EJE ENTEROINSULAR Y DIABETES TIPO 2

DIABETES TYPE 2 AND THE ENTEROINSULAR AXIS

DR. CARLOS ZAVALA U. (1)

1. Departamento de Medicina Interna. Unidad de diabetes. Clínica Las Condes. czavalaumd@yahoo.com

RESUMEN

El eje enteroinsular, es una red de comunicaciones neuroendocrina entre el tubo digestivo y los islotes pancreáticos que se activa con la llegada de alimentos al intestino, permitiendo regular la secreción de insulina y glucagón que intervienen en la homeostasis de la glucosa. En esta activación las hormonas intestinales denominadas incretinas cumplen un rol fundamental. En la DM 2 el eje funciona anormalmente, explicando en parte alguno de sus mecanismos patogénicos. Las observaciones en animales de experimentación y en humanos permiten vislumbrar que las incretinas podrían ayudar a restablecer la fisiología y arquitectura normal de islote pancréatico alterado en la DM 2 y en estados prediabéticos. Las incretinas GIP y GLP-1, son los potenciadores más reconocidos y estudiados de este grupo de hormonas secretadas durante la alimentación. Recientemente, se han constituido en centro de atención para el desarrollado de nuevos fármacos que permitirían tratar la diabetes de un modo más fisiológico, posibilitando además recuperar la salud del islote pancreático, en términos de su función y masa celular, apuntando a una intervención temprana con mayor posibilidad de revertir el proceso de apoptosis.

Palabras clave: Eje enteroinsular, incretinas, diabetes mellitus tipo 2, (DM 2) péptido 1 símil a glucagón (GLP-1), polipéptido insulinotrópico glucosa dependiente (GIP), insulina, glucagón, incretinomiméticos y cirugía bariátrica.

SUMMARY

The entero- insular axis, is a net of neuroendocrin connections, between the digestive tract and the pancreatic islets. When food arrives to intestines, the regulation of insulin and glucagon secretion permits the glucose homeostasis. A main role has the intestinal hormones, named incretins.

The entero- insular axis dysfunction explains partially the Diabetes mellitus type 2 physiopathology mechanisms.

The animal and human experimental observational trials allows us to see that the incretins would help to restore arquitecture and physiology of the dysfunctional pancreatic islets in DM 2 and pre diabetes .

GIP and GLP-1 incretins are the more empower insulin secretion hormones of this group, that are secreted during digestive process.

Recently there has been establish an attention center for the development of new drugs, that would allow a more physiological treatment. An early intervention to restore the pancreatic islets structure and functions is the aim of the treatment. This actions could give more chances to reverse the Beta cells apoptosis process.

Key words: entero- insular axis, diabetes mellitus type 2;glucagon alike peptide 1, dependent glucose insulin tropic polypeptide, insulin, glucagon, mimetic incretines, bariatric surgery.

Artículo recibido: 05-05-09
Artículo aprobado para publicación: 07-08-09

INTRODUCCIÓN

Las incretinas, son un grupo de hormonas gastrointestinales que han llamado la atención por su rol importante en la patogénesis y tratamiento de la DM 2. Frente a los problemas que aún persisten en este tipo de diabetes es preciso mencionar que:

1) el control glicémico no se ha logrado en forma efectiva y segura con las estrategias farmacológicas utilizadas hasta hoy,

2) la enfermedad continúa un curso progresivo atribuido a apoptosis acelerada de células β,

3) la gran frecuencia de obesidad no se ha manejado satisfactoriamente con tratamiento médico, muy por el contrario, los pacientes suben de peso con insulina, secretagogos y glitazonas, obligando a soluciones quirúrgicas en un grupo escogido y

4) el control de la glicemia, aun en forma intensiva, no ha evitado que la ateroesclerosis, siga siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad (1, 2, 3).

De ahí la necesidad de llevar a la práctica clínica nuevos enfoques terapéuticos que controlen la enfermedad y sus complicaciones de un modo efectivo y seguro.

En primer lugar haré una reseña histórica que ubicará al lector en el desarrollo del tema. En segundo lugar analizaré el comportamiento de las dos incretinas mayores GIP y GLP-1 y DPP4, su enzima inactivadora en sujetos normales y diabéticos. En tercer lugar nos referiremos de manera conceptual a los fármacos desarrollados recientemente en este campo, el detalle de la prescripción será abordado en la sección de fármacos en diabetes y dada la difusión alcanzada por la cirugía bariátrica en la DM 2 revisaremos algunos efectos metabólicos relacionados con las incretinas.

