do facto de se ser diabético ou não.

Tabela 3: Distribuição da presença ou não de sintomas entre os indivíduos diabéticos e não diabéticos estudados.

Grupo	Presença ou não de sintomas	Não	Sim	Total
Não diabético	Número de indivíduos	95	37	132
	Percentagem de indivíduos	72.0%	28.0%	100.0%
	Percentagem com ou sem sintomas	51.6%	42.0%	48.5%
Diabético	Número de indivíduos	89	51	140
	Percentagem de indivíduos	63.6%	36.4%	100,0%
	Percentagem com ou sem sintomas	48.4%	58.0%	51.5%
Total	Número de indivíduos	184	88	272
	Percentagem de indivíduos	67.6%	32.4%	100.0%
	Percentagem com ou sem sintomas	100.0%	100.0%	100.0%

A frequência global dos sintomas dentro da amostra está apresentada nesta tabela onde se observa que dentro dos indivíduos com um ou mais sintomas gastrointestinais, os diabéticos perfizeram 58% e os não diabéticos 42%. A diferença não foi estatisticamente significativa

Na Tabela 4 apresentam-se os dados referentes à gravidade dos sintomas entre os dois grupos, de forma comparativa. O 0 é a ausência de sintomas, 1= ligeiro; 2= médio; 3= moderado. O 4 resultou da fusão do 4= moderadamente grave, do 5= grave, e do 6= excessivamente grave. Esta compactação deveu-se ao facto do número de indivíduos com aquela condição, nalguns sintomas, ser escasso e o programa estatístico não poder fazer uma aferição rigorosa da comparação dos grupos, sugerindo a sua aglomeração. Na referida tabela tem evidente realce o facto de os sintomas, quando existem, serem mais graves entre os pacientes diabéticos.

Tabela 4: Distribuição dos diabéticos e os não diabéticos estudados de acordo com a gravidade dos sintomas: 0: sem sintomas; 1: ligeiro, 2: médio; 3: moderado; 4: grave (o grupo quatro associa os indivíduos com sintomas moderadamente graves, graves e excessivamente graves).

Grupo	Gravidade dos Sintomas					Total
	0	1	2	3	4	
Não diabético	95	18	9	5	5	132
	72.0%	13.6%	6.8%	3.8%	3.8%	100%
Diabético	89	14	17	11	9	140
	63.6%	10.0%	12.1%	7.9%	6.4%	100%

Em função da sua gravidade, os sintomas digestivos quando existem são mais graves nos diabéticos do que nos não diabéticos, sendo a diferença entre ambos os grupos estatisticamente significativa,  $p=0.03$

Os resultados obtidos na amostra estudada mostraram que:

- 1- a existência dos sintomas, apesar de mais frequente entre os diabéticos, não estabeleceu uma relação significativa com a diabetes, sendo por isso esta eventual relação independente ( $p = 0.147$ ). O Mandel Haensel Odds Ratio (OR) foi de 1.471, variando entre 0,881 e 2.456;
- 2- quando existem, os sintomas tendem a ser mais graves entre os indivíduos diabéticos do que entre os não diabéticos, com uma associação linear de 0.037;



- 3- os sintomas como a epigastralgia, a azia, o refluxo, o enfartamento e a diarreia, tanto na sua frequência quanto na sua severidade, não evidenciaram diferenças significativas entre os diabéticos e os não diabéticos;
- 4- a “dor de fome” (33.3% vs 42.1% p <0.002), as náuseas (10.6% vs 22.9%; p <0.031), a flatulência (52.3% vs 75%; p <0.001), as eructações (18.0% vs 47.7%; p <0.037), a expulsão de gases pelo ânus (50.8% vs 67.9%; p <0.001), a obstipação (35.6% vs 49.3%; p <0.002), a incontinência fecal (3% vs 14.3%; p <0.012), a dejeção de fezes duras (31.8% vs 57.9%; p <0.001), a urgência em defecar (11.4% vs 30.2%; p <0.001) e a sensação de defecação incompleta (27.3% vs 42.9%; p <0.001) foram mais frequentes e mais severas entre os diabéticos, do que entre os não diabéticos, como mostra o gráfico 1;
- 5- a epigastralgia também foi mais frequente entre os diabéticos, apesar de modo não significativo (28.0% vs 36.4%, p =0.08).

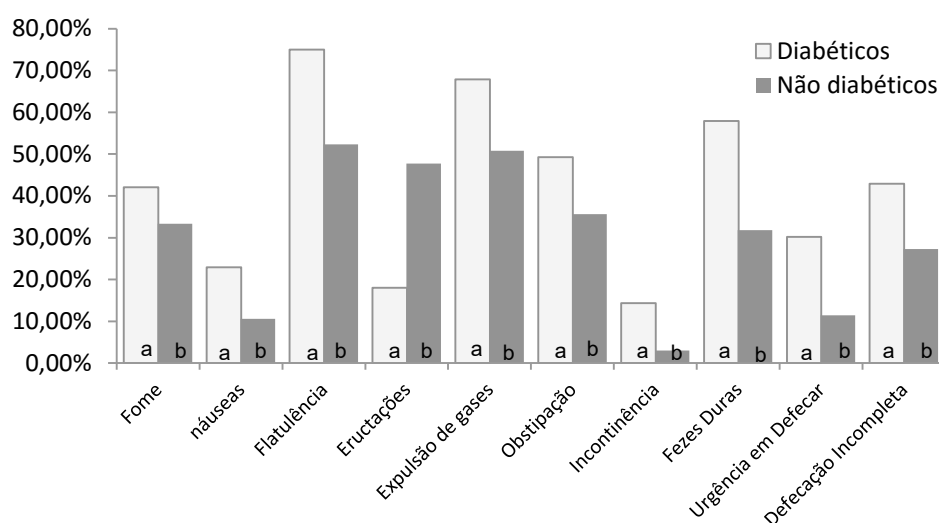


Gráfico 1: Sintomas do aparelho digestivo que foram significativamente mais frequentes entre os diabéticos estudados, quando comparados com o grupo controle.

Os 10 sintomas apresentados neste gráfico foram estatisticamente mais frequentes nos diabéticos (N=140) do que entre os não diabéticos (N=132). Nota-se que 7 eram do tubo digestivo baixo (a flatulência, 52.3% vs 75%; p <0.001, a expulsão de gases pelo ânus, 50.8% vs 67.9%; p <0.001, a obstipação, 35.6% vs 49.3%; p <0.002, a incontinência fecal, 3% vs 14.3%; p <0.012, a dejeção de fezes duras, 31.8% vs 57.9%; p <0.001, a urgência em defecar, 11.4% vs 30.2%; p <0.001 e a sensação de defecação incompleta, 27.3% vs 42.9%; p <0.001) e três do alto (dor de fome, 33.3% vs 42.1% p <0.002, as náuseas, 10.6% vs 22.9%; p <0.031 e as eructações, 18.0% vs 47.7%; p <0.037)

A análise da distribuição dos sintomas em geral, de acordo com o gênero revelou que 26.4% dos homens tinham sintomas e 73.6% não os tinham. Já entre as mulheres, 37.4% tinham sintomas e 62.6% não os tinham, sendo essa diferença significativa (p = 0.035). A gravidade dos sintomas (sintomas OR=0.6, com intervalo entre 0.357 e 1.009), foi também maior entre as mulheres (p = 0.018).

Dos sintomas estudados, observaram-se diferenças significativas entre ambos os gêneros nos sintomas seguintes, todos mais frequentes e mais graves entre as mulheres: a epigastralgia, mais frequente (33.4% vs 26.4%; p =0.035) e mais grave (p =0.018); as náuseas (29.58% vs 13.4%; p =0.035); o enfartamento (43.5 vs 36.8%; p =0.016) e a obstipação (51.7 vs 32%; p =0.033).

Nenhum dos dezasseis sintomas estudados foi significativamente mais frequente entre os homens. No Gráfico 2, abaixo, estão apresentados esses quatro sintomas digestivos que foram significativamente mais frequentes entre as mulheres, nos indivíduos estudados, independentemente de serem ou não diabéticos.

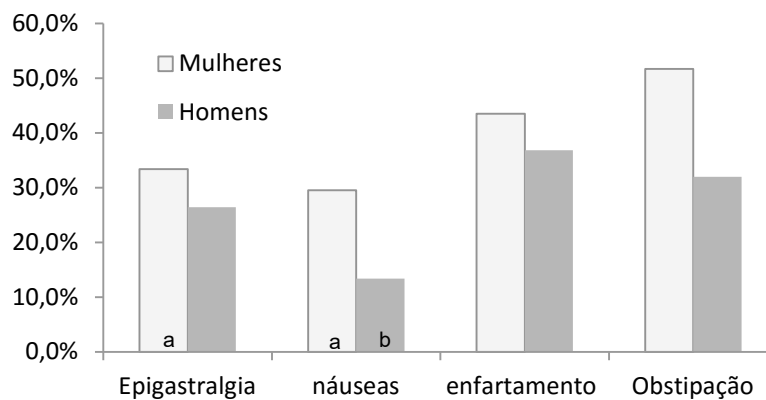


Gráfico 2: Sintomas digestivos que revelaram diferenças significativas em função do género, entre todos os indivíduos estudados (diabéticos e não diabéticos).

Dos 15 sintomas estudados, 4 (epigastralgia, 33,4% vs 26,4%;  $p = 0,035$ ; náuseas, 29,58% vs 13,4%;  $p = 0,035$ , enfartamento, 43,5 vs 36,8%;  $p = 0,016$  e obstipação 51,7 vs 32%;  $p = 0,033$ ) foram significativamente mais frequentes nas mulheres (N=138) do que entre os homens (N=134). Os indivíduos aqui apresentados representam o total da amostra não discriminados em função de serem ou não diabéticos.

### C) Sintomas Gastrointestinais: comparações entre os diabéticos

Para análise dos sintomas dentro do grupo dos pacientes diabéticos, estudou-se o conjunto de 170 diabéticos que responderam ao inquérito. As suas idades variaram entre 23 e 81 anos, com uma média de 61,63 anos. Do conjunto 88 eram mulheres com idade média de 60,97 anos e 82 homens com média de idades de 62,29 anos ( $p = 0,443$ ).

#### C) 1-O género

Dentre os pacientes diabéticos, na análise dos sintomas estudados observaram-se diferenças significativas entre ambos os géneros na epigastralgia, com frequência de (40,9 % vs 25,6%;  $p = 0,009$ ) e maior gravidade ( $p = 0,018$ ); as náuseas (17,8% vs 11,2%;  $p = 0,035$ ), no enfartamento (44,3 vs 42,7%;  $p = 0,046$ ) e na obstipação (53,4 vs 42,3%;  $p = 0,036$ ), todos mais frequentes e mais graves entre as mulheres. Os restantes sintomas do aparelho digestivo não revelaram diferenças significativas entre os indivíduos diabéticos dos dois géneros.

No Gráfico 3 estão apresentados os resultados dos sintomas digestivos entre os diabéticos de géneros diferentes que apresentaram diferenças significativas entre si.

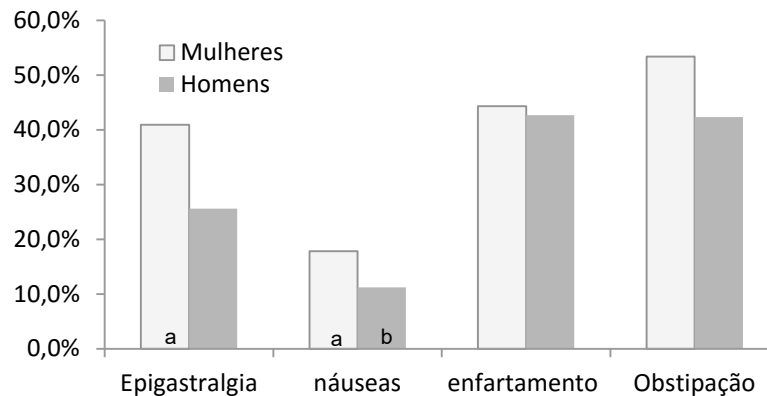


Gráfico 3: Sintomas digestivos que revelaram diferenças significativas em função do género, entre os indivíduos diabéticos estudados.

Verificou-se, ao estudar os diabéticos, distribuídos de acordo com o género, que os sintomas epigastralgia, 40,9 % vs 25,6%;  $p = 0,009$ , náuseas, 17,8% vs 11,2%;  $p = 0,035$ , enfartamento, 44,3 vs 42,7%;  $p = 0,046$  e obstipação, 53,4 vs 42,3%;  $p = 0,036$ , foram mais frequentes nas mulheres diabéticas (N=88) do que nos homens diabéticos (N=82)

### C) 2-A idade

Os indivíduos diabéticos foram divididos em 3 grupos etários:  $\leq 50$ anos; 51-60 anos e  $>60$  anos. Os 3 grupos etários em que os diabéticos foram divididos tinham, respectivamente, 22, 49 e 99 indivíduos, sendo as suas médias de idade de 40,55; 55,96 e 69,09 anos respectivamente.

A análise da influência da idade sobre a presença de sintomas revelou que a “dor de fome” foi o único sintoma significativamente influenciado, diminuindo com o aumento da idade dos indivíduos (50%; 42,9%; 40,4%;  $p = 0,041$ ), como se observa no Gráfico 4.

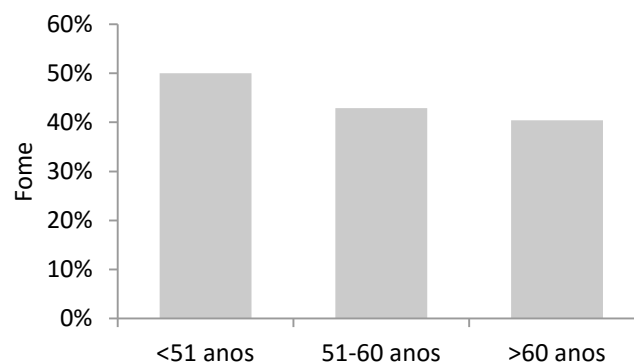


Gráfico 4: Sintomas digestivos (“dor de fome”) que revelaram diferenças significativas em função da idade, entre os diabéticos estudados.

A sensação excessiva de fome foi o único sintoma cuja frequência variou de forma estatisticamente significativa em função da idade dos indivíduos diabéticos. Foi maior nos indivíduos mais jovens, 50% no grupo etário dos  $<50$  anos (N=22) e diminuiu em função do aumento das suas idades, 42,9% no grupo 51-60 anos (N=49) e 40,4% nos  $>50$  anos (N=99).

### C) 3-O controlo da glicémia a longo prazo

Analisou-se também a influência do bom ou mau controlo da glicémia a longo prazo sobre a presença e a gravidade dos sintomas digestivos entre os diabéticos. A variável que se utilizou para aferir o controlo da glicémia a longo prazo foi a hemoglobina glicosilada (HbA1c). Considera-se que há bom controlo da glicémia quando o seu valor é menor ou igual a 7mmol/l. Daqueles, 75 tinham bom controlo glicémico a longo prazo, com a idade média de 62,68, e 95 tinham mau controlo a longo prazo da glicémia, tendo uma média de idades de 60,77 ( $p = 0,271$ ). Verificou-se que os pacientes com melhor controlo da

glicémia a longo prazo ( $HbA1c \leq 7$ ) tinham uma menor frequência de quatro dos sintomas estudados (Gráfico 5). Epigastralgia ( $p = 0.006$ ), flatulência ( $p = 0.07$ ), expulsão anal de gases ( $p < 0.001$ ), sensações de defecação incompleta ( $p = 0.009$ ), foram mais frequentes entre aqueles cuja hemoglobina glicosilada estava acima de 7%.

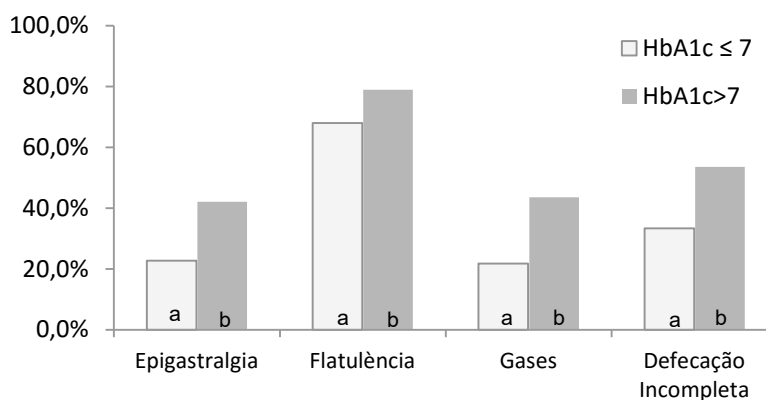


Gráfico 5: Sintomas digestivos que revelaram diferenças significativas em função da HbA1c, entre os diabéticos estudados.

Entre os indivíduos diabéticos, os que tinham a hemoglobina glicosilada (HbA1c) abaixo ou igual a 7 (N=95) apresentaram uma frequência estatisticamente mais baixa, em relação aos com HbA1c superior a 7 (N=75), dos sintomas epigastralgia, 22.7% vs 42.10%,  $p = 0.006$ ; flatulência, 68% vs 78.9%,  $p = 0.07$ , expulsão anal de gases, 21.8% vs 43.5%,  $p < 0.001$  e sensações de defecação incompleta, 33.3% vs 53.6%,  $p = 0.009$

Quanto à sua gravidade, alguns dos sintomas foram significativamente mais graves entre os diabéticos com a  $HbA1c > 7$ . Foram eles a epigastralgia ( $p < 0.001$ ), a flatulência ( $p < 0.038$ ), o enfartamento ( $p < 0.024$ ), a expulsão anal de gases ( $p < 0.002$ ) e a sensação de defecação incompleta ( $p < 0.028$ ). A obstipação, ( $P = 0.08$ ) e a defecação de fezes duras ( $p = 0.09$ ), apesar das diferenças, não foram significativas.

Os restantes sintomas do aparelho digestivo não revelaram diferenças significativas entre os indivíduos diabéticos com bom vs mau controlo da glicémia a longo prazo, apesar do facto de no geral serem mais frequentes nos diabéticos com pior controlo da glicémia a longo prazo, e alguns serem mais graves nos mesmos, como se observa a seguir:

- Azia (36% vs 38.9%;  $p = 0.202$ )
- Refluxo (36% vs 41.9%;  $p = 0.154$ )
- Dor de Fome (44% vs 41.1%;  $p = 0.152$ )
- Náusea (17.3 vs 25.3;  $p = 0.211$ )
- Eructações (34.7% vs 38.2;  $p = 0.612$ )
- Diarreia (20% vs 19.1%;  $p = 0.906$ )
- Incontinência (16 vs 16.8%;  $p = 0.747$ )
- Urgência em defecar (28% vs 34%;  $p = 0.489$ )

#### C) 4-A duração da doença

A duração da diabetes também foi avaliada quanto ao seu impacto sobre a presença de sintomas naqueles pacientes. Os diabéticos foram divididos em 2 grupos: o primeiro (I) incluiu os diabéticos cuja doença foi diagnosticada há até 10 anos [N = 95 (50 mulheres e 45 homens) com idade média de 60,76 anos]. O segundo grupo (II) era formado pelos que sabiam serem diabéticos há mais de 10 anos [N = 75 (38 mulheres e 37 homens) com a idade média de 62.69 anos].

O único sintoma cuja presença teve uma diferença significativa entre ambos os grupos foi a incontinência fecal, que afectou 9.5% dos indivíduos do grupo I e 24% dos do grupo II ( $p = 0.012$ ), Gráfico 6. A sua gravidade foi também maior nos diabéticos daquele grupo ( $p$

=0.010). Os restantes sintomas não revelaram diferenças com significado estatístico, variando o p entre 0.188 e 0.925.

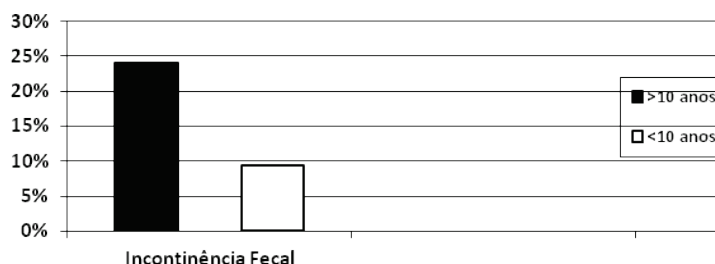


Gráfico 6: Frequência do sintoma que foi mais frequente nos diabéticos em função da duração da doença: a incontinência fecal foi mais frequente (e mais grave) nos indivíduos diabéticos há mais de 10 anos, 24% (N=75), do que nos com duração menor ou igual a 10 anos, 9.5% (N=95). A diferença foi estatisticamente significativa, p=0.01).

#### D) Comparação do trânsito no tubo digestivo entre diabéticos e não diabéticos

O estudo comparativo (entre diabéticos e não diabéticos) da progressão dos marcadores radiopacos pelo tubo digestivo incluiu, depois de um processo de ajuste da amostra em função das idades e do género, um total de 79 indivíduos. Daqueles, 43 eram diabéticos e 36 não diabéticos Na Tabela 5 pode ser apreciada a caracterização geral de ambos os grupos.

No grupo estudado, o número de mulheres era semelhante (20 diabéticas e 15 não diabéticas), tal como o número de homens (23 diabéticos e 21 não diabéticos).

A idade mínima (38 anos entre os diabéticos e 41 entre os não diabéticos) e a idade máxima (69 nos diabéticos e 81 nos não diabéticos) não resultaram, de igual forma, em qualquer diferença no valor médio das mesmas, que foi ( $\bar{X} \pm$  erro padrão) de  $58.21 \pm 1.185$  nos diabéticos e de  $56.80 \pm 2.09$  nos indivíduos do grupo controlo, com o valor de  $p = 0.54$ .

Tabela 5: Caracterização geral dos pacientes diabéticos e do grupo controlo a quem foram efectuados estudos do trânsito digestivo com marcadores radiopacos, de acordo com o género e a idade.

Variável	Indivíduos diabéticos N= 43		Grupo controle N= 36	
	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens
Número	20	23	15	21
Idade mínima (anos)	38		41	
Idade máxima (anos)	69		81	
Idade média (anos)	58.21		56.8	
Erro padrão	1.185		2.09	
<i>valor de p</i>	0.541			

De acordo com o protocolo elaborado, foram feitas, a cada paciente, duas radiografias simples do abdómen de pé sem preparação. A primeira 24 horas e a segunda 72 horas

após a deglutição de 25 marcadores radiopacos. A distribuição das partículas pelo cólon às 24 e às 72 horas pode ser observada nas duas Tabelas (6 e 7) que se seguem.

Tabela 6: Distribuição do número total de marcadores pelo intestino (cólon) nos pacientes diabéticos e nos indivíduos do grupo controlo às 24 horas (média  $\pm$  desvio padrão).

<b>Grupo</b>	<b>Cólon direito</b>	<b>Cólon esquerdo</b>	<b>Sigmóide e recto</b>	<b>Total</b>
Diabéticos	5.9 $\pm$ 5.7	3.8 $\pm$ 4.6	3.8 $\pm$ 4.6	14.77 $\pm$ 8.3
Controlo	3.8 $\pm$ 3.8	4.2 $\pm$ 5.7	5.6 $\pm$ 5.7	13.37 $\pm$ 7.7
<i>Valor de p</i>	0.05	0.1	0.1	0.4

O número médio de marcadores radiopacos presentes no cólon dos indivíduos estudados, às 24 horas após a sua ingestão, foi semelhante entre os diabéticos (N=43) e os não diabéticos (N=36).

Os resultados, na Tabela 6, mostram que não houve diferenças estatisticamente significativas no número de marcadores presentes no cólon às 24 horas, entre diabéticos e não diabéticos estudados.

Analisou-se igualmente a distribuição dos referidos marcadores pelo cólon em função dos segmentos ou porção exacta do cólon no qual estivessem localizados. Entre os diabéticos e não diabéticos, o número de marcadores no ângulo hepático, (1.26 vs 0.51;  $p=0.04$ ), no cólon transversal proximal (1.44 vs 0.71;  $p=0.06$ ) e no cólon transversal distal (1.86 vs 0.43;  $p=0.001$ ) revelaram diferenças às vezes bastante significativas. Notou-se também que, apesar de não atingir significado, era maior a quantidade de marcadores nos diabéticos que nos não diabéticos no cólon descendente (2.54 vs 2.21;  $p=0.57$ ) e no recto (1.37 vs 2.20;  $p=0.09$ ).

Nos filmes radiográficos dos mesmos indivíduos, efectuados às 72 horas, observou-se uma diferença muito significativa no número de marcadores presentes nos diferentes segmentos e porções do cólon, que se reflectiu numa diferença entre o total do número médio de partículas no cólon dos diabéticos e dos não diabéticos.

A Tabela 7 mostra claramente que o número de marcadores radiopacos presentes no cólon esquerdo e sigmóide e recto, tal como no total do cólon, às 72 horas foi expressivamente maior nos diabéticos do que nos não diabéticos do grupo controlo. Os níveis de significância atingidos revelam que a diferença é bastante expressiva, mostrando que na diabetes mellitus tipo 2 o trânsito no cólon é, de facto, mais lento que na população não diabética saudável.

Tabela 7: Distribuição do número médio de marcadores pelos diferentes segmentos do cólon nos pacientes diabéticos e nos indivíduos do grupo controlo, às 72 horas (média  $\pm$  desvio padrão).

<b>Grupo</b>	<b>Cólon direito</b>	<b>Cólon esquerdo</b>	<b>Sigmóide e recto</b>	<b>Total</b>
Diabéticos	0.44 $\pm$ 0.88	2.6 $\pm$ 4.2	2.65 $\pm$ 3.8	5.7 $\pm$ 7.1
Controlo	0.26 $\pm$ 0.7	0.49 $\pm$ 1.3	0.80 $\pm$ 1.5	1.5 $\pm$ 2.7
<i>Valor de p</i>	0.8	0.003	0.005	0.001

O número médio de marcadores radiopacos presentes no cólon esquerdo, no sigmóide e recto e no cólon total dos indivíduos estudados, às 72 horas após a sua ingestão, foi significativamente maior nos diabéticos (N=43) do que nos não diabéticos (N=36).

### E) Trânsito dos marcadores radiopacos no tubo digestivo entre os diabéticos

A análise, dentre os diabéticos, da progressão dos marcadores radiopacos pelo tubo digestivo, incluiu todos a quem foram feitas as radiografias após a ingestão dos marcadores radiopacos. Para o efeito, incluíram-se os que foram excluídos no estudo comparativo com os não diabéticos. Perfizeram assim 68 indivíduos, dos quais 31 eram mulheres e 37 homens. A idade média foi semelhante entre mulheres (65.1 anos) e homens (62.8 anos).

Tabela 8: Caracterização geral dos pacientes diabéticos aos quais foram efectuados estudos do trânsito digestivo com marcadores radiopacos, de acordo com o género e a idade.

Variável	Indivíduos diabéticos	
	Mulheres	Homens
Número	37	31
Idade mínima		38
Idade máxima		81
<i>Idade média</i>		58.21

#### E) 1- Trânsito dos marcadores radiopacos no tubo digestivo dos diabéticos em função do género.

Quando comparada a progressão dos marcadores radiopacos, verificou-se que às 24 horas o número médio total presente no cólon era de 16.33 nas mulheres e de 15.51 nos homens ( $p=0.677$ ), às 72 horas de 5.57 nas mulheres e 5.00 nos homens ( $p=0.998$ ).

A sua distribuição pelas 3 porções em que se dividiu o cólon e recto em cada observação também não foi estatisticamente diferente, em ambas as observações. Foram elas as que se seguem:

##### Às 24 horas (mulheres vs homens; p)

-Cólon Direito (6.53 vs 5.38;  $p=0.372$ )

-Cólon Esquerdo (5.57 vs 6.78;  $p=0.289$ )

-Cólon Sigmóide e Recto (4.23 vs 3.41;  $p=0.442$ )

##### Às 72 horas (mulheres vs homens; p)

-Cólon Direito (0.19 vs 0.52;  $p=0.1$ )

-Cólon Esquerdo (2.92 vs 2.39;  $p=0.6$ )

-Cólon Sigmóide e Recto (2.46 vs 2.10;  $p=0.8$ )

#### E) 2- Trânsito das partículas no tubo digestivo dos diabéticos em função da idade entre os pacientes diabéticos estudados

Os 2 grupos em que os diabéticos foram divididos ( $\leq 60$  anos, grupo I vs  $> 60$  anos, grupo II) tinham cada um 25 e 43 indivíduos, respectivamente.

Os resultados demonstraram uma diferença não significativa entre estes grupos na quantidade de marcadores presentes no cólon às 24 horas. Às 72 horas, nos indivíduos com idade menor ou igual a 60 anos, o número de partículas presentes foi menor do que entre os com mais de 60 anos. Todavia, a diferença também não foi significativa. Estes dados são observáveis na Tabela 9.

Tabela 9: Número de marcadores radiopacos presentes no cólon às 72 horas, nos doentes diabéticos tipo 2, distribuídos de acordo com a idade,  $\leq 60$  anos (N=25) vs  $> 60$  anos (N=43), média desvio padrão ( $\bar{X} \pm SD$ ). Não foram registadas diferenças estatisticamente significativas.

Grupo	Cólon Direito	Cólon Esquerdo	Sigmóide e recto	Total
$\leq 60$ anos	0.32 $\pm$ 0.9	2.32 $\pm$ 4.7	2.40 $\pm$ 4.4	5.04 $\pm$ 7.5
$>60$ anos	0.35 $\pm$ 0.9	2.88 $\pm$ 5.8	2.23 $\pm$ 3.2	5.27 $\pm$ 7.9
Valor de p	0.9	0.6	0.8	0.8

Às 72 horas os números médios de partículas presentes no cólon dos diabéticos, distribuídos pelos 2 grupos etários em que foram divididos, tanto nas 3 porções do cólon como no total, não evidenciaram diferenças de relevo estatístico. A média do valor total em cada grupo foi de 5.04 nos com idade menor ou igual a 60 anos e 5.27 entre aqueles cuja idade era superior a 60 anos ( $p = 0.896$ ).

### E) 3- Trânsito dos marcadores radiopacos no tubo digestivo dos diabéticos em função da duração da diabetes

Os diabéticos foram divididos em dois grupos de acordo com a duração da doença. Um grupo, de indivíduos cuja diabetes durava até 10 anos, com 34 indivíduos e outro, com uma duração da diabetes de mais de 10 anos, com 34 indivíduos igualmente.

No Gráfico 7 observa-se a distribuição do número de marcadores naqueles grupos de indivíduos diabéticos às 72 horas. Às 24 horas as diferenças não foram significativas.

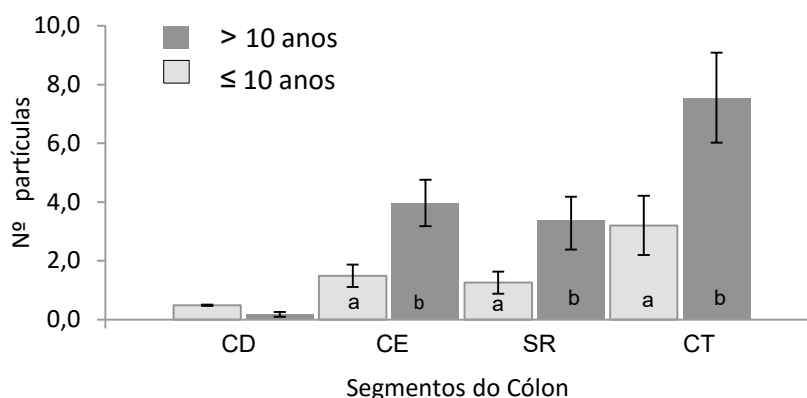


Gráfico 7: Número médio de marcadores radiopacos presentes no cólon, às 72 horas, nos doentes diabéticos tipo 2, distribuídos de acordo com a duração da doença, em anos, no cólon direito (CD), cólon esquerdo (CE) sigmóide e recto (SR) e no colon todo (CT).

Os diabéticos com doença até há 10 anos (N=34) tinham, às 72 horas, um número de marcadores radiopacos (média  $\pm$  erro padrão) significativamente menor do que os diabéticos com doença há mais de 10 anos (N=34) no cólon total (3.2 $\pm$ 1.02 vs 7.55 $\pm$ 1.53,  $p=0.02$ ), no cólon esquerdo (1.46 $\pm$ 0.63 vs 3.97 $\pm$ 1.12,  $p<0.05$ ), e no cólon sigmóide e recto (1.26 $\pm$ 0,38 vs 3.39 $\pm$ 0,79,  $p=0.01$ ). No cólon direito a diferença não foi significativa (0.49 $\pm$  0.2 vs 0.18 $\pm$ 0.08;  $p = 0.901$ ).

Às 72 horas, Gráfico 7, observou-se que a diferença foi estatisticamente muito significativa entre a média das partículas presentes no cólon dos indivíduos com até 10 anos de duração da diabetes (3.2) e os indivíduos cuja doença fora diagnosticada há mais de 10 anos (7.55),  $p = 0.02$ . A diferença significativa, no referido número de partículas às



72 horas, só não foi observada na porção proximal do cólon (cólon direito), onde os valores estavam muito próximos (duração  $\leq 10$  anos vs  $> 10$  anos, 0.49 vs 0.18;  $p = 0.901$ ). No cólon esquerdo (1.49 vs 3.97,  $p < 0.05$ ) e no sigmóide e recto (1.26 vs 3.39,  $p = 0.01$ ), foi.

#### E) 4 - Trânsito dos marcadores radiopacos no cólon dos diabéticos em função dos níveis de Hemoglobina Glicosilada.

A hemoglobina glicosilada (HbA1c) é o mais importante dos parâmetros que avaliam a evolução da glicémia em geral nas últimas quatro semanas que antecederam a sua observação ou registo. Assim sendo, considera-se que o controlo glicémico a longo prazo é bom se a HbA1c for igual ou menor que 7% (ou 7mmol/l). Pelo contrário, valores superiores a 7 indiciam um mau controlo da glicémia no mês que antecedeu o seu doseamento.

No grupo de diabéticos estudados, a quantidade média de marcadores presentes no tubo digestivo, às 24 horas, foi significativamente maior entre os diabéticos com melhor controlo da glicémia a longo prazo, HbA1c  $\leq 7\%$  do que nos indivíduos com a HbA1c elevada. Pode-se observar estes dados no Gráfico 8, que se segue. Eram 31 os indivíduos que tinham a HbA1c  $\leq 7\%$  e 37 os que a tinham  $> 7\%$ .

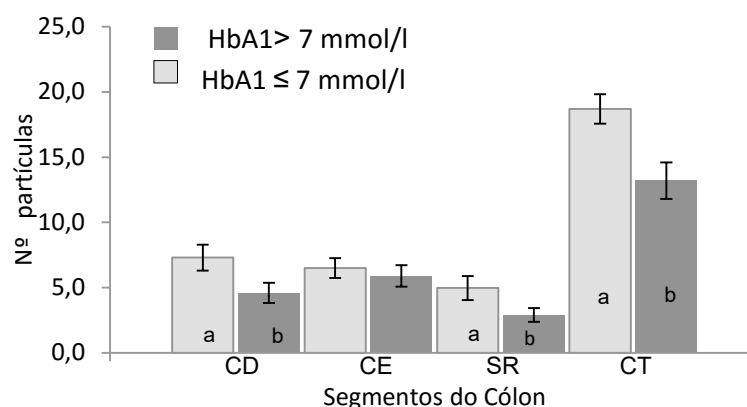


Gráfico 8: Número de marcadores radiopacos presentes no cólon (CD=cólon direito; CE=cólon esquerdo; SR=sigmóide e recto; CT=cólon total), às 24 horas, nos doentes diabéticos tipo 2, distribuídos de acordo com a hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Os diabéticos com HbA1c  $\leq 7$  (N=31) tinham, às 24 horas, um número de marcadores radiopacos no cólon significativamente maior do que os diabéticos com HbA1c  $> 7$  (N=37): no cólon total,  $18.7 \pm 1.13$  vs  $13.2 \pm 1.40$ ,  $p = 0.004$ , no cólon direito,  $7.3 \pm 1.0$  vs  $4.6 \pm 0.78$ ,  $p < 0.03$  e no cólon sigmóide e recto,  $4.97 \pm 0.91$  vs  $2.7 \pm 0.53$ ,  $p = 0.03$ . No cólon esquerdo, a diferença não foi significativa,  $6.5 \pm 0.75$  vs  $5.9 \pm 0.83$ ,  $p > 0.05$ .

Os diabéticos com HbA1c  $> 7\%$  tinham menor número de marcadores radiopacos no cólon direito (CD), no sigmóide e recto (SR) e no total do cólon (CT), com diferenças estatisticamente expressivas,  $p < 0.03$ ,  $p < 0.03$  e  $p < 0.004$ , respectivamente, às 24 horas. No cólon esquerdo (CE), apesar do menor número de marcadores no grupo de indivíduos com HbA1c  $> 7\%$ , não se verificou diferença relevante.

Tabela 10: Distribuição do número médio de marcadores radiopacos pelo cólon, às 72 horas, nos indivíduos diabéticos de acordo com o controlo da glicémia a longo prazo, média  $\pm$  desvio padrão (HbA1c $\leq$ 7% (N=31); HbA1c $>$ 7%(N=37). Não houve diferenças significativas.

<b>Grupo</b>	<b>Cólon Direito</b>	<b>Cólon Esquerdo</b>	<b>Sigmóide e recto</b>	<b>Total</b>
HbA1c $\leq$ 7%	0.47 $\pm$ 1.1	3.13 $\pm$ 5.2	2.63 $\pm$ 3.0	6.22 $\pm$ 7.7
HbA1c $>$ 7%	0.22 $\pm$ 0.5	2.28 $\pm$ 5.4	2.00 $\pm$ 4.2	4.50 $\pm$ 7.8
<i>Valor de p</i>	0.2	0.5	0.4	0.3

Às 72 horas, os valores médios de partículas no cólon, no total, nos dois grupos em questão, foram de 6.22 nos com melhor controlo da glicémia e de 4.5 nos com pior controlo da glicémia a longo prazo. Esta diferença, ao contrário das 24 horas, não foi significativa ( $p = 0.357$ ). A distribuição das partículas pelas 3 porções do cólon também não exibiu diferenças significativas quando comparados os grupos às 72 horas. Estes dados estão descritos na Tabela 10, acima.

#### **F) Manometria esofágica: comparação entre diabéticos e não diabéticos**

O estudo manométrico do esófago permitiu analisar e comparar a dinâmica motora do corpo do esófago, tal como as diferentes características das ondas presentes. Em relação a cada grupo de indivíduos, fez-se a análise estatística de um amplo conjunto de variáveis. Foram achadas as médias, desvios e erros-padrão, comparadas as médias e avaliado o grau de significância nas diferenças entre si, utilizando o teste t de Student & Fischer, com um grau de significância mínimo de  $p = 0.05$ .

São as seguintes as características das ondas contrácteis do esófago que foram estudadas:

- a)Tipos de ondas, em % (propulsivas, retrógradas, simultâneas e não transmitidas)
- b)Amplitude das ondas (em mmHg) nas diferentes portas manométricas
- c)Pico médio e pico máximo (em mmHg/seg) nas diferentes portas manométricas
- d)Velocidade das ondas (em cm/seg) (de acordo com as portas manométricas e média)
- e)Duração das ondas (em segundos)
- f)Duração entre as ondas (de acordo com a porta de registo)

Depois de ajustados para a idade e género, incluíram-se no estudo um conjunto de 66 indivíduos a quem foram feitos exames manométricos do esófago. Do total, 34 eram diabéticos e 32 não diabéticos. A idade dos diabéticos estava entre 38 e 72 com média de 58.85. Os não diabéticos tinham as idades mínimas e máximas de 42 e 76, com uma média de 57.53. A diferença da idade entre os grupos não foi significativa ( $p = 0.571$ ).

Na Tabela 11 apresentam-se as características demográficas dos indivíduos que foram incluídos no estudo comparativo da dinâmica do corpo esofágico.

Tabela 11: Características demográficas gerais dos indivíduos estudados por manometria esofágica estacionária com cateter de 6 canais e sistema de perfusão hídrica.

Variável	Indivíduos diabéticos N=34		Grupo controle N=32	
	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens
Número	13	21	16	16
Idade mínima	38		40	
Idade máxima	72		76	
Idade média	58.85		57.53	
Erro padrão	1.371		1.898	
Valor de p	0.571			

O número de indivíduos de cada grupo da amostra, a sua distribuição por género e a idade média foram estatisticamente semelhantes.

### F) 1-Sequência das ondas (propulsivas, retrógradas, simultâneas e não transmitidas)

De uma forma geral, em ambos os grupos estudados a maioria das ondas esofágicas foram progressivas ou peristálticas. Todavia, verificou-se que a percentagem de ondas progressivas entre os indivíduos não diabéticos (96.31) foi superior à dos diabéticos (83.53), com uma diferença que se revelou significativa ( $p < 0.002$ ). Este facto pode ser verificado no Gráfico 9. Por seu turno, a percentagem de ondas simultâneas entre os não diabéticos (0,53) e os diabéticos (3,26), revelou-se significativamente maior entre os diabéticos ( $p = 0.01$ ). De igual forma, houve mais ondas não transmitidas ( $p = 0.03$ ) e retrógradas ( $p = 0.002$ ) entre os diabéticos do que entre os não diabéticos, sendo, em todos os casos, a diferença muito significativa, como mostra o mesmo Gráfico 9.

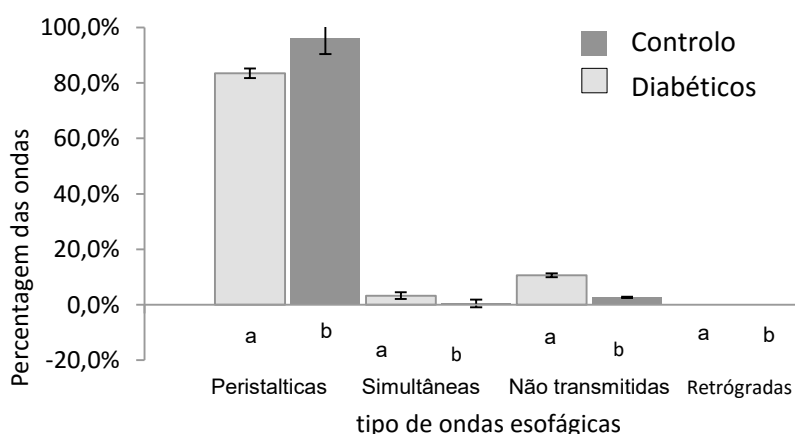


Gráfico 9: Percentagem dos diferentes tipos de ondas manométricas do corpo esofágico entre os doentes diabéticos (N=34) e os indivíduos do grupo controlo, não diabéticos (N=32). Média da percentagem de ondas peristálticas (P), simultâneas (S), não transmitidas (NT) e retrógradas (R). Verificou-se que a percentagem de ondas progressivas nos indivíduos não diabéticos foi superior à dos diabéticos,  $96.3 \pm 0.79\%$  vs  $83.5 \pm 3.81\%$ ,  $p < 0.002$ . Por seu turno, a percentagem de ondas simultâneas revelou-se significativamente maior entre os diabéticos,  $0.53 \pm 0.25\%$  vs  $3.26 \pm 1.0\%$ , ( $p = 0.01$ ), tal como as não transmitidas,  $2.75 \pm 0.53\%$  vs  $10.62 \pm 3,56\%$  ( $p = 0.03$ ) e as retrógradas,  $0.31 \pm 0.20\%$  vs  $2.68 \pm 0.68\%$ ,  $p = 0.002$ .

### F) 2-Amplitude das ondas

Os valores da amplitude das ondas registadas em ambos os grupos estão inseridos na Tabela 12. Nela se apresentam os valores da amplitude média de cada uma das 3 partes

do corpo do esófago e a média geral em todos os canais, nos diabéticos e no grupo controlo. O seu valor é dado em mmHg e reflecte-se no traçado pela altura da onda de contracção.

Tabela 12: Amplitude das ondas manométricas do corpo esofágico entre os pacientes com diabetes (N=34) e no grupo controlo (N=32) (média ± desvio padrão). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas.

<b>Grupo</b>	<b>Esófago superior</b>	<b>Esófago médio</b>	<b>Esófago inferior</b>	<b>Amplitude média</b>
Diabéticos	31.9±11.5	51.8±22.1	55.9±26.7	46.7±17.7
Controlo	36.2±14.7	58.2±34.2	65.9±21.6	52.8±16.3
<i>valor de p</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Observámos que a amplitude em geral foi superior nos indivíduos não diabéticos. Em relação a amplitude mínima, observou-se que o valor mais baixo registado entre os pacientes diabéticos foi de 15 mmHg, e o registado nos não diabéticos de 17 mmHg. Por seu turno, o valor mais elevado observado foi de 115 nos diabéticos e de 137 mmHg no grupo controlo. Cada porta manométrica registou as ondas de um terço do esófago: P1 esófago superior, P2 esófago médio e P3 esófago inferior. A diferença das médias entre os dois grupos não foi significativa em nenhuma das portas manométricas, e os valores médios estavam dentro dos limites considerados normais.

### F) 3- O pico médio e o pico máximo das ondas esofágicas

A análise informática feita pelo programa utilizado fornece os dados do pico médio e máximo (em mmHg/segundo) das ondas contrácteis do esófago. Da avaliação do pico das ondas sobre a superfície da parede esofágica, realçou-se o facto de no geral ser maior nos não diabéticos do que nos diabéticos. Foram avaliados o pico médio (Tabela 13) e o pico máximo, cada um deles de acordo com a porta manométrica P1(esófago superior), P2 (esófago médio) e P3 (esófago inferior).

Tabela 13: Pico médio das ondas manométricas do corpo esofágico entre os diabéticos (N=34) e os indivíduos não diabéticos (N=32) estudados (média, desvio padrão e valor de p).

<b>Grupo</b>	<b>Esófago superior</b>	<b>Esófago médio</b>	<b>Esófago inferior</b>	<b>Média</b>
Diabéticos	24.1±13.9	33.8±13.9	29.8±15.3	29.3±10.6
Controlo	24.5±13.0	40.2±17.7	41.3±14.0	35.3±11.8
<i>valor de p</i>	>0.05	<0.03	<0.002	0.03

O pico médio das ondas do corpo esofágico foi superior nos indivíduos não diabéticos, no terço médio e no terço inferior, onde as diferenças foram estatisticamente significativas. O valor médio do pico médio também foi significativamente maior nos indivíduos não diabéticos.

O valor do pico médio das ondas manométricas registadas no corpo esofágico foi significativamente superior nos indivíduos do grupo controlo, nos 2/3 inferiores do esófago e na média geral, do que nos diabéticos estudados. Todavia, o pico máximo foi significativamente diferente apenas no terço distal, onde foi superior nos não diabéticos,

P3, 56.9±27.7 vs 71.6±22.5,  $p < 0.02$ . No terço superior, P1, 39.9±16.1 vs 41.8±18.9,  $p > 0.05$ , e no terço médio, P2, 57.7±21.8 vs 61.8±20.0,  $p > 0.05$ , apesar de maior nos não diabéticos, a diferença não foi significativa.

#### F) 4 – Duração das ondas

A duração das ondas peristálticas esofágicas, em segundos, foi igualmente avaliada. Foram comparados os seus valores entre os indivíduos diabéticos e não diabéticos, e os resultados obtidos estão expostos na Tabela 14.

Verificou-se que a duração das ondas manométricas esofágicas foi, em geral, maior nos indivíduos diabéticos. O seu valor diferiu significativamente da duração das ondas nos não diabéticos nas portas manométricas que registaram a motilidade dos 2/3 inferiores do corpo esofágico. A média geral também foi significativamente maior nos diabéticos.

Tabela 14: Duração das ondas manométricas do corpo esofágico entre os diabéticos (N=34) e os indivíduos não diabéticos (N=32) estudados, nas diferentes portas manométricas (média ± desvio padrão e valor de p).

<b>Grupo</b>	<b>Esófago superior</b>	<b>Esófago médio</b>	<b>Esófago inferior</b>	<b>Duração média</b>
Diabéticos	4.0±1.0	4.5±1.3	5.4±1.4	4.6±0.9
Controlo	3.8±0.9	3.9±0.8	4.7±1.0	4.1±0.75
<i>Valor de p</i>	>0.05	<0.04	<0.02	<0.04

A duração média das ondas esofágicas foi menor no terço médio e no terço inferior do esófago nos indivíduos do grupo controlo, com diferença estatisticamente significativa. A média da duração das ondas também foi menor no grupo controlo.

#### F) 5 – Velocidade das ondas

A velocidade (em cm/seg) das ondas esofágicas foi avaliada nos três canais de registo. Apresenta-se na Tabela 15 a velocidade das ondas nos diferentes canais, medida nos pacientes diabéticos e nos indivíduos do grupo controlo. Nela se realça o facto de as ondas, de uma forma geral, possuírem maior velocidade nos não diabéticos. A diferença foi significativa na deslocação das ondas esofágicas entre o terço médio e o inferior do corpo esofágico.

Tabela 15: Velocidade das ondas (em cm/seg) do corpo esofágico (média ± desvio padrão e valor de p) nos 3 canais ou portas de registo manométrico nos indivíduos diabéticos (N=34) e não diabéticos (N=32) estudados.

<b>Grupo</b>	<b>P1-P2</b>	<b>P2-P3</b>	<b>P1-P3</b>
Diabéticos	3.1±3.7	3.5±2.9	3.2±3.4
Controlo	3.8±3.6	4.9±2.7	4.2±2.1
<i>valor de p</i>	$p > 0.05$	$P < 0.04$	$> 0.05$

A diferença na velocidade das ondas foi significativa na sua deslocação entre o esófago médio e o inferior, sendo maior no grupo controlo.

#### G) Análise e avaliação da motricidade do corpo esofágico nos diabéticos

Com a intenção de conhecer a influência de alguns factores na motricidade do corpo esofágico entre os pacientes diabéticos, foi analisada a relação entre os resultados da

manometria esofágica e o género, a idade, a duração da diabetes, a hemoglobina glicosilada e a glicémia matinal em jejum. Os diabéticos, para cada análise, foram divididos em 2 grupos (no caso da idade). Foram, por fim, comparadas as médias de cada parâmetro manométrico entre os dois (ou três) grupos e avaliada a eventual significância das diferenças encontradas.

Os diabéticos incluídos nesta análise foram 36 indivíduos, dos quais 16 eram mulheres e 20 homens.

### G) 1- Comparação das características manométricas esofágicas entre os diabéticos em função do género

Quando comparados os diferentes tipos de ondas, verificámos que não houve diferenças significativas entre a sua frequência nos dois géneros de indivíduos diabéticos. Este facto pode ser observado na Tabela 16, que apresenta a sua percentagem distribuída entre as mulheres e homens, onde o valor de *p* foi sempre maior que 0.05.

Tabela. 16: Percentagens dos diferentes tipos de ondas manométricas esofágicas entre as mulheres (N=16) e os homens (N=20) diabéticos estudados (média ± desvio padrão). Não se registaram diferenças estatisticamente significativas.

Grupo	Ondas peristálticas	Ondas simultâneas	Ondas retrógradas	Ondas não transmitidas
Mulheres	86.6±11.5	2.25±22.1	2.88±26.7	7.44±17.7
Homens	80.2±14.7	3.95±34.2	2.40±21.6	13.5±16.3
valor de <i>p</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

A velocidade das ondas manométricas P1-P2 1.6±3.7 vs 4.3±3.2, *p* =0.02; P2-P3 2.7±3.1 vs 4.1±2.4, *p* =0.1 e P1-P3 1.6±2.8 vs 4.0±3.4, *p* =0.03 e duração média das ondas, P1-P2 2.5±3.8 vs 5.1±3.7, *p* = 0.04 e de P-P3 4.4±2.2 vs 7.4±5.8, *p* =0.04, foram ambas maiores nos homens. Não se encontraram diferenças significativas nos valores da amplitude e dos picos médios e máximos das ondas entre ambos os grupos. Assinale-se, de qualquer forma, que o valor médio da amplitude das ondas em todas as portas manométricas, e os valores médios dos picos, na sua maioria foram mais elevados nas mulheres.

### G) 2- Comparação da motilidade do corpo esofágico avaliada por manometria entre os diabéticos em função da idade

Os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com a idade: ≤60 e >60 anos. O primeiro grupo estava constituído por 17 e o segundo por 19 pacientes.

Na análise das diferentes variáveis verificou-se que entre os ≤60 vs >60 anos:

- A frequência de ondas peristálticas foi semelhante (84.71% vs 82.42%, *p* =0.7).
- As ondas simultâneas, não transmitidas e retrógradas não evidenciaram diferenças estatisticamente relevantes entre elas.
- As ondas tenderam a ser mais amplas nos indivíduos maiores de 60 anos. O valor médio da amplitude em P1 (terço superior do esófago) foi superior nos indivíduos mais idosos (27.5±9.1 vs 37.4±12.1, *p* =0.009), mas a amplitude nas outras portas e a média (41.7±13.2 vs 50.74±19.6) foram estatisticamente semelhantes nos dois grupos.

d) O valor do pico máximo,  $35.24 \pm 14.7$  vs  $45.26 \pm 15.5$ ,  $p = 0.05$  e da duração das ondas de P1-P2,  $2.56 \pm 4.1$  vs  $5.25 \pm 3.5$ ,  $p = 0.04$ , também foram significativamente mais elevados no terço superior do esôfago dos indivíduos com mais de 60 anos.

e) O valor da média dos picos médio,  $27.47 \pm 9.4$  vs  $30,74 \pm 11.1$  e máximo,  $47.76 \pm 15.4$  vs  $54.74 \pm 18.9$ , foram semelhantes estatisticamente.

f) A duração média das ondas manométricas ( $4.37 \pm 0.8$  vs  $4.65 \pm 1.0$  seg) foi quase igual entre os grupos estudados.

