



Contribución del intestino al metabolismo de la glucosa proveniente de la dieta

Andrés Carmona, Beatriz De la Torre, Meris Casotto y Olga de Marcucci

Laboratorio de Bioquímica Nutricional y Metabolismo, Centro de Biología Celular Instituto de Biología Experimental e Instituto de Medicina Experimental, Universidad Central de Venezuela Apartado 47114. Caracas 1041A, Venezuela.

IBE
Instituto de
Biología
Experimental



RESUMEN

La visión tradicional del metabolismo de los carbohidratos en los animales superiores, que consideran al hígado como el órgano central del “sistema glucostático”, ha sido profundamente cuestionada. Un grueso cúmulo de evidencias demuestra que la glucosa no es un buen precursor para la síntesis del glucógeno hepático, mientras que algunos sustratos gluconeogénicos (piruvato, alanina, glutamina y glicerol) promueven la rápida deposición del polímero a través de la ruta de la gluconeogénesis. Se ha estimado que, al menos, 75% de la glucosa proveniente de la dieta debe transformarse en un intermediario de 3 carbonos, presumiblemente el lactato, antes de que se la pueda incorporar en el glucógeno. Un aspecto no aclarado de la “teoría de la ruta indirecta de síntesis del glucógeno” es el sitio, o sitios, dónde ocurre la transformación inicial de la glucosa en lactato. El intestino delgado aparece como un lugar de alto potencial, ya que posee todo el complemento enzimático de la glucólisis y muestra una elevada tasa de producción de lactato, bajo condiciones aeróbicas, durante la absorción de la glucosa y su translocación a la sangre. El hígado, el páncreas y el intestino comparten un mismo transportador de glucosa (GLUT 2) y expresan la glucoquinasa (hexoquinasa IV) una de las isoenzimas de fosforilación de la glucosa. Ello sugiere que estos tres órganos pudieran jugar un papel importante en la homeostasis de la glucosa y, en particular el intestino, participar en el metabolismo inicial del azúcar proveniente de la dieta.

Laboratorio de
Bioquímica
Nutricional y
Metabolismo

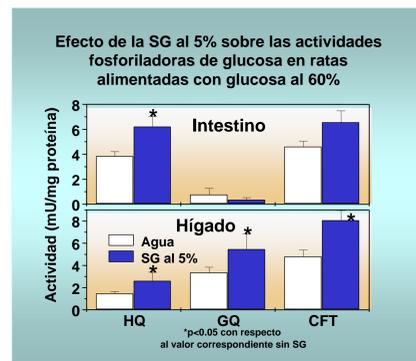
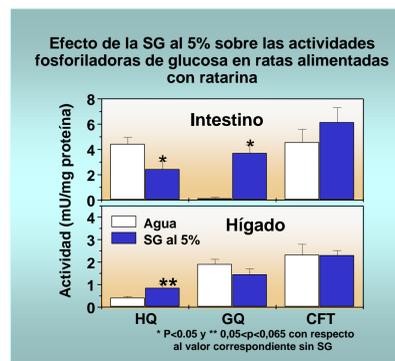
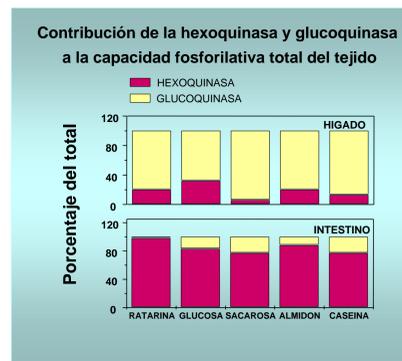
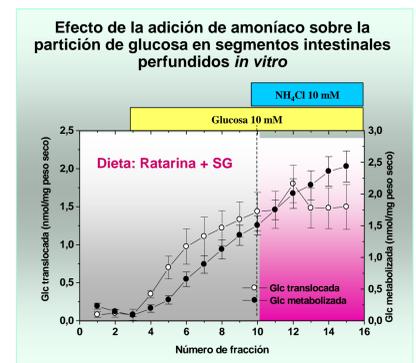
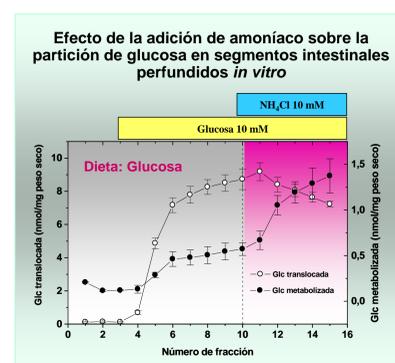
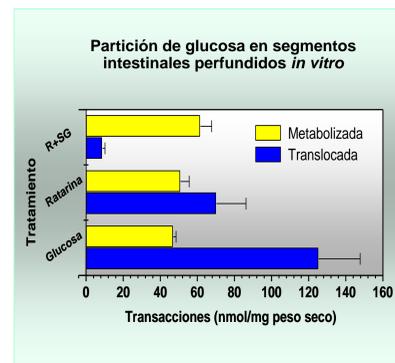
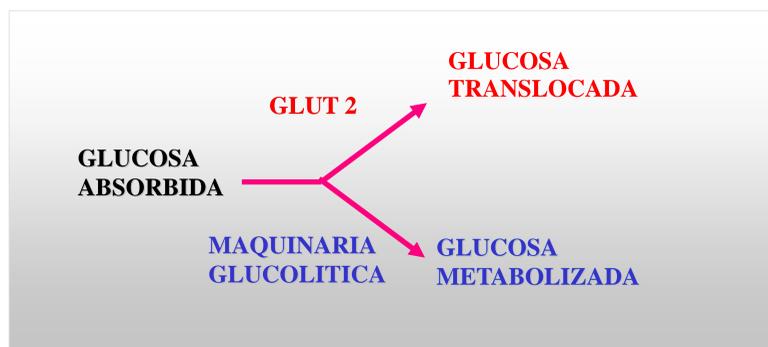
INTRODUCCION