1. RESEÑA HISTÓRICA

La endocrinología gastrointestinal por más de 100 años ha contribuido al estudio de las enfermedades metabólicas relacionadas con la alimentación (1). En 1902 Baylis y Starling llamaron secretina a un extracto de mucosa duodenal que estimulaba la secreción pancreática exocrina (2). Por muchos años la glucosa se consideró como el único estímulo insulinotrópico; sin embargo en 1929 Zunz y La Barre encontraron un factor extraído del duodeno que estimulaba la secreción interna (insulina) del páncreas y lo denominaron "incretina". El factor aislado con propiedades hipoglicemiantes serviría más adelante para desarrollar un nuevo enfoque terapéutico para la DM 2 (3). En 1965 McIntyre y otros investigadores comprobaron que una carga de glucosa suministrada por vía enteral era un estímulo más potente para secretar insulina, que la infusión de glucosa administrada parenteralmente en concentraciones isoglicémicas. La diferencia de la respuesta secretora observada en esta experiencia se llamó "efecto incretina", estimándose que el 50% de la insulina secretada por una carga de glucosa oral era producida por dicho efecto (5, 6). En 1969 Unger y Eisentraut acuñaron el término de eje enteroinsular para describir los estímulos del intestino delgado que modificaban las secreciones del islote de Langerhans. Los estímulos eran producidos por polipéptidos gastrointestinales (hormonas y neuropéptidos) y sustratos derivados de la alimentación que estimulaban o inhibían la secreciones de insulina, glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático (7). Algunas investigaciones posteriores en obesos, intolerantes glucosa y personas diabéticas, destacan que el efecto incretina es menor en estas poblaciones (8). Por último, se ha comprobado que potenciando este efecto a través de medidas farmacológicas o quirúrgicas se tiende a corregir la hiperglicemia de ayuno y postprandial, mejorando la tolerancia a la glucosa en diabetes de tipo 2 y también en diabetes tipo 1, prácticamente sin riesgo de hipoglicemia y alza de peso.

2. INCRETINAS GIP Y GLP-1 EN SUJETOS NORMALES:

El concepto hormonal de incretina nace de la observación de que la administración enteral de glucosa es un estímulo más potente para la secreción de insulina que la carga parenteral de la misma, dada para alcanzar concentraciones isoglicémicas. Las hormonas incretinas, más adelante incretinas, son liberadas en el intestino por la llegada de los alimentos, optimizan la digestión y utilización de los nutrientes. La secreción de insulina estimulada por glucosa es compleja y se potencia por estímulos hormonales y neurales. El sistema nervioso autónomo estimula la producción de insulina mediante el vago y la inhibe a través del simpático. Además otros estímulos neuropeptidérgicos de la inervación visceral actúan sinérgicamente en la respuesta (9). En el intestino y el páncreas varias familias de péptidos regulan la secreción de insulina en presencia de alimentos (Tabla 1). Los péptidos que cumplen mejor los requisitos de incretina son:

GIP. (10)

GLP-1. (13)

Ambos polipéptidos tienen acciones pancreáticas y extrapancreáticas y son inactivados a pocos minutos de circular por la enzima DPP-4.

GIP.

a) Acciones pancreáticas. El GIP es un polipéptido de 42 aminoácidos, secretado por las células K del intestino proximal (duodeno y yeyuno proximal) en presencia de nutrientes. La grasa es el estímulo más potente para su secreción. La secreción GIP potencia la secreción de insulina con glicemia entre 80 y 100 mg/dl, así las dietas con aporte graso exclusivo no desencadenan hipoglicemia (11). La vida media del polipéptido activo es de 7 minutos. En circulación el GIP es inactivado por la enzima DPP-4, que corta específicamente 2 aminoácidos, dejando GIP (3-42). El GIP es un insulinotrópico potente y actúa en receptores ubicados en la célula β. La dependencia de glucosa para la secreción de insulina, constituye un mecanismo de seguridad que previene hipoglicemia. La importancia del efecto secretor de insulina se manifiesta al bloquear los receptores de GIP, con un suero anti-receptor o si los genes del receptor son desactivados (knockout). Los animales sometidos a estas intervenciones quedan intolerantes a la glucosa. GIP no inhibe la secreción de glucagón por la célula α del islote como lo hace GLP-1 .

b) Acciones extrapancreáticas. Cumple un papel importante en el metabolismo lipídico. La grasa es el estímulo más potente para la secreción de GIP y el tejido adiposo posee receptores para el polipéptido.

TABLA 1. FAMILIAS DE POLIPÉPTIDOS GASTROINTESTINALES RELACIONADOS CON LA SECRECIÓN DE INSULINA

FAMILIA DE POLIPÉPTIDOS	HORMONA	INSULINA	ESTÍMULO GLUCOSA
	Secretina	+	no
	Glucagón	+	no
Secretina/Glucagón	GLP-1	+	sí
	GIP	+	sí
	VIP	+	
	PHI	+	
Colecistoquinina/Gastrina	Colecistoquinina	+	no
	Gastrina	+	+/-
Taquiquininas	Substancia P	-	sí
	Opioides	+	
Bombesina-GRP	Bombesina	+	
Somatostatina	Somatostatina	-	sí

(+) estimula secreción (-) inhibe secreción

La infusión de GIP en animales de experimentación, estimula la lipasa lipoproteica y aclara los triglicéridos plasmáticos provenientes de los quilomicrones alimentarios, función que no ha sido demostrada en humanos. En el adipocito induce lipogénesis. Las ratas con el receptor GIP desactivado no aumentan la adiposidad con una dieta rica en grasa. De tal manera que el GIP podría cumplir un papel significativo en la obesidad provocada por alimentación rica en calorías. A diferencia de GLP-1, no retarda el vaciamiento gástrico y no actúa a nivel cerebral estimulando la saciedad.

