

Western University of Health Sciences. Pomona. California. Estados Unidos.

EL INTESTINO DELGADO, LAS INCRETINAS Y EL METABOLISMO GLUCÍDICO EN LA DIABETES MELLITUS

César Ochoa.¹

RESUMEN

Las investigaciones completadas en años recientes han revelado el importante papel que juega el intestino delgado en la homeostasis energética del organismo por medio de las incretinas: enterohormonas que regulan el equilibrio entre las influencias de la insulina y el glucagon sobre el metabolismo glucídico, el vaciamiento gástrico, y el crecimiento y desarrollo de las células β presentes en los islotes pancreáticos. Las acciones biológicas de las incretinas han sido reconocidas en los sujetos en los que se ha observado remisión de la resistencia a la acción de la insulina tras la realización de cirugía bariátrica. El conocimiento íntimo de la biología y el efecto de las incretinas se ha traducido en nuevos enfoques terapéuticos y farmacológicos del tratamiento de la Diabetes mellitus. *Ochoa C. El intestino delgado, las incretinas y el metabolismo energético en la Diabetes mellitus. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2012;22(2):301-313. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Descriptor DeCS: Intestino delgado / Incretinas / Insulina / Diabetes / Páncreas / Hígado.

¹ Doctor en Ciencias Médicas.

Recibido: 13 de Noviembre del 2012. Aceptado: 12 de Enero del 2013.

César Ochoa. Western Diabetes Institute. Departamento de Medicina Interna y Endocrinología. Western University of Health Sciences. Pomona. California. Estados Unidos.

Correo electrónico: drcochoa@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha logrado una mejor comprensión de la etiopatogenia y la fisiopatología de la Diabetes mellitus (DM), y con ello, la aparición de numerosas alternativas medicamentosas que se han propuesto para mejorar/restaurar la sensibilidad a la acción de la insulina, preservar la función de las células β , y proteger al árbol arterial de los daños por la aterosclerosis.¹⁻² La aparición de resistencia a la acción de la insulina en el músculo esquelético y el hígado: 2 de los principales órganos consumidores de glucosa, unida al fallo de las células β del páncreas (especializadas en la síntesis de la hormona); constituyen el elemento central de la etiopatogenia de la DM. Sobre este trasfondo se superponen las actividades del tejido adiposo, las células α del páncreas (productoras de glucagon, y por lo tanto, contrarreguladoras de las β), el riñón, y el cerebro; todos ellos involucrados significativamente en la utilización de la glucosa como sustrato energético.¹

El intestino delgado también ha sido reconocido recientemente como otro de los órganos que participan en la regulación de la utilización de la glucosa y el metabolismo energético,³ en particular, tras la observación del control de los síntomas, y la progresión, de la DM después de cirugía bariátrica en sujetos obesos complicados con diabetes.⁴⁻⁵ En el intestino delgado se originan numerosas señales moleculares que afectan la función de virtualmente todos los sistemas de la economía.⁶⁻⁷ De todas estas señales, las incretinas han sido estudiadas últimamente con mayor intensidad, en virtud de que pueden modular la producción y liberación pancreáticas de insulina en respuesta a la llegada a la luz intestinal de cantidades incrementadas de glucosa. Con lo anteriormente dicho se avizora un cambio de paradigmas en el tratamiento de la DM,

sobre todo la forma clínica asociada a la obesidad.^{1,8-9}

Por todo lo anterior, es que se ha decidido revisar el estado actual de la temática, y de esta manera, presentar a los lectores con elementos novedosos sobre el papel que juega el intestino delgado en la regulación del metabolismo energético corporal.

Formas clínicas de la Diabetes mellitus

Se han descrito 2 formas clínicas de la DM, según la respuesta glicémica observada después de la administración de insulina. La Diabetes tipo I, reconocida por todos como insulina-dependiente, representa la incapacidad de la célula β de producir cantidades mínimamente suficientes para garantizar la correcta utilización de la glucosa que llega a los tejidos al final de cada comida.¹⁰ En la Diabetes tipo I se observa una destrucción total de los islotes de Langerhans, y por consiguiente, las cifras séricas de insulina son nulas, cuando no absolutamente deprimidas.¹¹ Se cree que la Diabetes tipo I sea una enfermedad autoinmune. En apoyo a esta hipótesis, se han descrito autoanticuerpos dirigidos contra las células β de los islotes.¹⁰⁻¹¹

La Diabetes tipo II (no-insulino-dependiente) es de presentación más frecuente en la población, y se asocia muchas veces al exceso de peso. La Diabetes tipo II se origina por alteraciones de la secreción de insulina por las células β y/o aparición de resistencia periférica a la acción de la hormona. Aunque el páncreas en un paciente diabético tipo II puede producir una cantidad normal (e incluso mayor) de insulina en respuesta a una permanencia prolongada de cantidades elevadas de glucosa en la sangre, la no resolución de los eventos que terminan en una situación de hiperglicemia conduce al agotamiento de la célula β , y con ello, a la

caída de la producción y liberación de insulina, y en consecuencia, el establecimiento definitivo de la enfermedad.

