

UA

H

**PAPEL DE LA  
GLUCONEOGÉNESIS  
INTESTINAL EN LA  
HOMEOSTASIS ENERGÉTICA  
Y EN LA HOMEOSTASIS DE LA  
GLUCOSA**

**Grado en Medicina**

**Presentado por:**

**D. LUIS POLO CAMPILLO**

**Tutorizado por:**

**Dr. D. EDUARDO ARILLA FERREIRO**

**Alcalá de Henares, a 23 de mayo de 2022**

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**PAPEL DE LA GLUCONEOGÉNESIS INTESTINAL EN LA HOMEOSTASIS  
ENERGÉTICA Y EN LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA**

**Autor: Luis Polo Campillo**

**Tutor: Eduardo Arilla Ferreiro**

**Universidad de Alcalá de Henares**

**Facultad de Medicina**

**Curso académico 2021-2022**

Palabras clave: Gluconeogénesis, intestino, intestino delgado, homeostasis, glucosa, energía.

## **RESUMEN**

La función intestinal de la gluconeogénesis es un campo de investigación reciente y en continuo desarrollo. Clásicamente, la gluconeogénesis se establecía solo en hígado y riñones, pese a que actualmente se le ha llegado a atribuir al intestino hasta una tercera parte del aporte endógeno de glucosa total del organismo, bajo determinadas circunstancias. En esta revisión bibliográfica de artículos originales y su análisis crítico se pretende dar una visión amplia del conocimiento científico acumulado hasta hoy sobre el papel de esta función en la homeostasis energética y de la glucosa.

## **ABSTRACT**

Intestinal gluconeogenesis is a recent field for investigation, in continuous development. Classically, gluconeogenesis has been attributed only to liver and kidneys, despite the current tendency to ascribe even a third part of the organism's endogenous glucose production to the intestines, under certain circumstances. With this bibliographical review of original articles and their critical analysis, we intend to give a wide vision of the scientific knowledge accumulated up to now about the role of this function in the energy and glucose homeostasis.

## GLOSARIO

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AGCC: ácidos grasos de cadena corta.

AMPc: Adenosina monofosfato cíclica.

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero.

FBPasa: Fructosa-1,6-bifosfatasa.

FFAR3: receptor de ácidos grasos libres tipo 3.

FOS: fructooligosacáridos.

G6Pasa: Glucosa-6 fosfatasa.

GLUT2: transportador de glucosa miembro 2.

GLUT3: transportador de glucosa miembro 3.

I-G6pc<sup>-/-</sup>: ratones con delección exclusiva de la glucosa-6-fosfatasa intestinal.

L-G6pc<sup>-/-</sup>: ratones con delección exclusiva de la glucosa-6-fosfatasa hepática.

LI-G6pc<sup>-/-</sup>: ratones con delección exclusiva de la glucosa-6-fosfatasa intestinal y hepática.

PC: Piruvato carboxilasa.

PG 97-269: antagonista selectivo del VPAC1.

PEPCK: Fosfoenolpiruvato carboxiquinasa.

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

TS: tipo salvaje (sin mutaciones específicas).

VIP: péptido vasoactivo intestinal.

VPAC1: receptor de péptido vasoactivo intestinal tipo 1.

Vmax: velocidad máxima de la enzima.

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

### 1. Fundamentos teóricos. La gluconeogénesis.

La gluconeogénesis es una ruta bioquímica cuya función es convertir el piruvato y otros compuestos de tres y cuatro átomos de carbonos en glucosa (entre ellos los intermediarios del ciclo de Krebs). Este proceso comparte en todos los seres vivos las mismas reacciones, aunque el contexto metabólico y su regulación varían entre diferentes organismos y tejidos (1).

En humanos, la gluconeogénesis tiene lugar principalmente en el hígado y en menor medida en la corteza renal y mucosa del intestino delgado. Su función principal a nivel del organismo es el suministro de glucosa sintetizada a partir de precursores no glucídicos en situaciones de agotamiento de las reservas de glucógeno (durante el ayuno prolongado o tras el ejercicio intenso) (1).

La gluconeogénesis comparte muchas reacciones con la glucólisis, invirtiéndolas. Sin embargo, hay tres pasos de la glucólisis que, al contar con una gran variación de energía libre, son irreversibles. Así, en la gluconeogénesis, estas tres reacciones y las enzimas que las catalizan son sustituidas por otros complejos enzimáticos (1).

La primera de estas reacciones es la conversión del piruvato a fosfoenolpiruvato. En la glucólisis, la reacción inversa la cataliza la enzima piruvato quinasa, con la liberación de un fosfato inorgánico. Pero en la gluconeogénesis, la fosforilación del piruvato tiene varios pasos. Primero, la piruvato carboxilasa (PC) mediante la coenzima biotina carboxila el piruvato a oxalacetato en la mitocondria, siendo reducido a malato para cruzar la membrana mitocondrial hasta el citosol, donde vuelve a oxidarse a oxalacetato. Entonces, la enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), fosforila el oxalacetato, convirtiéndolo en fosfoenolpiruvato. La segunda reacción característica de gluconeogénesis se da una vez que el oxalacetato se ha convertido en fructosa-1,6-bifosfato, y la enzima fructosa-1,6-bifosfatasa (FBPasa) hidroliza la molécula anterior liberando un fosfato inorgánico y una molécula de fructosa-6-fosfato. Y la tercera reacción es el paso de glucosa-6-fosfato a glucosa, el producto final de la gluconeogénesis. Esta reacción está catalizada por la enzima glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) (1).

Otro importante sustrato gluconeogénico, con una vía de entrada propia a la gluconeogénesis, es el glicerol. Proveniente de la degradación de los triacilglicerol, el glicerol es fosforilado por la enzima glicerol quinasa, y tras la oxidación de su carbono central, se produce dihidroxiacetona fosfato (2).

El oxalacetato y el piruvato, como parte del ciclo de Krebs, son la vía de entrada de todos los sustratos de este hacia la gluconeogénesis, lo que quiere decir que todos los intermediarios del ciclo de Krebs y los aminoácidos (menos la lisina y la leucina) son sustratos gluconeogénicos (1).

## **2. Contextualización.**

En la literatura científica, el primer indicio experimental de gluconeogénesis intestinal aparece en un estudio de 1973, en el que estudiando las diferencias arteriovenosas entre la pierna y la circulación intestinal de las concentraciones plasmáticas de glutamina y glutamato se observó un flujo de glutamina desde los tejidos periféricos hasta el intestino. También midieron la diferencia arterio-venosa portal de glutamina, observando que el lugar de absorción de glutamina es predominantemente el intestino, en lugar del hígado, como se podría pensar, siendo la glutamina un importante precursor gluconeogénico (3).

En 1986, un estudio demostró la presencia de gluconeogénesis en la mucosa intestinal de ratas y conejos lactantes. Marcando lactato con  $C^{14}$ , estudiaron la formación de glucosa en la mucosa intestinal, midiendo la actividad de diferentes enzimas gluconeogénicas. Llegaron a la conclusión de que la formación de glucosa a partir de lactato se da en la mucosa intestinal de ratas y conejos lactantes, pero no tras el destete. Sugirieron que esta función podría tener como objetivo suministrar sustrato energético a la capa muscular intestinal, que dependería más de esa glucosa recién sintetizada que en etapas más tardías, con un suministro ya menos limitado de carbohidratos (4).

Como se ha expuesto, la presencia de las enzimas PEPCK, FBPasa y G6Pasa son imprescindibles en un tejido para la existencia de gluconeogénesis. Clásicamente el hígado y los riñones eran los únicos órganos en los que con certeza se producía glucosa mediante la gluconeogénesis. Antes de 1993, año en que se aisló el ADN complementario de la G6Pasa, la detección de esta enzima solo se podía llevar a cabo a partir de su actividad enzimática (5). Estos métodos revelaban una baja actividad enzimática en otros

tejidos que no fueran hígado o corteza renal, lo que se podría explicar por la presencia de inhibidores endógenos de la enzima (6). Pronto se vio la utilidad de la detección del ARNm de la G6Pasa para detectar la expresión de este gen en un tejido determinado (7). Fue en 1999 cuando, mediante Northern Blot y RT-PCR, se demostró la expresión del gen de la G6Pasa en duodeno, íleon y yeyuno humanos, lo que abrió un nuevo campo de estudio: la gluconeogénesis intestinal (8).