GLP-1.

Participa en múltiples funciones relacionadas con la digestión, absorción y distribución de alimentos y energía (Figura 1).

a) Acciones pancreáticas. El precursor intestinal es el proglucagón que da origen al GLP-1, polipéptido de 30 aminoácidos (7-36), GLP-2 y glicentin. En el páncreas el proglucagón genera glucagón y otros fragmentos reconocidos como pétido relacionado con el glucagón y el fragmento mayor del proglucagón (Figura 2). El GLP-1 es liberado por las células L en el ileon distal en dos formas biológicamente activas: GLP-1(7-36) amida y GLP-1 (7-37). El estímulo alimentario principal para la secreción son lípidos y carbohidratos. La vida media es de 1 a 1 1/2 minutos. La enzima DPP-4 lo inactiva en circulación y además es catabolizado por la endopeptidasa neutra (NEP) y aclarado por el riñón, (15, 16,17) vía a considerar en presencia de insuficiencia renal. El GLP-1 es un potente insulinotrópico en humanos (18). Unido a los receptores en la célula β, cierra canales de K+ dependientes

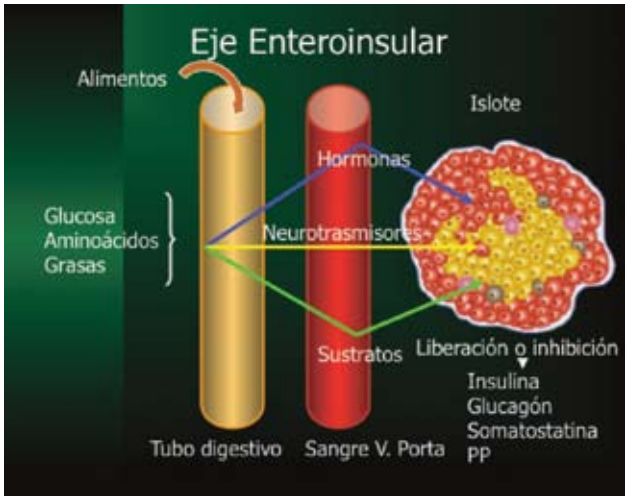

Figura 1. (Adaptado de los conceptos de Unger y Eisentraut).

Figura 2. Proglucagón y péptidos derivados de su estructura en el páncreas y el intestino.

de ATP y abre los de Ca++,dependientes de voltaje, aumentando el Ca++ intracelular promoviendo la salida de insulina contenida en los gránulos de almacenamiento (19), muy similar al estímulo glucosa y de sulfonilureas pero a través de receptores diferentes. GLP-1 mejora la función y la estructura del islote pancreático. Así no sólo estimula la secreción de insulina, sino también la biosíntesis y competencia de la insulina y además preserva y restituye la masa de células β regulando su proliferación, diferenciación y apoptosis en animales de experimentación y en cultivo de islotes humanos (20, 21). En las células-α, GLP-1 inhibe la secreción de glucagón, desconociéndose aun el mecanismo fisiológico más íntimo provocador de la inhibición, acción probablemente por mediación directa o a través de la insulina. Al disminuir las concentraciones de glucagón el efecto hipoglicemiante de la insulina es mayor, acción que contribuiría aun más en el efecto hipoglicemiante de la insulina (22).

b) Acciones extrapancreáticas. En el intestino existe un mecanismo de realimentación inhibitorio que regula la velocidad de tránsito de los nutrientes, optimizando la digestión y absorción de los mismos, denominado freno ileal (23), posiblemente estos efectos estarían relacionados con acciones de GLP1 que retardan el vaciamiento gástrico, inhiben la ingesta alimentaria y el apetito a nivel central (24-29). Además en el riñón, aumenta la excreción de sodio en sujetos sanos y disminuye la hiperfiltración glomerular en obesos con resistencia a la insulina (30). En el sistema nervioso se describen efectos neuroprotectores, con potencial terapéutico para el mal de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson (31). El corazón posee receptores para GLP-1 y su activación mejora la función cardíaca y aumenta la tolerancia a la isquemia (32). En el hueso de la rata disminuye la reabsorción ósea por mecanismos indirectos (34).

DPP- 4.