La meta de cualquier tratamiento de la DM sería entonces la reducción de los niveles sanguíneos de glucosa hasta alcanzar la normalidad biológica, como única manera de prevenir las complicaciones de la enfermedad, que afectan significativamente la calidad de vida del sujeto, y son las responsables en última instancia de la temprana mortalidad registrada en los mismos.¹² La reeducación alimentaria, el control de peso corporal, el incremento de la actividad física, y la práctica regular de ejercicio han sido los puntales sobre los que ha descansado clásicamente el tratamiento de esta enfermedad. Los medicamentos hipoglicemiantes se utilizan para estimular la síntesis pancreática de mayores cantidades de insulina de una mejor calidad biológica, disminuir la absorción intestinal de carbohidratos, y reducir la gluconeogénesis hepática. Si a pesar de tales medidas no se logra alcanzar el estado de homeostasis glucídica, ello se convertirá en indicación suficiente para el uso de insulino terapia.

Hasta ahora el tratamiento de la Diabetes tipo II se ha basado en modificaciones de los estilos de vida y alimentación del paciente, junto con el uso de hipoglicemiantes orales (como las sulfonil-ureas); o, llegado el caso, insulino terapia. Si bien se han demostrado hasta la saciedad los beneficios que el control estricto de la glicemia en ayunas trae para la prevención de las complicaciones de la Diabetes tipo 2, y la mortalidad asociada a la enfermedad, lo cierto es que el tratamiento conductual-terapéutico como el esbozado previamente solo ha logrado estas metas en un número reducido de pacientes. Por otro lado, se mantiene viva la controversia sobre la seguridad a largo plazo de los hipoglicemiantes que se han empleado en la terapia de la enfermedad.¹³⁻¹⁴

Se ha tratado de incrementar la efectividad del tratamiento de la Diabetes tipo II mediante el uso de algoritmos de actuación promovidos por diferentes cuerpos de expertos locales y organizaciones globales, pero ello no ha sido posible debido a que los mismos exigen un diagnóstico precoz de la enfermedad mediante pesquiasje activo en poblaciones con riesgo incrementado (lo que muchas veces no se puede asegurar por razones de costo); y también porque en múltiples ocasiones cuando la Diabetes es diagnosticada ya el enfermo presenta complicaciones significativas.¹⁵

La disponibilidad de la cirugía bariátrica (otros prefieren llamarla “cirugía metabólica”) para la corrección de las complicaciones asociadas a la obesidad mórbida (de las cuales la Diabetes tipo II es una de ellas), y con ello, la observación de la normalización de la hiperglicemia, la reducción del número y frecuencia de los medicamentos empleados con fines hipoglicemiantes, y la regresión de las complicaciones dependientes de la enfermedad diabética y aterosclerótica, entre otros beneficios; ha hecho que los investigadores empiecen a tener en cuenta la actividad hormonal del intestino delgado como una de las vías farmacológicas para un tratamiento mejorado de la Diabetes mellitus tipo II.^{5,8-9}

El intestino delgado y el control endocrino de los procesos de digestión y absorción

Se ha reconocido la capacidad del sistema digestivo de actuar como un órgano endocrino mediante señales moleculares que pueden actuar localmente, integrando y regulando la actividad de los órganos que intervienen en la digestión de los alimentos y la correspondiente absorción de los nutrientes; y también a distancia, modificando el trabajo de neuronas

especializadas que se agrupan en núcleos situados en el hipotálamo y que tienen que ver con el apetito y la saciedad. Estas hormonas se liberan al torrente mesentérico que irriga el tracto digestivo, atraviesan toda la circulación arterial, y regresan a la mucosa gastrointestinal para estimular la producción de los jugos digestivos, por un lado, y el peristaltismo intestinal, por el otro.

La gastrina, producida en las células G enterocrinas de las glándulas pilóricas de la mucosa del estómago, hace que las células parietales de este órgano produzcan las cantidades de HCl requeridas para digerir parcialmente alimentos como la leche y las carnes.¹⁶ La gastrina es también necesaria para el normal crecimiento de la mucosa del estómago, el intestino delgado y el colon.¹⁶

La secretina es liberada por las células S duodenoyeyunales de la primera porción del intestino delgado ante la presencia de un medio ácido en la luz duodenal ($\text{pH} \leq 3.5$); y promueve la secreción por parte del páncreas de un jugo rico en iones bicarbonato para neutralizar el contenido ácido que entra en el duodeno proveniente del estómago.¹⁷ Además, la secretina estimula al estómago para que produzca pepsina: la enzima que digiere las proteínas; y al hígado, para que produzca la bilis necesaria para la emulsificación de las grasas.¹⁷

