

# El papel del intestino superior en la patogénesis de la diabetes: se abre una interesante puerta en el área de investigación.

GABRIEL J. ECHEVERRI, MD<sup>1,4</sup>, DUILIO PAGANO, MD<sup>1</sup>, ANNA CASU, MD<sup>2</sup>, CLAUDIA MONTOYA, MD,  
LUIS ARMANDO CAICEDO, MD<sup>4</sup>, LUZ ÁNGELA CASAS, MD<sup>5</sup>

Con gran interés hemos leído el artículo titulado “¿Es la diabetes mellitus tipo 2 una enfermedad de tratamiento quirúrgico?” de Germán Rosero <sup>(1)</sup>, por cierto, una excelente revisión del tema, así como la acertada editorial de Fernando Quiroz <sup>(2)</sup>, publicados en el último número de su prestigiosa revista, y quisiéramos adicionar al debate actual del tratamiento quirúrgico de la diabetes tipo 2, nuevos hallazgos que promueven claramente la investigación del papel del intestino superior en la fisiopatogénesis y en el tratamiento de esta enfermedad.

Gersin *et al.* en el 2007 <sup>(3)</sup>, Rodríguez *et al.* en el 2008 <sup>(4)</sup>, y Levine *et al.* en el 2009 <sup>(5)</sup>, en sus trabajos de la aplicación, estudio radiológico y seguimiento del tratamiento de pacientes diabéticos tipo 2 y obesidad

- 1 Department of Abdominal and Transplantation Surgery, Mediterranean Institute for Transplantation and Advanced Specialized Therapies (IsMeTT), University of Pittsburgh Medical Center, Palermo, Italy
- 2 Diabetology Unit, Mediterranean Institute for Transplantation and Advanced Specialized Therapies (IsMeTT), University of Pittsburgh Medical Center, Palermo, Italy
- 3 Cell-factory Unit/ Islet Transplantation, Mediterranean Institute for Transplantation and Advanced Specialized Therapies (IsMeTT), University of Pittsburgh Medical Center, Palermo, Italy
- 4 Unidad de Trasplantes, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia
- 5 Unidad de Endocrinología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Fecha de recibo: 3 de mayo de 2010  
Fecha de aprobación: 7 de mayo de 2010

mórbida mediante el uso del Endo-Barrier® (GI Dynamics, Inc., Lexington, MA), un *stent* endoscópico de un material impermeable que evita la absorción de nutrientes en el intestino superior (duodeno y porción proximal del yeyuno) y que simula funcionalmente una cirugía bariátrica, muestran resultados sorprendentes y alentadores en cuanto a la disminución de peso (máximo de 26%) y el tratamiento de la diabetes con normalización de los valores de glucosa después de 24 horas de su implantación endoscópica. Como hallazgo interesante, este *stent* impermeable no permite la absorción de alimentos en un tramo corto de intestino.

Escalona *et al.* <sup>(6)</sup> publicaron recientemente su trabajo en la aplicación clínica endoscópica del mismo elemento modificado con aditamento restrictivo del vaciamiento gástrico, con resultados muy alentadores en cuanto a la disminución de peso (40%), medido después de su remoción a las 12 semanas, y la sorprendente normalización de las cifras de glucosa después de 24 horas de su implantación. Es una interesante opción de tratamiento de los pacientes diabéticos tipo 2: con la combinación de la restricción del vaciamiento gástrico y de la absorción en la parte más proximal del intestino delgado, se simulan los beneficios de una cirugía bariátrica de derivación.

Vrieze *et al.* <sup>(7)</sup>, en la más reciente revisión de la literatura sobre el papel de las bacterias gastrointestinales del intestino superior en la absorción de nutrientes y su relación con los cambios de su composición en la generación de obesidad en modelos animales, abrieron otra puerta hacia la posibilidad de explicar esta

enfermedad como una “infección” o alteración de la flora bacteriana intestinal. El cambio de la flora bacteriana con predominio de un cierto tipo de bacterias sobre otras, producía una alteración en la absorción de nutrientes en el intestino delgado superior. Ésta se relacionaba con un aumento desproporcionado del peso del animal, sin que existiera ninguna diferencia en cuanto a la ingestión calórica comparada con la de los animales que no presentaban esta “infección”.

Service *et al.* <sup>(8)</sup> describieron la presentación de episodios de hipoglucemia seria que simulaban nesidioblastosis en pacientes con diabetes tipo 2, después de cirugía bariátrica y de la subsecuente pérdida súbita de peso. Este fenómeno se ha relacionado con la posible alteración de la regulación producida por la excesiva actividad o liberación del GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) por el intestino delgado. La diabetes no sólo se curaba, sino que se presentaba un fenómeno nuevo de hiperinsulinemia sintomática posterior a las comidas que generaba un nuevo paradigma: el importantísimo papel del intestino en el control de la glucemia.