### **3. Aporte al conocimiento.**

Dentro de los muchos mecanismos que soportan la homeostasis energética y de la glucosa, el avance en la comprensión de la gluconeogénesis intestinal en particular es un aspecto con numerosos avances en los últimos años. Como tal, el objetivo de esta revisión bibliográfica es exponer de forma organizada los últimos avances académicos sobre el papel de la gluconeogénesis intestinal en la homeostasis energética y la homeostasis de la glucosa.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de artículos científicos sobre la gluconeogénesis intestinal. También se han consultado revisiones y libros de referencia para la elaboración de un marco teórico.

La búsqueda de artículos se ha hecho utilizando el motor de búsqueda PubMed, limitándose el uso a los artículos cuyo acceso al texto completo está garantizado por las suscripciones de la Universidad de Alcalá de Henares. Las palabras clave para la búsqueda fueron, en términos MeSH: “gluconeogenesis” e “intestines”, con 144 resultados, de los que se descartaron 119, ya sea por falta de acceso o por tratar de temas sin interés para el objetivo de esta revisión.

En total, se analizaron 25 artículos, publicados entre 2001 y 2021, además de los necesarios para la elaboración del marco teórico expuesto en la introducción.

## RESULTADOS

En 2001 se publicó un estudio que encontró que la liberación de glucosa endógena por el intestino en ratas en estado postabsortivo no era detectable mientras que, en ratas en ayuno de 48 horas, la liberación de glucosa intestinal formaba un 21% de la glucosa endógena producida total, así como un 13-25% en ratas diabéticas en estado postabsortivo. También se estudió en ratas en ayuno de 48 horas, el efecto de una infusión de insulina, resultando en una disminución del aporte endógeno total de glucosa, así como una liberación nula de glucosa endógena intestinal (9).

Cuantificaron los flujos gluconeogénicos intestinales, mostrando en ratas en ayuno de 48 horas un aporte de glutamina correspondiente al 57% de la liberación intestinal de glucosa y de glicerol correspondiente al 19%; en ratas diabéticas en infusión con glutamina, esta mostraba un aporte del 45% (9).

En el mismo estudio observaron en homogenados de yeyuno una activación de los genes (ARNm) y actividad enzimática tanto de PEPCK como PC y glicerol-quinasa. En ratas en ayuno de 48 horas, el ARNm de PEPCK fue 12 veces el del grupo postabsortivo, y su actividad enzimática de 2 a 2,5 veces el de ese grupo.- La expresión génica de la PC, sin embargo, no varió entre grupos, pero sí su actividad, siendo un 80% menos en el grupo de ayuno y diabético con respecto al postabsortivo. Sin embargo, no hubo variación en la expresión ni en la actividad de la gliceroquinasa. También se midieron los niveles de glucógeno, siendo iguales en los grupos postabsortivo y de ayuno de 48 horas, pero mayores en diabéticas (9).

En el 2003, un estudio analizó la localización en diferentes tejidos humanos y distribución celular de la FBPasa y de la PEPCK con métodos inmunohistoquímicos. Se observó que ambas enzimas se expresan en el intestino delgado, donde están distribuidas en el citosol. (10).

En el 2004, a modo de continuación del estudio de 2001, se estudió en ratas la expresión génica y la actividad de diferentes enzimas gluconeogénicas (PEPCK y G6Pasa) y del metabolismo de los precursores glutamina y glicerol (glutaminasa, gliceroquinasa) a las 24 y 72 horas de ayuno, así como en ratas diabéticas. También se midieron los flujos de glucosa intestinal neoformada en esos períodos, del mismo modo que en el estudio de 2001 (11).

Los resultados de este estudio indicaban que, a las 24 horas de ayuno, no existía liberación de glucosa intestinal mientras que, a las 72 horas, esta llegaba a suponer el 35% de la producción endógena de glucosa. En cuanto a su actividad, la PEPCK multiplicaba entre dos y tres veces su valor de velocidad máxima ( $V_{max}$ ) a las 24 horas y la G6Pasa a las 48 horas. En cuanto a la actividad de la gliceroquinasa y de la glutaminasa, estas disminuían significativamente a las 48 horas, para restaurarse notablemente a las 72 horas (11).

Una publicación en el 2005 estudió en ratas la gluconeogénesis intestinal en relación con la realimentación tras dos fases de ayuno diferente: un período largo (entre 1 y 6 días) sin proteína durante el cual el gasto energético derivó de la oxidación de los lípidos (fase II), y una fase posterior caracterizada por un aumento en los niveles de corticosterona, la cual activa el catabolismo proteico (fase III). Este estudio mostró un aumento de gluconeogénesis intestinal durante la fase III del ayuno (12).

Otro estudio de 2005 relacionó el proceso por el cual la ingestión de proteínas inhibe el hambre con una inhibición similar a la que produce la presencia de glucosa en la vena porta. Demostraron en ratas que una dieta proteica induce gluconeogénesis intestinal en el período postabsortivo, activando núcleos cerebrales mediante un mecanismo sensor de oligopéptidos en la vena porta (13).

En este mismo año, se publicó un artículo que revisaba de manera crítica los estudios anteriores que postulaban la existencia de la gluconeogénesis intestinal. Su autor criticaba la falta de fiabilidad metodológica, planteando diferentes explicaciones a la existencia de enzimas glucogénicas en el intestino (14).

En el 2007, otro grupo de investigación usando  $[3-C^{13}]$ Glutamina como sustrato, incubaron *in vitro* segmentos de pared intestinal entera de ratas en ayuno de 72 horas, comunicando la ausencia de glucosa metabolizada a partir de glutamina. También midieron *in vivo* las diferencias arteriovenosas, con resultados muy inferiores a los estudios de 2001 y 2004, concluyendo que las tasas de gluconeogénesis comunicadas anteriormente no son compatibles con la posible absorción de sustratos gluconeogénicos. (15).

En el 2008, se estudió el papel de la gluconeogénesis en el metabolismo de la glucosa en ratas sometidas a anastomosis enterogástrica y en aquellas sometidas a banda gástrica ajustable. Observaron que la exclusión de duodeno y yeyuno proximal, es decir el acceso

directo del yeyuno distal a los alimentos, induce una fuerte inhibición de la ingesta y un rápido incremento de la sensibilidad a la insulina. También observaron que no existía inhibición de la ingesta ni mejora de la sensibilidad a la insulina en aquellas ratas con anastomosis enterogástrica pero sometidas a denervación de la vena porta (16).

En el 2009, un estudio encontró que, en ratas obesas sometidas a ligadura enterogástrica, aunque aumentaba la absorción intestinal de glutamina y la actividad enzimática de la glutaminasa, disminuían los niveles de PEPCK y G6Pasa (17).

En el 2011 se publicó un estudio en el que crearon una cepa de ratones transgénicos en los que se podía desactivar únicamente en el intestino delgado el gen que codifica la subunidad catalítica de la G6Pasa (I-G6pc<sup>-/-</sup>). Después, estudiaron los efectos de la dieta en estos animales. Encontraron que, con una dieta normal, no existen diferencias entre ratones normales y transgénicos, pero si pasaban a una dieta rica en proteína, la ingesta del ratón normal disminuye significativamente, con una disminución de peso acompañante, mientras que el ratón transgénico es insensible al efecto saciante de esta dieta (18).

En el mismo año, un grupo estudió a 28 pacientes (8 diabéticos y 20 no diabéticos) con cirugía de Roux-en-Y, obesos mórbidos, comparando antes y 6 días después de la cirugía, la sangre venosa portal y la sangre venosa central en ayuno. En diabéticos no encontraron diferencias en los niveles de glucosa, y en los no diabéticos una pequeña pero significativa diferencia (19).