La colecistoquinina es producida por las células I de la mucosa intestinal ante la presencia en el duodeno de los primeros fragmentos de la digestión de las proteínas y los lípidos alimenticios, y estimula de forma potente la actividad enzimática del jugo pancreático.¹⁸ La colecistoquinina también promueve el vaciamiento de la vesícula biliar, y el crecimiento celular normal del páncreas.¹⁸

La grelina, que se produce en el estómago y el intestino delgado, estimula el apetito en el período interprandial, cuando no hay alimentos ocupando la luz del tubo

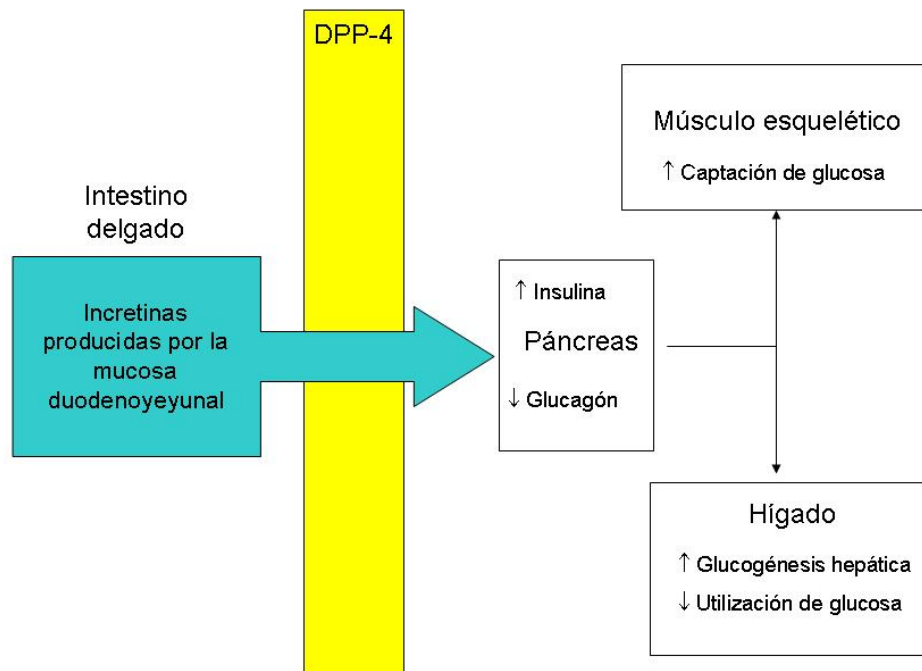
digestivo.¹⁹ El péptido YY se produce en el tracto digestivo en respuesta a la llegada del alimento, e inhibe el apetito.²⁰⁻²¹ Ambas hormonas actúan sobre el cerebro para regular el consumo de alimentos, y con ello, la obtención de energía. La oxintomodulina (reconocida en lengua inglesa por las siglas OXM)²² y el polipéptido pancreático (PPY)²⁰⁻²¹ son otras de las hormonas descritas en relación con la inhibición del apetito.

La atención de los investigadores se ha dirigido ahora a péptidos sintetizados en la mucosa duodenoyeyunal que se han revelado como moduladores de la producción pancreática de insulina, y con ello, de las concentraciones séricas de glucosa. Estos péptidos son el péptido-1-parecido-al-glucagon (GLP-1) y el polipéptido insulina-trópico-dependiente de la glucosa (GIP), y se reconocen conjuntamente con el nombre de incretinas.²³ Estas hormonas intestinales se segregan en forma nutriente-dependiente (esto es: en cantidades mayores a medida que aumenta la presencia de nutrientes en la luz intestinal), y estimulan la secreción pancreática de insulina dependiente de la glucosa. Ambos péptidos también estimulan la proliferación de las células β de los islotes pancreáticos, e inhiben la apoptosis, asegurando así el crecimiento de la masa pancreática hormonalmente activa. En particular, el GLP-1 puede controlar la glicemia a través de mecanismos adicionales como la estimulación de sensores de glucosa, e inhibición del vaciamiento gástrico, la ingestión de alimentos, y la secreción de glucagon. El GLP-1 estimula también la producción de insulina, con reducción concomitante de las cifras séricas de glucosa, en los diabéticos tipo II. Estas acciones biológicas de las incretinas han realzado las posibles aplicaciones terapéuticas de agonistas de los receptores

del GLP-1 en el tratamiento de la Diabetes tipo 2.²⁴

embargo, parece ser que la secreción intestinal de incretinas no solo depende del

Figura 1. Integración del intestino delgado, el páncreas, el músculo esquelético y el hígado en la regulación del metabolismo glucídico. Para más detalles: Consulte el texto del ensayo.