DPP- 4 pertenece a una familia de enzimas relacionadas entre ellas DPP-8, DPP-9 y muchas otras. Una proporción de la enzima se encuentra anclada en la superficie de varias células y otra fracción soluble se libera a la circulación. Originalmente se describió a DPP-4 como marcador celular de superficie de linfocitos CD26. Esta proteasa de serina, está vinculada a regulación inmune, transducción de señales y apoptosis. Como exopeptidasa escinde dipéptidos con residuo de prolina o alanina N- terminales. Los péptidos GIP y GLP-1 exhiben alanina en posición 2 y conservan en circulación una actividad sólo de minutos al ser rápidamente inactivados enzimáticamente por DPP-4 en condiciones normales, luego de la alimentación.

3. INCRETINAS GIP Y GLP-1 EN DIABETES

En diabetes experimental y humana el GIP y GLP-1 han perdido efecto insulinotrópico. Los hallazgos sugieren una participación de factores genéticos y otros propios del desequilibrio metabólico de la diabetes. La vida media del GIP está acortada en DM 2 (35), y administrado por vía intravenosa no aumenta la secreción de insulina (36). Por esta razón el péptido no se ha implementado en DM 2. Nauck, Vilsbøll,

TABLA 2. ACCIONES PANCREÁTICAS Y EXTRAPANCREÁTICAS DE GLP- 1 Y GIP

GLP-1	GLP-1	GIP
Célula beta		
1) Potencia secreción de insulina inducida por glucosa	sí	sí
2) Aumenta la expresión del gen de insulina	sí	sí
3) Estimula biosíntesis de insulina	sí	sí
4) Expresa otros genes que intervienen en la función de la célula β GLUT 2, Glucoquinasa	sí	sí
5) Proliferación	sí	sí
6) Diferenciación	sí	sí
7) Inhibe apoptosis	sí	sí
Célula α		
1) Inhibe secreción de glucagón	sí	no
Estómago, Intestino y páncreas		
1) Retarda el vaciamiento gástrico (plenitud gástrica)	sí	no
2) Inhibe secreción de ácido gástrico	sí	no
3) Inhibe motilidad intestinal	sí	no
Cerebro		
Saciedad (inhibe el apetito a nivel central)	sí	no

Deacon y otros examinaron las concentraciones de GIP y GLP-1 intactos en diferentes momentos después de la ingesta de alimentos en un pequeño número diabéticos tipo 2. Los datos mostraron que la secreción de GIP se altera poco en la DM2; sin embargo la secreción GLP-1 aparecía disminuida (36, 37). Un estudio de Luggari en DM 2 en sujetos con diferentes grados de control metabólico, comparados con no diabéticos, concluye que la secreción y efecto insulinotrópico de GLP-1 estarían disminuidos entre los diabéticos (38). Investigaciones más recientes encuentran que la secreción de GLP-1 en diabéticos no sería diferente a la de los sujetos normales. Las determinantes de secreción de GLP-1 son sumamente complejas y recién se comienzan a conocer (38-41). Es interesante destacar que la acción de GLP-1 a través de sus receptores estaría intacta en la DM2 como ha quedado demostrado en varios estudios (42, 43, 44, 45). La infusión continua de GLP-1 en pacientes con DM 2, reduce la glicemia, aumenta las concentraciones de insulina y disminuye los de glucagón de acuerdo a los niveles de glucosa circulantes (46). La dinámica de la secreción de insulina en

DM 2 es anormal: en la secreción se pierden sus oscilaciones, la relación proinsulina/insulina está aumentada, la fase inicial de secreción es plana y la segunda fase es anormalmente prolongada. La infusión de GLP-1 tendería a restaurar la dinámica secretora alterada (47) En DM 1 y 2 GLP-1 exógeno contribuye a mejorar el control de la glicemia, posiblemente por inhibición del glucagón en la DM 1.

En pacientes con DM 2 la actividad DPP-4 aumentaría y los niveles de los péptidos disminuirían. Ryskjaer encontró que la actividad de la DPP-4 en pacientes con DM 2 se correlaciona positivamente con las concentraciones de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c), pero no es afectada agudamente por la ingesta de alimentos (48).

Los antecedentes que hemos revisado han dado las bases para sustentar una terapia basada en incretinas para corregir algunos de múltiples defectos asociados a la DM 2.

4. APLICACIÓN CLÍNICA DE LAS INCRETINAS

Los fármacos desarrollados para actuar en la vía de las incretinas imitando y potenciando la acción de GLP-1 lo hacen a través de dos mecanismos diferentes: a) mediante miméticos y análogos que se unen a los receptores de GLP-1 activándolos y que no son degradados en circulación por la enzima DPP-4, y b) mediante inhibidores de la enzima DPP-4, prolongando así la permanencia de GIP y GLP-1 nativos en circulación (49, 50). Ambos grupos farmacológicos se han perfilado como una nueva opción terapéutica para la DM 2 incorporándose a las nuevas recomendaciones terapéuticas junto a los fármacos más antiguos. Es interesante destacar que entre las primeras 10 drogas más vendidas en el mundo entre los años 2006 y 2008, sitagliptina ocupa el 7° lugar y Exenatide el 9° (51).