Recientemente, nuestro grupo <sup>(9)</sup> publicó un trabajo en el cual, al cambiar el sitio del trasplante de los islotes pancreáticos por vía endoscópica del sistema porta a la submucosa gástrica –evitando la conocida, esperada y deletérea reacción inflamatoria instantánea mediada por la sangre (*instant blood-mediated inflammatory reaction*, IBMIR)– se demostró la curación de animales con diabetes inducida con estreptozocina. No obstante, y de manera interesante, encontramos una alteración de la regulación de la respuesta de los islotes, que producía importante hipoglucemia en los animales, la cual podría estar relacionada con una alteración en la forma como reciben y liberan las hormonas estimuladoras y supresoras de la actividad de los islotes. El solo cambio

del sitio de trasplante de los islotes alteraba su respuesta normal ante los estímulos; la alteración en la circulación entero-hepática-pancreática jugaría un papel importante en el control de la glucemia.

Cualquiera que sea la razón: alteraciones en la producción de incretinas [GLP-1, GIP (*gastric inhibitory polypeptide*)], alteraciones de la producción de hormonas producidas en los islotes o en la mucosa intestinal o gástrica (polipéptido pancreático-PP o ghrelina), cambios de la flora bacteriana, o alteraciones en la motilidad, en la circulación o en la absorción en el intestino superior, es realmente prioritaria su búsqueda para poder controlar una enfermedad de características epidémicas en todo el mundo. Se calcula que existen más de 220 millones de pacientes diabéticos en este momento <sup>(10)</sup> y se prevé que su número se duplicará hacia el año 2030 <sup>(11)</sup>.

Es para todos conocido que de la mano de la cirugía se ha producido un sinnúmero de descubrimientos importantísimos en el ámbito médico. La cirugía ha transformado la medicina y el interesante descubrimiento de los resultados obtenidos con la cirugía bariátrica, como tratamiento de la obesidad mórbida y su repercusión en el tratamiento de la diabetes tipo 2, abren una puerta de estudio para las nuevas generaciones de cirujanos generales, investigadores, residentes y subespecialistas en cirugía.

Nos unimos al concepto final de la reciente reunión de expertos de la *Diabetes Surgery Summit Consensus Conference* (consenso de Roma) sobre la necesidad del estudio de la fisiopatología y del papel del intestino en la generación de la diabetes tipo 2, publicado recientemente por Rubino *et al.* <sup>(12)</sup>: algo ocurre en el intestino superior de los pacientes diabéticos y debemos descubrir qué es.

## Referencias

1. Rosero G. ¿Es la diabetes mellitus tipo 2 una enfermedad de tratamiento quirúrgico? Rev Colomb Cir. 2010;25:27-36.
2. Quiroz F. De *serendipia* al tratamiento quirúrgico de la diabetes mellitus tipo II. Rev Colomb Cir. 2010;25:14-6.
3. Gersin KS, Keller JE, Stefanidis D, Simms CS, Abraham DD, Deal SE, *et al.* Duodenal jejunal bypass sleeve: a totally endoscopic device for the treatment of morbid obesity. Surg Innov. 2007;14:275-8.
4. Rodríguez-Grunert L, Neto MP, Álamo M, Ramos AC, Báez PB, Tarnoff M. First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve. Surg Obes Relat Dis. 2008;4:55-9.

5. Levine A, Ramos A, Escalona A, Rodríguez L, Greve JW, Janssen I, *et al.* Radiographic appearance of endoscopic duodenal-jejunal bypass liner for treatment of obesity and type 2 diabetes. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5:371-4.
6. Escalona A, Yáñez R, Pimentel F, Galvao M, Ramos AC, Turiel D, *et al.* Initial human experience with restrictive duodenal-jejunal bypass liner for treatment of morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6:126-31.
7. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia.* 2010;53:606-13.
8. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med.* 2005;353:249-54.
9. Echeverri GJ, McGrath K, Bottino R, Hara H, Dons EM, van Der Windt DJ, *et al.* Endoscopic gastric submucosal transplantation of islets (ENDO-STI): Technique and initial results in diabetic pigs. *Am J Transplant.* 2009;11:2485-96.
10. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* 2001;414:782-7.
11. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27:1047-53.
12. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, Cummings DE, Diabetes Surgery Summit Delegates. The Diabetes Surgery Summit Consensus Conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2010;251:399-405.

**Correspondencia:**

GABRIEL J. ECHEVERRI, MD

Correo electrónico: [gecheverri@ismett.edu](mailto:gecheverri@ismett.edu)[gechever@pitt.edu](mailto:gechever@pitt.edu)

Palermo, Italy