

Perspectivas

Hormonas gastrointestinales y su relación con la cirugía bariátrica

Rolando Calderón Velasco ¹

El tracto gastrointestinal produce docenas de péptidos, que entran en la circulación y causan una variedad de efectos sobre la acción los nutrientes y el balance energético.

En general, los pacientes con obesidad y diabetes tipo 2 tienen elevación crónica de hormonas intestinales y de la grasa visceral como la leptina con cierto grado de resistencia generalmente debida a la disminución de los receptores. Esto se traduce en niveles elevados del GIP (péptido) insulínico dependiente de la glucosa, colecistoquinina (CCK) y niveles de insulina, sin que se produzca saciedad ni un eficiente control de lípidos y la glucosa. También hay disminución de las hormonas del tracto intestinal distal.

Grelina

La grelina es la hormona del hambre. Cuando se inyecta directamente, aumenta la cantidad del alimento ingerido en cada comida. Promueve el depósito de la grasa.

La grelina se produce en el estómago, en mayor proporción en el fondo. La grelina estimula el comer y su elevación en el plasma se produce antes de la ingestión de alimentos. Los niveles de grelina descienden en respuesta a las calorías ingeridas en especial las contenidas en carbohidratos complejos.

Pero la grelina no actúa solo en el estómago, suprime la secreción de insulina de las células beta y en esta forma puede contribuir a la hiperglicemia y los niveles elevados de triglicéridos ⁽¹⁾.

La dieta actual rica en grasas, proteínas y carbohidratos mantiene, naturalmente, niveles altos de grelina, lo que puede contribuir al exceso de apetito y a la mayor ingestión de alimentos, lo que lleva a exceso de peso.

La grelina llega al cerebro, a través de la sangre y por receptores en el nervio vago, para promover la sensación de hambre.

La ingestión de alimentos está ligada a sensores del placer y dentro del cerebro la grelina interviene en el sentimiento placentero del comer y de otras adicciones.

Para mantener el peso la grelina debe estar en balance con una serie de péptidos producidos en el intestino, el páncreas, el tejido adiposo visceral, lo que lleva al balance del hambre y del apetito.

Cuando el peso se reduce por métodos médicos, el nivel de grelina sube, lo que explica por que el peso se vuelve a recuperar ⁽²⁾.

La banda gástrica ajustable también aumenta los niveles de grelina aunque hay estudios contradictorios ⁽³⁾.

La gastrectomía en manga promueve una baja drástica de la grelina, el remover la mayor parte del estómago, incluyendo el fondo, donde se produce la mayor parte de la grelina.

Esta disminución del hambre ayuda a perder peso con los tratamientos quirúrgicos.

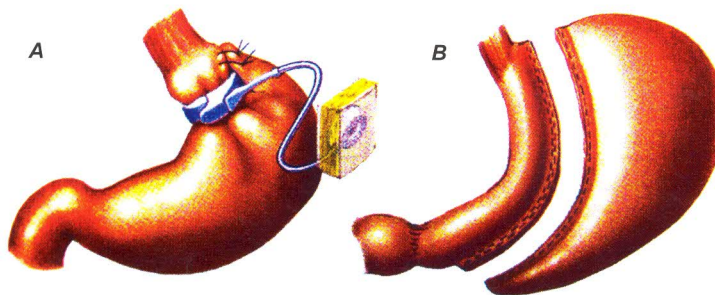
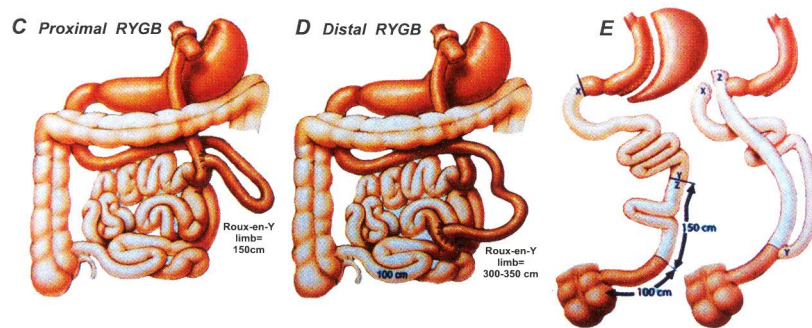


Figura 1. Cirugía bariátrica: A. Banda gástrica. B. Manga gástrica.

¹Miembro del Comité Editorial Revista "Diagnóstico".



C. Bypass gástrico (RYGB) D. Distal (RYGB) E. Intercambio duodenal.

Al bajar los niveles funcionales de grelina, disminuyen los niveles basales de insulina, aumenta la secreción de insulina provocada por la glucosa y aumenta la sensibilidad a la insulina.

Con el “by-pass” gástrico del tipo Rous-en-Y baja también la grelina. Sin embargo a través del remanente gástrico también puede observarse aumento de la grelina⁽⁴⁾.

Un nivel bajo de grelina, es la llave para cambiar el balance de anabolismo a catabolismo.

La colecistokina (CKK) es producida por las células I del intestino proximal y es segregada en respuesta a proteínas complejas y grasas, lo que pone en funcionamiento los mecanismos de la digestión, por medio de receptores en el tracto gastrointestinal, la vesícula biliar, el páncreas y el cerebro, lo que hace que la vesícula se contraiga y se segregue la bilis. También aumenta la secreción de insulina, disminuye el vaciamiento gástrico y la secreción ácida de las células parietales.

La CKK induce la saciedad en el cerebro vía la sangre o directamente a través del nervio vago.

Esta señal a través del nervio vago, es opuesta por la grelina.

