

Manifestaciones gastrointestinales de la diabetes mellitus

Víctor Adolfo Marulanda Sierra MD.¹

RESUMEN

La diabetes mellitus viene cobrando gran importancia dado su carácter actual de pandemia principalmente en relación a la tipo 2. Su carácter de enfermedad multisistémica por compromiso de órganos blancos no puede dejar de lado al tracto gastrointestinal, en donde se involucran las alteraciones funcionales por neuropatía autonómica, compromiso infeccioso y afección de tipo autoinmune cuando se está en presencia de diabetes tipo 1. El hígado es un órgano particularmente sensible al compromiso por diabetes tipo 2 por hígado graso. En el contexto de la hepatitis C puede ser un evento asociado a tener en cuenta por múltiples mecanismos. La cirrosis puede desarrollar diabetes hepatógena como se expondrá en esta revisión; el páncreas puede ser comprometido por fenómenos autoinmunes, y la pancreatitis crónica puede desarrollar diabetes mellitus y presenta características especiales en cuanto a su fisiopatología y a su comportamiento clínico. Además, la cetoacidosis diabética puede llevar a pancreatitis aguda. Es también de anotar el carácter de inductora a lesiones neoplásicas dados los factores de riesgo que presenta la diabetes mellitus tipo 2 principalmente relacionados con cáncer de colon, sin dejar de lado los efectos proliferativos de la hiperinsulinemia generada como consecuencia de la resistencia a la misma. La gastropatía autoinmune asociada a diabetes mellitus tipo 1 puede conllevar a desarrollo de adenocarcinoma y tumores carcinoides. Esta revisión tiene como objetivo describir los principales efectos de la diabetes mellitus a nivel del tracto gastrointestinal incluyendo páncreas e hígado, además de plantear otras asociaciones menos conocidas, y generar una mayor comprensión de esta enfermedad.

ABSTRACT

The diabetes mellitus has a big importance for your pandemic characteristic, in diabetes 2 relationship. Is a multiorganic illness with organ target must be to bear in mind, this compromise the gastrointestinal tract for functional disturbance for autonomic neuropathic, infectious and autoimmune compromise. The liver is sensible target for diabetes 2 in context for non alcoholic fatty liver disease. The diabetes mellitus in context of Hepatitis C may be a partner event. The cirrhosis may be development diabetes hepatogenic. The pancreas can be committed by autoimmune phenomena.

In addition to the chronic pancreatitis may be development diabetes mellitus for multiple mechanisms with special physiopathology and clinic behavior the diabetic ketoacidotic may be to carry acute pancreatitis. The diabetes mellitus is promoter for neoplastic lesion for risk factor in relationship diabetes 2 mainly colon cancer. The hyperinsulinemia is big important factor for proliferator aptitude. The autoimmune gastropathy is associated with diabetes 1 and may be to carry development adenocarcinoma and carcinoid tumors. This review has as objective to describe the main effects of diabetes mellitus in gastrointestinal tract, include liver and pancreas in to besides outlining other less well-known associations.

La diabetes mellitus afecta aproximadamente el 6% de la población en EUA, prediciéndose un aumento del 50% en los países desarrollados. Dado que el tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico puede tomar hasta 8 años, es probable que un 30% de los enfermos no estén identificados (1). Es clara la asociación entre síndrome metabólico y la DM tipo 2 generada a través de la

resistencia a la insulina, que al promover la hiperinsulinemia, induce el aumento de la producción del factor de crecimiento derivado de la insulina a nivel hepático y posteriormente, con el agotamiento de las células beta, se presenta la caída en la secreción de insulina. Con respecto a la DM tipo 1, que es mediada por fenómenos autoinmunes contra la célula Beta, implica además factores genéticos ligados al

¹ Médico internista gastroenterólogo
Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

Fecha recibido 15-02-06 / Fecha aceptado 15-03-06

HLA y factores ambientales menos conocidos. La mayoría de las manifestaciones gastrointestinales están en relación a fenómenos autonómicos secundarios a compromiso neuropático de la enfermedad, los cuales se incrementan en severidad con la edad, el tiempo de duración de la enfermedad y la presencia de neuropatía periférica (2). Esta revisión tiene como objetivo describir los principales efectos de la diabetes mellitus a nivel del tracto gastrointestinal incluyendo páncreas e hígado, además de plantear otras asociaciones menos conocidas y generar una mayor comprensión de esta enfermedad, enfocada en el campo de la gastroenterología.

DIABETES MELLITUS Y SÍNTOMAS RELACIONADOS

Muchos estudios han encontrado que los pacientes afectados por la diabetes mellitus presentan mayor cantidad de síntomas gastrointestinales que los individuos controles (4). Los síntomas más prevalentes son: diarrea, constipación, plenitud gástrica, pirosis e incontinencia fecal, la mayoría de estos exacerbados por episodios de estrés (5). Algunos medicamentos también se han visto relacionados con la exacerbación de síntomas. La metformina puede producir o aumentar la intensidad de la diarrea y llevar a incontinencia fecal (7). Con respecto al control glucémico, los estudios son contradictorios en evidenciar una relación entre ésta y la intensidad de los síntomas.

DIABETES MELLITUS Y ASOCIACIÓN A NEOPLASIAS GASTROINTESTINALES

Cáncer gástrico

Los datos sobre el incremento del riesgo de desarrollar neoplasias malignas en pacientes diabéticos son conflictivos. En cuanto a la tipo 1, la asociación de ésta con el desarrollo de cáncer gástrico fue evidenciada en el estudio de Zendejdel y cols., en una cohorte de población sueca (9); sin embargo, en la cohorte británica del estudio de Swerdlow, esta asociación no fue documentada (10).

Cáncer colorrectal

El aumento del riesgo de desarrollar cáncer del colon en pacientes con diabetes mellitus se relaciona con la obesidad, la inactividad y los malos hábitos dietarios que son factores de riesgo comunes para el cáncer de colon y la diabetes mellitus tipo 2. Otro factor involucrado, y que podría ejercer un papel fundamental, es la hiperinsulinemia y los altos valores de péptido C observados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (3), lo cual explicaría el porqué la terapia exógena con insulina puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de colon, dado que ésta y los factores de crecimiento derivados de la misma inducen la proliferación celular y del endotelio vascular, al igual que un incremento en la generación de criptas aberrantes lo cual ha sido demostrado en estudios in vitro (10, 11).

En cuanto al cáncer rectal la asociación es mucho menos clara y podría ser explicado por que los altos índices de masa corporal y la obesidad, que como se comentó anteriormente juegan un papel importante en el cáncer del colon, no están relacionados con el desarrollo de neoplasias rectales.

Cáncer pancreático

La relación entre diabetes mellitus y el cáncer de páncreas ha sido bien estudiada. Dos metanálisis mostraron un riesgo relativo de desarrollar cáncer de páncreas en pacientes diabéticos que varió de 1,8 a 2,1 (14, 15). Entre los factores de riesgo estarían los altos niveles de insulina y el crecimiento derivado de la misma, los cuales promueven la proliferación celular, especialmente en el páncreas exocrino, rico en suplencia arterial (16).

Igualmente, el cáncer de páncreas puede inducir el desarrollo de diabetes mellitus, demostrado por el hecho de que al remover el tumor, la tolerancia a la glucosa mejora de forma sustancial. Los mecanismos por los cuales se puede generar diabetes mellitus son entre otros, la destrucción de células de

los islotes pancreáticos, el efecto inhibitor del polipéptido amiloide del islote pancreático, cuyos niveles se encuentran elevados en el páncreas afectado por la neoplasia (17) y el probable efecto del daño autoinmune generado por los anticuerpos contra los islotes que han sido encontrados hasta en el 50% de los pacientes afectados con el cáncer pancreático (1). En conclusión, una relación en ambos sentidos se encuentra entre estas 2 patologías sin aclarar de forma definitiva los mecanismos involucrados.

