

## Sintomas gastrointestinais em pacientes portadores de *Diabetes mellitus*: Uma revisão integrativa de literatura

Gastrointestinal symptoms in patients with *Diabetes mellitus*: An integrative literature review

Sintomas gastrointestinales en pacientes con *Diabetes mellitus*: Una revisión integrativa de la literatura

Recebido: 27/02/2025 | Revisado: 09/03/2025 | Aceitado: 10/03/2025 | Publicado: 16/03/2025

**Manuela Hering Kvacek**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0070-8120>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: [heringkvacekmanuela@hotmail.com](mailto:heringkvacekmanuela@hotmail.com)

**Ana Laura Cassiano Ferreira**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0367-5021>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: [nalauracassiano@gmail.com](mailto:nalauracassiano@gmail.com)

**Ana Laura Macahiba Lorena**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9581-7491>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: [almacahiba@gmail.com](mailto:almacahiba@gmail.com)

**Marileia Chaves Andrade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-7331>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: [marileia.andrade@fmit.edu.br](mailto:marileia.andrade@fmit.edu.br)

### Resumo

**Objetivos:** Analisar a literatura científica sobre sintomas digestivos em pacientes diabéticos, sua relação com disbiose intestinal e medidas de prevenção para a complicação em questão. **Metodologia:** Esta revisão foi conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Critérios de inclusão contemplaram trabalhos que analisam a associação entre Diabetes Mellitus e sintomas gastrointestinais, publicados no ano de 2011 a 2023 nas bases bibliográficas Biblioteca Virtual em Saúde, LILACS, PubMed e Scielo. Os descritores incluem “Diabetes mellitus”; “Trato Gastrointestinal”; “Microbioma Gastrointestinal”; “Complicações do Diabetes”; “controle glicêmico”, “hiperglicemia” e “Diabetes mellitus”; “Gastrointestinal Tract”; “Gastrointestinal microbiome”; “Diabetes complications”; “glycemic control”; “hyperglycemia”, associados ao operador booleano E ou AND. **Resultados:** Após remoção de resumos com base nos critérios de inclusão e exclusão, obteve-se 20 artigos elegíveis para inclusão nesta revisão. **Conclusões:** A revisão aponta que complicações gastrointestinais são comuns e frequentemente subestimadas em pacientes com Diabetes Mellitus, impactando negativamente a qualidade de vida. O controle rigoroso da glicose no sangue é fundamental para evitar essas complicações. É necessário realizar mais estudos sobre o papel do microbioma intestinal na diabetes e possíveis intervenções terapêuticas. A detecção precoce e o manejo adequado dessas complicações são cruciais para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-chave:** *Diabetes Mellitus*; Trato Gastrointestinal; Microbioma Gastrointestinal; Complicações do Diabetes.

### Abstract

**Objectives:** Obtain information from scientific literature regarding the presence of digestive symptoms in diabetic patients and prevention measures for a common complication. **Methodology:** This review was conducted in accordance with the PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) guidelines. Inclusion criteria included studies that analyzed the association between Diabetes Mellitus and gastrointestinal symptoms, published between 2011 and 2023 in the bibliographic databases Biblioteca Virtual em Saúde, LILACS, PubMed and Scielo. Descriptors included “Diabetes mellitus,” “Gastrointestinal Tract,” “Gastrointestinal microbiome,” “Diabetes complications,” “glycemic control,” “hyperglycemia,” and “Diabetes mellitus”; “Gastrointestinal Tract”; “Gastrointestinal microbiome”; “Diabetes complications”; “glycemic control”; “hyperglycemia.” **Results:** After removing abstracts based on the inclusion and exclusion criteria, we obtained 20 articles eligible for inclusion in this review. **Conclusions:** The systematic review indicates that gastrointestinal complications are common and frequently underestimated in patients with diabetes mellitus, negatively impacting quality of life. Strict blood glucose control is essential to avoid these complications. More studies are needed on the

role of the intestinal microbiome in diabetes and possible therapeutic interventions. Early detection and appropriate management of these complications are crucial to improving patients' prognosis and quality of life.

**Keywords:** *Diabetes Mellitus*; Gastrointestinal Tract; Gastrointestinal Microbiome; Complications of Diabetes.

### Resumen

**Objetivos:** Analizar la literatura científica sobre los síntomas digestivos en pacientes diabéticos, su relación con la disbiosis intestinal y las medidas preventivas de la complicación en cuestión. **Metodología:** Esta revisión se realizó de acuerdo con las pautas PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Los criterios de inclusión incluyeron estudios que analizaran la asociación entre Diabetes Mellitus y síntomas gastrointestinales, publicados entre 2011 y 2023 en las bases de datos bibliográficas Biblioteca Virtual em Saúde, LILACS, PubMed y Scielo. Los descriptores incluyen “Diabetes mellitus”; “Tracto gastrointestinal”; “Microbioma gastrointestinal”; “Complicaciones de la diabetes”; “control glucémico”, “hiperglucemia” y “diabetes mellitus”; “Tracto gastrointestinal”; “Microbioma gastrointestinal”; “Complicaciones de la diabetes”; “control glucémico”; “hiperglucemia”, asociadas al operador booleano AND o AND. **Resultados:** Después de eliminar los resúmenes según los criterios de inclusión y exclusión, obtuvimos 20 artículos elegibles para su inclusión en esta revisión. **Conclusiones:** La revisión indica que las complicaciones gastrointestinales son comunes y a menudo subestimadas en pacientes con Diabetes Mellitus, impactando negativamente la calidad de vida. El control estricto de la glucemia es esencial para prevenir estas complicaciones. Se necesitan más estudios sobre el papel del microbioma intestinal en la diabetes y las posibles intervenciones terapéuticas. La detección temprana y el manejo adecuado de estas complicaciones son cruciales para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

**Palabras clave:** *Diabetes Mellitus*; Tracto Gastrointestinal; Microbioma Gastrointestinal; Complicaciones de la Diabetes.

## 1. Introdução

O *Diabetes mellitus* (DM) é definido como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos crônicos, não transmissíveis, crescente em todo o mundo e subdividido em quatro categorias: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), tipos específicos de DM (associados à idade avançada, entre outros) e DM gestacional. É caracterizado clinicamente pela poliúria, perda de peso, polidipsia, polifagia e glicosúria. Em 2022, aproximadamente 422 milhões de indivíduos eram portadores de *Diabetes mellitus* e a previsão é que, em 2030, o número total de pessoas com diabetes no mundo seja de 578 milhões (Sohail et al., 2017).