Fuente: Modificado de: <http://www.masmusculo.com.es/research/como-trabajan-las-incretinas.html>. Fecha de última visita: 11 de Septiembre del 2012.

Efectos biológicos de las incretinas

La secreción de insulina después de la ingestión de alimentos depende no sólo de la glicemia, sino también del efecto insulínico de las incretinas. La glucosa presente en la luz intestinal estimula la secreción mucosal de incretinas, las que a su vez, promueven la secreción pancreática de insulina.²³ La secreción de insulina estimulada por la glucosa luminal es más intensa que si la misma dosis de glucosa se administra por vía endovenosa, en lo que se ha dado en llamar el “efecto incretina”.²³ Sin

estímulo luminal, por cuanto otros factores como los niveles existentes de insulina también parecen influir.²⁴ Niveles mayores de insulina circulante, como los observados en pacientes insulínorresistentes, generarían una disminución de la respuesta precoz de las incretinas intestinales ante la presencia del alimento, lo que hablaría de la existencia de un posible efecto negativo de *feedback* de la insulina sobre la secreción mucosal de incretinas.²³⁻²⁴

Las incretinas difieren entre sí respecto del sitio de síntesis. Mientras el GIP es sintetizado y liberado por las células K del

duodeno, el GLP-1 es un producto de la actividad hormonal de las células L del íleo distal, como el producto de la transcripción del gen del pre-pro-glucagón; se secreta rápidamente después de la ingestión de alimentos, y las concentraciones del péptido crecen de forma proporcional a la energía ingerida.²⁴⁻²⁵ El GLP-1 tiene efecto sacietógeno, y probablemente afecta el peso a largo plazo.²⁶

Además de la influencia en la síntesis y liberación de la insulina ante la llegada de los nutrientes a la luz intestinal, el GIP actúa sobre el tejido adiposo para facilitar la deposición eficiente de la grasa absorbida, y por lo tanto, puede servir como un estímulo obesogénico. Por su parte, el GLP-1 tiene efectos específicos sobre las células α del páncreas, el hipotálamo, y los sistemas cardiovascular y gastrointestinal, además de los mencionados más arriba.²⁶⁻²⁷ Aparte del control del hambre, el GLP-1 también aumenta la secreción pancreática de insulina por estimulación de la transcripción del gen de la hormona, y potencia todos los pasos de su biosíntesis. Además, el GLP-1 reduce la motilidad gástrica y la secreción pancreática de glucagón. Después de concluidos estudios en modelos murinos, se tiene evidencia experimental que sugiere que el GLP-1 induce la proliferación y neogénesis de la célula β del islote pancreático, e inhibe su apoptosis; lo que sugiere un efecto protector de la reserva funcional de esta glándula. El GLP-1 mejora el uso tisular de glucosa y disminuye la producción hepática de glucosa, lo que se traduce en una respuesta insulínica adecuada ante una sobrecarga endovenosa de glucosa. En consecuencia, el GLP-1 juega un importante papel en la homeostasis de la glucosa, y evita el incremento del peso corporal.²⁶⁻²⁷ Sin embargo, la infusión de GLP-1 en los pacientes en los que se ha colocado un *clamp* hiperinsulinémico euglicémico no modifica la sensibilidad a la insulina.

El sistema de las incretinas promueve acciones que podrían llevar eventualmente a la hipoglucemia. Así, es razonable suponer la existencia de un mecanismo contrarregulador estimulado por el mismo paso de los nutrientes por el intestino. Este sistema anti-incretinas tendría acciones opuestas a las incretinas: disminución de la secreción de insulina, disminución de la sensibilidad a la acción de la insulina (o lo que sería lo mismo: promoción de resistencia a la insulina), y reducción en el crecimiento de las células β . Esto prevendría la hipoglucemia causada por las incretinas. Si aumentara la producción de anti-incretinas por pérdida de la posición de equilibrio entre los dos sistemas, lo que causaría resistencia a la insulina, disminución en la secreción de insulina, y disminución del número y volumen de las células β , en resumen, un cuadro de Diabetes tipo II. Hasta el momento, no se conocen moléculas que jueguen el papel de anti-incretinas. Estas pudieran ser hormonas, u otras moléculas de naturaleza no proteica, cuyas funciones aún no se conocen bien. Serán necesarias futuras investigaciones en esta dirección, porque los resultados que se obtengan pueden abrir nuevas alternativas en el tratamiento de la Diabetes tipo II.

