

# NEUROPATIA ENTÉRICA E DIABETES

Edson da Silva<sup>1</sup>; Márcia Ferreira da Silva<sup>2</sup>;  
Marileila Marques Toledo<sup>3</sup>; Antônio José Natali<sup>4</sup>;  
Izabel Regina dos Santos Cosa Maldonado<sup>5</sup>

**Resumo:** *Os sintomas gastrintestinais (GI) verificados em pacientes diabéticos estão associados às alterações no Sistema Nervoso Entérico (SNE), composto por neurônios e células da glia que inervam o tubo digestório, pâncreas e sistema biliar. Em pacientes com Diabetes Mellitus (DM), são observadas alterações quantitativas, neuroquímicas e morfológicas dos neurônios do SNE. Acredita-se que o desequilíbrio entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios no SNE possa causar distúrbios na secreção e na motilidade do trato gastrintestinal. O estresse oxidativo, a apoptose e a interação do SNE com o sistema imunológico na modulação da inflamação e produção de citocinas são os principais mecanismos envolvidos na neurodegeneração. Este trabalho é um estudo descritivo de revisão sistemática da literatura científica que aborda os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na neuropatia diabética e as implicações dela no SNE.*

**Palavras-chave:** *diabetes; neuropatia; sistema nervoso entérico.*

---

<sup>1</sup>Estudante de Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Estrutural - UFV, Viçosa, MG; e-mail: edson.s.silva@ufv.br; <sup>2</sup> Estudante de Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Estrutural - UFV, Viçosa, MG; e-mail: marcisanty@yahoo.com.br; <sup>3</sup> Ex-aluna da UNIVIÇOSA; Estudante do Curso de Enfermagem - UFV, Viçosa, MG; e-mail: marilleila@hotmail.com; <sup>4</sup> Professor do Departamento de Educação Física - UFV, Viçosa, MG; e-mail: anatali@ufv.br; <sup>5</sup> Professora do Departamento de Biologia Geral - UFV, Viçosa, MG; e-mail: irscosta@ufv.br

## Introdução

A patogênese das disfunções GI em pacientes com DM é multifatorial (fatores genéticos, obesidade, infecções, gravidez etc.) e o papel do SNE ganhou importância significativa nesse contexto. No entanto, os mecanismos envolvidos nas alterações GI não estão bem elucidados (CHANDRASEKHARAN; SRINIVASAN, 2007). Assim, esta revisão teve como objetivos apresentar e discutir os principais mecanismos celulares e moleculares do SNE envolvidos na neuropatia entérica diabética.

## Revisão de Literatura

A inervação do trato GI é formada por um componente extrínseco e outro intrínseco. A inervação extrínseca é representada pelos nervos simpáticos e parassimpáticos do Sistema Nervoso Autônomo (CISTERNAS, 1999). A inervação intrínseca, também denominada Sistema Nervoso Entérico (KHEN et al., 2004), consiste em neurônios sensitivos, interneurônios e neurônios motores, que são responsáveis pelo controle das funções do tubo digestório (RÜHL; NASSER; SHARKEY, 2004).

As células do SNE estão agrupadas em dois plexos nervosos: o mientérico (Auerbach), localizado entre a camada circular interna e longitudinal externa; e o de Meissner, situado na submucosa (FURNESS; COSTA, 1987). O SNE regula várias funções do trato GI, atuando principalmente na regulação de absorção, secreção, motilidade e fluxo sanguíneo (ALVES et al., 2010).

A neuropatia autonômica é uma das complicações crônicas do DM, que está associado a várias alterações, podendo levar a complicações no funcionamento do trato GI, pois interfe-

re na proliferação celular da mucosa, intensidade de secreção, dinâmica funcional dos vasos sanguíneos, motilidade intestinal, entre outras manifestações (ALVES *et al.*, 2010). Mais de 70% dos pacientes diabéticos podem manifestar sintomas que resultam em náuseas, edema, dor abdominal, diarreia, constipação (CHANDRASEKHARAN; SRINIVASAN, 2007), megacólon, gastroparesia, retardo no esvaziamento gástrico e no trânsito intestinal (ALVES *et al.*, 2010). Evidências clínicas e experimentais apresentam relação entre a hiperglicemia e a neuropatia (ALVES *et al.*, 2010).

Na fase crônica do DM, as alterações na densidade e na área de corpos de neurônios entéricos podem ser observadas em diferentes populações de neurônios nos diversos segmentos do trato GI (ALVES *et al.*, 2010; CHANDRASEKHARAN; SRINIVASAN, 2007). Processos neurodegenerativos com edema axonal, cromatólise e degeneração do axolema foram observados em neurônios de animais diabéticos, além das evidências de alterações em neurotransmissores peptidérgicos, adrenérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos e nitrérgicos (CHANDRASEKHARAN; SRINIVASAN, 2007).

Um desequilíbrio quantitativo entre neuropeptídeos excitatórios e inibitórios é observado no SNE em modelos experimentais com DM. Acredita-se que esse desequilíbrio leve às desordens de motilidade e secreção no trato GI em animais e humanos (CHANDRASEKHARAN; SRINIVASAN, 2007).