A hiperglicemia, uma manifestação decorrente do diabetes, consequência de alterações na secreção e/ou ação de insulina, induz alterações em diversos órgãos e sistemas. Entre eles, o sistema gastrointestinal, no qual o paciente pode apresentar quadros decorrentes da alteração da fisiologia intestinal, distúrbios de motilidade do tubo digestivo, além de litíase biliar, esteatose hepática e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Destacam-se sintomas como dor epigástrica e abdominal, diarreia do diabético, distensão abdominal, incontinência fecal, vômitos, náuseas e flatulências. Todas as complicações gastrointestinais relatadas em pacientes com DM podem ser definidas como gastroenteropatia diabética e, como consequência, prevalecem os impactos na qualidade de vida do paciente e aumento no uso e custos dos serviços de saúde. Dessa forma, é importante relatar que as complicações geralmente não estão relacionadas ao tempo de duração do diabetes, e sim ao grau de controle glicêmico mantido pelo paciente (Krishnan, 2013).

O trato gastrointestinal (TGI) é fisiologicamente colonizado por microrganismos e abriga uma microbiota intestinal com mais de 1000 diferentes espécies. Este microbioma, termo usado para definir o conjunto de microrganismos de um determinado ecossistema, desempenha papel fundamental no organismo humano. Pode-se citar sua importância na alimentação, contribuindo para digestão das fibras insolúveis, produção de vitaminas, metabolismo da bile, além de se relacionar com o organismo de uma forma mais ampla e dinâmica, contribuindo para a maturação e modulação do sistema imune, homeostase neurológica, óssea e metabólica (Sohail et al., 2017).

A microbiota intestinal pode influenciar o desenvolvimento de *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) por meio da modulação do processo inflamatório, da interação com componentes da dieta, da manutenção da integridade da barreira intestinal, do

metabolismo da glicose e lipídios, além de afetar a sensibilidade à insulina e a homeostase energética. Esse impacto ocorre principalmente quando há um desequilíbrio na população microbiana em nível de espécies com repercussões na predominância de filos nos nichos intestinais e suas relações, resultando em uma condição chamada disbiose (Adeshirlarijaney & Gewirtz, 2020).

A disbiose compromete o equilíbrio dinâmico, histológico e fisiológico do intestino, perturbando a integridade da parede intestinal, permitindo a translocação de toxinas do lúmen para a circulação sistêmica. Esse processo pode resultar em endotoxemia, que provoca inflamação de baixo grau, autoimunidade e estresse oxidativo, condições que podem contribuir para a destruição das células beta pancreáticas ou resistência à insulina. Dessa forma, metabólitos e componentes bacterianos da microbiota intestinal desempenham um papel importante na iniciação e progressão do DM2, regulando a inflamação, imunidade e o metabolismo (Adeshirlarijaney & Gewirtz, 2020).

O impacto da microbiota intestinal na DM2 também está relacionado à presença de produtos do metabolismo bacteriano que também contribuem para a gênese de inflamação de baixo grau. Um desses produtos é o lipopolissacarídeo (LPS), que, ao desencadear respostas inflamatórias por estimular a imunidade inata local via receptores do tipo Toll, como o TLR-4 (*Toll-Like Receptor-4*), favorecendo a produção de óxido nítrico e de citocinas inflamatórias, resultando na fosforilação do substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1) em resíduos de serina e, consequentemente, contribuindo para a resistência à insulina. Em contraposição, produtos do metabolismo da microbiota simbiótica, em equilíbrio com o organismo, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), aumentam a oxidação de ácidos graxos e o gasto energético, melhorando o quadro de obesidade e, consequentemente, a DM2 (Zhang et al., 2021).

O manejo do DM2 envolve modificações no estilo de vida e o uso de medicamentos para melhorar o controle glicêmico. A metformina é o medicamento mais utilizado no tratamento de DM2, atuando como um agente anti-hiperglicêmico que reduz os níveis de glicose pós-prandial e basal. Recentemente, foi observada uma possível relação entre o uso da metformina e alterações na microbiota intestinal, com o aumento da degradação de mucina (glicoproteínas que protegem as mucosas gastrointestinais) e da produção de ácidos graxos de cadeia curta, produtos da fermentação de carboidratos da dieta. Tais alterações dependem do microbioma específico de cada pessoa (Vallianou et al., 2019).

Tornam-se cada vez mais abundantes e aprofundados os estudos científicos acerca da relação entre a microbiota intestinal e as condições metabólicas, gerando crescente interesse na pesquisa científica. Nesse sentido, diversos estudos demonstram a prevalência de grupos bacterianos específicos em indivíduos com diabetes tipo 2 (DM2) em comparação com pessoas não portadoras da doença. Um dos achados mais recorrentes em pacientes portadores de DM2 é o aumento da proporção de Firmicutes em relação a Bacteroidetes, juntamente com a redução de bactérias produtoras de butirato, como *Clostridium* e *Faecalibacterium* (Vallianou et al., 2019; Woldeamlak et al., 2019).

Complementarmente, a literatura indica que os probióticos podem ser eficazes no tratamento e na redução dos sintomas relacionados à microbiota intestinal em portadores de DM2. A introdução de probióticos, como *Bacteroidetes*, *Blautia*, *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, parece favorecer a regulação dos metabólitos da microbiota, especialmente o acetato e o butirato. Esses compostos são fundamentais para a estabilização e utilização da glicose em indivíduos com doenças metabólicas (Li et al., 2021).

No caso do Diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), os mecanismos que associam a microbiota intestinal à doença ainda não estão completamente esclarecidos. Alguns estudos sugerem que a disbiose pode aumentar a permeabilidade intestinal, facilitando a translocação de antígenos que estimulam respostas imunológicas prejudiciais, levando à destruição das células  $\beta$  pancreáticas. Indivíduos com DM1 apresentam distúrbios na barreira intestinal e maior quantidade de bactérias dos gêneros *Clostridium*, *Bacteroides* e *Veillonella*, enquanto crianças saudáveis possuem uma microbiota mais diversificada e estável.

Dessa forma, a manutenção de uma microbiota saudável pode reduzir respostas imunológicas e inflamatórias, além de aumentar a secreção de IL-10, uma citocina anti-inflamatória (Gomes et al., 2014).

Dada a complexidade do Diabetes mellitus e a influência do microbioma intestinal na modulação do sistema imunológico, o objetivo desta pesquisa é realizar uma revisão narrativa da literatura científica sobre as alterações gastrointestinais associadas à disbiose microbiana em indivíduos com diabetes. A investigação se concentra na análise dos mecanismos fisiopatológicos que ligam o desequilíbrio microbiano aos sintomas clínicos, além da identificação de estratégias preventivas e terapêuticas que busquem restaurar a homeostase da microbiota intestinal. Tais intervenções visam promover melhorias na saúde gastrointestinal e contribuir para a otimização da qualidade de vida dos pacientes.

## 2. Metodologia

### **Crítérios de elegibilidade**

Esta revisão de literatura foi estruturada em conformidade com o cronograma apresentado nesta seção. O presente estudo consiste de uma revisão bibliográfica que é uma forma importante de trabalhar o conhecimento (Snyder, 2021), e ela é de natureza quantitativa na quantidade de artigos selecionados e, qualitativa nas análises realizadas (Pereira et al, 2018).