-A velocidade das ondas também não diferiu de forma significativa entre os dois grupos ( $2.48$  vs  $3.48$ ;  $p = 0.399$ ).

### G) 3- Características manométricas das ondas do corpo esofágico entre os pacientes diabéticos estudados em função da hemoglobina glicosilada (HbA1c)

Dos 36 diabéticos estudados, 15 tinham a HbA1c normal ( $\leq 7$ mmol/l) enquanto que os outros 21 a tinham elevada ( $>7$ mmol/l).

De acordo com as suas características, as ondas peristálticas foram mais frequentes entre os diabéticos com HbA1c  $\leq 7\%$  (90.67%) do que entre aqueles que a tinham maior que 7 (78.52%),  $p < 0.05$ , com uma diferença pouco significativa. Por seu turno, as ondas não transmitidas foram mais frequentes entre os que tinham a HbA1c  $>7\%$  (3.4% vs 16.10%;  $p = 0.04$ ). As ondas simultâneas e as ondas retrógradas revelaram frequências semelhantes entre ambos os grupos. Nos diabéticos com HbA1c  $\leq 7\%$  vs  $>7\%$ , as ondas simultâneas registaram frequências de 3.73% vs 2.81%, e as ondas retrógradas tiveram valores de 2.53% vs 2.67%: diferenças sem significado.

No Gráfico 10, abaixo, apresenta-se a percentagem das diferentes ondas em cada grupo de pacientes, divididos de acordo com a HbA1c.

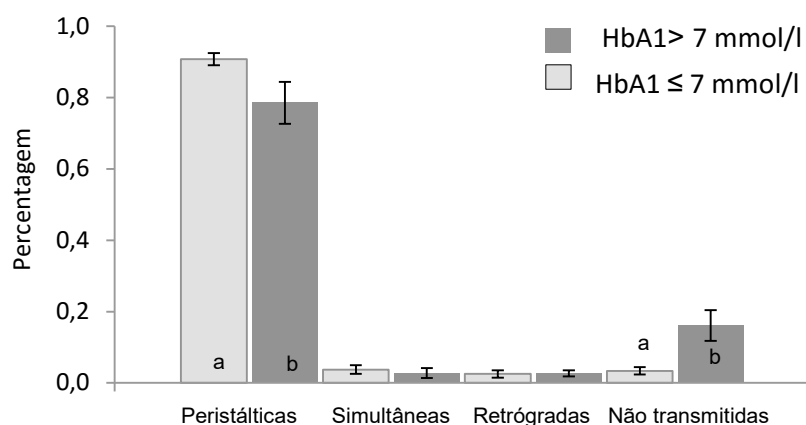


Gráfico 10: Distribuição percentual dos diferentes tipos de ondas entre os pacientes diabéticos, agrupados de acordo com os níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Os diabéticos com HbA1c  $\leq 7\%$  (N=15) tiveram uma percentagem de ondas peristálticas significativamente superior do que os com HbA1c  $>7$  (N=21),  $90.67 \pm 1.74\%$  vs  $78.52 \pm 5.88\%$ ,  $p < 0.05$ . A percentagem de ondas não transmitidas foi maior nos diabéticos com HbA1c  $>7$  e a diferença foi estatisticamente significativa,  $3.40 \pm 1.04\%$  vs  $16.10 \pm 4.27\%$ ,  $p = 0.04$ . As simultâneas ( $3.73 \pm 1.22$  vs  $2.81 \pm 1,39\%$ ) e as retrógradas ( $2.53 \pm 1.03\%$  vs  $2.67 \pm 0.84\%$ ) foram estatisticamente semelhantes.

A amplitude das ondas (em mmHg), média= $47.80$  vs  $45.57$ ;  $p = 0.7$ , o pico (em mmHg) médio, média = $29.67$  vs  $28.86$ ;  $p = 0.8$ , o pico máximo,  $52.80$  vs  $50.48$ ;  $p = 0.7$ , a duração,

4.62 vs 4.45;  $p = 0.5$ , e a velocidade média, 2.86 vs 3.11;  $p = 0.8$ , das ondas não apresentaram diferenças significativas entre si.

#### G) 4 - Características manométricas das ondas do corpo esofágico entre os pacientes diabéticos estudados em função da glicemia matinal em jejum

Dos 36 diabéticos estudados, 13 tinham a glicemia em jejum  $\leq 7$ mmol/l. Os outros 25 tinham-na acima daquele valor.

Em relação aos diferentes tipos de ondas manométricas, os registos não apresentaram diferenças significativas entre estes grupos, e os valores foram os que se seguem:

- Peristálticas (80.46% vs 85.22%;  $p = 0.5$ )
- Simultâneas (5.0 % vs 2.17%;  $p = 0.1$ )
- Retrógradas (3.46% vs 2.13%;  $p = 0.3$ )
- Não transmitidas (11.15% vs 10.61%;  $p = 0.9$ )

A amplitude (em mmHg) nos diferentes canais, tanto nas distintas portas como a sua média (41.69 vs 49.22;  $p = 0.2$ ), tal como o pico médio nas 3 portas manométricas e a média (força média = 31.3 vs 34.7;  $p = 0.2$ ), e o pico máximo (47.23 vs 53.83;  $p = 0.2$ ) revelaram ser mais elevados nos indivíduos com a glicemia matinal em jejum superior a 7mmol/l. Porém, os valores não foram significativamente diferentes.

A duração das ondas (média: 4.53seg. vs 4.51seg.) e a sua velocidade (média: 3.31cm/seg vs 2.83cm/seg.) foram muito semelhantes nos dois grupos de pacientes diabéticos estudados.

#### G) 5- Comparação das características manométricas esofágicas entre os diabéticos em função da duração da diabetes

Na comparação dos valores registados por manometria esofágica entre os diabéticos com duração de doença  $\leq 10$  anos vs  $> 10$  anos, apenas a velocidade das ondas revelou diferenças importantes entre ambos os grupos. As velocidades (cm/seg) registadas foram: P1-P2 4.62 $\pm$ 3.2 vs 2.04 $\pm$ 3.7;  $p = 0.03$ ; P2-P3 3.94 $\pm$ 2.9 vs 3.22 $\pm$ 2.7;  $p = 0.4$  e P1-P3 4.21 $\pm$ 2.6 vs 2.04 $\pm$ 3.6;  $p < 0.05$ . O Gráfico 11 apresenta os valores da velocidade das ondas esofágicas em função da duração da diabetes no grupo estudado. As restantes variáveis não evidenciaram diferenças significativas.

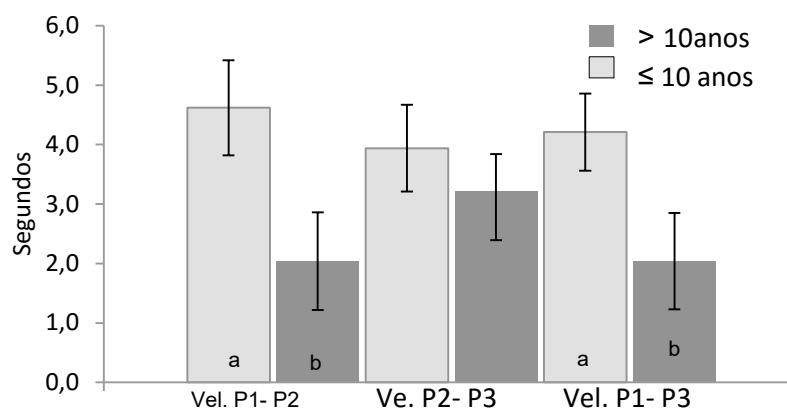


Gráfico 11: Velocidade média das ondas manométricas esofágicas, em cm/seg, entre os pacientes diabéticos, comparados em função da duração da diabetes: diabéticos há mais de 10 anos (N=20) e diabéticos até há 10 anos (N=16). A velocidade (média $\pm$ erro padrão)



foi significativamente superior nos diabéticos com duração da doença menor ou igual a 10 anos em P1-P2,  $4.62 \pm 0.80$  vs  $2.04 \pm 0.82$  ( $p=0.03$ ) e P1-P3,  $4.21 \pm 0.65$  vs  $2.04 \pm 0.81$  ( $p < 0.05$ ). Entre P2-P3 foi semelhante,  $3.94 \pm 0.73$  vs  $3.22 \pm 0.62$ ,  $p=0.4$ .

## H) Manometria recto-anal: comparação entre diabéticos e não diabéticos

Os exames manométricos do recto e ânus foram feitos a 67 indivíduos no total. Desses, 33 eram diabéticos e 34 não diabéticos. A distribuição de todos os indivíduos estudados, por grupo etário e por género, está expressa na Tabela 21.

No estudo manométrico do recto e do ânus foram avaliadas as seguintes variáveis:

- Pressão basal em repouso nos esfíncteres anais interno, externo, canal anal e no recto
- Tónus muscular da contracção máxima de curta duração (*Squeeze*)
- Tónus muscular e percentagem de relaxamento durante a contracção máxima prolongada (*Squeeze Endurance*)
- Percentagem de relaxamento durante o reflexo recto-anal inibitório
- Sensibilidade rectal mínima ao balão intra-rectal (sensibilidade limiar)
- Capacidade rectal máxima ou volume rectal máximo tolerável.

Tabela 21: Distribuição por género, idades extremas, média e erro padrão dos indivíduos diabéticos e do grupo controlo que realizaram manometria recto-anal.

Variável	Indivíduos diabéticos N=33		Grupo controlo N=34	
	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens
Número	12	21	14	20
Idade mínima	38		40	
Idade máxima	72		77	
Idade média	58.82		57.03	
Erro padrão	1.413		1.918	
<i>valor de p</i>	0.485 (para a idade)			

### H) 1- Pressões basais ou de repouso

Na análise dos dados colhidos e na comparação das médias obtidas, Gráfico 12, verificamos que o valor médio ( $\pm$  desvio padrão) entre os dois grupos (não diabéticos vs diabéticos) da pressão rectal basal ( $11.26 \pm 9.9$  vs  $12.1 \pm 8.4$ ), da pressão do esfíncter anal interno em repouso ( $41.7 \pm 26.5$  vs  $41.6 \pm 22.4$ ), e da pressão anal residual ( $22.2 \pm 13$  vs  $19.0 \pm 9.1$ ) não exibiram diferenças significativas ( $p$  variou entre 0.2 e 0.9). A pressão do esfíncter anal externo em repouso ( $56.61 \pm 21$  vs  $48.0 \pm 17.1$ ) tendeu a ser superior nos não diabéticos, sendo a diferença não significativa,  $p=0.07$ .

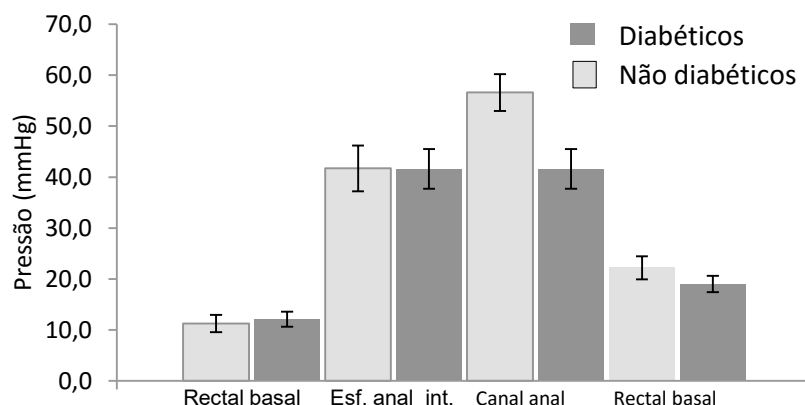


Gráfico 12: Pressão (em mmHg) em repouso no recto, nos esfíncteres anais interno e externo e no canal anal, nos diabéticos (N=33) e não diabéticos (N=34) estudados. Não se registaram diferenças estatisticamente significativas.

Os valores das pressões basais foram, nos diabéticos vs não diabéticos (média e erro padrão), pressão rectal basal  $11.26 \pm 1.70$  vs  $12.1 \pm 1.47$ , pressão do esfíncter anal interno em repouso  $41.7 \pm 4.51$  vs  $41.6 \pm 3.91$ , pressão do esfíncter anal externo em repouso  $56.61 \pm 3.61$  vs  $48.0 \pm 2.98$  e a pressão anal residual  $22.2 \pm 2.24$  vs  $19.0 \pm 1.60$ .

## H) 2- Estudo da sensibilidade rectal e reflexo recto-anal inibitório

Nos indivíduos estudados (não diabéticos vs diabéticos), a sensibilidade rectal limiar,  $80 \pm 37$  vs  $70.6 \pm 32.5$ ml, a primeira sensação de urgência em defecar,  $125.76 \pm 51.6$  vs  $113.6 \pm 58.6$ ml, a urgência intensa em defecar,  $167.64 \pm 55.8$  vs  $138.1 \pm 63.2$ ml) e a capacidade rectal máxima ou volume rectal máximo tolerável ( $215.58 \pm 65.5$  vs  $202.42 \pm 91.1$ ml), apesar de exibirem valores médios superiores entre os não diabéticos, também não evidenciaram diferenças estatisticamente significativas entre eles. O Gráfico 13 mostra esta relação comparativa entre ambos os grupos.

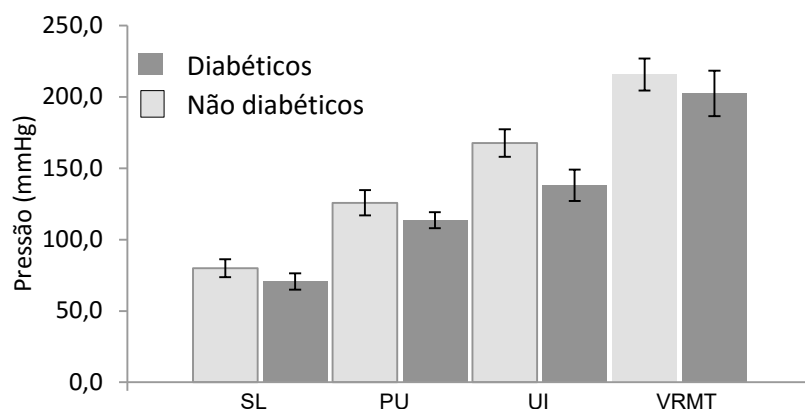


Gráfico 13; Sensibilidade rectal limiar (SL), primeira urgência (PU), urgência intensa em defecar (UI) e volume rectal máximo tolerável (VRMT) nos diabéticos (N=33) e não diabéticos (N=34) estudados. Os valores registados (em ml de ar) foram todos superiores no grupo controlo; todavia, não foram assinaladas diferenças estatisticamente significativas.

Valores nos não diabéticos vs diabéticos, da: SL  $80 \pm 6.3$  vs  $70.6 \pm 5.7$ , PU  $125.76 \pm 8.86$  vs  $113.6 \pm 10.20$ , UI,  $167.64 \pm 9.57$  vs  $138.1 \pm 11.00$  e VRMT  $215.58 \pm 11.24$  vs  $202.42 \pm 15.86$ .

Na avaliação do reflexo recto-anal inibitório, a percentagem de relaxamento foi maior nos indivíduos do grupo controlo ( $48.52 \pm 26.3\%$  vs  $38.10 \pm 23.1\%$ ) mas a diferença foi pouco significativa ( $p = 0.06$ ). As pressões rectais basais ( $42.7 \pm 26.2$  mmHg vs  $47.2 \pm 27.4$  mmHg) e rectais residuais ( $25.4 \pm 23.1$  mmHg vs  $29.3 \pm 20.4$  mmHg), durante o reflexo recto-anal inibitório, também foram semelhantes entre si, estatisticamente ( $p > 0.05$ ).

### H) 3- Estudos da motricidade rectal e anal: o aperto anal

O aperto anal foi avaliado nos grupos estudados, e os resultados obtidos mostraram que o aumento médio da pressão durante o aperto anal foi de  $125.67 \pm 57.0$  mmHg nos não diabéticos contra  $86.4 \pm 61.1$  mmHg entre os diabéticos, sendo o valor de  $p$  de 0.008, por isso bastante significativo. A média da pressão de aperto (em mmHg) entre não diabéticos vs diabéticos durante o mesmo acto foi de  $82.29 \pm 40$  vs  $55.75 \pm 41.6$  ( $p = 0.01$ ). Por seu turno, diferenças também muito significativas no mesmo acto foram encontradas entre os valores da amplitude em relação ao zero (em mmHg), mais elevados entre os não diabéticos ( $187.14 \pm 67.6$ ) do que entre os diabéticos ( $137.45 \pm 68.6$ ),  $p = 0.004$ , e nos valores da área sob a curva dos dois grupos (não diabéticos vs diabéticos), onde se cifraram em  $813.3 \pm 301.1$  vs  $622.1 \pm 270.9$ ,  $p = 0.008$ . Alguns destes dados podem ser observados no Gráfico 14.

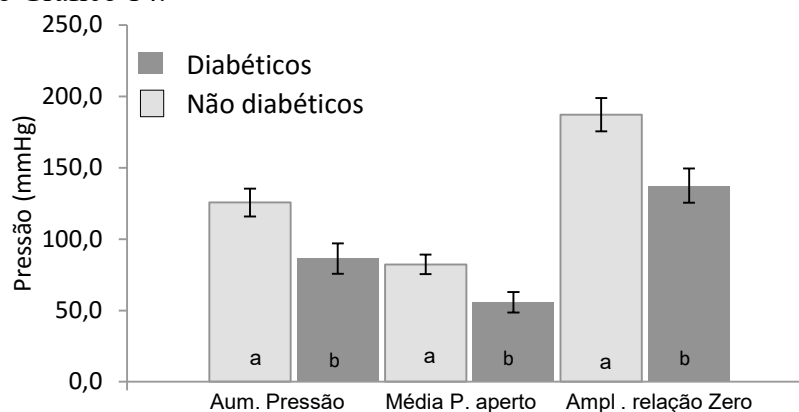


Gráfico 14: Pressões (em mmHg) registadas durante o aperto anal rápido, nos diabéticos (N=33) e não diabéticos (N=34) estudados. O aumento médio da pressão,  $125.67 \pm 9.78$  vs  $86.4 \pm 10.63$  ( $p = 0.008$ ), a média da pressão de aperto,  $82.29 \pm 6.87$  vs  $55.75 \pm 7.25$  ( $p = 0.01$ ) e a amplitude em relação a zero,  $187.14 \pm 11.60$  vs  $137.45 \pm 11.96$  ( $p = 0.004$ ) foram significativamente superiores nos indivíduos do grupo controlo.

### H) 4- Estudos da motricidade rectal e anal: o aperto anal prolongado

Os valores resultantes do aperto anal prolongado (em mmHg), revelaram-se, de uma forma geral, significativamente mais elevados entre os não diabéticos do que entre os diabéticos. À excepção da pressão pós-aperto, que foi de  $63.97 \pm 50.5$  nos não diabéticos e de  $48.51 \pm 41.8$  nos diabéticos ( $p = 0.1$ ) e do grau de fadiga com o valor médio nos não diabéticos de  $-0.045 \pm 2.0$  e nos diabéticos de  $0.084 \pm 1.7$ ,  $p = 0.7$ , o aumento da pressão ( $132.5 \pm 55.8$  vs  $103.3 \pm 60.7$ ), a média da pressão de aperto ( $82.0 \pm 43.3$  vs  $61.6 \pm 22.0$ ) e a área sob a curva ( $2127.0 \pm 1116$  vs  $1515.9 \pm 1160$ ) foram todas significativamente maiores entre os não diabéticos, com valores de  $p$  de 0.03,  $< 0.05$  e 0.03 respectivamente. No Gráfico 15 podemos observar os valores do tónus muscular obtidos aquando da contracção máxima voluntária e prolongada do esfíncter anal.

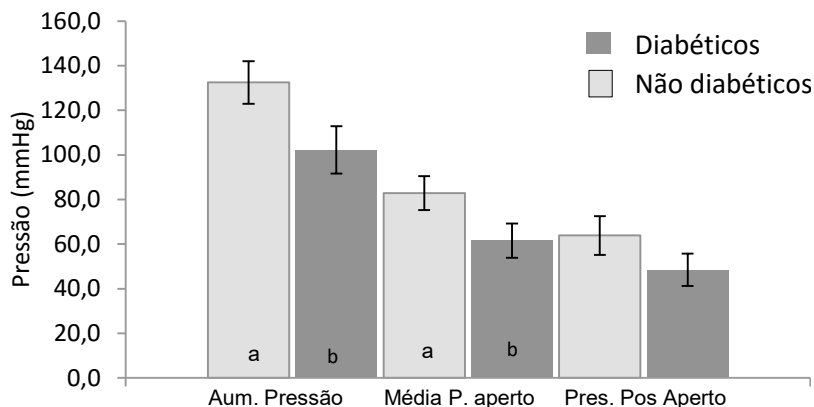


Gráfico 15: Pressões (em mmHg) registadas no esfíncter anal externo durante o aperto anal prolongado nos diabéticos (N=33) e não diabéticos estudados (N=34). O aumento da pressão,  $132.5 \pm 9.58$  vs  $102.3 \pm 10.58$  ( $p=0.03$ ) e a média da pressão de aperto,  $82.0 \pm 7.42$  vs  $61.6 \pm 7.66$  ( $<0.05$ ) foram significativamente superiores nos indivíduos do grupo controlo. A pressão pós-aperto,  $63.97 \pm 8.67$  vs  $48.51 \pm 7.28$ , foi estatisticamente semelhante,  $p>0.05$ .

#### I) Manometria recto-anal: comparação entre os diabéticos

Do total de diabéticos a quem foi feita manometria recto-anal, incluídos no estudo, 14 eram mulheres e 21 homens. A idade média das mulheres foi de 63.08 e a dos homens de 59.09, sendo a diferença entre elas não significativa ( $p=0.213$ ).

##### I) 1- Manometria recto-anal entre os diabéticos de acordo com o género

Quando comparados os valores da manometria recto-anal em função do género naquele grupo, verificámos genericamente que as diferenças não foram significativas. Apesar disso, algumas características foram influenciadas pelo género, sendo que as médias apresentaram tendências, pouco significativas, de serem diferentes entre os dois géneros. O reflexo recto-anal inibitório, em particular, foi significativamente maior nos homens do que nas mulheres. Os resultados médios obtidos no geral são os que se seguem.

a) As pressões basais (em mmHg):

-o pressão rectal, no canal anal e nos esfíncteres anais foi muito semelhante entre elas.

b) Estudo da sensibilidade rectal e anal (em ml de ar):

-a primeira sensação, a primeira urgência e a urgência intensa foram semelhantes

-o volume máximo tolerável foi maior entre as mulheres ( $181 \pm 94.1$  vs  $234.85 \pm 87.3$ ;  $p=0.3$ ), mas a diferença não foi significativa

-a percentagem do relaxamento durante o reflexo recto-anal inibitório foi maior nos homens do que nas mulheres ( $42.1 \pm 22.8$  vs  $25.58 \pm 22.1$ ;  $p=0.04$ )

c) O aperto anal de curta duração (em mmHg):

-a pressão basal foi de 55.0 mmHg nas mulheres e de 48.52 nos homens,  $p=0.27$

-o aumento da pressão foi maior nos homens ( $76.08$  vs  $90.43$ ;  $p=0.50$ ), a média da pressão de aperto ( $48.08$  vs  $58.26$ ;  $p=0.49$ ), a amplitude em relação ao zero ( $131.33$  vs  $138.04$ ;  $p=0.78$ ) e a área sob a curva ( $533.1$  vs  $625.95$ ,  $p=0.529$ ) foram todos maiores nos homens, mas sem diferenças estatisticamente relevantes. Estes dados estão apresentados no Gráfico 16.

d) O aperto anal prolongado (em mmHg):

-aquando da avaliação dos resultados do aperto anal prolongado, o aumento da pressão foi semelhante em termos estatísticos (82.25 vs 108.52;  $p=0.22$ )

-a média da pressão de aperto foi superior nos homens com uma diferença não significativa ( $42.3\pm 27.5$  vs  $68.52\pm 48.1$ ;  $p=0.09$ )

-a pressão pós-aperto (34.08 vs 54.39;  $p=0.16$ ) e a área sob a curva (1106.16 vs 1658.26;  $p=0.17$ ) foram todas superiores nos homens, mas as diferenças não tiveram significado estatístico

-a fadiga foi de 0.50 seg nas mulheres e de 0.30 seg nos homens ( $p=0.16$ )

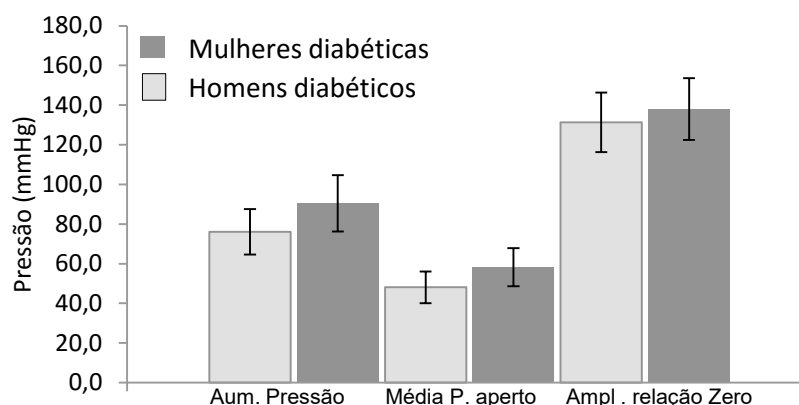


Gráfico 16: Valor da pressão (mmHg) do esfíncter anal externo registrado em indivíduos diabéticos homens (N=21) e mulheres (N=14), durante a contracção máxima voluntária (aperto anal). O aumento da pressão ( $76.08\pm 11.5$  vs  $90.43\pm 14.20$ ), a média da pressão de aperto ( $48.08\pm 7.97$  vs  $58.26\pm 9.63$ ), a amplitude em relação ao zero ( $131.33\pm 14.97$  vs  $138.04\pm 15.57$ ) não registaram diferenças estatisticamente significativas.

## I) 2-Manometria recto-anal entre os diabéticos de acordo com o grupo etário

Os diabéticos foram divididos em 2 grupos etários ( $\leq 60$  anos, grupo I e  $> 60$  anos, grupo II), como já referido anteriormente. Tinham 17 e 18 indivíduos cada, respectivamente. Em cada um deles avaliou-se a média dos valores da sensibilidade e da motricidade recto-anal estudada e compararam-se as médias, com base no mesmo nível de significância mínimo,  $p=0.05$ .

a) Pressões basais (em mmHg):

-A pressão rectal basal nos 2 grupos, I e II, foi de  $14.8\pm 10.4$  vs  $8.8\pm 4.3$ ,  $p=0.03$ .

-No esfíncter anal interno foi estatisticamente maior nos indivíduos com idade menor ou igual a 60 anos,  $48.8\pm 27.5$  vs  $34.6\pm 12.5$ ;  $p<0.03$ .

-No esfíncter anal externo e no canal anal não tiveram diferenças com relevo estatístico.

b) Estudo da sensibilidade rectal e anal:

-A sensibilidade rectal limiar, a primeira urgência, a urgência máxima e o volume rectal máximo tolerável também não revelaram diferenças com significado estatístico. Contudo, na avaliação do reflexo recto-anal inibitório, cujo valor percentual foi semelhante nos 2 grupos,  $35.2\pm 21.2\%$  vs  $37.6\pm 26.3\%$ ,  $p=0.914$ , a pressão rectal basal foi significativamente superior no grupo I,  $57.4\pm 31.6$  mmHg, do que no grupo II,  $35.72\pm 16.4$  mmHg,  $p=0.01$ , tal como a pressão rectal residual,  $36.3\pm 22.3$  mmHg vs  $22.4\pm 14.9$  mmHg,  $p=0.03$ .

c) O aperto anal de curta duração:

-Quanto aos valores da pressão no esfíncter anal externo durante o aperto, evidenciou-se que o aumento da pressão, a pressão média de aperto e a área sob a curva foram significativamente superiores nos indivíduos do grupo I. Os valores foram (em mmHg):

-Aumento de Pressão ( $105.6 \pm 67.2$  vs  $66.5 \pm 44.9$ ;  $p = 0.05$ )

-Média de Pressão de Aperto ( $68.9 \pm 47$  vs  $41.4 \pm 28.7$ ;  $p = 0.04$ )

-Amplitude em Relação ao Zero ( $160.7 \pm 73.2$  vs  $112.1 \pm 52.1$ ;  $p = 0.03$ )

-Área Sob a Curva ( $702.7 \pm$  vs  $511.5 \pm$ ;  $p = 0.03$ )

d) Aperto anal prolongado, em mmHg:

-O mesmo se verificou no aperto prolongado, onde o aumento da pressão ( $120 \pm 69$  vs  $80.1 \pm 43.8$ ;  $p = 0.01$ ), a média da pressão de aperto ( $71 \pm 51.5$  vs  $47.8 \pm 31.6$ ;  $p = 0.02$ ) e a área sob a curva ( $1762.3 \pm 1345.2$  vs  $1191.9 \pm 859.8$ ;  $p = 0.04$ ) foram superiores no grupo I.

-A pressão pós-aperto ( $51.5 \pm 50.5$  vs  $43.5 \pm 30.1$ ;  $p = 0.18$ ) e a fadiga do esfíncter ( $-0.50 \pm 2$  vs  $0.16 \pm 1.5$ ;  $p = 0.64$ ) não diferiram estatisticamente entre si. No Gráfico 17 estão apresentados alguns destes resultados.

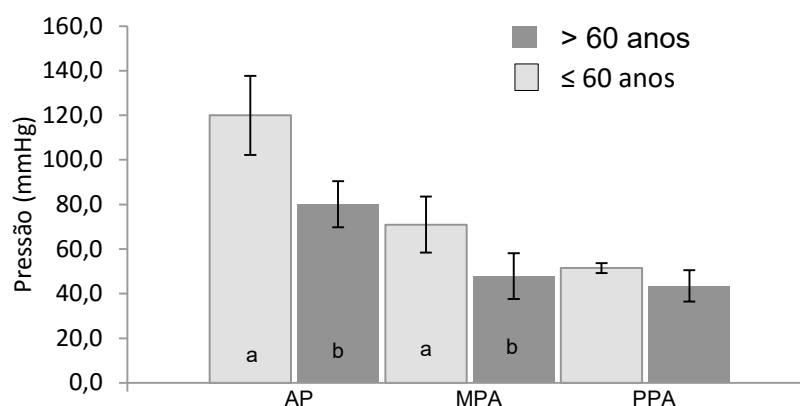


Gráfico 17: Comparação dos valores das pressões (em mmHg) registadas durante o aperto anal prolongado na contracção voluntária máxima, nos diabéticos e não diabéticos estudados, de acordo com o grupo etário,  $\leq 60$  anos ( $N=17$ ) e  $> 60$  anos ( $N=18$ ). Aumento da pressão (AP),  $120 \pm 17.74$  vs  $80.1 \pm 10.32$ ,  $p = 0.01$  e média da pressão de aperto (MPA),  $71 \pm 12.51$  vs  $47.8 \pm 7.46$ ,  $p = 0.02$ , foram significativamente maiores nos diabéticos com menos de 60 anos. A pressão pós-aperto (PPA)  $51.5 \pm 12.24$  vs  $43.5 \pm 7.09$ , foi estatisticamente semelhante.

### D) 3 - Manometria recto-anal entre os diabéticos de acordo com a duração da diabetes

Na divisão dos pacientes diabéticos em 2 grupos (com duração da doença  $\leq 10$  anos e  $> 10$  anos), o primeiro tinha 15 indivíduos, sendo o segundo constituído por 20. Não se evidenciou qualquer diferença relevante em quase todos os resultados da avaliação da sensibilidade e motricidade recto-anal. A única diferença significativa registou-se na pressão rectal em repouso, que foi de  $22.46 \pm 10.1$  nos diabéticos com duração da doença menor ou igual a 10 anos e  $16.35 \pm 7.2$  nos com mais de 10 anos de doença ( $p = 0.04$ ). Entendemos avaliar também a diferença dos valores da manometria recto-anal entre os diabéticos divididos em 3 grupos de acordo com a duração da diabetes: com doença  $\leq 5$  anos; 6-10 anos;  $> 10$  anos, e os resultados foram semelhantes aos anteriores, não revelando, portanto, diferenças com realce estatístico.

### D) 4-Manometria recto-anal entre os diabéticos de acordo com a HbA1

A influência do controlo a longo prazo da glicémia sobre a motricidade recto-anal também foi avaliada no grupo de indivíduos diabéticos. O grupo com HbA1c $\leq$ 7% tinha 13 indivíduos e o grupo dos que tinham HbA1c $>$ 7%, era constituído por 22.

Na análise das características demográficas dos diabéticos em função da HbA1c, investigámos se haveria alguma eventual influência do grupo etário e do género. Verificou-se que, em relação a estes dois factores, aqueles dois grupos (com HbA1c  $\leq$  7 e  $>$ 7) eram muito semelhantes. A idade média de ambos foi de 61.31 anos nos com HbA1c igual ou inferior a 7% e de 59.95 anos nos que a tinham acima de 7% (p =0.671). Em relação ao género, verificámos que a HbA1c no género feminino teve uma média de 8.17, enquanto no masculino a média foi de 8.591 (p =0.81). Isto significou que não havia influência de nenhum daqueles factores sobre o resultado final do que se pretendia analisar. Os resultados da comparação das características manométricas da sensibilidade e da motricidade recto-anais, nos diabéticos com a HbA1c $\leq$ 7% e  $>$ 7% não evidenciaram diferenças significativas.

#### **D) 5- Manometria recto-anal entre os diabéticos de acordo com a glicémia matinal em jejum**

A análise das características gerais demográficas dos diabéticos, divididos em dois grupos de acordo com a glicémia basal em jejum,  $\leq$ 7mmol/l (N=12) e  $>$ 7 mmol/l N=23, revelou que ambos eram muito semelhantes. A idade média dos com glicémia  $\leq$ 7 foi de 61.3 anos e o segundo grupo, glicémia  $>$ 7, de 60.0 anos; p =0.681. A avaliação da glicémia em ambos os géneros mostrou que entre os homens o seu valor médio foi de 9.09 e nas mulheres de 8.4; p =0.581.

Os resultados daquela avaliação revelaram que a glicémia basal matinal em jejum não exerceu qualquer influência significativa sobre o valor médio da pressão rectal, e dos esfíncteres anais interno e externo em repouso. De igual forma, a sensibilidade rectal traduzida no limiar de sensibilidade, na capacidade rectal máxima e na percentagem do relaxamento durante o reflexo recto-anal inibitório, não foram significativamente afectados pela glicémia matinal em jejum.

Durante o aperto anal, os valores registados revelaram que os diabéticos com a glicémia mais elevada tinham um valor médio de aumento da pressão maior que os outros, (glicémia  $\leq$  7mmol/l vs glicémia  $>$  7mmol/l, 57.66 $\pm$ 53.9 vs 100.0 $\pm$ 57.9mmHg; p =0.04). Os mesmos indivíduos tinham também uma média da pressão de aperto maior (33.41 $\pm$ 34.4 vs 65.91 $\pm$ 39.7mmHg; p =0.02) e neles a amplitude em relação ao zero foi igualmente maior (106.25 $\pm$ 59.7 vs 151.13 $\pm$ 66.6mmHg; p =0.05), Gráfico 18. Os valores da área sob a curva, apesar de maiores nos diabéticos com glicémia mais elevada (506.91 $\pm$ 232.6 vs 655.30 $\pm$ 285.3mmHg), não registaram diferenças significativas (p =0.1).

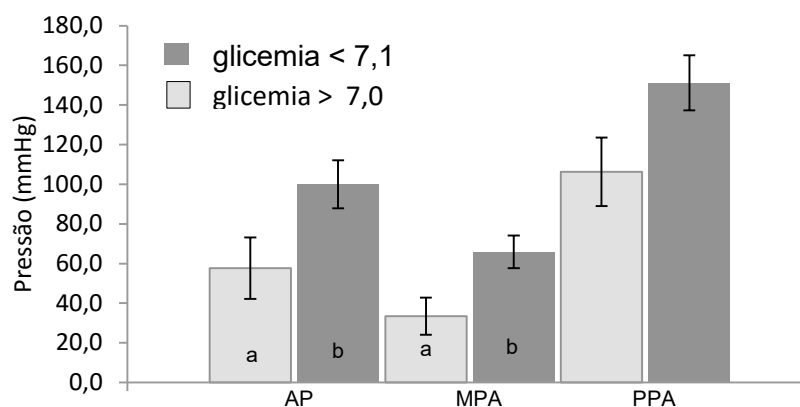


Gráfico 18: Comparação dos valores das pressões (em mmHg) registadas durante o aperto anal de curta duração na contração voluntária máxima nos diabéticos estudados, de acordo com a glicémia basal matinal,  $\leq 7$  (N=12) e  $> 7$  (N=23).

O aumento de pressão ( $57.66 \pm 15.57$  vs  $100.0 \pm 12.09$ ,  $p=0.04$ ), a média de pressão de aperto ( $33.41 \pm 9.94$  vs  $65.91 \pm 8.29$ ;  $p=0.02$ ) e a amplitude em relação a zero ( $106.25 \pm 17.23$  vs  $151.13 \pm 13.88$ ,  $p=0.05$ ) foram superiores nos diabéticos com glicémia basal  $> 7$  mmol/l.

A manobra que avalia a capacidade de resistência prolongada do esfíncter anal externo ou voluntário ao esforço contráctil prolongado – o aperto anal prolongado – foi também avaliada em ambos os grupos. Verificámos que a tendência observada na avaliação anterior se manteve, i. e., os diabéticos com glicémia  $> 7$  mmol/l tiveram, genericamente, valores médios superiores aos com a glicémia inferior ou igual a 7 mmol/l. Os resultados foram os que se descrevem na Tabela 22 abaixo. A fadiga do esfíncter foi semelhante ( $p=0.64$ ).

Tabela 22: Comparação dos valores das Pressões (em mmHg) registadas durante o aperto anal prolongado na contração voluntária máxima nos diabéticos, de acordo com a glicémia basal,  $\leq 7$  mmol/l (N=12) e  $> 7$  mmol/l (N=23) (média  $\pm$  desvio padrão).

Grupo	Aumento de pressão	Pressão de aperto	Pressão pós aperto	Área sob a curva
Glicémia $\leq 7$ mmol/l	70.0 $\pm$ 51.9	41.1 $\pm$ 39.9	35.9 $\pm$ 39.1	987.8 $\pm$ 1018.8
Glicémia $> 7$ mmol/l	114.8 $\pm$ 59.3	69.13 $\pm$ 43.1	53.4 $\pm$ 41.2	1720.0 $\pm$ 1119.6
valor de p	0.03	0.07	0.2	0.07

O aumento de pressão foi estatisticamente superior nos diabéticos com glicémia basal superior a 7 mmol/l. As restantes variáveis, apesar de registarem valores superiores nos diabéticos com glicémia basal  $> 7$  mmol/l, não exibiram diferenças significativas estatisticamente.

## J) Hormonas: comparação entre diabéticos e não diabéticos

No âmbito do nosso estudo dosearam-se os níveis de hormonas ou neuro-hormonas, produzidas por células da parede digestiva e outras, no sangue periférico de indivíduos diabéticos e do grupo controlo. São elas a gastrina, o polipéptido pancreático, a secretina, o péptido intestinal vasoactivo e a leptina. Compararam-se os seus níveis, com base nos valores padrão de referência do laboratório onde foram doseadas. Posteriormente,



avaliou-se, entre os diabéticos, a influência das mesmas nos parâmetros da motilidade e sensibilidade digestivas estudadas (trânsito dos marcadores radiopacos pelo tubo digestivo, manometria esofágica e manometria recto-anal). Os resultados são apresentados a seguir, em tabelas e gráficos desenhados para o efeito.

### **J) 1- Gastrina**

Foi doseada em 30 diabéticos, 15 mulheres e 15 homens com idade média de 60.48 anos, e em 38 não diabéticos, 18 mulheres e 20 homens com idade média de 56.3,  $p = 0.64$ . De acordo com informação do laboratório, os valores de referência eram de 13-115 pg/mL. A gastrina estava elevada em 6 diabéticos (20%) e em 1 não diabético (2.63%). A frequência da sua elevação entre os diabéticos foi significativa ( $p < 0.001$ ). O valor da gastrina elevada num único não diabético foi de 250 e nos seis diabéticos de 116, 144, 214, 221, 700 e 785 respectivamente. Dos 6 diabéticos com a gastrina elevada, 4 eram mulheres, enquanto o único não diabético com a gastrina elevada era do género masculino.

Quando, entre os diabéticos, os níveis de gastrina foram relacionados com as diferentes variáveis demográficas e da doença verificámos que:

1- Estava mais elevada entre as mulheres (com uma média de 167.43) do que entre os homens (49.8). A diferença não foi significativa ( $p = 0.08$ ).

2- A diferença na frequência da hipergastrinémia também não foi estatisticamente significativa entre os géneros ( $p = 0.3$ ).

3- Os níveis de gastrina de acordo com a divisão dos diabéticos em 2 grupos etários ( $\leq 60$  e  $> 60$  anos) não diferiram de forma relevante.

4- A frequência de pacientes com hipergastrinémia não diferiu entre os grupos etários ( $p = 0.2$ ).

5- A duração da diabetes permitiu dividir os pacientes em 2 ou 3 grupos. Na primeira divisão, a diferença dos níveis de gastrina nos com doença diagnosticada há até 10 anos ou com mais de 10 anos, não foi significativa ( $p = 0.128$ ), apesar do seu valor médio ser superior naqueles com mais de 10 anos de doença. Na distribuição por 3 grupos em função da duração da doença ( $\leq 5$ ; 5-10 anos;  $> 10$  anos), as diferenças também não foram significativas.

6- A frequência de indivíduos com aumento dos níveis de gastrina não diferiu entre ambos os grupos em função da HbA1c ( $p = 0.5$ ).

7- Os níveis médios de gastrina nos diabéticos, em função da HbA1c, revelaram-se mais elevados entre aqueles com a HbA1c mais elevada (132.33 pg/mL) do que nos com HbA1c  $\leq 7$  (64.45 pg/mL), mas sem significado estatístico ( $p = 0.3$ ).

8- A avaliação da frequência dos indivíduos com hipergastrinémia entre os diabéticos com glicémia normal ou aumentada também não diferiu entre ambos os grupos ( $p = 0.3$ )

Os dados acima referidos estão apresentados na Tabela 23.

9- Os indivíduos com a glicémia basal em jejum mais alta ( $> 7$  mmol/l) tiveram também um valor médio de gastrina mais elevado do que os com glicémia igual ou inferior a 7 mmol/l, mas a diferença não teve significado estatístico.

Tabela 23: Níveis médios de gastrina (média e erro padrão, EP) entre os diabéticos estudados, divididos de acordo com o género, grupos etários, duração da diabetes (em anos), HbA1c e glicémia em jejum. Não se registaram diferenças estatisticamente relevantes na comparação entre os diferentes grupos.

Grupos	Género		Duração		Grupo Etário		HbA1c		Glicémia	
	F	M	<10	>10	≤60	>60	<7,1	>7,0	<7,1	>7,0
Gastrina	167.4	49.8	39.45	147.6	93.75	109.4	64.5	132.3	57.22	128.57
Erro padrão	67.63	10.06	9.38	53.15	53.53	54.20	18.58	53.76	20.74	48.43
<i>Valor de p</i>	0.086		0.128		0.128		0.346		0.343	

## J) 2- Polipéptido Pancreático (PP)

Foi doseado em 27 diabéticos (13 mulheres e 14 homens, com idade média de 60.21 anos) e 22 não diabéticos (9 mulheres e 13 homens, com idade média de 58.8 anos).

Os valores de referência do polipéptido pancreático situavam-se abaixo de 100 pmol/l.

O PP estava elevado em 8 diabéticos e em 1 não diabético. A frequência da sua elevação entre os diabéticos, quando comparados com o grupo controlo, foi significativamente relevante (29.6% vs 4.5%;  $p < 0.001$ ).

O valor de PP elevado no único não diabético era de 142 pmol/l. Já entre os diabéticos os valores elevados foram: 118, 768, 1338, 1906, 2343, 2346, 4952 e 8586 pmol/l .

No grupo de 8 indivíduos diabéticos com PP elevado, 6 eram homens, mas este facto não teve qualquer significado estatístico.(Dados na Tabela 24).

Tabela 24: Níveis médios de Polipéptido Pancreático (PP) (média e erro padrão) entre os diabéticos estudados, divididos de acordo com o género, grupos etários, duração da diabetes (em anos), HbA1c e glicémia em jejum. Não foram registadas diferenças estatisticamente relevantes na comparação entre os diferentes grupos.

Grupos	Género		Duração		Grupo Etário		Hb A1c		Glicémia	
	F	M	<10	>10	≤60	>60	<7,1	>7,0	≤7	>7,0
PP	752	827.2	766.8	808.1	897	1153.8	239.8	1170.4	574.5	918.8
Erro padrão	655.2	390.71	468.6	542.4	852.2	666.11	128.0	603.27	303.6	561.4
<i>Valor de p</i>	0.921		0.957		0.240		0.220		0.660	

No conjunto dos diabéticos, quando relacionados os níveis de PP com as diferentes variáveis demográficas e da doença apurámos que:

1-O género não influenciou de forma significativa os níveis de PP.

2-Ainda dentro do género, a frequência de indivíduos com o PP elevado, maior nos homens, não foi significativa ( $p = 0.224$ ).

3- Os níveis de PP nos 2 grupos etários dos diabéticos foram semelhantes.

4- De igual modo, a diferença na frequência de indivíduos com PP elevado entre os diferentes grupos etários não foi significativa ( $p = 0.72$ ).

5-A duração da doença também não resultou em qualquer diferença nos níveis séricos de PP entre os indivíduos ( $p = 0.957$ ), nem na frequência de indivíduos com PP elevado, ( $p = 0.617$ ).

6- Os níveis de PP nos pacientes diabéticos divididos em 2 grupos, com base na sua HbA1c ( $> 7$  vs  $\leq 7$ ), revelaram valores médios diferentes, sendo que era bastante maior nos indivíduos com HbA1c  $> 7\%$ . Todavia, tal diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0.220$ ).

7- Os indivíduos com a glicémia basal em jejum maior do que 7 mmol/l tinham o valor médio de PP mais elevado (918.84 pmol/l) do que os que a tinham abaixo ou igual a 7 mmol/l (574.53 pmol/l), mas a diferença não teve significado estatístico ( $p=0.660$ ).

8-A frequência de indivíduos com PP elevado foi estatisticamente semelhante ( $p=0.525$ ) nos dois grupos com glicémia basal normal ou aumentada.

### J) 3- Secretina

A Secretina foi doseada em 31 diabéticos (12 mulheres e 19 homens) com idade média de 60.26, e 33 não diabéticos (15 mulheres e 18 homens) com idade média de 59.81 anos. Os seus valores plasmáticos considerados normais variam entre 10 – 45 ng/ml.

A secretina encontrava-se elevada em 2 diabéticos e em nenhum não diabético, e diminuída em 5 diabéticos e 6 não diabéticos. A alteração dos seus níveis nos dois grupos não revestiu qualquer significado estatístico quando comparados.

Tabela 25: Níveis médios de secretina (média e erro padrão) entre os diabéticos estudados, divididos de acordo com o género, o grupo etário, a duração da diabetes (em anos), a HbA1c e a glicémia em jejum. Nenhum factor estudado condicionou diferenças estatisticamente relevantes na comparação dos grupos.

Grupos	Género		Duração		Grupo Etário		HbA1c		Glicémia	
	F	M	<10	>10	≤60	>60	<7.1	>7,0	≤7	>7.0
Secretina	22.6	17.2	17,5	20.6	14.4	22.2	17.37	22.81	21.7	14.21
Erro padrão	7.24	3.38	5.05	4.78	4.4	5.82	7.97	3.17	3.49	4.77
Valor de p	0.46		0.855		0.418		0.459		0.321	

Entre os diabéticos, em relação com as diferentes variáveis demográficas e da doença verificamos que:

1-A divisão por géneros não espelhou qualquer diferença significativa nos níveis de secretina ( $p=0.46$ ).

2-A frequência de indivíduos com secretina alterada nos dois géneros foi estatisticamente semelhante ( $p=0.314$ ).

3- Os níveis de secretina, na divisão dos diabéticos em 2 grupos etários (≤60e>60 anos) foi maior nos indivíduos com mais idade, mas não foi diferente de forma relevante ( $p=0.418$ ).

4-A avaliação da frequência das alterações dos níveis de secretina entre os grupos etários mostrou que os diabéticos com idade menor ou igual a 60 anos tinham com maior frequência diminuição da secretina, e a diferença foi significativa (12.9% vs 3.2%;  $p<0.02$ ). (Tabela 26)

5- Para avaliar a influência da duração da diabetes, dividiram-se os pacientes em 2 ou 3 grupos. No primeiro conjunto, em que se compararam 2 grupos, a diferença dos níveis médios de secretina (nos com doença até 10 anos ou com mais de 10 anos, não foi significativa (17.5 vs 20.6;  $p=0.6$ ).

6- Observou-se que todos os indivíduos com secretina diminuída tinham menos de 10 anos de doença, sendo a diferença bastante significativa (16% vs 0%;  $p=0.0052$ ). (Tabela 26).

7- A média da secretina nos diabéticos, em função da HbA1c, não foi relevante em termos estatísticos. Nos que tinham a HbA1c mais elevada foi de 2281 e nos com HbA1c <ou =7% foi de 7.37;  $p=0.459$ ). O número de indivíduos com secretina alterada foi semelhante em ambos grupos ( $p=0.436$ ).

9- Os indivíduos com a glicémia em jejum de >7 mmol/l tiveram um valor médio de secretina (21,7) mais elevado do que os com glicémia ≤7(14.217), mas a diferença não foi significativa em termos estatístico (vs; p =0.321).

10-Os diabéticos com glicémia em jejum normal tiveram uma frequência significativamente maior de indivíduos com níveis diminuídos de secretina (12.9 vs 3.2; p =0.015). (Tabela 26).

Tabela 26: Percentagem de indivíduos com secretina diminuída entre os diabéticos estudados. Valores significativamente diferentes foram observados nos grupos divididos de acordo com a duração da diabetes (em anos), o grupo etário (em anos) e a glicémia em jejum (em mmol/l).

Grupos	Duração		Grupo Etário		Glicémia	
	<10	>10	≤60	>60	≤7	>7.0
% Secretina diminuída	16.0%	0.0%	12.9	3.2	12.9	3.2
Valor de p	0.0052		0.015		0.015	

#### J) 4- Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP)

O péptido intestinal vasoactivo foi doseado em 31 diabéticos (14 mulheres e 17 homens), com idade média de 60.25 anos, e 38 não diabéticos (17 mulheres e 21 homens), com idade média de 60.17.

Os valores de referência do péptido intestinal vasoactivo situavam-se abaixo de 30 pmol/l.

Ele estava elevado em 8 diabéticos (25.8%) e em 11 não diabéticos (28.9%). A diferença na frequência da sua elevação entre os não diabéticos e os diabéticos não foi estatisticamente relevante (p =0.87).

Tabela 27: Níveis médios de péptido vasoactivo (em pmol/l) (VIP) (média e erro padrão) entre os diabéticos estudados (N=31), divididos de acordo com o género, grupos etários (em anos), duração da diabetes (em anos), HbA1c (em %) e glicémia em jejum (em mmol/l).

Grupos	Género		Duração		Grupo Etário		Hb A1c		Glicémia	
	F	M	<10	>10	≤60	>60	<7,0	>7,0	≤7	>7.0
VIP	24.6	25	22.61	26.47	23.96	25.78	28.83	22.11	24.88	24.76
Erro padrão	1.64	2.88	3.15	1.74	2.87	2.58	2.10	2.27	4.00	1.782
Valor de p	0.902		0.266		0.870		0.05		0.973	

Os diabéticos com a hemoglobina glicosilada (HbA1c) superior a 7mmol/l tiveram um nível médio de VIP superior aos diabéticos com HbA1c<7mmol7L. A diferença foi significativa

No conjunto dos diabéticos, quando relacionado com as diferentes variáveis demográficas e da doença, apurámos o que se apresenta, em parte, na Tabela 27, acima e o que se segue:

1- O género não teve qualquer influência significativa sobre os níveis de VIP. A média nos diabéticos do género masculino foi de 25.00 pmol/l e nas mulheres 24.57 (p =0.902).

2- A frequência de indivíduos com VIP aumentado foi estatisticamente semelhante entre mulheres e homens (p =0.263).

- 3- Os níveis de VIP, nos 3 diferentes grupos de diabéticos distribuídos de acordo com a sua idade ( $\leq 50$ ; 51-60;  $>60$  anos) exibiram diferenças muito discretas e sem significado estatístico (24.00 vs 23.91 vs 25.78;  $p = 0.870$ ).
- 4- Foi também semelhante em termos estatísticos a frequência de indivíduos com aumento do VIP entre os grupos acima ( $p = 0.208$ ).
- 5- A duração da doença, com divisão dos indivíduos em dois grupos, com  $>10$  anos e  $\leq 10$  anos, não resultou em qualquer diferença nos níveis de VIP (em pmol/l) entre esses grupos: 22.61 vs 26.47;  $p = 0.266$ .
- 6- A duração da diabetes também não resultou em diferenças significativas nos níveis séricos de VIP entre os diabéticos estudados ( $p = 0.212$ ).
- 7- O valor médio do VIP estava muito mais elevado nos pacientes diabéticos com a  $HbA1c \leq 7$  mmol/l (28.83) do que naqueles que tinham  $>7$  mmol/l (22,11), com significado estatístico ( $p = 0.05$ ).
- 8- Porém, a frequência de indivíduos com o VIP elevado foi semelhante nos dois grupos em função dos níveis de  $HbA1c$  ( $p = 0.137$ ).
- 9- A glicemia basal em jejum não influenciou os níveis de VIP em ambos os grupos (com glicemia  $\leq 7$  vs  $> 7$  mmol/l), sendo os valores muito semelhantes (24.88 vs 24.76;  $p = 0.973$ ).
- 10- Os níveis de glicemia em jejum não influenciaram a frequência de indivíduos com VIP elevado (0.161).