Las acciones biológicas de las incretinas cesan con la actuación de la peptidasa-dipeptidil-4 (DPP-4): una enzima que las degrada selectivamente, y con ello, las "inutiliza" biológicamente. La DPP-4 ejerce una doble función como proteasa reguladora y proteína de unión.²⁸ Como resultado de la acción proteasa se liberan dipéptidos del tipo Xaa-Pro o Xaa-Ala (donde Xaa: cualquier aminoácido) del extremo N-amino-terminal de varios péptidos reguladores, neuropéptidos, hormonas y citoquinas. De esta manera, se inactivan moléculas biológicamente relevantemente como (aparte de las mencionadas incretinas) el neuropéptido Y y el péptido YY.

La rápida actuación de la DPP-4 explica la corta vida media de estos péptidos intestinales, y con ello, la imposibilidad de explotar terapéuticamente los efectos biológicos de las incretinas en el obeso complicado con Diabetes tipo II. Luego, se pueden desarrollar inhibidores selectivos de la actividad de la DPP-4 para asegurar un tiempo de vida media mayor de las incretinas (en particular la GLP-1 por sus propiedades insulínótropicas), y con ello, una prolongada acción biológica.²⁹

Incretinas y Diabetes

Las acciones biológicas de las incretinas de origen intestinal y la influencia significativa que ejercen han hecho que algunos investigadores hablen de un eje entero-insular que vincula el intestino delgado y el páncreas.³⁰ En condiciones naturales, la aparición de cantidades crecientes de glucosa en la luz intestinal estimula la síntesis y liberación de GLP-1. A su vez, la incretina liberada estimula diferencialmente las subpoblaciones celulares de los islotes de Langerhaans para asegurar la correcta utilización de la glucosa. Así, la GLP-1 estimula la liberación de insulina por las células β , mientras reprime la producción de glucagon por las células α . De esta manera, la glucosa liberada es internalizada por los tejidos que la utilizan (entre ellos se destacan el músculo esquelético y el hígado), y depositada en forma de glucógeno para sostener la contracción muscular durante breves e intensos períodos, por un lado; y la homeostasis interpancreática, por el otro.

El efecto incretina está reducido severamente (o tal vez ausente) en los pacientes diagnosticados de Diabetes mellitus tipo II.³¹ De forma interesante, la secreción de GLP-1 en respuesta a la ingestión de alimentos parece estar reducida también en el sujeto obeso, no diabético.³²

La pérdida de peso normaliza los niveles séricos del péptido.³²

A pesar de la secreción disminuida de GLP-1, sus acciones insulínótropicas y anti-glucagon están preservadas, pero parece que la potencia biológica de la incretina se encuentra disminuida cuando se le compara con sujetos sanos.³¹ Administrado en dosis suprafisiológicas, el GLP-1 puede normalizar la sensibilidad pancreática a la presencia de la glucosa.

Junto con la afectación/pérdida del efecto incretina en la Diabetes, existe hiperglucagonemia que no es suprimida por la presencia de la glucosa. La secreción de GIP parece ser normal en el enfermo diabético insulino-independiente, pero la influencia que ejerce sobre la secreción pancreática de insulina se encuentra severamente afectada. La afectación de la acción biológica del GIP pudiera ser consecuencia de la enfermedad diabética, y también se ha visto en la diabetes secundaria a la pancreatitis crónica.³¹ Las acciones defectuosas de las incretinas en la Diabetes tipo II pueden ser restauradas parcialmente mediante un control glicémico estricto después de insulino-terapia intensiva.³¹

De todo lo anterior se puede concluir que la afectación del efecto incretina contribuye a la disrupción de la regulación de la secreción de las hormonas pancreáticas en la Diabetes tipo II.³¹ Por lo tanto, la patogénesis de la Diabetes tipo II parece incluir una disfunción de ambas incretinas. Luego, un aumento del efecto incretina pudiera representar una solución terapéutica atractiva en la Diabetes tipo II. En correspondencia con estas observaciones, se han desarrollado agonistas del receptor al GLP-1, formas sintéticas de las incretinas que son resistentes al efecto proteolítico de la DPP-4, e inhibidores de la DPP-4, como nuevas alternativas al tratamiento farmacológico de la Diabetes tipo II.^{25,33} Se espera de estos fármacos que minimicen la

ganancia de peso corporal, reduzcan el número de eventos hipoglicémicos, y eviten el agotamiento de las células β al promover el incremento del número de ellas en el islote.³³⁻³⁴

Incretinas y cirugía bariátrica

La experiencia acumulada en el tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida ha servido para demostrar que la Diabetes tipo II también puede ser controlada mediante la manipulación quirúrgica del tracto gastrointestinal. Fueron Pories *et al.*³⁵ quienes por primera vez reportaron una tasa de resolución superior al 80% de la Diabetes tipo II en obesos en los que se realizó la modalidad de derivación biliopancreática de cirugía bariátrica. Mediante técnicas de meta-análisis, Buchwald *et al.*³⁶ extendieron estas observaciones, y demostraron que cerca del 85% de los obesos mórbidos complicados con Diabetes tipo II permanecía euglicémico después de más de 14 años de operados. La diabetes había remitido en más del 75% de los pacientes. La remisión de la enfermedad diabética fue más frecuente en la derivación biliopancreática (98.9%); el *bypass* gástrico (83.7%), y las técnicas restrictivas como la banda gástrica (47.9%); respectivamente.³⁶