En ese mismo año, se desarrolló una cepa de ratones transgénicos en los que se podía desactivar la G6Pasa hepática (L-G6pc<sup>-/-</sup>). En ellos estudiaron la liberación endógena de glucosa durante el ayuno en intestino y riñones. A las 24 horas los niveles de glucemia eran muy parecidos en ambos grupos. Analizando la expresión y la actividad enzimática de la G6Pasa, la PEPCK y la glutaminasa se observó en ayuno de 6 horas una gran inducción enzimática y de la expresión génica de estas enzimas, tanto a nivel renal como intestinal. Se observó también la especificidad del sustrato: una inyección de glutamina a las 6 horas de ayuno provocaba un marcado aumento de la glucosa plasmática en los ratones L-G6pc<sup>-/-</sup>, y sólo un aumento marginal en los controles. Una inyección de alanina solo aumentó la glucemia en el grupo control, pero solo a partir de las 24 horas (20).

En cuanto al control hormonal, se observó que en los ratones L-G6pc<sup>-/-</sup> alimentados y tras un ayuno de 6 horas, los niveles de glucagón se encontraban elevados y con un nivel disminuido de insulina a las 6 horas de ayuno, pero no en los alimentados (20).

En el 2012, un estudio comparó en ratas la actividad intestinal de la G6Pasa y de la PEPCK durante la infusión portal con diferentes agonistas y antagonistas de receptores mu-opioides, entre ellos naloxona y diferentes péptidos naturales de la dieta con actividad mu-opioide, como las caseínas. Estos receptores se detectaron con inmunohistoquímica en la vena porta, y se observó su relación con la gluconeogénesis intestinal (21).

En el 2014 un estudio, continuación de los de 2011, midió los niveles plasmáticos de diferentes metabolitos y hormonas, así como la expresión de enzimas gluconeogénicas en hígado, riñones e intestino, en dos grupos de ratones: uno sin función de G6Pasa hepática (L-G6pc<sup>-/-</sup>) y otro sin función de G6Pasa tanto hepática como intestinal (LI-G6pc<sup>-/-</sup>). Encontraron que, en el primer grupo, los resultados coincidían con los de 2011 y que, en el segundo, no se conseguía mantener el nivel de glucosa plasmática durante el ayuno (22).

En ese mismo año, se publicó un estudio que relacionó la gluconeogénesis intestinal con los efectos beneficiosos que tienen las fibras solubles de la dieta sobre la pérdida de peso y el control de la glucosa. Este estudio comparó grupos de ratas con diferentes dietas: estándar, enriquecida con fructooligosacáridos (FOS), enriquecida con butirato y enriquecida con propionato. Observaron que los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y los FOS en la dieta, aumentan la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina e inducen gluconeogénesis intestinal y la expresión de genes relacionados. En células Caco-2, estudiaron la capacidad de los AGCC de inducir directamente los genes de la G6Pasa y de la PEPCK, mostrando el butirato capacidad inductora mediada por AMPc (23).

Por otro lado, mediante inmunofluorescencia localizaron en la vena porta fibras nerviosas con presencia del receptor FFAR3 de propionato y al infundir propionato en dicha localización, detectaron un aumento de la actividad enzimática de la G6Pasa en el intestino delgado (23).

En ratones I-G6pc<sup>-/-</sup>, a diferencia de los ratones de tipo salvaje (sin la mutación), las dietas enriquecidas con AGCC y FOS no aumentaron la tolerancia a la glucosa y a la insulina. En otro experimento, alimentaron a ratones I-G6pc<sup>-/-</sup> y a ratones de tipo salvaje (TS) con una dieta alta en grasas y sacarosa, con o sin FOS añadidos. En los de TS, la

adición de FOS a la dieta impidió el desarrollo de obesidad sin afectar a la ingesta, mejoró la tolerancia a glucosa e insulina y disminuyó la cantidad de grasa corporal, mientras que en ratones I-G6pc<sup>-/-</sup>, la adición de FOS a la dieta incrementó el peso corporal y no cambió la tolerancia a la glucosa, pero empeoró la sensibilidad a la insulina (23).

En el 2015, un estudio evaluó la relación entre ritmo circadiano y gluconeogénesis en ratas tras cirugía de bypass duodeno yeyunal. Observaron que el factor de transcripción circadiano Cry1 se veía aumentado en hígado y disminuido en intestino de ratas sometidas a la cirugía con respecto a los controles, mientras que las enzimas G6Pasa y PEPCCK disminuían en hígado y aumentaban en intestino (24).

En ese mismo año, se estudió el papel de la modificación del camino de los ácidos biliares en ratas con bypass gástrico. Desviaron la bilis desde el conducto biliar hasta la mitad de yeyuno o íleon. Analizaron peso, ingesta, tolerancia a la glucosa, sensibilidad a la insulina, preferencias alimentarias, y genes y expresión de genes gluconeogénicos en hígado e intestino. Observaron que el desvío promovía, independientemente de si era a yeyuno o a íleon, un aumento en la concentración de ácidos biliares en plasma, provocando una mejora en el control de la glucosa. Estos efectos no variaron con la denervación de la vena portal. Se observó inhibición de la gluconeogénesis hepática y aumento de la gluconeogénesis en los segmentos intestinales desprovistos de ácidos biliares (25).

Otro estudio evaluó el papel del péptido intestinal vasoactivo (VIP) en la activación de la gluconeogénesis intestinal. En dos grupos de ratas, uno con una dieta estándar y otro con una dieta enriquecida con propionato, evaluaron la activación de la gluconeogénesis intestinal en respuesta a inyecciones de VIP y de PG 97-269 (antagonista del receptor VPAC1, del que el VIP es agonista). Así, observaron que la señalización del VIP a través del receptor VPAC1 activa el gen de la G6Pasa y que la inducción de la gluconeogénesis intestinal que promueve el propionato es inhibida por PG 97-269, antagonista del receptor VPAC1. Mediante inmunofluorescencia, observaron que, en las ratas alimentadas con propionato, el cociente de neuronas VIP-positivas en el plexo entérico submucoso aumentó significativamente, de un 0,2-0,4% a un 0,6-0,8% (26).

En el 2016, un estudio relacionó el succinato producido por la microbiota intestinal a partir de la fermentación de la fibra dietética, con un incremento de la gluconeogénesis

intestinal y mejoría de la tolerancia a la glucosa y de la sensibilidad a la insulina, efectos no presentes en ratones I-G6pc<sup>-/-</sup> (27).

Otro experimento estudió los efectos del bypass gástrico en ratas con diabetes mellitus tipo 2. Tras la cirugía observaron mejoras significativas en la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina, con pérdida de peso y disminución de la ingesta; yeyuno e íleo mostraron un marcado aumento en la longitud y número de vellosidades intestinales; y disminuyó la gluconeogénesis hepática, aumentando la intestinal (28).

En el 2017, se estudió el efecto de una dieta suplementada con glutamina en ratas a las que se les indujo un tumor. Comparado con los controles, en estas ratas se observaron niveles plasmáticos de glucosa e insulina elevados, pero niveles normales de corticosterona y urea; gluconeogénesis aumentada en yeyuno y duodeno; caquexia menos intensa y menor crecimiento del tumor (29).

En el 2020, se publicó otro estudio en ratas con exclusión duodeno yeyunal y se observaron los mismos efectos en la homeostasis de la glucosa y de la gluconeogénesis intestinal (30).

En este mismo año, un estudio evaluó el efecto de la exposición prenatal a dexametasona y el consumo de fructosa en la edad adulta con la regulación de la gluconeogénesis intestinal. Observaron que las ratas con exposición a la dexametasona en el útero presentaban gluconeogénesis intestinal exacerbada tras consumir excesiva fructosa durante la vida adulta, usando piruvato como sustrato, algo característico del intestino neonatal (31).

## DISCUSIÓN

### 1. Establecimiento del intestino como órgano productor de glucosa endógena.

En el estudio de Croset y col. (9) cuantificaron la liberación de glucosa por el intestino en ratas en estado postabsortivo (siguiendo a la digestión), en ayuno y diabéticas; identificaron los precursores gluconeogénicos del intestino delgado y especificaron la expresión de los genes y actividades de las enzimas gluconeogénicas PEPCK, PC y glicerol-quinasa en el intestino.

A partir de la infusión de precursores gluconeogénicos marcados ([U-14C]glutamina, [U-14C]alanina, [U-14C]lactato y [2-13C]glicerol) y la actividad específica de la glucosa marcada producida, identificaron a la glutamina y el glicerol como los principales sustratos para la gluconeogénesis en el intestino. En estudios posteriores, se han identificado también al succinato (27), al propionato (23) y, bajo determinadas circunstancias, al lactato (31). También se observó un efecto inhibidor de la insulina en este proceso, igual que ocurre en el hígado.