#### **J) 5- Leptina**

A leptina foi doseada em 32 diabéticos (13 mulheres e 19 homens), com idade média de 59,8 anos, e 32 não diabéticos (16 mulheres e 16 homens), cuja idade média foi de 58.3 anos.

Os valores normais (de referência) de leptina sérica são mais elevados nas mulheres do que nos homens. Os valores de referência do laboratório onde foi doseada são de 0.7 - 5.3 ng/ml no homem e de 3 - 18.3 ng/ml na mulher.

A frequência de indivíduos com a leptina elevada foi de 65.6% entre os diabéticos e de 34.4% entre os não diabéticos, diferença muito significativa,  $p = 0.024$ .

O índice de massa corporal médio – factor que se conhece exercer uma influência significativa nos níveis de leptina – foi de 30.9 nos diabéticos e de 26.6 nos não diabéticos, diferença muito significativa ( $p = 0.002$ ).

Entre os diabéticos, nenhuma das variáveis estudadas (género, grupo etário, duração da diabetes,  $HbA1c$  e glicemia em jejum) influenciou de forma significativa os níveis séricos de leptina.

#### **K) Hormonas e as funções sensitivas e motoras digestivas nos diabéticos**

Para aferir de um eventual efeito da alteração dos níveis hormonais de gastrina, polipéptido pancreático, secretina, péptido intestinal vasoactivo e leptina sobre as actividades sensorial e motoras digestivas estudadas, foi feita uma análise dos referidos parâmetros relacionados com os níveis das hormonas. Foram os diabéticos, assim, distribuídos por dois ou três grupos, com níveis normais e com níveis alterados, aumentados ou diminuídos, de cada hormona. Analisou-se a tendência dos valores das variáveis (média e erro padrão) e verificou-se o grau de significância estatística.

#### **K) 1 - Hormonas e trânsito de marcadores radiopacos no tubo digestivo nos diabéticos**

- Em 29 pacientes, foi doseada a **Gastrina** (23 com gastrina normal e 6 com ela aumentada) e feita a avaliação do número de marcadores radiopacos no cólon. Neste grupo, 12 eram mulheres e 17 homens, com média de idades de 60.96 anos, e verificou-se o seguinte:

a) O número médio do total de marcadores presentes no cólon às 24 horas foi de 12.96 nos indivíduos com gastrina normal e de 18 naqueles que a tinham aumentada ( $p=0.222$ ). Às 72 horas, os valores eram respectivamente de 3.04 e 5.17 ( $p=0.427$ )

- A relação entre a **Secretina** e o número de marcadores radiopacos no tubo digestivo foi estudada em 26 pacientes, dos quais 21 tinham os níveis de secretina normal, 4 tinham-na diminuída e 1 aumentada. A média de idades foi de 61,23 anos. Nestes indivíduos, não se observaram diferenças significativas no número de marcadores radiopacos presentes no cólon às 24 (14.14 vs 20.25 vs 5.0;  $p=0.254$ ) e às 72 horas (5.57 vs 3.25 vs 0.0;  $p=0.678$ )

- O **Polipéptido Pancreático** estava aumentado em 8 diabéticos e os seus níveis eram normais nos outros 19. O grupo perfazia, assim, um total de 27 indivíduos, dos quais 12 eram mulheres e 15 homens. A idade média geral foi de 61.0 anos.

Algumas diferenças foram observadas na distribuição dos marcadores pelo cólon direito às 24 horas. Todavia, as médias do total de marcadores no cólon às 24 horas, apesar de menor nos indivíduos com PP normal (12.95 vs 16.63), não diferiram de forma significativa ( $p=0.334$ ). Às 72 horas, a distribuição dos marcadores e o seu número total não exibiram qualquer diferença com relevo entre os diabéticos com PP normal vs com PP aumentado (4.42 vs 2.63;  $p=0.508$ ).

- O **Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP)** foi doseado em 29 diabéticos, aos quais foram também feitas radiografias simples do abdómen após a ingestão dos marcadores radiopacos. Deste grupo, 12 eram mulheres e 17 homens. A sua média de idades cifrou-se em 62.65 anos. Na análise dos dados às 24 horas, o número de marcadores no cólon nos indivíduos com VIP normal vs aumentado foi muito semelhante (13.96 vs 13.50;  $p=0.90$ ).

Às 72 horas, evidenciou-se que o número de marcadores no cólon dos indivíduos com VIP normal (2.83) era menos de metade do número presente no cólon dos indivíduos com VIP elevado (6.50);  $p=0.188$ . Essa diferença não foi, no entanto, significativa. Ainda às 72 horas, no cólon descendente a diferença foi mais notória, embora também não significativa (0.39 vs 1.33;  $p=0.07$ ).

- A **Leptina** foi doseada em 32 indivíduos diabéticos, aos quais foi feito o estudo do trânsito digestivo com marcadores radiopacos. Do total, 16 eram mulheres e 16 homens, com média de idades de 59.8 anos. Na análise dos dados, verificou-se que os níveis de leptina elevados ou normais não influenciaram o número de marcadores radiopacos no cólon, às 24 e às 72 horas.

## **K) 2 - Hormonas e manometria do corpo esofágico nos diabéticos**

Para conhecer eventuais relações entre os níveis das hormonas em estudo e a actividade motora do corpo do esófago, estudou-se a relação entre aquelas duas variáveis nos diabéticos divididos em 2 grupos, ou 3: com níveis normais e com níveis alterados, aumentados ou diminuídos, das referidas hormonas. Compararam-se os resultados (média  $\pm$  desvio padrão) e avaliou-se o grau de significância estatística das diferenças encontradas.

- No grupo em que se estudou a influência da **Gastrina** sobre a actividade motora do esófago avaliada por manometria estacionária, havia 6 indivíduos com gastrina aumentada e 23 com gastrina dentro dos limites considerados normais. Do total, 14 eram mulheres e 15 homens. A idade média era de 60.48 anos. Alguns dos resultados da análise comparativa são apresentados a seguir (ver Gráficos 19 e 20).

a) A percentagem de ondas simultâneas foi significativamente superior nos indivíduos com gastrina elevada ( $1.56 \pm 2.3$  vs  $4.83 \pm 5.3$ ;  $p = 0.032$ ).

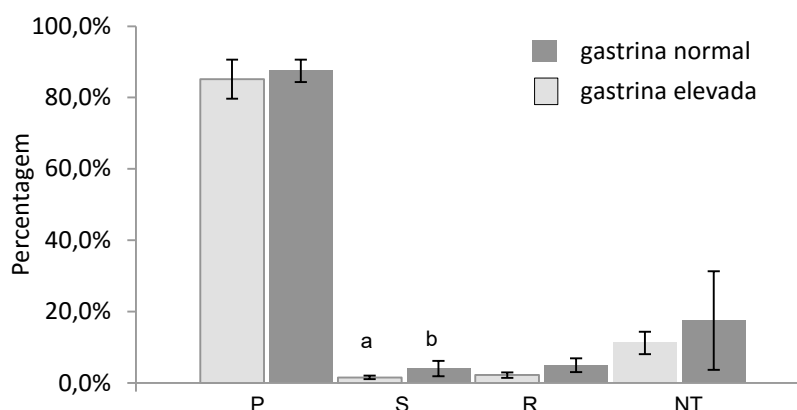


Gráfico 19: Percentagem dos diferentes tipos de ondas manométricas esofágicas entre os diabéticos estudados, com gastrina normal (N=23) ou aumentada (N=6). (P = peristálticas, S= simultâneas, R= retrógradas, NT= não transmitidas).

A frequência (%) de ondas simultâneas foi significativamente maior nos diabéticos com gastrina elevada, com diferença estatisticamente relevante,  $1.56 \pm 0.49$  vs  $4.83 \pm 2.19$ ,  $p = 0.03$ . As restantes ondas não evidenciaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (peristálticas  $85.17 \pm$  vs  $86.5 \pm$ ; retrógradas,  $2.21 \pm 0.78$  vs  $5.0 \pm 1.93$ , não transmitidas  $11.21 \pm 3.92$  vs  $17.5 \pm 13.78$ ).

b) A amplitude e os picos médio e máximo (em mmHg) não revelaram diferenças significativas entre os dois grupos de pacientes comparados.

c) A duração média das ondas (em seg.) do canal 1 ao 2 foi menor nos indivíduos com gastrina elevada, apesar de a diferença não ser significativa ( $4.04 \pm 3.8$  vs  $0.95 \pm 2.7$ ;  $p = 0.07$ ).

d) A velocidade das ondas (em cm/seg.) das portas 2 à 3 foi significativamente menor nos indivíduos com gastrina acima dos valores considerados normais ( $4.04 \pm 2.9$  vs  $0.95 \pm 2.8$ ;  $p = 0.041$ ).

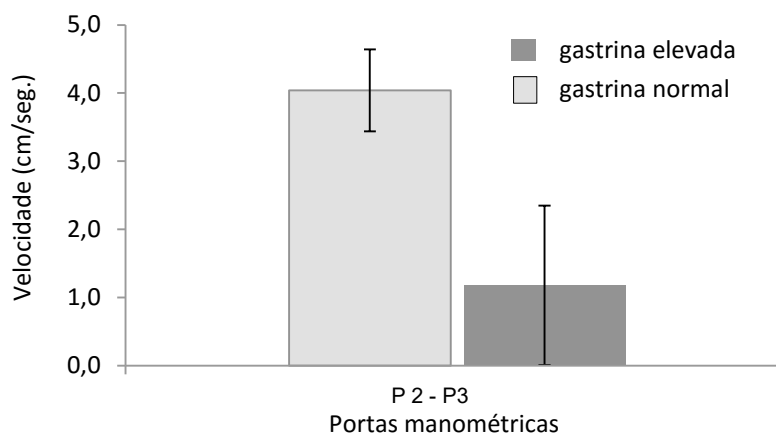


Gráfico 20: Velocidade média das ondas esofágicas (em cm/seg.) das portas manométricas 2 à 3, nos diabéticos estudados, de acordo com os níveis séricos de gastrina. Gastrina normal (N=23) ou aumentada (N=6).

A velocidade média das ondas esofágicas foi maior no grupo de diabéticos com gastrina normal, entre os terços médio e inferior do esôfago, do que nos diabéticos com gastrina elevada,  $4.04 \pm 0.6$  vs  $1.17 \pm 1.17$ ,  $p = 0.041$ .

- Os níveis de **Secretina** foram avaliados em 31 pacientes, nos quais se fez a comparação dos grupos com secretina normal (24 indivíduos), com secretina aumentada (2 diabéticos) e com secretina diminuída (5 pessoas), relacionando-os com a actividade motora esofágica avaliada manometricamente. A idade média do grupo com secretina normal foi de 60.25 anos, sendo de 63 anos a do com secretina aumentada e de 51.4 do com níveis de secretina diminuídos (diferenças não significativas,  $p > 0.05$ ).

Na análise comparativa verificou-se que:

a) Entre os 4 tipos de ondas presentes, as não transmitidas apresentaram-se aumentadas entre os diabéticos com elevação da secretina (45.5%) em relação aos com secretina normal (6.78%) ou diminuída (4.66%). O valor de  $p = 0.003$  mostrou que a diferença foi muito significativa (Gráfico 21).

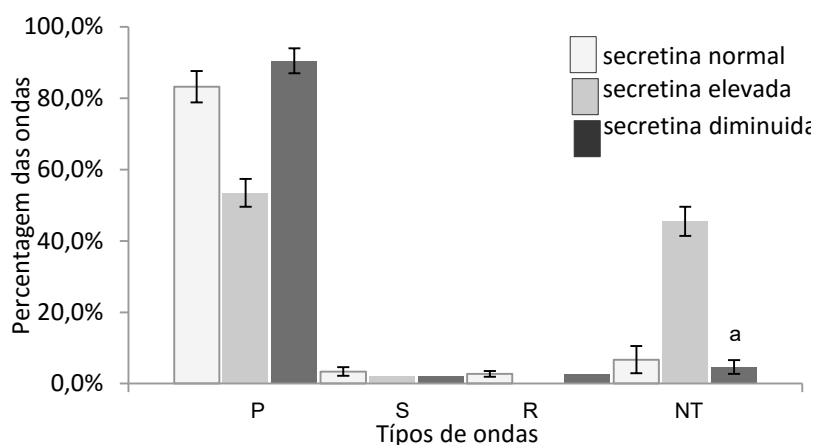


Gráfico 21: Frequência dos diferentes tipos de ondas manométricas esofágicas nos diabéticos estudados, distribuídos de acordo com os níveis séricos de secretina (secretina elevada, N=2; secretina normal, N=24, secretina diminuída, N=5). As ondas não transmitidas foram significativamente mais frequentes nos diabéticos com secretina elevada,  $p < 0.003$ . (P = peristálticas,  $83.21 \pm 4.39$ ,  $53.5 \pm 39.5$ ,  $90.5 \pm 3.49$ , S= simultâneas,  $3.39 \pm 1.2$ ,  $2.0 \pm 2.0$ ,  $2.0 \pm 0.8$ , R = retrógradas,  $2.7 \pm 0.8$ ,  $0.0 \pm 0.0$ ,  $2.8 \pm 1.5$ , NT = não transmitidas,  $6.7 \pm 3.82$ ,  $45.5 \pm 41.0$ ,  $4.66 \pm 1.93$ ).

b) A amplitude das ondas no geral e a média das amplitudes foi sempre superior nos diabéticos com secretina normal e mais baixa nos indivíduos com secretina diminuída, embora de modo não significativo. Os valores da amplitude (em mmHg) nos 3 grupos, em função da secretina (normal vs aumentada vs diminuída; p intergrupos) foram na porta 1 ( $33.75 \pm 12.6$  vs  $37.91 \pm 12.7$  vs  $25.4 \pm 7.7$ ;  $p = 0.31$ ); na porta 2 ( $55.41 \pm 22.3$  vs  $36.5 \pm 14.8$  vs  $33.0 \pm 13.7$ ;  $p = 0.78$ ); na porta 3 ( $61.8 \pm 22.7$  vs  $45.5 \pm 22.1$  vs  $37.0 \pm 12.1$ ;  $p = 0.61$ ) e a média da amplitude ( $50.5 \pm 18.4$  vs  $39.0 \pm 18.3$  vs  $32.0 \pm 10.2$ ;  $p = 0.98$ ).

c) Por sua vez, o pico médio no canal 1 ( $23.79 \pm 11.7$  vs  $56.5 \pm 19$  vs  $17.4 \pm 8.5$ ;  $p = 0.001$ ) e a média do pico médio ( $30.45 \pm 10.6$  vs  $38.5 \pm 0.7$  vs  $20.6 \pm 10.4$ ;  $p = 0.08$ ) foram maiores nos indivíduos com elevação da secretina, e muito significativa a diferença entre elas no canal 1.

d) O pico máximo no geral e a sua média foi mais elevado nos indivíduos com secretina normal. O seu valor médio foi  $55.5 \pm 18.4$  vs  $51.5 \pm 12.0$  vs  $35.8 \pm 14.1$ ;  $p = 0.09$ , logo, sem significado estatístico.



e) A duração das ondas nas diferentes portas manométricas foi, de uma forma geral, muito semelhante entre os indivíduos com secretina normal e com secretina diminuída. Porém, apesar da diferença não significativa, foi mais curta nos que a tinham aumentada. A sua média geral foi 4.69 vs 3.20 vs 4.46;  $p = 0.111$ .

f) O intervalo entre o surgimento das ondas nas diferentes portas não revelou qualquer diferença significativa, tal como a velocidade das mesmas. Entretanto, a média da velocidade das ondas teve valores sempre superiores entre os indivíduos com secretina diminuída (2.9 vs 2.5 vs 4.7;  $p = 0.761$ ), sem atingir significado estatístico.

- O **Polipéptido Pancreático** estava aumentado em 7 dos 27 indivíduos incluídos no estudo, nos quais se avaliou a relação entre aquele e os resultados da manometria esofágica. Do total, cuja idade média foi de 60.48 anos, 13 eram mulheres e 14 homens. As observações feitas revelaram o que se segue:

a) A percentagem média das ondas peristálticas foi menor nos indivíduos com PP aumentado (85 vs 74). Porém, a diferença não foi significativa ( $p = 0.316$ ).

b) A amplitude média das ondas peristálticas registadas também foi menor nos indivíduos com PP elevado (48.65 vs 36.28), igualmente sem significado (0.063)

c) Nas diferentes portas manométricas, registaram-se os seguintes valores de pico médio (PP normal vs PP elevado) P1 27.6±3.48 vs 20.8±4.54;  $p = 0.3$ ; P2 35.6±2.29 vs 23.0±5.78;  $p = 0.02$  e P3 28.5±2.24 vs 25.7±2.35;  $p = 0.6$ , com média geral de 30.5±1.85 vs 23.6±5.09;  $p = 0.1$ .

d) No pico máximo a variação dos valores nas 3 portas manométricas foi: P1 43.4±3.6 vs 36.14±6.9;  $p = 0.3$ ; P2 61.55±4.0 vs 41.10±8.7;  $p = 0.02$  e P3 55.75±4.5 vs 47.45±11.1;  $p = 0.04$ . O pico máximo médio de 53,5 vs 41,0 e nível de significância de  $p = 0.11$ .

e) A duração das ondas registou valores ligeiramente superiores entre os indivíduos com PP elevado, mas sem significado estatístico (P1: 3.66 vs 4.02); (P2: 4.15 vs 5.04); (P3: 5.14 vs 5.88); (média: 4.33 vs 4.61) ( $p$  entre 0.12 e 0.40).

f) Tal como a duração das ondas, o intervalo entre o surgimento das ondas nas diferentes portas manométricas foi maior entre os indivíduos com PP mais alto, embora sem significado estatístico (P1-P2: 2.94 vs 5.93); (P2-P3: 4.92 vs 7.04); (P1-P3: 3.94 vs 6.68). Os valores de  $p$  variaram entre 0.102 e 0.408.

g) A velocidade das ondas foi, de forma geral, maior nos diabéticos com PP normal (P1-P2: 3.50 vs 1.70); (P2-P3: 3.99 vs 2.59); (P1-P3: 3.35 vs 2.02), com variações do  $p$  entre 0.295-0.314.

- O **Péptido Intestinal Vasoactivo(VIP)** foi doseado em 30 indivíduos nos quais se compararam os valores médios dos resultados da manometria esofágica, em função de terem os níveis de PP normais ou alterados. Destes, 8 tinham o PP elevado e 22 tinham-no dentro dos limites considerados normais.

Na comparação entre os dois grupos observou-se que:

a) As ondas retrógradas foram mais frequentes entre os que tinham PP elevado (5.75%) do que nos que o tinham dentro do normal (1.81%). A diferença não foi significativa ( $p = 0.3$ ).

b) As ondas não transmitidas observaram-se em maior percentagem nos indivíduos com VIP normal (14.27%) do que nos com VIP elevado (7.1%), mas a diferença também não teve relevo estatístico ( $p = 0.399$ ).

c) Não houve diferenças na amplitude (média 47.0±4.22 vs 48.5±4.11,  $p = 0.84$ ) e na força (média 29.5±2.32 vs 30.6±3.12;  $p = 0.79$ ) das ondas entre os grupos.

d) O intervalo entre o surgimento das ondas nas diferentes portas manométricas (P1-P2:  $2.9 \pm 3.5$  vs  $5.9 \pm 5.1$ ); (P2-P3:  $4.9 \pm 2.7$  vs  $7.0 \pm 4.8$ ), foi menor nos indivíduos com PP normal, mas igualmente sem significado.

e) A velocidade das ondas de V1-V2:  $3.66$  vs  $1.71$  e de V1-V3:  $3.46$  vs  $1.84$  foi superior nos indivíduos com VIP normal, mas estatisticamente semelhante.

- Os níveis séricos de **Leptina** foram doseados em 32 diabéticos. Vinte e dois (68.75%) tinham-na elevada e 11 tinham-na dentro dos limites do normal.

a) A distribuição, em percentagem, das ondas, em função das suas características, em ambos os grupos revelou-se estatisticamente diferente para as não transmitidas. A sua frequência, nos grupos (leptina normal vs leptina elevada), foi a seguinte: peristálticas  $79.4 \pm 26.3\%$  vs  $88.6 \pm 8.3\%$ ;  $p = 0.2$ . As simultâneas e as retrógradas foram similares. As não transmitidas foram mais frequentes nos indivíduos com leptina normal,  $16.1 \pm 26.5\%$  vs  $4.6 \pm 4.5\%$ ;  $p < 0.05$ , Gráfico 22.

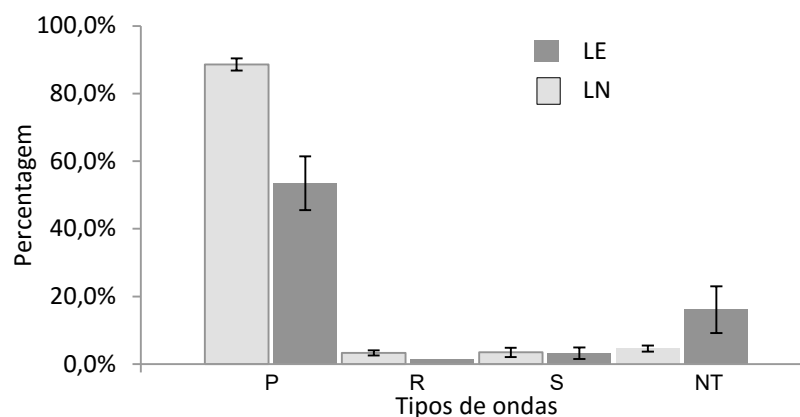


Gráfico 22: Distribuição da frequência (%) das diferentes ondas manométricas esofágicas nos indivíduos com leptina elevada (LE, N=22) e leptina normal (LN, N=11), de acordo com as suas características: peristálticas = P,  $88.6 \pm 1.82$  vs  $79.4 \pm 7.95$ ; retrógradas = R;  $3.3 \pm 0.75$  vs  $1.3 \pm 1.27$ , simultâneas = S,  $3.47 \pm 1.37$  vs  $3.18 \pm 1.68$  e não transmitidas = NT,  $4.6 \pm 0.9$  vs  $16.1 \pm 6.9$ . As ondas não transmitidas foram significativamente mais frequentes entre os indivíduos com leptina normal ( $p < 0.05$ ).

b) A amplitude das ondas manométricas, nos diferentes canais ou portas manométricas, e comparando os mesmos grupos (leptina normal vs leptina elevada), foi, no esófago médio e inferior, muito superior nos indivíduos com leptina elevada: P1  $30.2 \pm 10.8$ mmHg vs  $33.2 \pm 11.7$ mmHg,  $p = 0.4$ ; P2  $38.4 \pm 14.4$ mmHg vs  $58.0 \pm 21.2$ mmHg;  $p = 0.01$ ; P3  $42.4 \pm 14.4$ mmHg vs  $64.7 \pm 28.3$ mmHg;  $p < 0.006$ , amplitude média  $37.1 \pm 12.1$  vs  $52.1 \pm 17.6$   $p = 0.01$  (Gráfico 23).

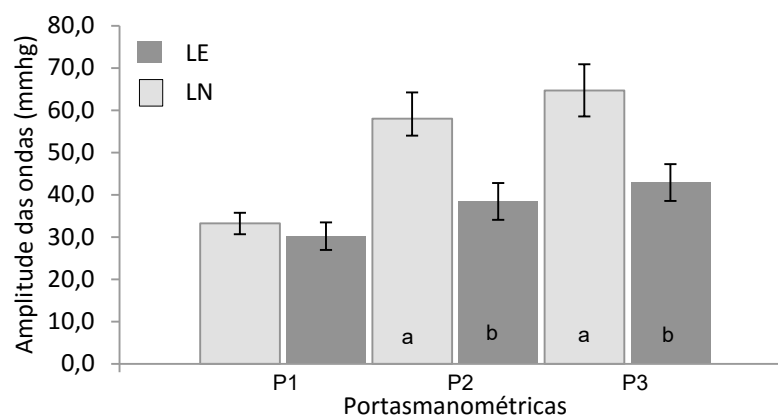


Gráfico 23: Amplitude (em mmHg) das ondas esofágicas nas diferentes partes do esôfago (P1=esôfago superior, P2=esôfago médio, P3=esôfago inferior) nos indivíduos diabéticos com leptina elevada (LE, N=22) e com leptina normal (LN, N=11). A amplitude das ondas foi significativamente maior no esôfago médio (P2,  $58.0 \pm 4.63$  vs  $38.4 \pm 4.35$ ,  $p = 0.01$ ) e no esôfago distal (P3,  $42.4 \pm 4.36$  vs  $64.7 \pm 6.18$ ,  $p = 0.01$ ) nos indivíduos com leptina elevada (LE). No esôfago proximal (P1)  $33.3 \pm 2.55$  vs  $30.2 \pm 3.26$  os valores foram estatisticamente semelhantes,  $p = 0.4$ .

c) O pico médio das ondas manométricas esofágicas (em mmHg/sec) também foi superior nos indivíduos com leptina elevada, particularmente nos terços médio e inferior. Os seus valores podem ser observados na Tabela 28.

Tabela 28: Pico médio (em mmHg/seg) das ondas esofágicas nas diferentes partes do corpo do esôfago, nos indivíduos diabéticos com leptina normal (N=11) e com leptina elevada (N=11). O seu valor foi significativamente maior no esôfago médio (P2) e no esôfago distal (P3) nos indivíduos com leptina elevada. No esôfago superior, P1 foi semelhante.

Grupo	Pico médio P1	Pico médio P2	Pico médio P3
Leptina normal	$23.3 \pm 10.1$	$26.8 \pm 10.7$	$25.5 \pm 9.1$
Leptina elevada	$25.6 \pm 19.1$	$36.2 \pm 11.6$	$34.1 \pm 16.3$
valor de p	0.6	<0.03	<0.06

O valor do pico máximo das ondas esofágicas também foi correlacionado com os níveis séricos de leptina normais ou aumentados, entre os diabéticos estudados. Verificámos que os diabéticos com leptina sérica dentro dos valores considerados normais tinham o valor médio do pico máximo no esôfago médio de 45.5 mmHg/seg, enquanto os diabéticos com leptinemia elevada o tinham de 63.8mmHg/seg. A diferença foi significativa. No esôfago distal, os valores foram de 46.6mmHg/seg nos diabéticos com leptina normal e de 65.0mmHg nos diabéticos com leptina elevada, sendo a diferença muito significativa.

Na Tabela 29, abaixo, estão registados os valores do pico máximo nos diabéticos, de acordo com o facto de terem ou não níveis elevados de leptina. Observa-se que no terço médio, e no terço inferior, os seus valores forma superiores nos diabéticos com níveis

séricos de leptina acima do normal. As diferenças foram estatisticamente muito significativas.

Tabela 29: Pico máximo (em mmHg/seg) das ondas esofágicas nas diferentes partes do corpo do esôfago, nos indivíduos diabéticos com leptina normal (N=11) e com leptina elevada (N=22). O seu valor médio foi significativamente maior no esôfago médio (P2) e no esôfago distal(P3) nos indivíduos com leptina elevada. Na porção proximal do esôfago (P1) os valores foram estatisticamente similares.

<b>Grupo</b>	<b>Pico máximo P1</b>	<b>Pico máximo P2</b>	<b>Pico máximo P3</b>
Leptina normal	39.0±18.6	45.5±15.5	46.6±17.8
Leptina elevada	40.5±13.8	63.8±19.2	65.0±29.1
<i>valor de p</i>	0.8	0.01	<0.03

A duração das ondas, em segundos, foi maior no esôfago distal nos indivíduos com leptina elevada 4.5±0.7 vs 5.5±1.1; p =0.01, como se observa no Gráfico 22. A velocidade não diferiu entre os grupos com leptina normal e elevada (em cm/seg). A sua média foi de 3.3±3.3 vs 2.96±3.7; p =0.6.

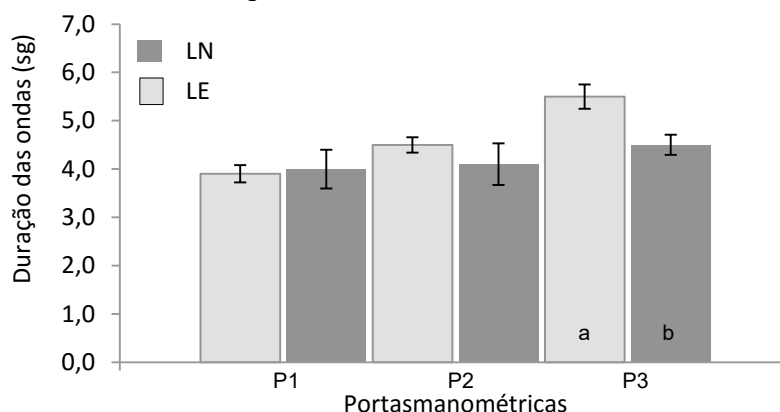


Gráfico 24: Duração das ondas esofágicas nas 3 diferentes partes do esôfago, nos indivíduos diabéticos distribuídos em função dos níveis de leptina sérica, elevada (LE, N=22) ou normal (LN, N=11). No esôfago distal (P3), a duração das ondas foi significativamente maior nos indivíduos com leptina elevada, 5.5±0.25 vs 4.5±0.21, p =0.01. Nos terços proximal (P1) 3.9±0.18 vs 4.0±0.4, e médio (P2) 4.5±0.16 vs 4.1±0.43 as diferenças não foram significativas.

### **K) 3-Hormonas e manometria recto-anal nos diabéticos**

A relação entre as neuro-hormonas gastrointestinais e a manometria rectal foi estudada na mesma base que a relação com a manometria esofágica, tentando conhecer possíveis relações entre as mesmas. A comparação dos valores obtidos na manometria recto-anal, levada a cabo nos pacientes diabéticos, foi feita em dois grupos, definidos de acordo com os níveis das neuro-hormonas serem normais ou não nos indivíduos que o compunham. Foi, em seguida, avaliada a significância das eventuais diferenças encontradas nos valores manométricos médios em cada grupo.

- O grupo de pacientes nos quais se estudou a relação entre a **Gastrina** e a actividade sensorial e motora rectal foi o mesmo descrito para o esófago. Com 27 indivíduos diabéticos, 9 mulheres e 18 homens com idade média de 60.48 anos. Deles, 5 tinham a gastrina elevada e 24 tinham-na nos limites do normal.

Nele verificámos, de forma geral, que alterações dos níveis de gastrina não exerceram influência significativa nos valores manométricos rectais e anais, e particularmente sobre a sua motricidade. Entretanto, na avaliação da sensibilidade rectal limiar (primeira sensação), verificou-se que os diabéticos com gastrina normal tinham-na mais alta que nos com gastrina aumentada (77.67 vs 48.33), com  $p = 0.07$ , sendo essa diferença, portanto, não significativa.

- Foram 32 os pacientes em quem se estudou a relação dos níveis de **Secretina** e a manometria rectal e anal.

a) Na análise da sensibilidade e da motricidade rectal e anal associadas aos níveis de secretina, observou-se durante o aperto anal uma subida da pressão anal crescente nos indivíduos em valores proporcionais aos níveis de secretina de cada um. Nos indivíduos com secretina diminuída (40.2mmHg), nos com secretina normal (93.65mmHg) e nos com a hormona aumentada (205.0mmHg), o valor de  $p$  entre grupos foi de 0.03. Essa relação mostrou-se, pois, significativa.

b) O mesmo se observou na média da pressão do aperto (24.20 vs 60.08 vs 139;  $p = 0.018$ ). A pressão rectal basal seguiu uma tendência semelhante, mas mais ligeira e sem qualquer significado estatístico, Gráfico 25.

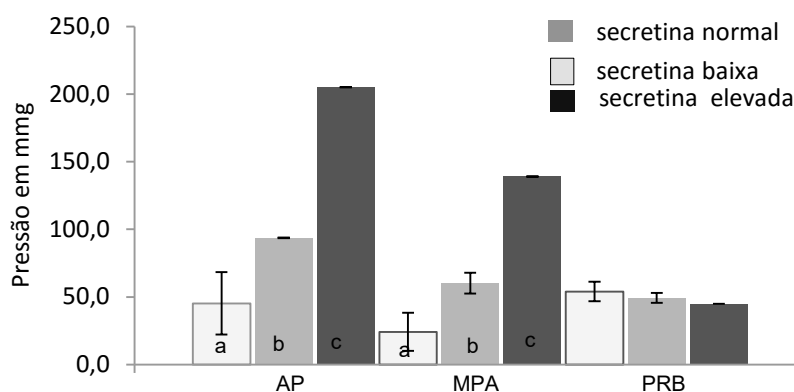


Gráfico 25: Valores (em mmHg) das pressões anais registados durante o aperto anal nos três grupos de pacientes diabéticos estudados, com níveis de secretina diminuída (N=5), normal (N=23) ou aumentada (N=1). (AP = aumento de pressão; MPA = média da pressão de aperto; PRB = pressão rectal basal). A diferença entre grupos foi significativa no aumento de pressão,  $45.2 \pm 23.21$  vs  $93.65 \pm 11.38$  vs  $205.0 \pm 0.0$ ,  $p = 0.03$  e na média da pressão de aperto,  $24.2 \pm 14.01$  vs  $60.08 \pm 7.68$  vs  $139 \pm 0.0$ ,  $p = 0.01$ . A pressão rectal basal foi semelhante,  $54 \pm 7.21$  vs  $49.3 \pm 3.57$ ,  $p > 0.05$ .

c) Nos valores medidos no aperto anal prolongado, notou-se um fenómeno semelhante, em que o valor médio do aumento da pressão  $56.60$  vs  $107.52$  vs  $203.00$ ;  $p = 0.04$ , a média da pressão de aperto  $35.80$  vs  $64.08$  vs  $90.0$ ;  $p = 0.31$  e a pressão pós-aperto  $19.0$  vs  $27.2$  vs  $56.2$ ;  $p = 0.28$ , foram crescentes dos indivíduos com secretina diminuída para os com a hormona normal e aumentada.

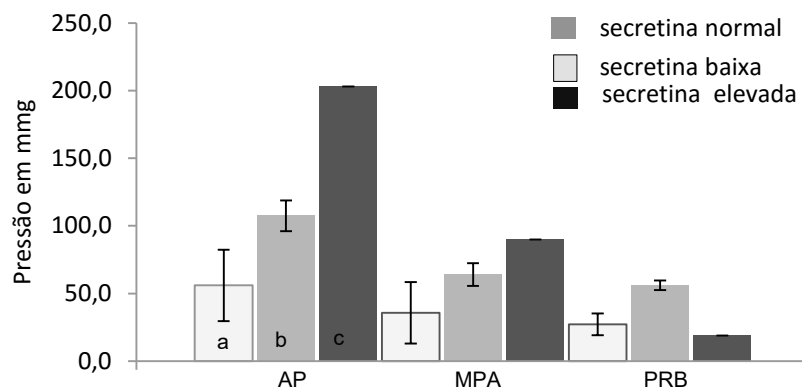


Gráfico 26: Valores (em mmHg) das pressões anais registados durante o aperto anal máximo voluntário prolongado nos três grupos de pacientes diabéticos estudados, com níveis de secretina diminuída (N=5), normal (N=23) ou aumentada (N=1). A diferença foi estatisticamente notória no aumento de pressão,  $56.60 \pm 26.44$  vs  $107.52 \pm 11.42$  vs  $203.00 \pm$ ,  $p=0.04$ . Na média de pressão de aperto,  $35.80 \pm 22.74$  vs  $64.08 \pm 8.34$  vs  $90.0 \pm 0.0$ , e na pressão pós aperto,  $27.2 \pm 22.8$  vs  $56.2 \pm 8.1$  vs  $19.0 \pm$ , as diferenças não foram significativas.

d) Notou-se que pressão rectal residual ( $15.20$  vs  $12.21$  vs  $14.0$ ;  $p=0.51$ ) e a pressão basal no esfíncter anal interno ( $56.40$  vs  $38.95$  vs  $26.00$ ) diminuíram inversamente ao aumento da secretina, apesar de não significativamente ( $p > 0.18$ ).

e) Ao contrário, a pressão no esfíncter anal externo aumentou com o aumento da secretina ( $41.6$  vs  $47.56$  vs  $49.0$ ;  $p=0.80$ ), mas também sem significado estatístico.

f) Na avaliação da sensibilidade rectal, realçou-se o facto de a sensibilidade limiar ( $62.0$  vs  $71.0$  vs  $80.0$ ;  $p=0.843$ ), a primeira urgência ( $86$  vs  $115.6$  vs  $160$ ;  $p=0.472$ ), a urgência intensa ( $110$  vs  $144$  vs  $180$ ;  $p=0.49$ ) e a capacidade rectal máxima ( $164$  vs  $195$  vs  $290$ ;  $p=0.393$ ), aumentarem com o aumento da secretina. Mas as diferenças não foram significativas.

g) A percentagem do relaxamento dos esfíncteres anais durante o reflexo recto-anal inibitório também não evidenciou diferenças relevantes ( $28.27$  vs  $19.0$  vs  $37.8$   $p=0.575$ ).

- O **Polipéptido Pancreático (PP)** foi relacionado com a manometria rectal e anal em 26 indivíduos que sofriam de diabetes, aos quais se fez também um exame manométrico recto-anal. Daqueles, 18 tinham valores séricos de PP dentro da normalidade e 8 tinham-no elevado. No total, 11 eram mulheres e 7 homens e a idade média total era de 60.19 anos.

Os resultados verificados quando se compararam ambos os grupos (PP normal vs aumentado) foram os seguintes:

a) A pressão rectal basal exibiu valores significativamente mais altos nos indivíduos com PP normal ( $18.0$  vs  $9.94$ ;  $p=0.036$ ).

b) Já a pressão nos esfíncteres interno ( $39.7$  vs  $48.2$ ;  $p=0.387$ ) e externo ( $49.8$  vs  $39.6$ ;  $p=0.221$ ) e no canal anal ( $17.4$  vs  $22.2$ ;  $p=0.197$ ) foram estatisticamente semelhantes.

c) No estudo da sensibilidade rectal, verificou-se que, ao contrário da sensibilidade limiar, cujos valores para ambos os grupos, PP normal vs PP aumentado, foram de  $73.33$  vs  $57.50$ ;  $p=0.179$ , portanto sem diferença significativa, a primeira urgência,  $118.88$  vs  $77.0$ ;  $p=0.032$ , a urgência intensa,  $145.55$  vs  $102.5$ ;  $p=0.05$  e o volume rectal máximo

tolerável, 227.22 vs 136.25;  $p = 0.014$ , foram significativamente mais elevados nos indivíduos com PP normal. Estes dados estão apresentados no Gráfico 27.

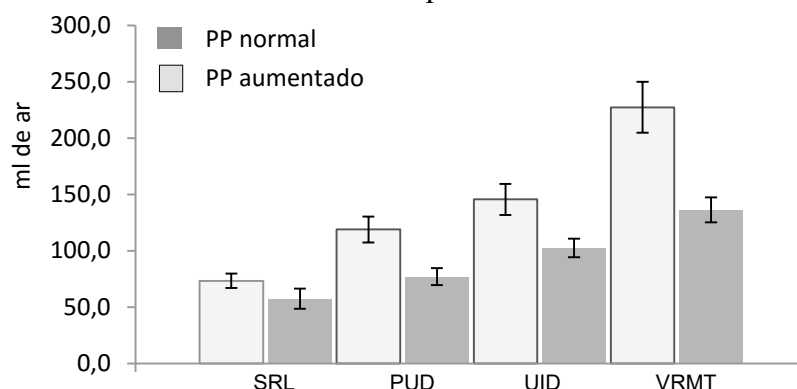


Gráfico 27: Sensibilidade rectal limiar (SRL), primeira urgência em defecar (PUD), urgência intensa em defecar (UID) e volume rectal máximo tolerável (VRMT), em ml ou  $\text{cm}^2$  de ar, nos diabéticos estudados em função dos níveis normais (N=18) ou aumentados (N=8) do polipéptido pancreático (PP).

Os parâmetros estudados nos grupos PP normal vs PP aumentado, revelaram: sensibilidade limiar,  $73.33 \pm 6.46$  vs  $57.50 \pm 9.01$ ;  $p = 0.179$ , primeira urgência,  $118.88 \pm 11.54$  vs  $77.0 \pm 7.5$ ;  $p = 0.032$ , urgência intensa,  $145.55 \pm 13.74$  vs  $102.5 \pm 8.18$ ;  $p = 0.05$  e volume rectal máximo tolerável,  $227.22 \pm 22.06$  vs  $136.25 \pm 11.0$ ;  $p = 0.014$ .

d) A percentagem de relaxamento no reflexo recto-anal inibitório exibiu valores significativamente maiores entre os indivíduos com PP acima dos valores tidos como normais (26.83 vs 53.25;  $p = 0.007$ ), como apresenta o Gráfico 28.

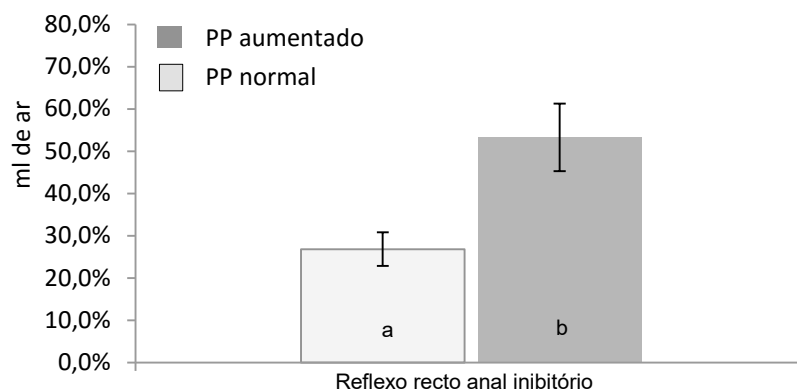


Gráfico 28: Percentagem de relaxamento de esfíncter anal interno durante a avaliação do reflexo recto-anal inibitório em dois grupos de diabéticos divididos em função dos níveis normais (N=18) ou aumentados (N=8) de polipéptido pancreático (PP). O relaxamento foi significativamente maior nos indivíduos com PP aumentado,  $26.83 \pm 4.72$  vs  $53.25 \pm 8.34$ ,  $p = 0.007$ .

e) Durante a avaliação do aperto anal (Gráfico 29), observou-se que:

- O aumento da pressão foi muito significativamente maior nos indivíduos com PP normal (112.44) do que nos com PP aumentado (31.5);  $p = 0.001$ .
- A média da pressão de aperto foi muito maior nos indivíduos com PP normal (72.83) do que nos indivíduos com PP aumentado (18,12);  $p = 0.001$ .

- A pressão residual não foi significativamente diferente entre ambos (52,16 vs 46,65;  $p=0.44$ ).
- A amplitude em relação ao zero foi muito significativamente maior nos diabéticos com PP normal (163,94 vs 77.25;  $p=0.003$ ).
- A área sob a curva também foi significativamente maior nos indivíduos com PP dentro da normalidade (688.38 vs 374.62;  $p=0.014$ ).
- f)Os resultados obtidos no estudo do aperto anal prolongado mostraram o seguinte:
  - O aumento da pressão foi muito superior nos indivíduos com PP normal (123.44 vs 59.37;  $p=0.013$ ).
  - A pressão de aperto foi também maior nos diabéticos que tinham o PP dentro dos limites da normalidade (75.66 vs 31.50;  $p=0.023$ ).
  - A pressão pós-aperto foi de 63,05 nos diabéticos com PP normal e de 27 nos com PP alto ( $p=0.05$ ).
  - A área sob a curva nos dois grupos (normal vs aumentado) foi de 1853.61 vs 747.25;  $p=0.03$ .
  - A fadiga do esfíncter, apesar de maior nos indivíduos com PP elevado (0.21 vs 0.48), não foi significativamente diferente ( $p=0.75$ ).

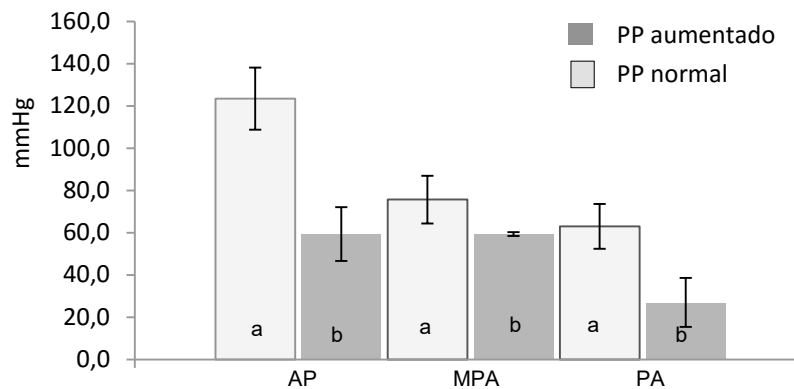


Gráfico 29: Valores da pressão anal, em mmHg, durante o aperto anal voluntário máximo e prolongado nos pacientes diabéticos com polipéptido pancreático (PP) normal (N=18) ou elevado (N=8). Todos os parâmetros estudados foram significativamente superiores nos diabéticos com PP normal, com valor de  $123.44 \pm 14.75$  vs  $59.37 \pm 12.71$ ,  $p=0.01$  no aumento da pressão,  $75.66 \pm 11.35$  vs  $31.50 \pm 8.96$ ,  $p=0.02$  na média da pressão de aperto e  $63.05 \pm 10.67$  vs  $27 \pm 11.58$ ,  $p=0.05$  na pressão pós-aperto.

- O **péptido intestinal vasoactivo (VIP)** foi doseado em 28 diabéticos, em quem se compararam os resultados da manometria rectal e anal segundo os seus níveis de VIP estivessem dentro dos padrões da normalidade ou alterados, i.e., aumentados: dos 28 indivíduos, 6 tinham o VIP aumentado e em 22 estava normal.

Os níveis alterados de péptido intestinal vasoactivo não exerceram qualquer influência sobre as variáveis manométricas recto-anaís estudadas, que tivesse algum significado estatístico. Os valores médios das diferentes variáveis foram muito semelhantes entre si, com valores de  $p$  que variaram entre 0.3 e 0.9, inclusive.

- A **leptina** influenciou de forma significativa alguns valores da sensibilidade rectal. O volume de ar no balão necessário para desencadear a primeira sensação de urgência foi de 138.5 ml nos indivíduos com leptina normal e de 95.6 ml nos indivíduos com leptina elevada. A diferença entre ambos foi significativa,  $p=0.04$ . De igual forma,



nos indivíduos com leptina normal o volume rectal máximo tolerável foi de 236.1 ml, enquanto nos que tinham a leptina elevada aquele valor foi de 172.2, com  $p = 0.04$ . Estes dados estão apresentados no Gráfico 30, em baixo.

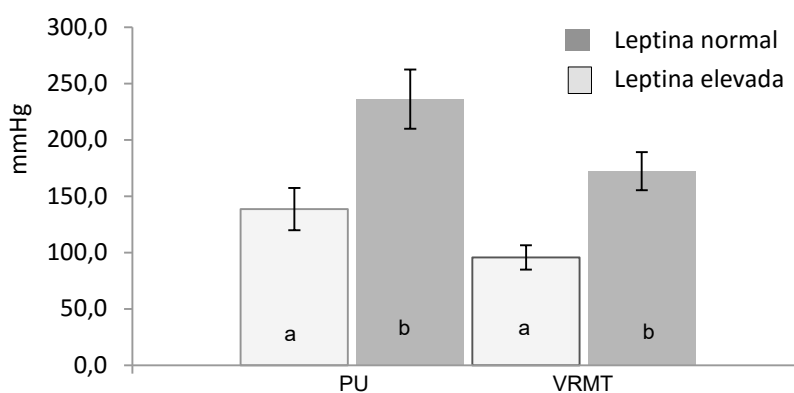


Gráfico 30: Primeira urgência ( $138.5 \pm 18.77$  vs  $95.6 \pm 10.88$ ) e volume rectal máximo tolerável ( $236.1 \pm 26.2$  vs  $172.2 \pm 16.81$ ) (em  $\text{cm}^3$  de ar) nos diabéticos estudados em função dos níveis normais ou aumentados da leptina. Ambos os valores foram significativamente maiores nos diabéticos com leptina normal, com  $p = 0.04$  em ambos os casos

Os restantes valores da sensibilidade e da motilidade recto-anal não registaram diferenças significativas entre os diabéticos com leptina normal e os com aquela hormona elevada.



## Capítulo IV: Discussão

### A) Sintomas gastrointestinais: comparação entre diabéticos e não diabéticos

Neste estudo, observámos que, quanto a frequência dos sintomas digestivos, apesar de tendencialmente maior entre os diabéticos tipo 2, as diferenças na frequência geral dos mesmos não se revelaram estatisticamente significativas. Porém, realçou-se o facto de, quando presentes, serem significativamente mais graves nos diabéticos.

Os estudos baseados em inquéritos permitem aferir, com algum rigor, a frequência dos sintomas gastrointestinais na população. De acordo com J.H. Oh (2009), com base numa pesquisa em 608 pacientes diabéticos não insulino-dependentes, cerca de dois terços daqueles experimentavam pelo menos um sintoma gastrointestinal por semana. Bytzer et al (2001) verificaram que a diabetes estava associada a maior prevalência de 16 sintomas gastrointestinais e 5 sintomas gastrointestinais complexos. Apesar disso, Kinekawa et al (2004) verificaram que a frequência de refluxo gastroesofágico aferida por pHmetria foi maior do que a dadapelos sintomas referidos pelos pacientes no inquérito, o que os levou a considerar que o questionário não parece ser um método eficaz na avaliação da DRGE enquanto complicação da diabetes.

Muitos são os autores que concordam com o facto de a diabetes causar complicações gastrointestinais, como a dismotilidadeesofágica e a gastroparésia (Faraj et al, 2007), a diarreia, a obstipação e a perda fecal, entre outros (Shakil et al, 2008; Rossol et al, 2007). De acordo com Wang et al (2008), os sintomas de refluxo também são significativamente mais frequentes nos diabéticos tipo 2. Por seu turno, JM Wafula (2002), no Quênia, verificou que os sintomas dispépticos acometiam 53.3% de um grupo de pacientes diabéticos estudados.

No estudo de Enck et al, (1994) observou-se que o desconforto epigástrico, enfartamento pós-prandial e a diarreia foram os mais frequentes. Na nossa amostra, no seu conjunto, a frequência geral foi de 32.4%. Já no trabalho de Troncon et al (2001), os diabéticos tipo 1 e tipo 2 associados tiveram uma frequência de sintomas de 70% contra 36% na população aparentemente saudável, diferença essa com significado estatístico. Esses dados distanciam-se significativamente dos deste estudo, uma vez que os diabéticos que estudámos tinham uma frequência geral dessa sintomatologia de 36.4% contra 28% da população, sendo que a diferença não foi significativa. Aqueles autores verificaram nos diabéticos uma frequência de sintomas digestivos altos, como o enfartamento pós-prandial e desconforto epigástrico, e de obstipação semelhantes em ambos os grupos. Somente a disfagia foi mais frequente entre os diabéticos. Por seu turno, o estudo de Ricci et al (2000), que incluiu 483 diabéticos tipo 2 e 422 no grupo controlo de não diabéticos, avaliou a frequência de sintomas digestivos altos. Notaram que 50% dos diabéticos contra 38% do grupo controlo tinham sintomas digestivos, que entre os diabéticos eram mais severos. Verificaram que o sintoma mais relevante, nos diabéticos, foi o desconforto epigástrico.

Nos indivíduos da amostra deste trabalho, a maioria dos sintomas gastrointestinais estudados foram mais frequentes nos diabéticos do que nos não diabéticos. Dos 15 sintomas que estudámos, 8 eram do tubo digestivo alto e 7 do tubo digestivo baixo, e 10 (66.6%) estavam significativamente mais elevados nos diabéticos. Entre estes, 4 eram sintomas digestivos altos e 6 do tubo digestivo baixo. No trabalho de Wilm e Helmet (2006), que avaliou 18411 indivíduos, notou-se que apenas alguns sintomas digestivos eram mais frequentes entre os diabéticos do que na população em geral. Verificaram que as náuseas foram mais frequentes entre os diabéticos, sendo que o enfartamento e a epigastralgia foram semelhantes entre a população geral e os diabéticos. Prieto Fernandez

et al (2004), ao contrário, verificaram que a epigastria era muito frequente nos diabéticos. Noutro estudo, levado a cabo por Mjörnheim et al (2003), em que se compararam sintomas digestivos entre diabéticos tipo 1 e não diabéticos, muitos sintomas foram significativamente mais frequentes e mais intensos nos diabéticos. No mesmo sentido foram os resultados de E Schwarcz (1996) que, num estudo de 110 jovens adultos diabéticos tipo 1, comparados com 210 não diabéticos, nos quais estudou a frequência e gravidade de 24 sintomas digestivos, verificou que os sintomas do tubo digestivo alto eram mais frequentes nos diabéticos. Já em relação aos sintomas digestivos baixos, no geral a diferença não foi significativa, à excepção da sensação de defecação incompleta. De acordo com Rao et al (2004), esta sensação pode estar também relacionada com a perda fecal. No nosso estudo, foi notório que os sintomas do tubo digestivo baixo foram os mais frequentes entre os doentes diabéticos, perfazendo seis dos dez mais frequentes entre os diabéticos. Como atrás se diz, o inquérito utilizado incluiu 7 sintomas do tubo digestivo baixo. Daqueles, 6 foram mais frequentes, e de forma significativa, entre os diabéticos. Apenas a diarreia não revelou diferença significativa, pese a sua frequência ser superior nos diabéticos. De qualquer forma, alguns estudos continuam a não observar diferenças na frequência de alguns sintomas entre os diabéticos e os não diabéticos. É o caso do feito por Kase et al (2008). Baseado num inquérito, o autor observou que as queixas de refluxo gastroesofágico acometeram 24.9% dos diabéticos, contra 24.3% dos não diabéticos. No mesmo sentido, no estudo de Jansson et al (2008), que envolveu 65333 indivíduos, a DRGE e a severidade dos sintomas de refluxo não foram significativamente diferentes entre os diabéticos e os não diabéticos. Igualmente, o estudo de Maleki et al (2000) demonstrou que a prevalência da maioria dos sintomas gastrointestinais era semelhante entre as pessoas com e sem diabetes mellitus, com excepção da azia e da obstipação, que eram mais frequentes nos diabéticos. Estes registos podem justificar o redesenhar dos estudos por inquéritos, como sugere Cana net al(2011).