La restricción de la luz gástrica y la derivación del tránsito intestinal son los principales cambios que explican la pérdida de peso y los cambios metabólicos después de una cirugía bariátrica. Las diferentes técnicas utilizadas en la cirugía bariátrica se diferencian en la capacidad del estómago remanente, y el segmento (y la longitud) de intestino delgado que queda expuesto al tránsito alimentario. El *bypass* gástrico es una de las técnicas bariátricas más frecuentemente utilizadas, y supone una restricción importante del volumen gástrico, con un desvío concomitante de la columna de alimentos hasta el yeyuno medio o distal;

provocando así que gran parte del estómago, duodeno y yeyuno proximal queden excluidos del circuito alimentario.

El control metabólico observado en los diabéticos “bariatrizados” puede explicarse, no tan solo de la reducción conseguida en el peso corporal, sino también mediante 2 mecanismos fisiológicos diferentes que incluso anteceden a la pérdida de peso. La “teoría del intestino distal” (en inglés: *hindgut hypothesis*) establece que las modificaciones del tránsito intestinal inducidas por el *bypass* gástrico (y otras variedades de cirugía bariátrica que conllevan la desviación de la columna del alimento antes que la restricción del tamaño de la capacidad gástrica) producen una llegada precoz del alimento al yeyuno distal y el íleon (que son los tramos expuestos al tránsito alimentario).³⁷⁻³⁸ La presencia de alimentos en la luz del intestino distal genera una estimulación de las células L del epitelio intestinal, y ello, a su vez, producción incrementada de GLP-1 y PYY (péptido conocido por su influencia anorexígena y que también exhibe “efecto incretina”). Este perfil de secreción de enterohormonas se establece precozmente en el postoperatorio, antes de que se produzca una variación significativa del peso corporal del paciente.³⁸⁻³⁹ En consecuencia, el *bypass* gástrico y la derivación bilio-pancreática, al desviar el paso de los alimentos por el duodeno y el segmento proximal del intestino delgado, y llevarlos a los tramos distales del mismo, pueden mejorar la tolerancia a la glucosa al aumentar la producción de incretinas (como la GLP1), reduciendo así la gluco- y lipotoxicidad, y mejorando la función de las células β pancreáticas.³⁷⁻³⁹ Ha llamado la atención que el efecto incretina aumentado tras la derivación biliopancreática no se ha observado en los protocolos no quirúrgicos de tratamiento de la Diabetes tipo II que

estipulan la restricción energética para el control del peso corporal.³⁷

La “teoría del intestino proximal” (en inglés: *foregut hypothesis*) representa la otra explicación corrientemente aceptada del efecto anti-diabético temprano e independiente del peso corporal, de las técnicas derivativas de la cirugía bariátrica.^{37,40} La exclusión del duodeno resulta en la supresión y/o inhibición de señales moleculares (que muy bien pudieran ser hormonas anti-incretinas) responsables de la resistencia a la insulina y/o alteraciones del control metabólico.⁴¹ De hecho, el rápido cambio observado en la utilización periférica de la glucosa y la glicemia tras la derivación intestinal sugiere que el duodeno también ejerce un activo papel en la homeostasis energética. En modelos murinos se ha observado que la exclusión del duodeno puede causar una dramáticamente rápida mejoría de la hiperglicemia sin que ello concorra con restricción de la energía alimentaria ni reducción del peso corporal.⁴¹⁻⁴³ La restauración del paso de la columna de alimentos a través del duodeno excluido resultó en la reaparición de la Diabetes en el animal de experimentación. Tal parece entonces que el duodeno produce señales diabéticas, contrarreguladoras de la acción de las incretinas, y que pudieran estar exaltadas en la Diabetes tipo II, lo que conduciría a estados de resistencia a la insulina, con hiperglicemia resultante.³⁷ Hasta el momento en que se redacta este ensayo no se han podido identificar tales señales. Se piensa que el glucagon de origen intestinal y el GIP sean los factores anti-incretinas responsables de la “teoría del intestino proximal”.⁴⁴

Las altas tasas de remisión (o por lo menos de mejoría objetiva) de la Diabetes tipo II que se han obtenido en los obesos mórbidos después de cirugía bariátrica indican que la manipulación quirúrgica del

intestino delgado pudiera ser el mejor tratamiento disponible para la Diabetes en este subgrupo de enfermos. A tal efecto, la ANAD Asociación (Norte)Americana de Diabetes ha recomendado el tratamiento quirúrgico de los pacientes diabéticos con $IMC > 35 \text{ Kg.m}^{-2}$ en la versión correspondiente al año 2009 de los *Standards of Medical Care in Diabetes*.⁴⁵ A la luz de estos resultados, y dado que la cirugía bariátrica parece tener un efecto sobre la Diabetes tipo II que es primario, específico e independiente de la reducción del peso corporal, algunos autores han expuesto la posibilidad de extender la indicación de este tipo de cirugía a los obesos leves ($IMC < 35 \text{ Kg.m}^{-2}$) y los diabéticos con sobrepeso (IMC entre 25 – 30 Kg.m^{-2}).