Este estudio sirvió tanto para demostrar que el intestino es un órgano con capacidad de realizar gluconeogénesis comparable al hígado y los riñones, como para iniciar el estudio de este proceso, identificando algunos de los sustratos y enzimas implicados, así como un rol de la insulina en su regulación, de igual manera que ocurre en el hígado.

Mithieux y col. (11) continuaron esta línea de investigación, ampliando el período estudiado: en el primero estudiaron la gluconeogénesis intestinal tras un ayuno de 48 horas; esta vez a las 24 y a las 72 horas. De este estudio se desprende que la producción de glucosa intestinal era máxima a las 72 horas de ayuno, y que la G6Pasa es una enzima más indicativa que otras de gluconeogénesis intestinal. En cuanto a la glutaminasa y la gliceroquinasa, se vio que su actividad aumentaba solo a partir de las 72 horas de ayuno, lo que sugiere que estas enzimas tengan un papel potenciador en etapas tardías del ayuno.

En cuanto a las ratas diabéticas, el nivel de todas estas enzimas resultaba similar al de las ratas tras un ayuno de 72 horas, lo que tiene sentido si pensamos en la diabetes tipo 2 como una patología en la que los órganos productores de glucosa (principalmente el hígado, pero también los riñones y, como se ve en este estudio, el intestino) aportan a la circulación más glucosa de la necesaria. Es decir, en la que la homeostasis de la glucosa se ve alterada.

El estudio de Yáñez y col. (10) aportó algo interesante al estudio de esta función metabólica: localizaron dos enzimas imprescindibles para la gluconeogénesis (la PEPCK y la FBPasa) en los enterocitos, la FBPasa distribuida homogéneamente en el citosol y la PEPCK en el extremo de las vellosidades intestinales. El hecho de que la PEPCK se concentre en el área apical y la región perinuclear de los enterocitos, sugiere alguna otra función de esta enzima, posiblemente su función de limpieza de aniones del ciclo de Krebs tras las comidas, momento en el que el catabolismo proteico recarga de sustratos el ciclo, necesitando que enzimas como la PEPCK los redirija hacia otras rutas metabólicas. Este proceso es conocido con el nombre de cataplerosis.

El estudio de Habol y col. (12) estudió la gluconeogénesis intestinal con respecto a la disponibilidad de diferentes sustratos, dependiendo de la fase del ayuno: fase II, en que el gasto energético procede de la oxidación de los lípidos, y fase III, en que el gasto se basa en la proteólisis. Así, se enmarcó la gluconeogénesis intestinal como un proceso dentro de la fase III del ayuno, asociada con una mayor disponibilidad de aminoácidos en el organismo. Esto es acorde con lo que sabemos de los sustratos usados por el intestino. El glicerol es un sustrato que podríamos clasificar de “marginal”, mientras que la glutamina es un sustrato muy importante.

Varios años después, Mutel y col. (20) estudiaron la gluconeogénesis intestinal eliminando la hepática de la ecuación y desactivando selectivamente la G6Pasa hepática. Estos ratones mostraron todos los marcadores de la enfermedad de von Gierke, o de almacenamiento de glucógeno tipo 1 (hepatomegalia y esteatosis), debido al bloqueo de la glucógenolisis, manteniendo una glucemia normal mientras estaban bien alimentados. Este bloqueo explicaba que a las 6 horas de ayuno sufrieran un descenso notable en la glucemia con respecto a los controles, aunque a las 24 horas los niveles eran muy parecidos en los dos grupos debido a la gluconeogénesis intestinal y renal, que tardan más en inducir gluconeogénesis, pero cuando lo hacían, podían suplir la producción de glucosa hepática.

Compararon la eficacia de la alanina y la glutamina como sustratos, apoyando la selectividad de la primera por el hígado y de la segunda por el intestino. La alanina no aumentó los niveles de glucosa plasmática en ningún grupo a las 6 horas de ayuno (la glutamina sí) posiblemente por la preponderancia de glucógenolisis hepática, ya que sí aumentó marcadamente, solo en ratones normales, cuando se les inyectó a las 24 horas de ayuno.

Se observó un aumento del cociente glucagón-insulina en ratones L-G6pc<sup>-/-</sup> con respecto a los del grupo control del doble en alimentados y del triple en ayuno de 6 horas.

El siguiente de esta serie de estudios es el de Penhoat et al. (22). En este abolieron tanto la G6Pasa hepática como la intestinal, para encontrar evidencia experimental de la importancia de la gluconeogénesis intestinal. Y así fue, los riñones por sí solos no fueron capaces de mantener una glucemia estable.

En sentido contrario a los anteriores estudios, Watford (14) y Martin y col. (15) expusieron la poca fiabilidad del método experimental usado para detectar la producción de glucosa endógena, que consta de muchos pasos con un error acumulado que puede hacer llegar a conclusiones erróneas. Watford (14) propuso explicaciones diferentes a los datos experimentales de los estudios anteriores, como la posible implicación de la PEPCK en la gliconeogénesis, el papel de la PC en el metabolismo de los lípidos o el de la G6Pasa en la glucógenolisis y en la absorción de glucosa desde la luz intestinal a la circulación en ausencia del transportador GLUT 2. Martin et al. (15) descartaron que la producción endógena de glucosa observada se pudiera explicar por la glucógenolisis (no se encontraba suficiente glucógeno en el intestino), pero no aportaron una explicación alternativa para el origen.

En definitiva, aunque hay evidencia a favor y en contra, la evidencia a favor supera en cantidad y variedad a la evidencia en contra, tal y como se ha ido discutiendo en los párrafos anteriores.

Estos estudios suministraron la evidencia de que, bajo el control del glucagón, la producción extrahepática de glucosa es capaz de mantener la homeostasis energética, algo que clásicamente se suponía exclusivo de la glucosa de producción hepática; así como la importancia del intestino como órgano productor de glucosa endógena.

## **2. Papeles de la gluconeogénesis intestinal en la homeostasis energética.**

- **En la saciedad**

Mithieux y col. (13) iniciaron el estudio de un aspecto muy importante de la gluconeogénesis intestinal: su papel no ya solo como productor de glucosa endógena, sino como regulador de la homeostasis de la glucosa. Encontraron que tanto la liberación de glucosa como la de ciertos oligopéptidos en la vena porta activan el núcleo hipotalámico regulador de la ingesta de forma similar y que, tras la denervación de la vena porta, estos efectos desaparecen. Sus experimentos demostraron que la glucosa producida por el intestino en el período postprandial es suficiente para activar un mecanismo (32) por el que aumentos de concentración de glucosa en la vena porta producen una señalización al sistema nervioso central (SNC) que provoca inhibición de la ingesta.

Penhoat y col. (18) demostraron la influencia de la gluconeogénesis intestinal en el efecto saciante de las proteínas de la dieta aboliendo esta ruta bioquímica en un grupo de ratones, en los que desapareció ese efecto.

El siguiente de esta serie de estudios fue el de Duraffourd y col. (21). Estos investigadores identificaron los receptores mu-opioides, situados ampliamente en regiones cerebrales implicadas en el control de la ingesta y el apetito por recompensa, así como en el intestino delgado, donde controlan la movilidad intestinal, como los receptores portales de oligopéptidos. Se observó que el antagonismo de los receptores mu-opioides localizados en la vena porta inician un circuito nervioso intestino-cerebro que promueve la gluconeogénesis intestinal. Entonces, observaron que las proteínas de la dieta actúan así para inducir saciedad dependiente de gluconeogénesis intestinal a través de las propiedades antagonistas sobre receptores mu-opioides que presentan sus oligopéptidos digeridos.

Con el estudio de Vadder y col. (26) se definió el mecanismo de regulación central de la gluconeogénesis intestinal, siendo el receptor VPAC1 intestinal junto con el agonismo del VIP el responsable de la inducción.

Los estudios anteriores definieron el mecanismo por el cual la saciedad inducida por la ingestión proteica se regula a través de la gluconeogénesis intestinal y la detección de glucosa portal.