## **B) – Sintomas gastrointestinais: comparação entre os diabéticos**

Neste estudo que realizámos, alguns sintomas foram significativamente mais frequentes nas mulheres diabéticas. Entre eles estão as náuseas e o enfiamento, que Wilm e Helmert (2006) também verificaram estarem mais frequentes em mulheres diabéticas. Mas nos nossos resultados estão associados outros, nomeadamente a epigastria e a obstipação, esta última não estudada por aqueles investigadores. Mesmo em indivíduos não diabéticos Lin et al (2004) verificaram que a severidade de alguns sintomas digestivos altos, como a distensão gástrica, a regurgitação e a eructação, foram mais significativos entre as mulheres. O mesmo se verificou, aliás, em relação aos sintomas como a diarreia, a dor abdominal e a obstipação. Wilm e Helmert (2006) não encontraram nenhuma correlação entre os sintomas altos estudados e a idade. De acordo com Spangéus e El Sahly (1999), as mulheres reportam significativamente mais sintomas que os homens. Schwarcz (1996) verificou a mesma tendência entre ambos os géneros em diabéticos tipo 1. Nos nossos pacientes, a sensação de fome evidenciou, entre os sintomas digestivos altos, uma relação estreita com a idade, diminuindo tal sensação com o aumento da idade. Por seu turno, a incontinência fecal evidenciou uma relação com a duração da doença, sendo muito mais frequente nos diabéticos com doença há mais de 10 anos, tal como o verificaram Oh et al (2009), apesar de aqueles autores constatarem que a obstipação também foi afectada pela idade e pela duração da doença. Já no estudo de H Kase (2008), a longa duração da diabetes, tal como a hemoglobina glicosilada, influenciaram a presença de sintomas de refluxo gastroesofágico, tornando-os mais frequentes e mais graves. Entretanto, e apesar disso, Kinekawa et al (2007 e 2004)

demonstraram que nos diabéticos, às vezes, os sintomas de refluxo gastroesofágico podem não existir, apesar da pHmetria confirmar a sua existência. Nos diabéticos que estudámos registou-se que a flatulência, a epigastralgia e a expulsão excessiva de gases pelo ânus foram mais frequentes nos diabéticos com a HbA1c aumentada acima de 7% do que nos que a tinham abaixo daquele valor.

Nos diabéticos tipo 1, estudados por AC Mjörnheim et al (2003), não se verificou qualquer relação entre a idade, HbA1c e a presença ou não de neuropatia periférica e a frequência ou a gravidade dos sintomas gastrointestinais.. Todavia, para Oh et al (2009) a idade e as complicações da diabetes afectam a prevalência daqueles sintomas.

O controlo da glicémia e a presença de sintomas digestivos têm sido muito estudados, e alguns resultados, mais do que afirmarem qualquer relação entre ambos os fenómenos, levantam uma verdadeira discussão à volta deles. Na opinião de CA Kock e GI Uwaifo (2008), a prevalência dos sintomas gastrointestinais entre os diabéticos varia nas diferentes populações e grupos étnicos. Para aqueles autores, a história natural e a patogénese dos sintomas gastrointestinais nos diabéticos está pobremente estudada, uma vez que se sabe ou se postula que o esvaziamento gástrico é influenciado pela hiperglicémia, euglicémia e hipoglicémia, e que os referidos sintomas podem estar associados a comorbilidades como a dispepsia funcional, a síndrome do intestino irritável, e a depressão. Quan et al (2008) verificaram que apenas os sintomas como a dor abdominal, a diarreia e a eructação estavam associados com o mau controlo da glicémia, o que, na opinião deles, era o contrário do que muitos autores referiam. Com efeito, no estudo de Bharucha et al (2009), em 159 pacientes diabéticos tipo 2, em que se apreciou apenas o esvaziamento gástrico, em 42% era normal, em 36% estava diminuído e em 22% acelerado, tendo-se verificado que nenhuma das características típicas da diabetes como o controlo glicémico, a duração da doença, a hemoglobina glicosilada e as complicações extraintestinais foram úteis para o caracterizarem num ou noutro sentido. Por seu turno, Abid et al (2007), estudando 514 pacientes dos quais 250 eram diabéticos, verificaram, por um lado, que os sintomas eram todos mais frequentes entre os diabéticos, por outro, notaram que, entre os diabéticos, o controlo da glicémia estava relacionado com a maior prevalência e gravidade dos sintomas, sendo que o número de sintomas presentes aumenta com a severidade do mau controlo da glicémia. Aqueles autores realçaram o facto de não terem encontrado qualquer relação entre a prevalência ou gravidade dos sintomas gastrointestinais e a duração da diabetes de mais de 10 anos. Mas, noutro estudo, Nishida et al (2004) referiram que os sintomas de refluxo estavam relacionados com a duração da doença, e também com a qualidade do controlo da glicémia e a toma de hipoglicemiantes orais, bem como com o índice de massa corporal (IMC). Zhao et al (2006) e C. K. Rayner (2001) corroboram a afirmação de que o mau controlo da glicémia é um factor importante na génese das disfunções motoras na diabetes mellitus tipo 2. No mesmo sentido o afirma S. Rossol (2007), que elucida que a idade, a duração da doença e o mau controlo da glicémia estabelecem uma correlação positiva com a presença de sintomas gastrointestinais.

Numa reflexão sobre a dispepsia, MF Osipenko et al (2008) afirmaram que os sintomas de dispepsia são mais frequentes entre os diabéticos do que nos não diabéticos, e que podem ser manifestações de alterações autonómicas secundárias à diabetes mellitus. Também Kase et al (2008) observaram que os diabéticos com elevação da HbA1c e com mais longa duração da doença possuíam um *score* mais elevado de presença de sintomas gastrointestinais. Todavia, para Spangeus et al (1999) os sintomas não têm relação com o controlo metabólico nem com a duração da diabetes.

No estudo de Abid et al (2007), em que se estudaram vários sintomas digestivos (azia, dispepsia, dor abdominal, diarreia, obstipação e incontinência fecal) em 250 diabéticos,

foi verificado que o mau controlo glicémico aumentava a frequência dos sintomas e agravava-os. Mas no estudo de Quan et al (2008), em que se avaliaram 136 doentes diabéticos, nos quais os sintomas prevalentes foram a distensão abdominal gasosa (27%), a dispepsia tipo ulcerosa (35%) e a síndrome do cólon irritável (27%), como sintomas complexos, não se demonstrou qualquer relação entre o agravamento dos sintomas e o controlo da glicémia.

### **C) Trânsito dos marcadores radiopacos entre diabéticos e não diabéticos**

Os registos do nosso estudo revelaram que, às 72 horas, os indivíduos diabéticos tipo 2 tinham um número de marcadores radiopacos no cólon significativamente superior ao observado no cólon dos não diabéticos. Os nossos dados corroboram assim a afirmação da maioria dos investigadores, que referem maior duração do tempo de trânsito na diabetes mellitus.

Em ratos, Yamamoto et al (2008) observaram que o tempo de trânsito total gastrointestinal estava diminuído nos diabéticos.

No seu estudo, M El Salhy (2002) observou que o trânsito gastrointestinal foi mais lento em ratos diabéticos do que no grupo controlo. Iida et al (2000), estudando comparativamente 21 diabéticos sem neuropatia, e comparando o seu tempo de trânsito intestinal, avaliado com o uso de marcadores radiopacos e calculado pelo método de Arhan, com o de um grupo de indivíduos não diabéticos saudáveis, verificaram que o tempo total do trânsito digestivo estava mais alongado nos diabéticos. Todavia, aqueles autores notaram que o trânsito no tubo digestivo superior, apesar de mais lento nos diabéticos, não exibiu uma diferença significativa do observado nos não diabéticos. Este facto fê-los considerar que nos diabéticos sem neuropatia as alterações do tubo digestivo baixo precediam as observadas na sua parte alta. De facto, este fenómeno pode justificar, ainda que em parte, o facto do número de partículas às 24 horas ser semelhante entre os diabéticos e os não diabéticos do nosso estudo. Por seu turno, Ron et al (2002), estudando, com o uso de partículas radiopacas, o trânsito total do cólon em indivíduos diabéticos e não diabéticos, não encontraram diferenças significativas. De igual forma, A. Keshavarzian et al (1986), estudando 25 diabéticos insulín dependentes e 15 indivíduos não diabéticos saudáveis, não encontraram diferenças significativas entre ambos. Todavia, no estudo com videocápsula endoscópica, feito por Triantafyllou et al (2007), que compararam o tempo de trânsito do cólon entre 16 diabéticos e 32 não diabéticos, verificou-se que o tempo de trânsito nos diabéticos foi menor ( $261.2 \pm 55.5$  min.) do que nos não diabéticos ( $302 \pm 62.7$  min.);  $p < 0.02$ .

### **D) Trânsito dos marcadores radiopacos nos diabéticos**

Entre as variáveis que analisámos neste trabalho, a duração da diabetes e a HbA1c foram as que afectaram de forma muito significativa o trânsito das partículas pelo tubo digestivo. A duração da diabetes afectou sobretudo o número de partículas presentes no cólon às 72 horas. Aquele número foi maior nos diabéticos do que nos indivíduos do grupo controlo. Às 24 horas o número de marcadores não evidenciou diferenças. Este facto revela uma diminuição sobretudo da motilidade do cólon condicionada pela diabetes.

O segmento do tubo digestivo cuja motilidade é a mais estudada é o estômago. Hang et al (2001), comparando diabéticos tipo 2, verificaram que em 62.02% havia diminuição da velocidade do esvaziamento gástrico. Entre os factores que condicionavam tal perturbação, destacaram o efeito significativo da duração da doença e os níveis de HbA1c. No mesmo sentido, El-Salhy e Spangéus (2002) notaram, no seu estudo, que

houve uma significativa correlação entre a diminuição do esvaziamento gástrico nos diabéticos e os níveis de glicémia. Por outro lado, a hiperglicémia não afectou a velocidade do trânsito digestivo de ratos diabéticos, como modelo humano da diabetes tipo 1, no estudo de M. El-Salhy (2001). Mas a duração da doença resultou num aumento da velocidade do trânsito digestivo, o que, em certa medida, contrasta com os nossos resultados. Ainda no estudo do efeito da HbA1c elevada, Shimoda et al (1997) verificaram maior tempo de trânsito naqueles diabéticos tipo 2 do que nos que a tinham dentro dos valores considerados normais. Nos nossos registos, o aumento da HbA1c relacionou-se com a diminuição do número de marcadores no cólon às 24 horas, com diferenças estatisticamente significativas.

Em indivíduos saudáveis, Sepúlveda et al (2005) verificaram que a percentagem de partículas radiopacas presentes no cólon às 72 horas após a sua ingestão aumentava com a idade, o que significa um aumento da lentificação do trânsito do cólon com o aumento da idade.

A idade e o género não influenciaram o número de marcadores presentes no cólon, tanto às 24 com às 72 horas, nos diabéticos estudados na nossa investigação. Para Wegener et al (1990), que estudaram diabéticos tipo 2 insulino-tratados sem alterações no trânsito oro-cecal e no trânsito digestivo total, os diferentes compartimentos do tubo digestivo dos diabéticos devem ser influenciados por factores independentes ou diferentes, em momentos também diferentes.

### **E) Manometria do corpo esofágico entre diabéticos e não diabéticos**

As características manométricas da motilidade esofágica nos diabéticos que estudámos, nesta investigação, revelaram diferenças bastante significativas em relação aos não diabéticos. A presença de ondas normais ou peristálticas foi maior nos não diabéticos do que nos diabéticos, mas a frequência média de ondas peristálticas entre os diabéticos esteve dentro dos limites considerados normais. Porém, a frequência de ondas anormais, simultâneas, retrógradas e não transmitidas foi significativamente superior nos diabéticos. Este facto reflecte, por si só, a influência deletéria que a diabetes mellitus tipo 2 tem sobre a motilidade esofágica. De acordo com JE. Richter (2001), a diabetes é, ao lado da doença de Chagas, do alcoolismo, da amiloidose, das colagenoses e da esclerose múltipla, uma das causas mais importantes de perturbações secundárias da motilidade esofágica. Usai et al (1989) estudaram um grupo de diabéticos tipo 2 e verificaram que uma percentagem significativa tinha distúrbios inespecíficos da motilidade do esófago, com actividade motora espontânea caracterizada por ondas segmentares e repetitivas com aspecto bifásico. Por seu turno, nos diabéticos estudados por Horowitz et al (1989), constatou-se que o esvaziamento do esófago era mais lento do que nos não diabéticos, sendo esta diferença significativa.

No estudo conduzido por W. Ahmed (2004), cujo objectivo foi comparar as características da actividade motora esofágica de pacientes diabéticos com um grupo controlo de não diabéticos, usando a manometria, verificou-se que a amplitude e a duração das ondas foi similar em ambos os grupos. Todavia, a velocidade das ondas foi menor nos diabéticos. De igual forma, ondas anormais como a aperistalse no corpo esofágico, a presença de ondas de muito alta amplitude e a ausência de contracções, observou-se apenas nos diabéticos. Nas nossas observações, a amplitude das ondas, apesar de tender a ser maior nos não diabéticos do grupo controlo, não revelou diferenças significativas em relação aos diabéticos. Por outro lado, o valor médio da amplitude das ondas registadas entre os doentes diabéticos estava, de uma forma geral, dentro dos limites considerados normais. A velocidade das ondas registadas foi menor nos diabéticos

do que no grupo controlo, e a duração das ondas também foi significativamente maior nos diabéticos. Forgács et al (1979) também referiram a menor velocidade das ondas, com consequente aumento marcado da duração do trânsito esofágico, em diabéticos, e ondas esofágicas com alteração do contorno, tal como contracções espontâneas e irregulares. Referem Forgács et al (1979) que estas alterações podem surgir precocemente na diabetes mellitus. Às vezes aparecem ondas espontâneas repetitivas e bifásicas segmentares (RD Rothstein, 1990). A lentificação do trânsito esofágico pode surgir mesmo em diabéticos sem sintomas esofágicos, como observaram Karayalcin et al (1992) num estudo comparativo de diabéticos e não diabéticos saudáveis, usando o exame cintigráfico. No seu estudo manométrico e radiológico, Sundkvist et al (1989) analisaram a actividade motora esofágica de indivíduos diabéticos e verificaram, por cintigrafia, que cerca de metade tinha o trânsito esofágico lento.

### **F) Manometria do corpo esofágico nos diabéticos**

Nos diabéticos estudados, verificámos que não houve alterações manométricas esofágicas relacionadas com o género dos indivíduos. Divididos por 2 grupos etários, verificou-se que nos indivíduos com mais de 60 anos a amplitude das ondas manométricas e o pico máximo das mesmas ondas foram significativamente mais elevados no terço superior do esófago. Este facto, não referenciado na literatura que consultámos, revela-se interessante pois relaciona, nos diabéticos, a idade com a actividade motora da porção esofágica constituída por músculo esquelético. A glicémia em jejum não influenciou as características manométricas observadas, ao contrário do que observaram outros investigadores (Rayner et al, 2001 e Folwaczny et al, 1999) Mas os níveis de HbA1c reflectiram-se nas características das ondas manométricas. Os indivíduos com mau controlo da glicémia a longo prazo exibiram menor frequência de ondas propulsivas e maior frequência de ondas não transmitidas. Estes dados corroboram os de muitos autores, que referem que a hiperglicémia prolongada afecta a actividade motora esofágica (Usai, 1989). Nos diabéticos que estudámos, todavia, a amplitude, a velocidade e a duração das ondas não foram afectadas pela elevação da HbA1c, como postulam alguns investigadores.

Estudando por manometria esofágica 66 pacientes diabéticos tipo 2, divididos de acordo com a duração da doença, Kinekawa et al (2008) verificaram que a amplitude das ondas esofágicas e a frequência de peristalse eficaz diminuíram com a duração da doença. Aqueles investigadores referiram que uma correlação inversa muito significativa foi observada entre a peristalse eficaz e a duração da doença. Mas nos diabéticos do nosso estudo não se verificou qualquer influência da duração da doença sobre a amplitude das ondas. A duração da diabetes influenciou, sim, e negativamente, a velocidade das ondas, que se apresentou menor nos diabéticos com mais tempo de doença. Para Frokjaer et al, (2007) a duração da diabetes afecta estruturalmente o tracto gastrointestinal, o que contribui para a sua disfunção.

### **G) Manometria recto-anal entre diabéticos e não diabéticos**

Nos dados que registámos, neste trabalho, foi evidente o facto de a pressão basal rectal anal e no esfíncter anal interno serem semelhantes. Apenas a pressão no esfíncter anal externo foi superior nos indivíduos do grupo controlo, mas com uma diferença não significativa. Por seu turno, a sensibilidade ao balão rectal, na avaliação do limiar de sensibilidade rectal e do volume máximo tolerável, também não revelaram diferenças significativas, apesar de tenderem todos a serem superiores nos não diabéticos. Estes



dados contrastam com os de Beyak et al(2009), que avaliaram a sensibilidade mecânica rectal em ratos com diabetes induzida mediante a injeção de estreptozotocina, comparados com um grupo controlo de ratos não diabéticos. Observaram aqueles autores que na diabetes parece estar afectada a detecção da distensão rectal lenta e o limiar fisiológico da distensão rectal, fenómeno que deve ocorrer durante o enchimento rectal que antecipa a defecação. Noutro estudo comparativo de diabéticos e não diabéticos, conduzido por Epanomeritakis et al (1999), em 25 adultos saudáveis e 38 diabéticos tipo 2, verificou-se que nos diabéticos era menor a pressão basal e do aperto anal. Se em relação à pressão basal os dados destes autores são opostos às nossas observações, em relação ao aperto anal eles são convergentes. Os diabéticos que estudámos tinham as pressões de aperto anal rápido e de aperto prologado significativamente menores do que os não diabéticos do grupo controlo. Rosztóczy (2004) verificou que os pacientes diabéticos com neuropatia autonómica tinham menor pressão no aperto anal e diminuição na função expulsiva fecal.

Epanomeritakis et al (1999) também referiram que os diabéticos tinham diminuição do reflexo recto-anal inibitório (RRAI), da sensibilidade rectal à distensão. Os diabéticos deste estudo tinham um RRAI menor, mas sem diferença significativa em relação aos não diabéticos.

#### **H) Manometria recto-anal nos diabéticos**

Os valores da manometria rectal registados nos pacientes deste estudo demonstraram que o género não exerceu influência sobre as pressões rectal, dos esfíncteres anais e do canal anal, em repouso. O mesmo aconteceu durante o aperto anal rápido e o aperto anal prolongado, onde os valores foram estatisticamente semelhantes. A sensibilidade rectal limiar foi semelhante. O volume máximo tolerável foi maior nas mulheres, mas a diferença não foi significativa. Já o RRAI foi significativamente maior nos homens do que nas mulheres. A idade influenciou de forma significativa a pressão rectal basal e a pressão basal no EAI, que foram maiores nos indivíduos com idade menor ou igual a 60 anos. Durante as manobras do aperto anal rápido e prolongado, as pressões registadas também foram significativamente maiores nos indivíduos com idade menor ou igual a 60 anos. A duração da diabetes e o nível de HbA1c não influenciaram, de forma estatisticamente significativa, nenhum dos parâmetros da manometria recto-anal. O efeito da duração da diabetes sobre a função rectal foi estudado por E. Epanomeritakis et al (1999), em 25 adultos saudáveis e 38 diabéticos tipo 2. Dividiram os diabéticos, de acordo com a duração da diabetes, em 2 grupos, com menos de 10 anos e com 10 anos ou mais. Os indivíduos do segundo grupo tinham uma pressão anal basal e de aperto voluntário significativamente menores que os indivíduos com diabetes há menos de 10 anos. Tinham também um menor volume rectal e entre eles era maior a incidência de incontinência.

Ao analisar a relação entre a glicémia basal e as características manométricas rectais nos diabéticos, verificámos que os doentes cuja glicémia estava acima de 7mmol/l tinham maior pressão no aperto anal rápido e no aperto anal prolongado. Estes dados coincidem com a observação de Russo et al (2004) e de Caruana et al (1991). Os restantes valores da pressão em repouso e da sensibilidade ao balão rectal não exibiram diferenças, em função desta variável, o que também é concordante com os registos daqueles investigadores. Os mesmos autores (Russo et al, 1997) verificaram que quanto mais elevado o valor da glicémia (4, 6 e 12 mmol/l) maior era o grau de inibição do esfíncter anal externo (traduzido na diminuição da pressão de aperto) e menor a percepção inicial de distensão rectal, o que significava aumento da sensibilidade rectal. Tal estudo foi feito em 8 indivíduos não diabéticos. A inexistência de diferença nos valores do RRAI entre os

diabéticos e o grupo controlo concorda também com os resultados referidos por Caruna (1991). A. Wald e K Tunuguntla (1984) entenderam que a incontinência fecal na diabetes devia resultar da diminuição da sensibilidade rectal ou da diminuição da função do esfíncter anal externo.

#### **I) Níveis basais das hormonas entre diabéticos e não diabéticos**

Os nossos resultados, neste trabalho, revelaram uma maior frequência de indivíduos diabéticos com elevação significativa nos níveis de gastrina, do polipéptido pancreático e da leptina sérica em jejum em relação aos indivíduos não diabéticos. Os seus níveis nos indivíduos em que estavam elevados eram também muito superiores aos dos não diabéticos que os tinham igualmente altos. Todavia, a percentagem de pacientes que tinham a secretina e o péptido intestinal vasoactivo elevados foi semelhante entre os diabéticos e os do grupo controlo. Os níveis daquelas duas neuro-hormonas, quando elevados nos diabéticos, também foram semelhantes aos encontrados nos não diabéticos.

Nos pacientes diabéticos, de acordo com alguns autores, parece comum a existência de níveis alterados de algumas hormonas. No seu estudo, Borg et al (2009) verificaram níveis pós-prandiais muito elevados de ocitocina em diabéticos com esvaziamento gástrico normal, o que não aconteceu nos pacientes com esvaziamento lento. Observaram também que a gastrina e a CCK aumentam muito depois das refeições, sem diferenças entre os indivíduos diabéticos com esvaziamento gástrico normal ou alterado.

A elevação da leptina pode, em certa medida, estar relacionada com o IMC nos diabéticos que estudámos, pois esse índice era maior nos diabéticos em geral do que no grupo controlo. Todavia, entre os diabéticos com IMC normal ou elevado a frequência da elevação da leptina não estabeleceu relações com o IMC. Este facto leva-nos a questionar em que medida a sua elevação não é uma consequência da diabetes também.

No estudo de ratos como modelo da diabetes humana, feito por El-Salhy (1998), considerou-se que o mesmo permitiu verificar que naquele modelo existe um distúrbio do sistema neuroendócrino, o qual parece ter implicações nas funções do sistema gastrointestinal verificadas nos diabéticos humanos. Noutro estudo, também em ratos, os mesmos El-Salhy et al (1998) verificaram que a imunorreactividade à secretina nas células intestinais estava aumentada nos diabéticos e não nos pré-diabéticos. A gastrina, comparando os diabéticos com o grupo controlo, estava diminuída nos diabéticos, e a somatostatina era estatisticamente semelhante em ambos os grupos. Esta constatação foi corroborada por Nwokolo et al (1992), ao estudarem células G do antro gástrico de ratos diabéticos. Já nos ratos pré-diabéticos fêmeas, El-Salhy e Spangéus (1998) observaram que o conteúdo em VIP das células duodenais estava elevado, ao contrário de outras neuro-hormonas, o que lhes fez crer ser este o primeiro sinal do potencial surgimento da diabetes. Mas em ratos com diabetes mellitus induzida pela estreptozotocina, Fabri et al (1983) notaram hipogastrinémia em relação ao controlo.

Entretanto, nalguns estudos, como o de Cotroneo et al (1991), não se observaram diferenças com significado estatístico entre os níveis basais de gastrina e de PP nos diabéticos e no grupo controlo. Já Kostic et al (1990) verificaram que, sendo semelhantes os níveis basais, a gastrina aumentou muito significativamente nos diabéticos no período pós-prandial. A gastrina basal mostrou-se igualmente elevada no estudo de Rong et al (2004). De qualquer forma, merece particular reflexão o facto de se poder utilizar o tratamento com gastrina na melhoria da glicémia, como postulou Suarez-Pinzon et al (2008).

Em crianças, Huml et al (2011) registaram valores de PP e leptina estatisticamente semelhantes entre diabéticos e não diabéticos. Estes dados, em muitos casos

contraditórios, justificam a continuação das investigações nesse âmbito. A elevação da leptina é assumida como umas das características da diabetes ou da síndrome metabólica (Sysi-Aho et al, 2011; De Luis et al, 2011; Tsai et al, 2011). No entanto, foram registados níveis baixos de leptina em diabéticos tipo 2 entre os índios mexicanos (Mirza et al, 2011).

#### **J) Níveis basais das hormonas nos diabéticos**

Nos diabéticos da presente investigação, a gastrina e o polipéptido pancreático não revelaram diferenças nos seus níveis, nem na frequência de indivíduos com alterações dos níveis em relação ao normal, condicionadas pelo género, a idade, a duração da diabetes, a glicémia em jejum ou pela hemoglobina glicosilada. No estudo da influência da gastrina sobre a diamino-oxidase realizado por Loba et al (1997), verificou-se que os pacientes diabéticos com maior duração da diabetes e com neuropatia tinham níveis de gastrinémia mais elevados do que os com diabetes sem aquela complicação e com menor duração da doença. Por outro lado, Howarth et al (2011) verificaram que nos ilhéus pancreáticos dos ratos diabéticos a concentração de PP aumentava com a idade.

No nosso estudo, a secretina, ao contrário, estava diminuída nos indivíduos com diabetes até há 10 anos. E a percentagem de indivíduos com secretina diminuída foi maior entre os diabéticos com glicémia em jejum abaixo de 7mmol/l. Verificou-se, também, que a frequência de indivíduos com secretina diminuída foi significativamente maior entre os diabéticos com 60 anos ou menos. A hemoglobina glicosilada não afectou os níveis de secretina. Estes dados contrastam com a afirmação de Y. Ogino (1996), que postulou que o mau controlo prolongado da glicémia na diabetes parece ser também um factor que influencia as alterações neuroendócrinas, podendo ser a causa da elevação da gastrina e da secretina, tal como da motilina e da somatostatina. O péptido intestinal vasoactivo, VIP, apresentou níveis significativamente mais elevados entre os diabéticos com HbA1c abaixo de 7mmol/l. Os valores da leptina e a frequência da sua elevação também não revelaram qualquer relação com as variáveis estudadas.

#### **K) Hormonas e trânsito dos marcadores radiopacos nos diabéticos**

No presente estudo, os níveis alterados de nenhuma das hormonas estudadas afectaram de forma significativa o trânsito de marcadores radiopacos nos diabéticos. Tanto às 24 como às 72 horas, o número de partículas no cólon foi semelhante entre diabéticos com os valores dentro da normalidade e aqueles que os tinham elevados ou diminuídos.

Quando William et al (1986) estudaram o efeito de uma substância, o SMS 201-995, sobre os níveis de diferentes hormonas peptídicas gastrointestinais (gastrina, GIP, secretina, PP, neurotensina e motilina), e também sobre a motilidade gastrointestinal, concluíram que a contra-regulação hormonal no aparelho digestivo tinha importante participação nos distúrbios metabólicos da diabetes tipo 2. A disfunção pilórica, por exemplo, observada num grupo de pacientes diabéticos, relacionou-se significativamente com os níveis basais elevados de gastrina e de VIP (N. Kostic, 1995). No estudo de El-Salhy e Spangéus (2002), verificou-se que os níveis colónicos de PYY eram mais baixos nos diabéticos não obesos, enquanto nos obesos o VIP e a somatostatina tinham níveis mais baixos, todos em relação ao controlo normal. Consideraram, por isso, aqueles autores, que a diminuição do PYY no cólon dos diabéticos não obesos, tal como a alta concentração de VIP e de galanina ao nível do antro gástrico no rato, contribuem para a diminuição do tempo de trânsito gastrointestinal, que resulta em a diarreia nos não obesos. Mas observaram também que a diminuição do VIP duodenal e da somatostatina

colónica nos ratos diabéticos obesos deve influenciar a obstipação verificada naqueles animais. Referências semelhantes são feitas por El-Salhy (2002 e 1998), noutros estudos também em ratos diabéticos. Analisando o efeito de algumas hormonas sobre o trânsito digestivo, El-Salhy (2001) argumenta que a diminuição da secretina pode ser um factor que cause aumento da velocidade do trânsito intestinal. Contudo, os níveis diminuídos de secretina no nosso estudo não exerceram qualquer influência sobre a velocidade do trânsito de partículas no tubo digestivo, particularmente no cólon, nos diabéticos tipo 2.

## **L) Hormonas e a motilidade do corpo do esófago nos diabéticos**

Observaram-se algumas alterações significativas nos parâmetros manométricos da motilidade esofágica associadas aos níveis elevados ou diminuídos das hormonas estudadas. A gastrina aumentada estava relacionada com aumento da frequência de ondas simultâneas e diminuição da duração e da velocidade das ondas manométricas. No estudo de Liu et al (2011) em fibras musculares do esófago, aquelas produziram uma contracção significativamente maior após a exposição a gastrina. Por outro lado, Straathof et al (1997) verificaram que a infusão da hormona em indivíduos normais provocou relaxamento do EEI, resultados opostos aos de Allescher et al (1995), que verificaram um aumento significativo. A secretina diminuída não exerceu qualquer influência significativa sobre os valores dos registos manométricos esofágicos. Porém, os seus níveis aumentados relacionaram-se, de forma muito significativa, com o aumento da frequência de ondas não transmitidas. O pico médio das ondas também foi maior nos indivíduos com secretina elevada. No estudo de Miyata et al (1991), a secretina infundida causou relaxamento do EEI em indivíduos saudáveis e com acalásia. Resultado semelhante foi verificado por Moosa et al (1978). O polipéptido pancreático aumentado condicionou uma diminuição, não significativa, da frequência das ondas peristálticas esofágicas nos diabéticos. Mas relacionou-se significativamente com a diminuição da amplitude das ondas manométricas registadas no esófago dos diabéticos tipo 2 estudados. O péptido intestinal vasoactivo não influenciou as características manométricas esofágicas nos indivíduos diabéticos tipo 2 do presente estudo. Contudo, Domschke et al (1978) e Siegel et al (1979) verificaram, em indivíduos saudáveis, que a infusão de VIP provocou diminuição da pressão do EEI. Com efeito, R. Siewert (1979) referiu que a maioria das hormonas conhecidas na altura, à excepção da gastrina e da motilina, tinham um efeito relaxante sobre o EEI. Já a leptina sérica elevada, no presente estudo, relacionou-se com o registo de valores manométricos que indiciam melhoria da actividade motora esofágica: diminuição da frequência das ondas não transmitidas, e aumento da amplitude e do pico médio e máximo, particularmente no esófago médio e inferior. Esta acção da leptina, quando elevada na diabetes, pode revelar-se um fenómeno vicariante que tenha como objectivo melhorar a actividade fisiológica daquele órgão, que nesta patologia tende a ser afectada negativamente por outros factores. De facto, Yarandi et al (2011) consideraram que, para além do seu efeito metabólico e sobre o apetite, mais bem estudado, a leptina é um importante modulador da actividade motora gastrointestinal e de outras funções digestivas. Opinião semelhante tiveram Wang et al (2006). De acordo com Li et al (2011), o esvaziamento gástrico correlacionou-se com os níveis de leptina sérica, em ratos. Considerou aquele autor que a lentificação do esvaziamento gástrico observado nos ratos alimentados com dieta gorda é um mecanismo de resposta adaptativa, que envolve a leptina entre outras hormonas. A importante função da leptina sobre a motilidade gastrointestinal justifica as perturbações verificadas na motilidade digestiva, segundo Kiely et al (2005), em ratos com deficiência daquela hormona. A sua utilização na terapêutica antidiabética corrobora os factos acima citados (Magkos et al,

2011; Asensio et al, 2004). Num dos poucos estudos recentes que analisou a actividade motora esofágica em diabéticos e hormonas, os níveis de motilina estiveram estreitamente relacionados com a maior frequência de contracções simultâneas em diabéticos (Pendleton et al, 2009).

### **M) Hormonas e motilidade e sensibilidade recto-anal nos diabéticos**

A sensibilidade e a actividade motora rectais nos indivíduos diabéticos tipo 2 por nós estudados, também revelaram algumas características manométricas que foram afectadas pelas alterações dos níveis de algumas neuro-hormonas estudadas. Registou-se um significativo aumento do volume que desencadeou a primeira sensação defecatória nos indivíduos com elevação dos níveis de gastrina. Durante o aperto anal rápido e o aperto anal prolongado, os nossos registos revelaram um interessante fenómeno, que se caracterizou pelo aumento significativo dos valores do aumento de pressão e dos valores da média da pressão de aperto com o aumento dos níveis de secretina. Matsudaa et al (2000) estudaram a presença de um péptido da família da secretina (o péptido activador da adenil-ciclase pituitária, PACAP) no recto, e a sua acção sobre o recto, em peixes *Uranoscopus japonicus*, verificando que tinha um efeito relaxante significativo. Os valores aumentados do péptido intestinal vasoactivo não influenciaram as características manométricas nas nossas observações. Apesar da grande riqueza em receptores para o VIP no recto (Prieto et al, 1981), em 1988 Andrews e Young, estudando o efeito de várias hormonas sobre o recto e outras partes do aparelho digestivo, verificaram que o VIP não exerceu nenhum efeito significativo sobre a motilidade rectal e digestiva em geral, nas partes do tubo digestivo estudadas.

O polipéptido pancreático foi a hormona cujo aumento esteve relacionado com mais diferenças muito significativas nas características manométricas recto-anais entre os diabéticos que tinham a sua taxa normal ou elevada. A pressão rectal basal foi menor nos diabéticos com PP elevado. No estudo da sensibilidade rectal ao balão, apenas a primeira sensação não revelou diferenças notáveis. A primeira urgência, a urgência máxima e o volume máximo tolerável foram todos significativamente superiores nos indivíduos com PP normal, o que revela que o PP, quando elevado, diminui o limiar da sensibilidade rectal nos diabéticos. A maior percentagem do relaxamento do esfíncter anal interno durante o reflexo recto-anal inibitório, verificada nos indivíduos com PP elevado, é mais um dado a favor da maior sensibilidade rectal condicionada por aquela neuro-hormona. Num estudo recente, Yi et al (2011) verificaram que a maior concentração de receptores para o PP se localizam exactamente na parte mais distal do tubo digestivo, isto é, no recto, o que deve explicar a importante influência da elevação daquela hormona sobre esta estrutura do tubo digestivo. A influência da leptina sobre o recto mostrou-se interessante, ao revelar-se que, nos diabéticos em que o seu nível estava elevado, o limiar de sensibilidade rectal estava diminuído. Assim, nesses pacientes, a quantidade de ar necessária para desencadear a primeira sensação e a sensação de volume rectal máximo tolerável foi significativamente menor do que nos diabéticos em que o seu nível era normal. Este facto poderá merecer reflexões relacionadas com a obstipação crónica ou com a sensação de defecação incompleta que muitas vezes afligem os diabéticos, e cujas causas são ainda pouco claras. Poderá, também, servir como mecanismo utilizado na terapêutica com leptina, que hoje se apresenta cada vez mais promissora.

Em termos de técnicas manométricas, hoje, com a manometria de alta resolução, a impedância e a utilização de cateteres sólidos, os dados que se conseguem parece terem maior fidelidade que os conseguidos pela manometria com sistema de perfusão hídrica.

Particularmente o estudo do esfíncter esofágico inferior, que na manometria por hidroperfusão pode carecer da adequada localização e manutenção da porta manométrica sobre o EEI, está descrito ser mais rigoroso com a utilização do *dent sleeve*. Reconheço que estes factos podem constituir limitações, na actualidade, para os resultados obtidos. Todavia, o rigor com que as técnicas são executadas, e a demonstração por alguns investigadores da semelhança nos resultados quando comparadas com as mais recentes, fazem-nos crer que tais limitações não terão influenciado de forma significativa os resultados obtidos neste trabalho.

## Capítulo V: Conclusões

Consideramos que o número de pacientes e do grupo controlo inquirido foi adequado para permitir retirar algumas conclusões interessantes no âmbito do estudo realizado. Todavia, um aumento do número dos indivíduos submetidos às técnicas de estudo manométricas e radiológicas, e aos doseamentos hormonais, particularmente entre os diabéticos, poderia realçar algumas características que aprimorassem o conhecimento da influência, ou não, da diabetes sobre algumas características das funções digestivas. Entretanto, entendemos que os nossos resultados e conclusões servirão como mais um subsídio para o conhecimento das características de algumas das importantes funções digestivas entre os diabéticos.

Dos resultados realçou-se o seguinte:

1-A maioria dos sintomas gastrointestinais foram significativamente mais frequentes entre os diabéticos, sendo também significativamente, mais graves entre os diabéticos. A incontinência fecal foi o único sintoma cuja frequência e gravidade se relacionaram com a maior duração da diabetes. Por seu turno, os indivíduos com a HbA1c mais elevada tinham, com uma frequência significativamente maior, epigastralgia, enfartamento, emissão de gases pelo ânus e sensação de defecação incompleta.

2-Às 72 horas, o número demarcadores radiopacos presentes no cólon dos diabéticos era significativamente maior do que no cólon dos indivíduos do grupo controlo. Os diabéticos com duração da diabetes há mais de 10 anos tinham um maior número de marcadores radiopacos no intestino do que os com diabetes há menos de 10 anos.

3-As ondas peristálticas esofágicas foram significativamente mais frequentes nos traçados manométricos dos não diabéticos, ao contrário das ondas simultâneas, retrógradas e não transmitidas, que foram significativamente mais frequentes nos indivíduos diabéticos. O pico das ondas, tal como a sua velocidade – sobretudo no terço médio e distal – também foi significativamente maior nos indivíduos do grupo controlo. A amplitude das ondas não foi estatisticamente diferente nos dois grupos de indivíduos estudados, apesar de os seus valores serem francamente mais elevados entre os não diabéticos. Todavia, a duração das ondas do corpo esofágico durante a deglutição foi superior nos diabéticos estudados. Notou-se que, no terço superior do esófago, a amplitude das ondas manométricas esofágicas foi significativamente maior nos indivíduos mais idosos. Registou-se também que a velocidade das ondas foi significativamente maior nos indivíduos com menos tempo de doença e nos homens diabéticos estudados em relação às mulheres, tal como foi a frequência das ondas não transmitidas. As ondas não transmitidas foram igualmente mais frequentes nos diabéticos com hemoglobina glicosilada superior a 7%.

4- As pressões basais no recto, no esfíncter anal interno e no canal anal, não exibiram diferenças com significado estatístico entre os diabéticos e não diabéticos, mas a pressão no esfíncter anal externo e o reflexo recto-anal inibitório foram maiores nos indivíduos do grupo controlo. No estudo da sensibilidade recto-anal, apesar de a maioria dos valores se apresentarem mais elevados entre os não diabéticos, as diferenças não foram significativas.

Na avaliação do aperto anal e do aperto anal prolongado, verificou-se que o aumento da pressão de aperto, a pressão média de aperto, a amplitude em relação ao zero e a área sob a curva, foram significativamente maiores nos não diabéticos. Entre os diabéticos, estes parâmetros foram significativamente maiores nos que tinham idade menor ou igual a

60 anos. Quanto à comparação de géneros nos diabéticos, a percentagem de relaxamento durante o reflexo recto-anal inibitório foi significativamente maior entre as mulheres.

Relativamente à glicémia em jejum, verificou-se que a pressão rectal, anal e dos esfíncteres anais em repouso, tal como a percentagem de relaxamento durante o reflexo recto-anal inibitório, não diferiram de forma significativa entre os diabéticos com glicémia superior ou inferior a 7 mmol/l. Na avaliação do aperto anal e do aperto anal prolongado, verificou-se que os aumentos de pressão, a média da pressão de aperto, a amplitude em relação ao zero, foram significativamente superiores entre os pacientes com glicémia matinal em jejum superior a 7 mmol/l.

5- Os níveis de gastrina, de polipéptido pancreático e de leptina estavam muito significativamente mais elevados entre os diabéticos do que entre os não diabéticos. A alteração mais frequente dos níveis de secretina foi a sua diminuição, sendo que a percentagem de indivíduos com diminuição da secretina foi semelhante entre os diabéticos e não diabéticos. Apenas entre os diabéticos houve indivíduos com elevação da secretina, embora num número que não resultou em diferença estatisticamente relevante. O péptido intestinal vasoactivo não revelou diferenças de relevo na frequência da sua elevação entre diabéticos e não diabéticos.

Merece realçar que os valores médios da gastrina estavam muito mais elevados entre as mulheres, foram superiores nos indivíduos com duração de doença superior a 10 anos, estavam mais altos nos indivíduos com HbA1c >7% e também foram maiores entre os indivíduos com a glicémia em jejum mais elevada (7 mmol/l). Os valores médios de polipéptido pancreático acharam-se mais elevados nos indivíduos com menos de 51 anos, estavam mais elevados nos diabéticos cuja doença durava há mais de 10 anos, e verificaram-se também valores médios muito mais altos entre os diabéticos com hemoglobina glicosilada e glicémia em jejum mais altas. A diferença foi significativa.

Ao contrário das outras hormonas, que se achavam mais elevadas, a secretina encontrava-se diminuída num número de casos significativamente maior do que aquele em que estava elevada. O valor médio da secretina aumentou com a idade, sendo que o número de indivíduos com o valor de secretina inferior ao normal foi significativamente maior nos indivíduos com idade igual ou inferior a 60 anos. Os indivíduos com duração da doença menor ou igual a 10 anos exibiram uma maior frequência de casos de secretina inferior ao normal, de forma muito significativa. A frequência de indivíduos com secretina inferior ao normal foi muito mais significativa entre os que tinham a glicémia em jejum abaixo de 7 mmol/l.

O valor médio do VIP apresentou-se significativamente mais elevado entre os pacientes com HbA1c igual ou abaixo de 7% do que entre os pacientes com pior controlo da glicémia a longo prazo (HbA1c acima de 7%). Todavia, a percentagem de indivíduos com VIP normal ou elevado foi semelhante entre os que tinham a HbA1c menor ou igual a 7 e maior que 7%. Factores como a idade, género e duração da diabetes, bem como a glicémia em jejum, não condicionaram diferenças significativas nos níveis de VIP.

6- Os níveis de polipeptídeo pancreático e do VIP não influenciaram de forma estatisticamente significativa a distribuição das partículas radiopacas presentes no cólon dos indivíduos diabéticos.

7- Nos pacientes diabéticos com gastrina elevada, observou-se um significativo aumento da percentagem de ondas simultâneas e diminuição da velocidade e da duração das ondas esofágicas, enquanto os níveis elevados de secretina condicionaram aumento significativo da frequência de ondas não transmitidas, diminuição da amplitude das ondas, embora não significativa estatisticamente, e diminuição significativa do pico e da



duração das ondas esofágicas. A elevação do polipéptido pancreático condicionou diminuição significativa da amplitude e dos picos médio e máximo e da velocidade das ondas esofágicas. Por seu turno, a duração das ondas, apesar de não estatisticamente diferente, foi maior nos indivíduos com PP elevado. O péptido intestinal vasoactivo, quando aumentado nos diabéticos estudados, influenciou a actividade motora do corpo esofágico nos diabéticos, aumentando a frequência de ondas retrógradas e diminuindo a velocidade e a duração das ondas. Todavia, verificou-se que as ondas não transmitidas foram mais frequentes, e de modo significativo, entre os indivíduos com VIP normal. Os indivíduos com leptina elevada tinham menor frequência de ondas não transmitidas. A amplitude e os picos médio e máximo das ondas foram significativamente maiores nos diabéticos com leptina elevada, principalmente nos terços médio e inferior do esófago. A duração das ondas esofágicas no terço distal do esófago foi maior nos indivíduos com a leptina elevada.

8-A gastrina elevada diminuiu o volume de ar no balão necessário para desencadear a primeira sensação defecatória, logo, aumentou a sensibilidade rectal limiar. Os outros parâmetros manométricos rectais não foram afectados de forma significativa pelas diferenças de concentração plasmática desta hormona. Os níveis de secretina elevados condicionaram aumento da pressão de aperto e da média da pressão de aperto; resultaram também num aumento da sensibilidade rectal e da capacidade rectal máxima, embora de modo não significativo. Os diabéticos com polipéptido pancreático aumentado tinham diminuição da pressão rectal basal e da pressão nos esfíncteres anais interno e externo. Tinham também menor valor no estímulo para a sensibilidade rectal limiar, primeira urgência em defecar, urgência intensa em defecar e volume rectal máximo tolerável. Os valores da pressão de aperto, o aumento da pressão, a amplitude em relação a zero e a área sob a curva do aperto anal rápido e do aperto anal prolongado, foram todos superiores nos diabéticos com PP normal. O RRAI foi maior nos indivíduos com PP elevado, mas as alterações nos níveis de péptido intestinal vasoactivo não exerceram qualquer influência estatisticamente significativa sobre a motilidade e a sensibilidade rectal e anal nos diabéticos estudados. A leptina elevada condicionou um menor volume de ar necessário à primeira sensação rectal, e diminuição do volume máximo tolerável, em relação aos doentes que a tinham dentro do nível normal.



## Capítulo VI: Contributos para a ciência e resumos

### Contributos para a ciência

Ao estudarmos a motilidade digestiva na diabetes, na ampla análise de trabalhos científicos que encontramos na literatura, alguns pormenores dos nossos resultados não os encontramos citados por outros autores que estudaram o mesmo assunto. Por isso, estes registos, mesmo modestos, poderão motivar novos estudos que os ajudem a esclarecer melhor, a relacioná-los com as perturbações fisiopatológicas da doença e a serem usados como mecanismos ou alvos de intervenções terapêuticas. Consideramos por isso pertinente citar os nossos factos, como contributos que este estudo possa eventualmente prestar à ciência universal. São os seguintes:

**1 - Estudo da frequência dos sintomas digestivos e da motilidade digestiva em indivíduos diabéticos tipo 2 em Portugal.** Tratou-se do primeiro estudo que reflectiu de forma sistemática sobre a motilidade digestiva em diabéticos, quando comparados com não diabéticos, relativamente à frequência e gravidade dos sintomas gastrointestinais naquela população, à manometria esofágica e à manometria recto-anal, e sobre as alterações dos níveis de leptina, gastrina, secretina, polipéptido pancreático e péptido intestinal vasoactivo e os seus efeitos sobre a motilidade esofágica e recto-anal na diabetes;

**2- Os efeitos da leptina sérica elevada sobre a motilidade esofágica, em indivíduos diabéticos tipo 2.** Observamos que a elevação da leptina na diabetes parece ter um efeito benéfico sobre a motilidade do corpo do esófago. O referido efeito é evidente nos 2/3 distais do esófago, constituídos maioritariamente ou totalmente por músculo liso. Vários trabalhos referem o efeito da leptina sobre o estômago e intestino, incluindo a sua utilização terapêutica, mas nenhum analisou os efeitos da sua elevação sobre o esófago na diabetes;

**3- As alterações na sensibilidade e na motilidade recto-anal dos diabéticos com polipéptido pancreático elevado.** Registámos que nos diabéticos que tinham níveis mais elevados de polipéptido pancreático havia uma muito significativa diminuição da pressão rectal basal e da pressão nos esfíncteres anais interno e externo, menor valor no estímulo para a primeira sensação, para a primeira urgência e para a urgência intensa, e menor volume rectal máximo tolerável. Nos mesmos indivíduos, os valores da pressão de aperto, o aumento da pressão, a amplitude em relação a zero e a área sob a curva no aperto anal rápido e no aperto anal prolongado, estavam todos diminuídos e a percentagem de relaxamento do esfíncter anal interno durante o reflexo recto-anal inibitório foi maior. Num trabalho recente de Yi et al (2011), descreveu-se a presença significativa de receptores para o PP no recto. Tal facto pode justificar o efeito significativo daquela hormona sobre o referido órgão, nos diabéticos que a tenham elevada.

**4-O efeito da elevação da secretina sobre as pressões de aperto anal.** Nos indivíduos diabéticos tipo 2, verificámos que o aumento dos níveis de secretina esteve significativamente relacionado com a elevação das pressões de aperto e o aumento da pressão no aperto anal e no aperto anal prolongado. Não encontramos na literatura nenhum estudo que referisse o efeito da secretina sobre a sensibilidade ou a motilidade recto-anal, tanto em indivíduos aparentemente saudáveis como em diabéticos em particular.

**5-O efeito da elevação da leptina sobre o recto, particularmente sobre a sensibilidade rectal em diabéticos.** Registámos o facto de os diabéticos com elevação da leptina serem sensíveis, para a primeira sensação e para o volume rectal máximo tolerável, a quantidades maiores de ar no balão, o que indicia uma diminuição da sensibilidade rectal naqueles indivíduos. Este facto nós não o encontramos relatado na bibliografia que consultámos. Apesar da diferença não ser significativa, tem a transcendência suficiente para considerarmos que se encontra justificada uma razão para estudar o referido fenómeno. A frequente elevação da leptina na diabetes, e a sua introdução como meio terapêutico, poderão motivar maior conhecimento deste processo, as suas implicações clínicas e em que sentido pode ser a chave para uma intervenção médica.

## Resumo

Muitos estudos têm tentado esclarecer a correlação existente entre a diabetes mellitus e eventuais distúrbios gastrointestinais decorrentes daquela patologia. Alguns demonstraram que os sintomas gastrointestinais eram mais frequentes entre os pacientes diabéticos do que na população em geral. Poucos são os estudos, de base epidemiológica, e os resultados são muito díspares entre si. A maioria dos estudos aborda o paciente diabético observado em hospitais terciários, que em nada são representativos da diabetes na população. Alguns autores aferiram, em estudos de base populacional, que os sintomas digestivos altos eram mais frequentes em diabéticos que em não diabéticos saudáveis, tal como o são a perda fecal espontânea, a obstipação crónica e a diarreia. No entanto, outros investigadores verificaram, numa população de pacientes diabéticos, que a frequência de sintomas gastrointestinais, como a sensação de plenitude gástrica, a pirose e a obstipação foram semelhantes entre diabéticos e o grupo controlo; apenas a disfagia foi mais frequente, de forma significativa, entre os diabéticos.

Um conjunto variado de factores é apontado como relacionados com as alterações digestivas na diabetes. Parece reconhecido actualmente que alterações agudas da glicémia, por si só, jogam um papel importante na função motora, alterando as características das ondas em diversas porções do tubo digestivo. Também se constatou que a maior frequência dos sintomas digestivos estava associada ao mau controlo da glicemia a longo prazo. As desordens do aparelho digestivo parecem contribuir para os quadros de mau controlo glicémico, desnutrição e diminuição da absorção dos medicamentos administrados por via oral na diabetes. O impacto das alterações motoras digestivas sobre o controlo metabólico e a qualidade de vida do diabético, aliados ao aumento da incidência da doença, justificam cada vez mais o esforço no conhecimento dos efeitos da diabetes mellitus sobre a actividade motora gastrointestinal, e dos mecanismos que lhe estão subjacentes.

O presente trabalho tem como objectivos principais comparar frequência dos sintomas gastrointestinais entre os diabéticos e indivíduos não diabéticos saudáveis, avaliar o trânsito de marcadores radiopacos pelo cólon entre diabéticos e um grupo controlo de indivíduos saudáveis, comparar, mediante estudos manométricos, a actividade motora do esófago e avaliar a sensibilidade e motricidade rectal e anal de diabéticos e não diabéticos. Visa também o doseamento sérico de algumas substâncias com efeitos sobre o aparelho digestivo e avaliar o impacto das suas alterações sobre a motilidade digestiva naqueles pacientes. Propõe-se igualmente a analisar os factores que, nos diabéticos, influenciam o comportamento motor de alguns dos segmentos do aparelho digestivo.

Para avaliar os sintomas gastrointestinais nos indivíduos diabéticos e não diabéticos, utilizou-se a escala de sintomas gastrointestinais – *gastrointestinal symptoms rating scale*, *GSRS*. Responderam ao inquérito 170 pacientes diabéticos de ambos os sexos, 88 mulheres e 82 homens. Os indivíduos do grupo controlo eram 267, 163 mulheres e 104 homens. Entretanto, ante a dispersão etária entre si, fez-se um ajuste das amostras e a comparação foi feita entre 140 diabéticos e 132 não diabéticos.