Dado que muchos pacientes diabéticos no son obesos, o solo tienen un sobrepeso entre leve y moderado ($IMC < 34 \text{ Kg.m}^{-2}$), y que lo que se persigue con la cirugía bariátrica es establecer un puente directo entre el estómago y el intestino medio (o distal), evitando así el paso de los mismos por el duodeno, se recomienda la realización de un *bypass* duodenoyeyunal, para, de esta manera, preservar la indemnidad anatómica del estómago, y no afectar así la capacidad gástrica, puesto que en estos pacientes el objetivo no es la reducción de peso. La preservación de la anatomía gástrica resulta en beneficios adicionales, al asegurar la absorción completa de nutrientes tales como el hierro, el ácido fólico, la vitamina B₁₂ y el calcio, y con ello, la prevención de estados post-quirúrgicos de anemia e hipocalcemia. Con la realización de este *bypass* se puede lograr incluso la suspensión de los medicamentos hipoglicemiantes antes de la primera semana de evolución postoperatoria, lo que repercute favorablemente en la aptitud mental del enfermo y la calidad de vida.

CONCLUSIONES

Sin lugar a dudas, el intestino delgado es un componente importante de la fisiopatología de la Diabetes tipo II. Las incretinas producidas en las células especializadas de la mucosa intestinal articulan un eje entero-insular que regula eficientemente la actividad endocrina del páncreas. En dependencia del primer contacto de los alimentos con la mucosa intestinal, se pueden producir señales moleculares que pueden promover la síntesis de insulina por las células β y, con ello, la internalización de la glucosa y su conversión en glucogéno; o la disrupción del eje entero-insular, y la aparición de resistencia a la insulina, hiperglicemia y Diabetes. Interpretando estos hallazgos, se han propuestos novedosos agentes farmacológicos para el control de la Diabetes tipo II, tales como agonistas del receptor del GLP-1, análogos sintéticos del GLP-1 resistentes a la acción de la DPP-4, e inhibidores de la DPP-4.

Es importante dejar dicho, y no se debe dejar de resaltar, que el objetivo principal de la cirugía bariátrica es colocar al paciente obeso mórbido en un valor de peso corporal que le permita disminuir los riesgos de complicaciones y muerte temprana a que está expuesto.

También se hace necesario contextualizar el lugar de la cirugía bariátrica en el tratamiento de la Diabetes tipo II asociada o no a la obesidad. El conocimiento alcanzado de la etio- y fisiopatología de la enfermedad diabética, junto con la comprensión de cómo actúan las diferentes señales moleculares emitidas por el intestino delgado, y la creciente disponibilidad de nuevas opciones farmacológicas; pudieran todo ello servir para probar vías no invasivas de control metabólico, y reservar la cirugía bariátrica para aquellos enfermos en los que las

posibilidades terapéuticas se han agotado, y se encuentran en riesgo inminente de muerte por la progresión de la enfermedad diabética, y la presencia de las complicaciones de la misma.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por toda la ayuda prestada en la redacción de este artículo.

SUMMARY

Research completed in recent years has revealed the important role small bowel plays in the body's energy homeostasis through incretins: enterohormones that regulate the equilibrium between the influences of insulin and glucagon upon glucose metabolism, stomach emptying, and growth and development of β cells present in the pancreatic islets. Biological actions of incretins have been recognized in subjects in whom remission of insulin resistance has been observed following bariatric surgery. Intimate knowledge of the biology and effect of incretins have been translated into new therapeutic and pharmaceutical approaches in the treatment of Diabetes mellitus. Ochoa C. Small bowel, incretins, and energy metabolism in Diabetes mellitus. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2012;22(2):301-313. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Small bowel / Incretins / Insulin / Diabetes / Pancreas / Liver.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DeFronzo RA. The Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 Diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95.
2. Del Prato S, Penno G, Miccoli R. Changing the treatment paradigm for