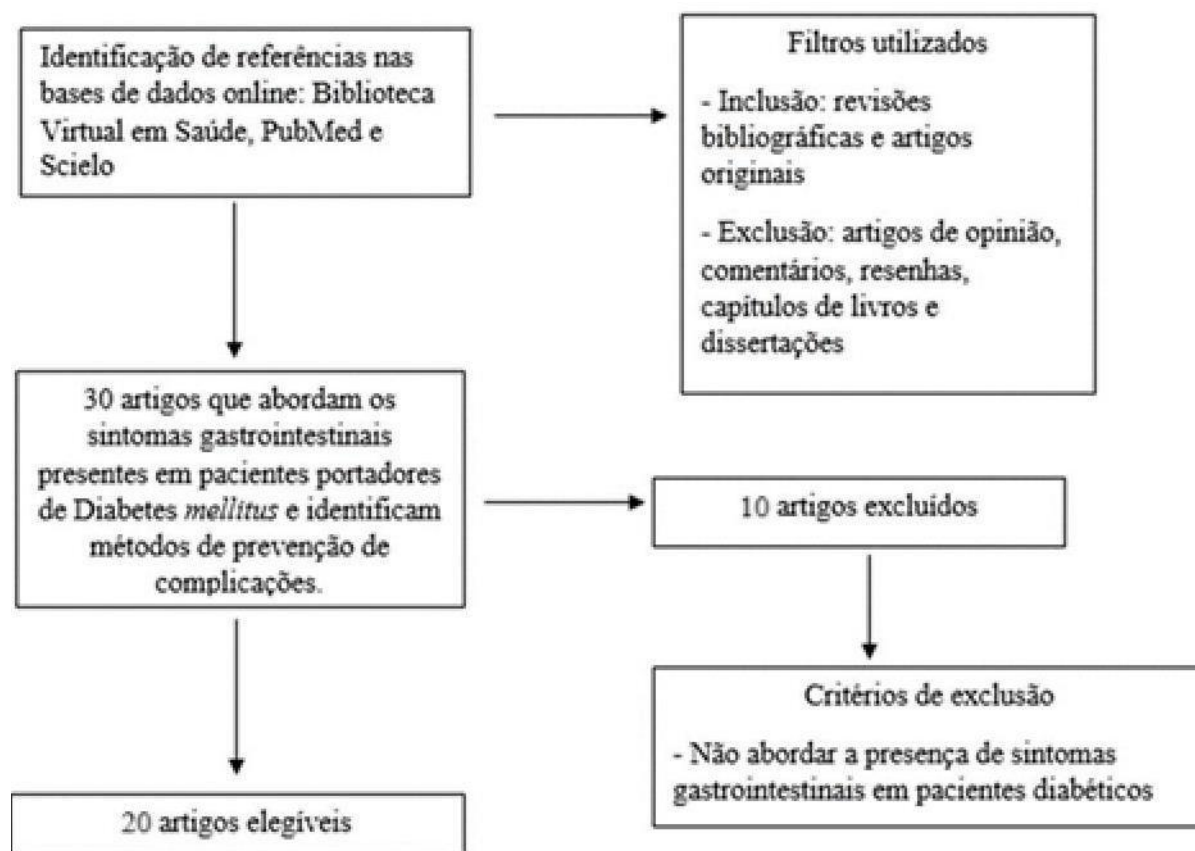
Os critérios de inclusão basearam-se em artigos científicos que relataram e analisaram os sintomas gastrointestinais presentes em pacientes portadores de Diabetes *mellitus* e, também, identificaram métodos de prevenção de complicações do trato gastrointestinal. A pesquisa contemplou artigos científicos originais e revisão bibliográficas, publicados no período compreendido entre os anos de 2001 a 2023, seguindo a abordagem temática. Não foram incluídos artigos de opinião, comentários, resenhas, capítulos de livros e dissertações.

### **Fonte de informação e seleção de estudos**

Foram utilizadas bases de dados online, como Biblioteca Virtual em Saúde, LILACS, PUBMed e Scielo. O método de busca baseou-se no uso de descritores isolados e combinados entre si (usando o operador booleano “e” ou “and”), nos idiomas inglês e português, como “Diabetes *mellitus*”; “Trato Gastrointestinal”; “Microbioma Gastrointestinal”; “Complicações do Diabetes”; “controle glicêmico”, “hiperglicemia” e “Diabetes mellitus”; “Gastrointestinal Tract”; “Gastrointestinal microbiome”; “Diabetes complications”; “glycemic control”; “hyperglycemia”.

Os descritores foram pesquisados na plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH). Após análise, os estudos referentes ao tema de Diabetes *mellitus* e sintomas gastrointestinais presentes em pacientes portadores da doença foram primariamente selecionados, conforme apresentado na Figura 1.

**Figura 1** – Fluxograma Prisma.



Fonte: Elaborado pelas Autoras (2024).

### 3. Resultados e Discussão

Ao final do estudo, foram selecionados 20 artigos científicos pelos critérios mencionados na seção de Métodos. Para a avaliação, realizou-se a estratificação dos dados e os resultados são apresentados no Quadro 1, de acordo com as principais informações obtidas por meio da leitura na íntegra dos textos.

**Quadro 1** - Características dos artigos selecionados.

<b>Título</b>	<b>Alterações gastrointestinais no diabetes mellitus: estresse oxidativo e fluxo sanguíneo da artéria mesentérica.</b>	<b>Gastrointestinal complications of diabetes mellitus</b>	<b>Complicações gastrointestinais são comuns no Diabetes de longa duração e o conhecimento dessas complicações não é amplamente conhecido.</b>	<b>Gastrointestinal Symptoms in Diabetes: Prevalence, Assessment, Pathogenesis and Management.</b>	<b>Diabetic gastroenteropathy: An underdiagnosed complication.</b>	<b>Alterações da microbiota intestinal em portadores de Diabetes mellitus tipo 2, impactos conhecidos e perspectivas futuras.</b>	<b>Gastrointestinal symptoms in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus</b>	<b>Manejo das complicações gastroenterológicas no paciente diabético.</b>	<b>Gut dysbiosis, inflammation and type 2 diabetes in mice using synthetic gut microbiota from diabetic humans.</b>
<b>Ano de publicação</b>	2004	2015	2016	2018	2015	2022	2019	2023	2021
<b>Público alvo</b>	Profissionais de saúde, pesquisadores, estudantes de medicina e farmacêuticos e especialistas em terapias	Profissionais de saúde, pesquisadores, estudantes e acadêmicos, farmacêuticos, especialistas em terapias e população geral	Profissionais de saúde, pesquisadores e estudantes de medicina e áreas relacionadas.	Profissionais de saúde, pesquisadores, estudantes de medicina e áreas relacionadas e farmacêuticos.	Profissionais de saúde, pesquisadores, estudantes de medicina e áreas relacionadas e especialistas em saúde pública.	Profissionais de saúde, pesquisadores, estudantes de medicina e áreas relacionadas, especialistas em saúde pública e nutrição e farmacêuticos.	Profissionais de saúde pediátrica, médicos e enfermeiros, pesquisadores e cientistas e estudantes da área da saúde.	Profissionais de saúde e acadêmicos.	Pesquisadores e cientistas, especialistas em imunologia e microbiologia, estudantes da área da saúde, desenvolvedores de terapias e farmacêuticos.
<b>Objetivos</b>	Avaliar as alterações gastrointestinais no modelo de diabetes mellitus, como o estresse oxidativo no estômago e no fígado de animais diabéticos e o fluxo sanguíneo na artéria mesentérica superior em diferentes tempos de estudo.	Atualizar sobre as complicações gastrointestinais do Diabetes, a sua fisiopatologia, avaliação diagnóstica e gestão.	Abordar doenças gastroesofágicas em pacientes diabéticos.	Abordar a prevalência, avaliação, patogênese e manejo dos sintomas gastrointestinais no diabetes.	Atualizar sobre diferentes tratamentos, como mudanças do estilo de vida, medicamentoso e cirúrgicos.	Identificar como a fisiopatologia da Diabetes Mellitus Tipo 2 impacta na microbiota intestinal e como os aspectos metabólicos da microbiota intestinal pode estar associada a Diabetes Mellitus Tipo 2, além dos manejos usuais e em	Conhecer a prevalência de sintomas gastrointestinais em pacientes pediátricos com diabetes mellitus Tipo 1 e determinar a correlação entre tais sintomas, duração do diabetes e controle glicêmico.	Revisar o conhecimento atual sobre a fisiopatologia das complicações gastroenterológicas causadas pelo diabetes, sua terapêutica e perspectivas futuras para esse contexto.	Avaliar o impacto da dieta rica em gordura (HFD) e da microbiota intestinal humana sintética combinada com HFD e dieta alimentar na indução de diabetes tipo 2.