O estudo do trânsito do cólon (43 diabéticos e 36 não diabéticos), utilizando marcadores radiopacos, foi realizado com base em radiografias abdominais feitas 24 e 72 horas após a deglutição dos mesmos, e verificado o número de marcadores radiopacos presentes em cada um daqueles momentos no cólon e recto. Estudou-se a actividade motora do corpo esofágico (34 diabéticos e 32 não diabéticos) e a actividade sensorial e motora recto-anais por manometria estacionária computadorizada, com cateteres de perfusão hídrica (33

diabéticos e 34 não diabéticos). Foi feito o doseamento de algumas hormonas e avaliada a influência dos seus níveis sobre a actividade digestiva nos diabéticos. Todos os estudos realizados foram comparativos entre diabéticos e não diabéticos. Dentro do grupo de diabéticos, analisou-se a influência da idade, género, duração da diabetes, hemoglobina glicosilada e glicémia em jejum sobre os parâmetros gastrointestinais estudados.

Todos os participantes aceitaram fazê-lo de forma voluntária. O projecto de estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do centro Hospitalar de Coimbra

Os resultados permitiram verificar que os sintomas digestivos tendem a ser mais frequentes nos diabéticos, mas a diferença em relação aos não diabéticos não é significativa,  $p=0.1$ . Porém, quando existem, os sintomas são mais severos nos diabéticos, com associação linear de 0.03. Dos quinze sintomas estudados, nove – fome, náuseas, flatulência, eructações, expulsão de gases, incontinência, obstipação, urgência em defecar e defecação incompleta – foram significativamente mais frequentes ( $p=0.03$  a  $0.001$ ) e mais graves nos diabéticos. Entre os diabéticos, a epigastralgia,  $p=0.009$ , as náuseas,  $p=0.03$ , o enfartamento pós-prandial precoce,  $p=0.04$  e a obstipação,  $p=0.036$  foram mais frequentes entre as mulheres. Por seu turno, a duração da diabetes acima de 10 anos relacionou-se com maior frequência e gravidade com a incontinência fecal,  $p=0.01$ . Os indivíduos diabéticos com a HbA1c mais elevada tinham, com uma frequência significativamente maior, epigastralgia,  $p < 0.001$ , enfartamento,  $p < 0.038$ , emissão de gases pelo ânus,  $p < 0.002$  e sensação de defecação incompleta,  $p < 0.028$ .

Ao analisar o trânsito dos marcadores radiopacos no cólon, registou-se que às 72 horas o número de marcadores presentes era significativamente maior nos diabéticos do que nos indivíduos do grupo controlo,  $p=0.001$ . Entre os diabéticos, o número de marcadores no cólon, às 72 horas, foi maior nos com doença há mais de 10 anos,  $p=0.02$ .

O estudo manométrico do corpo esofágico mostrou que os diabéticos tinham significativamente maior frequência de ondas simultâneas,  $p=0.01$ , retrógradas,  $p=0.002$  e não transmitidas,  $p=0.03$ , do que os não diabéticos. A amplitude das ondas, apesar de mais elevada nos não diabéticos, estava dentro dos valores considerados normais nos diabéticos, e a diferença entre os grupos não foi significativa. Contudo, o pico médio,  $p=0.03$ , e a velocidade das ondas, foram superiores nos indivíduos do grupo controlo. A duração das ondas, ao contrário, foi maior nos diabéticos,  $p < 0.04$ . Entre os diabéticos, a duração da doença acima de 10 anos reflectiu-se numa menor velocidade das ondas manométricas no esófago dos diabéticos,  $p < 0.05$ . Por seu turno, os indivíduos com HbA1c  $> 7\%$  tinham maior frequência de ondas não transmitidas,  $p=0.04$ .

No estudo manométrico rectal, as pressões registadas foram significativamente maiores nos indivíduos do grupo controlo, com  $p$  entre 0.01 e 0.004. A duração da diabetes e o nível de HbA1c não influenciaram os valores registados. Todavia, os indivíduos com glicémia matinal em jejum acima de 7 mmol/l tiveram maior pressão no esfíncter anal externo (EAE) durante as manobras de aperto anal e de aperto anal prolongado,  $p=0.02$  a 0.04.

Dos doseamentos hormonais verificou-se que a percentagem de diabéticos com a gastrina,  $p < 0.001$ , o polipéptido pancreático,  $p < 0.001$  e a leptina,  $p = 0.02$ , elevados era significativamente maior do que nos não diabéticos, tal como o valor médio dos níveis séricos daquelas hormonas. O número de indivíduos com secretina e péptido intestinal vasoactivo alterados não revelou diferenças estatísticas entre diabéticos e não diabéticos. Em relação à influência das hormonas aumentadas ou diminuídas sobre as características da sensibilidade e da motricidade digestivas estudadas, nos diabéticos, registou-se que:

-Na manometria do corpo esofágico, a gastrina elevada condicionou aumento da percentagem de ondas simultâneas,  $p=0.032$ , e diminuição da velocidade e da duração das

ondas esofágicas,  $p=0.04$ . A secretina elevada provocou aumento na frequência das ondas não transmitidas,  $p=0.003$  e diminuição dos picos e da duração das ondas. O polipéptido pancreático elevado relacionou-se com a diminuição da amplitude e do pico das ondas esofágicas,  $p=0.02$  a  $0.04$ . O aumento do péptido intestinal vasoactivo provocou aumento significativo na frequência de ondas retrógradas, diminuição na velocidade e na duração das mesmas ondas, mas as ondas não transmitidas foram mais frequentes nos diabéticos com VIP normal. Os diabéticos com leptina elevada tinham menor frequência de ondas não transmitidas,  $p < 0.05$ , maiores amplitudes,  $p=0.01$  e picos médio e máximo nos terços médio e inferior do esófago,  $p < 0.03$ , e maior duração das ondas esofágicas,  $p = 0.01$ .

-Na actividade recto-anal avaliada por manometria, registou-se que, nos diabéticos, os níveis de secretina elevados associaram-se ao aumento da pressão de aperto e da média da pressão de aperto,  $p=0.018$ , e afectaram de forma não significativa o aumento da sensibilidade rectal e do volume rectal máximo tolerável. A elevação do polipéptido pancreático esteve associada a diminuição da pressão rectal basal,  $p=0.03$  e da pressão nos esfíncteres anais interno e externo, a menor valor no estímulo para a primeira sensação, primeira urgência e urgência intensa, e do volume rectal máximo tolerável. Os valores da pressão de aperto, aumento da pressão e amplitude em relação a zero, e a área sob a curva do aperto anal rápido e do aperto anal prolongado, foram todos superiores nos diabéticos com PP normal, com valor de  $p$  entre  $0.02$  e  $0.001$ . O RRAI foi maior nos indivíduos com PP elevado,  $p=0.007$ . A secretina não influenciou as variáveis rectais estudadas. Os diabéticos com leptina elevada tinham uma significativa diminuição do limiar da sensibilidade rectal, da qual resultou diminuição do volume de ar necessário para a primeira sensação,  $p=0.04$  e do volume rectal máximo tolerável,  $p=0.04$ .

Em conclusão, este estudo permitiu verificar que, no geral, a frequência dos sintomas do aparelho digestivo é semelhante entre os diabéticos e os indivíduos não diabéticos saudáveis. Todavia, quando existem, são significativamente mais graves nos diabéticos. Demonstrou, igualmente que alguns sintomas, como a sensação de fome, náuseas, flatulência, eructações, expulsão de gases, incontinência, obstipação, urgência em defecar e a defecação incompleta são significativamente mais frequentes e mais acentuados nos indivíduos diabéticos tipo 2. Evidenciou que o trânsito de marcadores radiopacos, às 72 horas, é mais lento no cólon dos indivíduos diabéticos. Comprovou que existem algumas diferenças significativas na actividade motora esofágica entre os diabéticos e os indivíduos não diabéticos estudados, revelando que a frequência de ondas simultâneas, retrógradas e não transmitidas é maior nos pacientes diabéticos, e que a velocidade das ondas esofágicas é menor nesse grupo. Na motricidade e sensibilidade recto-anais, registou-se que a pressão rectal e nos esfíncteres anais em repouso e durante o aperto anal é significativamente menor nos diabéticos, em relação aos indivíduos não diabéticos saudáveis. Confirmou que a frequência de indivíduos com gastrina, polipéptido pancreático e leptina elevados é maior entre os diabéticos. Comprovou que alguns factores como a glicemia, a HbA1c, a duração da diabetes ou os níveis alterados de algumas hormonas, nos doentes diabéticos, estão relacionados com algumas modificações da motilidade dos segmentos do aparelho digestivo estudados.





## Summary

Many studies have attempted to clarify the correlation between diabetes mellitus and possible gastrointestinal disorders arising from that pathology. Some demonstrated that the gastrointestinal symptoms were more frequent among diabetic patients than in the general population. Few studies have epidemiological basis, and the results are very different from each other. Most studies addresses the diabetic patients seen in tertiary hospitals, which are no representative of diabetes in the population. Some authors have assessed, in population-based studies, that high digestive symptoms were more common in diabetics than in non-diabetic healthy, as spontaneous fecal loss, chronic constipation and diarrhea. However, other researchers found in a diabetic population, the frequency of gastrointestinal symptoms such as feeling of fullness, heartburn and constipation were similar between diabetic and control group; only dysphagia was significantly more frequent among diabetics.

A diverse set of factors are identified as relating to digestive disorders in diabetes. It is recognized that acute changes in blood glucose alone, play an important role in motor function, modifying the characteristics of waves on various portions of the digestive tract. Also it was found that the highest frequency of digestive symptoms was associated with poor long-term blood glucose control. Digestive disorders appear to contribute to the poor glycemic control, malnutrition and decreased absorption of drugs administered orally in diabetes. The impact of digestive motility alterations on the metabolic control and diabetic quality of life and the increased incidence of the disease, justify the effort in understanding the effects of diabetes mellitus on the gastrointestinal motor activity, and underlying mechanisms.

This study aims to compare the frequency of gastrointestinal symptoms among diabetics and healthy individuals, assess transit of radiopaque markers in the colon between diabetic patients and a control group of healthy individuals, comparing, by manometric studies, the motor activity of the esophagus and evaluate the rectal and anal sensitivity and motility in diabetics and non-diabetics. It aims also to evaluate the impact of some substances and its alterations on the digestive motility in diabetic patients. It is also proposed to analyze the factors which, in diabetics, influence motor behavior of some of the segments of the digestive tract.

To assess gastrointestinal symptoms in diabetic and non-diabetic individuals, we used the inquiry of gastrointestinal symptoms - gastrointestinal symptoms rating scale, GSRS. One hundred seventy diabetic patients, 88 women and 82 men responded. The control group had 267 individuals, 163 women and 104 men. However, because of the dispersion, an adjustment of the samples was done and the comparison was made between 140 diabetic and 132 non-diabetics.

The colonic transit study (43 diabetic and 36 non-diabetic), using radiopaque markers was performed based on abdominal radiographs taken 24 and 72 hours after swallowing of the same, and checked the number of radiopaque markers present in each of those times in the colon and rectum. It was studied the motor activity of the esophageal body (34 diabetic and 32 non-diabetic), and the recto-anal sensory and motor activity by computerized stationary manometry with water perfuse catheters (33 diabetic and 34 non-

diabetic). A determination of some hormones and evaluation of its the influence of its levels on the digestive activity in diabetics was done. All studies were comparable between diabetics and non-diabetics. Within the diabetics group, the influence of age, gender, diabetes duration, glycosylated hemoglobin and fasting blood glucose levels on the gastrointestinal parameters studied was analyzed.

All participants agreed to participate voluntarily. The study project was approved by the Ethics Committee of Coimbra Hospital Center.

The results showed that digestive symptoms tend to be more frequent in diabetic patients, but the difference compared to non-diabetic is not significant,  $p = 0.1$ . However, when there are symptoms, they are more severe in diabetics, with linear association of 0.03. Of the fifteen symptoms studied nine - hunger, nausea, flatulence, belching, gas expulsion, incontinence, constipation, urgency to defecate and incomplete defecation - were significantly more frequent ( $p = 0.03$  to  $0.001$ ) and more severe in diabetics. Among diabetics, epigastric pain,  $p = 0.009$ , nausea,  $p = 0.03$ , early postprandial fullness,  $p = 0.04$  and constipation,  $p = 0.036$  were more frequent among women. The duration of diabetes over 10 years was related to increased frequency and severity of fecal incontinence,  $p = 0.01$ . The diabetic patients with higher HbA1c had a significantly higher frequency of epigastric pain,  $p < 0.001$ , bloating,  $p < 0.038$ , emission gases from the rectum,  $p < 0.002$  and a feeling of incomplete defecation,  $p < 0.028$ .

Analyzing the transit of radiopaque markers in the colon, it was noted that at 72 hours the number of markers present into the colon was significantly higher in diabetics than in control group,  $p = 0.001$ . Among diabetics, patients with more than 10 years of illness had significantly more markers into the colon,  $p = 0.02$ .

The esophageal manometric study showed that diabetics had significantly higher frequency simultaneous waves,  $p = 0.01$ , retrograde,  $p = 0.002$  and no transmitted,  $P = 0.03$ , than non-diabetics. The wave amplitude was higher in the non diabetic, but it was within the normal range in diabetics, and the difference between groups was not significant. However, the mean peak,  $P = 0.03$ , and the waves speed were higher in the control group. The length of the waves, by contrast, was higher in diabetics,  $p < 0.04$ . Among diabetics, the duration of the disease over than 10 years was related with a lower wave speed in the esophagus,  $p < 0.05$ . Diabetic individuals with HbA1c > 7% had higher frequency no transmitted waves,  $p = 0.04$ .

In rectal manometry study, pressures were significantly higher in control group,  $p = 0.01$  to  $0.004$ . The diabetes duration and HbA1c level did not affect the recorded values. However, individuals with fasting blood glucose above 7 mmol / L had a higher pressure in the external anal sphincter (EAE) during the anal squeeze and the endurance squeeze,  $p = 0.02$  to  $0.04$ .

The percentage of diabetic patients with high level of gastrin,  $p < 0.001$ , pancreatic polypeptide,  $p < 0.001$  and leptin,  $P = 0.02$ , was significantly higher than in non-diabetics, such as the average value of serum levels of these hormones. The number of individuals with secretin and changed vasoactive intestinal peptide showed no statistical differences between diabetic and control. Relatively to the influence of hormonal level on the

characteristics of digestive sensitivity motility studied in diabetics, the registry was the followed:

-In the esophagus, high gastrin level conditioned increase in the percentage of simultaneous wave,  $p = 0.032$  and decreased speed and duration of esophageal waves,  $p = 0.04$ . High secretin level resulted in an increase in the frequency of no transmitted waves,  $p = 0.003$  and reduction peaks and wave length. The elevation of pancreatic polypeptide was related with the decrease in amplitude and peak of esophageal waves,  $p = 0.02$  to  $0:04$ . The increase in vasoactive intestinal peptide caused a significant increase in the frequency of retrograde waves, decrease in speed and duration of the same waves, but not transmitted waves were more frequent in diabetic patients with normal VIP. Diabetics with high leptin had lower frequency no transmitted waves,  $p < 0.05$ , higher amplitudes,  $p = 0.01$  and average and maximum peaks in the middle and lower thirds of the esophagus,  $p < 0.03$ , and longer duration of esophageal waves,  $p = 0.01$ .

-In the recto-anal activity assessed by manometry, in diabetics, high levels of secretin were associated with increased squeeze pressure and the average squeeze pressure,  $p = 0.018$ , and affected not significantly the minimum rectal sensitivity and the maximum tolerable rectal volume. The elevation of pancreatic polypeptide was associated with decreased basal rectal pressure,  $p = 0.03$ , the internal and external sphincters pressure, lower stimuli for the first sensation, first urgency and intense urgency, and the maximum tolerable rectal volume. The values of the squeeze pressure, increased pressure and amplitude relative to zero, and the area under the curve of the fast anal squeeze and anal squeeze endurance, were all higher in diabetics with normal PP,  $p = 0.02$  and  $0.001$ . The RRAI was higher in subjects with high PP,  $p = 0.007$ . Secretin not influenced rectal variables. Diabetics with high leptin level had a significant decrease in rectal sensitivity threshold, which resulted in reduction of the necessary air volume to the first feeling,  $p = 0.04$  and the maximum tolerable rectal volume,  $P 0.04$ .

In conclusion, this study has shown that in general, the frequency of symptoms of the digestive tract is similar between diabetic and non-diabetic patients healthy. However, they are significantly more severe in diabetics. It also demonstrated that some symptoms, such as feeling hunger, nausea, flatulence, belching, gas expulsion, incontinence, constipation, urgency to defecate and incomplete defecation are significantly more frequent and more pronounced in type 2 diabetic patients. It evidenced that the dislocation of radiopaque markers, at 72 hours in the colon is slower in diabetic individuals. It proved that there are some significant differences in esophageal motor activity between diabetic and non diabetic individuals, showing that the frequency of simultaneous, retrograde and no transmitted waves is greater in diabetic patients, and that the velocity of esophageal waves is lower in this group. In the recto-anal sensitivity and motility, the rectal and anal sphincters pressure at rest and during anal squeeze is significantly lower in diabetics compared to non-diabetic healthy. It confirmed that the frequency of patients with high level of gastrin, pancreatic polypeptide and leptin is higher among diabetics. It demonstrated that some factors such as glucose, HbA1c, duration of diabetes or abnormal levels of certain hormones in diabetic patients, are associated with some modifications of the motility of the digestive tract segments studied.



## Résumé

De nombreuses études ont tenté de clarifier la corrélation entre le diabète *mellitus* et les troubles gastro-intestinaux possibles découlant de cette pathologie. Certains ont démontré que les symptômes gastro-intestinaux sont plus fréquents chez les patients diabétiques que dans la population générale. Il y a peu d'études de base épidémiologique, et les résultats sont très différents les uns des autres. La plupart des études porte sur les patients diabétiques vus dans des hôpitaux tertiaires, qui ne sont nullement représentatifs du diabète dans la population. Certains auteurs ont évalué, dans des études basées sur la population, que les symptômes digestifs élevés étaient plus fréquents chez les diabétiques que chez les non-diabétiques en bonne santé, comme le sont la perte fécale spontanée, la constipation chronique et la diarrhée. Cependant, d'autres chercheurs ont trouvé dans une population de patients diabétiques, la fréquence des symptômes gastro-intestinaux tels que la sensation de satiété, les brûlures d'estomac et la constipation étaient similaires entre le groupe diabétique et le groupe de contrôle; seulement la dysphagie était plus fréquente, de manière significative chez les diabétiques.

Un ensemble varié de facteurs est identifié comme se rapportant à des troubles digestifs dans le diabète. Il semble maintenant reconnu que les changements aigus de glycémie jouent un rôle important dans le fonctionnement du moteur, en modifiant les caractéristiques des ondes en différentes portions du tube digestif. En outre, il a été constaté que la fréquence la plus élevée des symptômes digestifs a été associée à un mauvais contrôle de la glycémie à long terme. Les troubles dans l'appareil digestif semblent contribuer aux cas de mauvais contrôle de la glycémie, la malnutrition et une diminution de l'absorption de médicaments administrés par voie orale dans le diabète. L'impact des modifications de la motilité digestive sur le contrôle métabolique et sur la qualité de vie du diabétique, associée à l'augmentation de l'incidence de la maladie, justifient l'augmentation de l'effort dans la compréhension des effets du diabète *mellitus* sur l'activité motrice gastro-intestinale, et les mécanismes qui en sont sous-jacents.

Les principaux objectifs de cette étude sont de comparer la fréquence des symptômes gastro-intestinaux chez les diabétiques et les personnes non diabétiques en bonne santé, évaluer le trajet des marqueurs radio-opaques dans le colon entre les patients diabétiques et un groupe de contrôle composé d'individus sains, en comparant, par des études manométriques, l'activité motrice de l'œsophage et évaluer la sensibilité et la motricité rectale et anale des diabétiques et des non diabétiques. Ce travail vise également le dosage sérique de certaines substances ayant des effets sur l'appareil digestif et d'évaluer l'impact de ses changements sur la motilité digestive chez les patients. Il est également proposé d'analyser les facteurs qui, chez les diabétiques, influent sur le comportement moteur de certains des segments de l'appareil digestif.

Pour évaluer les symptômes gastro-intestinaux chez les personnes diabétiques et non diabétiques, nous avons utilisé la gamme de symptômes gastro-intestinaux – *gastrointestinal symptoms rating scale, GSRS*. 170 patients diabétiques des deux sexes ont répondu à l'enquête, 88 femmes et 82 hommes. Les individus du groupe de contrôle étaient au nombre de 267, parmi lesquels 163 femmes et 104 hommes. Cependant, face aux écarts d'âge entre eux, il y a eu un ajustement des échantillons, et la comparaison a été faite entre 140 et 132 diabétiques non-diabétiques.

L'étude du transit du colon (43 diabétiques et 36 non-diabétiques), en utilisant des marqueurs radio-opaques a été réalisée sur la base de radiographies abdominales prises 24 et 72 heures après l'ingestion des marqueurs, et nous avons procédé à la vérification du nombre de marqueurs radio-opaques présents dans chacun de ces moments dans le côlon et le rectum. Il a été étudié l'activité motrice du corps de l'œsophage (34 diabétiques et 32

non diabétiques), et l'activité sensorielle et motrice recto-anale par manométrie stationnaire informatisée, avec des cathéters de perfusion hydrique (33 diabétiques et 34 non diabétiques). Il a été fait le dosage de certaines hormones et l'évaluation de l'influence de ses niveaux sur l'activité digestive chez les diabétiques. Toutes les études ont été effectuées par la comparaison entre les diabétiques et les non diabétiques. Dans le groupe des diabétiques, a analysé l'influence de l'âge, du genre, de la durée du diabète, de l'hémoglobine glycosylée et de la glycémie en jeûne sur les paramètres gastro-intestinaux de étudiés.

Tous les participants ont convenu de le faire volontairement. Le projet d'étude a été approuvé par le Comité d'éthique du Centre Hospitalier de Coimbra

Les résultats ont montré que les symptômes digestifs ont tendance à être plus fréquents chez les patients diabétiques, mais l'écart par rapport aux non diabétiques n'est pas significatif,  $p = 0.1$ . Cependant, quand il y en a, les symptômes sont plus graves chez les diabétiques, avec l'association linéaire 0.03. Sur les quinze symptômes étudiés neuf - la faim, nausées, flatulence, éructations, l'expulsion de gaz, l'incontinence, la constipation, l'urgence de déféquer et la défécation incomplète - étaient significativement plus fréquentes ( $p = 0.03$  à  $0.001$ ) et plus sévère chez les diabétiques. Parmi les diabétiques, l'épigastrie,  $p = 0.009$ , des nausées,  $p = 0.03$ , la plénitude postprandiale précoce,  $p = 0.04$  et la constipation,  $p = 0.036$  étaient plus fréquentes chez les femmes. À son tour, la durée du diabète au-delà de 10 ans a été liée plus fréquemment et avec plus de gravité avec l'incontinence fécale,  $p = 0.01$ . Les individus diabétiques avec l'HbA1c plus élevée avaient, à une fréquence significativement plus élevée, l'épigastrie,  $p < 0.001$ , ballonnements,  $p < 0.038$ , émission de gaz par le rectum,  $p < 0.002$  et la sensation de défécation incomplète,  $p < 0.028$ .

En analysant le transit des marqueurs radio-opaques dans le côlon, on a noté qu'à 72 heures, le nombre de marqueurs présents était significativement plus élevé chez les diabétiques que chez les sujets du groupe contrôle,  $p = 0.001$ . Parmi les diabétiques, le nombre de marqueurs dans le côlon, à 72 heures était plus élevé chez les individus avec la maladie depuis plus de 10 ans,  $p = 0.02$ .

L'étude manométrique de l'œsophage a montré que les diabétiques avaient une fréquence des ondes simultanées significativement plus élevée,  $p = 0.01$ , rétrogrades,  $p = 0.002$  non transmises,  $p = 0.03$ , que les non-diabétiques. L'amplitude des ondes, même si plus élevée chez les non diabétiques, était dans les valeurs considérées comme normales chez les diabétiques, et la différence entre les groupes n'a pas été significative. Cependant, le pic moyen,  $p = 0.03$ , et la vitesse des ondes étaient plus élevés chez les individus du groupe contrôle. La durée des ondes, en revanche, était plus élevée chez les diabétiques,  $p < 0.04$ . Parmi les diabétiques, la durée de la maladie au-delà de 10 ans s'est traduit par une par une moindre vitesse des ondes manométriques dans l'œsophage des diabétiques,  $p < 0.05$ . À son tour, les individus avec  $HbA1c > 7\%$  avaient une plus grande fréquence des ondes non-transmises,  $p = 0.04$ .

Dans l'étude de manométrie rectale, les pressions enregistrées étaient significativement plus élevées chez les individus du groupe contrôle, avec  $p$  compris entre de 0.01 et 0.004. La durée du diabète et le niveau d'HbA1c n'a pas affecté les valeurs enregistrées. Cependant, les personnes avec glycémie matinale à jeûne au-delà 7 mmol/l avaient une pression plus élevée dans le sphincter anal externe (EAE) lors des manœuvres de serrage anale et serrage anale prolongée,  $p = 0.02$  à 0.04.

Des dosages hormonaux, il a été constaté que le pourcentage de diabétiques souffrant avec la gastrine,  $p < 0.001$ , le polypeptide pancréatique,  $p < 0.001$  et de la leptine,  $p = 0.02$ , supérieur était significativement plus élevé que chez les non-diabétiques, ainsi que la valeur moyenne des taux sériques de ces hormones. Le nombre d'individus avec sécrétine

et peptide intestinal vasoactif altérés n'a pas montré des différences statistiques entre les diabétiques et les non diabétiques. Par rapport à l'influence des hormones augmentées ou diminuées sur les caractéristiques de la sensibilité et de la motricité digestives étudiées, chez les diabétiques, il a été enregistré le suivant :

- Dans la manométrie du corps œsophagique, la gastrine élevée a conditionné l'augmentation du pourcentage des ondes simultanées,  $p = 0.032$ , et la diminution de la vitesse et la durée des ondes œsophagiques,  $p = 0.04$ . La sécrétine élevée a provoqué une augmentation de la fréquence des ondes non transmises,  $p = 0.003$  et la réduction des pics et de la durée des ondes. Le polypeptide pancréatique élevé a été liée à la diminution de l'amplitude et des pics des ondes œsophagiques,  $p =$  midi  $0.02$  à  $0.04$ . L'augmentation du peptide intestinal vasoactif a provoqué une augmentation significative de la fréquence des ondes rétrogrades, diminution dans la vitesse et la durée de ces mêmes ondes, mais les ondes non transmises étaient plus fréquentes chez les diabétiques avec VIP normal. Les diabétiques avec une leptine élevée avaient avec moins fréquence des ondes non transmises,  $p < 0.05$ , amplitudes plus élevées,  $p = 0.01$  et pics moyens et maximaux dans le tiers moyen et inférieur de l'œsophage,  $p < 0.03$ , et une durée plus longue des ondes œsophagiques,  $p = 0.01$ .

- Dans l'activité recto-anale évaluée par manométrie, il a été enregistré que, chez les diabétiques, les taux élevés de sécrétine étaient associés à une augmentation de la pression du serrage et la pression du serrage moyen,  $p = 0.018$ , et ont affectés de manière non significative l'augmentation de la sensibilité rectale et les volumes maximaux tolérables. L'élévation du polypeptide pancréatique a été associée à une diminution de la pression basale rectale,  $p = 0.03$  et de la pression sur les sphincters anales internes et externe, avec une valeur inférieure dans la stimulation pour la première sensation, première urgence e urgence intense, et dans le volume rectal maximum tolérable. Les valeurs de la pression de serrage, augmentation de la pression et de l'amplitude par rapport à zéro, et la zone sous la courbe du serrage anal rapide et du serrage anal prolongé, étaient tous plus élevées chez les diabétiques avec PP, avec une valeur de  $p$  comprise entre  $0.02$  et  $0.001$ . La réflexion inhibitrice rectoanal, RRAI, était plus élevé chez les individus avec PP élevé,  $p = 0.007$ . La sécrétine n'a pas influencé les variables rectales étudiées. Les diabétiques avec leptine élevée avaient une diminution significative du seuil de sensibilité rectale, ce qui a entraîné une réduction du volume d'air nécessaire à la première sensation,  $p = 0.04$ , et du volume maximal tolérable par voie rectale,  $p = 0.04$ .

En conclusion, cette étude a permis de vérifier qu'en général, la fréquence des symptômes de l'appareil digestif est similaire entre les diabétiques et les individus non diabétiques en bonne santé. Cependant, quand il y en a, ils sont significativement plus graves chez les diabétiques. L'étude a également démontré que certains symptômes, tels que le sentiment sensation de faim, les nausées, la flatulence, les éructations, l'expulsion de gaz, l'incontinence, la constipation, l'urgence de déféquer et la défécation incomplète sont beaucoup plus fréquents et plus prononcés chez les individus diabétiques de type 2. L'étude a mis en évidence que le transit des marqueurs radio-opaques, aux 72 heures, est plus lent dans le colon des individus diabétiques. Elle a prouvé qu'il y a certaines différences significatives dans l'activité motrice de l'œsophage entre les diabétiques et les individus non diabétiques étudiés, montrant que la fréquence des ondes simultanées, régressives et non transmises est supérieure chez les patients diabétiques, et que la vitesse des ondes œsophagiques est plus faible dans ce groupe. Dans la motricité et la sensibilité recto-anales, il a été enregistré que la pression rectale et dans les sphincters anaux au repos et pendant le serrage anal est significativement plus faible chez les diabétiques par rapport aux individus non-diabétiques en bonne santé. Il a confirmé que la fréquence d'individus avec gastrine, le polypeptide pancréatique et leptine élevée est plus élevée chez les

diabétiques. Il a montré que certains facteurs tels que la glycémie, l'HbA1c, la durée du diabète ou des taux altérés de certaines hormones, chez les patients diabétiques, sont associés à des modifications de la motilité des segments de l'appareil digestif étudiés.



## Resumen

Muchos estudios han tratado de aclarar la correlación entre la diabetes mellitus y los posibles trastornos gastrointestinales derivados de esa patología. Algunos demostraron que los síntomas gastrointestinales fueron más frecuentes entre los pacientes diabéticos que en la población general. Pocos son los estudios de base epidemiológica, y los resultados son muy diferentes entre sí. La mayoría de los estudios se ocupa de los pacientes diabéticos atendidos en los hospitales terciarios, que no son de ninguna manera representativa de la diabetes en la población. Algunos autores han evaluado, en estudios basados en la población, que los síntomas digestivos altos eran más comunes en los diabéticos que en no diabéticos sanos, como son la pérdida espontánea fecal, estreñimiento crónico y diarrea. Sin embargo, otros investigadores encontraron en una población de pacientes diabéticos, que la frecuencia de síntomas gastrointestinales, tales como sensación de plenitud, la acidez y el estreñimiento fueron similares entre los grupos diabético y control. Sólo disfagia fue más frecuente, de manera significativa entre los diabéticos.

Un conjunto diverso de factores es identificada como relacionada con trastornos digestivos en la diabetes. Por otro lado, parece que ahora se reconoce que los cambios agudos en la glucosa en sangre, por sí sola, juegan un papel importante en la función motora, modificando las características motoras de las ondas en diversas porciones del tracto digestivo. También se encontró que la mayor frecuencia de síntomas digestivos se asoció con un mal control de la glucosa en sangre a largo plazo. Los trastornos digestivos parecen contribuir a los síntomas de mal control glucémico, la malnutrición y la disminución de la absorción de fármacos administrados por vía oral en la diabetes. El impacto de las alteraciones de la motilidad digestiva en el control metabólico y la calidad de la vida diabética, junto con el aumento de la incidencia de la enfermedad, justificar el aumento del esfuerzo en la comprensión de los efectos de la diabetes mellitus en la actividad motora gastrointestinal, y los mecanismos que están subyacente.

Los principales objetivos de este estudio son comparar la frecuencia de síntomas gastrointestinales entre los diabéticos e individuos no diabéticos saludables, evaluar el tráfico marcadores radiopacos en el colon, entre pacientes diabéticos y un grupo control de individuos sanos; comparar, por estudios manométricos, la actividad motora del esófago y evaluar en los diabéticos la sensibilidad y motilidad rectal y anal y comparar con la de individuos no diabéticos. También tiene como objetivo la cuantificación en la sangre, de algunas sustancias que tienen influencia sobre el tracto digestivo y evaluar el impacto de sus cambios en la motilidad digestiva en pacientes diabéticos. Se propone también a analizar los factores que, en los diabéticos, influyen en el comportamiento del motor de algunos de los segmentos del tracto digestivo.

Para evaluar los síntomas gastrointestinales en los individuos diabéticos y no diabéticos, se utilizó la escala de síntomas gastrointestinales - *gastrointestinal symptoms rating scale*, GSRS. Respondieron a la encuesta de 170 pacientes diabéticos de ambos sexos, 88 mujeres y 82 hombres. Los individuos del grupo de control fueron el 267, 163 mujeres y 104 hombres. Sin embargo, ante la dispersión de edad entre sí, hubo un ajuste de las muestras y la comparación se hizo entre 140 diabéticos y 132 no diabéticos. El estudio del tránsito del colon (43 diabéticos y 36 no diabéticos), utilizando marcadores radiopacos se realizó mediante la ingestión de 25 partículas radiopacas la realización de dos radiografías abdominales tomadas 24 y 72 horas después de la ingestión de los mismos, y se compruebo el número de marcadores radiopacos presente en cada una de esas veces en

el colon y el recto. Si estudió la actividad motora del cuerpo esofágico (34 diabéticos y 32 no diabéticos), y la actividad motora y sensitiva rectoanal mediante manometría estacionaria computarizada con catéteres de perfusión hídrica (33 diabéticos y 34 no diabéticos). Se hizo la determinación de algunas hormonas y se evaluó la influencia de sus niveles alterados en la actividad motora digestiva en los diabéticos. Todos los estudios fueron comparables entre los diabéticos y no diabéticos. Dentro del grupo de diabéticos, se analizó la influencia de la edad, sexo, duración de la diabetes, hemoglobina glicosilada y los niveles de glucosa en sangre en ayuno sobre los parámetros gastrointestinales estudiados.

Todos los participantes acordaron hacerlo voluntariamente. El proyecto de estudio fue aprobado por la Comisión de Ética del Centro Hospitalario de Coimbra.

Los resultados mostraron que los síntomas digestivos tienden a ser más frecuentes en los pacientes diabéticos, pero la diferencia en comparación con los no diabéticos no es significativa,  $p = 0.1$ . Sin embargo, cuando existen, los síntomas son más severos en los diabéticos, con la asociación lineal de 0.03. De los quince síntomas estudiados nueve - el hambre, náuseas, flatulencia, eructos, la expulsión de gas, incontinencia, estreñimiento, urgencia para defecar y la defecación incompleta - fueron significativamente más frecuentes ( $p = 0.03$  a  $0.001$ ) y más grave en los diabéticos. Entre los diabéticos, el dolor epigástrico,  $p = 0.009$ , náuseas,  $p = 0.03$ , plenitud posprandial temprana,  $p = 0.04$  y estreñimiento,  $p = 0.036$ , fueron más frecuentes entre las mujeres. A su vez, la duración de la diabetes de más de 10 años se ha relacionado con una mayor frecuencia y gravedad con incontinencia fecal,  $p = 0.01$ . En los pacientes diabéticos con HbA1c fueron mayores con una frecuencia significativamente más alta, el dolor epigástrico,  $p < 0.001$ , hinchazón,  $p < 0.038$ , gases de emisión desde el recto,  $p < 0.002$  y la sensación de defecación incompleta,  $p < 0.028$ .

Mediante el análisis del tránsito de marcadores radiopacos en el colon, se observó que a las 72 horas el número de marcadores presentes fue significativamente mayor en los diabéticos que en los sujetos del grupo de control,  $p = 0.001$ . Entre los diabéticos, el número de marcadores en el colon, a las 72 horas fue mayor en los pacientes con la enfermedad desde hace más de 10 años,  $p = 0.02$ . La manometría demostró que en los diabéticos la frecuencia de ondas simultánea,  $p = 0.01$ , retrógrada,  $p = 0.002$  e no se transmitidas,  $p = 0.03$  en el cuerpo esofágico fueron significativamente mayor do que en los no diabéticos. La amplitud de las ondas, aunque superior en el no diabético, estaba dentro de los valores normales en los diabéticos, y la diferencia entre los grupos no fue significativa. Sin embargo, el pico medio,  $p = 0.03$ , y la velocidad de las ondas fueron más altos en los individuos del grupo de control. La duración de las ondas, por el contrario, fue mayor en los diabéticos,  $p < 0.04$ . Entre los diabéticos, la duración de la enfermedad a lo largo de 10 años se vio reflejado en una menor tasa de olas manométricos en el esófago de los diabéticos,  $p < 0.05$ . A su vez, los individuos con HbA1c > 7% tenían ondas una frecuencia de ondas no transmitidas mayor,  $p = 0.04$ . En el estudio de manometría rectal, las presiones registradas fueron significativamente mayores en los individuos del grupo de control, con  $p$  entre 0.01 y 0.004. La duración de la diabetes, y el nivel de HbA1c no afectaron a los valores registrados. Sin embargo, los individuos con niveles de glucosa en sangre en ayunas por encima de 7 mmol / L tenían una mayor presión en el esfínter anal externo (EAE) durante las maniobras de apriete anales y apriete anal prolongada,  $p = 0.02$  a  $0.04$ . En las pruebas hormonales se encontró que el porcentaje de pacientes diabéticos con gastrina,  $p < 0.001$ , polipéptido pancreático,  $p < 0.001$  y la leptina,  $p = 0.02$ , más alta fue significativamente mayor que en los no diabéticos, tales como el valor medio de los niveles séricos de estas hormonas. El número

de individuos con secretina y el péptido intestinal vasoactivo alterados no mostró diferencias estadísticas entre los dos grupos. En relación a la influencia del aumento o disminución de las hormonas sobre las características de sensibilidad y motilidad digestiva estudiadas por manometría en los diabéticos, se registró lo siguiente:

-En la manometría del cuerpo esofágico, la elevación de la gastrina a condicionado aumento en el porcentaje de ondas simultáneas  $p = 0.032$ , y la disminución de la velocidad y la duración de las ondas del esófago,  $p = 0.04$ .

-La elevación de secretina resultó en un incremento en la frecuencia de las ondas no transmitidas,  $p = 0.003$  y de reducción de los picos y de la longitud de onda. La elevación del polipéptido pancreático estaba relacionada con la disminución de la amplitud y del pico de las ondas del esófago,  $p = 0.02$  a  $0.04$ . El aumento del péptido intestinal vasoactivo causó un aumento significativo en la frecuencia de las ondas retrógradas, disminución de la velocidad y la duración de las mismas ondas, pero las ondas no transmitidas fueron más frecuentes en los pacientes diabéticos con VIP normal. Los diabéticos con elevación de la leptina tenían menor frecuencia de ondas no transmitidas,  $p < 0.05$ , amplitudes más elevadas,  $p = 0.01$  y mayor pico medio y máximo en los tercios medio e inferior del esófago,  $p < 0.03$ , y una mayor duración de las ondas del esófago,  $p = 0.01$ .

-En la actividad rectoanal evaluada por manometría, en los diabéticos, los altos niveles de la secretina se asociaron a un aumento de la presión de aprieto y la presión promedio de aprieto,  $p = 0.018$ , y afectaron, pero de manera no significativa el aumento de la sensibilidad rectal y los volúmenes máximos tolerables rectales. La elevación del polipéptido pancreático se asoció con una disminución de la presión basal rectal,  $p = 0.03$ , de la presión de los esfínteres interno y externo, condicionó un menor estímulo para la primera sensación, primera urgencia y urgencia intensa, y el volumen máximo tolerable rectal. Los valores de la presión de aprieto, el aumento de la presión y la amplitud relativa a cero, y el área bajo la curva, del aprieto anal rápido y aprieto anal prolongado, fueron todos superiores en diabéticos con PP normal,  $p$ -valor de entre  $0.02$  y  $0.001$ . El RRAI fue mayor en sujetos con PP alto,  $p = 0.007$ . La secretina no influyó en las variables rectales. Los diabéticos con altos niveles de leptina tenían una disminución significativa en el umbral de sensibilidad rectal, lo que resultó en la reducción del volumen de aire necesario para la primera sensación,  $p = 0.04$  e el volumen rectal máximo tolerable,  $P 0.04$ .

En conclusión, este estudio ha demostrado que, en general, la frecuencia de los síntomas del tracto digestivo es similar entre diabéticos y pacientes no diabéticos sanos. Sin embargo, cuando ellos existen son significativamente más graves en los diabéticos. Se demostró también que algunos de los síntomas, como el hambre sensación, náuseas, flatulencia, eructos, la expulsión de gas, incontinencia, estreñimiento, urgencia para defecar y la defecación incompleta son significativamente más frecuentes y más pronunciado en pacientes diabéticos tipo 2. Evidenció que el tránsito de los marcadores radiopacos, a las 72 horas en el colon es más lento en las personas diabéticas. Se demostró que hay algunas diferencias significativas en la actividad motora del esófago entre los pacientes diabéticos estudiados diabéticos y no diabéticos, que muestran que la frecuencia de las ondas simultáneas, regresivas y no transmitida es mayor en los pacientes diabéticos, y que la velocidad de las ondas de esófago es menor en este grupo. En la sensibilidad y motricidad rectoanal, se registró que la presión rectal y de los esfínteres anales en reposo y durante el aprieto anal es significativamente menor en los diabéticos en comparación con los individuos no diabéticos sanos. Se confirmó que el porcentaje de individuos con gastrina, polipéptido pancreático y de alta leptina es mayor entre los diabéticos. Se demostró que algunos factores tales como la glucosa, HbA1c, duración de la diabetes o niveles anormales de ciertas hormonas en los pacientes diabéticos, se

asocian con algunas modificaciones de la motilidad de los segmentos del tracto digestivo estudiados.

## **Bibliografia**

- Abid S, Rizvi A, Jahan F, Rabbani F, Islam N, Khan MH, Masood R, Jafri W. 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.
- Abid S. Diabetes and esophageal motility disorders--need for clinical relevance. *J Pak Med Assoc.* 2004; 54:596-7.
- Abrahamsson H. Severe gastroparesis: new treatment alternatives. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007; 21:645-55.
- Abrahamsson H. Treatment options for patients with severe gastroparesis. *Gut.* 2007; 56:877-83.
- Achem-Karam SR, Funakoshi A, Vinik AI, Owyang C. Plasma motilin concentration and interdigestive migrating motor complex in diabetic gastroparesis: effect of metoclopramide. *Gastroenterology.* 1985; 88:492-9.
- Adeghate E, Ponery AS, Sharma AK, El-Sharkawy T, Donáth T. Diabetes mellitus is associated with a decrease in vasoactive intestinal polypeptide content of gastrointestinal tract of rat. *Arch Physiol Biochem.* 2001; 109:246-51.
- Agrawals Stollman NH, Rogers AI. Update on diagnosis and treatment of gastroparesis. *Am J of Therapeutics.* 1999; 6:97-109.
- Ahmed W, Vohra EA. Esophageal motility disorders in diabetics. *J Pak Med Assoc.* 2004 ;54:597-601.
- Allescher HD, Daniel EE. Role of NO in pyloric, antral, and duodenal motility and its interaction with other inhibitory mediators. *Dig Dis Sci.* 1994; 39:73S-75S.
- Allescher HD, Stoschus B, Wünsch E, Schusdziarra V, Classen M. Effect of human gastrin-17 with and without acid suppression on human esophageal motility. *Z Gastroenterol.* 1995; 33:385-91.
- Alves EP, Alves AM, Pereira RV, de Miranda Neto MH, Zanoni JN. Immunohistochemical study of vasoactive intestinal peptide (VIP) enteric neurons in diabetic rats supplemented with L-glutamine. *Nutr Neurosci.* 2010; 13:43-51.
- Andrews JM, Doran S, Hebbard GS, Rassias G, Sun WM, Horowitz M. Effect of glucose supplementation on appetite and the pyloric motor response to intraduodenal glucose and lipid. *Am J Physiol.* 1998; 274:G645-52.
- Andrews PL, Sanger GJ. Abdominal vagal afferent neurones: an important target for the treatment of gastrointestinal dysfunction. *Curr Opin Pharmacol.* 2002; 2:650-6.
- Andrews PL, Young JZ. The effect of peptides on the motility of the stomach, intestine and rectum in the skate (Raja). *Comp Biochem Physiol C.* 1988; 89:343-8.

Angelidis G, Valotassiou V, Georgoulas P. Current and potential roles of ghrelin in clinical practice *J Endocrinol Invest.* 2010; 33:823-38.

Annese V, Bassotti G, Caruso N, De Cosmo S, Gabbrielli A, Modoni S, Frusciante V, Andriulli A. Gastrointestinal motor dysfunction, symptoms and neuropathy in non-insulin dependent (type 2) diabetes mellitus. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 1999; 29:171-77.

Aoki S, Haruma K, Kusunoki H, Hata J, Hara M, Yoshida S, Tanaka S, Chayama K. valuation of gastric emptying measured with the <sup>13</sup>C-octanoic acid breath test in patients with functional dyspepsia: comparison with ultrasonography. *Scand J Gastroenterol.* 2002; 37:662-6.

Arhan P, Devroede G, Jehannin B, Lanza M, Faverdin C, Dornic C, Persoz B, Tétreault L, Perey B, Pellerin D. Segmental colonic transit time *Dis Colon Rectum.* 1981; 24:625-9.

Arkwright JW, Blenman NG, Underhill ID, Maunder SA, Szczesniak MM, Dinning PG, Cook IJ. In-vivo demonstration of a high resolution optical fiber manometry catheter for diagnosis of gastrointestinal motility disorders. *Opt Express.* 2009; 17:4500-8.

Arkwright JW, Underhill ID, Maunder SA, Blenman N, Szczesniak MM, Wiklendt L, Cook IJ, Lubowski DZ, Dinning PG. Design of a high-sensor count fibre optic manometry catheter for in-vivo colonic diagnostics. *Opt Express.* 2009; 17:22423-31.

Asakawa A, Fujimiya M, Nijima A, Fujino K, Kodama N, Sato Y, Kato I, Nanba H, Laviano A, Meguid MM, Inui A. Parathyroid hormone-related protein has an anorexigenic activity via activation of hypothalamic urocortins 2 and 3. *Psychoneuroendocrinology.* 2010; 35:1178-86.

Asakawa H, Hayashi I, Fukui T, Tokunaga K. Effect of mosapride on glycemic control and gastric emptying in type 2 diabetes mellitus patients with gastropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003; 61:175-82.

Asakawa H, Onishi M, Hayashi I, Fukuda, Tokunaga K. Comparison between coefficient of R-R interval variation and gastric in type 2 diabetes mellitus patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 20:1358-64.

Asensio C, Cettour-Rose P, Theander-Carrillo C, Rohner-Jeanrenaud F, Muzzin P. Changes in glycemia by leptin administration or high-fat feeding in rodent models of obesity/type 2 diabetes suggest a link between resistin expression and control of glucose homeostasis. *Endocrinology.* 2004; 145:2206-13.

Ashida C, Kojima A, Kobashi M, Koga T. Oro-pharyngeal chemoreceptor activation induces gastric motor response in healthy volunteer subjects. *J Smooth Muscle Res.* 2004; 40:211-7.

Ayachi SE, Borie F, Magous R, Sasaki K, le Nguyen D, Bali JP, Millat B, Jarrousse C. Contraction induced by glicentin on smooth muscle cells from the human colon is abolished by exendin (9-39). *Neurogastroenterol Motil.* 2005; 17:302-9.

Baban RS, Kasar KA, Al-Karawi IN. Fasting glucose to leptin ratio as a new diagnostic marker in patients with diabetes mellitus. *Oman Med J*. 2010 Oct;25(4):269-75.

Ban H, Bamba S, Imaeda H, Inatomi O, Kobori A, Sasaki M, Tsujikawa T, Andoh A, Fujiyama Y. The DPP-IV inhibitor ER-319711 has a proliferative effect on the colonic epithelium and a minimal effect in the amelioration of colitis. *Oncol Rep*. 2011; 25:1699-703.

Barnett JL, Owyang C. Serum glucose concentration as a modulator of interdigestive gastric motility. *Gastroenterology*. 1988; 94:739-44.

Bartho L, Benko R, Holzer-Petsche U, Holzer P, Undi S, Wolf M. Role of extrinsic afferent neurons in gastrointestinal motility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008; 1:21-31.

Bassotti G, Chistolini F, Battaglia E, Chiarioni G, Nzepa FS, Dughera L, deRoberto G, Emanuelli G, Morelli A. Are colonic regular contractile frequency patterns in slow transit constipation a relevant pathophysiological phenomenon? *Dig Liver Dis*. 2003; 35:552-6.

Bassotti G, de Roberto G, Castellani D, Sediari L, Morelli A. Normal aspects of colorectal motility and abnormalities in slow transit constipation. *World J Gastroenterol*. 2005; 11:2691-6.

Bateman DN. Effects of meal temperature and volume on the emptying of liquid from the human stomach. *J Physiol*. 1982; 331:461-7.

Battle WM, Cohen JD, Snape WJ Jr. Disorders of colonic motility in patients with diabetes mellitus. *Yale J Biol Med*. 1983; 56:277-83.

Bayliss WM, Starling EH. The movements and innervation of the small intestine. *J Physiol*. 1901; 26:125-38.

Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*. 1991; 40:405-12.

Beckman LM, Beckman TR, Earthman CP. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass procedure: a review. *J Am Diet Assoc*. 2010; 110:571-84.

Beckman LM, Beckman TR, Sibley SD, Thomas W, Ikramuddin S, Kellogg TA, Ghatei MA, Bloom SR, le Roux CW, Earthman CP. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011; 35:169-80.

Belai A, Lincoln J, Milner P, Burnstock G. Differential effect of streptozotocin-induced diabetes on the innervation of the ileum and distal colon. *Gastroenterology*. 1991; 100:1024-32.

Belogolovkin V, Salihi HM, Weldeselasse H, Biroscak BJ, August EM, Mbah AK, Alio AP. Impact of prior bariatric surgery on maternal and fetal outcomes among obese and non-obese mothers. (Abstract) *Arch Gynecol Obstet*. 2011.

Benini L, Sembenini C, Heading RC, Giorgetti PG, Montemezzi S, Zamboni M, Di Benedetto P, Brighenti F, Vantini I. Simultaneous measurement of gastric emptying of a solid meal by ultrasound and by scintigraphy. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94:2861-5.

Bennett EJ, Evans P, Scott AM, Badcock CA, Shuter B, Höschl R, Tennant CC, Kellow JE. Psychological and sex features of delayed gut transit in functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 2000; 46:83-7.

Bennink R, Peeters M, Van den Maegdenbergh V, Geypens B, Rutgeerts P, De Roo M, Mortelmans L. Comparison of total and compartmental gastric emptying and antral motility between healthy men and women. *Eur J Nucl Med*. 1998; 25:1293-9.

Berna MJ, Jensen RT. Role of CCK/gastrin receptors in gastrointestinal/metabolic diseases and results of human studies using gastrin/CCK receptor agonists/antagonists in these diseases. *Curr Top Med Chem*. 2007; 7:1211-31.

Bertin E, Schneider N, Abdelli N, Wampach H, Cadiot G, Loboguerrero A, Leutenegger M, Liehn JC, Thieffn G. Gastric emptying is accelerated in obese type 2 diabetic patients without autonomic neuropathy. *Diabetes Metab*. 2001; 27:357-64.

Beyak MJ, Bulmer DC, Sellers D, Grundy D. Impairment of rectal afferent mechanosensitivity in experimental diabetes in the rat. *Neurogastroenterol Motil*. 2009; 21:678-81

Bharucha AE, Camilleri M, Forstrom LA, Zinsmeister AR. Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 70:415-20.

Bhatia V, Tandon RK. Stress and the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20:332-9.

Bhetwal BP, An C, Baker SA, Lyon KL, Perrino BA. Impaired contractile responses and altered expression and phosphorylation of Ca(2+) sensitization proteins in gastric antrum smooth muscles from ob/ob mice. *J Muscle Res Cell Motil*. 2013; 34:137-49.

Bhutto A, Morley JE. The clinical significance of gastrointestinal changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008; 11:651-60.

Bian ZX, Zhang GS, Wong KL, Hu XG, Liu L, Yang Z, Li M. Inhibitory effects of magnolol on distal colon of guinea pig in vitro. *Biol Pharm Bull*. 2006; 29:790.

Biberoglu E, Kirbas A, Iskender C, Dirican A, Daglar H, Demirtas C, Doganay B, Uygur D, Biberoglu K. Disturbed release of cholecystinin in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41:505-11.

Biggs WS, Dery WH. Evaluation and treatment of constipation in infants and children. *Am Fam Physician*. 2006; 73:469-77.

Bijlani RL. Dietary fibre: consensus and controversy. *Prog Food Nutr Sci*. 1985; 9:343-93.



Björnsson ES, Urbanavicius V, Eliasson B, Attvall S, Smith U, Abrahamsson H. Effects of hyperglycemia on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Scand J Gastroenterol.* 1994; 29:1096-104.

Björntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care.* 1991; 14:1132-43.

Blat S, Malbert CH. Insulin modulates duodenal vagal afferents basal activity. *Auton Neurosci.* 2005; 122:29-37.