Hepatocarcinoma

La diabetes mellitus aumenta el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma, sobre todo si se presenta asociada a hepatitis, B, C o consumo de alcohol (12). Este efecto se da principalmente en el contexto de la tipo 2, dado por el efecto proliferativo de la insulina y del factor de crecimiento relacionados a la misma, que favorece el crecimiento y la proliferación de los hepatocitos, promoviendo el desarrollo de lesiones premalignas (1). También se ha observado un aumento del riesgo de cáncer hepático al presentar mayor incidencia de esteatohepatitis no alcohólica con eventual evolución a cirrosis a largo plazo (13). Al progresar a hepatocarcinoma se observan que los niveles de factores de crecimiento derivados de la insulina se encuentran disminuidos. Además entre el 15 y 20% de los pacientes que desarrollan hepatocarcinoma cursarán en algún momento con diabetes mellitus, cuya fisiopatología está con relación a la diabetes secundaria con la cirrosis (diabetes hepatógena) y que será revisada posteriormente, al igual que otra asociación menos común que favorece el desarrollo de hepatocarcinoma en el contexto de diabetes como es la hemocromatosis.

DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Esprúe celiaco (18)

La diabetes mellitus tipo 1 y la enfermedad celíaca comparten un mecanismo autoinmune. La prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes con diabetes

tipo 1, varía entre 1 a 7 % según los estudios de Rewers y cols, en comparación a la prevalencia de la misma en la población general del hemisferio norte que varía entre 0,4 y 1%. A su vez, en pacientes con diabetes mellitus, la prevalencia de esprúe celíaco es de 5-10 %, la cual es detectada en promedio 4 años posterior al diagnóstico de la diabetes.

El desarrollo de esta enfermedad en general es asintomático. Otros pacientes evolucionan con dolor abdominal, en la mayoría de los casos leve, deficiencias nutricionales manifestadas en osteopenia, deficiencias en el desarrollo ponderal y edemas por la hipoproteinemia. La prueba más sensible desde el punto de vista inmunológico para detectar el esprúe celíaco son los anticuerpos antitransglutaminasa titular IgA, aunque se debe tener en cuenta que del 1 al 3% de los pacientes afectados por diabetes mellitus presentan deficiencia de esta inmunoglobulina. Es interesante anotar que, con la supresión del gluten de la dieta, mejora el control glucémico del paciente y lleva a la negativización de los anticuerpos. Esto además puede servir para verificar el cumplimiento en la dieta.

Diabetes mellitus y gastropatía autoinmune (20, 21)

La presencia de anticuerpos contra las células parietales es encontrada entre el 15 y 21% de los pacientes con diabetes tipo 1, en comparación al rango de la población general que varía entre 2 y 10%. Del mismo modo 20 a 40% de las personas con presencia de estos anticuerpos presentan diabetes mellitus tipo 1. Los anticuerpos contra células parietales están dirigidos contra la bomba sodio potasio ATPasa, la cual es requerida para la secreción ácida. Su inhibición o destrucción lleva a hipo y posteriormente aclorhidria. Estos pacientes presentan una alta incidencia de gastritis atrófica que lleva al desarrollo de hipergastrinemia por la pérdida de inhibición ácida de las células G del antro gástrico, aumentando el riesgo de desarrollo de tumores carcinoides. Una asociación importante a la gastropatía autoinmune es la deficiencia de hierro, que está relacionada con

la pérdida de ácido clorhídrico necesario para remover la unión proteica del hierro y permitir de esta forma su absorción.

Los pacientes con diabetes mellitus y gastropatía autoinmune presentan comúnmente anticuerpos contra el factor intrínseco, lo cual altera la absorción de la vitamina B12 produciendo anemia megaloblástica, enfermedad conocida como anemia perniciosa. Es de resaltar que la gastritis atrófica y la anemia perniciosa aumentan el riesgo de desarrollar adenocarcinoma gástrico, al igual que tumores carcinoides.

DIABETES MELLITUS Y COMPROMISO DE LA CAVIDAD ORAL

La cavidad oral de los pacientes con diabetes mellitus es propicia para la colonización bacteriana. El principal factor predisponente es la deficiencia de la inmunidad celular que conlleva a alteración de la función de neutrófilos y macrófagos, propiciando niveles bajos niveles de lisozima o lactoferrina en la cavidad oral y glucosilación de las mismas, impidiendo su acción antibacteriana (1). La enfermedad periodontal se presenta con mayor prevalencia en pacientes con diabetes mellitus y se relaciona estrechamente con el pobre control glucémico (24). Igualmente, la secreción salival está en relación inversa con los niveles de hemoglobina glicosilada (22). La xerostomía notada en pacientes diabéticos no sólo estaría condicionada por pobre control glucémico, sino también por los cambios en la composición de la saliva (alto contenido proteico y de potasio), la neuropatía autonómica que deteriorará la secreción glandular y la presencia de síndrome Sicca en pacientes con diabetes tipo 1, en quienes se detectan anticuerpos anti RO, sugiriendo la existencia de síndrome de Sjogren (23). Los efectos de la baja secreción salival, el bajo pH de la misma, la infección y los efectos de la microangiopatía con hipoxia tisular consecuente, genera queilitis crónica, atrofia, leucoplaquia y a largo plazo aumenta el riesgo de desarrollar tumores orales (1).

Diabetes mellitus y esófago

El compromiso esofágico en pacientes con diabetes mellitus está principalmente relacionado con las alteraciones en la motilidad que se encuentran en cerca del 50% de los pacientes diabéticos. Estas incluyen, ondas múltiplo, contracciones espontáneas, peristalsis fallida y ondas de baja amplitud que conllevan a una disminución del aclaramiento esofágico (25). Se cree que el mecanismo que permite esta disfunción está vinculado con la neuropatía vagal, dado que el compromiso motor mejora con medicamentos anticolinérgicos y a que en estudios histopatológicos se encuentra la destrucción del nervio vago o sus ramas (1). La alteración autonómica se ha demostrado igualmente en estudios cardíacos correlacionando las alteraciones de motilidad con la pérdida de la variabilidad del RR en el electrocardiograma (26). Otros eventos asociados son: la neuropatía periférica que ha sido demostrada por estudios de neuroconducción (27) y el estado neuropsiquiátrico del paciente. Es de anotar que el control glucémico juega un rol, aunque es controversial, dado que altos niveles de glucosa se relacionan con la disminución en el tono del esfínter esofágico inferior y en la velocidad de la peristalsis esofágica. Sin embargo, niveles moderados de hiperglicemia pueden aumentar la velocidad peristáltica. La prevalencia de síntomas en pacientes con alteraciones de la motilidad varían entre el 2 al 27 % (28).

Otra patología asociada en el esófago en pacientes diabéticos es la enfermedad por reflujo gastroesofágico. La pirosis es el síntoma más prevalente, y ha sido encontrada en el 25% de los pacientes. En individuos asintomáticos el 28% evidenció la presencia de reflujo ácido significativo en los estudios de pHmetría de 24 horas. Esto no se correlaciona con alteraciones en el vaciamiento gástrico ni en el tránsito esofágico, sugiriendo que el mecanismo del reflujo en pacientes diabéticos está relacionado con la obesidad, la disminución en la secreción de las glándulas parótidas y la composición de esta secreción que alterara el aclaramiento ácido esofágico. Es

de resaltar que la eritromicina aumenta el tránsito esofágico y dada su acción como agonista de los receptores de la motilina, se podría inferir que esta última juega un papel capital en la patofisiología de los trastornos esofágicos (29).

Otra asociación está dada con la esofagitis por candida. Esta generalmente se presenta con disfagia y odinofagia y se debe realizar el diagnóstico diferencial con las complicaciones de la enfermedad por reflujo, principalmente la estenosis, por medio de una esofagoscopia. Su tratamiento está basado en el uso de fluconazol 200 mgr día por 2 semanas. Otros antimicóticos no absorbibles como la nistatina o el clotrimoxazol también son efectivos (1).

DIABETES MELLITUS Y ESTÓMAGO

Gastroparesia diabética

La gastroparesia es la principal complicación desde el punto de vista motor de la diabetes mellitus en el tracto gastrointestinal. En diferentes estudios se ha observado alteración del vaciamiento para sólidos y líquidos en aproximadamente el 50% de los pacientes diabéticos (30).

Las alteraciones en la motilidad gástrica son principalmente: deterioro en la relajación del fondo gástrico alterando de esta manera la acomodación del contenido, cambios en la motilidad en sí dada por taqui o bradigastría e hipomotilidad antral posterior a la contracción duodenal, secundario a la ausencia de la fase 3 del complejo motor migratorio. A menudo se observa píloro-espasmo que también contribuye a deteriorar el vaciamiento gástrico (1).