La administración exógena de la CKK disminuye el tamaño de las porciones de alimentos que ingiere el paciente.

Antagonizando los receptores de la CKK se produce aumento del hambre y de la ingestión de calorías en humanos, quizá por que los señales de la grelina persisten sin oposición.

La CKK no ha sido efectiva para la pérdida de peso por largo tiempo porque las elevaciones crónicas, como se ve con las dietas altas de grasas o la administración exógena, pierda sus efectos anorexígenos por la regulación hacia debajo de sus receptores.

Los cambios de la CKK en la cirugía bariátrica no están bien definidos y posiblemente no contribuyen mucho la pérdida de peso.

Algunos estudios han demostrado, que después de la banda y la anastomosis, la disminución de la CKK es insignificante.

El péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) es una hormona producida por las células K localizadas en el intestino proximal, en presencia de la glucosa o de los ácidos grasos.

El GIP es conocido como una incretina y como también el GLP-1 segregado en el intestino distal. Su nombre implica que actúa sobre las células beta y provoca la secreción de insulina.

El receptor del GIP se expresa también en otros tejidos (hueso, intestino, corazón, estómago, cerebro y el tejido adiposo).

El GIP regula hacia arriba el transportador de glucosa 4 (GLUT-4) en tejidos periféricos y activa la lipoproteína lipasa y la lipogénesis en el tejido adiposo disminuyendo así los ácidos grasos circulantes.

Los pacientes con obesidad y diabetes, presentan una elevación crónica del GIP inducido por la dieta y al mismo tiempo regulación hacia debajo de los receptores lo que es análogo a lo que sucede en la insensibilidad a la insulina y lo que probablemente contribuye a la hiperglicemia e hiperlipidemia.

La pérdida de peso por medio de la dieta, aumenta el GIP en respuesta a alimentos ricos en calorías. Esto impide la pérdida de peso.

Laferrere ha demostrado⁽⁵⁾ mejora a la sensibilidad al GI un mes después de la gastrectomía en Y (RYGBD) aún antes de que comience la pérdida de peso.

Tanto la (RKYB) como la gastrectomía en banda (BPD-DS) han probado una significativa disminución de los niveles de GIP⁽⁶⁾.

Insulina

La insulina es segregada por las células beta del páncreas en la presencia de nutrientes en el duodeno. Es regulada hacia arriba por la CKK y el GIP.

Aunque la insulina es segregada para facilitar la deposición de nutrientes, también cumple una función contra-regulatoria al actuar centralmente como una hormona de la saciedad.

La insulina es un estimulante importante de la salida de leptina de la grasa visceral y tanto la leptina como la insulina, contrarrestan la grelina en desactivar el centro del hambre e iniciar la saciedad.

La insulina está crónicamente elevada en los obesos y en los pacientes diabéticos tipo 2.

La hiperglicemia y la hiperinsulinemia que se observan en la diabetes tipo 2 mejoran con la pérdida de peso inducida por la dieta, pero la mejoría es más consistente y más dramática con los procedimientos quirúrgicos.

La resistencia a la insulina, medida por el HOMA mejora aún antes que se normalice el peso.

La mejoría de la diabetes depende del procedimiento empleado 48% después de LAGB, 84% después de RYGB y 99% después de BPP-Ds⁽⁷⁾.

Un estudio longitudinal de 5.5 años mostró que la cirugía bariátrica es efectiva en prevenir la diabetes, haciendo

que la progresión de intolerancia a la glucosa a diabetes sea 30 veces menor.

El bajo nivel de insulina puede ser alcanzado a través de varios mecanismos: disminución de la grelina que suprime la secreción de insulina de las células beta la regulación hacia arriba del GLP-1 que es 50 veces más potente que el GIP y que tiene un profundo efecto en todos los aspectos de la secreción y producción de la insulina.

Hormonas del intestino terminal:

GLP-1 y péptido YY (PYY).

Las células L del ileón terminal y del colon producen GLP-1 y péptido YY para disminuir la ingestión y mejorar la utilización de los nutrientes.

El GLP-1 es un potente estimulador de la secreción de insulina y mejora la función de las células beta. Es la hormona que se cree juega un rol fundamental en la resolución de la diabetes después del by-pass gástrico y la derivación del duodeno.

Tanto el péptido YY como el GLP-1 tienen receptores de los centros de la saciedad y el metabolismo y ejercen un fuerte efecto para terminar el hambre y aumentar el metabolismo basal.

El exenatida es la primera de las drogas antidiabéticas relacionada con el GLP-1. Mejora la diabetes y hace bajar, modestamente de peso⁽⁸⁾.

Referencias bibliográficas

1. **Dezaki K, Sone H, Koizumi M, et al.** Blockade of pancreatic islet-derived ghrelin enhances insulin secretion to prevent high-fat diet induced glucose intolerance. *Diabetes* 2006;55:3486-3493.
2. **Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al.** Plasma ghrelin levels after diet induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002;346:1623-1630.
3. **Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G, et al.** Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4227-4231.
4. **Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, et al.** Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3177-3183.
5. **Laferrare B, Wang K, Khan Y, et al.** Incretin levels and effect are markedly enhanced one month after roux-en-y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1709-1716.
6. **Naslund E, Kral JG.** Impact of gastric bypass on gut hormones and glucose homeostasis in DM. *Diabetes.* 2006;55:S92-S97.
7. **Long SD, O'Brien K, MacDonald KG Jr, et al.** Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes: a longitudinal interventional study. *Diabetes Care* 1994;17(5):372-375.
8. **De Fronzo RA, Ratner RE, Han J, et al.** Effects of Exenatide (Exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:1092-1100.