Boehme MW, Autschbach F, Ell C, Raeth U. Prevalence of silent gastric ulcer, erosions or severe acute gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus--a cross-sectional study. *Hepatogastroenterology.* 2007; 54:643-8.

Boguszewski CL, Paz-Filho G, Velloso LA. Neuroendocrine body weight regulation: integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain. *Endokrynol Pol.* 2010; 61:194-206.

Bond EF, Heitkemper MM, Bailey SL. Estrogen suppresses gastric motility response to thyrotropin-releasing hormone and stress in awake rats. *Res Nurs Health.* 1998; 21:221-8.

Borg H, Gottsater A, Fernlund P, Sundkrist G. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and beta-cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes.* 2002; 51:1754-62.

Borg J, Melander O, Johansson L, Uvnäs-Moberg K, Rehfeld JF, Ohlsson B. Gastroparesis is associated with oxytocin deficiency, oesophageal dysmotility with hyperCCKemia, and autonomic neuropathy with hypergastrinemia. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9:17.

Borg J, Melander O, Johansson L, Uvnäs-Moberg K, Rehfeld JF, Ohlsson B. Gastroparesis is associated with oxytocin deficiency, oesophageal dysmotility with hyperCCKemia, and autonomic neuropathy with hypergastrinemia. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9:17.

Bouchoucha M, Devroede G, Dorval E, Faye A, Arhan P, Arzac M. Different segmental transit times in patients with irritable bowel syndrome and "normal" colonic transit time: is there a correlation with symptoms? *Tech Coloproctol.* 2006; 10:287-96.

Bouchoucha M, Devroede G, Faye A, Arzac M. Importance of colonic transit evaluation in the management of fecal incontinence. *Int J Colorectal Dis.* 2002; 17:412-7.

Bouchoucha M, Devroede G, Faye A, Le Toumelin P, Arhan P, Arzac M. Colonic response to food in constipation. *Int J Colorectal Dis.* 2006; 21:826-33.

Bouchoucha M, Thomas SR. Error analysis of classic colonic transit time estimates. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000; 279:G520-7.

Bouin M, Sassi A, Savoye G, Denis P, Ducrotté P. Effects of enteral feeding on antroduodenal motility in healthy volunteers with 2 different fiber-supplemented diets: a 24-hour manometric study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004; 28:169-75.

- Brady PG, Richardson R. Gastric bezoar formation secondary to gastroparesis diabeticorum. *Arch Intern Med.* 1977; 137:1729.
- Braverman D, Bogoch A. Metoclopramide for gastroparesis diabeticorum. *Diabetes Care.* 1978; 1:356-9.
- Bredenoord AJ, Chial HJ, Camilleri M, Mullan BP, Murray JA. Gastric accommodation and emptying in evaluation of patients with upper gastrointestinal symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003; 1:264-72.
- Bremer AA, Devaraj S, Afify A, Jialal I. Adipose tissue dysregulation in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:E1782-8.
- Bretzke G. Clinical contribution to enteropathy in diabetes mellitus. (Abstract) *Z Gesamte Inn Med.* 1986; 41:276-8.
- Brogna A, Ferrara R, Bucceri AM, Lanteri E, Catalano F. Influence of aging on gastrointestinal transit time. An ultrasonographic and radiologic study. *Invest Radiol.* 1999; 34:357-9.
- Buckles DC, Forster J, McCallum RW. The treatment of gastroparesis in the age of the gastric pacemaker: a review. *MedGenMed.* 2003; 5:5.
- Buhmann H, le Roux CW, Bueter M. The gut-brain axis in obesity. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014; 28:559-71.
- Bures J, Smahelová A, Tachecí I, Rejchrt S, Kopáčová M. Motility disorders and gastric emptying in diabetes mellitus. Current diagnostics and treatment. (Abstract) *Vnitr Lek.* 2011; 57:351-5.
- Burge MR, Tuttle MS, Violett JL, Stephenson CL, Schade DS. Potato-lactulose breath hydrogen testing as a function of gastric motility in diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2000; 2:241-8.
- 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; 161:1989-96.
- Cai H, Zhao LJ, Zhao ZM, Guo JH, Yuan AH. Effect of acupuncture on serum leptin level in patients with type II diabetes mellitus. (Abstract) *Zhen Ci Yan Jiu.* 2011; 36:288-91.
- Camilleri M, Bharucha AE, di Lorenzo C, Hasler WL, Prather CM, Rao SS, Wald A. American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil.* 2008; 20:1269-82.
- Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9:5-12.

Camilleri M, Ford MJ. Review article: colonic sensorimotor physiology in health, and its alteration in constipation and diarrhoeal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; 12:287-302.

Canan O, Ozcay F, Ozbay-Hosnut F, Yazici C, Bilezikci B. Value of the Likert dyspepsia scale in differentiation of functional and organic dyspepsia in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52:392-8.

Caneiro, SP. Manometria e pHmetria esofágica. Contribuição para a definição e caracterização da doença de refluxo. 1993; pp 65-70

Cao C, Chen Y, Wang W, Liu Y, Liu G. Ghrelin inhibits insulin resistance induced by glucotoxicity and lipotoxicity in cardiomyocyte. *Peptides.* 2011; 32:209-15.

Cappello G, Malatesta MG, Ferri A, Ciccaglione AF, Toracchio S, Grossi L, Marzio L. Gastric emptying of a solid-liquid meal measured with <sup>13</sup>C octanoic acid breath test and real-time ultrasonography: a comparative study. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:3097-100.

Caruana BJ, Wald A, Hinds JP, Eidelman BH. Anorectal sensory and motor function in neurogenic fecal incontinence. Comparison between multiple sclerosis and diabetes mellitus. *Gastroenterology.* 1991; 100:465-70.

Caspary WF, Kalisch H. Effect of alpha-glucosidase inhibition and intestinal absorption of sucrose, water, and sodium in man. *Gut.* 1979; 20:750-5.

Castro CLB, Nóbrega Antonio CL, Araújo CGS. Testes Autonômicos Cardiovasculares. Uma Revisão Crítica. Parte I. *Arq Bras Cardiol.* 1992; 59: 75-85.

Castro RRT, Ramalho SHR, Nóbrega ACL. Critérios para seleção do intervalo RR no electrocardiograma para quantificação da arritmia sinusal respiratória. *Rev Bras Med Esporte.* 2000; 6: 5-8.

Caviezel F, Bossi A, Baresi A, Salvini A. Ano-rectal manometry as an evaluating test for impaired ano-rectal function in diabetes mellitus. *Acta Diabetol Lat.* 1986; 23:331-8.

Ceiça RM, Martins JM, Pessa PB, Santos RM, Rosário LM, Suzuki KI, Martins MI. Alterações da morfologia do ilhéu de langerhans na evolução da síndrome diabética num modelo animal de diabetes tipo 2. *Acta médica portuguesa* 2003; 16:381-388.

Ceiça RM, Suzuki KI, Santos RM, do Rosário LM. Deficiência primária da secreção de insulina de ilhéus isolados de ratos goto-kakizaki, um modelo animal de diabetes tipo 2 não obesa. *Acta médica portuguesa* 2003; 17:42-48.

Ceiça RM. Bases fisiológicas da diabetes mellitus tipo 2 num modelo animal. Aspectos clínicos e estudos morfológicos e de secreção de insulina de ilhéus de Langerhans. Coimbra, 1998; 114-142.

Celik AF, Oşar Z, Damci T, Pamuk ON, Pamuk GE, Ilkova H. How important are the disturbances of lower gastrointestinal bowel habits in diabetic outpatients? *Am J Gastroenterol.* 2001; 96:1314-6.

Chaikomin R, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Upper gastrointestinal function and glycemic control in diabetes mellitus. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:5611-21.

Chakraborty G, Thumpayil S, Lafontant DE, Woubneh W, Toney JH. Age dependence of glucose tolerance in adult KK-A(y) mice, a model of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lab Anim (NY)*. 2009; 38:364-8.

Chan YK, Kwan AC, Yuen H, Yeung YW, Lai KC, Wu J, Wong GS, Leung CM, Cheung WC, Wong CK. Normal colon transit time in healthy Chinese adults in Hong Kong. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 19:1270-5.

Chandran M, Chu NV, Edelman SV. Gastrointestinal disturbances in diabetes. *Curr Diab Rep*. 2003; 3:43-8.

Chandrasekharan B, Nezami BG, Srinivasan S. Emerging neuropeptide targets in inflammation: NPY and VIP. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013; 304:G949-57.

Chang CS, Ko CW, Wu CY, Chen GH. Effect of electrical stimulation on acupuncture points in diabetic patients with gastric dysrhythmia: a pilot study. *Digestion* 2001; 64:184-90.

Chang FY. Electrogastrography: basic knowledge, recording, processing and its clinical applications. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20:502-16.

Chang J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Diabetic gastroparesis-backwards and forwards. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26:46-57.

Chang L, Heitkemper MM. Gender differences in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002; 123:1686-701.

Chang L. Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 7:31-9.

Chaudhri O, Small C, Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006; 361:1187-209.

Chaussade S, Roche H, Khyari A, Couturier D, Guerre J. Measurement of colonic transit time: description and validation of a new method. *Gastroenterol Clin Biol*. 1986 May; 10:385-9.

Chen CY, Fujimiya M, Laviano A, Chang FY, Lin HC, Lee SD. Modulation of ingestive behavior and gastrointestinal motility by ghrelin in diabetic animals and humans. *J Chin Med Assoc*. 2010; 73:225-9.

Chen GD, Hu SW, Chen YC, Lin TL, Lin LY. Prevalence and correlations of anal incontinence and constipation in Taiwanese women. *Neurourol Urodyn*. 2003; 22:664-9.

Chiloiro M, Darconza G, Piccioli E, De Carne M, Clemente C, Riezzo G. Gastric emptying and orocecal transit time in pregnancy. *J Gastroenterol*. 2001; 36:538-43.

Chitkara DK, Camilleri M, Zinsmeister AR, Burton D, El-Youssef M, Freese D, Walker L, Stephens D. Gastric sensory and motor dysfunction in adolescents with functional dyspepsia. *J Pediatr.* 2005; 146:500-5.

Chong SK. Gastrointestinal problems in the handicapped child. *Curr Opin Pediatr.* 2001; 13:441-6.

Chopra A, Chao E, Etkin Y, Merklinger L, Lieb J, Delany H. Laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity: can it be considered a definitive procedure? (Abstract) *Surg Endosc.* 2011; 26:831-7.

Chung SA, Greenberg GR, Diamant NE. Relationship of postprandial motilin, gastrin, and pancreatic polypeptide release to intestinal motility during vagal interruption. *Can J Physiol Pharmacol.* 1992; 70:1148-53.

Ciobanu L, Dumitrascu DL. Gastrointestinal motility disorders in endocrine diseases. *Pol Arch Med Wewn.* 2011; 121:129-36.

Clegg M, Shafat A. Gastric emptying and oro-caecal transit time of meals containing lactulose or inulin in men. *Br J Nutr.* 2010; 104:554-9.

Clissold SP, Edwards C. Acarbose. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs.* 1988; 35:214-43.

Clouse RE, Lustman PJ. Gastrointestinal symptoms in diabetic patients: lack of association with neuropathy. *Am J Gastroenterol.* 1989; 84:868-72.

Cojocaru IM, Cojocaru M, Popescu AN, Popescu L, Tănăsescu R. Study of antiphospholipid antibodies in type 2 diabetes mellitus with and without diabetic retinopathy. *Rom J Intern Med.* 2009; 47:267-71.

Compher C, Rubesin S, Kinosian B, Madaras J, Metz D. Noninvasive measurement of transit time in short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007; 31:240-5.

Cooper CW, Seitz PK, McPherson MB, Selvanayagam P, Rajaraman S. Effects of parathyroid hormonal peptides on the gut. *Contrib Nephrol.* 1991; 91:26-31.

Corleto VD. Somatostatin and the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010; 17:63-8.

Costalos C, Gounaris A, Sevastiadou S, Hatzistamatiou Z, Theodoraki M, Alexiou EN, Constandellou E. The effect of antenatal corticosteroids on gut peptides of preterm infants - a matched group comparison: corticosteroids and gut development. *Early Hum Dev.* 2003; 74:83-8.

Cowlam S, Khan U, Mackie A, Varma JS, Yiannakou Y. Validity of segmental transit studies used in routine clinical practice, to characterize defaecatory disorder in patients with functional constipation. *Colorectal Dis.* 2008; 10:818-22.

Cowlam S, Vinayagam R, Khan U, Marsden S, Minty I, Moncur P, Bain I, Yiannakou YJ. Blinded comparison of faecal loading on plain radiography versus radio-opaque marker transit studies in the assessment of constipation. *Clin Radiol*. 2008; 63:1326-31.

Cozzolino D, Salvatore T, Giugliano D, Paolisso G, Landolfi V, Del Genio A, Torella R. Sensorimotor evaluation of ano-rectal complex in diabetes mellitus. *Diabete Metab*. 1991; 17:520-4.

Cremonini F, Mullan BP, Camilleri M, Burton DD, Rank MR. Performance characteristics of scintigraphic transit measurements for studies of experimental therapies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16:1781-90.

Cruz MT, Murphy EC, Sahibzada N, Verbalis JG, Gillis RA. A reevaluation of the effects of stimulation of the dorsal motor nucleus of the vagus on gastric motility in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 292:R291-307.

Cucchiara S, Borrelli O. Diabetes and gastrointestinal tract: the intrigue continues. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 38:4-6.

Cucchiara S, Franzene A, Salvia G, Alfonsi L, Iula VD, Montisci A, Moreira FL. Gastric emptying delay and gastric electrical derangement in IDDM. *Diabetes Care*. 1988; 21:438-43.

Cunningham ET Jr, Sawchenko PE. Central neural control of esophageal motility: a review. *Dysphagia*. 1990; 5:35-51.

Cunningham JJ. Micronutrients as nutraceutical interventions in diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr*. 1998; 17:7-10.

Cunningham JJ. The glucose/insulin system and vitamin C: implications in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr*. 1998; 17:105-8.

Cuomo R, D'Alessandro A, Andreozzi P, Vozzella L, Sarnelli G. Gastrointestinal regulation of food intake: do gut motility, enteric nerves and entero-hormones play together? *Minerva Endocrinol*. 2011; 36:281-93.

Daher R, Yazbeck T, Jaoude JB, Abboud B. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. *World J Gastroenterol*. 2009; 15:2834-8.

Damgaard M, Thomsen FG, Sørensen M, Fuglsang S, Madsen JL. The influence of sacral nerve stimulation on gastrointestinal motor function in patients with fecal incontinence. *Neurogastroenterol Motil*. 2011; 23:556-207.

Darwiche G, Almer LO, Bjorgell O, Cederholm C, Nilsson P. Delayed gastric emptying rate in type 1 diabetics with cardiac autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2001; 1:128-34.

Davidson JB, O'Grady G, Arkwright JW, Zarate N, Scott SM, Pullan AJ, Dinning PJ. Anatomical registration and three-dimensional visualization of low and high-resolution pan-colonic manometry recordings. *Neurogastroenterol Motil*. 2011; 23:387-90

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.

De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:363-71

De Boer SY, Masclee AA, Lam WF, Lamers CB. Effect of acute hyperglycemia on esophageal motility and lower esophageal sphincter pressure in humans. *Gastroenterology*. 1992; 103:775-80.

De Luis DA, Aller R, Izaola O, Ovalle HF. The serum profile of adipokines in naïve patients with diabetes mellitus type 2 and obesity. *J Clin Lab Anal*. 2011; 25:409-13.

De Luis DA, Cordero JM, Caballero C, Boixeda D, Aller R, Cantón R, de la Calle H. Effect of the treatment of *Helicobacter pylori* infection on gastric emptying and its influence on the glycaemic control in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001; 52:1-9.

De Man JG, Boeckx S, Anguille S, de Winter BY, de Schepper HU, Herman AG, Pelckmans PA. Functional study on TRPV1-mediated signalling in the mouse small intestine: involvement of tachykinin receptors. *Neurogastroenterol Motil*. 2008; 20:546-56.

Deane AM, Fraser RJ, Chapman MJ. Prokinetic drugs for feed intolerance in critical illness: current and potential therapies. *Crit Care Resusc*. 2009; 11:132-43.

Deen KI, Premaratna R, Fonseka MM, De Silva HJ. The recto-anal inhibitory reflex: abnormal response in diabetics suggests an intrinsic neuroenteropathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998; 13:1107-10

Degen LP, Phillips SF. Variability of gastrointestinal transit in healthy women and men. *Gut*. 1996; 39:299-305.

Delhanty PJ, van der Lely AJ. Ghrelin and glucose homeostasis. *Peptides*. 2011; 32:2309-18.

Demeterco C, Hao E, Lee SH, Itkin-Ansari P, Levine F. Adult human beta-cell neogenesis? *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11 Suppl 4:46-53.

Demssie YN, Jawaheer J, Farook S, New JP, Syed AA. Metabolic Outcomes 1 Year after Gastric Bypass Surgery in Obese People with Type 2 Diabetes. (Abstract) *Med Princ Pract*. 2011.

Deng JJ, Yuan Q, Xiao YH, Zeng XL, Mai JL, Liang YP. Effect of acupuncture intervention on gastrointestinal motility and liver pathological changes in cirrhotic rats. (Abstract) *Zhen Ci Yan Jiu*. 2014; 39:298-304.

Devendra D, Millward BA, Travis SP. Diabetic gastroparesis improved by percutaneous endoscopic jejunostomy. *Diabetes Care*. 2000; 23:426-7.

Dhamija R, Tan KM, Pittock SJ, Foxx-Orenstein A, Benarroch E, Lennon VA. Serologic profiles aiding the diagnosis of autoimmune gastrointestinal dysmotility. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 ; 6:988-92.

Di Ciaula A, Portincasa P, Di Terlizzi L, Paternostro D, Palasciano G. Ultrasonographic study of postcibal gastro-esophageal reflux and gastric emptying in infants with recurrent respiratory disease. *World J Gastroenterol*. 2005; 11:7296-301.

Di Giulio AM, Tenconi B, La Croix R, Mantegazza P, Abbracchio MP, Cattabeni F, Gorio A. Denervation and hyperinnervation in the nervous system of diabetic animals. II. Monoaminergic and peptidergic alterations in the diabetic encephalopathy. *J Neurosci Res*. 1989; 24:362-8.

Di Giulio AM, Tenconi B, La Croix R, Mantegazza P, Cattabeni F, Gorio A. Denervation and hyperinnervation in the nervous system of diabetic animals. I. The autonomic neuronal dystrophy of the gut. *J Neurosci Res*. 1989; 24:355-61.

Dinning PG, Zarate N, Hunt LM, Fuentealba SE, Mohammed SD, Szczesniak MM, Lubowski DZ, Preston SL, Fairclough PD, Lunniss PJ, Scott SM, Cook IJ. Pancolonic spatiotemporal mapping reveals regional deficiencies in, and disorganization of colonic propagating pressure waves in severe constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2010; 22:340-9.

Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F; International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011; 55:367-82.~

Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011; 28:628-42.

Dolder M, Tutuian R. Laboratory based investigations for diagnosing gastroesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24:787-98.

Domènech A, Pasquinelli G, De Giorgio R, Gori A, Bosch F, Pumarola M, Jiménez M. Morphofunctional changes underlying intestinal dysmotility in diabetic RIP-I/hIFN $\beta$  transgenic mice. *Int J Exp Pathol*. 2011 92:400-12.

Domschke W, Lux G, Domschke S, Strunz U, Bloom SR, Wunsch E. Effects of vasoactive intestinal peptide on resting and pentagastrin-stimulated lower esophageal sphincter pressure. *Gastroenterology*. 1978;75:9-12.

Dooley CP, el Newihi HM, Zeidler A, Valenzuela JE. Abnormalities of the migrating motor complex in diabetics with autonomic neuropathy and diarrhea. *Scand J Gastroenterol*. 1988; 23:217-23.

Drucker DJ. Gut adaptation and the glucagon-like peptides. *Gut*. 2002; 50:428-35.

Duchen LW, Anjorin A, Watkins PJ, Mackay JD. Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1980; 92:301-3.



Dunn JA, Ahmed MU, Murtiashaw MH, Richardson JM, Walla MD, Thorpe SR, Baynes JW. Reaction of ascorbate with lysine and protein under autoxidizing conditions: formation of N epsilon-(carboxymethyl)lysine by reaction between lysine and products of autoxidation of ascorbate. *Biochemistry*. 1990; 29:10964-70.

Dyck PJ, Zimmerman BR, Vilen TH, Minnerath SR, Karnes JL, Yao JK, Poduslo JF. Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol, and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1988; 319:542-8.

Dyck PJ. Nerve growth factor and diabetic neuropathy. *Lancet*. 1996; 348:1044-5.

Dyrberg T, Benn J, Christiansen JS, Hilsted J, Nerup J. Prevalence of diabetic autonomic neuropathy measured by simple bedside tests. *Diabetologia*. 1981; 20:190-4.

Ejskjaer NT, Bradley JL, Buxton-Thomas MS, Edmonds ME, Howard ER, Purewal T, Thomas PK, Watkins PJ. Novel surgical treatment and gastric pathology in diabetic gastroparesis. *Diabet Med*. 1999; 16:488-95.

Ekelund M, Ekelund M, Qader SS, Hallén M, Ekblad E. Effects of total parenteral nutrition on rat enteric nervous system, intestinal morphology, and motility. *J Surg Res*. 2005; 124:187-93.

El-Diasty AM, Shahin M. Anticardiolipin antibodies in diabetic patients: an additional risk factor in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Egypt J Immunol*. 2008; 15:101-7.

El-Salhy M, Norrgård O. Colonic neuroendocrine peptide levels in patients with chronic idiopathic slow transit constipation. *Ups J Med Sci*. 1998; 103:223-30.

El-Salhy M, Sandström O. How age changes the content of neuroendocrine peptides in the murine gastrointestinal tract. *Gerontology*. 1999; 45:17-22.

El-Salhy M, Seim I, Chopin L, Gundersen D, Hatlebakk JG, Hausken T. Irritable bowel syndrome: the role of gut neuroendocrine peptides. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012; 4:2783-800.

El-Salhy M, Sitohy B. Abnormal gastrointestinal endocrine cells in patients with diabetes type 1: relationship to gastric emptying and myoelectrical activity. *Scand. J. Gastroenterol*. 2001; 36:1162-9.

El-Salhy M, Spångéus A. Gastric emptying in animal models of human diabetes: correlation to blood glucose level and gut neuroendocrine peptide content. *Ups J Med Sci*. 2002; 107:89-99.

El-Salhy M, Zachrisson S, Spangeus A. Abnormalities of small intestinal endocrine cells in non-obese diabetic mice. *Journal of Diabetes and its complications*. 1998; 12:215-23.

El-Salhy M. Gastric emptying in animal model of human diabetes type 1: relation to endocrine cells. *Acta Diabetol*. 2001; 38:139-44.

El-Salhy M. Gastrointestinal transit in an animal model of human diabetes type 2: relationship to gut neuroendocrine peptide contents. *Ups J Med Sci*. 2002; 107:101-10.

El-Salhy M. Gastrointestinal transit in nonobese diabetic mouse: an animal model of human diabetes type 1. *J. Diabetes Complications* 2001; 15:277-84.

El-Salhy M. Neuroendocrine peptides of gastrointestinal tract of an animal model of human type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*. 1998; 35:194-8.

El-Salhy M. Neuroendocrine peptides of the gastrointestinal tract of an animal model of human type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 1998; 35:194-8.

El-Salhy M. The possible role of the gut neuroendocrine system in diabetes gastroenteropathy. *Histol Histopathol*. 2002; 17:1153-61.

Elsayes KM, Menias CO, Sierra L, Dillman JR, Platt JF. Gastrointestinal manifestations of diabetes mellitus: spectrum of imaging findings *J Comput Assist Tomogr*. 2009; 33:86-9.

Enç FY, Imeryüz N, Akin L, Turoğlu T, Dede F, Haklar G, Tekeşin N, Bekiroğlu N, Yeğen BC, Rehfeld JF, Holst JJ, Ulusoy NB. Inhibition of gastric emptying by acarbose is correlated with GLP-1 response and accompanied by CCK release. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001; 281:752-63.

Enck P, Kaiser C, Felber M, Riepl RL, Klauser A, Klosterhalfen S, Otto B. Circadian variation of rectal sensitivity and gastrointestinal peptides in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil*. 2009; 21:52-8.

Enck P, Rathmann W, Spiekermann M, Czerner D, Tschöpe D, Ziegler D, Strohmeyer G, Gries FA. Prevalence of gastrointestinal symptoms in diabetic patients and non-diabetic subjects. (Abstract) *Z Gastroenterol*. 1994; 32:637-41.

Endo M, Hori M, Ozaki H, Oikawa T, Hanawa T. Rikkunshito, a Kampo medicine, ameliorates post-operative ileus by anti-inflammatory action. *J Pharmacol Sci*. 2014; 124:374-85.

Epanomeritakis E, Koutsoumbi P, Tsiaoussis I, Ganotakis E, Vlata M, Vassilakis JS, Xynos E. Impairment of anorectal function in diabetes mellitus parallels duration of disease. *Dis Colon Rectum*. 1999; 42:1394-400.

Erselcan T, Alagözlü H, Candan F, Turgut B. Usefulness of measuring the gastric emptying time in a case of brittle diabetes. *Ann Nucl Med*. 2004; 18:533-5.

Estall JL, Drucker DJ. Glucagon and glucagon-like peptide receptors as drug targets. *Curr Pharm Des*. 2006; 12:1731-50.

Evangelista S. Capsaicin receptor as target of calcitonin gene-related peptide in the gut. *Prog Drug Res*. 2014; 68:259-76.

Everson GT. Gastrointestinal motility in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992; 21:751-76.

Fabri PJ, Weber CJ, Gower WR Jr, Reemtsma K. Hypogastrinemia in streptozotocin diabetes with islet transplantation--reconstitution. *J Surg Res.* 1983; 34:432-7

Fang JC, Hilden K, Tuteja AK, Peterson KA. Comparison of air-coupled balloon esophageal and anorectal manometry catheters with solid-state esophageal manometry and water-perfused anorectal manometry catheters. *Dig Dis Sci.* 2004; 49:1657-63.

Faraj J, Melander O, Sundkvist G, Olsson R, Thorsson O, Ekberg O, Ohlsson B. Oesophageal dysmotility, delayed gastric emptying and gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2007; 24:1235-9.

Farré R, Tack J. Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108:698-706.

Faussone-Pellegrini MS, Grover M, Pasricha PJ, Bernard CE, Lurken MS, Smyrk TC, Parkman HP, Abell TL, Snape WJ, Hasler WL, Unalp-Arida A, Nguyen L, Koch KL, Calles J, Lee L, Tonascia J, Hamilton FA, Farrugia G. Ultrastructural differences between diabetic and idiopathic gastroparesis: The NIDDK gastroparesis clinical research consortium (GpCRC). *J Cell Mol Med.* 2012;16:1573-81.

Faussone-Pellegrini MS. Relationships between neurokinin receptor-expressing interstitial cells of Cajal and tachykinergic nerves in the gut. *J. Cell Mol Med.* 2006; 10:20-32.

Feigenbaum K. Update on gastroparesis: *Gastroenterol Nurs.* 2006; 29:239-44.

Feldman EL, Stevens MJ, Greene DA. Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Clin Neurosci.* 1997; 4:365-70.

Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger & Fortdtran's Gastrointestina and Liver Disease.* 8<sup>th</sup> edit. Saunders, Elsevier. Canada. 2006; 1:3-21.

Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1983; 98:378-84.

Fischer KD, Dhanvantari S, Drucker DJ, Brubaker PL. Intestinal growth is associated with elevated levels of glucagon-like peptide 2 in diabetic rats. *Am J Physiol.* 1997; 273:815-20.

Folgueira C, Seoane LM, Casanueva FF. The brain-stomach connection. *Front Horm Res.* 2014;42:83-92.

Folwaczny C, Riepel R, Tschop M, Landgraf R. Gastrointestinal involvement in patients with diabetes mellitus: Part II( second of two parts). Diagnostic procedures, pharmacological and non pharmacological therapy. *Zertschrift fur gastroenterologie.* 1999; 37:817-26.

Folwaczny C, Riepl R, Tschöp M, Landgraf R. Gastrointestinal involvement in patients with diabetes mellitus: Part I (first of two parts). Epidemiology, pathophysiology, clinical findings. *Z Gastroenterol.* 1999; 37:803-15.

Folwaczny C, Voderholzer W, Riepl RL, Schindlbeck N. Clinical aspects, pathophysiology, diagnosis and therapy of gastrointestinal manifestations of progressive systemic scleroderma *Z Gastroenterol*. 1996; 34:497-508.

Forgács S, Kéri Z, Osváth J, Fábíán I. Esophageal dysfunction in diabetes mellitus. *Acta Diabetol Lat*. 1979;16:227-34.

Forgács S. The gastrointestinal complications of diabetes mellitus are the outward forms of Gastrointestinal complications of diabetes mellitus *Med Klin. (Abstract)* 1975; 70:1424-31.

Forrest A, Parsons M. The enhanced spontaneous activity of the diabetic colon is not the consequence of impaired inhibitory control mechanisms. *Auton Autacoid Pharmacol*. 2003; 23:149-58.

Forster AS, Ordög T, Sanders KM. Neural regulation of slow-wave frequency in the murine gastric antrum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006; 290:G486-95.

Forster J, Damjanov I, Lin Z, Sarosiek I, Wetzel P, McCallum RW. Absence of the interstitial cells of Cajal in patients with gastroparesis: correlation with clinical findings. *J Gastrointest Surg*. 2005; 9:102-8.

Forster J, Sarosiek I, Delcore R, Lin Z, Raju GS, McCallum RW. Gastric pacing is a new surgical treatment for gastroparesis. *Am J Surg*. 2001; 182:676-81.

Foss-Freitas M C, Junior W M, Foss M C. Neuropatia Autonômica: Uma Complicação de Alto Risco no Diabetes Melitus Tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52:398-406.

Fox JA. Control of gastrointestinal motility by peptides: old peptides, new tricks - new peptides, old tricks. *Gastroenterol Clin North Am*. 1989; 18:163-77.

Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE, Dent J. Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1990;33:675-80.

Fregonesi CE, Miranda-Neto MH, Molinari SL, Zanoni JN. Quantitative study of the myenteric plexus of the stomach of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001; 59:50-3.

Froekjaer JB, Andersen SD, Ejkskaer N, Funch-Jensen P, Drewes AM, Gregersen H. Impaired contractility and remodeling of the upper gastrointestinal tract in diabetes mellitus type-1. *World J Gastroenterol*. 2007; 13:4881-90.

Frøkjær JB, Egsgaard LL, Graversen C, Søfteland E, Dimcevski G, Blauenfeldt RA, Drewes AM. Gastrointestinal symptoms in type-1 diabetes: is it all about brain plasticity? *Eur J Pain*. 2011; 15:249-57.

Füsgen I, Gruss HJ. Fecal incontinence in elderly diabetic patients. (Abstract) *Wien Med Wochenschr*. 2003; 153:398-401.

Fukudo S, Kanazawa M. Gene, environment, and brain-gut interactions in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26:110-5.

Fukudo S, Kuwano H, Miwa H. Management and pathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *Digestion*. 2012; 85:85-9.

Fung YC, Liu SQ, Zhou JB. Remodeling of the constitutive equation while a blood vessel remodels itself under stress. *J Biomech Eng*. 1993; 115:453-9.

Furness JB, Johnson PJ, Pompolo S, Bornstein JC. Evidence that enteric motility reflexes can be initiated through entirely intrinsic mechanisms in the guinea-pig small intestine. *Neurogastroenterol Motil*. 1995; 7:89-96.

Gaddipati KV, Simonian HP, Kresge KM, Boden GH, Parkman HP. Abnormal ghrelin and pancreatic polypeptide responses in gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2006; 51:1339-46.

Gainsborough N, Maskrey VL, Nelson ML, Keating J, Sherwood RA, Jackson SH, Swift CG. The association of age with gastric emptying. *Age Ageing*. 1993; 22:37-40.

Gallas S, Sinno MH, Boukhettala N, Coëffier M, Dourmap N, Gourcerol G, Ducrotté P, Déchelotte P, Leroi AM, Fetissov SO. Gastric electrical stimulation increases ghrelin production and inhibits catecholaminergic brainstem neurons in rats. *Eur J Neurosci*. 2011; 33:276-84.

Galtier-Dereure F, Biron C, Vies M, Bourgeois V, Schved JF, Bringer J. Vascular complications of diabetes mellitus: what role for phospholipid-binding antibodies? *Lupus*. 1998; 7:469-74.

Gan RT, Yang SS. The 223A>G polymorphism of the leptin receptor gene is associated with macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus. *Mol Biol Rep*. 2011.

García-Albea Ristol E. Aretaeus of Cappadocia (2nd century AD) and the earliest neurological descriptions. *Rev Neurol*. 2009; 48:322-7.

Garrido-Sanchez L, Murri M, Rivas-Becerra J, Ocaña-Wilhelmi L, Cohen RV, Garcia-Fuentes E, Tinahones FJ. Bypass of the duodenum improves insulin resistance much more rapidly than sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2012; 8:145-50.

Gentilcore D, Chaikomin R, Jones KL, Russo A, Feinle-Bisset C, Wishart JM, Rayner CK, Horowitz M. Effects of fat on gastric emptying of and the glycemic, insulin, and in responses to a carbohydrate meal in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:2062-7.

George M, Ayuso E, Casellas A, Costa C, Devedjian JC, Bosch F. Beta-cell expression of IGF-I leads to recovery from type 1 diabetes. *J. Clin. Invest*. 2002; 109:1153-63.

Gerspach AC, Steinert RE, Schönenberger L, Graber-Maier A, Beglinger C. The role of the gut sweet taste receptor in regulating GLP-1, PYY, and CCK release in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011; 301:E317-25.

Ghoos YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, Vantrappen G. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology*. 1993; 104:1640-7.

Ghoshal UC, Gupta D, Kumar A, Misra A. Colonic transit study by radio-opaque markers to investigate constipation: validation of a new protocol for a population with rapid gut transit. *Natl Med J India*. 2007; 20:225-9.

Gilja OH, Detmer PR, Jong JM, Leotta DF, Li XN, Beach KW, Martin R, Strandness DE Jr. Intra-gastric distribution and gastric emptying assessed by three-dimensional ultrasonography. *Gastroenterology*. 1997; 113:38-49.

Gilja OH, Detmer PR, Jong JM, Leotta DF, Li XN, Beach KW, Martin R, Strandness DE Jr. Intra-gastric distribution and gastric emptying assessed by three-dimensional ultrasonography. *Gastroenterology*. 1997; 113:38-49.

Gilja OH, Heimdal A, Hausken T, Gregersen H, Matre K, Berstad A, Ødegaard S. Strain during gastric contractions can be measured using Doppler ultrasonography. *Ultrasound Med. Biol.* 2002; 28:1457-65.

Giusti C. Are phospholipid-binding antibodies implicated in the pathogenesis of diabetic microangiopathy? *Med Hypotheses*. 2004; 63:235-8.

Gleeson MH, Bloom SR, Polak JM, Henry K, Dowling RH. Endocrine tumour in kidney affecting small bowel structure, motility, and absorptive function. *Gut*. 1971; 12:773-82.

Goldberg PA, Kamm MA, Nicholls RJ. A radiopaque marker technique for measuring gastrointestinal transit in subjects with an ileostomy. *Dig Dis Sci*. 1996; 41:2302-6.

Gonciarz Z, Stadnicki A, Nawarska Z, Górka Z, Hermel A. Modulatory effect of the gut on polymorphonuclear leukocytes motility. Preliminary report. *Arch Immunol Ther (Warsz)*. 1985; 33:569-71.

Gonenne J, Esfandyari T, Camilleri M, Burton DD, Stephens DA, Baxter KL, Zinsmeister AR, Bharucha AE. Gastrointestinal and colonic transit in postmenopausal women. *Neurogastroenterol Motil*. 2006; 18:911-8.

Goto Y, Nagasaki A. Autonomic nerve-function tests of digestive organs. (Abstract) *No To Shinkei*. 1984; 36:441-52.

Gottsäter A, Kangro M, Sundkvist G. Early parasympathetic neuropathy associated with elevated fasting plasma C-peptide concentrations and late parasympathetic neuropathy with hyperglycaemia and other microvascular complications. *Diabet Med*. 2004; 21:1304-9.

Gottwald T, Lhoták S, Stead RH. Effect of truncal vagotomy and capsaicin on mast cells and IgA-positive plasma cells in rat jejunal mucosa. *Neurogastroenterol Motil*. 1997; 9:25-32.

Graham DY, Klein PD. *Campylobacter pyloridis* gastritis: the past, the present, and speculations about the future. *Am J Gastroenterol*. 1987; 82:283-6.

Grassi M, Petraccia L, Mennuni G, Fontana M, Scarno A, Sabetta S, Fraioli A. Changes, functional disorders, and diseases in the gastrointestinal tract of elderly. *Nutr Hosp*. 2011; 26:659-68.

Green GM, Guan D, Schwartz JG, Phillips WT. Accelerated gastric emptying of glucose in Zucker type 2 diabetic rats: role in postprandial hyperglycaemia. *Diabetologia*. 1997; 40:136-42.

Greenwood-Van Meerveld B, Kriegsman M, Nelson R. Ghrelin as a target for gastrointestinal motility disorders. *Peptides*. 2011; 32:2352-6.

Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002:46.

Guilloteau P, Le Meuth-Metzinger V, Morisset J, Zabielski R. Gastrin, cholecystokinin and gastrointestinal tract functions in mammals. *Nutr Res Rev*. 2006 ; 19:254-83.

Gunawardene AR, Corfe BM, Staton CA. Classification and functions of enteroendocrine cells of the lower gastrointestinal tract. *Int J Exp Pathol*. 2011; 92:219-31.

Guo H, Zhu SF, Zhang RR, Zhao XL, Wan MH, Tang WF. Electroacupuncture Ameliorates Acute Lung Injury through Promoting Gastrointestinal Motility in Rats with Acute Pancreatitis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:943596.

Guo X, Tan MY, Xiong AB, Guo L. Effect of rheum on gastrointestinal hormones in rats with severe scald injury. (Abstract) *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2008; 24:111-3.

Gutiérrez C, Marco A, Nogales A, Tebar R. Total and segmental colonic transit time and anorectal manometry in children with chronic idiopathic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35:31-8.

Gutniak M, Orskov C, Holst JJ, Ahrén B, Efendic S. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992; 326:1316-22.

Gutniak MK, Larsson H, Heiber SJ, Juneskans OT, Holst JJ, Ahrén B. Potential therapeutic levels of glucagon-like peptide I achieved in humans by a buccal tablet. *Diabetes Care*. 1996; 19:843-8.

Gutniak Mk, Svartberg J, Hellstrom PM, Holst JJ, Adner N, Ahren B. Antidiabetogenic action of glucagons-like peptide-1 related to administration relative to meal intake in subjects with type 2 diabetes. *J. Intern. Med*. 2001; 250:81-7.

Gwynne RM, Thomas EA, Goh SM, Sjövall H, Bornstein JC. Segmentation induced by intraluminal fatty acid in isolated guinea-pig duodenum and jejunum. *J Physiol*. 2004; 556:557-69.

Hamed EA, Zakary MM, Ahmed NS, Gamal RM. Circulating leptin and insulin in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus: relation to ghrelin and oxidative stress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 94:434-41.

Han G, Li X, Tian H, Tong N, Ouyang Q, Yin P. Study on gastric motility and its relevant factors in type 2 diabetes (Abstract). *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2001; 32:296-9.

Hanai K, Babazono T, Mugishima M, Yoshida N, Nyumura I, Toya K, Bouchi R, Tanaka N, Uchigata Y. Association of serum leptin levels with progression of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34:2557-9.

Hansen MB. Small intestinal manometry. *Physiol Res*. 2002; 51:541-56.

Hao MM, Boesmans W, Van den Abbeel V, Jennings EA, Bornstein JC, Young HM, Vanden Berghe P. Early emergence of neural activity in the developing mouse enteric nervous system. *J Neurosci*. 2011; 31:15352-61.

Hardy JG, Perkins AC. Validity of the geometric mean correction in the quantification of whole bowel transit. *Nucl Med Commun*. 1985; 6:217-24.

Harjutsalo V, Lammi N, Karvonen M, Groop PH. Age at onset of type 1 diabetes in parents and recurrence risk in offspring. (Abstract) *Diabetes*. 2009.

Haschke M. Drugs and diarrhea. (Abstract). *Ther Umsch*. 2014;71:565-9.

Hasler WL, Soudah HC, Dulai G, Owyang C. Mediation of hyperglycemia-evoked gastric slow-wave dysrhythmias by endogenous prostaglandins. *Gastroenterology*. 1995; 108:727-36.

Hasler WL. Gastroparesis: pathogenesis, diagnosis and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 8:438-53.

Hausken T, Li XN, Goldman B, Leotta D, Odegaard S, Martin RW. Quantification of gastric emptying and duodenogastric reflux stroke volumes using three-dimensional guided digital color Doppler imaging. *Eur J Ultrasound*. 2001; 13:205-13.

Hejazi RA, McCallum RW. Treatment of refractory gastroparesis: gastric and jejunal tubes, botox, gastric electrical stimulation, and surgery. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2009; 19:73-82.

Hennigs S, Jäger H, Gissler M, Roggenkamp K, Löhlein D, Albrecht M, Mathias K. Small intestinal transit with radio-opaque markers to localize intermittent small bowel obstruction. (Abstract) *Rofo*. 2000; 172:1000-5.

Hep A, Dolina J, Prasek J, Dite P. Dyspeptic complaints in diabetic patients. *Vnitr Lek*. 2000; 46:782-4.

Hermann R, Wildgrube HJ, Ruus P, Niebch G, Nowak H, Gleiter CH. Gastric emptying in patients with insulin dependent diabetes mellitus a bioavailability of thioctic acid-enantiomers. *Eur J Pharm Sci*. 1998; 6:27-37.

Hernandes L, Bazotte RB, Gama P, Miranda-Neto MH. Streptozotocin-induced diabetes duration is important to determine changes in the number and basophily of myenteric neurons. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000; 58:1035-9.

Hernandes L, Zucoloto S, Alvares EP. Effect of myenteric denervation on intestinal epithelium proliferation and migration of suckling and weanling rats. *Cell Prolif*. 2000; 33:127-38.



- Hibbard ML, Dunst CM, Swanström LL. Laparoscopic and endoscopic pyloroplasty for gastroparesis results in sustained symptom improvement. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15:1513-9.
- Hickey MS, Pories WJ, MacDonald KG, Cory KA, Dohm GL, Swanson MS, Israel RG, Barakat HA, Considine RV, Caro JF, Houmard JA. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: Could it be a disease of the foregut? *Annals of Surgery.* 1998; 227:637-44.
- Hillier TA, Pedula KL. Characteristics of an adult population with newly diagnosed type 2 diabetes: the relation of obesity and age of onset. *Diabetes Care.* 2001; 24:1522-7.
- Hinton JM, Halls J. Defaecation: a study using radiopaque markers. *Proc R Soc Med.* 1970; 63:17-9.
- Hinton JM, Lennard-Jones JE, Young AC. A new method for studying gut transit times using radiopaque markers. *Gut.* 1969; 10:842-7.
- Hiroz P, Schlageter V, Givel JC, Kucera P. Colonic movements in healthy subjects as monitored by a Magnet Tracking System. *Neurogastroenterol Motil.* 2009; 21:838-57.
- Hjelland IE, Oveland NP, Leversen K, Berstad A, Hausken T. Insulin-induced hypoglycemia stimulates gastric vagal activity and motor function without increasing cardiac vagal activity. *Digestion.* 2005; 72:43-8.
- Hollis JB, Castell DO, Braddom RL. Esophageal function in diabetes mellitus and its relation to peripheral neuropathy. *Gastroenterology.* 1977; 73:1098-1102.
- 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; 94:3150-7.
- Holst JJ, Deacon CF. Glucagon-like peptide-1 mediates the therapeutic actions of DPP-IV inhibitors. *Diabetologia.* 2005; 8:612-5.
- Holt S, Cervantes J, Wilkinson AA, Wallace JH. Measurement of gastric emptying rate in humans by real – time ultrasound. *Gastroenterology.* 1986; 90:918-23.
- Holzer P, Holzer-Petsche U. Tachykinins in the gut. Part I. Expression, release and motor function. *Pharmacol Ther.* 1997;73:173-217.
- Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides.* 2012; 46:261-74.
- Horiguchi K, Sanders KM, Ward SM. Enteric motor neurons form synaptic-like junctions with interstitial cells of Cajal in the canine gastric antrum. *Cell Tissue Res.* 2003; 311:299-313.
- Horikawa A, Ishii-Nozawa R, Ohguro, Takagi S, Ohtuji M, Yamada M, Kuzuya N, Ujihara N, Ujihara M, Takeuchi K. Prevalence of GORD (gastro-oesophageal reflux disease) in Type 2 diabetes and a comparison of clinical profiles between diabetic patients with and without GORD. *Diabet Med.* 2009; 26:228-33.

Horowitz M, Dent J Disordered gastric emptying: mechanical basis, assessment and treatment. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1991; 5:371-407.

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; 26:673-84.

Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Wishart JM, Akkermans LM, Chatterton BE, Shearman DJ. Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1989; 32:151-9.

Horowitz M, Jones KL, Rayner CK, Read NW. Gastric hypoglycaemia - an important concept in diabetes management. *Neurogastroenterol Motil.* 2006; 18:405-7.

Horváth VJ, Izbéki F, Lengyel C, Kempler P, Várkonyi T. Diabetic gastroparesis: functional/morphologic background, diagnosis, and treatment options. *Curr Diab Rep.* 2014; 14:527.

Horváth VJ, Vittal H, Lörincz A, Chen H, Almeida-Porada G, Redelman D, Ordög T. Reduced stem cell factor links smooth myopathy and loss of interstitial cells of cajal in murine diabetic gastroparesis. *Gastroenterology.* 2006; 130:759-70.

Howarth FC, Al Kitbi MK, Hameed RS, Adeghate E. Pancreatic peptides in young and elderly zucker type 2 diabetic Fatty rats. *JOP.* 2011; 12:567-73.

Hu CY, Li YM, Liu YS, Wang HY. Gastrointestinal pacemaking for gastric dynamic disorders Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2003; 32:249-52.

Hu W1, Feng P. Myosin light chain kinase is involved in the mechanism of gastrointestinal dysfunction in diabetic rats. *Dig Dis Sci.* 2012; 57:1197-202.

Hucking K, Kostic Z, Pox C, Ritzel R, Holst JJ, Schmiegel W. Nauck alpha -Glucosidase inhibition (acarbose) fails to enhance secretion of glucagon-like peptide 1(7-36 amide) and to delay gastric emptying in Ty diabetic patients. *Diabet Med.* 2005; 22:470-6.

Huizinga JD, Lammers WJ. Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009; 296:G1-8.

Huml M, Kobr J, Siala K, Varvařovská J, Pomahačová R, Karlíková M, Sýkora J. Gut peptide hormones and pediatric type 1 diabetes mellitus. *Physiol Res.* 2011; 60:647-58.

Husni-Hag-Ali R, Gómez Rodríguez BJ, Mendoza Olivares FJ, García Montes JM, Sánchez-Gey Venegas S, Herrerías Gutiérrez JM. Measuring colonic transit time in chronic idiopathic constipation. *Rev Esp Enferm Dig.* 2003; 95:186-90.

Hwang L, Low K, Khoshini R, Melmed G, Sahakian A, Makhani M, Pokkunuri V, Pimentel M. Evaluating Breath Methane as a Diagnostic Test for Constipation-Predominant IBS. *Dig Dis Sci.* 2010; 55:398-403.

Iacono G, Merolla R, D'Amico D, Bonci E, Cavataio F, Di Prima L, Scalici C, Indinnimeo L, Aversa MR, Carroccio A; Paediatric Study Group on Gastrointestinal Symptoms in Infancy. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Dig Liver Dis.* 2005; 37:432-8.

Iida M, Ikeda M, Kishimoto M, Tsujino T, Kaneto H, Matsuhisa M, Kajimoto Y, Watarai T, Yamasaki Y, Hori M. Evaluation of gut motility in type II diabetes by the radiopaque marker method. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 15:381-5.

Iino S, Horiguchi S, Horiguchi K. Interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal musculature of W(jic) c-kit mutant mice. *J Smooth Muscle Res.* 2011 ;47:111-21.

Imaeda K, Takano H, Koshita M, Yamamoto Y, Joh T, Suzuki H. Electrical properties of colonic smooth muscle in spontaneously non-insulin-dependent diabetic rats. *Journal of smooth muscle research.* 1998; 34:1-11.

Intagliata N, Koch KL. Gastroparesis in type 2 diabetes mellitus: prevalence, etiology, diagnosis, and treatment. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007; 9:270-9.

Ionut V, Bergman RN. Mechanisms responsible for excess weight loss after bariatric surgery. *J Diabetes Sci Technol.* 2011; 5:1263-82.

Ishiguchi T, Takahashi T, Itoh H, Owyang C. Nitrergic and purinergic regulation of the rat pylorus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000; 279:740-7.

Ito M, Ohtsuru A. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) and PTH/PTHrP receptor in the gastrointestinal (Abstract). *Nippon Rinsho.* 1996; 54:1104-8.

Ito-Dufros Y, Funakoshi Y, Uehara A, Oishi K. In vitro development of gut-like tissue demonstrating rhythmic contractions from embryonic mouse intestinal cells. *Neurogastroenterol Motil.* 2007; 19:288-300.

Ivandić A, Prpic-Krizevac I, Dmitrović B, Vcev A, Kurbel S, Peljhan V, Bacun T. Histochemical changes in the rectal mucosa of diabetic patients with and without diarrhea or constipation. *Wien Klin Wochenschr.* 2000; 112:21-6.

Iwasaki H, Kajimura M, Osawa S, Kanaoka S, Furuta T, Ikuma M, Hishida A. A deficiency of gastric interstitial cells of Cajal accompanied by decreased expression of neuronal nitric oxide synthase and substance P in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol.* 2006; 41:1076-87.

Jablonowski H. Gastroenterological function tests in the GP's office. (Abstract) *MMW Fortschr Med.* 2006; 148:48-51.

Jablonská M. The endocrine function of the digestive tract (review) (Abstract). *II Z Arztl Fortbild (Jena).* 1982 1; 76:666-8.

Jackson AL, Rashed H, Cardoso S, Wong F, Werkman R, Thompson J, Abell TL. Assessment of gastric electrical activity and autonomic function among diabetic and nondiabetic patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci.* 2000; 45:1727-30.

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.

Jacober SJ, Narayan A, Strodel WE, Vinik AI. Jejunostomy feeding in the management of gastroparesis diabeticorum. *Diabetes Care*. 1986; 9:217-9.

Jansson C, Nordenstedt H, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R, Hveem K, Lagergren J. Severe symptoms of gastro-oesophageal reflux disease are associated with cardiovascular disease and other gastrointestinal symptoms, but not diabetes: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27:58-65.

Jelovsek JE, Barber MD, Paraiso MF, Walters MD. Functional bowel and anorectal disorders in patients with pelvic organ prolapse and incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193:2105-11.

Jervis EL, Levin RJ. Anatomic adaptation of the alimentary tract of the rat to the hyperphagia of chronic alloxan-diabetes. *Nature*. 1966; 210:391-3.

Jian R. Disorders of gastric emptying. *Presse Med*. 1992 20; 21:1072-8.

Johansson BL, Borg K, Fernqvist-Forbes E, Odergren T, Remahl S, Wahren J. C-peptide improves autonomic nerve function in IDDM patients. *Diabetologia*. 1996; 39:687-95.

Johnson PA, Miner PB Jr., Geier D, Harrison LA. Value of radiopaque markers in identifying partial small bowel obstruction. *Gastroenterology*. 1996; 110:1958-63.

Jonderko K, Janikowska A, Kasicka-Jonderko A, Kotuła I, Błońska-Fajfrowska B. Measurement of the oro-caecal transit time after an oral lactulose load--does the fasting breath hydrogen concentration affect the feasibility of the test? (Abstract). *Wiad Lek*. 2008; 61:107-12.

Jonderko K, Kasicka-Jonderko A, Blonska-Fajfrowska B. Does body posture affect the parameters of a cutaneous electrogastrogram? *J Smooth Muscle Res*. 2005; 41:133-40.

Jones KL, Horowitz M, Berry M, Wishart JM, Guha S. Blood glucose concentration influences postprandial fullness in IDDM. *Diabetes Care*. 1997; 20:1141-6.

Jones KL, Horowitz M, Carney BI, Wishart JM, Guha S, Green L. Gastric emptying in early noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 1996; 37:1643-8.

Jones KL, Russo A, Stevens JE, Wishart JM, Berry MK, Horowitz M. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:1264-9.

Jorge JX, Borges CC, Delgado FJ, Panão EA, Simões MA, Coelho AC, Silva AL, Almeida CC Esophageal motility in diabetic patients: comparative study with non diabetic healthy individuals. (Abstract) *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45: 2.

Jorge JX, Borges CC, Delgado FJ, Oliveira MH, Pereira MH, Simões MA, Panão EA, Coelho AC, Silva AL, Almeida CC. High level of leptin modulate esophageal motor characteristics in type 2 diabetic patients. Rom Journ of Intern Med. 2011; 49: 4.

Jorge JX, Borges CC, Delgado FJ, Simões MA, Panão EA, Coelho AC, Silva AL, Almeida CC. Influência da idade, da duração da diabetes e do controlo da glicémia a longo prazo sobre a motricidade do esfíncter esofágico inferior na diabetes mellitus tipo 2. (Abstract) J Port Gastreterol. 2008; 15:3.