a) Miméticos de incretina (Análogos de GLP-1)

Los miméticos y análogos de GLP-1 por su gran similitud estructural con GLP-1, se unen con su receptor, promoviendo en el islote pancreático secreción y síntesis de insulina e inhibición de glucagón, controlan la glicemia de ayuno y mejor la postprandial y reducen moderadamente la HbA1c (alrededor de - 0, 9%). Entre los efectos extraglicémicos se observa disminución de peso, con un mínimo riesgo de hipoglicemia. Los efectos adversos más llamativos del grupo son los gastrointestinales, predominando la náusea, vómito y diarrea, razón por lo cual se recomienda un inicio paulatino en las dosis. La vía inyectable y elevado costo son otras de sus limitaciones. El año 2005 luego de ser aprobado por la FDA en EE.UU. se lanzó exenatide (Byetta®/ Lilly) al mercado, es el exendin- 4, sintético, descubierto en la saliva de un lagarto, habitante en el valle del río Gila en Arizona. El fármaco se extendido a otros países incluido Chile. Se presenta en lápices dosificadores de 5 mcg (dosis de inicio) y 10 mcg (dosis de mantención) para ser administrado 2 veces al día previo al desayuno o almuerzo y cena. Posteriormente se introdujo el análogo liraglutide (52) (Victoza®/Novo Nordisk) aprobado el 3 de julio 2009 por la comisión Europea. Sin embargo la FDA, lo mantiene pendiente mientras se analiza su relación con cáncer de tiroides. Ha sido titulado en dosis que oscilan entre 0,75 y 2 mg una vez al día. El fármaco posee un grupo de un ácido graso de 16 C, que le permite unirse a la albúmina y durar más en circulación. Ambos miméticos comparten efectos semejantes. Se indican asociados a otros fármacos como metformina, glitazonas y sulfonil ureas en el segundo paso de los algoritmos terapéuticos, cuando las medidas no farmacológicas, metformina u otras no consiguen el objetivo de HbA1c inferior a 7%.

b) Inhibidores DPP-4

Los inhibidores DPP-4, son altamente selectivos para la enzima DPP-4, se los agrupan según el bloqueo enzimático en péptidomiméticos (vildagliptina / Merck Sharp and Dohme y saxagliptina/ Bristol Myers Squibb) y no péptidomiméticos (vildagliptina/ Novartis). Todos son de administración oral. Desde el año 2006 Sitagliptina (Januvia®) el primero aprobado por la FDA en EE.UU está en el mercado. Luego en Europa vildagliptina (Galvus ®) aprobado en febrero 2008. Actualmente en Chile contamos con ambos preparados. Son ligeramente menos potentes en reducir HbA1c (-0,6%) que los miméticos inyectables. Los iDPP-4 son similares en los efectos glicémicos. En cuanto al peso son neutros y representan un mínimo riesgo para hipoglicemia. Entre los efectos adversos destacan leves alteraciones gastrointestinales, mayor asociación a nasofaringitis e infección urinaria y alteración de pruebas hepáticas (53). Las presentaciones farmacéuticas incluyen sitagliptina-(Januvia ®) en 25,50 y 100mg dosificado una vez al día y asociada a metformina (Janumet®) en 50/500, 50/850 y 50/1000 mg dosificable una o dos veces al día. Tener presente que con un clearence de creatinina inferior a 30 ml y con pacientes en hemodiálisis, los niveles de sitagliptina se cuadruplican y la dosis debe reducirse a 25 mg al día. En insuficiencia hepática avanzada, embarazo, lactancia y en menores de 18 años no hay experiencia que avale el uso. Vildagliptina (Galvus®) se comercializa en comprimidos de 50 mg dosificado dos veces al día y también asociado a metformina como (Galvusmet®) en comprimidos de 50/500 y 50/850. En relación a vildagliptina se insiste en controlar pruebas hepáticas.

Una advertencia señalada para miméticos e inhibidores de DPP-4 es el posible riesgo de pancreatitis, que también es más alto en la DM 2. Están siendo utilizados como monoterapia, y asociado a metformina, glitazonas y sulfonilureas.

5. LA CIRUGÍA Y EL EJE ENTEROINSULAR

Los cambios anatómicos asociados con algunas técnicas quirúrgicas como el Billroth II utilizada por muchos años para tratar la úlcera duodenal y otras destinadas a reducir el peso (cirugía bariátrica), se caracterizan por excluir al intestino proximal del tránsito alimentario y exponer al intestino delgado distal a un contacto anticipado con alimentos semidigeridos. La evolución de los pacientes que se han sometido procedimientos bariátricos se acompaña de efectos antidiabéticos y otros efectos beneficiosos sobre dislipidemia, hipertensión, síndrome de apnea obstructiva del sueño. Sin embargo se han observado algunas complicaciones como hipoglicemia postprandial (54), síndrome de dumping y algunos raros casos de nesidioblastosis (55). Algunas de las manifestaciones podrían ser atribuidas al efecto incretina exagerado en el intestino distal al faltar los mecanismos contrareguladores del