						desenvolvimento.			
<b>Conclusão</b>	Aumento na lipoperoxidação no estômago e no fígado e aumento no fluxo da artéria mesentérica superior dos animais diabéticos.	Complicações gastrointestinais são comuns no Diabetes de longa duração e não são amplamente conhecidas.	Distúrbios gastrointestinais são complicações comuns do Diabetes mellitus.	Sintomas gastrointestinais ocorrem frequentemente e impactam a qualidade de vida dos pacientes diabéticos.	25% dos pacientes diabéticos apresentam sintomas gastrointestinais.	A MI pode ser afetada pelo DM2 causando disbiose, redução da permeabilidade intestinal e alterações nos metabólitos produzidos.	Diabetes mellitus pode afetar todo o trato gastrointestinal e os sintomas gastrointestinais são comuns em pacientes pediátricos.	O reconhecimento precoce de complicações e informações sobre terapias são importantes para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.	A constituição da microbiota intestinal humana e dieta desempenham função significativa na inflamação
<b>Título</b>	<b>Gastrointestinal motility in elderly patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus.</b>	<b>Alterações gastrointestinais no Diabetes mellitus: revisão sistemática.</b>	<b>Characterization of Upper Gastrointestinal Symptoms, Gastric Motor Functions, and Associations in Patients with Diabetes at a Referral Center.</b>	<b>Frequência de sintomas digestivos em pacientes brasileiros com Diabetes Mellitus.</b>	<b>Complicações por diabetes mellitus no Brasil: estudo de base nacional, 2019.</b>	<b>Mechanisms and factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus.</b>	<b>Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus.</b>	<b>Microbiota intestinal e diabetes.</b>	<b>Impactos da microbiota intestinal em portadores de Diabetes Mellitus tipo 2: uma revisão integrativa.</b>
<b>Ano de Publicação</b>	2022	2022	2018	2001	2019	2011	2018	2021	2022
<b>Público alvo</b>	Profissionais da saúde (geriatrias, endocrinologistas e gastroenterologistas e enfermeiros), pesquisadores, especialistas em saúde pública e política de saúde e estudantes de medicina e áreas relacionadas.	Profissionais de saúde, pesquisadores e cientistas, estudantes de medicina e áreas relacionadas e população geral.	Profissionais de saúde, pesquisadores, estudantes de medicina e áreas relacionadas e especialistas em saúde pública	Profissionais de saúde, pesquisadores, estudantes de medicina e áreas relacionadas, farmacêuticos e profissionais de terapia e profissionais de saúde pública.	Profissionais de saúde, pesquisadores e cientistas, estudantes da área de saúde e profissionais de saúde comunitária.	Profissionais de saúde, pesquisadores e cientista, estudantes de medicina, profissionais de terapias e gestores de saúde pública.	Profissionais de saúde, pesquisadores, estudantes de medicina, profissionais de saúde pública e desenvolvedores de terapia.	Profissionais de saúde.	Profissionais de saúde e acadêmicos da área.
<b>Objetivos</b>	Avaliar o trânsito gastrointestinal e a atividade mioelétrica gástrica em idosos com DM2 em tratamento com	Analisar através da literatura atual as alterações gastrointestinais no diabetes mellitus.	Caracterizar sintomas e associações do trato gastrointestinal superior em indivíduos com	Determinar as frequências de diferentes sintomas digestivos de pacientes diabéticos.	Estimar a prevalência de complicações devido à DM e avaliar as desigualdades na população brasileira.	Apresentar os principais mecanismos que causam sintomas gastrointestinais em pacientes com	Conhecer as complicações gastrointestinais em pacientes com diabetes mellitus.	Relacionar a microbiota intestinal com o desenvolvimento do diabetes tipo 1 e 2 e discutir sobre os	Reunir informações sobre o impacto da microbiota intestinal em portadores de

	metformina e compará-los com controles saudáveis não diabéticos.		diabetes mellitus esvaziamento gástrico.			diabetes mellitus, sua frequência e controvérsias quanto à sua ocorrência em crianças e adolescentes.		benefícios obtidos na prevenção e tratamento do DM1 e DM2 a partir da modulação da microbiota com o uso de probióticos.	diabetes Mellitus tipo 2, relacionando a isso o uso de probióticos e seus efeitos positivos como uma nova estratégia para o manejo da doença.
<b>Conclusão</b>	Esvaziamento gástrico e trânsito intestinal foram inalterados em pacientes com DM2 com bom controle glicêmico e sugerem que mudanças na atividade elétrica gástrica podem ser parte do envelhecimento.	As alterações gastrointestinais no diabetes resultam em diversas complicações, além de afetar a qualidade de vida dos indivíduos. O DM2 pode afetar a microbiota intestinal, causando disbiose, redução da permeabilidade intestinal e alterações nos metabólitos produzidos pelas bactérias intestinais, podendo causar resistência à insulina e piorando processo inflamatório.	Entre os pacientes diabéticos, 28% não apresentavam alterações gastrointestinais	A frequência de sintomas digestivos em diabéticos não difere da população geral, exceto para disfagia.	A ocorrência de complicações pela Diabetes mellitus é comum no Brasil.	O Diabetes mellitus afeta o sistema gastrointestinal e torna-se importante avaliar os sintomas relacionados ao sistema nos pacientes diabéticos.	Conhecer terapias e meios de prevenção de complicações são importantes para reduzir a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida.	A modulação da microbiota intestinal parece ser eficiente na prevenção e tratamento do DM1 e DM2, mas é necessário esclarecer os mecanismos moleculares associados a esses benefícios.	Observa-se que uma alteração na microbiota intestinal representa um fator para casos de diabetes Mellitus tipo 2. Além disso, a possibilidade do uso de probióticos como uma terapia pode contribuir de forma preventiva na progressão da DM2.