- **En la cirugía bariátrica**

Troy y col. (16) iniciaron el estudio de la gluconeogénesis intestinal como parte del mecanismo por el cual la cirugía de bypass gástrico ejerce su efecto sobre la homeostasis energética del organismo. El estudio se basa en la observación en pacientes de una rápida mejoría de la diabetes mellitus tipo II inmediatamente tras la cirugía gástrica de Roux-en-Y, pero no en aquellos pacientes sometidos a banda gástrica ajustable.

Esa diferencia entre los dos procedimientos hace pensar que ni la restricción alimenticia ni la pérdida de peso son la principal causa de los efectos metabólicos observados con el bypass gástrico, en el que se limita el paso del bolo alimenticio a través de parte del intestino proximal, a diferencia de la banda gástrica, en la que solo se limita la capacidad del estómago. Con la denervación de la vena porta, demostraron que este efecto derivaba del mecanismo sensor de glucosa portal.

Kim y col. (24) relacionaron la disminución del factor de transcripción circadiano Cry1 (su sobreexpresión se había relacionado anteriormente con la supresión de la gluconeogénesis en el hígado) con la inducción de la gluconeogénesis intestinal. Lo investigaron en ratas sometidas a bypass gástrico. Esto puede sugerir una influencia del ciclo circadiano en la gluconeogénesis intestinal, pero hace falta más evidencias sobre este tema.

En el contexto del estudio del bypass gástrico y su influencia sobre la gluconeogénesis intestinal, Goncalves y col. (25) estudiaron la influencia de los ácidos biliares, pues se había relacionado a los ácidos biliares con la inhibición directa e indirecta de la gluconeogénesis. Imitaron lo ocurrido en el bypass gástrico desviando la bilis de forma similar. Se observaron mejoras metabólicas debidas al aumento de concentración de ácidos biliares en plasma, pues este efecto no aparecía al suministrar una dieta enriquecida con colestiramina, un secuestrador de ácidos biliares.

Sin embargo, en este caso no se observó relación de causalidad con la gluconeogénesis intestinal pues, aunque existía inducción de esta, la denervación portal no evitaba los efectos metabólicos. Esto indica que las mejoras metabólicas asociadas a la desviación de ácidos biliares, son independientes del mecanismo sensor de glucosa portal. Posiblemente, esto se deba a que la marcada inhibición de producción de glucosa hepática sea suficiente en este caso para enmascarar el efecto producido por la gluconeogénesis intestinal.

Un par de estudios más apoyan el papel de la gluconeogénesis intestinal en el bypass gástrico (28,30), aunque otros dos ofrecen evidencia en su contra (17,19). Algunas de las diferencias en los resultados entre estudios podrían explicarse por las diferencias en el modelo animal y en la metodología, aunque en la mayoría de los casos, el método experimental es complejo y, aunque sea el óptimo, puede reflejar un gran error acumulado. Esto es algo que todos los autores admiten.

- **En los efectos de la fibra dietética**

Las fibras solubles (galacto y fructo-oligosacáridos) son fermentadas por la microbiota intestinal en los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) acetato, propionato y butirato. El estudio de estos ácidos sobre la homeostasis de la glucosa sigue en estudio, pero Vadder y col. (23) observaron que los AGCC en la dieta aumentan la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina e inducen gluconeogénesis intestinal. También se evaluó mediante c-Fos (un reconocido marcador de activación neuronal) una inducción causada por el propionato (a través de receptores FFAR3 en la vena porta) en las regiones del SNC relacionadas con la señalización de la zona portal. Así, el propionato estimula la gluconeogénesis intestinal mediante comunicación directa con el SNC, mientras que el butirato la promueve mediante AMPc.

Inhibiendo en ratones la G6Pasa intestinal, observaron que los efectos de estos AGCC no aparecían, lo que implica un papel causal de la gluconeogénesis intestinal en este efecto, de forma similar a como ocurre en la cirugía de bypass gástrico.

En la misma línea de estudio, Vadder y col. (27) identificaron al succinato producto de la fermentación de la fibra dietética como un sustrato importante de la gluconeogénesis intestinal, lo cual encaja con sus efectos sobre la homeostasis de la glucosa.

- **En la caquexia**

La caquexia es un complejo síndrome caracterizado por anorexia con pérdida de tejido muscular y adiposo: un desequilibrio de la homeostasis energética muy común en enfermedades oncológicas. El estudio de Martins y col. (29) encontró una relación entre la inducción de gluconeogénesis intestinal mediante una dieta enriquecida con glutamina y una mejora de la homeostasis energética en ratas con un tumor 256 de Walker producido mediante inoculación subcutánea de células cancerosas. Esta dieta provocó una caquexia menos intensa y un menor crecimiento del tumor, así como niveles plasmáticos de glucosa e insulina elevados, lo que en este caso sugiere una mejora del balance energético.

## CONCLUSIONES

### 1. Existencia de la gluconeogénesis intestinal.

Existen numerosos estudios que apoyan la existencia de la gluconeogénesis intestinal como parte importante de la producción endógena de glucosa (9–12,20,22,29). Sin embargo, desde que a finales del siglo pasado se comenzase a estudiar este proceso hasta ahora, ha habido también quienes han propuesto que tal vez no haya evidencia que sostenga tal afirmación (14,15,17,19).

Watford (14) señaló la falta de fiabilidad de la metodología usada en trabajos anteriores, es decir la medición de diferencias arteriovenosas de diferentes sustancias y el marcaje con isótopos radiactivos, y proponía otras funciones para las enzimas glucogénicas en el intestino, como la glucógenólisis o la gliceroneogénesis. Esta revisión crítica expone dudas muy razonables, pero admite que, aunque los datos individualmente no eran inequívocos, el hecho de que todos ellos tiendan en el mismo sentido, sea probablemente la mayor evidencia.

Martin y col. (15) publicaron un estudio en el que, aunque con especies de ratas diferentes a los estudios a los que hacen referencia, medían la gluconeogénesis intestinal a partir de glutamina, con resultados diferentes a los estudios anteriores. Concluyeron que el intestino no poseía capacidad de gluconeogénesis a partir de glutamina, aunque tuviera una tasa de utilización y metabolismo de esta muy alto. Los propios autores admiten que esta diferencia en los resultados se puede deber tanto a la variabilidad entre las especies de rata, como a la variabilidad propia del proceso metodológico, consistente de muchos casos, todos ellos con su propio margen de error.

El estudio de Wolff y col. (17) mostró que en ratas obesas sometidas a bypass gástrico las concentraciones de G6Pasa y de PEPCCK en el intestino disminuían significativamente. Aunque no se midió ni la actividad enzimática ni la producción de glucosa intestinal o concentraciones de glucosa en sangre venosa, esos resultados son contradictorios respecto al estudio que le precede, de Troy y col. (16). Como en el caso anterior, esta variabilidad es debida probablemente a las diferencias en el modelo animal y experimental.

Por último, en relación también con la cirugía de bypass gástrico, Hayes y col. (19) publicaron un estudio en humanos en el que comparaban las concentraciones de glucosa en sangre venosa central y portal en pacientes obesos de cirugía de Roux-en-Y, diabéticos

y no diabéticos, en ayuno de 8 horas. No encontraron diferencias significativas excepto en los no diabéticos, en los que sí se vio diferencias en los niveles de glucosa en circulación central y portal, mostrando los niveles portales una mayor concentración que la central. Concluyeron que era improbable que esa mínima diferencia fuera responsable de las mejoras en el control de la glucemia a través del mecanismo sensor portal. Sin embargo, como mostraba el estudio de Troy y col. (16), la ausencia de una disminución de la glucosa portal respecto a la central ya es suficiente para que exista una activación del sensor portal y de sus efectos, al menos en ratas.

## **2. Sustratos y enzimas de la gluconeogénesis intestinal.**

Hasta ahora, los sustratos conocidos a partir de los cuales el intestino sintetiza glucosa *de novo* son el lactato, la glutamina, el glicerol, el succinato y el propionato (4,9,23,27).

La glutamina se incorpora a la gluconeogénesis a partir del ciclo de Krebs, al que entra a nivel del alfa-cetoglutarato. Primero, la enzima glutaminasa hidroliza la glutamina a glutamato y  $\text{NH}_4^+$ . Luego, la glutamato deshidrogenasa desamina oxidativamente el glutamato a alfa-cetoglutarato (2).