Las causas de la gastroparesia son multifactoriales. Ejerce un papel importante la neuropatía autonómica por daño vagal, demostrada por la atenuación de la secreción ácida en respuesta al estímulo, lo cual no se observa al estimular directamente las células parietales con gastrina. El óxido nítrico, disminuido por la alteración en la función del óxido nítrico sintetasa, induce al espasmo pilórico y la hipomotilidad antral,

llevando a un trastorno de vaciamiento similar a lo que ocurre en la acalasia en el esófago (32). Otros mecanismos postulados son: la isquemia generada por el compromiso microangiopático lo cual lleva a un aumento de prostaglandinas que producen taquigastría, la pérdida de células de Cajal y los elevados niveles posprandiales de glucagon que favorecen el retardo del vaciamiento gástrico (33). Es importante tener en cuenta el adecuado control glucémico, ya que los altos niveles de glucosa favorecen las alteraciones en la función del marcapasos gástrico permitiendo la aparición de taqui o bradigastría, alterando la respuesta a la motilina y por ende a la eritromicina, encontrándose asociado igualmente píloro-espasmo, el cual favorece el flujo retrógrado y las alteraciones en el acomodamiento del fondo por aumento de relajación del mismo (33).

La gastroparesia diabética es más común en el sexo femenino y no se encuentra una relación entre ésta y el índice de masa corporal. La secreción ácida, afectada como vimos en algunos pacientes con diabetes tipo 1 no parece involucrada en el vaciamiento gástrico y aunque hay pocos estudios de seguimiento, éste no parece deteriorarse con el paso del tiempo (1).

Los síntomas más frecuentes son: plenitud gástrica temprana y meteorismo más que náuseas o vómitos y generalmente se correlacionan con alteraciones severas en el vaciamiento gástrico. Debe practicarse una endoscopia de vías digestivas altas en la presencia de dichos síntomas, a fin de descartar otros diagnósticos como enfermedad úlcera péptica, bezoares como complicación de gastroparesia, obstrucción al tracto de salida por causas benignas o neoplásicas. Igualmente deben considerarse trastornos metabólicos (uremia), hidroelectrolítico (hipocalcemia o hipercalcemia), enfermedades cerebro vasculares, enfermedades psiquiátricas, enfermedades del tejido conectivo (escleroderma), medicamentos (tríclicos, opiáceos, fenotiazinas, estrógenos, calcio antagonistas, beta-adrenérgicos) y enfermedades biliares (1). Una vez descartadas dichas patologías, debe realizarse una gamagrafía de vaciamiento para sólidos, siendo ésta más sensible que la gamagrafía con fase líquida. Deberán

suspenderse los proquinéticos 48-72 horas antes de su realización. El paciente ingiere un alimento, usualmente huevos revueltos, que proporciona 300 kilocalorías, marcados con radionúcleos. El resultado es reportado como el porcentaje de comida evacuada o retenida luego de 2 horas, que es el 50% del tiempo requerido para la evacuación gástrica. Esta medición no se ha estandarizado completamente, así que la técnica y la duración varía según el protocolo utilizado; sin embargo, lo recomendado es que debe realizarse durante 4 horas (34). Otros estudios a considerarse, pero que no están ampliamente difundidos en nuestro país y en muchos casos están ligados a estudios de laboratorio en los países desarrollados son: el electrogastrograma realizado con el fin de demostrar fenómenos de taqui y bradigastria pero que se correlacionan pobremente con el vaciamiento gástrico, la manometría antroduodenal que puede ayudar a diferenciar entre compromiso neuropático o muscular pero que es invasivo y requiere gran experticia, la ecografía transabdominal que provee información sobre la contracción antroduodenal y que al igual que la manometría requiere de personal altamente entrenado para su realización e interpretación, la resonancia magnética, el barostat, el test de absorción de acetaminofén y las cápsulas radio-opacas de Sitzmark (1).

Las consecuencias de la gastroparesia diabética son múltiples incluyendo trastornos hidroelectrolíticos, deficiencias nutricionales, pérdida de peso, pobre control glucémico que a su vez altera la motilidad gástrica, los bezoares que son una rara complicación generados por la retención de productos alimentarios no digeridos, aumento del tiempo de contacto de algunos medicamentos y un aumento en el riesgo de broncoaspiración en los procedimientos que requieran anestesia para estos pacientes. En ocasiones ocurre aceleración del vaciamiento gástrico principalmente en las fases iniciales de la evolución de la enfermedad que puede llevar a hipotensión posprandial. Un vaciamiento gástrico retardado también puede llevar a hipoglicemia en pacientes que usan insulina dado que hay una disminución en las necesidades de la misma. Las náuseas y emesis encontradas en el contexto de la cetoacidosis diabética se deben en primera instancia a

estasis del contenido, siendo la dilatación de la cámara gástrica una rara complicación (1).

El tratamiento tiene como metas principales mantener un adecuado estado nutricional, optimizar el efecto de la terapia hipoglicemiante, principalmente de la insulina y mejorar los síntomas asociados. Esto conllevará a mantener adecuados valores de glicemia pre y posprandiales, mantenimiento de índices de masa corporal normales y por ende disminuirá el compromiso de órganos blanco. En primer lugar, la dieta que debe utilizar, se prefiere que contenga bajas cantidades de grasas, alimentos con baja capacidad de generar residuos gástricos y fraccionar la dieta para así minimizar el riesgo de formación de bezoares. Puede ser necesaria la utilización de suplementos calóricos en forma líquida, que en general son mejor tolerados que los alimentos sólidos y de multivitamínicos. Las caminatas posprandiales puede ayudar a mejorar el vaciamiento gástrico, pero en algunos pacientes podría empeorarlo (1-40).

El uso de proquinéticos ha sido ampliamente estudiado, aunque la mayoría de los estudios son abiertos y no doble ciegos, con sólo un metanálisis el cual fue realizado por Sturm y cols, quien sólo encontró un estudio con una escala de valoración de síntomas, pero que sugiere que la eritromicina es más efectiva que otros proquinéticos (38). La metoclopramida, usada desde hace largo tiempo, actúa antagonizando los efectos de la dopamina a nivel central y periférico y tiene un efecto colinérgicomimético por inhibición de la colinesterasa, además de efectos sobre los receptores de serotonina 3 y 4, mejoría de la contracción antroduodenal, la función pilórica, el peristaltismo yeyunal y la acomodación fúndica dependiente de acetilcolina, fuera de su conocido efecto antiemético por acción central (36). Su limitación principal son los efectos secundarios como reacciones distónicas vistas más frecuentemente en jóvenes, la diskinesia tardía en ancianos que es dependiente de la dosis utilizada y los cambios generados por la hiperprolactinemia derivada del antagonismo de los receptores dopaminérgicos (D2). Su uso principal está dado en el paciente

hospitalizado con náuseas y emesis dada su presentación intravenosa. Si es utilizado en forma enteral se prefiere la presentación en suspensión dado que es mejor tolerado que las grageas. La domperidona, con un mecanismo de acción similar a la metoclopramida ejerce un efecto similar a esta sin los colaterales de tipo central, dado que no cruza la barrera hematoencefálica, pero sin desprenderse de los causados por la hiperprolactinemia, además se han reportado efectos colinérgicos como boca seca y otros como cefalea. Su dosis debe iniciarse con 10 mgr 4 veces al día y máximo 120 mgr día repartido en 4 tomas y se debe esperar al menos un mes para inferir falla del tratamiento (1-83). El itopride con mecanismo de acción sobre los receptores D2 y con efecto colinérgico por acción sobre la colinesterasa es prometedor pero se encuentra en estudios de fase III en Norteamérica (84).