Fonte: Elaborado pelas Autoras (2024).



A compreensão das manifestações gastrointestinais em pacientes diabéticos e sua relação com alterações na microbiota intestinal é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes e para o aprimoramento da qualidade de vida desses indivíduos. A discussão está organizada com base nos conteúdos centrais abordados nos estudos, dividindo-os em temas principais que relacionam a *Diabetes mellitus* às complicações gastrointestinais.

Inicialmente, serão discutidos os mecanismos fisiopatológicos, como estresse oxidativo, disbiose intestinal, alterações no fluxo sanguíneo e na motilidade gastrointestinal.<sup>8,9</sup> Em seguida, serão exploradas a prevalência e impacto dos sintomas gastrointestinais em diferentes populações, como adultos, idosos e crianças com DM. Por fim, serão analisadas as estratégias de manejo e terapêuticas, destacando a importância do diagnóstico precoce, intervenções personalizadas e prevenção para melhorar a qualidade de vida dos pacientes diabéticos (Iram Liaqat et al., 2023; Careyva & Stello, 2016).

### **Disbiose microbiana e sua relação com a saúde gastrointestinal no Diabetes Mellitus**

O trato gastrointestinal abriga milhões de microrganismos, incluindo bactérias, fungos e vírus, que desempenham um papel crucial na homeostase humana, contribuindo para a absorção de nutrientes, regulação imunológica, produção de vitaminas e maturação e modulação do sistema imune. Assim, uma microbiota intestinal equilibrada é essencial para o funcionamento adequado do trato digestivo. Em relação à composição da microbiota intestinal, fatores como genética, dieta, higiene, patologias, estilo de vida e uso de medicamentos, como antibióticos influenciam significativamente essa diversidade microbiana (Troncon et al., 2001).

A disbiose, por sua vez, é caracterizada pelo desequilíbrio da microbiota intestinal e está associada ao crescimento de bactérias patogênicas, contribuindo para o surgimento de doenças digestivas e metabólicas. No caso do *Diabetes mellitus*, essa perturbação no microbioma intestinal pode agravar a hiperglicemia e a resistência à insulina. Pesquisas mostram que indivíduos diabéticos apresentam uma composição microbiana alterada, com redução de bactérias benéficas, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, e um aumento de microrganismos ligados à inflamação, como certas espécies de *Firmicutes*. Essa modificação na microbiota pode resultar em um estado inflamatório crônico, que não apenas compromete o controle da glicose, mas também se relaciona a complicações gastrointestinais, como a síndrome do intestino irritável e a gastroparesia (Iram Liaqat et al., 2023).

Além disso, a disbiose microbiana está associada à produção de metabólitos que podem impactar a saúde gastrointestinal. Nesse sentido, a integridade da barreira epitelial é comprometida, a permeabilidade intestinal se eleva e ocorre a translocação de endotoxinas, intensificando o estado inflamatório sistêmico, características frequentemente observadas em pacientes diabéticos (Gomes et al., 2014).

Portanto, entender a relação entre disbiose e saúde gastrointestinal na *Diabetes mellitus* é vital para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que busquem restaurar a microbiota e melhorar tanto o controle glicêmico quanto a qualidade de vida dos pacientes (Zawada et al., 2018).

### **Complicações gastrointestinais no Diabetes Mellitus**

Em relação às complicações, os indivíduos portadores de *Diabetes mellitus* podem apresentar alterações em diversos sistemas. Dentre eles, destaca-se o sistema digestório, o qual traz prejuízos à qualidade de vida dos pacientes. Através de distúrbios da motilidade gastrointestinal, alteração de sensibilidade visceral, alteração na secreção de neurotransmissores e comorbidades prévias, como litíase biliar e esteatose hepática, os sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, dor abdominal, azia, disfagia, constipação, diarreia e incontinência fecal manifestam-se. Assim, caracteriza-se a gastroenteropatia hepática, condição que pode levar a um manejo difícil da dieta e ao controle glicêmico, afetando o estado geral da população afetada (Careyva & Stello, 2016).

A gastroparesia, definida pela retenção de alimentos no estômago ou atraso no esvaziamento de alimentos do trato gastrointestinal devido a paralisia parcial da musculatura gástrica, é uma complicação frequente no DM, condição que pode resultar em dismotilidade, comprometimento do transporte de líquidos e sintomas como náuseas, vômitos e saciedade precoce. Dessa forma, a absorção da glicose torna-se irregular, afetando, portanto, o controle glicêmico. Elevação no nível de hemoglobina glicada, doença de longa data e presença de complicações macro ou microvasculares são fatores de risco para o estabelecimento da gastroparesia diabética. Além disso, as células intersticiais de Cajal, responsáveis pela geração das ondas lentas rítmicas gástricas, além de atuarem na transmissão neuromuscular dos neurônios entéricos para a musculatura lisa gástrica, são reduzidas na gastroparesia diabética, e estão associadas a disritmias de onda lenta. (Rodrigues & Motta, 2012) A patogênese das alterações das funções gastrointestinais na DM ainda não está esclarecida, no entanto, sabe-se que há comprometimento do tubo digestivo, da boca à região anorretal, e danos no sistema nervoso entérico (SNE) (SENA et al., 2022).

Em um estudo de frequência de sintomas gastrointestinais em pacientes ambulatoriais de uma clínica de pacientes com DM 2 observou-se que 76% dos indivíduos apresentavam pelo menos uma manifestação clínica, na qual a constipação intestinal foi a mais frequente. Entretanto, em um estudo realizado com diabéticos tipo 1 e 2, observou-se baixa prevalência de sintomas gastrointestinais, e dor abdominal e constipação foram os mais frequentes. Com isso, foi analisado que essas complicações não estão necessariamente relacionadas ao tempo decorrido desde o diagnóstico do diabetes, mas sim ao nível de controle glicêmico (Du et al., 2018).

### **Mecanismos fisiológicos relacionados aos sintomas gastrointestinais**

Aproximadamente, 75% dos pacientes com Diabetes *mellitus* de qualquer um dos tipos referem algum tipo de disfunção, que pode ter sua causa baseada na alteração da motilidade. Atualmente, muitos fatores têm sido relacionados à patogênese dos sintomas gastrointestinais em pacientes diabéticos (SENA et al., 2022).