O estresse oxidativo, os produtos finais da glicação avançada e a apoptose neuronal também são responsáveis pela neurodegeneração. Fatores de crescimento do nervo e antioxidantes podem, parcialmente, atenuar a degeneração neuronal, amenizando o estresse oxidativo. Além disso, ocorre interação de neuropeptídeos do SNE com o sistema imunológico na ativação de células pró-inflamatórias, produção de citocinas e

modulação da inflamação com perda neuronal (CHANDRASEKHARAN; SRINIVASAN, 2007).

A modificação de grupos amino livres em proteínas, lipídios, ácidos nucleicos e pela glicosilação não enzimática produz variedade de estruturas complexas, denominada produtos de glicação avançada (AGEs). A glicação dessas moléculas tem correlação direta no desenvolvimento das complicações crônicas do diabetes como nefropatia, retinopatia, neuropatia e outras doenças relacionadas ao DM como aterosclerose, cardíaca, acidente vascular cerebral e vascular periférica (MÉNDEZ et al., 2010). Estudos *in vitro* indicam que a interação do AGE ao seu receptor RAGE reduz a expressão da óxido nítrico sintase neuronal (nNOS) nos neurônios mientéricos do duodeno de ratos. No entanto, os mecanismos pelo quais os AGEs regulam as funções celulares no SNE ainda não foram estabelecidos (KORENAGA et al., 2006).

A apoptose pode colaborar com a perda de neurônios entéricos e os distúrbios na motilidade GI em pacientes com DM. Estudos evidenciam o aumento na ocorrência de apoptose nos neurônios mientéricos do cólon, íleo e gânglios entéricos. Porém, os mecanismos associados à apoptose neuronal na neuropatia diabética ainda são pouco esclarecidos (DU et al., 2009). Além disso, o estresse oxidativo ativa mecanismos que resultam na inflamação mediada por células da glia, causando dano neuronal secundário (CHANDRASEKHARAN; SRINIVASAN, 2007).

Outros mecanismos são responsáveis pelas alterações celulares na neuropatia entérica diabética como aumento da massa muscular e da contratilidade do músculo liso intestinal tem sido relatado em pacientes com diabetes; redução dos receptores muscarínicos e ativação dos canais de cálcio voltagem dependente no DM pode levar ao comprometimento da contra-

tilidade do músculo liso; e mudanças no SNE presente no DM, em que alterações significativas ocorrem no nervo vago e na inervação simpática do trato GI (CHANDRASEKHARAN; SRINIVASAN, 2007).

### **Considerações Finais**

Os principais mecanismos envolvidos na neuropatia entérica do DM são as desordens na sinalização intracelular dos neurônios do SNE, o estresse oxidativo, os produtos de glicação avançada e a apoptose. A Interação do SNE com o sistema imunológico, envolvendo a modulação da inflamação associada à neurodegeneração, é um mecanismo recentemente reconhecido na neuropatia e pode originar problemas de motilidade gastrointestinal. No entanto, esse processo é ainda pouco conhecido. Diante disso, há necessidade de novas investigações em diferentes estádios de desenvolvimento do DM para melhor compreensão dos mecanismos da neuropatia entérica nessa patologia.

### **Referências**

- ALVES, E. P. B. et al. Immunohistochemical study of vasoactive intestinal peptide (VIP) enteric neurons in diabetic rats supplemented with L-glutamine. *Nutritional Neuroscience*, London, v. 13, n. 1, p. 43-51. 2010.
- CHANDRASEKHARAN, B.; SRINIVASAN, S. Diabetes and the enteric nervous system. *Neurogastroent Mot.*, San Francisco, v. 19, p. 951-60. 2007.
- CISTERNAS, J. R. Fisiologia do estômago. In: DOUGLAS, C. R. *Tratado de Fisiologia Aplicada à Ciência da Saúde*. 4. ed. São Paulo: Robe. 1999.

- DU, F. et al. Loss of enteric neurons accompanied by decreased expression of GDNF and PI3K/Akt pathway in diabetic rats. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, Seoul, v. 21, n. 11, p. 1229. 2009.
- FURNESS, J.; COSTA, M. *Enteric Nervous System*. Edinburgh, London, Melbourne, New York : Churchill Livingstone, 1987. 290p.
- KHEN, N. et al. Group for the study of intestinal atresia. Fetal intestinal obstruction induces alteration of enteric nervous system development in human intestinal atresia. *Pediatric Research*, Hagerstown, v. 56, n. 6, p. 975-980. 2004.
- KORENAGA, K. et al. Suppression of nNOS expression in rat enteric neurones by the receptor for advanced glycation end-products. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, Seoul, v. 18, p. 392-400. 2006.
- MÉNDEZ, J. et al. Molecular susceptibility to glycation and its implication in diabetes mellitus and related diseases. *Molecular and Cellular Biochemistry*, The Hague, v. 344, p. 185-193. 2010.
- RÜHL, A. et al. Enteric glia. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, Seoul, n.16, Suppl. 1, p. 44-49, 2004.