La cisaprida, como antagonista 5-HT₄ y antagonista 5-HT₃, estimula la liberación de acetilcolina, mejorando así la motilidad en todo el tracto gastrointestinal. Su efecto sobre los síntomas es variable y no mejora con el control glucémico. Sin embargo, su uso se ha visto limitado por los efectos cardiovasculares ampliamente conocidos consistentes en la prolongación del intervalo QT favoreciendo la aparición de taquicardia ventricular helicoidal (torsades de pointes). Se recomienda no utilizarse en paciente con intervalo QT corregido mayor de 0,45 segundos así como con macrólidos, fenotiazinas y antifúngicos, dado que pueden aumentar los niveles séricos de cisapride (35). La aparición de la mosaprida, con idéntico mecanismo de acción, pero sin los efectos cardíacos observados en la cisaprida ya que no actúa sobre los canales de potasio, puede variar el resultado con este tipo de medicamentos (83)

La eritromicina, como tratamiento en la gastroparesia diabética ha sido ampliamente difundido, actúa como agonista de la motilina, que induce la fase 3 del complejo motor migratorio con las contracciones antrales. Las dosis recomendadas para uso oral son 250 mgr cada 6 horas e intravenosa 50 a 100 mgr cada 6 horas. Sin embargo, presenta importantes inconvenientes

como la taquifilaxia vista en el tratamiento crónico, la resistencia antibacteriana que induciría y los síntomas de meteorismo y disconfort abdominal que les produce a los pacientes, por lo cual si se utiliza, su uso debe restringirse a períodos cortos de tiempo (39). Se deberá esperar la aparición de nuevos agonistas del receptor de motilina para avalar su utilización de este mecanismo como tratamiento para la gastroparesia diabética.

Otros medicamentos estudiados son: el tegaserod como agonista 5HT-4, mejora la motilidad gástrica al igual que la colónica aunque los estudios con este medicamento para el uso en gastroparesia diabética todavía se encuentran en fase III y su beneficio está limitado por los cuadros diarreicos que induce. El sindelnafil como inhibidor de la 5-fosfodiesterasa e inductor de la formación de óxido nítrico ha demostrado alguna utilidad pero su uso no ha sido avalado para esta patología. La clonidina, igualmente parecer tener un efecto benéfico sobre las náuseas y la emesis aunque no sobre el vaciamiento gástrico. Los agentes similares a la ghrelina, una hormona que aumenta el vaciamiento de la cámara gástrica podrían tener un futuro prometedor, pero faltan más estudios para avalar su uso, al igual que los antagonistas del receptor de colecistokinina (83).

Otros manejos estudiados que se utilizan en pacientes refractarios a los tratamientos mencionados son: inyección de toxina botulínica en el píloro (42), marcapasos gástrico de alta frecuencia y baja amplitud con electrodos instaurados en el músculo gástrico y que redundan en una mejoría sustancial en el estado nutricional del paciente al igual que en el control glucémico; en casos severos puede llegar a requerirse la colocación de sondas de yeyunos-tomía para lograr una adecuada nutrición y evitar los episodios eméticos. Las sondas de gastrostomía sólo tienen utilidad para lograr la descompresión gástrica en los casos que se requiera (1). En casos más severos y dependiendo del contexto del paciente puede llegarse a la realización de gastrectomías para manejo de la gastroparesia.

DIABETES MELLITUS E INTESTINO DELGADO

Diarrea crónica

La prevalencia de diarrea crónica en pacientes diabéticos varía del 3,7 al 22% según las series de Lysy, Celik y cols (45). Generalmente se presenta en pacientes de mediana edad, particularmente en hombres y en aquéllos en quien existe pobre control glucémico. Los episodios de diarrea en general son no dolorosos y de predominio nocturno y deben ser diferenciados de la incontinencia fecal que parece ser más frecuente. Los cuadros de esteatorrea son los más habituales y son vistos en el 75% de los casos de diarrea crónica. Son muchas las etiologías planteadas siendo el sobrecrecimiento bacteriano una de las más comunes. La flora intestinal, que desconjuga las ácidos biliares y causan daño de la mucosa intestinal, genera malabsorción, alteraciones en la motilidad y translocación bacteriana (43). Dentro de los estudios que se han utilizado para evaluar el sobrecrecimiento bacteriano se encuentran los test de aliento luego de una carga de glucosa o glicopyrrolato. Su sensibilidad y especificidad varía entre el 62 y 91% y entre el 75 y 100% respectivamente, con respecto al gold estándar, que es el aspirado duodenal, en el cual se demuestra más de 10^6 unidades formadoras de colonia por mililitro (48).

Es de anotar la importancia de la neuropatía autonómica. Se ha demostrado en estudios histopatológicos la severa disminución en la densidad de axones no mielinizados y en las ramas vagales de pequeño calibre. El sistema nervioso simpático también presenta cambios en relación a la disminución en la densidad de sus fibras (44).

Otra causa común de diarrea en pacientes diabéticos es el uso de medicamentos tales como la metformina que reduce la absorción ileal de sales biliares (46) y los endulzantes artificiales por medio de un mecanismo osmótico visto principalmente con el sorbitol en ingesta superior a los 20 gramos y aunque sólo una mínima proporción no es absorbido, éste es desdoblado por la flora intestinal que produce hidrógeno

y ácidos grasos de cadena corta los cuales son los causantes de los cuadros diarreicos asociados a esta sustancia (1). Otros mecanismos a tener en cuenta son: malabsorción de sales biliares que ocurre en el 15% de los pacientes diabéticos y está en relación a un tránsito intestinal rápido por neuropatía autonómica y puede ser detectado por la prueba de medicina nuclear conocida como test de retención de 75-sc-HCAT (75 sc ácido homocólico taurina), el cual es administrado por vía oral y al ser absorbido es detectado gamagráficamente (44); el hipertiroidismo, esprúe celiaco e insuficiencia pancreática pueden estar asociados a la diabetes mellitus tipo 1. Otras posibilidades más raras serían los tumores productores de glucagon, de péptido intestinal vasoactivo y de somatostina (1).

No hay un tratamiento específico para la diarrea crónica en pacientes diabéticos. Las terapias podrían diferir entre prokinéticos si se considera tránsito lento u opiáceos si el cuadro está a favor de un tránsito rápido. El uso de análogos de la somatostatina que inhibe la secreción de agua, aumenta la capacidad absorbente y suprime la liberación de hormonas con acción gastrointestinal; están indicados en el fracaso de terapias convencionales. La clonidina que estimula los receptores alfa 2 en el intestino puede tener un efecto benéfico pero su uso está limitado por los cuadros de hipotensión ortostática que se pueden presentar durante la terapia. No hay clara evidencia sobre el uso de antibiótico-terapia empírica en los cuadros diarreicos crónicos de los pacientes diabéticos (1).

DIABETES MELLITUS Y COLON

El principal problema relacionado con el intestino grueso en los pacientes diabéticos es la constipación. Al evaluar el tránsito intestinal se ha documentado que el tránsito colónico puede ser normal o lento independiente del control glucémico. Algunos pacientes pueden presentar disfunción del piso pélvico el cual puede ser manejado por medio de biofeedback. En general, la presencia de constipación se ha relacionado con neuropatía autonómica. La hiperglicemia es

capaz de inhibir la respuesta gastrocólica, las ondas peristálticas colónicas y la percepción rectal (49-51). Sin embargo, los estudios de Maleki y cols, y Sims y cols, no pudieron demostrar dicha asociación (52, 53). Otros estudios como el de Battle y cols, demostraron el deterioro en la respuesta mioeléctrica del colon izquierdo con el alimento, donde la motilidad colónica posprandial se encontró disminuida. Estas anomalías fueron revertidas por el uso de metoclopramida y neostigmina indicando que el músculo liso es funcional, postulándose que el defecto se encontraría en el sistema nervioso autónomo (50). Otras hipótesis están en relación a la disminución de la sustancia P a nivel rectal. Esta estimula la secreción de la mucosa de agua y electrolitos, al igual que aumenta la motilidad intestinal, permitiendo en su ausencia, el desarrollo de constipación (54).

En cuanto a la enfermedad anorrectal, la patología más frecuentemente encontrada es la incontinencia fecal, con mayor prevalencia en el sexo femenino y en pacientes con un tiempo más largo de evolución de la enfermedad. La etiología de la disfunción podría estar ubicada en el esfínter anal interno, el esfínter anal externo o el recto. La incontinencia fecal en pacientes diabéticos es encontrada más a menudo en aquellos que presentan neuropatía autonómica. Dado que el esfínter anal interno provee el 85% de la presión basal y está principalmente inervado por el sistema nervioso autónomo, su disfunción puede causar el deterioro del tono del esfínter anal. El esfínter anal externo que es inervado por el sistema nervioso periférico, ha sido estudiado, encontrado hallazgos variables entre la pérdida de las contracciones fásicas y la normalidad de las mismas. La sensibilidad rectal está reducida al ser evaluada por estudios con balón rectal, siendo independiente del volumen rectal o la distensibilidad muscular, postulándose como mecanismo la disfunción autonómica, la cual puede mejorar con biofeedback. El diagnóstico puede ser sospechado por una disminución en el tono del esfínter anal al tacto rectal y la confirmación se realiza por medio de la manometría anorrectal (55).

DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Diabetes mellitus e hígado graso no alcohólico (HGNA) (56, 57)

HGNA es definido como la presencia de esteatosis macrovesicular en la ausencia de otros desencadenantes de enfermedad hepática. Es la hepatopatía más frecuentemente diagnosticada en Estados Unidos, siendo encontrada en más del 50% de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en cerca del 100% de pacientes con diabetes mellitus y obesidad asociada. De todos los pacientes afectados, el 50% presenta esteatohepatitis y el 20% cirrosis en series de biopsias hepáticas. La mayoría de estos pacientes es asintomático mientras que otros sólo experimentan plenitud gástrica o disconfort en el hemiabdomen superior. Al examen físico, el hígado es normal o ligeramente aumentado de tamaño, no lobular ni endurecido. Bioquímicamente se encuentra una ligera elevación de las enzimas hepáticas principalmente de la alanina transferasa (ALT). El encontrar elevación predominante de la aspartato transferasa (AST) orienta a la presencia de cirrosis. En estudios endosonográficos transabdominales se observa característicamente un patrón ecogénico “brillante”. Este hallazgo presenta una sensibilidad del 89% y una especificidad del 9 % y se observa con un contenido graso de más del 33% del parénquima hepático. Otros exámenes radiológicos como la imagen por resonancia magnética por espectroscopia puede correlacionarse mejor con el contenido graso, pero los métodos de medición no están estandarizados y no está ampliamente difundido. En el examen histológico se observan hallazgos que recuerdan los encontrados en la esteatohepatitis alcohólica como cuerpos de Mallory, degeneración balonizante de los hepatocitos, infiltrado inflamatorio y acúmulos lipídicos de características macrovesiculares.

La esteatosis es causada por la resistencia a la insulina. Los radicales libres de oxígeno generan peroxidación lipídica e inducen la expresión de citoquinas inflamatorias, particularmente el factor de necrosis tumoral alfa. Este último provoca la activación

de las células estelares, también dependiente de la estimulación de la leptina y que promueven la síntesis de colágeno, llevando a la fibrosis. Es desconocido el porqué algunos individuos progresan a cirrosis y otros no, al parecer hallazgo correlacionado con los niveles de leptina, según lo evidenciado en experimentos animales.

La base fundamental del tratamiento está encaminada a la modificación de estilo de vida y de los hábitos alimentarios que lleven a una disminución promedio de 1,5 kg a la semana, ya que una disminución más pronunciada puede generar empeoramiento y puede encaminar a un aumento de ácidos grasos circulantes para permitir la gluconeogénesis. Agentes como las tiazolindionas, la vitamina E, el ácido ursodesoxicólico y los fibratos también pueden ser útiles en el manejo de estos pacientes, efectos vistos principalmente en la disminución de las enzimas hepáticas con resultados contradictorios en cuanto a la actividad histológica de la inflamación.

Diabetes mellitus y hepatitis C

Es conocida la asociación de diabetes mellitus y hepatitis C (58). Los estudios de corte transversal a través del mundo, demuestran que los pacientes con un Elisa HCV positivo presentan un riesgo de desarrollar diabetes mellitus de 2 a 10 veces mayor con respecto a otras enfermedades hepáticas, incluyendo a la hepatitis B (1). La explicación de dicha asociación permanece en la oscuridad aunque se plantean hipótesis como la inducción de resistencia a la insulina causada por altos niveles de factor de necrosis tumoral alfa y una disfunción a nivel de las células beta del islote pancreático probablemente por inducción de autoanticuerpos y el efecto citopático directo por la replicación del virus en el parénquima pancreático (1). Un aumento de riesgo de esteatohepatitis no alcohólica se evidencia en pacientes con diabetes mellitus e infección con el virus de hepatitis C, principalmente por la infección con el genotipo 3 donde la esteatosis es mediada por efecto directo del virus y que se correlaciona con los niveles de RNA,

observándose la disminución de los índices de inflamación con el tratamiento antiviral. Con respecto a los otros genotipos, se plantean los mismos factores de riesgo que para los pacientes diabéticos no infectados (60). El desarrollo de cirrosis en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C y en presencia de diabetes mellitus, presenta diferencias raciales en cuanto a la evolución, observándose una progresión más rápida en individuos de raza negra (59).

Es interesante el aumento de los niveles de ferritina en pacientes diabéticos infectados con el virus de la hepatitis C, observándose además acumulación de hierro a nivel hepático aunque generalmente leve. Esto es explicado por la característica inflamatoria hepática de estas 2 enfermedades. Los niveles de ferritina se correlacionan con el grado de fibrosis y es predictor de mala respuesta al tratamiento antiviral (61).

El tratamiento antiviral también es un factor para el desarrollo de diabetes mellitus; en la revisión de Fabris y cols (62), se describe que el interferón puede llevar al desarrollo de autoanticuerpos contra el islote pancreático en 3 a 7 % de los pacientes tratados. Se postula como explicación que los efectos inmunomoduladores del interferón aumentarán la respuesta inmune TH 2. Se han reportado 31 casos de pacientes que durante o postratamiento para hepatitis C desarrollaron diabetes mellitus tipo 1. En estudios pretratamiento, al menos el 50% de estos pacientes presentaron marcadores de autoinmunidad y 9 de los 31 pacientes presentaban historia familiar de diabetes mellitus, aunque algunos grupos plantean la detección de autoanticuerpos pancreáticos al inicio del tratamiento; es más costo-efectivo la medición de glicemia en ayunas antes de iniciar tratamiento, durante el mismo y al terminarlo.

Diabetes mellitus y anomalía en las pruebas hepáticas (63)

El hallazgo más frecuentemente encontrado en los pacientes diabéticos es una elevación leve de las transaminasas y de la gama glutamil traspeptidasa (GGT),

particularmente en la diabetes mellitus tipo 2. Dentro de las causas planteadas está el estrés oxidativo de radicales, producto de la peroxidación lipídica, el efecto tóxico directo de los ácidos grasos libres y el efecto inflamatorio visto en la esteatohepatitis. La elevación de la ALT se debe principalmente a la alteración en la señal de transcripción del gen que es mediado por la insulina. Las elevaciones de ALT y GGT no se correlacionan con el grado de inflamación ni de fibrosis; además, los niveles tienden a disminuir con la mejoría en el control glucémico, la disminución de peso y el control lipídico. La elevación de las enzimas hepáticas por encima de 3 veces del valor normal no es contraindicación para el inicio de hipoglicemiantes orales tales con biguanidas o tiazolidionas dado que el mejor control glucémico favorecerá la disminución de los índices inflamatorios hepáticos. De todas maneras, los pacientes diabéticos con elevación de las enzimas hepáticas deberán ser estudiados para otras causas de hepatopatía principalmente hepatitis C y hemocromatosis.

Elevaciones transitorias de las transaminasas son observadas en el curso de crisis hiperglicémicas principalmente en la cetoacidosis diabética posterior al inicio de tratamiento con insulina. Son comunes los niveles elevados de glicemia, de hemoglobina glicosilada y de triglicéridos, requiriendo importantes cantidades de insulina para normalizar las enzimas hepáticas. Los hallazgos ultrasonográficos sugieren que dichas anomalías están en relación a esteatosis.

Diabetes mellitus y cirrosis

La cirrosis hepática es una de las principales causas de muerte en los pacientes diabéticos. Está asociada con el deterioro en la tolerancia de la glucosa en el 60% de los pacientes y con el desarrollo de diabetes mellitus (diabetes hepatogénica) en un 20%. Desde otro punto, la esteatohepatitis no alcohólica puede conllevar al desarrollo de cirrosis en el 15 a 20% de los pacientes. Otras causas a tener en cuenta como factores asociados son la presencia de infección por hepatitis C y hemocromatosis (1).