O DM 1, caracterizada por uma destruição das células beta pancreáticas, tem sua fisiopatologia baseada na autoimunidade. Nesse processo, danos nas células do aparelho neuromuscular do trato gastrointestinal podem ocorrer, e os autoanticorpos exercem um papel fundamental em alterações da motilidade. Em um estudo realizado com pacientes DM1 e grupo controle, observou-se, na musculatura lisa do cólon de pacientes com DM 1, autoanticorpos contra canais de cálcio da musculatura lisa do cólon, o que leva à alteração de motilidade, ou seja, prejuízo na contração do músculo liso e, consequentemente, a sintomas gastrointestinais (Chedid et al., 2019).

Dentre as anormalidades de motilidade gástrica, tem-se prejuízo no relaxamento do fundo gástrico induzido pelas refeições, irregularidades de ondas lentas, ondas de padrão achatado, ausência de aumento pós-prandial nas forças das ondas lentas, amplitude e frequência reduzidas das contrações antrais, amplitude reduzidas das contrações fúndicas, ausência do complexo motor migratório interdigestivo antral, entre outras (Rodrigues & Motta, 2012)

O prejuízo no relaxamento do fundo gástrico resulta em inibição da frequência de propagação das contrações antrais, promoção do fluxo pilórico retrógrado, com estagnação do bolo alimentar e prejuízo na absorção, contribuindo para os sintomas gastrointestinais e para a formação de bezoar, que são restos alimentares não absorvidos que ocorre no DM. (Du et al., 2018) Outro mecanismo pelo qual a hiperglicemia afeta a motilidade gástrica é a redução da secreção e, consequentemente, da concentração sérica de peptídeos reguladores da motilidade, como a motilina (Rodrigues & Motta, 2012).

As células intersticiais de Cajal (CIC), em conjunto a inervação e a musculatura lisa, exercem um papel essencial na regulação da motilidade. Tais células na musculatura retransmitem informações dos neurônios entéricos para as células da musculatura lisa, enquanto que, no plexo mioentérico, geram despolarização elétrica rítmica, responsáveis por controlar a frequência e a duração das contrações musculares. Nos pacientes diabéticos tipo 1, observou-se redução das CIC do plexo

mioentérico e da musculatura lisa, além de perda de neurônios e redução na coloração de vários neurotransmissores e marcadores das CIC, acarretando prejuízo na função de motilidade gástrica (Chedid et al., 2019).

### **Impacto da hiperglicemia no trato gastrointestinal**

A hiperglicemia, definida como níveis elevados de glicose no sangue, é uma característica comum do Diabetes *mellitus* (DM) e está diretamente relacionada a várias complicações em diversos sistemas do organismo, incluindo o trato gastrointestinal (TGI).

A influência da hiperglicemia no sistema gastrointestinal envolve as interações entre a glicose, microbiota intestinal e saúde do paciente. A elevação e o controle inadequado dos níveis de glicose no sangue influenciam sensorialmente a função motora do TGI e o esvaziamento gástrico, contribuindo para sintomas como saciedade precoce, plenitude pós-prandial, dor epigástrica, náuseas e vômitos (Rodrigues & Motta, 2012).

Além disso, a hiperglicemia relaxa o fundo gástrico, provocando o fluxo pilórico retrógrado, gerando estagnação e absorção tardia do bolo alimentar e absorção deficiente, o que agrava os sintomas digestivos e prejudica ainda mais o controle glicêmico, uma vez que hipoglicemias pós-prandiais e hiperglicemias distantes das refeições se manifestam. Dessa forma, os sintomas gastrointestinais tornam-se uma presença constante na vida dos pacientes diabéticos, impactando diretamente sua qualidade de vida. O aumento do nível glicêmico ativa, também, as vias de estresse oxidativo, o que acarreta apoptose de neurônios entéricos e mudança no seu código químico, resultando em alterações da motilidade (Zheng et al., 2017).

Os neurônios entéricos sofrem degeneração e redução em número e tamanho, além de ocorrer, também, diminuição de subtipos de neurônios inibitórios que sintetizam substâncias antioxidantes, como óxido nítrico e neuropeptídeo Y. Somado a isso, ocorre, também, remodelação dos neurônios do Sistema Nervoso Entérico, afetando assim, o funcionamento e a estrutura neuronal (Chedid et al., 2019).

### **Neuropatia autonômica e motilidade digestiva**

Dentre as complicações crônicas do Diabetes *mellitus*, destaca-se a neuropatia autonômica do trato gastrointestinal, caracterizada por disfunção dos nervos que controlam as funções do sistema. A condição pode ser diagnosticada por meio de variações glicêmicas e sintomas digestivos. A neuropatia envolve o esôfago, o estômago, a vesícula biliar, o cólon e o esfíncter anal (Zawada et al., 2018; Concepción Zavaleta et al., 2021).

A motilidade do TGI é regulada pelo sistema nervoso central, sistema nervoso entérico e as vias autonômicas, como o nervo vago. A desregulação dos sistemas e as variações glicêmicas sugerem gastroparesia, levando à absorção retardada do bolo alimentar, condição que decorre do comprometimento do nervo vago. A clínica pode ser assintomática e, caso sintomático, há a sensação de plenitude, saciedade precoce, borborigmo e vômitos. A disfunção do nervo vago tem como consequência, também, a disfunção esofágica, na qual as principais manifestações são disfagia para sólidos, pirose e sintomas de refluxo gastroesofágico (Zawada et al., 2018; Concepción Zavaleta et al., 2021).

A neuropatia autonômica pode ser responsável por afetar a motilidade do intestino grosso e delgado, no qual os sintomas se manifestam por diarreia ou constipação, sendo esta a mais frequente, uma vez que a inervação prejudicada dos músculos intestinais gera uma diminuição na propulsão intestinal. A diarreia diabética é, em geral, noturna ou pós-prandial e frequentemente de aspecto aquoso. Ela pode ser explicada por diferentes propostas, como crescimento bacteriano, aumento de secreção intestinal como resultado de neuropatia autonômica, insuficiência pancreática, uso de medicações para tratamento do DMT2, como a metformina, além de ação de hormônios como glucagon, somatostatina e peptídeo intestinal vasoativo, que induzem a diarreia (Zawada et al., 2018; Concepción Zavaleta et al., 2021).

## Disbiose intestinal e Diabetes tipo 2

O papel do microbioma intestinal na regulação metabólica é um tópico de crescente interesse na pesquisa sobre diabetes tipo 2 (DM2). A disbiose intestinal, que se refere ao desequilíbrio da flora microbiana, tem sido implicada na patogênese do DM2, influenciando processos inflamatórios e metabólicos. A alteração na composição da microbiota intestinal pode agravar os sintomas gastrointestinais, como diarreia e constipação, e afetar o controle glicêmico. Estudos recentes sugerem que intervenções terapêuticas voltadas para o restabelecimento do equilíbrio microbiano podem ter um papel promissor no manejo do diabetes. Uma questão fundamental discutida é que o microbioma intestinal não apenas influencia, mas também é influenciado pelas condições metabólicas e inflamatórias do diabetes. Sendo assim, o impacto da disbiose intestinal na fisiopatologia do diabetes tipo 2 é um campo emergente que pode fornecer novas abordagens terapêuticas (Iram Liaqat et al., 2023).