Jorge JX, Borges CC, Delgado FJ, Simões MA, Panão EA, Coelho AC, Silva AL, Almeida CC. The motility of the esophageal body: comparison between type 2 diabetic patients and healthy individuals. (Abstract) European Journal of Internal Medicine. 2008; 19: suppl. 1.

Jorge JX, Borges CC, Delgado FJ, Coelho AC, Pires de Lima A, Almeida CC. Controlo da glicemia a longo prazo: comparação entre diabéticos tipo 2 que tomam e que não tomam insulina. Rev Port Medicina Interna. (Abstract) 2009; 16.

Jorge JX, Borges CC, Delgado FJ, Simões MA, Panão EA, Coelho AC, Silva AL, Almeida CC. Dinâmica da motilidade esofágica em diabéticos tipo 2 de acordo com a idade, sexo e duração da doença. J Port Gastreterol. (Abstract) 2009; 16: suppl.

Jorge JX, Borges CC, Delgado FJ, Henriqueta M, Resende MH, Simões MA, Panão EA, Coelho AC, Almeida CC. High level of pancreatic polipeptide lowers esophageal motility in type 2 diabetic patients. (Abstract) J Clin Gastroenterol. 2011; 45: 2.

Jorge JX, Borges CC, Delgado FJ, Henriqueta M, Resende MH, Simões MA, Panão EA, Coelho AC, Almeida CC. High levels of pancreatic polypeptide lowers esophageal motility in type 2 diabetics. (Abstract) Gut/endoscopy. 2009; 58: suppl.

Jorge JX, Borges CC, Delgado FJ, Panão EA, Simões MA, Coelho AC, Silva AL, Almeida CC. Manometric characteristics of the inferior esophageal sphincter in type 2 diabetics according to the level of HbA1c. (Abstract) Gut/endoscopy. 2011; 43: suppl. I.

Jorge JX, Borges CC, Delgado FJ, Panão EA, Simões MA, Coelho AC, Silva AL, Almeida CC. Recto-anal manometric characteristics in type 2 diabetics with normal or elevated level of pancreatic polipeptide. A comparative analyse. (Abstract) Gut/endoscopy. 2011; 43: suppl. I.

Jorge JX, Borges CC, Delgado FJ, Simões MA, Panão E, Almeida CC. Minimal rectal sensibility, maximum rectal capacity and recto anal inhibitory reflex behavior in type 2 diabetics with and without incomplete defecation sensation. (Abstract) Gut/endoscopy. 2009; 58: suppl.

Jorge JX, Borges CC, Delgado FJ, Simões MA, Panão E, Almeida CC. Minimal rectal sensibility, maximum rectal capacity and recto anal inhibitory reflex behavior in type 2 diabetics with and without incomplete defecation sensation. (Abstract) Gut/endoscopy. 2010; 59, suppl.

Jorge JX, Borges CC, Delgado FJ, Panão EA, Simões MA, Coelho AC, Silva AL, Almeida CC. Manometric characteristics of waves in the esophageal body in type 2 diabetic patients according to the basal morning glycemia. (Abstract) J Clin Gastroenterol. 2011; 45: 2.

Jorge JX, Borges CC, Delgado FJ, Panão EA, Simões MA, Coelho AC, Silva AL, Almeida CC. Manometric characteristics of waves in the esophageal body in type 2 diabetic patients according to the basal morning glycaemia. (Abstract) Eur J Intern Med. 2009; 20: S1-S283 (S22).

Jorge JX, Borges CC, Panão EA, Delgado FJ, Simões MA, Coelho AC, Almeida CC. Sensibilidade mínima limiar, capacidade rectal máxima e reflexo recto-anal inibitório em pacientes diabéticos tipo 2 com ou sem sensação de defecação incompleta. (Abstract) J Port Gastroenterol.. 2009; 16: supl.

Jorge JX, Borges CC, Panão EA, Delgado FJ, Simões MA, Coelho AC, Almeida CC. Terá a insulino terapia influência sobre a motricidade esofágica nos diabéticos tipo 2? (Abstract) J Port Gastroenterol.. 2009; 16: supl.

Jorge JX, Coelho A, Almeida CC, Panão EA. Obstipação crónica na diabetes tipo 2: estudo comparativo com indivíduos não diabéticos. (Abstract) Rev. Port. de Diabetes, 2008; 3: supl.

Jorge JX, Coelho A, Almeida CC. Perda fecal espontânea: comparação entre diabéticos tipo 2 e não diabéticos saudáveis. (Abstract) Rev. Port. de Diabetes, 2008; 3: supl.

Jorge JX, Coelho A, Panão EA, Simões MA, Almeida CC. Motricidade do corpo esofágico em pacientes diabéticos tipo 2: estudo comparativo com não diabéticos saudáveis. (Abstract) J Port Gastroenterol.. 2008; 15:3.

Jorge JX, Coelho A, Panão EA, Simões MA, Almeida CC. The mobility of the esophageal body: comparison between type 2 diabetic patients and healthy individuals.(Abstract) Eur J Intern Med. 2008; S1-S59 (S48).

Jorge JX, Delgado FJ, Borges CC, Pires de Lima A, Almeida CC, Coelho AC. Correlação da idade, género e duração da diabetes mellitus tipo 2 com o controle da glicémia a longo prazo. (Abstract) Rev Port Medicina Interna. 2009; 16.

Jorge JX, Delgado FJ, Borges CC, Pires de Lima A, Almeida CC, Coelho AC. Sintomas do tubo digestivo alto: comparação entre diabéticos tipo 2 e indivíduos saudáveis. (Abstract) Rev Port Medicina Interna. 2009; 16.

Jorge JX, Delgado FJ, Borges CC, Silva, AL, Coelho AC, Almeida CC. Upper gastrointestinal symptoms: comparison between type 2 diabetic patients and healthy individuals.(Abstract) Eur J Intern Med. 2009; 20: suppl. 1.

Jorge JX, Delgado FJ, Coelho AC, Pires de Lima A, Simões MA, Almeida CC. Comparação da motilidade esofágica de pacientes diabéticos com diferente controlo da glicémia a longo prazo. (Abstract) Rev Port Medicina Interna. 2009; 16.

Jorge JX, Matos HC, Borges CC, Machado JP, Almeida CC. Relation between rectal activity and the velocity of radiopaque markers in the digestive tube: is there any relation? (Abstract) Eur J Intern Med. 2009; 20; S1-S283 (S22).

Jorge JX, Matos HC, Delgado FJ, Machado JP, Almeida CC. Trânsito digestivo de partículas radiopacas em diabéticos tipo 2 com diferente controlo da glicemia a longo prazo. (Abstract) J Port Gastreterol. 2009; 16: supl.

Jorge JX, Matos HC, Machado JP, Coelho A, Almeida CC. Trânsito digestivo com marcadores radiopacos: comparação entre diabéticos tipo 2 e não diabéticos saudáveis. (Abstract) J Port Gastreterol.. 2008; 15:3.

Jorge JX, Matos HC, Pinto Machado J Almeida CC. Estudo do trânsito digestivo com partículas radiopacas às 24 horas, em indivíduos saudáveis em função do gênero. (Abstract) J Port Gastreterol.. 2009; 16: supl.

Jorge JX, Panão EA, Coelho A, Simões MA, Almeida CC. Reflexo recto anal inibitório: comparação entre diabéticos tipo 2 e não diabéticos. (Abstract) J Port Gastreterol. 2008; 15:3.

Jorge JX, Panão EA, Coelho A, Simões MA, Almeida CC. Terá a diabetes influência sobre a sensibilidade e a capacidade rectais? Estudo preliminar comparativo com indivíduos não diabéticos saudáveis. (Abstract) Rev Port Diabetes, 2008; 3: suppl.

Jorge JX, Panão EA, Simões MA, Borges CI, Delgado FJ, Coelho AC, Silva AL, Almeida CC. Esophageal body motility in people with diabetes: comparison with non-diabetic healthy individuals. Diabetes Res Clin Pract. 2012; 97:77-81.

Jorge, JX, , Panão EA, Coelho A, Simões MA, Almeida CC. Reflexo recto anal inibitório: comparação entre diabéticos tipo 2 e não diabéticos. (Abstract) Rev Port Medicina Interna. 2009; 16.

Jorge, JX, Borges CC, Coelho A; Almeida CC. Diarreia e urgência em defecar: qual o seu impacto na diabetes mellitus tipo 2? (Abstract) J Port Gastreterol. 2008; 15:3.

Jorge, JX, Borges CC, Coelho AC, Almeida CC. Fezes duras e sensação de defecação incompleta na diabetes mellitus tipo 2: comparação com não diabéticos saudáveis. J Port Gastreterol. (Abstract) 2008; 15:3.

Jorge, JX, Borges CC, Panão EA, Coelho AC, Pires de Lima A, Simões MA, Almeida CC. Manometric characteristics of waves in the esophageal body in type 2 diabetic patients according to the basal morning glycemia. (Abstract) Am J Gastreterol. 2008; 103:s1.

Jorge, JX, Coelho A, Almeida CC. Perda fecal espontânea: comparação entre diabéticos tipo 2 e não diabéticos saudáveis. (Abstract) J Port Gastreterol. 2008; 15:3.

Jorge, JX, Delgado FJ, Borges CC, Coelho AC, Almeida CC. Gastrointestinal symptoms: comparison between type 2 diabetic patients and healthy individuals. (Abstract) Eur J Intern Med. 2008; 19: suppl. 1.

Jorge, JX, Panão EA, Coelho A, Simões MA, Almeida CC. Terá a diabetes influência sobre a sensibilidade e a capacidade rectais? Estudo preliminar comparativo com indivíduos não diabéticos saudáveis. (Abstract) *J Port Gastreterol.* 2008; 15:3.

Jorge, JX; Coelho A; Panão EA; Simões C; Almeida CC .Comparison of the esophageal motility in diabetic patients with different long term glicemic control.(Abstract) *Eur J Intern Med.* 2008; 19: suppl. 1.

Ju A, Cheon YH, Lee KS, Lee SS, Lee WY, Won WY, Park SI, Kim WH, Kim DJ. The change of plasma ghrelin and leptin levels by the development of type 2 diabetes mellitus in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; 35:905-11.

Juntti-Berggren L, Pigon J, Hellström P, Holst JJ, Efendic S. Influence of acarbose on post-prandial insulin requirements in patients with Type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab.* 2000; 13:7-12.

Kandemir O, Utas C, Gönen O, Patiroglu TE, Ozbakir O, Kelestimur F, Yücesoy M. Colonic subepithelial collagenous thickening in diabetic patients. *Dis Colon Rectum.* 1995; 38:1097-100.

Kang WM, Yu JC, Zhang Q, Ke MY, Qian JM. Effects of enteral and parenteral nutrition on gastroenteric hormones and gastric motility after subtotal gastrectomy. *Chin Med Sci J.* 2008; 23:113-6.

Kao CH, Lai TL, Wang SJ, Chen GH, Yeh SH. Influence of age on gastric emptying in healthy Chinese. (Abstract) *Clin Nucl Med.* 1994; 19:401-4.

Kao PF, Lin JD, Chiu CT, Hsu HT, See LC, Tzen KY. Gastric emptying function changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 19:655-60.

Kapoor S. Diabetes mellitus and its association with esophageal disorders besides motility dysfunction. *J Gastroenterol.* 2009; 44:236.

Karakelides H, Irving BA, Short KR, O'Brien P, Nair KS. Age, obesity, and sex effects on insulin sensitivity and skeletal muscle mitochondrial function. (Abstract) *Diabetes.* 2009.

Karayalcin B, Karayalcin U, Aburano T, Nakajima K, Hisada K, Morise T, Okada T, Takeda R Esophageal clearance scintigraphy, in diabetic patients--a preliminary study. *Ann Nucl Med.* 1992; 6:89-93.

Kase H, Hattori Y, Sato N, Banba N, Kasai K. Symptoms of gastroesophageal reflux in diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 79:6-7.

Kashyap P, Farrugia G. Diabetic gastroparesis: what we have learned and had to unlearn in the past 5 years. *Gut.* 2010; 59:1716-26.



Kasicka-Jonderko A, Kamińska M, Jonderko K, Setera O, Błońska-Fajfrowska B. Short- and medium-term reproducibility of gastric emptying of a solid meal determined by a low dose of <sup>13</sup>C-octanoic acid and nondispersive isotope-selective infrared spectrometry. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:1243-8.

Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabeticorum). *Ann Intern Med*. 1958; 48:797-812.

Katsiki N, Mikhailidis DP, Gotzamani-Psarrakou A, Didangelos TP, Yovos JG, Karamitsos DT. Effects of improving glycemic control with insulin on leptin, adiponectin, ghrelin and neuropeptidey levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study. *Open Cardiovasc Med J*. 2011; 5:136-47.

Keshavarzian A, Iber FL. Intestinal transit in insulin-requiring diabetics. *Am J Gastroenterol*. 1986; 81:257-60.

Keto Y, Hirata T, Takemoto Y, Yamano M, Yokoyama T. Influence of gastric acid on gastric emptying and gastric distension-induced pain response in rats--effects of famotidine and mosapride. *Neurogastroenterol Motil*. 2012; 24:147-53,

Khaja M, Thakur CS, Bharathan T, Baccash E, Goldenberg G. 'Fiber 7' supplement as an alternative to laxatives in a nursing home. *Gerodontology*. 2005; 22:106-8.

Kido T, Nakai Y, Kase Y, Sakakibara I, Nomura M, Takeda S, Aburada M. Effects of rikkunshi-to, a traditional Japanese medicine, on the delay of gastric emptying induced by N (G) – nitro – L – arginine. *J Pharmacol Sci*. 2005; 98:161-7.

Kiely JM1, Graewin SJ, Pitt HA, Swartz-Basile DA. Leptin increases small intestinal response to cholecystokinin in leptin-deficient obese mice. *J Surg Res*. 2005; 124:146-50.

Kikuchi K, Kisano M, Kawamura O, Mori M, Sekigushi T. Measurement and evaluation of gastric emptying using radiopaque barium markers. *Digestive Disease and Sciences*. 2000; 45:242-47.

Kim WK, Chung MK, Kang NE, Kim MH, Park OJ. Effect of resistant starch from corn or rice on glucose control, colonic events, and blood lipid concentrations in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr Biochem*. 2003; 14:166-72.

Kinekawa F, Kubo F, Matsuda K, Kobayashi M, Furuta Y, Fujita Y, Okada H, Muraoka T, Yamanouchi H, Inoue H, Uchida Y, Masaki T. Esophageal function worsens with long duration of diabetes. *J Gastroenterol*. 2008; 43:338-44.

Kinekawa F, Kubo F, Matsuda K, Fujita Y, Tomita T, Uchida Y, Nishioka M. Relationship between esophageal dysfunction and neuropathy in diabetic patients. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96:2026-32.

Kinekawa F, Kubo F, Matsuda K, Inoue H, Kuriyama S. Gastroesophageal reflux disease in diabetic patients. (Abstract) *Nippon Rinsho*. 2004; 62:1546-52.

Kirchhoff S, Nicolaus M, Schirra J, Reiser MF, Göke B, Lienemann A. Assessment of colon motility using simultaneous manometric and functional cine-MRI analysis: preliminary results. *Abdom Imaging*. 2011; 36:24-30.

Kitazawa T, Yoshida A, Tamano T, Teraoka H, Kaiya H. Age-dependent reduction of ghrelin- and motilin-induced contractile activity in the chicken gastrointestinal tract. *Peptides*. 2013;43:88-95.

Kito Y. The functional role of intramuscular interstitial cells of Cajal in the stomach. *J Smooth Muscle Res*. 2011; 47:47-53.

Knight LC, Parkman HP, Brown KL, Miller MA, Trate DM, Maurer AH, Fisher RS. Delayed gastric emptying and decreased antral contractility in normal premenopausal women compared with men. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92:968-75.

Koch CA, Uwaifo GI. Are gastrointestinal symptoms related to diabetes mellitus and glycemic control? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 20:822-5.

Koch KL. Gastroparesis and neuromuscular disorders of the stomach. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2003; 49:107-22.

Koch KL. Diabetic gastropathy: gastric neuromuscular dysfunction in diabetes mellitus. A review of symptoms, pathophysiology and treatment. *Digestive Diseases and Science*. 1999; 44:1061-75.

Koch KL. Electrogastrography: physiological basis and clinical application in diabetic gastropathy. *Diabetes technol. Ther*. 2001; 3:51-62.

Koch KL. The electrifying stomach. *Neurogastroenterol Motil*. 2011; 23:815-8.

Koçkar MC, Kayahan IK, Bavbek N. Diabetic gastroparesis in association with autonomic neuropathy and microvasculopathy. *Acta Med Okayama*. 2002; 56:237-43.

Koizumi F, Kawamura T, Ishimori A. Correlation between gastric emptying time and both plasma gastrin and pancreatic polypeptide in streptozotocin diabetic dogs. (Abstract) *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 1989; 86:1037-43.

Kong MF, Horowitz M. Diabetic gastroparesis. *Diabet Med*. 2005; 4:13-8.

Kong MF, Horowitz M. Gastric emptying in diabetes mellitus: relationship to the blood glucose control. *Clinics in Geriatrics Medicine*. 1999; 15:321-38.

Kong MF, King P, Macdonald IA, Blackshaw PE, Horowitz M, Perkins AC, Armstrong E, Buchanan KD, Tattersall RB. Euglycaemic Hyperinsulinaemia does not affect gastric emptying in type I and II diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999; 42:365-72.

Kong MF, Stubbs TA, King P, Macdonald IA, Lambourne JE, Blackshaw PE, Perkins AC, Tattersall RB. The effect of single doses of pramlintide on gastric emptying of two meals in men with IDDM. *Diabetologia*. 1998; 41:577-83.

Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol*. 2011; 62:139-50.

Konturek PC, Konturek SJ. The history of gastrointestinal hormones and the Polish contribution to elucidation of their biology and relation to nervous system. *J Physiol Pharmacol.* 2003; 54 Suppl 3:83-98.

Korolkiewicz R, Rekowski P, Szik A, Kato S, Yasuhiro T, Kubomi M, Tashima K, Takeuchi K. Effects of diabetes mellitus on the contractile activity of carbachol and galanin in isolated gastric fundus strips of rats. *Pharmacology.* 1998; 57:65-78.

Korsten MA, Fajardo NR, Rosman AS, Creasey GH, Spungen AM, Bauman WA. Difficulty with evacuation after spinal cord injury: colonic motility during sleep and effects of abdominal wall stimulation. *J Rehabil Res Dev.* 2004; 41:95-100.

Korsten MA, Singal AK, Monga A, Chaparala G, Khan AM, Palmon R, Mendoza JR, Lirio JP, Rosman AS, Spungen A, Bauman WA. Anorectal stimulation causes increased colonic motor activity in subjects with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2007; 30:31-5.

Kostić N, Caparević Z, Bojković G, Božanić M, Jelić S. Serum gastrin in patients with diabetes. *Srp Arh Celok Lek.* 1990; 118:357-60

Kostić N, Obradović V, Kostić K, Šecen S, Mašala J. Dynamic scintigraphy of gastric emptying in non-insulin dependent diabetics with autonomic neuropathy. *Med Pregl.* 1995; 48:80-3.

Kottegoda SR. An analysis of possible nervous mechanisms involved in the peristaltic reflex. *J Physiol.* 1969; 200:687-712.

Kuo B, Maneerattanaporn M, Lee AA, Baker JR, Wiener SM, Chey WD, Wilding GE, Hasler WL. Generalized transit delay on wireless motility capsule testing in patients with clinical suspicion of gastroparesis, small intestinal dysmotility, or slow transit constipation. *Dig Dis Sci.* 2011; 56:2928-38. Colocar os autores todos

Kurita N, Shimada M, Utsunomiya T, Iwata T, Nishioka M, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T, Chikakiyo M, Nakao T. Gastric emptying in Billroth-I and Roux-en-Y reconstruction after distal gastrectomy using C-acetate breath test. *Hepatogastroenterology.* 2011; 58:2020-3.

Lacigova S, Rusavy Z, Mindlova J, Malinkova M, Zahlava J. Gastric emptying in diabetics (Abstract). *Vnitr Lek* 2000; 46:213-7.

Lahr CJ, Griffith J, Subramony C, Halley L, Adams K, Paine ER, Schmiege R, Islam S, Salameh J, Spree D, Kothari T, Kedar A, Nikitina Y, Abell T. Gastric electrical stimulation for abdominal pain in patients with symptoms of gastroparesis. *Am Surg.* 2013; 79:457-64.

Lartigue S, Bizais Y, Bruley des Varannes S, Cloarec D, Galmiche JP. Measurement of gastric emptying intestinal transit time and colonic filling by scintiscan in healthy subjects. *Gastronterol Clin Biol.* 1991; 15:379-85.

Lawrence AM, Abaira C. Diabetic neuropathy, A review of clinical manifestations. *Ann Clin Lab Sci.* 1976; 6:78-83.

Lee HF, Chang FY, Lu CL, Luo JC, Chen CY, Wu HC. Electrogastrographic characteristics in subjects with stomach remnant. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25:339-44.

Lee W, Ahn SH, Lee JH, Park do J, Lee HJ, Kim HH, Yang HK. Comparative Study of Diabetes Mellitus Resolution According to Reconstruction Type After Gastrectomy in Gastric Cancer Patients with Diabetes Mellitus. (Abstract) *Obes Surg.* 2011.

Levy BI, Struyker Boudier H, Wolfenbuttel B. Effects of chronic treatment with aminoguanidine on vascular properties in diabetic rat models *Therapie.* 1997; 52:419-22.

Li J, Ma W, Wang S. Slower gastric emptying in high-fat diet induced obese rats is associated with attenuated plasma ghrelin and elevated plasma leptin and cholecystokinin concentrations. *Regul Pept.* 2011; 171:53-7.

Li P, Zhu S, Zhang D, Liu Y, Wang G, Zhu L, Ye F. Glucose-dependent insulinotropic peptide in Type 2 diabetes after gastric bypass surgery. (Abstract) *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2011; 36:1017-20.

Li SQ, Zhou Y, Wang Y, Liu Y, Geng DH, Liu JG. Upregulation of IRS-1 expression in Goto-Kakizaki rats following Roux-en-Y gastric bypass surgery: resolution of type 2 diabetes? *Tohoku J Exp Med.* 2011; 225:179-86.

Liang C, Luo H, Liu Y, Cao J, Xia H. Plasma hormones facilitated the hypermotility of the colon in a chronic stress rat model. *PLoS One.* 2012; 7:e31774.

Liao WL, Chen CC, Chang CT, Wu JY, Chen CH, Huang YC, Tsai CH, Tsai FJ. Gene polymorphisms of adiponectin and leptin receptor are associated with early onset of type 2 diabetes mellitus in the Taiwanese population. *Int J Obes (Lond).* 2011.

Lin YP, Yi SX, Yan J, Chang XR. Effect of acupuncture at Foot-Yangming Meridian on gastric mucosal blood flow, gastric motility and brain-gut peptide. *World J Gastroenterol.* 2007; 13:2229-33.

Lin Z, Forster J, Sarosiek I, McCallum RW. Treatment of diabetic gastroparesis by high-frequency gastric electrical stimulation. *Diabetes Care.* 2004; 27:1071-6.

Lin Z, McElhinney C, Sarosiek I, Forster J, McCallum R. Chronic gastric electrical stimulation for gastroparesis reduces the use of prokinetic and/or antiemetic medications and the need for hospitalizations. *Dig Dis Sci.* 2005; 50:1328-34.

Linke R, Meier M, Muenzing W, Folwaczny C, Schnell O, Tatsch K. Prokinetic therapy: what can be measured by gastric scintigraphy? *Nucl Med Commun.* 2005; 26: 527-33.

Linke R, Muenzing W, Hahn K, Tatscher K. Evaluation of gastric motility by Fourier analysis of condensed images. *Eur. J. Nucl. Med.* 2000; 27:1531-7.

Lipp RW, Schnedl WJ, Hammer HF, Katanko P, Leb G, Kregs GJ. Evidence of accelerated gastric emptying in longstanding diabetic patients after ingestion of semisolid meal. *Journal of Nuclear Medicine.* 1997; 38: 814-8.

Lipp RW, Schnedl WJ, Hammer HF, Kotanko P, Leb G, Kregs GJ. Effect of postprandial walking on delayed gastric emptying and intragastric meal distribution in longstanding diabetes. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:419-24.

Lirenas EB, Olsson EH, Arvidsson UC, Orn TJ, Spjuth JH. Prevalence and determinants of solid and liquid gastric emptying in unstable type I diabetes. Relationship to postprandial blood glucose concentrations. *Diabetes care.* 1997; 20:413-8.

Litcher-Kelly L, Lam Y, Broihier JA, Brand DL, Banker SV, Kotov R, Bromet E, Bucobo JC, Shaw RD, Luft BJ. Longitudinal study of the impact of psychological distress symptoms on new-onset upper gastrointestinal symptoms in world trade center responders. *Psychosom Med.* 2014; 76:686-93.

Liu J, Qiao X, Micci MA, Pasricha PJ, Chen JD. Improvement of gastric motility with gastric electrical stimulation in STZ-induced diabetic rats. *Digestion.* 2004; 70:159-66.

Liu JF, Lu HL, Wen SW, Wu RF. Effects of acetylcholine on sling and clasp fibers of the human lower esophageal sphincter. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26:1309-17.

Liu JF, Yu JH, Liu L, Zhang SW, Liu CJ, Wang JD. The effects of blood motilin and gastrin on electrical activity and emptying of the intrathoracic stomach after esophagectomy for cancer *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2007; 87:2346-9.

Liuzzi FJ, Bufton SM, Vinik AI. Streptozotocin-induced diabetes mellitus causes changes in primary sensory neuronal cytoskeletal mRNA levels that mimic those caused by axotomy. *Exp Neurol.* 1998; 154:381-8.

Lluch I, Ascaso JF, Mora F, Minguez M, Peña A, Hernandez A, Benages A. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:919-24.

Loba J, Chmielecki C, Brozyński K. Gastrinemia and heparin stimulated secretion of diamine oxidase on the course of diabetic autonomic neuropathy (Abstract). *Pol Merkur Lekarski.* 1997; 2:10-3.

Lodefalk M, Aman J. Gastrointestinal symptoms in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2010; 11:265-70.

Long QL, Fang DC, Shi HT, Luo YH. Gastro-electric dysrhythm and lack of gastric interstitial cells of cajal. *World J Gastroenterol.* 2004; 10:1227-30.

Loo FD, Dodds WJ, Soergel KH, Arndorfer RC, Helm JF, Hogan WJ. Multi-peaked esophageal peristaltic pressure waves in patients with diabetic neuropathy. *Gastroenterology.* 1985; 88:485-91.

Lopes AC, Victoria CR. Fiber intake and colonic transit time in functional constipated patients *Arq Gastroenterol.* 2008; 45:58-63.

Loreno M, Bucceri AM, Catalano F, Blasi A, Brogna A. Gastric clearance of radiopaque markers in the evaluation of gastric emptying rate. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39:1215-8.

Lucas PD, Sardar AM. Effects of diabetes on cholinergic transmission in two rat gut preparations. *Gastroenterology*. 1991; 100:123-8.

Ludvik B, Kautzky-Willer A, Prager R, Thomaseth K, Pacini G. Amylin: history and overview. *Diabet Med*. 1997; 2:S9-13.

Ludvik B. Amylin/IAPP (islet amyloid polypeptide)--physiology and clinical significance *Wien Klin Wochenschr. (Abstract)* 1997; 109:379-83.

Lundbaek K. Diabetic angiopathy: a specific vascular disease. *Lancet*. 1954; 266:377-9.

Lux G, Bozkurt T, Orth KH. Gastrointestinal motility in the elderly. (Abstract) *Z Gerontol*. 1992; 25:295-303.

Lysy J, Israeli E, Strauss-Liviatan N, Goldin E. Relationships between hypoglycaemia and gastric emptying abnormalities insulin-treated diabetic patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2006; 18:433-40.

Lysy J, Karmeli F, Goldin E. Substance P levels in the rectal mucosa of diabetic patients with normal bowel function and constipation. *Scand J Gastroenterol*. 1993; 28:49-52.

MacIntosh CG, Horowitz M, Verhagen MA, Smout AJ, Wishart J, Morris H, Goble E, Morley JE, Chapman IM. Effect of small intestinal nutrient infusion on appetite, gastrointestinal hormone release, and gastric myoelectrical activity in young and older men. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96:997-1007.

Maderazo EG. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med*. 2007; 357:418-9.

Madsen JL. Scintigraphic assessment of gastrointestinal motility: a brief review of techniques and data interpretation. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014; 34:243-53.

Maes BD, Ghos YF, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, Vantrappen G. Combined carbon-13-glycine/carbon-14-octanoic acid breath test to monitor gastric emptying rates of liquids and solids. *J Nucl Med*. 1994; 35:824-31.

Magkos F, Brennan A, Sweeney L, Kang ES, Doweiko J, Karchmer AW, Mantzoros CS. Leptin replacement improves postprandial glycemia and insulin sensitivity in human immunodeficiency virus-infected lipotrophic men treated with pioglitazone: a pilot study. *Metabolism*. 2011; 60:1045-9.

Mahassadi KA, Ndri-Yoman T, Attia KA, Ngbesso R, Keita AK, Manlan KL. Colonic transit time in healthy Ivorian subjects. *Sante*. 2003; 13:265-8.

Maleki D, Camilleri M, Zinsmeister AR, Rizza RA. Effect of acute hyperglycaemia on colorectal motor and sensory function in humans. *Am. J of Physiology*. 1997; 237:859-64.

Maleki D, Locke GR 3rd, Camilleri M. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med*. 2000; 160:2808-16.

- Maliszewska I, Krusiec-Swidergoń B, Kasicka-Jonderko A, Jonderko K, Błońska-Fajfrowska B. Application of electrogastrography in pediatrics. Part II. The incidence of disturbed gastric myoelectrical activity in children suffering from recurrent abdominal pain. (Abstract) *Wiad Lek.* 2007; 60:525-30.
- Mandelstam P, Siegel CI, Lieber A, Siegel M. The swallowing disorder in patients with diabetic neuropathy-gastroenteropathy. *Gastroenterology.* 1969; 56:1-12.
- Mantides A, Stefanides G, Kioulanis J, Tzovaras G, Epanomeritakis E, Xynos E. Cutaneous electrogastrography for the assessment of gastric myoelectrical activity in type I diabetes mellitus. *American Journal of gastroenterology.* 1997; 92: 1190-3.
- Mard SA, Gharib Naseri MK, Badavi M. Gastric secretions affected by esophageal distention in the rat. *J Gastroenterol.* 2009; 44:132-8.
- Marzio L, Giacobbe A, Conoscitore P, Facciorusso D, Frusciante V, Modoni S. Evaluation of the use of ultrasonography in the study of liquid gastric emptying. *Am J Gastroenterol.* 1989; 84:496-500.
- Masaoka T, Tack J. Gastroparesis: current concepts and management. *Gut Liver.* 2009; 3:166-73.
- Masclee AA, Gielkens HG, Ledebroer ML, van der Kleij FG, Jebbink MC, Lamers CB. Effect of antrectomy and truncal vagotomy on erythromycin induced pancreatic polypeptide secretion. *Regul Pept.* 1995; 58:157-61.
- Massin MM, Derkenne B, Tallsund M, Rocour-Brumioul D, Ernould C, Lebrethon MC, Bourguignon JP. Cardiac autonomic dysfunction in diabetic children. *Diabetes Care.* 1999; 22:1845-50.
- Matarese G, Sanna V, Lechler RI, Sarvetnick N, Fontana S, Zappacosta S. La Cava: Leptin accelerates autoimmune diabetes in female NOD mice. *Diabetes.* 2002; 51:1356-61.
- Mathur R, Pimentel M, Sam CL, Chen JD, Bonorris GG, Barnett PS, Lin HC. Postprandial improvement of gastric dysrhythmias in patients with type II diabetes: identification of responders and nonresponders. *Dig. Dis. Sci.* 2001; 46:705-12.
- Matsuda NM, Miller SM. Non-adrenergic non-cholinergic inhibition of gastrointestinal smooth muscle and its intracellular mechanism(s). *Fundam Clin Pharmacol.* 2010; 24:261-8.
- Matsuda K, Kashimoto K, Higuchi T, Yoshida T, Uchiyama M, Shioda S, Arimura A, Okamura T. Presence of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and its relaxant activity in the rectum of a teleost, the stargazer, *Uranoscopus japonicus*. *Peptides.* 2000; 21:821-7.
- Matsumoto K, Kimura H, Tashima K, Uchida M, Horie S. Validation of <sup>13</sup>C-acetic acid breath test by measuring effects of loperamide, morphine, mosapride, and itopride on gastric emptying in mice. *Biol Pharm Bull.* 2008; 31:1917-22.

Matsunaga M, Konagaya T, Nogimori T, Yoneda M, Kasugai K, Ohira H, Kaneko H. Inhibitory effect of oxytocin on accelerated colonic motility induced by water-avoidance stress in rats. *Neurogastroenterol Motil.* 2009; 21:856-59.

Maughan RJ, Leiper JB. Methods for the assessment of gastric emptying in humans: an overview. *Diabet Med.* 1996; 13:6-10.

Maurer AH, Fisher RS. Current applicability of scintigraphic methods in gastroenterology. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1995; 9:71-95.

Mayaudon H, Bauduceau B, Dupry O, Ceccaldi B, Farret O, Molinie C. Diabetic autonomic gastric neuropathy. Contribution of electrogastrogram. *Press Medical.* 1999; 28:577-9.

Mayer EA, Raybould H, Koelbel C. Neuropeptides, inflammation, and motility. *Dig Dis Sci.* 1988; 33:71S-77S.

McCallum R, Lin Z, Wetzel P, Sarosiek I, Forster J. Clinical response to gastric electrical stimulation in patients with postsurgical gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3:49-54.

McKenney RL, Short DK. Tipping the balance: the pathophysiology of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Surg Clin North Am.* 2011; 91:1139-48, vii.

Mearin F, Rey E, Balboa A. Motility and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol.* 2013; 36 Suppl 2:3-14.

Medeiros JA, Pontes FA, Mesquita OA. Is colonic electrical activity a similar phenomena to small-bowel electrical activity? *Dis Colon Rectum.* 1997; 40:93-9.

Medeiros JA, Pontes FA. Electromyography and manometry of the pelvic colon--a contribution to the understanding of its function. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996; 8:453-9.

Medeiros, J: Correlações electromecânicas da motilidade do cólon pélvico. Coimbra, 1992; 198-213.

Medhus AW, Sandstad O, Näslund E, Hellström PM, Husebye E. The influence of the migrating motor complex on the postprandial endocrine response. *Scand J Gastroenterol.* 1999; 34:1012-8.

Meleine M e Matricon J. Gender-related differences in irritable bowel syndrome: potential mechanisms of sex hormones. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:6725-43.

Merio R, Festa A, Bergman H, Eder T, Eibl N, Stacher-Janotta G, Weber U, Budka C, Heckenberg A, Bauer P, Francesconi M, Scherthaner G, Stacher G. Slow gastric emptying in diabetes: Relation to autonomic and peripheral neuropathy, blood glucose and glycem control. *Diabetes Care.* 1997; 20:419-23.

Metabolic abnormalities as a basis for age-dependent diseases and aging? Unsolved problems. (Abstract) *Adv Gerontol.* 2009;22(1):129-38. (Sem autor).



Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmeister AR, MacCarty RL, Beart RW, Wolff BG. Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology*. 1987; 92:40-7.

Miftahof R, Akhmadeev N. Dynamics of intestinal propulsion. *J Theor Biol*. 2007; 246:377-93.

Mifune H, Nishi Y, Tajiri Y, Masuyama T, Hosoda H, Kangawa K, Kojima M. Increased production of active ghrelin is relevant to hyperphagia in nonobese spontaneously diabetic Torii rats. *Metabolism*. 2011.

Miholic J, Hoffmann M, Holst JJ, Lenglinger J, Mittlböck M, Bergmann H, Stacher G. Gastric emptying of glucose solution and associated plasma concentrations of GLP-1, GIP, and PYY before and after fundoplication. *Surg Endosc*. 2007; 21:309-14.

Milla P, Cucchiara S, DiLorenzo C, Rivera NM, Rudolph C, Tomomasa T. Motility disorders in childhood: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35:187-95.

Miller DL, Hanson W, Schedl HP, Osborne JW. Proliferation rate and transit time of mucosal cells in small intestine of the diabetic rat. *Gastroenterology*. 1977; 73:1326-32.

Mirza S, Qu HQ, Li Q, Martinez PJ, Rentfro AR, McCormick JB, Fisher-Hoch SP. Adiponectin/leptin ratio and metabolic syndrome in a Mexican American population (Abstract). *Clin Invest Med*. 2011; 34:E290.

Mitsui R, Karaki SI, Kubo Y, Sugiura Y, Kuwahara A. Fibre-free diet leads to impairment of neuronally mediated muscle contractile response in rat distal colon. *Neurogastroenterol Motil*. 2006; 18:1093-101.

Miyamoto Y, Yoneda M, Morrikawa A, Itoh H, Makino I. Gastric neuro-peptides and gastric motor abnormality in streptozotocin-induced diabetic rats: observation for four weeks after streptozotocin. *Dig. Dis. Sci*. 2001; 46:1596-603.

Miyata M, Sakamoto T, Hashimoto T, Nakamura M, Sakaguchi H, Kawashima Y. Effect of secretin on lower esophageal sphincter pressure in patients with esophageal achalasia. *Gastroenterol Jpn*. 1991; 26:712-5.

Mjörnheim AC, Finizia C, Blohmé G, Attvall S, Lundell L, Ruth M. Gastrointestinal symptoms in type 1 diabetic patients, as compared to a general population. A questionnaire-based study. *Digestion*. 2003; 68:102-8.

Mollen RM, Claassen AT, Kuijpers JH. Measurement of colon transit time useful in the evaluation of functional constipation (Abstract). *Ned Tijdschr Geneesk*. 1998; 142:357-61.

Monte SV, Caruana JA, Ghanim H, Sia CL, Korzeniewski K, Schentag JJ, Dandona P. Reduction in endotoxemia, oxidative and inflammatory stress, and insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus. (Abstract) *Surgery*. 2011.

- Moosa AR, Hall AW, Hughes RG, Moraldi A, Moosa DE, Skinner DB. Effect of gastrointestinal hormone infusions of lower oesophageal competence of rhesus monkeys. *Br J Surg*. 1978; 65:499-504.
- Moran TH, Kornbluh R, Moore K, Schwartz GJ. Cholecystokinin inhibits gastric emptying and contracts the pyloric sphincter in rats by interacting with low affinity CCK receptor sites. *Regul Pept*. 1994 Aug 4; 52:165-72.
- Mozaffari S, Didari T, Nikfar S, Abdollahi M. Phase II drugs under clinical investigation for the treatment of chronic constipation. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014; 23:1485-97.
- Mu ZB, Huang YX, Zhao BM, Liu ZX, Zhang BH, Wang QL. Effect of explosive noise on gastrointestinal transit and plasma levels of polypeptide hormones. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:2284-7.
- Mulak A, Taché Y, Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:2433-48.
- Murray CD, Martin NM, Patterson M, Taylor SA, Ghatei MA, Kamm MA, Johnston C, Bloom SR, Emmanuel AV. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double b placebo controlled, crossover study. *Gut*. 2005; 54: 1693-8.
- Nakahara M, Isozaki K, Hirota S, Vanderwinden JM, Takakura R, Kinoshita K, Miyagawa J, Chen H, Miyazaki Y, Kiyohara T, Shinomura Y, Matsuzawa Y. Deficiency of KIT-positive cells in the colon of patients with diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17:666-70.
- Nakahara M, Isozaki K, Vanderwinden JM, Shinomura Y, Kitamura Y, Hirota S, Matsuzawa Y. Dose-dependent and time-limited proliferation of cultured murine interstitial cells of Cajal in response to stem cell factor. *Life Sci*. 2002; 70:2367-76.
- Nakhjavani M, Morteza A, Asgarani F, Mokhtari A, Esteghamati A, Khalilzadeh O, Rahbari G. Metformin restores the correlation between serum-oxidized LDL and leptin levels in type 2 diabetic patients. *Redox Rep*. 2011; 16:193-200.
- Nalepa P, Piechnik A, Kiersztan A. Influence of bariatric surgery on remission of type 2 diabetes. (Abstract) *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2011; 65:804-18.
- Nauck MA, El-Ouaghlidi A. The therapeutic actions of DPP-IV inhibition are not mediated by glucagon-like peptide-1. *abetologia*. 2005; 8:608-11.
- Nelson DK, Pieramico O, Malfertheiner P. Gastrointestinal motility and hormones in obesity. *Am J Gastroenterol*. 1994; 89:1120-1.
- Nelson JB, Castell DO. Esophageal motility disorders. *Dis Mon*. 1988; 34:297-389.
- Neuhuber WL, Raab M, Berthoud HR, Wörl J. Innervation of the mammalian esophagus. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2006;185:1-73.

Nguyen HN, Silny J, Wüller S, Marschall HU, Rau G, Matern S. Chyme transport patterns in human duodenum, determined by multiple intraluminal impedancometry (Abstract). *Am J Physiol*. 1995; 268:G700-8.

Nguyen HN, Silny J, Wuller S, Marcchall HU, Rau G, Matern S. Abnormal postprandial duodenal chyme transport in patients with long standing insulin dependent diabetes mellitus. *Gut*. 1997; 41:624-31.

Nicholl CG, Polak JM, Bloom SR. The hormonal regulation of food intake, digestion, and absorption. *Annu Rev Nutr*. 1985;5:213-39.

Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, Arimitsu S, Sato T, Haruna Y, Miyamoto T, Kanda T, Kawano S, Hori M. Gastroesophageal reflux disease related to diabetes: Analysis of 241 cases with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 19:258-65.

Noda T, Iwakiri R, Fujimoto K, Yoshida T, Utsumi H, Sakata H, Hisatomi A, Aw TY. Suppression of apoptosis is responsible for increased thickness of intestinal mucosa in streptozotocin-induced diabetic rats. *Metabolism*. 2001; 50:259-64.

Noguchi E. Mechanism of reflex regulation of the gastroduodenal function by acupuncture. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2008; 5:251-6.

Noguchi H, Masaki T, Kakuma T, Nakazato M, Yoshimatsu H. Ghrelin in small intestine, its contribution to regulation of food intake and body weight in cross-intestinal parabiotic rats. *Endocr J*. 2011; 58:625-32.

Nowlan ML, Scott LJ. Acotiamide: first global approval. *Drugs*. 2013; 73:1377-83.

Nwokolo CU, Debnam ES, Booth JD, Sim R, Sankey EA, Dhillon AP, Pounder RE. Neuroendocrine changes in rat stomach during experimental diabetes mellitus. *Dig Dis Sci*. 1992; 37:751-6.

Obradović VB, Artiko V, Stefanović BM, Petrović MN, Petrović NS. Simultaneous dynamic study of gastric emptying and changes of serum levels of gut hormones in patients after peptic ulcer surgery. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2006; 9:51-5.

Ogino Y1, Toriumi M, Tanaka K. Endocrine disorders associated with impaired glucose tolerance (Abstract). *Nihon Rinsho*. 1996; 54:2667-71.

Oh JH, Choi MG, Kang MI, Lee KM, Kim JI, Kim BW, Lee DS, Kim SS, Choi H, Han SW, Choi KY, Son HY, Chung IS. The prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Korean J Intern Med*. 2009; 24:309-17.

Ohlsson B, Bjorgell O, Ekberg O, Darwiche G. The oxytocin/vasopressin receptor antagonist atosiban delays the gastric emptying of a semisolid meal compared to saline in human. *BMC Gastroenterol*. 2006; 6:11.

Oliveira EP, Burini RC. The impact of physical exercise on gastrointestinal tract. *Cur Opin in Clinic Nutr and Metabolic Care*. 2009; 12: 533-8.

O'Loughlin PM1, Gilliam AD, Shaban F, Varma JS. Pre-operative gastric emptying time correlates with clinical response to gastric electrical stimulation in the treatment of gastroparesis. *Surgeon*. 2013; 11: 134-40.

Olsson C. Distribution and effects of PACAP, VIP, nitric oxide and GABA in the gut of the African clawed frog *Xenopus laevis*. *J Exp Biol*. 2002; 205:1123-34.

O'Mahony D, O'Leary P, Quigley EM. Aging and intestinal motility: a review of factors that affect intestinal motility in the aged. *Drugs Aging*. 2002; 19:515-27.

Ono S, Mitsui R, Karaki S, Kuwahara A. Muscarinic and 5-HT4 receptors participate in the regulation of the frequency of spontaneous contractions of the longitudinal muscle in rat distal colon. *Biomed Res*. 2005; 26:173-7.

Ordog T, Takayama I, Cheung WK, Ward SM, Sanders KM. Remodeling of networks of intestinal cells of cajal in a murine model of diabetic gastroparesis. *Diabetes* 2000; 49:1731-9.

Ordög T. Interstitial cells of Cajal in diabetic gastroenteropathy. *Neurogastroenterol Motil*. 2008; 20:8-18.

Orr WC, Chen CL. Aging and neural control of the GI tract: IV. Clinical and physiological aspects of gastrointestinal motility and aging. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002; 283:G1226-31.

Osipenko MF, Zhuk EA, Medvedeva OV. Diabetes mellitus and dyspepsia syndrome.(Abstract) *Klin Med (Mosk)*. 2008; 86:13-6.

Owyang C, Hasler WL. Physiology and pathophysiology of the interstitial cells of Cajal: from bench to bedside. VI. Pathogenesis and therapeutic approaches to human gastric dysrhythmias. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002; 283:G8-15.

Palcevski G, Persić M. Electrogastrography in diagnosis of gastric motility disorder in children. (Abstract) *Lijec Vjesn*. 2009; 131:207-10.

Palomba S, Di Cello A, Riccio E, Manguso F, La Sala GB. Ovarian function and gastrointestinal motor activity. *Minerva Endocrinol*. 2011; 36:295-310.

Palomo IG, Mujica VE, Alarcón ML, Pereira JG, Vásquez MR. Prevalence of antiphospholipid antibodies is not different in Chilean diabetic patients and normal individuals. *J Diabetes Complications*. 2005; 19:133-7.

Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes*. 2006; 55:1463-9.

Park JM, Choi MG, Choi H, Cho YK, Oh JH, Lee IS, Kim SW, Choi KY, Chung IS. Measurement of colonic transit using a delayed-release capsule containing radio-opaque markers. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43:545-50.

Parkman HP, Schwartz SS. Esophagitis and gastroduodenal disorders associated with diabetic gastroparesis. *Arch Intern Med.* 1987; 147:1477-80.

Paul N, Rawlinson J, Keir M. The use of metoclopramide for the small bowel meal examination: pre-procedural versus peri-procedural oral administration. *Br J Radiol.* 1996; 69:1130-3.

Pecchi A, De Santis M, Torricelli P, Romagnoli R, di Francesco F, Cautero N, Pinna A. Radiologic imaging of the transplanted bowel. *Abdom Imaging.* 2005; 30:548-63.

Peeters TL, Muls E, Janssens J, Urbain JL, Bex M, Van Cutsem E, Depoortere I, De Roo M, Vantrappen G, Bouillon R. Effect of motilin on gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology.* 1992; 102:97-101.

Peeters TL. Ghrelin and the gut. *Endocr Dev.* 2013;25:41-8.

Peeters TL. Old and new targets for prokinetic drugs: motilin and ghrelin receptors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2008; 12:136-7.

Pendleton H, Ekman R, Olsson R, Ekberg O, Ohlsson B. Motilin concentrations in relation to gastro intestinal dysmotility in diabetes mellitus. *Eur J Intern Med.* 2009; 20:654-9.

Phillips WT, Salman UA, McMahon CA, Schwartz JG. Accelerated gastric emptying in hypertensive subjects. *Journal of Nuclear Medicine. J Nucl Med.* 1997; 38:207-11.

Phillips WT. Gastric emptying in ethnic populations: possible relationship to developed diabetes and metabolic syndrome. *Ethn Dis.* 2006; 16:682- 92.

Philpott HL, Nandurkar S, Lubel J, Gibson PR. Drug-induced gastrointestinal disorders. *Postgrad Med J.* 2014; 90:411-9.

Pilichiewicz AN, Little TJ, Brennan IM, Meyer JH, Wishart JM, Otto B, Horowitz M, Feinle-Bisset C. Effects of load, and duration, of duodenal lipid on antropyloroduodenal motility, plasma CCK and PYY, and energy intake in healthy men. *AM J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006; 290:668-77

Pinna Pintor M, Zara GP, Falletto E, Monge L, Demattei M, Carta Q, Masenti E. Pudendal neuropathy in diabetic patients with faecal incontinence. *Int J Colorectal Dis.* 1994; 9:105-9.

Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (3rd and last part) *Diabete Metab.* 1977; 3:245-56.

Politi A. Esophageal disorders in diabetes mellitus. *Yale J Biol Med.* 1983; 56:267-70.

Pomerri F, Frigo AC, Grigoletto F, Dodi G, Muzzio PC. Error count of radiopaque markers in colonic segmental transit time study. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 189:W56-9.

Pomerri F, Zandonà M, Barusco A, Razzoli M, Muzzio PC. Comparison of fluoroscopy and radiography in the assessment of colonic transit time using radio-opaque markers. *Clin Radiol*. 2008; 63:1019-25.

Pontes FA, Silva AT, Cruz AC. Colonic transit times and the effect of lactulose or lactitol in hospitalized patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995; 7:441-6.

Pontes FA. Motilidade do cólon pélvico. Aspectos técnicos e fisiológicos. Luanda, 1969; 112-123; 369-375.

Posfay-Barbe KM, Lindley KJ, Schwitzgebel VM, Belli DC, Schäppi MG. Electrogastrography abnormalities appear early in children with diabetes type 1. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 23:881-5.

Powley TL, Phillips RJ. Vagal intramuscular array afferents form complexes with interstitial cells of Cajal in gastrointestinal smooth muscle: analogues of muscle spindle organs? *Neuroscience*. 2011; 186:188-200.

Prieto Fernández A, Pardo García A, Docal Cabrera I, Crespo García C, Bernardo Fernández H, Alonso de la Miar P. Epigastralgia in a diabetic patient. *Rev Clin Esp*. 2004; 204:91-3.

Prieto JC, Laburthe M, Hoa DH, Rosselin G. Quantitative studies of vasoactive intestinal peptide (VIP) binding sites and VIP-induced adenosine 3':5'-monophosphate production in epithelial cells from duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon and rectum in the rat. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1981; 96:100-6.

Proczko-Markuszevska M, Stefaniak T, Kaska Ł, Sledziński Z. Early results of Roux-en-Y gastric by-pass on regulation of diabetes type 2 in patients with BMI above and below 35 kg/m<sup>2</sup>. *Pol Przegl Chir*. 2011; 83:81-6.

Pustorino S, Foti M, Calipari G, Pustorino E, Ferraro R, Guerrisi O, Germanotta G. Thyroid-intestinal motility interactions summary *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2004; 50:305-15.

Pyarokhil AH, Ishihara M, Sasaki M, Kitamura N. Immunohistochemical study on the ontogenetic development of the regional distribution of peptide YY, pancreatic polypeptide, and glucagon-like peptide 1 endocrine cells in bovine gastrointestinal tract. *Regul Pept*. 2012; 175:15-20.

Qin XY, Wang ZG, Fei J, Liu FL, Cui DF, Chen SL. Involvement of dopamine D3 and neuropeptide Y Y5 receptors in diabetic gastroparetic rats without response to erythromycin. *Sheng Wu Hua Xue Yu Sheng Wu Wu Li Xue Bao (Shanghai)*. 2003; 35:811-5.

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; 20:888-97.

Quercia I, Dutia R, Kotler DP, Belsley S, Laferrère B. Gastrointestinal changes after bariatric surgery. *Diabetes Metab*. 2014; 40:87-94.

- Quigley EM. Gastrointestinal motility testing--a personal perspective *Ir Med J.* 1995; 88:210-2.
- Rabiee A, Galiatsatos P, Salas-Carrillo R, Thompson MJ, Andersen DK, Elahi D. Pancreatic polypeptide administration enhances insulin sensitivity and reduces the insulin requirement of patients on insulin pump therapy. *J Diabetes Sci Technol.* 2011; 5:1521-8.
- Rames I. Diet and diabetes mellitus (Abstract) *Cas Lek Cesk.* 1996; 135:280-4.
- Rana S, Bhansali A, Bhadada S, Sharma S, Kaur J, Singh K. Orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in type 2 diabetes patients from North India. *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13:1115-20.
- Rao RS, Kini S. Diabetic and bariatric surgery: A review of the recent trends. (Abstract) *Surg Endosc.* 2011.
- Rao SS, Kumar A, Harris B, Brown B, Schulze KS. Investigation of fundus-antral reflex in human beings. *World J Gastroenterol.* 2005; 11:6676-80.
- Rao SS, Kuo B, McCallum RW, Chey WD, DiBaise JK, Hasler WL, Koch KL, Lackner JM, Miller C, Saad R, Semler JR, Sitrin MD, Wilding GE, Parkman HP. Investigation of colonic and whole-gut transit with wireless motility capsule and radiopaque markers in constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7:537-44.
- Rao SS, Ozturk R, Stessman M. Investigation of the pathophysiology of fecal seepage. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99:2204-9.
- Rao SS, Singh S, Mudipalli R. Day-to-day reproducibility of prolonged ambulatory colonic manometry in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22:640-178.
- Rao SS, Singh S. Clinical utility of colonic and anorectal manometry in chronic constipation. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44:597-609.
- Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, Staiano A. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut.* 1999; 45:60-8.
- Rauma J, Spangeus A, El-Salhy M. Ghrelin cell density in the gastrointestinal tracts of animal models of diabetes. *Histol Histopathol.* 2006; 21:1-5.
- Rayner CK, Horowitz M. Gastrointestinal motility and glycemic control in diabetes: the chicken and the egg revisited? *J Clin Invest.* 2006; 116:299-302.
- Rayner CK, Park HS, Wishart JM, Kong M, Doran SM, Horowitz M. Effects of intraduodenal glucose and fructose on antropyloric motility and appetite in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000; 278:360-6.
- Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationship of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care* 2001; 24:371-81.