intestino proximal en algunos sujetos. Ensayos en ratas espontáneas diabéticas no obesas, sometidas a by pass duodenoyeyunal (exclusión duodenal) controlan la hiperglicemia. Cuando en la misma experiencia se preserva el duodeno para el tránsito de los alimentos y se hace una gastroyeyunostomía, el efecto antidiabético desaparece (56). El meta-análisis de Buchwald (57), basado en 136 estudios con 22.094 pacientes de los cuales 15,3% eran diabéticos, concluye que diferentes tipos de cirugía bariátrica en obesidad mórbida logran una pérdida de peso efectiva, logran controlar las comorbilidades asociadas. Una proporción importante de pacientes con diabetes, hiperlipidemia, hipertensión, y apnea obstructiva del sueño experimentó una mejoría y resolución completa de estas complicaciones. La cirugía bariátrica ha reportado porcentualmente mayor beneficio sobre el control de la diabetes que sobre el peso en obesos mórbidos: 50-60% de pérdida de exceso de peso versus 90-80% de control de DM. Los beneficios mayores para la DM se observaron con la derivación biliopancreática y Bypass Gástrico Yeyunal con Y de Roux (BGYR). Los resultados del meta-análisis son perdurables a los 10 años. Pareciera ser que la remisión observada podría ser mayor que con cualquiera de los tratamientos médicos disponibles, tales resultados exigen demostración con estudios controlados en grupos de pacientes comparables seguidos a largo plazo, en términos de remisión y complicaciones. La cirugía bariátrica es planteada en diabetes con un índice de masa corporal ≥ 35, posición considerada razonable mientras no existan seguimientos controlados en plazos prolongados de 10 años que demuestren lo contrario. Con mucho entusiasmo la cirugía bariátrica a pasado a llamarse "cirugía metabólica" o "cirugía de la diabetes" por los cambios observados en las hormonas gastrointestinales y patologías metabólicas como la obesidad, diabetes, hiperlipidemias y enfermedades cardiovasculares. Los efectos precoces sobre la hiperglicemia antes que exista un cambio sustantivo han contribuido a la denominación. Hay que considerar que en condiciones de ayuno o semiayuno el eje incretina también resulta estimulado y muchos pacientes diabéticos al ser recién diagnosticados, sólo con dieta -omisión de sacarosa- antes de reducir peso y sin mediar fármacos lograban controlar la glicemia, la cual se deteriora con el paso del tiempo por diversas razones, dando paso a la escalada farmacológica. La cirugía impone una condición anatómica y fisiológica definitiva, ante lo cual el resultado podría ser sostenido. Sin embargo hay un porcentaje de pacientes que no logran mantener controlada la diabetes ni la pérdida de peso obtenida en los primeros años. Es preciso individualizar muy bien al paciente y señalar que el procedimiento no es 100% seguro, pero que puede ser muy efectivo en algunos casos bien escogidos.

En suma pensamos que este es un capítulo que recién se comienza a considerar y aplicar en clínica. Los fármacos y sus asociaciones están en plena evaluación, así como la cirugía, para determinar el mejor empleo y conocer efectos adversos. El mecanismo parece muy atractivo al estimular la secreción pancreática de insulina e inhibir la de glucagón de una manera dependiente de glucosa, sin riesgo de hipoglicemia ni aumento de peso e incluso disminuyéndolo, al la vez que se controla la glicemia con un potencial freno de la apoptosis y promoción de neogésis de células β. Fármacos con estas características podrían tener indicación en el paciente recién diagnosticado e incluso en prediabetes, para lo cual se necesita mayores ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados de seguimiento y controlados, que permitan comprobar estas características, que como vimos han sido desarrolladas en el laboratorio. Por otra parte existen, interrogantes no aclaradas aún relacionadas con potenciales eventos adversos asociados a la inhibición de la DPP-4, o al estímulo suprafisiológico crónico de los receptores para GLP-1. Un desafío por delante es la prevención de la DM 2 y por las características de las incretinas, podría ser otra indicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. U.K. Prospective Diabetes Study Group:U.K. Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes 1995; 44:1249–1258.

2. Nathan DM. Inicial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus N Engl JMed 2002,347:1342-1349.

3. Creutzfeldt W. The [pre-] history of incretin concept. Regulatory peptides 2005;128:87-91.www.sciencedirect.comBayliss WM,StarlingEH. The mechanism of pancreatic secretion. J Physiol 1902;28:325- 353.

4. Zunz E, La Barre J. Contributions à l étude des variations physiologiques de la secretion interne du páncreas: relations entre les sécretions externe et interne du páncreas. Arch Int Physiol Biochim 1929;31:20-44.