Em pacientes com DM2, observa-se um aumento na proporção de bactérias do filo Firmicutes em relação ao filo Bacteroidetes, o que agrava a homeostase metabólica e aumenta a inflamação de baixo grau, favorecendo a resistência à insulina. Além disso, há uma redução de bactérias produtoras de butirato, como *Clostridium* e *Faecalibacterium*, que têm funções anti-inflamatórias e são cruciais para a manutenção da integridade da barreira intestinal. Esse desequilíbrio contribui para a permeabilidade intestinal aumentada, facilitando a translocação de toxinas e provocando endotoxemia (Chedid et al., 2019).

Outro ponto relevante é o aumento de bactérias do filo Proteobacteria, que produzem lipopolissacarídeos (LPS), exacerbando a inflamação sistêmica. Essa inflamação de baixo grau está diretamente ligada à resistência à insulina e à piora do controle glicêmico. Em contrapartida, bactérias benéficas como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* sofrem redução, comprometendo a produção de metabólitos que favorecem o metabolismo da glicose e lipídios (Iram Liaqat et al., 2023).

Dada a prevalência de sintomas gastrointestinais em pacientes com diabetes, incluindo populações pediátricas, é essencial uma avaliação clínica regular para mitigar os efeitos colaterais da doença. Outro ponto importante a ser analisado é a falta de consenso sobre a frequência e gravidade dessas complicações, o que pode ser atribuído a diferentes metodologias de estudo, variações populacionais e diferenças no controle glicêmico. Além disso, a restauração do equilíbrio microbiano, como o uso de probióticos, surge como uma intervenção terapêutica promissora, com potencial para melhorar tanto o controle glicêmico quanto às complicações gastrointestinais (Concepción Zavaleta et al., 2021).

## Intervenções dietéticas e tratamentos

O manejo dos sintomas gastrointestinais nos pacientes diabéticos deve ser individualizado, de acordo com a gravidade dos sintomas e, além disso, deve contar com uma equipe multiprofissional. Os cuidados gerais para os pacientes envolvem a correção de distúrbios eletrolíticos, manutenção de adequada hidratação, controle glicêmico e terapia farmacológica de acordo com os sintomas. Dessa forma, medicamentos com potencial de retardo no esvaziamento gástrico devem ser substituídos, sempre que possível, como anti-hipertensivos, anti-colinérgicos e agonistas do receptor do GLP-1 (Careyva & Stello, 2016).

Dentre as orientações dietéticas, tem-se a indicação de fracionamento de refeições, redução na ingestão de fibras não digeríveis e alimentos gordurosos, além de optar por alimentos líquidos e semissólidos, com o intuito de preservar a velocidade de esvaziamento gástrico (Rodrigues & Motta, 2012).

A modulação microbiológica em pacientes diabéticos tem-se mostrado como um tratamento potencial. Ela envolve o uso de probióticos, definidos como microrganismos vivos que conferem benefícios à saúde do hospedeiro quando administrados corretamente. Seu papel está envolvido na regulação imunológica, aumento de bactérias benéficas, produção de substâncias que garantem o funcionamento adequado da barreira epitelial, gerando ácidos orgânicos e produtos antimicrobianos, que tem auxiliado na redução da endotoxemia metabólica e no acúmulo de mediadores inflamatórios. Dentre

os probióticos, o *Lactobacillus acidophilus* tem sido o mais explorado, demonstrando resultados na redução da glicemia de jejum e hemoglobina glicada (Iram Liaqat et al., 2023).

Por sua vez, os prebióticos são substâncias fermentáveis, utilizados a fim de modular a MI ao gerar benefícios para a homeostase da glicose, por meio de equilíbrio de hormônios, melhora na resistência à insulina e regulação na síntese de lipídeos. Estes, em conjunto aos probióticos e simbióticos, estimulam seletivamente o crescimento e a atividade de bactérias benéficas como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Assim, espera-se um bom controle glicêmico e a redução da inflamação. Os simbióticos são a junção a junção dos prebióticos e probióticos (Careyva & Stello, 2016).

### **Subestimação das complicações gastrointestinais no Diabetes**

Apesar da prevalência significativa de sintomas gastrointestinais em pacientes com Diabetes *mellitus*, essas complicações são frequentemente subestimadas na prática clínica. A falta de consenso entre os estudos quanto à frequência e gravidade dos sintomas pode ser atribuída a diferenças metodológicas e populacionais. Além disso, as complicações cardiovasculares e renais são abordadas com mais frequência nos diabéticos, o que gera uma menor abordagem de sintomas gastrointestinais nesses pacientes. cionadas ao tempo decorrido desde o diagnóstico do diabetes, mas sim ao nível de controle glicêmico (Du et al., 2018).

A subestimação compromete o diagnóstico precoce e a implementação de estratégias de manejo adequadas, o que dificulta a melhoria da qualidade de vida dos pacientes e a prevenção de complicações futuras. Assim, é necessária uma maior conscientização entre os profissionais de saúde sobre a importância do rastreamento e do monitoramento regular das complicações gastrointestinais em pacientes diabéticos, a fim de assegurar intervenções terapêuticas eficazes e um controle mais rigoroso dessas condições (Chedid et al., 2019).

### **Limitações e Perspectivas**

A compreensão dos mecanismos pelos quais as alterações gastrointestinais influenciam a fisiopatologia do Diabetes Mellitus é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e preventivas mais eficazes (SENA et al., 2022).

Nesse sentido, as direções de pesquisa concentram-se na investigação em como a microbiota intestinal pode modular a resposta inflamatória e o metabolismo glicêmico, examinando as mudanças intestinais precoces em pacientes com risco de desenvolver complicações gastrointestinais e se tais alterações predisõem a quadros mais graves. No entanto, são necessários estudos em populações maiores para confirmar essas hipóteses (Zheng et al., 2017).

A interação entre fatores metabólicos, inflamatórios e alterações na microbiota intestinal está sendo estudada para entender por que alguns pacientes com diabetes desenvolvem complicações gastrointestinais de forma mais precoce ou grave, mesmo com controle glicêmico semelhante a outros.<sup>13</sup> Pesquisas estão em andamento para investigar como intervenções, como mudanças na alimentação e o uso de probióticos, afetam a microbiota intestinal e o trato gastrointestinal, possibilitando o desenvolvimento de tratamentos personalizados (Concepción Zavaleta et al., 2021). Esses tratamentos buscam não apenas controlar a glicemia, mas também minimizar as complicações gastrointestinais (Selbuz & Buluş, 2020).

Com o avanço da pesquisa, espera-se que novas descobertas e terapias surjam, oferecendo uma compreensão mais detalhada da relação entre o Diabetes Mellitus e o trato gastrointestinal.<sup>9</sup> Isso pode levar a estratégias inovadoras para melhorar a qualidade de vida dos pacientes diabéticos, além de reduzir a incidência e a gravidade dessas complicações (Careyva & Stello, 2016).