Rayner CK, Schwartz MP, van Dam PS, Renooij W, de Smet M, Horowitz M, Wishart JM, Smout AJ, Samsom M. Upper gastrointestinal responses to intraduodenal nutrient in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 16:183-9.

Reddy PM, Dkhar SA, Subramanian R. Effect of insulin on small intestinal transit in normal mice is independent of blood glucose level. *BMC Pharmacol*. 2006; 6:4.

Regoli D. Polypeptides and antagonists. *Sem Hop*. 1984; 60:987-1002.

Reichardt SD, Weinhage T, Rotte A, Föller M, Oppermann M, Lühder F, Tuckermann JP, Lang F, van den Brandt J, Reichardt HM. Glucocorticoids induce gastroparesis in mice through depletion of l-arginine. *Endocrinology*. 2014; 155:3899-908.

Ren Y, Li X, Xu W. Claude Bernard, founder of experimental physiology. *Zhonghua Yi Shi Za Zhi*. 2001; 31:153-4.

Ricci JA, Siddique R, Stewart WF, Sandler RS, Sloan S, Farup CE. Upper gastrointestinal symptoms in a U.S. national sample of adults with diabetes. *Scand J Gastroenterol*. 2000; 35:152-9.

Richter JE, Wu WC, Castell DO. Double-peaked contraction waves--a variant of normal. *Gastroenterology*. 1985; 89:479-80.

Richter JE. Oesophageal motility disorders. *Lancet*. 2001; 358:823-8.

Ro S, Park C, Jin J, Zheng H, Blair PJ, Redelman D, Ward SM, Yan W, Sanders KM. A model to study the phenotypic changes of interstitial cells of Cajal in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2010; 138:1068-78.e1-2.

Roberts RR, Ellis M, Gwynne RM, Bergner AJ, Lewis MD, Beckett EA, Bornstein JC, Young HM. The first intestinal motility patterns in fetal mice are not mediated by neurons or interstitial cells of Cajal. *J Physiol*. 2010; 588:1153-69.

Rogers J, Levy DM, Henry MM, Misiewicz JJ. Pelvic floor neuropathy: a comparative study of diabetes mellitus and idiopathic faecal incontinence. *Gut*. 1988; 29:756-61.

Ron Y, Leibovitz A, Monastirski N, Habot B, Segal R. Colonic transit time in diabetic and nondiabetic long-term care patients *Gerontology*. 2002; 48:250-3.

Ron Y, Wainstein J, Leibovitz A, Monastirsky N, Habot B, Avni Y, Segal R. The effect acarbose on the colonic transit time of elderly long-term care patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2002; 57:4.

Rong SL, Li DG, Fan HM, Zheng Y. Effects of Chinese herbs for cool-moistening and freeing collaterals on serum gastrin and surface electrogastrogram in patients of diabetes mellitus with gastroparesis (Abstract). *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2004; 24:976-8.

Roon AJ, Mason GR. Surgical management of gastroparesis diabetorum. *Calif Med*. 1972; 116:58-61.



Rosmark B, Berne C, Holmgren S, Lago C, Renholm G, Sohlberg S. Eating disorders in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry*. 1986; 47:547-50.

Ross J, Masrur M, Gonzalez-Heredia R, Elli EF. Effectiveness of gastric neurostimulation in patients with gastroparesis. *JSL*. 2014;18. pii: e2014.00400.

Rossol S. Constipation in patients with diabetes mellitus. (Abstract) *MMW Fortschr Med*. 2007; 149:39-42.

Rosztóczy A, Róka R, Várkonyi T, Lengyel C, Izbéki F, Lonovics J, Wittmann T. Regional differences in the manifestation of gastrointestinal motor disorders in type 1 diabetic patients with autonomic neuropathy. *Z Gastroenterol*. 2004; 42:1295-300.

Rosztóczy A, Róka R, Várkonyi TT, Lengyel C, Izbéki F, Lonovics J, Wittmann T. Regional differences in the manifestation of gastrointestinal motor disorders in type 1 diabetic patients with autonomic neuropathy. *Z Gastroenterol*. 2004; 42:1295-300.

Rothstein RD. Gastrointestinal motility disorders in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol*. 1990; 85:782-5.

Rowland KJ, Trivedi S, Lee D, Wan K, Kulkarni RN, Holzenberger M, Brubaker PL. Loss of glucagon-like peptide-2-induced proliferation following intestinal epithelial insulin-like growth factor-1-receptor deletion. *Gastroenterology*. 2011; 141:2166-2175.

Rundles RW. Diabetic neuropathy. *Bull N Y Acad Med*. 1950; 26:598-616.

Rundles RW. The prescribing of diets in the treatment of diabetes mellitus. *N C Med J*. 1947; 8:152-6.

Rundles, R.W. Diabetic neuropathy; general review with report of 125 cases. *Medicine*. 1945. 24, 160.

Russell AW, Horowitz M, Ritz M, MacIntosh C, Fraser R, Champan IM. The effect of acute hyperglycaemia on appetite and food intake in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Med*. 2001; 18:718-25.

Russo A, Botten R, Kong MF, Chapman IM, Fraser RJ, Horowitz M, Sun WM. Effects of acute hyperglycaemia on anorectal motor and sensory function in diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2004; 21:176-82.

Russo A, Stevens JE, Chen R, Gentilcore D, Burnet R, Horowitz M, Jo. Insulin-induced hypoglycaemia accelerates gastric emptying of solids and in long-standing type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:4489-95.

Russo A, Sun WM, Sattawatthamrong Y, Fraser R, Horowitz M, Andrews JM, Read NW. Acute hyperglycaemia affects anorectal motor and sensory function in normal subjects. *Gut*. 1997; 41:494-9.

Russo F, Clemente C, Linsalata M, Chiloiro M, Orlando A, Marconi E, Chimienti G, Riezzo G. Effects of a diet with inulin-enriched pasta on gut peptides and gastric emptying rates in healthy young volunteers. *Eur J Nutr*. 2011; 50:271-7.

Safder S, Chelimsky TC, O'Riordan MA, Chelimsky G. Gastric electrical activity becomes abnormal in the upright position in patients with postural tachycardia syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51:314-8.

Sagar L, Sehgal R, Ojha S. Evaluation of antimotility effect of *Lantana camara* L. var. *acuelata* constituents on neostigmine induced gastrointestinal transit in mice. *BMC Complement Altern Med.* 2005; 5:18.

Said G, Goulon-Goeau C, Slama G, Tchobroutsky G. Severe early-onset polyneuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. A clinical and pathological study. *N Engl J Med.* 1992; 326:1257-63.

Sampson MJ, Wilson S, Karagiannis P, Edmonds M, Watkins PJ. Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade in insulin-dependent diabetics. *Q J Med.* 1990; 75:635-46.

Sansom M, Szarka LA, Camilleri M, Vella A, Zinsmeister AR, Rizza RA. Pramlintide, an amylin analog, selectively delays gastric emptying: potential role of vagal inhibition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000; 278:G946-51.

Sansom M, Vermeijden JR, Smout AJ, Van Doorn E, Roelofs J, Van Dam PS, Martens EP, Eelkman-Rooda SJ, Van Berge-Henegouwen GP. Prevalence of delayed gastric emptying in diabetic patients and relationship to dyspeptic symptoms: a prospective study in unselected diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003; 26:3116-22.

Sander R, Frankenberger U. The use of endoscopy in patients with gastrointestinal motility problems. *J Clin Gastroenterol.* 2001; 33:185-90.

Sanger GJ, Alpers DH. Development of drugs for gastrointestinal motor disorders: translating science to clinical need. *Neurogastroenterol Motil.* 2008; 20:177-84.

Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. Effect of ghrelin on glucose-insulin homeostasis: therapeutic implications. *Int J Pept.* 2010; pii: 234709.

Sanmiguel CP, Casillas S, Senagore A, Mintchev MP, Soffer EE. Neural gastrointestinal electrical stimulation enhances colonic motility in a chronic canine model of delayed colonic transit. *Neurogastroenterol Motil.* 2006; 18:647-53.

Sasaki N, Aiuchi H, Yamada H. Use of <sup>13</sup>C-acetate breath test for assessment of gastric emptying in horses. *J Vet Med Sci.* 2005; 67:993-7.

Sase M, Miwa I, Sumie M, Nakata M, Sugino N, Okada K, Osa A, Miike H, Ross MG. Gastric emptying cycles in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193:1000-4.

Sase M, Nakata M, Tashima R, Kato H. Development of gastric emptying in the human fetus. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2000; 16:56-9.

Sase M, Tamura H, Ueda K, Kato H. Sonographic evaluation of antepartum development of fetal gastric motility. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1999; 13:323-6.

Sato M, Shibata C, Kikuchi D, Ikezawa F, Imoto H, Kakyō M, Kinouchi M, Tanaka N, Miura K, Naitoh T, Ogawa H, Sasaki I. Effect of viscosity of enteral nutrient on gut motility and hormone secretion in dogs. *HepatoGastroenterology*. 2011; 58:36-41.

Sato M, Shibata C, Kikuchi D, Ikezawa F, Imoto H, Sasaki I. Effects of biliary and pancreatic juice diversion into the ileum on gastrointestinal motility and gut hormone secretion in conscious dogs *Surgery*. 2010; 148:1012-9.

Sato S, Hokari R, Kurihara C, Sato H, Narimatsu K, Hozumi H, Ueda T, Higashiyama M, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Dietary lipids and sweeteners regulate glucagon-like peptide-2 secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013; 304:G708-14.

Savoie G, Savoie-Collet C, Oors J, Smout AJ. Interdigestive transpyloric fluid transport assessed by intraluminal impedance recording. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003; 284:663-9.

Scand J, Caballero-Plasencia AM, Valenzuela-Barranco M, Martín-Ruiz JL, Herrerías-Gutiérrez JM, Esteban-Carretero JM. Are there changes in gastric emptying during the menstrual cycle? *Gastroenterol*. 1999; 34:772-6.

Scarpellini E, Tack J. Renzapride: a new drug for the treatment of constipation in the irritable bowel syndrome. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008; 17:1663-70.

Scarpello JH, Barber DC, Hague RV, Cullen DR, Sladen GE. Gastric emptying of solid meals in diabetics. *Br Med J*. 1976; 2:671-3.

Scarpello JH, Hodgson E, Howlett HC. Effect of metoformin on bile salt circulation and intestinal motility in type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 1998; 15:651-56.

Scheppach W, Fabian C, Ahrens F, Spengler M, Kasper H. Effect of starch malabsorption on colonic function and metabolism in humans. *Gastroenterology*. 1988; 95:1549-55.

Schiller LR, Santa Ana CA, Schmulen AC, Hendler RS, Harford WV, Fordtran JS. Pathogenesis of fecal incontinence in diabetes mellitus: evidence for internal-anal-sphincter dysfunction. *N Engl J Med*. 1982;307:1666-71

Schnoor J, Unger JK, Kuepper T, Bode B, Hofeditz A, Silny J, Rossaint R. Effects of propofol and fentanyl on duodenal motility activity in pigs. *Can Vet J*. 2005; 46:995-1001.

Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1985; 39:5-41.

Schvarcz E, Palmér M, Aman J, Horowitz M, Stridsberg M, Berne C. Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 1997; 113:60-6.

Schvarcz E, Palmér M, Ingberg CM, Aman J, Berne C. Increased prevalence of upper gastrointestinal symptoms in long-term type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1996; 13:478-81.

Schwartz GJ, McHugh PR, Moran TH. Pharmacological dissociation of responses to CCK and gastric loads in rat mechanosensitive vagal afferents. *Am J Physiol.* 1994; 267:303-8.

Schwartz JG, Green GM, Difu G, McMahan CA, Phillips WT. Rapid Gastric Emptying of a Solid Pancake Meal in Type II Diabetic Patients *Diabetes Care* May. 1996; 19:5 468-471.

Schwartz JG, McMahan CA, Green GM, Phillips WT. Gastric emptying in Mexican Americans compared to non-Hispanic whites. *Dig Dis Sci.* 1995; 40:624-30.

Scott SM, Gladman MA. Manometric, sensorimotor, and neurophysiologic evaluation of anorectal function. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008; 37:511-38.

Scott SM. Manometric techniques for the evaluation of colonic motor activity: current status. *Neurogastroenterol Motil.* 2003; 15:483-513.

Seeley RJ, Tschöp MH. Uroguanylin: how the gut got another satiety hormone. *J Clin Invest.* 2011; 121:3384-6.

Sellin JH, Chang EB. Therapy Insight: gastrointestinal complications of diabetes--pathophysiology and management. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008; 5:162-71.

Seow KM, Lee JL, Doong ML, Huang SW, Hwang JL, Huang WJ, Chang FY, Ho LT, Juan CC. Human chorionic gonadotropin regulates gastric emptying in ovariectomized rats. *J Endocrinol.* 2013; 216:307-14.

Sepúlveda RR, Pacheco MA, Cruz CA, Hernández J, Coyoli O, Herrejón JM, Toledo RC, Santini A, Martínez A, González SA, Sánchez A, Labastida L. Determination of colonic transit time in healthy subjects in Mexico City. Prospective study *Rev Gastroenterol Mex.* 2005; 70:387-92.

Serrot FJ, Dorman RB, Miller CJ, Slusarek B, Sampson B, Sick BT, Leslie DB, Buchwald H, Ikramuddin S. Comparative effectiveness of bariatric surgery and nonsurgical therapy in adults with type 2 diabetes mellitus and body mass index <35 kg/m<sup>2</sup>. *Surgery.* 2011; 150:684-91.

Sewell KL. Calcitonin. *J Clin Rheumatol.* 1997; 3:40-5.

Shafik A, Shafik AA, Ahmed I. Effect of colonic distention on ileal motor activity with evidence of coloileal reflex. *J Gastrointest Surg.* 2003; 7:701-5.

Shafik A, Shafik AA, Ahmed I. Role of the longitudinal smooth muscle coat in the ileal motile activity: evidence of ileo-ileal inhibitory reflex. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17:1267-71.

Shafik A, Shafik AA, El-Sibai O, Ahmed I. Electrophysiologic identification of the location of the colonic pacemakers in humans: further study. *J Invest Surg.* 2003; 16:289-97.

Shafik A, Shafik AA, el-Sibai O. Study of the effect of jejuno-ileal distension on the motor activity of the stomach with evidence of "entero-gastric inhibitory reflex". *Hepatogastroenterology*. 2003; 50:1966-9.

Shafik A, Shafik I, El Sibai O, Shafik AA. Rectal cooling test in the differentiation between constipation due to rectal inertia and anismus. *Tech Coloproctol*. 2007; 11:39-43.

Shakil A, Church RJ, Rao SS. Gastrointestinal complications of diabetes. *Am Fam Physician*. 2008; 77:1697-702.

Shaw KM, Cummings MH. Diabetes chronic complication. John Wiley and Sons, Ltd. England. 2005; 169-197.

Shen B, Soffer EE. A review of diabetic gastropathy. *Compr. Ther*. 2001; 27:56-9.

Shen B, Soffer EE. Diabetic gastropathy: a practical approach to a vexing problem. *Cleve Clin J Med*. 2000; 67:659-64.

Shen GM, Zhou MQ, Xu GS, Xu Y, Yin G. Role of vasoactive intestinal peptide and nitric oxide in the modulation of electroacupuncture on gastric motility in stressed rats. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:6156-60.

Shibata C, Naito H, Jin XL, Ueno T, Funayama Y, Fukushima K, Hashimoto A, Matsuno S, Sasaki I. Effect of glucagon, glicentin, glucagon-like peptide-1 and -2 on interdigestive gastroduodenal motility in dogs with a vagally denervated gastric pouch. *Scand J Gastroenterol*. 2001; 36:1049-55.

Shimoda Y, Sakurai T, Matsui T, Yas T, Ono J. Quantitative evaluation of diabetic gastrointestinal paresis by measuring the transit time of the stomach and the digestive canal. (Abstract) *Japanese Journal of Gastroenterology*. 1997; 94:577-84.

Shimoyama Y, Kusano M, Kawamura O, Zai H, Kuribayashi S, Higuchi T, Nagoshi A, Maeda M, Mori M. High-viscosity liquid meal accelerates gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil*. 2007; 19:879-86.

Shin A, Camilleri M, Nadeau A, Nullens S, Rhee JC, Jeong ID, Burton DD. Interpretation of overall colonic transit in defecation disorders in males and females. *Neurogastroenterol Motil*. 2013; 25:502-8.

Shirazi-Beechey SP, Daly K, Al-Rammahi M, Moran AW, Bravo D. Role of nutrient-sensing taste 1 receptor (T1R) family members in gastrointestinal chemosensing (Abstract). *Br J Nutr*. 2014;111 Suppl 1:S8-15.

Siegel SR, Brown FC, Castell DO, Johnson LF, Said SI. Effects of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) on lower esophageal sphincter in awake baboons: comparison with glucagon and secretin. *Dig Dis Sci*. 1979; 24:345-9

Siewert R. [Gastrointestinal hormones and lower esophageal sphincter]. *Z Gastroenterol*. 1976; 14:160-7.

Sima AA, Grunberger G, Jörnvall H, Wahren J. C-peptide Study Group. Proinsulin C-peptide. A consensus statement. *Int J Exp Diabetes Res*. 2001; 2:145-51.

Sima AA, Zhang W, Sugimoto K, Henry D, Li Z, Wahren J, Grunberger G. C-peptide prevents and improves chronic Type I diabetic polyneuropathy in the BB/Wor rat. *Diabetologia*. 2001; 44:889-97.

Sima AA. Diabetic neuropathy: pathogenetic background, current and future therapies. *Expert Rev Neurother*. 2001; 1:225-38.

Singendonk MM, Rommel N, Omari TI, Benninga MA, van Wijk MP. Upper gastrointestinal motility: prenatal development and problems in infancy..*Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11:545-55.

Smith B. Neuropathology of the oesophagus in diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974; 37:1151-4.

Smout AJ. Recent developments in gastrointestinal motility. *Scand J Gastroenterol* 2006; 243:25-31.

Sogabe M, Okahisa T, Tsujigami K, Okita Y, Hayashi H, Taniki T, Hukuno H, Nakasono M, Muguruma N, Okamura S, Ito S. Ultrasonographic assessment of gastric motility diabetic gastropares before and after attaining glycemic control. *J Gastroenterol*. 2005; 40:583-90.

Sokup A, Swiatkowski M. Gastric motor dysfunction in diabetic patients: pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment. (Abstract) *Przegląd Lekarski*. 1998; 55:342-5.

Southwell BR, Clarke MC, Sutcliffe J, Hutson JM. Colonic transit studies: normal values for adults and children with comparison of radiological and scintigraphic methods. *Pediatr Surg Int*. 2009; 25:559-72.

Southwell BR, Clarke MC, Sutcliffe J, Hutson JM. Colonic transit studies: normal values for adults and children with comparison of radiological and scintigraphic methods. *Pediatr Surg Int*. 2009; 25:559-72.

Soykan I, Lin Z, Sarosiek I, Mc Callum RW. Gastric Mioelectrical Activity, Gastric Emptying and correlations with symptoms and fasting blood glucose levels in diabetics patients. *Am. J. of Medical Science*. 1999; 317: 226-31.

Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management.(Abstract) *Diabetes Metab Res Rev*. 2011; 10.

Spångéus 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; 34:1196-202.

Spångéus A, Kand M, El-Salhy M. Gastrointestinal endocrine cells in an animal model for human type 2 diabetes. *Dig Dis Sci*. 1999; 44:979-85.

Spencer NJ, Hennig GW, Smith TK. A rhythmic motor pattern activated by circumferential stretch in guinea-pig distal colon. *J Physiol.* 2002; 545:629-48.

Stacher G, Lenglinger J, Bergmann H, Schneider C, Hoffmann M, Wöfl G, Stacher-Janotta G. Gastric emptying: a contributory factor in gastro-oesophageal reflux activity? *Gut.* 2000; 47:661-6.

Stacher G. Diabetes mellitus and the stomach. *Diabetologia* 2001; 44:1080-93.

Stahl E, Bischof G, Rösner K, List A, Bretzke G. Diabetic gastroparesis. *Z Gesamte Inn Med.* 1980; 35:593-6.

Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, Barbara G, Morselli-Labate AM, Monetti N, Marengo M, Corinaldesi R. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 1996 ; 110:1036-42.

Steinert RE, Beglinger C. Nutrient sensing in the gut: interactions between chemosensory cells, visceral afferents and the secretion of satiety peptides. *Physiol Behav.* 2011 Nov 30;105(1):62-70.

Stengel A, Taché Y. Interaction between gastric and upper small intestinal hormones in the regulation of hunger and satiety: ghrelin and cholecystokinin take the central stage. *Curr Protein Pept Sci.* 2011; 12:293-304.

Stevens JE, Russo A, Delaney CA, Collins PJ, Horowitz M, Jones KL. Acute effects of C-peptide on gastric emptying in longstanding type 1 d *Clin. Res.* 2006; 16:55-7.

Stevens MJ, Feldman EL, Greene DA. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects. *Diabet Med.* 1995; 12:566-79.

Stevens MJ. Nitric oxide as a potential bridge between the metabolic and vascular hypotheses of diabetic neuropathy. *Diabet Med.* 1995; 12:292-5.

Stier AW, Stein HJ, Allescher HD, Feith M, Schwaiger M. A scintigraphic study of local oesophageal bolus transit: differences between patients with Barrett's oesophagus and healthy controls. *Gut.* 2002; 50:159-64.

Stotzer PO, Fjälling M, Grétarsdóttir J, Abrahamsson H. Assessment of gastric emptying: comparison of solid scintigraphic emptying and emptying of radiopaque markers in patients and healthy subjects. *Dig Dis Sci.* 1999; 44:729-34.

Straathof JW, Lamers CB, Masclee AA. Effect of gastrin-17 on lower esophageal sphincter characteristics in man. *Dig Dis Sci.* 1997; 42:2547-51.

Strój L, Krusiec-Swidergoń B, Kasicka-Jonderko A, Jonderko K, Błońska-Fajfrowska B. Application of electrogastrography in pediatrics. Part I. Definition of normal ranges of parameters of an electrogastrogram in Polish children *Wiad Lek. (Abstract)* 2007; 60:517-24.

Suarez GA, Clark VM, Norell JE, Kottke TE, Callahan MJ, O'Brien PC, Low PA, Dyck PJ. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76:240-5.

Suarez-Pinzon WL, Power RF, Yan Y, Wasserfall C, Atkinson M, Rabinovitch A. Combination therapy with glucagon-like peptide-1 and gastrin restores normoglycemia in diabetic NOD mice. *Diabetes*. 2008; 57:3281-8.

Sun WM, Katsinelos P, Horowitz M, Read NW. Disturbances in anorectal function in patients with diabetes mellitus and faecal incontinence. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996; 8:1007-12.

Sundkvist G, Hillarp B, Lilja B, Ekberg O. Esophageal motor function evaluated by scintigraphy, video-radiography and manometry in diabetic patients. *Acta Radiol*. 1989; 30:17-9.

Sundler F, Ekblad E, Håkanson R. The neuroendocrine system of the gut--an update. *Acta Oncol*. 1991; 30:419-27.

Suttor VP, Ng C, Rutkowski S, Hansen RD, Kellow JE, Malcolm A. Colorectal responses to distension and feeding in patients with spinal cord injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009 296: G1344-9.

Sweetser S, Busciglio IA, Camilleri M, Bharucha AE, Szarka LA, Papathanasopoulos A, Burton DD, Eckert DJ, Zinsmeister AR. Effect of a chloride channel activator, lubiprostone, on colonic sensory and motor functions in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009; 296:295-301.

Syed AA, Rattansingh A, Furtado SD. Current perspectives on the management of gastroparesis. *J Postgrad Med*. 2005; 51:54-60.

Sysi-Aho M, Ermolov A, Gopalacharyulu PV, Tripathi A, Seppänen-Laakso T, Maukonen J, Mattila I, Ruohonen ST, Vähätalo L, Yetukuri L, Härkönen T, Lindfors E, Nikkilä J, Ilonen J, Simell O, Saarela M, Knip M, Kaski S, Savontaus E, Orešič M. Metabolic regulation in progression to autoimmune diabetes. (Abstract) *PLoS Comput Biol*. 2011; 7:122-57.

Szarka LA, Camilleri M. Methods for the assessment of small-bowel and colonic transit. *Semin Nucl Med*. 2012; 42:113-23.

Tack J, Coulie B, Verbeke K, Janssens J. Influence of delaying gastric emptying on meal-related symptoms in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24:1045-50

Tack J. Georges Brohee Prize 1994. Motilin and the enteric nervous system in the control of interdigestive and postprandial gastric motility. *Acta Gastroenterol Belg*. 1995; 58:21-30.

Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol*. 2008; 8:690-6.



Takahara H, Fujimura M, Taniguchi S, Hayashi N, Nakamura T, Fujimiya M. Changes in serotonin levels and 5-HT receptor activity in duodenum of streptozotocin-diabetic rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 281:798-808.

Takahashi T, Kojima Y, Tsunoda Y, Beyer LA, Kamijo M, Sima AA, Owyang C. Impaired intracellular signal transduction in gastric smooth muscle of diabetic BB/W rats. *Am J Physiol.* 1996; 270:411-7.

Takahashi T, Nakamura K, Sima AA, Owyang C. Impaired expression of nitric oxide synthase in the gastric myenteric plexus of spontaneously diabetic rats. *Gastroenterology.* 1997; 113:1535-44.

Takano H, Imaeda K, Koshita M, Xue L, Nakamura H, Kawase Y, Hori S, Ishigami T, Kurono Y, Suzuki H. Alterations of the properties of gastric smooth muscle in the genetically hyperglycemic OLETF rat. *Journal of Autonomic Nervous System.* 1998; 70:180-8.

Talley NJ, Holtmann G, Agréus L, Jones M. Gastrointestinal symptoms and subjects cluster into distinct upper and lower groupings in the community: a four nations study. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:1439-47.

Talley NJ, Verlinden M, Jones M. Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia? *Am J. Gastroenterology* 2001; 96:1422-8.

Talley NJ. Review article: functional dyspepsia--should treatment be targeted on disturbed physiology? *Aliment Pharmacol Ther.* 1995; 9:107-15.

Talley NJ. Scope of the problem of functional digestive disorders. *Eur J Surg Suppl.* 1998; 582:35-41.

Tambascia MA, Malerbi DA, Eliaschewitz FG. Influence of gastric emptying on the control of postprandial glycemia: physiology and therapeutic implications. *Einstein .* 2014; 12:251-3.

Tan TM, Field BC, Minnion JS, Cuenco-Shillito J, Chambers ES, Zac-Varghese S, Brindley CJ, Mt-Isa S, Fiorentino F, Ashby D, Ward I, Ghatei MA, Bloom SR. Pharmacokinetics, adverse effects and tolerability of a novel analogue of human pancreatic polypeptide, PP 1420. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:232-9.

Tanenbergh RJ, Pfeifer MA. Continuous glucose monitoring system: a new approach at the diagnosis of diabetic gastroparesis. *Diabetes Technol. Ther.* 2002; 1:573-80.

Tanenbergh RJ, Pfeifer MA. Continuous glucose monitoring system: a new approach to the diagnosis of diabetic gastroparesis. *Diabetes Technol Ther.* 2000;2 Suppl 1:S73-80.

Tansy MF, Kendall FM. Gastrointestinal hormones and the quantitation of spontaneous duodenal motor activity. *Toxicol Pathol.* 1988; 16:118-22.

Tatekawa Y, Komuro H. A technical surgery for refractory gastroparesis in a patient with a mitochondrial disorder. *Pediatr Surg Int.* 2010; 26:655-8.

Taylor-Edwards CC, Burrin DG, Holst JJ, McLeod KR, Harmon DL. Glucagon-like peptide-2 (GLP-2) increases small intestinal blood flow and mucosal growth in ruminating calves. *J Dairy Sci.* 2011; 94:888-98.

Telford KJ, Ali AS, Lymer K, Hosker GL, Kiff ES, Hill J. Fatigability of the external anal sphincter in anal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2004; 47:746-52.

Thomforde GM, Camilleri M, Phillips SF, Forstrom LA. Evaluation of an inexpensive screening scintigraphic test of gastric emptying. *J Nucl Med.* 1995; 36:93-6.

Thompson CS. Animal models of diabetes mellitus: relevance to vascular complications *Curr Pharm Des.* 2008; 14:309-24.

Thompson RG, Gottlieb A, Organ K, Koda J, Kisicki J, Kolterman OG. Pramlintide: a human amylin analogue reduced postprandial plasma glucose, insulin, and C-peptide concentrations in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 1997; 14:547-55.

Thompson RG, Pearson L, Kolterman OG. Effects of 4 weeks' administration of pramlintide, a human amylin analogue, on glycaemia control in patients with IDDM: effects on plasma glucose profiles and serum fructosamine concentrations. *Diabetologia.* 1997; 40:1278-85.

Thompson RG, Pearson L, Schoenfeld SL, Kolterman OG. Pramlintide, a synthetic analog of human amylin, improves the metabolic profile of patients with type 2 diabetes using insulin. The Pramlintide in Type 2 Diabetes Group. *Diabetes Care.* 1998; 21:987-93.

Thompson RG, Peterson J, Gottlieb A, Mullane J. Effects of pramlintide, an analog of human amylin, on plasma glucose profiles in patients with IDDM: results of a multicenter trial. *Diabetes.* 1997; 46:632-6.

Tipton CM. Susruta of India, an unrecognized contributor to the history of exercise physiology. *J Appl Physiol (1985).* 2008; 104:1553-6.

Todd JF, Edwards CM, Ghatei MA, Mather HM, Bloom SR. Subcutaneous glucagon-like peptide-1 improves postprandial glycaemic control over a 3-week period in patients with early type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond).* 1998; 95:325-9.

Tota G, Messina M, Meucci D, Piro E, Di Maggio G, Garzi A, Nocentini S, Zingaro P. Use of radionuclides in the evaluation of intestinal transit time in children with idiopathic constipation. *Pediatr Med Chir.* 1998; 20:63-6.

Triantafyllou K, Kalantzis C, Papadopoulos AA, Apostolopoulos P, Rokkas T, Kalantzis N, Ladas SD. Video-capsule endoscopy gastric and small bowel transit time and completeness of the examination in patients with diabetes mellitus. *Dig Liver Dis.* 2007; 39:575-80.

Tripathi BK. Diabetic gastroparesis. *J Assoc Physicians India.* 1999; 47:1176-80.

Troncon LE, Lopes RP, Simão MN, Iquegami M, Rosa-e-Silva L, Nobre-e-Souza MA, Foss MC. Frequency of digestive symptoms in Brazilian patients with Diabetes Mellitus. *Rev Assoc Med Bras.* 2001; 47:157-64.

Tsai JP1, Tsai CC, Liu HM, Lee CJ, Liou HH, Hsu BG. Hyperleptinaemia positively correlated with metabolic syndrome in hemodialysis patients. *Eur J Intern Med.* 2011; 22:e105-9.

Tseng PH, Wu MS, Kao JH. Recent advances in clinical application of gut hormones. *J Formos Med Assoc.* 2010; 109:859-61.

Turner PL, Kavac SM, Park AE. Endoscopic placement of radiopaque markers for focused evaluation of intestinal motility. *Surg Innov.* 2006; 13:190-2.

Turner R. The NIH experience in first advancing fMRI. *Neuroimage.* 2012; 62:632-6.

Uchida M, Endo N, Shimizu K. Simple and noninvasive breath test using <sup>13</sup>C-acetic acid to evaluate gastric emptying in conscious rats and its validation by metoclopramide. *J Pharmacol Sci.* 2005; 98:388-95.

Ukkola O. Ghrelin in Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 20; 340:26-8.

Unal A, Guven K, Yurci A, Torun E, Gursoy S, Baskol M, Ozturk F, Arsav V. Is increased colon subepithelial collagen layer thickness in diabetic patients related to collagenous colitis? An immunohistochemical study. *Pathol Res Pract.* 2008; 204:537-44.

Undeland KA, Hausken T, Gilja OH, Aanderud S, Berstad A. gastric meal accommodation studied by ultrasound in diabetes. Relation to vagal tone. *Scandinavian Journal of gastroenterology.* 1998; 33:236-41.

Usai P, Gemini S, Cherchi MV, Boy MF, Balestrieri A, Sirigu F. Manometric evaluation of esophageal motor activity during diabetes mellitus. *Minerva Dietol Gastroenterol.* 1989; 35:105-6.

Vaisman N, Weintrob N, Blumental A, Yosefsberg Z, Vardi P. Gastric emptying in patients with type I diabetes mellitus. *Annals of The New York Academy of Sciences.* 1999; 873:506-11.

Valderas JP, Ahuad J, Rubio L, Escalona M, Pollak F, Maiz A. Acarbose Improves Hypoglycaemia Following Gastric Bypass Surgery Without Increasing Glucagon-Like Peptide 1 Levels. *Obes Surg.* 2012; 22:582-6.

Valentino MA, Lin JE, Snook AE, Li P, Kim GW, Marszalowicz G, Magee MS, Hyslop T, Schulz S, Waldman SA. A uroguanylin-GUCY2C endocrine axis regulates feeding in mice. *J Clin Invest.* 2011; 121:3578-88.

Van den Berg MM, Hogan M, Mousa HM, Di Lorenzo C. Colonic manometry catheter placement with primary fluoroscopic guidance. *Dig Dis Sci.* 2007; 52:2282-6.

Van der Voort IR, Becker JC, Dietl KH, Konturek JW, Domschke W, Poh. Gastric electrical stimulation results in improved metabolic control in diabetic patients suffering from gastroparesis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005; 113:38-42.

Van Hee R, Mistiaen W, Block P. Gastric emptying of liquids after highly selective vagotomy for duodenal ulcer. *Hepatogastroenterology*. 1989; 36:92-6.

van Tilburg MA, Hyman PE, Walker L, Rouster A, Palsson OS, Kim SM, Whitehead WE. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *J Pediatr*. 2014; S0022-3476: 01114-7.

Van Vlem B, Schoonjans R, Vanholder R, De Vos M, Vandamme W, Van Laecke S, Lameire N. Delayed gastric emptying in dyspeptic chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36:962-8.

Van Vlem B, Schoonjans R, Vanholder R, Vandamme W, De Vos M, Lameire N. Dyspepsia and gastric emptying in chronic renal failure patients. *Clin Nephrol*. 2001; 56:302-7.

Vanden Berghe P. Electrochemical detection of neurotransmitters in the gut wall. *Neurogastroenterol Motil*. 2008; 20:1185-8.

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.

Vazeou A, Papadopoulou A, Papadimitriou A, Kitsou E, Stathatos 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.

Velarde E, Alonso-Gómez AL, Azpeleta C, Isorna E, Delgado MJ. Melatonin attenuates the acetylcholine-induced contraction in isolated intestine of a teleost fish. *J Comp Physiol B*. 2009; 179:951-9.

Venkatesh V, Kulkarni KP. Itopride and pantoprazole outcomes in diabetic gastroparesis trial (IPOD trial). *J Indian Med Assoc*. 2008; 106:814-5.

Verhagen MA, Rayner CK, Andrews JM, Hebbard GS, Doran SM, Samsom M, Horowitz M. Physiological changes in blood glucose do not affect gastric compliance and perception in normal subjects. *Am J Physiol*. 1999; 276:761-6.

Verleye M, Gillardin JM. Effects of etifoxine on stress-induced hyperthermia, freezing behavior and colonic motor activation in rats. *Physiol Behav*. 2004; 82:891-7.

Verne GN, Sninsky CA. Chronic intestinal pseudo-obstruction *Dig Dis*. 1995; 13:163-81.

Verne GN, Sninsky CA. Diabetes and gastrointestinal tract. *Gastroenterology Clinics of North America*. vi-vii, 1998; 27:861-74.

Vidon N, Pfeiffer A, Chayvialle JÁ, Merite F, Maurel M, Franchisseur C, Huchet B, Bernier JJ. Effect of jejunal infusion of nutrients on gastrointestinal transit and hormonal response in man. *Gastroenterol Clin Biol*. 1989; 13:1042-9.

Vijayakumar V. Increased productivity and improved patient tolerance using the low fat radionuclide solid gastric emptying study. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39:839.

- Vinik AI. New techniques for the evaluation of diabetic neuropathies. *Diabetes Technol. Ther.* 2001; 3:1-8.
- Vinson JA, Staretz ME, Bose P, Kassm HM, Basalyga BS. In vitro and in vivo reduction of erythrocyte sorbitol by ascorbic acid. *Diabetes.* 1989; 38:1036-41.
- Vogt M, Adam KHE, Arnold JC, Shilling D, Schleiffer T, Riemann JF. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. (Abstract) *Medizinische Klinik.* 1999; 94:329-37.
- Voss U, Sand E, Olde B, Ekblad E. Enteric neuropathy can be induced by high fat diet in vivo and palmitic acid exposure in vitro. *PLoS One.* 2013; 8:e81413.
- Voukali E, Shotton HR, Lincoln J. Selective responses of myenteric neurons to oxidative stress and diabetic stimuli. *Neurogastroenterol Motil.* 2011; 23:964-411.
- Wafula JM, Lule GN, Otieno CF, Nyong'o A, Sayed SM. Upper gastrointestinal findings in diabetic outpatients at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J.* 2002; 79:232-6.
- Wagener S, Shankar KR, Turnock RR, Lamont GL, Baillie CT. Colonic transit time--what is normal? *J Pediatr Surg.* 2004; 39:166-9.
- Wager-Pagé SA, Ghazali B, Anderson W, Veale WL, Davison JS. Neuropeptide Y, peptide YY, and pancreatic polypeptide modulate duodenal and colonic motility at a thoracic spinal site in rats. *Peptides.* 1992; 13:807-13.
- Wager-Pagé SA, Ghazali B, Anderson W, Veale WL, Davison JS. The peripheral modulation of duodenal and colonic motility in rats by the pancreatic polypeptide-fold family: neuropeptide Y, peptide YY, and pancreatic polypeptide. *Peptides.* 1993; 14:153-60.
- Wager-Pagé SA, Raizada E, Veale W, Davison JS. Peripheral modulation of duodenal and colonic motility and arterial pressure by neuropeptide Y, neuropeptide Y fragment 13-36, peptide YY, and pancreatic polypeptide in rats: cholinergic mechanisms. *Can J Physiol Pharmacol.* 1993; 71:768-75.
- Wald A, Tunuguntla AK. Anorectal sensorimotor dysfunction in fecal incontinence and diabetes mellitus. Modification with biofeedback therapy. *N Engl J Med.* 1984; 310:1282-7.
- Wald A. Fecal incontinence. Effective nonsurgical treatments. *Postgrad Med.* 1986; 80:123-30.
- Wald A. Incontinence and anorectal dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995; 7:737-9.
- Wald A. Pathophysiology and management of fecal incontinence. *Rev Gastroenterol Mex.* 1994; 59:139-46.

Walder K, Kantham L, Mc Millan JS, Trevaskis J, Kerr L, De Silva A, Sunderland T, Godde N, Gao Y, Bishara N, Windmill K, Tenne-Brown J, Augert G, Zimmet PZ, Collier GR. Tanis: a link between type 2 diabetes and inflammation? *Diabetes*, 2002; 51:1859-66.

Wang B, Kunze WA, Zhu Y, Huizinga JD. In situ recording from gut pacemaker cells. *Pflugers Arch*. 2008; 457:243-51.

Wang CP, Kao CH, Chen WK, Lo WY, Hsieh CL. A single-blinded, randomized pilot study evaluating effects of electroacupuncture in diabetic patients with symptoms suggestive of gastroparesis. *J Altern Complement Med*. 2008; 14:833-9.

Wang LJ, Zhou L, Yuan B, Wang L. Regulative effect of leptin on gastric motility: experiment with conscious rats *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2006; 86:2266-70.

Wang X, Gong Z, Wu K, Wang B, Yuang Y. Gastrointestinal dysmotility in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 18:57-62.

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.

Watanabe N, Homma S, Matsuo H, Maruta T, Hasegawa J, Hatakeyama K. Spectral analysis of colonic intraluminal pressure in patients who received a colonic replacement following radical esophagectomy. *J Smooth Muscle Res*. 2004; 40:15-24.

Watkins CC, Sawa A, Jaffrey S, Blackshaw S, Barrow RK, Snyder SH, Ferris CD. Insulin restores neuronal nitric oxide synthase expression function that is lost in diabetic gastropathy. Erratum in: *J. Clin. Invest* 2000; 106:373-84.

Watkins CC, Sawa A, Jaffrey S, Blackshaw S, Barrow RK, Snyder SH, Ferris CD. Insulin restores neuronal nitric oxide synthase expression and function that is lost in diabetic gastropathy. *J Clin Invest*. 2000; 106:803.

Watkins PJ, Buxton-Thomas MS, Howard ER. Long-term outcome after gastrectomy for intractable diabetic gastroparesis. *Diabet Med*. 2003; 20:58-63

Wegener M, Adamek RJ, Wedmann B, Jergas M, Altmeyer P. Gastrointestinal transit through esophagus, stomach, small and large intestine in patients with progressive systemic sclerosis. *Dig Dis Sci*. 1994; 39:2209-15.

Wegener M, Börsch G, Schaffstein J, Luerweg C, Leverkus F. Gastrointestinal transit disorders in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Dig Dis*. 1990; 8:23-36.

Welch MG, Margolis KG, Li Z, Gershon MD. Oxytocin regulates gastrointestinal motility, inflammation, macromolecular permeability, and mucosal maintenance in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014; 307:G848-62

Welch MG, Tamir H, Gross KJ, Chen J, Anwar M, Gershon MD. Expression and developmental regulation of oxytocin (OT) and oxytocin receptors (OTR) in the enteric nervous system (ENS) and intestinal epithelium. *J Comp Neurol*. 2009; 512:256-70.

- Weytjens C, Keymeulen B, Van Haleweyn C, Somers G, Bossuyt A. Rapid gastric emptying of a liquid meal in long-term type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 1998; 15:1022-7.
- White CM, Ji S, Cai H, Maudsley S, Martin B. Therapeutic potential of vasoactive intestinal peptide and its receptors in neurological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010; 9:661-6.
- Will JC, Byers T. Does diabetes mellitus increase the requirement for vitamin C? *Nutr Rev*. 1996; 54:193-202.
- Williams G, Fuessl H, Kraenzlin M, Bloom SR. Postprandial effects of SMS 201-995 on gut hormones and glucose tolerance. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1986;119:73-83.
- Wilm S, Helmert U. The prevalence of fullness, heartburn and nausea among persons with and without diabetes mellitus in Germany. *Z Gastroenterol*. 2006; 44:373-7.
- Wilson JA, Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Castell DO. Multichannel intraluminal impedance and esophageal manometry data for unrestricted swallowing: establishing normal values. *Dis Esophagus*. 2008; 21:51-6.
- Wisten A, Messner T. Fruit and fibre (Pajala porridge) in the prevention of constipation. *Scand J Caring Sci*. 2005; 19:71-6.
- Won KJ, Sanders KM, Ward SM. Interstitial cells of Cajal mediate mechanosensitive responses in the stomach. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102:14913-8.
- Wood JD, Perkins WE. Mechanical interaction between longitudinal and circular axes of the small intestine. *Am J Physiol*. 1970; 218:762-8.
- Wood JD. Enteric nervous system: reflexes, pattern generators and motility. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008; 24:149-58.
- Wooten RL, Meriwether TW 3rd. Diabetic gastric atony: a clinical study. *JAMA*. 1961; 176:1082-7.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva, World Health Organization, 1999; 59.
- Wrzos HF, Cruz A, Polavarapo R, Shearer D, Ouyang A. Nitric Oxide Synthase (NOS) expression in the myenteric plexus of Streptozocin – diabetic rats. *Digestive Diseases and Sciences*. 1997; 42: 2106-10.
- Wu MJ, Chang CS, Cheng CH, Chen CH, Lee WC, Hsu YH, Shu KH, Tang MJ. Colonic transit time in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44:322-7.
- Wu Q. Diagnosis and treatment of functional delayed gastric emptying after Gastrectomy. (Abstract) *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2005; 8:334-5.

Wu T, Rayner CK, Young RL, Horowitz M. Gut motility and enteroendocrine secretion. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13:928-34.

Xiao ZL, Pricolo V, Biancani P, Behar J. Role of progesterone signaling in the regulation of G-protein levels in female chronic constipation. *Gastroenterology*. 2005; 128:667-75.

Xie W, Xing D, Zhao Y, Su H, Meng Z, Chen Y, Du L. A new tactic to treat postprandial hyperlipidemia in diabetic rats with gastroparesis by improving gastrointestinal transit. *Eur J Pharmacol*. 2005; 510: 113-20.

Xing DG, Huang X, Li CH, Li XL, Piao LH, Gao L, Zhang Y, Kim YC, Xu WX. Muscarinic activity modulated by C-type natriuretic peptide in gastric smooth muscles of guinea-pig stomach. *Regul Pept*. 2007; 143:83-9.

Xue L, Suzuki H. Electrical response of gastric smooth muscles in streptozotocin-induced diabetic rats. *American Journal of Physiology*. 1997; 272:77-83.

Yabana T, Ogawa A, Ichiyanagi S, Yachi A, Hosokawa H, Yamada S. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus *Nippon Rinsho*. 1991; 49 Suppl:215-26.

Yaegashi M, Otsuka K, Itabashi T, Kimura, Kimura T, Kato K, Fujii H, Koeda K, Sasaki A, Wakabayashi G. Daikenchuto stimulates colonic motility after laparoscopic-assisted colectomy. *Hepatogastroenterology*. 2014; 61:85-9.

Yajima A, Narita N, Narita M. Recently identified a novel neuropeptide manserin colocalize with the TUNEL-positive cells in the top villi of the rat duodenum. *J Pept Sci*. 2008; 14:773-6.

Yamamoto T, Watabe K, Nakahara M, Ogiyama H, Kiyohara T, Tsutsui S, Tamura S, Shinomura Y, Hayashi N. Disturbed gastrointestinal motility and decreased interstitial cells of Cajal in diabetic db/db mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:660-7.

Yan R, Yan G, Zhang W, Wang L. Detecting Phase Coupling of Gastric Interdigestive Pressure Activity via Diagonal Slice Spectra. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2005;1:312-4.

Yan R, Yan G, Zhang W, Zhang G. Phase coupling analysis of gastric pressure activity via wavelet packet based diagonal slice spectra. *Comput Methods Programs Biomed*. 2006; 83:198-204.

Yang X, Liu R, Dong Y. Regulative effects of ovarian steroids on rat gastric motility and sensitivity. (Abstract) *Sheng Li Xue Bao*. 2006; 58:275-80.

Yarandi SS, Srinivasan S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions. *Neurogastroenterol Motil*. 2014; 26:611-24.

Yarandi SS, Hebbar G, Sauer CG, Cole CR, Ziegler TR. Diverse roles of leptin in the gastrointestinal tract: modulation of motility, absorption, growth, and inflammation. *Nutrition*. 2011; 27:269-75.



Yi SQ, Li J, Yamaguchi T, Hori K, Hayashi K, Itoh M Immunolocalization of the PP family and its receptors in the gastrointestinal tract of house musk shrew, *Suncus murinus*. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011; 32:212-9.

Yin J, Chen J. Inhibitory effects of gastric electrical stimulation on ghrelin-induced excitatory effects on gastric motility and food intake in dogs. *Scand J Gastroenterol*. 2006; 41:903-9.

Yoneda S, Kadawaki M, Kuramoto H, Fukui H, Takaki M. Enhanced colonic peristalsis by impairment of nitrergic enteric neurons in spontaneously diabetic rats. *Auton. Neurosci*. 2001; 92:65-71.

Yu D, Cheeseman F, Vanner S. Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS. *Gut*. 2011; 60:334-40.

Yu K, Ke MY, Li WH, Zhang SQ, Fang XC. The impact of soluble dietary fibre on gastric emptying, postprandial blood glucose and insulin in patients with type 2 diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014; 23:210-8.

Yu O, Ouyang A. Distribution of beta-adrenoceptor subtypes in gastrointestinal tract of non diabetic and diabetic BB rats. A longitudinal study. *Digestive and Sciences*. 1997; 42:1146-53.

Yu O, Ouyang A. Distribution of beta-adrenoceptor subtypes in gastrointestinal tract of nondiabetic and diabetic BB rats. A longitudinal study. *Dig Dis Sci*. 1997; 42:1146-53.

Yun HY, Sung R, Kim YC, Choi W, Kim HS, Kim H, Lee GJ, You RY, Park SM, Yun SJ, Kim MJ, Kim WS, Song YJ, Xu WX, Lee SJ. Regional Distribution of Interstitial Cells of Cajal (ICC) in Human Stomach. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2010; 14:317-24.

Yuzuriha H, Inui A, Asakawa A, Ueno N, Kasuga M, Meguid MM, Miyazaki J, Ninomiya M, Herzog H, Fujimiya M. Gastrointestinal hormones (anorexigenic peptide YY and orexigenic ghrelin) influence neural tube development. *FASEB J*. 2007; 21:2108-12.

Zac-Varghese S, Tan T, Bloom SR. Hormonal interactions between gut and brain. *Discov Med*. 2010; 10:543-52.

Zadina JE, Banks WA, Kastin AJ. Central nervous system effects of peptides, 1980-1985: a cross-listing of peptides and their central actions from the first six years of the journal *Peptides*. *Peptides*. 1986 ;7:497-537.

Zanboori A, Tamaddonfard E, Mojtahedin A. The effect of intracerebroventricular injection of histamine in visceral nociception induced by acetic acid in rats. *Indian J Pharmacol*. 2010; 42:289-92.

Zanone MM, Burchio S, Quadri R, Pietropaolo M, Sacchetti C, Rabbone I, Chiandussi L, Cerutti F, Peakman M. Autonomic function and autoantibodies to autonomic nervous structures, glutamic acid decarboxylase and islet tyrosine phosphatase in adolescent patients with IDDM. *J Neuroimmunol*. 1998; 87:1-10.

Zanoni JN, de Miranda Neto MH, Bazotte RB, de Souza RR. Morphological and quantitative analysis of the neurons of the myenteric plexus of the cecum of streptozotocin-induced diabetic rats. *Arq Neuropsiquiatr*. 1997; 55:696-702.

Zanoni JN, Hernandez L, Bazotte RB, Miranda Neto MH. Terminal ileum submucous plexus: Study of the VIP-ergic neurons of diabetic rats treated with ascorbic acid. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60:32-37.

Zarate N, Knowless CH, Yazaki E, Lunnis PJ, Scott SM. Clinical presentation and patterns of slow transit constipation do not predict coexistent upper gut dysmotility. *Dig Dis Sci*. 2009; 54:122-31.

Zhang H, Han T, Sun LN, Huang BK, Chen YF, Zheng HC, Qin LP. Regulative effects of essential oil from *Atractylodes lancea* on delayed gastric emptying in stress-induced rats. *Phytomedicine*. 2008; 15:602-11.

Zhang L, Gong JT, Zhang HQ, Song QH, Xu GH, Cai L, Tang XD, Zhang HF, Liu FE, Jia ZS, Zhang HW. Melatonin Attenuates Noise Stress-induced Gastrointestinal Motility Disorder and Gastric Stress Ulcer: Role of Gastrointestinal Hormones and Oxidative Stress. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21:189-99.

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:G797-803.

Zhang Q, Yu JC, Kang WM, Ke MY, Qian JM. Changes of serum gastrin, plasma motilin, and gastric motility in gastric cancer patients after subtotal gastrectomy. (Abstract) *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2008; 30:334-7.

Zhang RX, Wang XY, Chen D, Huizinga JD. Role of interstitial cells of Cajal in the generation and modulation of motor activity induced by cholinergic neurotransmission in the stomach. *Neurogastroenterol Motil*. 2011; 23:e356-71.

Zhang W, Yorek M, Pierson CR, Murakawa Y, Breidenbach A, Sima AA. Human C-peptide dose dependently prevents early neuropathy in the BB/Wor-rat. *Int J Exp Diabetes Res*. 2001; 2:187-93.

Zhang WW, Li Y, Wang XQ, Tian F, Cao H, Wang MW, Sun QS. Effects of magnolol and honokiol derived from traditional Chinese herbal remedies on gastrointestinal movement. *World J Gastroenterol*. 2005; 11:4414-8.

Zhao D, Pothoulakis C. Effects of NT on gastrointestinal motility and secretion, and role in intestinal inflammation. *Peptides*. 2006; 27:2434-44.

Zhao J, Frokjaer JB, Drewes AM, Ejskjaer N. Upper gastrointestinal sensory-motordysfunction in diabetes mellitus. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:2846-57.

Zhao J, Yang J, Gregersen H. Biomechanical and morphometric intestinal remodelling during experimental diabetes in rats. *Diabetologia*. 2003; 46:1688-97.

Zhou SY, Lu YX, Owyang C. Gastric relaxation induced by hyperglycemia is mediated by vagal afferent pathways in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008; 294:1158-64.

Zhu J, Chen YF. Progress of studies on regulative effect of acupuncture on activities of vasoactive intestinal peptide. (Abstract) *Zhen Ci Yan Jiu.* 2011; 36:453-6.