5. Mc Intyre N, Holdsworth CD,Turner DS.New Interpretation of oral glucose tolerance. Lancet. 1964;41:20-21.

6. Mc Intyre N, Holdsworth CD,Turner DS. Intestinal factors in the control of insulin secretion. J Clin Endocrinol Metab 1965; 25: 1317-1324.

7. Unger RH,Eisentraut AM: Entero-insular axis. Arch Intern Med 1969; 123:261-266.

8. Creutzfeldt W and Ebert R: New developments in the incretin concept. Diabetologia, 1985; 28: 565-573.

9. Perley Mj, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. J Clin Invest 1967; 46:1954-1962.

10. Woods SC,Porte D jr. Neural control of the endocrine pancreas. Physiol Rev 1974; 54: 596-619.

11. Brown JC, Mutt V, Pederson RA Further purification of a polipeptide demonstrating enterogastrone activity. J Physiol 1970; 209:57-64.

12. Tseng Ch.Ch. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: its role in glucose and lipid homeostasis. Curr Opnion in Endocrinol and Diabetes. 2003; 10: 55- 59.

13. Deacon CF, Nauuck MA Meier J, et al. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in helthy and type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. J Clinic Endocrinol Metabol 2000,85: 3575- 3581.

14. Schmidt WE, Siegel EG,Creutzfeldt W. Glucagon like peptide-1 but not glucagon-like peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. Diabetologia 1985; 28:704-707.

15. Morgan LM: The role of gastrointestinal hormones in carbohydrate and lipid metabolism and homeostasis: effects of gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1.Biochem .Soc. Trans. 1998;26:216-222.

16. Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE: Dipeptidyl – peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide ,glucagon - like peptide – 1(7-36) amide,peptide histidine methionine and is responsible for theirdegradation in human serum.Eur. J. Biochem. 1993; 214:829-835.

17. Hupe-Sodmann K,MackGregor GP, Bridenbauch R et al: Characterisation of the processing b6 y human neutral endopeptidase 24.11 of GLP-1(7-36)amide and comparison of the substrate specificity of the enzyme for other glucagon-like peptides. Regul. Pept.1995; 58: 149-156.

18. Ruiz-Grande C, Alarcón C, Alcántara A et al: Renal catabolism of truncated glucagon-like peptide 1. Horm. Metabolism. Res.1993;25:612-616.

19. Kreymann B, Williams G,Ghatei MA et al: Glucagon like peptide -1 7-36: a physiological incretin in man.Lancet 1987; 2 1300-1304.

20. http://www.medbio.info/Horn/PDF%20files/secretion_of_insulin_and_glucagon.pdf

21. Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, et al. : Glucagon like peptide -1 stimulates insulin gene expression and increase s cyclic AMP levels in a rat islet cell line. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 3434- 3438.

22. Drucker DJ: Glucagon like peptide: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. Mol Endocrinol2003; 17:161-171.

23. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. Endocrinology 2003; 144:5149–58.

24. Creutzfeldt WO, Kleine N, Williams B, et al: Glucagonostatic acctions and reductions of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide -1(7-36)amida in type 1 diabetic patients. Diabetes Care 1996;19:580-586.

25. Spiller RC, Trotman IF, Higgins BE, et al.: The ileal brake--inhibition of jejunal motility after ileal fat perfusion in man Gut 1984; 25: 365-374.

26. Schirra J, Nicolaus M, Roggel R, Katschinski M, Storr M, Woerle HJ, et al. Endogenous glucagon-like peptide 1 controls endocrine pancreatic secretion and antro-pyloro-duodenal motility in humans. Gut 2006;55: 243–51.

27. Schirra J, Wank U, Arnold R, Goke B, Katschinski M. Effects of glucagon-like peptide-1(7–36)amide on motility and sensation of the proximal stomach in humans. Gut 2002;50:341–8.

28. Wettergren A, Maina P, Boesby S, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1 7–36 amide and peptide YY have additive inhibitory effect on gastric acid secretion in man.Scand J Gastroenterol 1997; 32:552–555.

29. Schjoldager BT, Mortensen PE, Christiansen J, Orskov C, Holst JJ. GLP-1 (glucagonlike peptide 1) and truncated GLP-1, fragments of human proglucagon, inhibit gastric acid secretion in humans. Dig Dis Sci 1989;34:703–8.

30. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Naslund E, Beglinger C, Hellstrom PM, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide on ad libitum energy intake in humans. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4382–9.

31. Maljaar PWJ, Petrs HPF, Mela DJ ,et al: Ileal brake: A sensible food target for appetite control. A review. Physiol and Behavior 2008; 95:271-281.

32. Gutzwiller J-P, Tschopp S, Bock A, Zehnder C et al: Glucagon-Like Peptide 1 Induces Natriuresis in Healthy Subjects and in Insulin-Resistant Obese Men. Clin Endocrinol metab 2004; 89:3055-3061.

33. Lia Y, Perrya T A, Kindyb M S et al: GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. PNAS 2009; 106:1285–1290.