- type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(Suppl 2):S217-S222.
3. Wynne K, Stanley S, Bloom S. The gut and regulation of body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2576-82.
 4. Näslund E, Backman L, Juul Holst J, Theodorsson E, Hellström PM. Importance of small bowel peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejunoileal bypass for obesity. *Obesity Surgery* 1998;8:253-60.
 5. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, *et al.* The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006;244:741-9.
 6. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism* 2006;3: 153-65.
 7. Laferrère B. Gut feelings about diabetes. *Endocrinol Nutr* 2012;59:254-60.
 8. Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing Type 2 Diabetes mellitus. *Ann Surg* 2002;236:554-9.
 9. Rubino F. Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? A provocative yet reasonable hypothesis. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 2):S290-S296.
 10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29(Suppl 1):S43-S48.
 11. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Amer* 2005;52:1553-78.
 12. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23: 1499-504.
 13. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM, *et al.* Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007;30:1374-83.
 14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352(9131):854-65.
 15. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
 16. Dockray GJ, Varro A, Dimaline R, Wang T. The gastrins: their production and biological activities. *Annu Rev Physiol* 2001;63:119-39.
 17. Lam IP, Siu FK, Chu J, Chow BK. Multiple actions of secretin in the human body. *Int Rev Cytol* 2008;265:159-90.
 18. Crawley JN, Corwin RL. Biological actions of cholecystokinin. *Peptides* 1994;15:731-55.
 19. Van Der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004; 25:426-57.
 20. Cerdá Reverter JM, Larhammar D. cNeuropeptide Y family of peptides: structure, anatomical expression, function, and molecular evolution. *Biochem Cell Biol* 2000;78:371-92.
 21. Larhammar D. Evolution of neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide. *Regul Peptides* 1996;62:1-11.

22. Stanley S, Wynne K, Bloom S. Gastrointestinal satiety signals III. Glucagon-like peptide 1, oxyntomodulin, peptide YY, and pancreatic polypeptide. *Am J Physiol [Gastrointest Liver Physiol]* 2004;286:G693-G697.
23. Phillips LK, Prins JB. Update on incretin hormones. *Ann NY Acad Sci* 2011; 1243:E55-E74.
24. Brubaker PL. Incretin-based therapies: mimetics versus protease inhibitors. *Trends Endocrinol Metabol* 2007; 18:240-5.
25. Girard J. The incretins: from the concept to their use in the treatment of type 2 diabetes. Part A: Incretins: concept and physiological functions. *Diabetes Metab* 2008;34(6 Pt 1):550-9.
26. Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metabol* 2008;34:S65-S72.
27. Holst J. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): an intestinal hormone, signaling nutritional abundance, with an unusual therapeutic potential. *Trends Endocrinol Metab* 2005;90:359-65.
28. Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the inactivation of regulatory peptides. *Regulator Peptides* 1999;85:9-24.
29. Herman GA, Stein PP, Thornberry NA, Wagner JA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:761-7.
30. Ranganath LR. The entero-insular axis: implications for human metabolism. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:43-56.
31. Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2009;297:127-36.
32. Rask E, Olsson T, Soderberg S, Johnson O, Seckl J, Holst J *et al.* Impaired incretin response after a mixed meal is associated with insulin resistance in nondiabetic men. *Diabetes Care* 2001; 24:1640-5.
33. Ranganath LR. Incretins: pathophysiological and therapeutic implications of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1. *J Clin Pathol* 2008; 61:401-9.
34. Brubaker PL. Incretin-based therapies: mimetics versus protease inhibitors. *TIEM Trends Endocrinol Metabol* 2007; 18:240-5.
35. Pories W, Swanson M, MacDonald K. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset Diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995;222:339-50.
36. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen M, Pories W, Fahrbach K, *et al.* Bariatric surgery: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2004;292: 1724-37.
37. Thaler JP, Cummings DE. Minireview: Hormonal and metabolic mechanisms of Diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology* 2009;150: 2518-25.
38. Dixon J. Obesity and Diabetes: The impact of bariatric surgery on type-2 Diabetes. *World J Surg* 2009;10: 2014-21.
39. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, *et al.* The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg* 2004;240:236-42.
40. Mingrone G, Castagneto-Gissey L. Mechanisms of early improvement/resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Diabetes Metab* 2009; 35(6 Pt 2):518-23.
41. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-

- obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg* 2004;239:1-11.
42. Pacheco D, de Luis DA, Romero A, González Sagrado M, Conde R, Izaola O, *et al.* The effects of duodenal-jejunal exclusion on hormonal regulation of glucose metabolism in Goto-Kakizaki rats. *Am J Surg* 2007;194:221-4.
 43. Wang TT, Hu SY, Gao HD, Zhang GY, Liu CZ, Feng JB, *et al.* Ileal transposition controls diabetes as well as modified duodenal jejunal bypass with better lipid lowering in a nonobese rat model of type II diabetes by increasing GLP-1. *Ann Surg* 2008;247:968-75.
 44. Laferrère B. Do we really know why diabetes remits after gastric bypass surgery? *Endocrine* 2011;40:162-7.
 45. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009;32 (Suppl 1):S13-S61.