La diabetes hepatogénica es caracterizada por una marcada resistencia a la insulina. Se asocia con una baja frecuencia en complicaciones vasculares, tal vez por el bajo índice de masa corporal, la menor incidencia de hipertrigliceridemia y de hipertensión arterial que presentan estos pacientes. Además, los pacientes fallecen frecuentemente por complicaciones derivadas de la cirrosis, antes que desarrollen complicaciones por la diabetes. Sólo un pequeño porcentaje de estos pacientes tienen historia familiar de diabetes mellitus. Dado el fenómeno de hiperesplenismo que lleva a la hemólisis y el aumento de pérdidas de sangre por tracto gastrointestinal, los valores de hemoglobina glicosilada pueden estar falsamente disminuidos. No se indican restricciones dietarias dado el alto nivel de desnutrición que presentan frecuentemente estos pacientes y sólo se recomienda evitar alimentos con altos índices glucémicos con el fin de limitar los incrementos de los niveles de glucosa durante el día. El riesgo de presentar hipoglicemia es mayor dado las bajas reservas de glucógeno en el hígado, la alta rata catabólica por el estado hiperdinámico que conlleva la cirrosis y el consumo de alcohol que puede sobreponerse a estas entidades (64).

La presencia de diabetes mellitus antes del trasplante hepático está asociada con una alta incidencia de desarrollo de complicaciones en el período postoperatorio y a un incremento en la mortalidad. Por otra parte, algunos pacientes pueden desarrollar diabetes de novo y muchos de ellos requerirán el uso de insulina. La supervivencia del hígado trasplantado es menor que en pacientes no diabéticos. Los medicamentos inmunosupresores utilizados como los corticoides y los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) pueden deteriorar de forma importante el control de las cifras de glicemia en el diabético trasplantado. Debe recalcar en estos pacientes el control de peso, los niveles de triglicéridos y las cifras de tensión arterial, además de desarrollar un programa de ejercicio adecuado (65).

Un capítulo interesante es el uso de hipoglicemiantes orales en el paciente diabético que presenta cirrosis hepática. Las meglitinidas y las biguanidas no causan

hepatotoxicidad, pero la acidosis láctica ligada al uso de metformin puede verse agravada por la enfermedad hepática al igual que por el uso de alcohol. Las tiazolidionas (rozigitazona y pioglitazona) pueden causar elevaciones transitorias, y a menudo leves de las enzimas hepáticas. Es de recordar que la troglitazona fue retirada del mercado por ser vinculada como causa de fallas hepáticas agudas. Los inhibidores de la alfa glucosidasa (acarbose) se han asociado con elevaciones leves de las transaminasas y en raros casos con disfunción hepática severa. Las sulfonilureas son los agentes más asociados con hepatotoxicidad y el cuadro clínico más común es el patrón de colestasis. Es de anotar que la presencia de disfunción hepática asociada con medicamentos no se incrementa por la presencia de hepatopatía previa (1).

Diabetes mellitus y sobrecarga de hierro

La diabetes mellitus tipo 2 es frecuentemente encontrada en las entidades que cursan con sobrecarga de hierro tales como exceso de terapia transfusional por talasemia o hemocromatosis hereditaria vinculada a la mutación homocigota principalmente del gen C282Y. En esta última, la prevalencia de la diabetes mellitus puede ser tan alta como del 70%, existiendo una relación directamente proporcional entre la magnitud de la sobrecarga de hierro y el riesgo de desarrollar diabetes, la cual se produce en las etapas avanzadas de la enfermedad cuando los niveles de ferritina aumentan (ésta puede ser normal al inicio de la misma y sólo presentarse elevado el porcentaje de saturación de la transferrina) y se correlacionan con la presencia de cardiopatía y cirrosis. La terapia quelante de hierro y las flebotomías mejoran la tolerancia a la glucosa y disminuye el riesgo de desarrollar diabetes si se inician a tiempo (68, 69).

La fisiopatología del por qué la sobrecarga de hierro produce diabetes mellitus ha sido revisada y postulada por los estudios de Wilson y cols, y Fernández-Real y cols (66, 67). Primero, el daño directo del depósito de hierro en el páncreas lleva a disminuir la secreción de

insulina y posteriormente, por la hiperplasia generada en las células beta se genera hiperinsulinemia con un efecto similar al síndrome metabólico y segundo, el efecto inflamatorio del depósito de hierro a nivel hepático que implica un desarrollo de resistencia a la insulina por efecto de citoquinas tales como el factor de necrosis tumoral. El hierro como catalizador de la formación de radicales libres, promueve el desarrollo de complicaciones en el contexto de la diabetes. La glucosilación no enzimática de las LDL, hace a esas sustancias más susceptibles a la oxidación por el hierro, induciendo de una forma acelerada la transformación de los macrófagos en células espumosas promoviendo la arteriosclerosis. Además, la glucosilación de la elastina también la hace más susceptible al estrés oxidativo generado por el hierro y el riesgo de desarrollar nefropatía y retinopatía diabética se aumenta con la sobrecarga férrica.

Diabetes mellitus y vesícula biliar

Los cambios en la función de la vesícula biliar son los más estudiados en el compromiso de ésta por la diabetes mellitus. El empleo de gamagrafía y métodos ultrasonográficos han evaluado el vaciamiento de la vesícula (fracción de eyección) y demostrado una disminución del volumen eyectado en el estado posprandial (70) que es independiente del índice de masa corporal y de las variaciones en el perfil lipídico, siendo más frecuente en la diabetes mellitus tipo 2 que en la tipo 1 (72). Como consecuencia de la estasis posprandial de bilis, se produce un aumento en la incidencia de formación de cristales de colesterol. No está documentado que dicha disfunción de la vesícula biliar se relacione con la presencia de complicaciones vasculares, neuropáticas, tiempo de duración de la diabetes y el control de la glicemia (71). Dentro de los mecanismos por los cuales se produce esta disfunción se encuentran:

- a. Neuropatía autonómica, con un “up regulation” de los receptores colinérgicos, y que no mejora con el uso de metoclopramida, aunque sí con eritromicina y cisapride.

- b. Reducción del tono alfa adrenérgico, demostrado por la respuesta en el vaciamiento vesicular con la clonidina.
- c. Deficiencia de receptores colecistoquinina, evidenciado en estudios de piezas quirúrgicas de vesículas biliares de pacientes diabéticos.
- d. Disfunción muscular como resultado de la isquemia generada por la enfermedad microvascular.
- e. La hiperglicemia en sí, que reduce la respuesta vesicular a la colecistoquinina liberada en el período posprandial.
- f. La hiperinsulinemia que conlleva al aumento de la actividad de la hidroximetil glutaril coenzima A (1).

La asociación de la diabetes mellitus con el desarrollo de cálculos biliares es controversial. Además, los factores de riesgo asociados comúnmente al desarrollo de colelitiasis (obesidad, hipertrigliceridemia, edad avanzada, sexo femenino y multiparidad) son más prevalentes en la población diabética y probablemente no sean importantes en algunas poblaciones indoamericanas en donde la etiología de la colelitiasis se relaciona más frecuentemente con las características litogénicas de la bilis. La asociación evidenciada en los chinos taiwaneses está sesgada por la alta prevalencia de hepatitis B en esta población, que puede conllevar a cirrosis y al aumento de pigmentos biliares que finalmente causarán colelitiasis (73, 74).

La historia natural de la enfermedad calculosa de la vesícula biliar en pacientes diabéticos es similar a la de los pacientes no diabéticos. Cuando es asintomática, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 seguidos a 5 años en la serie de del Favero y cols (75), se encontró que la migración de la colelitiasis a fase sintomática era del 15%, similar a la población de pacientes no diabéticos. La tasa de complicaciones de la colecistectomía en pacientes diabéticos puede verse afectada, con tendencia a un aumento significativo según algunas series, dado el aumento en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares y renales que presentan estos pacientes y al aumento de la incidencia de infecciones nosocomiales como resultado del deterioro de

los mecanismos de defensa (76). Otra complicación de la vesícula biliar es la colecistitis acalculosa, una rara enfermedad, en donde la microangiopatía que presentan los diabéticos predispone a isquemia y necrosis de la vesícula permitiendo la proliferación de organismos anaerobios. Presenta una alta mortalidad y requiere manejo con antibióticos de amplio espectro y cubrimiento para gérmenes anaerobios, abordaje quirúrgico con colecistectomía o colecistostomía si el paciente se encuentra en un estado crítico que impida ser llevado a cirugía (1).