El glicerol, proveniente de la hidrólisis de los triacilglicéridos, entra a la gluconeogénesis en forma de gliceraldehído-3-fosfato, previa transformación por las enzimas glicerol quinasa, glicerol fosfato deshidrogenasa y triosa fosfato isomerasa (2).

El succinato, al igual que el alfa-cetoglutarato, es uno de los sustratos básicos del ciclo de Krebs (2) así que, igual que la glutamina, entra a la gluconeogénesis en forma de oxalacetato. Esta es posiblemente una diferencia con la gluconeogénesis hepática, cuyos principales sustratos son la alanina y el lactato, que entran al nivel del piruvato, necesitando por tanto la enzima piruvato carboxilasa para su transformación en oxalacetato, algo que no ocurre con los principales sustratos conocidos de la gluconeogénesis en el intestino.

El propionato también entra a la vía de la gluconeogénesis a nivel del oxalacetato, previa incorporación al ciclo de Krebs a nivel del succinato (33).

Curiosamente, en mamíferos lactantes sí se ha observado la formación de glucosa a partir de lactato, que entra a la gluconeogénesis en forma de piruvato (4). Sin embargo, una vez finalizado el destete, esta actividad desaparecía. Este proceso no se ha estudiado

demasiado, pero se propuso que su utilidad pudiera ser la de suministrar glucosa a la capa muscular del intestino en esas etapas tan tempranas. Por otro lado, el estudio de Pereira y col. (31) mostró que, en ratas con exposición intrauterina a la dexametasona, en la vida adulta aumentaba en el yeyuno el uso de lactato como sustrato para la gluconeogénesis, es decir, que mantenían ese rasgo metabólico neonatal. Esto puede suponer un mecanismo más que explique la mayor prevalencia de desórdenes metabólicos en recién nacidos con bajo peso al nacimiento o con crecimiento intrauterino retardado.

### **3. Gluconeogénesis intestinal en la saciedad inducida por proteínas.**

Se sabe que en la vena porta existen aferencias nerviosas relacionadas con la disminución de la ingesta en respuesta a diversos estímulos. En relación con la gluconeogénesis intestinal interesan dos de ellos: la glucosa y diversos oligopéptidos de la dieta (13,18). Mediante diversos estudios sobre este sistema (13,18,21) se ha podido discernir el papel de la gluconeogénesis en la saciedad inducida por las proteínas de la dieta, un efecto ampliamente conocido, para el que se ha propuesto el siguiente mecanismo:

Durante el período postprandial (inmediatamente tras la ingesta), la proteólisis de las diversas proteínas de la dieta en el intestino da como resultado oligopéptidos que, una vez absorbidos y liberados a la circulación portal, ejercen un efecto antagonista sobre receptores mu-opiáceos expresados en el sistema nervioso presente en la vena porta. Este sistema se comunica mediante el nervio vago y la médula espinal con el SNC que, en respuesta, induce genes de las enzimas de la gluconeogénesis en el intestino (se ha estudiado en la G6Pasa y la PEPCCK), con la producción endógena de glucosa consecuente. Uno de los mecanismos por los que el SNC ejerce esa señalización es mediante la liberación de VIP por las neuronas intrínsecas, que induce la gluconeogénesis mediante la activación del receptor VPAC1 presente en los enterocitos (26).

Durante el período postabsortivo (una vez el intestino ya no está absorbiendo nutrientes de la dieta), esa producción endógena de glucosa ha demostrado ser suficiente para ejercer su efecto, posiblemente sobre receptores GLUT3 y GLUT2, en el sistema nervioso portal, lo que algunos autores han llamado “sensor de glucosa portal” (16,34). Las consecuencias de este efecto sería la inhibición de la ingesta entre comidas.

Para entender este concepto hay que diferenciar entre los conceptos saciedad y saciación, usados en el estudio del control del apetito (35). La saciación ocurre mientras comemos, y es la que hace que la comida termine. En cambio, la saciedad empieza una vez terminada la comida, y es la que previene la ingesta hasta que vuelve a aparecer el hambre.

Así, la gluconeogénesis intestinal podría formar parte del mecanismo responsable de mantener la saciedad, algo muy interesante desde el punto de vista de enfermedades metabólicas consecuencia de la ingesta descontrolada, tales como la obesidad o la diabetes mellitus tipo 2.

#### **4. Gluconeogénesis intestinal en el bypass gástrico.**

La cirugía de Roux-en-Y es un tipo de cirugía bariátrica que se diferencia de otras técnicas aparentemente similares, como la banda gástrica ajustable, en que los pacientes sometidos a la primera presentan un aumento de la sensibilidad a la insulina independiente de la pérdida de peso. Hay varias teorías sobre la naturaleza de este mecanismo, siendo una de ellas la que pasa por la gluconeogénesis intestinal.

Existen bases experimentales que apoyan la idea de que el acceso directo del alimento al yeyuno induce la producción de glucosa intestinal mediante gluconeogénesis. Así actuaría sobre la homeostasis energética mediante el sistema sensor de glucosa portal que, a través del SNC, estimularía la sensibilidad hepática a la insulina y mejoraría el metabolismo periférico de la glucosa (16,28,30). Curiosamente, existen datos que proponen una influencia de genes relacionados con el reloj circadiano en la regulación de la gluconeogénesis en estas circunstancias (24).

Este mecanismo que relaciona la gluconeogénesis es compatible con otras teorías que explican los efectos metabólicos de la cirugía de Roux-en-Y (25). Por ejemplo, se ha observado que la desviación de ácidos biliares propia de la cirugía de Roux-en-Y y su consiguiente aumento de su concentración plasmática, disminuyen la gluconeogénesis hepática, y la aumentan en los segmentos intestinales más proximales, privados de ácidos biliares. Sin embargo, el efecto positivo de la gluconeogénesis intestinal no se ha logrado mostrar en este caso, dado que la denervación portal (por la que la gluconeogénesis intestinal pierde su efecto regulador de la homeostasis energética) no supone aquí una

pérdida de la mejora, probablemente debido a que la inhibición de la producción de glucosa hepática es tal que enmascara sus efectos.

### **5. Gluconeogénesis intestinal en los efectos de la fibra alimentaria.**

La fermentación de la fibra dietética soluble por parte de la microbiota intestinal tiene como producto final los llamados AGCC. Los principales AGCC son el acetato, el propionato y el butirato. A estos AGCC se les ha asociado con la regulación de la homeostasis energética, considerándolos responsables de algunos de los efectos beneficiosos de la ingesta de fibra alimentaria. Con respecto a su mecanismo, se sabe que el butirato es un sustrato energético importante para los enterocitos en intestino delgado y grueso, y que el propionato es un sustrato gluconeogénico en el hígado. Como el aumento en la producción hepática de glucosa está reconocido como un factor causal de la resistencia a la insulina, parecía paradójico el proceso por el que estos AGCC ejercían el efecto asociado a las dietas altas en fibra, que mejoran la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa.

Actualmente existe evidencia del papel de la gluconeogénesis intestinal en estos procesos, siendo tanto el butirato como el propionato capaces de inducir producción de glucosa endógena intestinal. Por un lado, el butirato tiene la capacidad mediada por ---el AMPc de inducir los genes de la G6Pasa y de la PEPCK en los enterocitos. Por otro lado, el propionato estimula la gluconeogénesis intestinal actuando sobre receptores de ácidos grasos libres tipo 3 (FFAR3) expresados en fibras nerviosas portales, con efecto a nivel central (23). Estos mecanismos han demostrado que la gluconeogénesis intestinal tiene un papel destacado en la regulación de la homeostasis energética que se le atribuye a la fibra dietética.

Otro producto conocido de la fermentación de fibra dietética es el succinato que, como ácido carboxílico, es susceptible a la incorporación a la ruta de la gluconeogénesis, por lo que se estudió su papel como sustrato intestinal para la producción de glucosa (27). En efecto, el succinato de la dieta mejora la homeostasis de la glucosa mediante la gluconeogénesis intestinal. En línea con esto, se ha observado en ratas que la colonización intestinal con *Prevotella copri*, una bacteria productora de succinato, mejora la tolerancia a la glucosa mediante este mecanismo.