34. Taegtmeyer H. Cardiac Metabolism as a Target for the Treatment of Heart Failure. Circulation 2004;110;894-896.

35. Nuche-Berenguer B, Moreno P, Esbrit P, et al: Effect of GLP-1 Treatment on Bone Turnover in Normal, Type 2 Diabetic, and Insulin-Resistant States. Calcif Tissue Int. 2009 Feb 15. [Epub ahead of print].

36. Nauck M, Stockman Ebert R et al. Reduced incretin effect in type 2 (noninsulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1986;29:46-52.

37. Vilsbøll T, Krarup T,Deacon CF, et al. Reduced Postprandial Concentrations of Intact Biologically Active Glucagon-Like Peptide 1 in Type 2 Diabetic Patients Diabetes 2001;50:609–613,

38. Lugari R, Dei Cas A, Ugolotti D et al Evidence for early impairment of glucagon-like peptide 1-induced insulin secretion in human type 2 (non insulin-dependent) diabetes. Horm Metab Res. 2002 ;34(3):150-4.

39. Vilsbøll T, Agerso H, Krarup T, Holst JJ Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:220–224.

40. Vilsbøll T, Krarup T, J. Sonne et al. Incretin Secretion in Relation to Meal Size and BodyWeight in Healthy Subjects and People with Type 1 and Type 2 Diabetes MellitusJ Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(6):2706–2713.

41. Vilsbøll T,Holst JJ. Review. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2004; 47: 357-366.

42. Vilsbøll T. On the role of the incretin hormones GIP and GLP-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Dan Med Bull 2004;51: 364-370.

43. Drucker DJ.Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes.Diabetes Care.2003;26:2929-2940.

44. Drucker DJ and Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006;368:1696-1705.

45. Drucker DJ: Therapeutic potential of dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. Expert Opin. Investig. Drugs 2003 12(1):87-100.

46. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemi by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. Diabetolog 1993; 36: 741–744.

47. Quddusi S, Vahl T P, Hanson K, et al: Differential Effects of Acute and Extended Infusions of Glucagon-Like Peptide-1 on First- and Second-Phase Insulin Secretion in Diabetic and Nondiabetic Humans Diabetes Care 2003;26:791–798.

48. Ryskjaer J,Deacon C, Carr R et al. Plasma dipeptidyl peptidase-iv activity in patients with type-2 diabetes mellitus correlates positively with HbAlc levels, but is not acutely affected by food intake. Eur J of Endocrinol 2006; 155: 485-493.

49. Bloomgarden ZT: Gut- Derived Incretin Hormones and New Therapeutic Aproaches. Diabetes Care 2004; 27: 2554- 2559.

50. Zavala C: Nuevos fármacos en diabetes tipo 2. Rev. Med. Clín. Condes. 2008; 19(4) 437- 446.

51. (http://knol.google.com/k/-/-/3fy5eowy8suq3/17?version=52#).

52. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA et al: Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): Lancet 2008; 371:1073-1084.

53. Deacon CF. Inhibición de la dipeptidilpeptidasa 4 con sitagliptina:nueva terapia para la diabetes 2. Expert Opin.Investig Drugs. 2007; 16(4): 533-545.

54. Yang F, Deliang Fu and Quanxing Ni : Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Bariatric Surgery Am J Gastroenterol 2008; 103, 1047–1048.

55. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, AndrewsJC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV:Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery.N Engl J Med 353:249–254, 2005.

56. Rubino F: Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? Diabetes Care 2008;31(suppl. 2): S290-S296.

57. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E,Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, SchoellesK: Bariatric surgery: a systematic reviewand meta-analysis. JAMA 2004; 292:1724–1737.

58. Kim D, MacConell L, Zhuang D et al. Effects of once- weekly dosing of a long acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007M;30:1487-1493.

59. Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T et al. Liraglutide a long actinghuman glucagon like peptide -1 analog,given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes.Diabetes Care.2007; 30:1608-1610.

60. Drucker DJ. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and the Treatment of Type 2 Diabetes. Preclinical biology and mechanisms of action. Diabetes Care 2007;30:2737-2745.

61. Bloomgarden ZT. Exploring Treatment Strategies for Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2007;30:2737-2745.

62. Raz I, Hanefeld N,Xu L et al. Efficacy and saffety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2006;49:2564-2571.

63. Worldwode Product Circular (WPC) for anuvia (sitagliptin, MSD), Merck& Co., Inc 16 Diciembre 2005.

64. Januvia, sitagliptin tablets. product informatio. Whitehouse Station NJ: Merck & Co., Inc.; 2006.

El autor declara formar parte del Comité Asesor Científico de Diabetes del Laboratorio Sanofi-Aventis Pharma y ha prestado asesoría científica de diabetes a los laboratorios Merck Sharp & Dohme, Lilly, laboratorio Abbott y Servier. Ha realizado proyectos de investigación clínica con los laboratorios Schering Plough y Novartis.