Los carbohidratos son los principales componentes de la dieta. Entre ellos, los almidones y el azúcar de mesa son los más importantes para los humanos. Durante la digestión, los carbohidratos de la dieta son convertidos en glucosa, la cual se absorbe en la zona distal del ileon y en el yeyuno. Tradicionalmente se ha considerado que, después de la absorción, el monosacárido es translocado, intacto, a través de la mucosa intestinal, hasta la sangre, quedando disponible para ser usada, por el hígado y otros órganos, como fuente de energía y como precursor para la síntesis de glucógeno y ácidos grasos.

Múltiples reportes señalan que los enterocitos, además de la maquinaria para absorber y translocar al plasma el azúcar de la dieta, poseen el complemento completo de enzimas glucolíticas. En consecuencia, durante la asimilación de la glucosa ocurre la partición del azúcar que ingresa a los enterocitos entre su transporte al plasma (con participación del transportador GLUT 2) o su conversión a lactato (maquinaria glucolítica).

Se ha determinado que el hígado posee una limitada capacidad para utilizar la glucosa de la sangre, prefiriendo a los sustratos gluconeogénicos para la síntesis del glucógeno y los ácidos grasos. Frente estos hallazgos se ha postulado la **teoría de la ruta indirecta de la síntesis del glucógeno hepático**, según la cual, para que ocurra la deposición del glucógeno, se requiere de la participación de la ruta de la gluconeogénesis. Ello significa que la glucosa debe metabolizarse hasta un intermediario de tres carbonos (presumiblemente el lactato) antes de servir como precursora del glucógeno.

La hipótesis central de nuestro estudio considera la posibilidad de que el intestino delgado contribuya al metabolismo inicial de la glucosa procedente de la dieta y provea al hígado de un precursor como el lactato, utilizado con alta eficiencia para el anabolismo hepático.



... después de todo no somos tan diferentes!



DISEÑO EXPERIMENTAL

Animales y dietas: Ratas macho (Sprague Dowley) fueron alimentadas con ratarina o con dietas purificadas a base de glucosa(G), sacarosa (S), almidón (A) o caseína (C). En algunas ocasiones el agua de beber fue substituida por solución de glucosa al 5% (SG). Después de anestesiárselos, los animales sirvieron de donantes del intestino y el hígado, para los experimentos de perfusión y de estimación de la capacidad de homogenatos para fosforilar la glucosa.

Para los experimentos de perfusión se utilizaron segmentos invertidos de yeyuno de 10 cm de longitud, los cuales se colocaron en la cámara de perfusión. Como soluciones luminal y serosa se usó solución Krebs-Ringer (pH 7.4) oxigenada. El medio de perfusión se hizo fluir a 1 mL /min. Después de recoger las 3 primeras fracciones, se añadió glucosa (10 mM final). En algunos casos se añadió NH₄Cl (10 mM) después de colectar la fracción 10. El contenido de glucosa y lactato en las fracciones se estimó enzimáticamente.

El sobrenadante post-mitocondrial de mucosa intestinal e hígado se usó para determinar, espectrofotométricamente, la actividad de hezoquinasa (Glucosa 1 mM) y la capacidad fosforilativa total (Glucosa 100 mM); la actividad de hexoquinasa se estimó por diferencia. Como enzima accesoria se usó glucosa 6-P deshidrogenasa de *Leuconostoc mesenteroides*.

CONCLUSIONES

- En segmentos de yeyuno perfundidos *in vitro* se observó que la proporción de glucosa que se transloca intacta depende de tratamiento al que se sometan las ratas donantes. La administración de ratarina y SG favoreció la producción de lactato en detrimento de la cantidad de glucosa translocada intacta.
- La adición de amoníaco (estimulador de la fosfofructoquinasa) promovió la producción de lactato en segmentos de animales alimentados con glucosa, pero no en aquellos provenientes de ratas que recibieron ratarina y SG.
- La GQ es la enzima que hace la mayor contribución a la CFT hepática, fluctuando entre el 66% (Glucosa) y el 93% (Sacarosa). En contraste, en el intestino, la HQ hace la mayor contribución a la CFT, mientras que GQ tuvo una contribución menor que fluctuó entre el 2% (Ratarina) y el 23% (Sacarosa).
- En la dieta Ratarina + SG se produjo en el intestino un marcado incremento en la actividad de GQ, llegando a representar un 63% de la CFT. Asimismo, se observó una disminución significativa de la HQ y un incremento de la CFT. En el hígado, la CFT no se modificó, incrementándose la HQ y disminuyendo la GQ. Con la dieta de Glucosa + SG, en el intestino aumento diferencialmente la HQ disminuyendo la GQ, mientras que en el hígado hubo un aumento diferencial de todas las actividades de fosforilación.
- Teniendo en cuenta la alta capacidad que posee la mucosa intestinal de realizar glucólisis, de la modificación en la partición de la glucosa absorbida en respuesta a diversos tratamientos, y la inducción diferencial de GQ, el intestino delgado se perfila como el principal surtidor de lactato para el anabolismo hepático