## **6. Futuro de la investigación.**

La gluconeogénesis es una ruta metabólica de gran importancia para la homeostasis de la glucosa, clásicamente por su importancia en el hígado y los riñones a la hora de suministrar al organismo glucosa en momentos de ayuno prolongado. La glucosa es el combustible básico para diversos tejidos de gran importancia, entre ellos las neuronas, que lo usan como fuente única de energía. Su desregulación forma parte de importantes enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2.

Como se ha ido viendo, la gluconeogénesis intestinal cumple menos la función de suministrar glucosa endógena al organismo, como la de señalización. Esta función señalizadora produce, a nivel general, una mejoría de la homeostasis energética del organismo, siendo parte de algunos mecanismos para el control de la glucemia en pacientes con diabetes, como el efecto hipoglucemiante de la fibra dietética o la cirugía de Roux-en-Y, así como del mantenimiento de la saciedad.

Las vías de investigación pendientes sobre la gluconeogénesis intestinal son de gran interés:

- Explorar la relación entre la gluconeogénesis intestinal y la cirugía bariátrica de Roux-en-Y podría llevar en un futuro al desarrollo de fármacos que activen los mismos mecanismos sin la necesidad de la intervención. Esto podría suponer un gran avance en el tratamiento de importantes enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus tipo II.
- Con el estudio de la fermentación de la fibra alimentaria y su relación con el metabolismo de la glucosa a través de la gluconeogénesis intestinal, se ha abierto un nuevo enfoque sobre la utilidad del manejo de la microbiota intestinal como medio para el manejo de la homeostasis energética. Conociendo cuál es el efecto de los diferentes equilibrios entre las distintas especies sobre la gluconeogénesis intestinal, se podrían desarrollar fármacos y probióticos que lo mejoren.

## **AGRADECIMIENTOS**

Un agradecimiento especial al tutor de este TFGM, el doctor don Eduardo Arilla Ferreiro, que además de proponer el tema ha sido un muy buen guía.

También es de agradecer el apoyo recibido por mi familia, amigos y compañeros durante todo el desarrollo de este trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson DL, Cox MM, Lehninger AL. Lehninger principios de bioquímica. 6ª ed. Barcelona: Omega; 2014.
2. Stryer L, Tymoczko JL, Berg JM. Bioquímica : curso básico. 1ª ed. en español. Barcelona [etc.]: Reverté; 2014.
3. Felig P, Wahren J, Karl I, Cerasi E, Luft R, Kipnis DM. Glutamine and glutamate metabolism in normal and diabetic subjects. *Diabetes: a journal of the American Diabetes Association*. 1973; 22(8):573-576.
4. Hahn P, Wei-Ning H. Gluconeogenesis from Lactate in the Small Intestinal Mucosa of Suckling Rats. *Pediatr Res*. 1986; 20(12):1321-3.
5. Shelly LL, Lei KJ, Pan CJ, Sakata SF, Ruppert S, Schutz G, et al. Isolation of the gene for murine glucose-6-phosphatase, the enzyme deficient in glycogen storage disease type 1A. *The Journal of biological chemistry*. 1993; 268(29):21482-5.
6. Lygre DG, Nordlie RC. Phosphohydrolase and phosphotransferase activities of intestinal glucose-6-phosphatase. *Biochemistry*. 1968; 7(9):3219-26.
7. Mithieux G, Vidal H, Zitoun C, Bruni N, Daniele N, Minassian C. Glucose-6-Phosphatase mRNA and Activity Are Increased to the Same Extent in Kidney and Liver of Diabetic Rats. *Diabetes: a journal of the American Diabetes Association*. 1996; 45(7):891-6.
8. Rajas F, Bruni N, Montano S, Zitoun C, Mithieux G. The Glucose-6 Phosphatase Gene Is Expressed in Human and Rat Small Intestine: Regulation of Expression in Fasted and Diabetic Rats. *Gastroenterology*. 1997; 117(1):132-9.
9. Croset M, Rajas F, Zitoun C, Hurot JM, Montano S, Mithieux G. Rat Small Intestine Is an Insulin-Sensitive Gluconeogenic Organ. *Diabetes*. 2001; 50(4):740-6.
10. Yáñez AJ, Nualart F, Droppelmann C, Bertinat R, Brito M, Concha II, et al. Broad Expression of Fructose-1,6-Bisphosphatase and Phosphoenolpyruvate Carboxykinase Provide Evidence for Gluconeogenesis in Human Tissues Other Than Liver and Kidney. *Journal of Cellular Physiology*. 2003; 197(2):189-97.

11. Mithieux G, Bady I, Gautier A, Croset M, Rajas F, Zitoun C. Induction of control genes in intestinal gluconeogenesis is sequential during fasting and maximal in diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 286(3):370-5.
12. Hald C, Foltzer-Jourdainne C, le Maho Y, Lignot JH, Oudart H. Intestinal gluconeogenesis and glucose transport according to body fuel availability in rats. *Journal of Physiology.* 2005; 566(2):575–86.
13. Mithieux G, Misery P, Magnan C, Pillot B, Gautier-Stein A, Bernard C, et al. Portal sensing of intestinal gluconeogenesis is a mechanistic link in the diminution of food intake induced by diet protein. *Cell Metabolism.* 2005; 2(5):321–9.
14. Watford M. Is the Small Intestine a Gluconeogenic Organ? *Nutr Rev.* 2005; 63(10):356–60.
15. Martin G, Ferrier B, Conjard A, Martin M, Nazaret R, Boghossian M, et al. Glutamine gluconeogenesis in the small intestine of 72 h-fasted adult rats is undetectable. *Biochemical Journal.* 2007; 401(2):465–73.
16. Troy S, Soty M, Ribeiro L, Laval L, Migrenne S, Fioramonti X, et al. Intestinal Gluconeogenesis Is a Key Factor for Early Metabolic Changes after Gastric Bypass but Not after Gastric Lap-Band in Mice. *Cell Metabolism.* 2008; 8(3):201–11.
17. Wolff BS, Meirelles K, Meng Q, Pan M, Cooney RN. Roux-en-Y gastric bypass alters small intestine glutamine transport in the obese Zucker rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009; 297(3):594-601
18. Penhoat A, Mutel E, Amigo-Correig M, Pillot B, Stefanutti A, Rajas F, et al. Protein-induced satiety is abolished in the absence of intestinal gluconeogenesis. *Physiology and Behavior.* 2011; 105(1):89–93.
19. Hayes MT, Foo J, Besic V, Tychinskaya Y, Stubbs RS. Is intestinal gluconeogenesis a key factor in the early changes in glucose homeostasis following gastric bypass? *Obesity Surgery.* 2011; 21(6):759–62.
20. Mutel E, Gautier-Stein A, Abdul-Wahed A, Amigó-Correig M, Zitoun C, Stefanutti A, et al. Control of blood glucose in the absence of hepatic glucose production during prolonged fasting in mice: Induction of renal and intestinal gluconeogenesis by glucagon. *Diabetes.* 2011; 60(12):3121–31.