#### 4. Conclusão

O Diabetes *mellitus* é uma doença crônica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue, resultantes de uma deficiência na produção ou ação da insulina, hormônio essencial para o metabolismo da glicose. (Krishnan, 2013) As complicações gastrointestinais em pacientes diabéticos estão frequentemente associadas a alterações na microbiota intestinal, que influenciam tanto o controle glicêmico quanto a saúde digestiva. (Rodrigues & Motta, 2012). A disbiose intestinal, um desequilíbrio microbiano, desempenha um papel crucial na patogênese dessas complicações, exacerbando os sintomas gastrointestinais e prejudicando o controle glicêmico (Chedid et al., 2019).

Alterações na motilidade gastrointestinal, como gastroparesia, constipação e diarreia, são comuns em indivíduos com diabetes e frequentemente estão relacionadas ao controle glicêmico inadequado e ao comprometimento do sistema nervoso entérico. (Dias et al., 2004). Além disso, a hiperglicemia contribui para o agravamento desses sintomas, ao afetar a motilidade gástrica e aumentar a permeabilidade intestinal (Chedid et al., 2019).

Embora essas complicações tenham alta prevalência, elas muitas vezes são subestimadas na prática clínica, dificultando o diagnóstico precoce e o manejo eficaz (Du et al., 2018). A abordagem terapêutica deve ser individualizada, contemplando intervenções dietéticas, farmacológicas e estratégias para a modulação da microbiota intestinal, como o uso de probióticos e prebióticos, visando melhorar o controle glicêmico e reduzir a inflamação. (Careyva & Stello, 2016). Futuros estudos são essenciais para aprofundar a compreensão dos mecanismos envolvidos e desenvolver estratégias de manejo mais eficazes, melhorando a qualidade de vida dos pacientes diabéticos.

#### Referências

- Adeshirlarijaney, A., & Gewirtz, A. T. (2020). Considering gut microbiota in treatment of type 2 diabetes mellitus. *Gut Microbes*, 1–12. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1717719>
- Careyva, B., & Stello, B. (2016). Diabetes Mellitus: Management of Gastrointestinal Complications. *American Family Physician*, 94(12), 980–986. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28075092/>
- Chedid, V., Brandler, J., Priya Vijayvargiya, Park, S.-Y., Szarka, L. A., & Camilleri, M. (2019). Characterization of Upper Gastrointestinal Symptoms, Gastric Motor Functions, and Associations in Patients with Diabetes at a Referral Center. *The American Journal of Gastroenterology*, 114(1), 143–154. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0234-1>
- Concepción Zavaleta, M. J., Gonzáles Yovera, J. G., Moreno Marreros, D. M., Rafael Robles, L. del P., Palomino Taype, K. R., Soto Gálvez, K. N., Arriola Torres, L. F., Coronado Arroyo, J. C., & Concepción Urteaga, L. A. (2021). Diabetic gastroenteropathy: An underdiagnosed complication. *World Journal of Diabetes*, 12(6), 794–809. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i6.794>
- Dias, A. S., Llesuy, S., Marroni, C. A., & Marroni, N. (2004). Alterações gastrointestinais no diabetes mellitus: estresse oxidativo e fluxo sanguíneo da artéria mesentérica - estudo experimental. *Arquivos de Gastroenterologia*, 41(2), 108–113. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032004000200008>
- Du, Y. T., Rayner, C. K., Jones, K. L., Talley, N. J., & Horowitz, M. (2018). Gastrointestinal Symptoms in Diabetes: Prevalence, Assessment, Pathogenesis, and Management. *Diabetes Care*, 41(3), 627–637. <https://doi.org/10.2337/dc17-1536>
- Iram Liaqat, Nazish Mazhar Ali, Arshad, N., Sajjad, S., Rashid, F., Hanif, U., Ara, C., Mobina Ulfat, Saiqa Andleeb, Muhammad, Bibi, A., Muhammad Mubin, Ali, S., Hafiz Muhammad Tahir, & Ikram ul-Haq. (2023). Gut dysbiosis, inflammation and type 2 diabetes in mice using synthetic gut microbiota from diabetic humans. *Brazilian Journal of Biology*, 83. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.242818>
- Gomes, A. C., Bueno, A. A., de Souza, R. G. M., & Mota, J. F. (2014). Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutrition Journal*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-60>
- Krishnan, B. (2013). Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 4(3), 51. <https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i3.51>
- Li, H.-Y., Zhou, D.-D., Gan, R.-Y., Huang, S.-Y., Zhao, C.-N., Shang, A., Xu, X.-Y., & Li, H.-B. (2021). Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*, 13(9), 3211. <https://doi.org/10.3390/nu13093211>
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. In *repositorio.ufsm.br*. Brasil. <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/15824>
- Rodrigues, M. L. C., & Motta, M. E. F. A. (2012). Mechanisms and factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *Jornal de Pediatria*, 88(1), 17–24. <https://doi.org/10.2223/jped.2153>



- Selbuz, S., & Buluş, A. D. (2020). Gastrointestinal symptoms in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 33(2), 185–190. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0350>
- Sena, E. M. A. B., Silva, D. V. L., Américo, M. F., Nascimento, J. W. G., Miranda, J. R. A., & Corá, L. A. (2022). Gastrointestinal motility in elderly patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Arquivos de Gastroenterologia*, 59(2), 231–237. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.202202000-42>
- Snyder, H. (2019). Literature Review as a Research Methodology: an Overview and Guidelines. *Journal of Business Research*, 104(1), 333–339. ScienceDirect. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>
- Sohail, M. U., Althani, A., Anwar, H., Rizzi, R., & Marei, H. E. (2017). Role of the Gastrointestinal Tract Microbiome in the Pathophysiology of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2017, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2017/9631435>
- Troncon, L. E. D. A., Lopes, R. P., Simão, M. N., Iquegami, M., Rosa-E-Silva, L., Nobre-E-Souza, M. A., & Foss, M. C. (2001). Frequência de sintomas digestivos em pacientes brasileiros com Diabetes Mellitus. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 47, 157–164. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302001000200035>
- Vallianou, N. G., Stratigou, T., & Tsarakis, S. (2019). Metformin and gut microbiota: their interactions and their impact on diabetes. *Hormones*, 18(2), 141–144. <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00093-w>
- Woldeamlak, B., Yirdaw, K., & Biadgo, B. (2019). Role of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications: Novel Insights and Potential Intervention Strategies. *The Korean Journal of Gastroenterology*, 74(6), 314–320. <https://doi.org/10.4166/kjg.2019.74.6.314>
- Zawada, A., Moszak, M., Skrzypczak, D., & Grzymisławski, M. (2018). Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 27(4), 567–572. <https://doi.org/10.17219/acem/67961>
- Zhang, L., Chu, J., Hao, W., Zhang, J., Li, H., Yang, C., Yang, J., Chen, X., & Wang, H. (2021). Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications. *Mediators of Inflammation*, 2021, e5110276. <https://doi.org/10.1155/2021/5110276>
- Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2017). Global Aetiology and Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>