DIABETES MELLITUS Y PÁNCREAS

Pancreatitis crónica y diabetes mellitus

Para entender los procesos fisiopatológicos que se encuentran en la pancreatitis crónica y su relación con la diabetes mellitus se debe conocer la distribución de las células endocrinas en el páncreas: las células beta se encuentran distribuidas en toda la extensión de la glándula. Las células alfa productoras de glucagón se encuentran principalmente en la cola mientras las células que producen el polipéptido pancreático están localizadas en la cabeza del páncreas. La diabetes mellitus idiopática, presenta altos niveles de glucagón, mientras que la diabetes pancreatogénica secundaria a pancreatitis crónica, al ser un proceso generalizado, presenta disminución generalizada de las células endocrinas, con bajos niveles de glucagón, mostrando una deficiente recuperación de los episodios de hipoglicemia al igual que un aumento de la incidencia de cetoacidosis en la diabetes pancreatogénica. Los episodios de hipoglicemia pueden ser más frecuentes en los pacientes con diabetes pancreatogénica, dado el alto consumo de alcohol que presentan estos pacientes, que a su vez es la principal causa de pancreatitis crónica, las deficiencias vitamínicas con que cursan y la baja reserva de glucógeno en el hígado. La resistencia hepática a la insulina se debe en parte a la deficiencia de polipéptido pancreático, que regula la expresión del gen del receptor de la insulina. Al parecer también

ocurre una respuesta exagerada al glucagón a nivel hepático, lo cual suprime la producción endógena de glucosa a través de la gluconeogénesis. Además, estos pacientes presentan una mayor susceptibilidad a dosis bajas de insulina, dada la hipersensibilidad periférica que ocurre en ellos (77).

Las complicaciones inherentes a la diabetes mellitus son menos frecuentes en la diabetes pancreatogénica y puede estar en relación a los bajos índices de masa corporal que presentan los pacientes afectados. Además, es probable que ellos fallezcan antes por complicaciones asociadas a la pancreatitis crónica. Sin embargo, se debe recalcar el estricto control glucémico para disminuir el riesgo de compromiso de órganos blanco (78).

Otros pacientes con pancreatitis crónica y de etiología autoinmune pueden desarrollar diabetes mellitus. El compromiso exocrino y endocrino en la pancreatitis autoinmune responderá al empleo de esteroides. Otras asociaciones de enfermedades inmunológicas como diabetes mellitus tipo 1 y pancreatitis autoinmune son extremadamente infrecuentes (1).

Insuficiencia pancreática exocrina y diabetes mellitus

Los pacientes con diabetes mellitus presentan algún grado de insuficiencia pancreática exocrina demostrado por estudios donde evidencian una prevalencia aumentada de esteatorrea y una disminución en la elastasa fecal. Estudios de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, demuestran igualmente anomalías ductales pancreáticas, siendo los hallazgos de insuficiencia pancreática exocrina más prevalentes en la tipo diabetes tipo 1. Aunque la mayoría de pacientes son asintomáticos, el desarrollo de síntomas se correlacionan con un deterioro en el control glucémico, planteándose que la función pancreática, tanto endocrina como exocrina declinan paralelamente (79, 80).

Se han desarrollado múltiples hipótesis con el fin de explicar la insuficiencia pancreática exocrina en el paciente con diabetes mellitus, la principal podría ser la

pérdida de los efectos tróficos de la insulina en el acino pancreático y el estímulo generado por ésta para la liberación de la colecistoquinina en el duodeno, que no es reversado por la administración exógena de la misma. Podría contribuir la hipoperfusión pancreática generada por la microangiopatía que presentan los pacientes diabéticos. Alternativamente y como se planteó previamente existe la probabilidad de que el paciente curse con pancreatitis autoinmune que destruya tanto las células endocrinas como células del acino pancreático con función exocrina (1).

CETOACIDOSIS DIABÉTICA, PANCREATITIS AGUDA E HIPERAMILASEMIA (81, 82)

La cetoacidosis diabética se presenta en el contexto de una deficiencia extrema de insulina concomitante con un aumento de las hormonas contrarreguladoras principalmente glucagón, el cual estimula la lipólisis dando como resultado la liberación de ácidos grasos que se transforman en lipoproteínas de muy baja densidad y por inhibición de la lipoproteína lipasa periférica, produciendo cifras extremadamente elevadas de triglicéridos (mayor de 1000), que por mecanismos desconocidos puede desencadenar pancreatitis aguda, la cual se presenta hasta en el 11% de los paciente diabéticos según el estudio de la cohorte de Nair y cols, de 100 pacientes que presentaron cetoacidosis diabética. Clínicamente, el dolor abdominal es leve o ausente y el incremento de la amilasa es mayor de 3 veces por encima del límite superior del plasma. La lipasa pancreática presenta un similar patrón en la elevación. Los criterios de Ranson se encuentran sobreestimados, dado por la hiperglicemia, la acidosis y la hipovolemia concomitante. Se recomienda la realización de un TAC abdominal para precisar el diagnóstico ante un paciente con cetoacidosis diabética, elevación de triglicéridos y amilasa por encima de los valores mencionados. Aumentos menores de 3 veces de la amilasa o de la lipasa sérica pueden ser encontrados en el 16 al 25 % de los pacientes que cursan con cetoacidosis diabética. La elevación de la amilasa sérica puede ser debida a un aumento de la amilasa salival, a la disminución de la depuración renal de la

misma y a las pérdidas derivadas de la lesión del acino pancreático por hipoperfusión, disfunción autonómica o alteraciones metabólicas.

REFERENCIAS

1. Ellen C. Ebert. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus: disease of month, 2005; 51: 620-653.
2. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333-46.
3. Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 92(13): 972-80.
4. Maleki D, Locke GR III, Camilleri M, et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2808-16.
5. Bytzer P, Talley NJ, Lecom M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Int Med* 2001; 161(16): 1989-96.
6. Talley SJ, Bytzer P, Hammer J, et al. Psychological distress is linked to gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(4): 1033-8.
7. Bytzer P, Talley NJ, Jones MP, et al. Oral hypoglycaemic drugs and gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(1): 137-42.
8. Annese V, Bassotti G, Caruso N, et al. Gastrointestinal motor dysfunction, symptoms, and neuropathy in noninsulin-dependent (Type 2) diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 171-7.
9. Zendejdel K, Nyren O, Ostenson CG, et al. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(23): 1797-800.
10. Swerdlow AJ, Laing SP, Qiao Z, et al. Cancer incidence and mortality in patients with insulin-treated diabetes: a UK cohort study. *Br J Cancer* 2005; 92(11): 2070-5.
11. Yang U-X, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology* 2004; 127: 1044-50.
12. Yuan J-M, Govindarajan S, Arakawa K, et al. Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the U.S. *Cancer* 2004; 101: 1009-17.
13. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 2005; 54: 533-9.
14. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92(11): 2076-83.
15. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 81-4.
16. Fisher WE, Boros LG, Schirmer WJ. Insulin promotes pancreatic cancer: evidence for endocrine influence on exocrine pancreatic tumours. *J Surg Res* 1996; 63: 310-3.
17. Pembert J, Sarsson J, Westermark GT, et al. Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *N Engl J Med* 1994; 330: 313.
18. Rewers M, Liu E, Simmons J, et al. Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 197-214.
19. Mohn A, Cerruto M, Lafusco D, et al. Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 37-40.
20. Freemark M, Levitsky LL. Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes. Two views of the controversy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1932-9.

21. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. High prevalence of manifestations of gastric autoimmunity in parietal cell antibody-positive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *The Belgian Diabetes Registry* 1999; 84(11): 4062-7.
22. Darwazeh AM, MacFarlane TW, McCuish A, et al. Mixed salivary glucose levels and candidal carriage in patients with diabetes mellitus. *J Oral Pathol Med* 1991; 20(6): 280-3.
23. Binder A, Maddison PJ, Skinner P, et al. Sjogren's syndrome: association with type-1 diabetes mellitus. *Br J Rheumatol* 1989; 28(6): 518-20.
24. Darwazeh AM, MacFarlane TW, McCuish A, et al. Mixed salivary glucose levels and candidal carriage in patients with diabetes mellitus. *J Oral Pathol Med* 1991; 20(6): 280-3.
25. Loo FD, Dodds WJ, Soergel KH, et al. Multiphased esophageal peristaltic pressure waves in patients with diabetic neuropathy. *Gastroenterology* 1985; 88: 485-91.
26. Vannini P, Ciavarella A, Corbelli C, et al. Oesophageal transit time and cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1989; 11: 21-5.
27. Hollis JB, Castell DO, Braddom RL. Esophageal function in diabetes mellitus and its relation to peripheral neuropathy. *Gastroenterology* 1977; 73: 1098-102.
28. Holloway RH, Tippett MD, Horowitz M, et al. Relationship between esophageal motility and transit in patients with type I diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3150-7.
29. Lluch I, Ascaso JF, Mora F, et al. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 919-24.
30. Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL, et al. Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment. *Diabetes Med* 2002; 19(3): 177-94.
31. Koch KL. Diabetic gastropathy. Gastric neuromuscular dysfunction in diabetes mellitus. A review of symptoms, pathophysiology, and treatment. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1061-75.
32. Samsom M, Jebbink RJ, Akkermans LM, et al. Abnormalities of antroduodenal motility in type I diabetes. *Diabetes Care* 1995; 19(1): 21-7.
33. He C-L, Soffer EE, Ferris CD, et al. Loss of interstitial cells of Cajal and inhibitory innervation in insulin-dependent diabetes. *Gastroenterology* 2001; 121: 427-34.
34. Stotzer PO, Fjalling M, Gretarsdottir J, et al. 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.
35. Braden B, Enghofer M, Schaub M, et al. Long-term cisapride treatment improves diabetic gastroparesis but not glycaemic control. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1341-6.
36. Jellish WS, Kartha V, Fluder E, et al. Effect of metoclopramide on gastric fluid volumes in diabetic patients who have fasted before elective surgery. *Anesthesiology* 2005; 102: 904-9.
37. Bouras EP, Scolapio JS. Gastric motility disorders: management that optimizes nutritional status. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(7): 549-57.
38. Sturm A, Holtmann G, Goebell H, et al. Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis. *Digestion* 1999; 60: 422-27.
39. Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 259-63.
40. Talley NJ. Diabetic gastropathy and prokinetics. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(2): 264-71.
41. Ueno N, Inui A, Asakawa A, et al. Erythromycin improves glycaemic control in patient with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43: 411-5.

-
42. Lacy BE, Crowell MD, Schettler-Duncan A, et al. The treatment of diabetic gastroparesis with botulinum toxin injection of the pylorus. *Diabetes Care* 2004; 27: 2341-7.
 43. Valdovinos MA, Camilleri M, Zimmerman BR. Chronic diarrhea in diabetes mellitus: mechanisms and an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 691-702.
 44. Werth B, Meyer-Wyss B, Spinaz GA, et al. Non-invasive assessment of gastrointestinal motility disorders in diabetic patients with and without cardiovascular signs of autonomic neuropathy. *Gut* 1992; 33(9): 1199-203.
 45. Lysy J, Israeli E, Goldin E. The prevalence of chronic diarrhea among diabetic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2165-70.
 46. Scarpello JH, Hodgson E, Howlett HC. Effect of metformin on bile salt circulation and intestinal motility in type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1998; 15(8): 651-6.
 47. Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JP, et al. Chronic diarrhea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Diabetes Metab* 1998; 24: 530-6.
 48. Scarpello JHB, Hague RV, Cullen DR, et al. The ¹⁴C-glycocholate test in diabetic diarrhea. *BMJ* 1976; 2: 673-5.
 49. Maleki D, Camilleri M, Burton DD, et al. Pilot study of pathophysiology of constipation among community diabetics. *Dig Dis Sci* 1998; 43(11): 2373-8.
 50. Battle WM, Snape WR, Alavi A, et al. Colonic dysfunction in diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1980; 79: 1217-21.
 51. Avsar E, Ersoz O, Kansik E, et al. Hyperglycemia-induced attenuation of rectal perception depends upon pattern of rectal balloon inflation. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2206-12.
 52. Maleki D, Camilleri M, Zinsmeister AR, et al. Effect of acute hyperglycemia on colorectal motor and sensory function in humans. *Am J Physiol* 1997; 273: G859064.
 53. Sims MA, Hasler WL, Chey WD, et al. Hyperglycemia inhibits mechanoreceptor-mediated gastrocolic responses and colonic peristaltic reflexes in healthy humans. *Gastroenterology* 1995; 108: 350-9.
 54. Lysy J, Karmeli F, Sestieri M, et al. Decreased substance P content in the rectal mucosa of diabetics with diarrhea and constipation. *Metabolism* 1997; 46: 730-4.
 55. Schiller LR, Santa ANA CA, Schmulen AC, et al. Pathogenesis of fecal incontinence in diabetes mellitus: evidence for internal-anal-sphincter dysfunction. *N Engl J Med* 1982; 307: 1666-71.
 56. Angulo P. Medical progress: nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-31.
 57. Tolman KG, Fonseca V, Tan MH, et al. Narrative review: hepatobiliary disease in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 946-56.
 58. Zein CO, Levy C, Basu A, et al. Chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus: a prospective cross-sectional study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 48-55.
 59. Thuluvath PJ, John PR. Association between hepatitis C, diabetes mellitus, and race, a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 438-41.
 60. Zekery A, McHutchison JG, Diehl AM. Insulin resistance and steatosis in hepatitis C virus infection. *Gut* 2005; 54: 903-6.
 61. Lecube A, Hernandez C, Genesca J, et al. Diabetes is the main factor accounting for the high ferritin levels detected in chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care* 2004; 27: 2669-75.
 62. Fabris P, Florean A, Tositti G, et al. Review article: type 1 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C before and after interferon therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 549-58.
 63. Harris EH. Elevated liver function tests in Type 2 diabetes. *Clin Diabetes* 2005; 23: 115-9.
 64. Holstein A, Hinze S, Thieben E, et al. Hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 677-81.

65. Mora PF. Post-transplantation diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 2005; 329: 86-94.
66. Wilson JG, Lindquist JH, Grambow SC, et al. Potential role of increased iron stores in diabetes. *Am J Med Sci* 2003; 325(6): 332-9.
67. Fernández-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2348-54.
68. Dinneen SF, Silverberg JD, Batts KP, et al. Liver iron stores in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 13-5.
69. Haap M, Fritsche A, Mensing HJ, et al. Association of high serum ferritin concentration with glucose intolerance and insulin resistance in healthy people. *Ann Intern Med* 2003; 139: 869-71.
70. Pazzi P, Scagliarini R, Gamberini S, et al. Review article: gall-bladder motor function in diabetes mellitus. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 62-5.
71. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II. Factors associated with the disease. *Hepatology* 1988; 8: 907-13.
72. Haffner SM, Diehl AK, Mitchell BD, et al. Increased prevalence of clinical gallbladder disease in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 327-35.
73. Lu S-N, Chang W-Y, Wang L-Y, et al. Risk factors for gallstones among Chinese in Taiwan. A community sonographic survey. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 542-6.
74. Trotman BW, Soloway RD. Pigment vs cholesterol cholelithiasis: clinical and epidemiological aspects. *Am J Dig Dis* 1975; 20: 735-40.
75. Del Favero G, Caroli A, Meggiato T, et al. Natural history of gallstones in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A prospective 5-year follow-up. *Dig Dis Sci* 1994; 39(8): 1704-7.
76. Sandler RS, Maule WF, Baltus ME. Factors associated with postoperative complications in diabetics after biliary tract surgery. *Gastroenterology* 1986; 91: 157-62.
77. Bretzel RG, Zekhorn T, Klor HU. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2000; 37(3): 105-10.
78. Levitt NS, Adams G, Salmon J, et al. The prevalence and severity of microvascular complications in pancreatic diabetes and IDDM. *Diabetes Care* 1995; 18(7): 971-4.
79. Hardt PD, Hauenschild A, Jaeger C, et al. High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentration: a prospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1688-92.
80. Nakanishi K, Kobayashi T, Miyashita H, et al. Exocrine pancreatic ductograms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 762-6.
81. Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2795-800.
82. Yadav D, Nair S, Norkus EP, et al. Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3125-8.
83. T Abell, R. Bernstein, T. Cutts, G. Farrugia, J. Forster, W. Hasler, R Mccallum, K. Olden, H. Parkman, C. Parrish, P. Pasricha, C. Prather, E. Soffer, R. willman, A. Vinik Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 263-283.
84. Basque J-R, Noritake M, Mizogami H, Katsura Y. Efficacy of itopride hydrochloride on gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2005; 128: A156 (abstract).