21. Duraffourd C, de Vadder F, Goncalves D, Delaere F, Penhoat A, Brusset B, et al. Mu-opioid receptors and dietary protein stimulate a gut-brain neural circuitry limiting food intake. *Cell*. 2012; 150(2):377–88.
22. Penhoat A, Fayard L, Stefanutti A, Mithieux G, Rajas F. Intestinal gluconeogenesis is crucial to maintain a physiological fasting glycemia in the absence of hepatic glucose production in mice. *Metabolism*. 2011; 63(1):104–11.
23. de Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*. 2014; 156(1–2):84–96.
24. Kim M, Son YG, Kang YN, Ha TK, Ha E. Changes in Glucose Transporters, Gluconeogenesis, and Circadian Clock after Duodenal–Jejunal Bypass Surgery. *Obesity Surgery*. 2015; 25(4):635–41.
25. Goncalves D, Barataud A, de Vadder F, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, et al. Bile routing modification reproduces key features of gastric bypass in rat. *Annals of Surgery*. 2015; 262(6):1006–15.
26. de Vadder F, Plessier F, Gautier-Stein A, Mithieux G. Vasoactive intestinal peptide is a local mediator in a gut-brain neural axis activating intestinal gluconeogenesis. *Neurogastroenterology and Motility*. 2015; 27(3):443–8.
27. de Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Zitoun C, Duchamp A, Bäckhed F, Mithieux G. Microbiota-Produced Succinate Improves Glucose Homeostasis via Intestinal Gluconeogenesis. *Cell Metabolism*. 2016; 24(1):151–7.
28. Yan Y, Zhou Z, Kong F, Feng S, Li X, Sha Y, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery Suppresses Hepatic Gluconeogenesis and Increases Intestinal Gluconeogenesis in a T2DM Rat Model. *Obesity Surgery*. 2016; 26(11):2683–90.
29. Martins HA, Bazotte RB, Vicentini GE, Lima MM, Guarnier FA, Hermes-Uliana C, et al. l-Glutamine supplementation promotes an improved energetic balance in Walker-256 tumor-bearing rats. *Tumor Biology*. [Internet]. 2017 [Consultado 22 Feb 2022]; 39(3). Disponible en: <https://journals.sagepub.com>

30. Guan W, Cui Y, Bu H, Liu J, Zhao S, Zhao Q, et al. Duodenal-jejunal Exclusion Surgery Improves Type 2 Diabetes in a Rat Model Through Regulation of Early Glucose Metabolism. *Canadian Journal of Diabetes*. 2020; 44(5):401-406.
31. Pereira GA, Sodré FS, Murata GM, Amaral AG, Payolla TB, Campos C v., et al. Fructose consumption by adult rats exposed to dexamethasone in utero changes the phenotype of intestinal epithelial cells and exacerbates intestinal gluconeogenesis. *Nutrients*. 2020; 12(10):1–17.
32. Schwartz GJ. The Role of Gastrointestinal Vagal Afferents in the Control of Food Intake: Current Prospects. *Nutrition*. 2000; 16(10):866-73.
33. Peris PG, Lesmes IB, de La C, Compes C, Cambor Álvarez M. Metabolismo colónico de la fibra. *Nutr Hosp*. 2002; 17(2):11-6.
34. Delaere F, Duchamp A, Mounien L, Seyer P, Duraffourd C, Zitoun C, et al. The role of sodium-coupled glucose co-transporter 3 in the satiety effect of portal glucose sensing. *Molecular Metabolism*. 2013; 2(1):47–53.
35. Bellisle F, Drewnowski A, Anderson GH, Westerterp-Plantenga M, Martin CK. Sweetness, satiation, and satiety. *J Nutr*. 2012; 142(6): 1149-54.

Autor: Luis Polo Campillo  
 Tutor: Doctor Eduardo Arilla Ferreiro

Departamento de Medicina, Biología de sistemas, Universidad de Alcalá

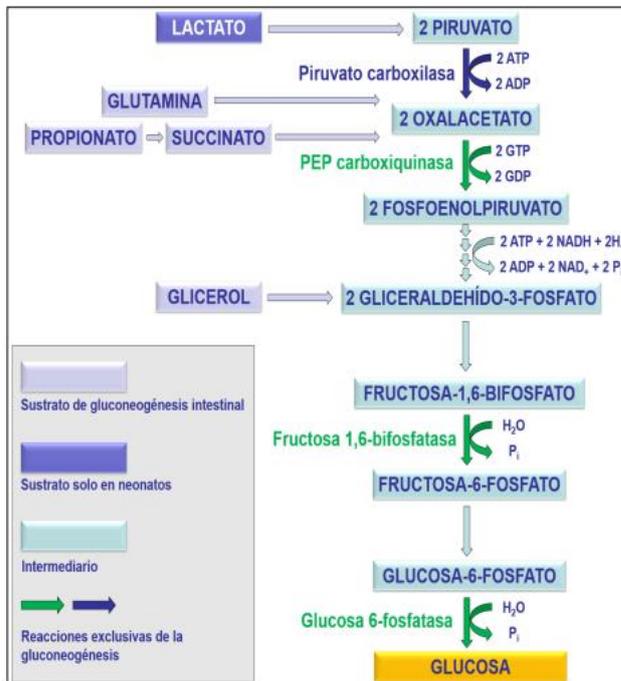
## Introducción

La gluconeogénesis intestinal es un proceso bioquímico cuyo estudio ha gozado de un gran avance en los últimos veinte años.

El papel de esta función intestinal en la homeostasis energética del organismo no es solo la de aportar energía en forma de glucosa al organismo, sino regularla mediante comunicación con el sistema nervioso central.

La gluconeogénesis es una ruta bioquímica que clásicamente se pensaba localizada en hígado y riñones, pero el consenso cada vez acepta más su existencia e importancia en el intestino.

Figura 1. Gluconeogénesis intestinal.



## Material y métodos

**DISEÑO:** revisión sistemática y análisis crítico de artículos originales. También se han consultado revisiones y libros de referencia para la elaboración de un marco teórico.

**ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:** La búsqueda de artículos se ha hecho utilizando el motor de búsqueda PubMed.

Las palabras clave para la búsqueda, en términos MeSH: "gluconeogenesis" e "intestines".

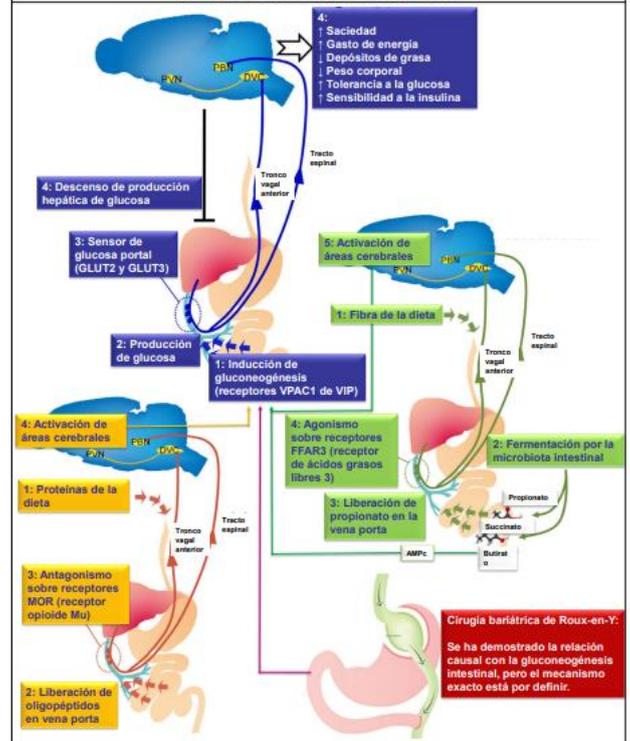
**EXTRACCIÓN DE DATOS:** de 144 resultados se descartaron 119, ya sea por falta de acceso al artículo completo o por tratar de temas sin interés para el objetivo de esta revisión.

**ANÁLISIS DE LOS DATOS:** En total, se analizaron 25 artículos, publicados entre 2001 y 2021, además de los necesarios para la elaboración del marco teórico.

## Resultados y discusión

EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA GLUCONEOGÉNESIS EN EL INTESTINO	
Secuencial durante el ayuno	Métodos experimentales
Estimulada por el glucagón	Diferencias arteriovenosas
Inhibida por la insulina	Homogenatos de intestino
Máxima en diabetes	Actividades enzimáticas
Gran aporte a la producción endógena de glucosa	Inducción de genes
	Cepas de ratones mutantes

### DEFINIR LAS FUNCIONES DE LA GLUCONEOGÉNESIS INTESTINAL EN LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA Y LA HOMEOSTASIS ENERGÉTICA



## Conclusiones

- Estudios recientes indican que el intestino es un órgano productor de glucosa bajo control hormonal, comparable a hígado y riñones.

- Contribuye a la excesiva liberación de glucosa de la diabetes mellitus tipo II.

- Mediante una conexión nerviosa con el SNC, ejerce un papel regulador de la homeostasis energética.

- Media la saciedad producida por las proteínas de la dieta, los efectos metabólicos de la fibra dietética y la mejoría temprana del metabolismo glucídico tras el bypass gástrico.

- Se necesitan más estudios para llegar a un consenso sobre todos estos aspectos y para evaluar los efectos de la disponibilidad de distintos sustratos, fármacos y hormonas en la producción de glucosa intestinal.