



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea in Scienze Biologiche

Meccanismi di assorbimento del glucosio nell'intestino tenue in condizioni normali o patologiche e loro ruolo nella regolazione dell'appetito

Mechanisms of glucose absorption in the small intestine in health and metabolic diseases and their role in appetite regulation

Tesi di laurea di:

Paoloni Nicola

Docente Referente Chiar.mo Prof.

Bacchetti Tiziana

Sessioni di Laurea Straordinaria 21-25 Febbraio 2020

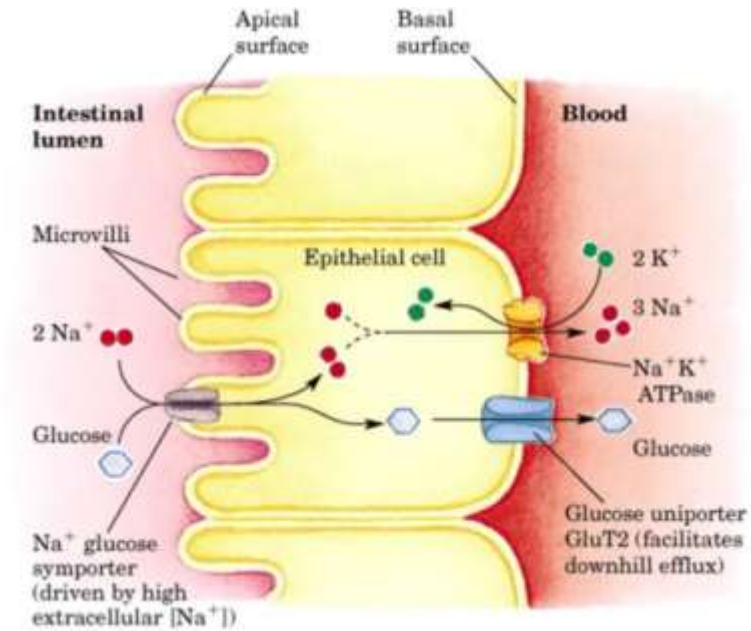
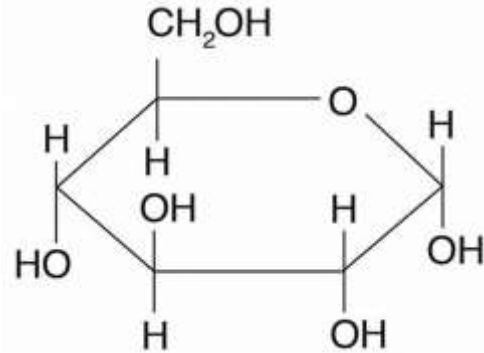
Anno Accademico 2020/2021

1. Introduzione

Il glucosio è un importante macronutriente e un fattore omeostatico vitale nella regolazione del metabolismo energetico.

Nel sangue è mantenuto in intervalli compresi tra 4,4mmol/L e 6,1mmol/L.

Il disturbo della regolazione dei livelli di glucosio nel sangue portano a malattie metaboliche come obesità, diabete e sindrome metabolica (caratteristica di queste malattie è l'iperglicemia associata all'iperfagia).



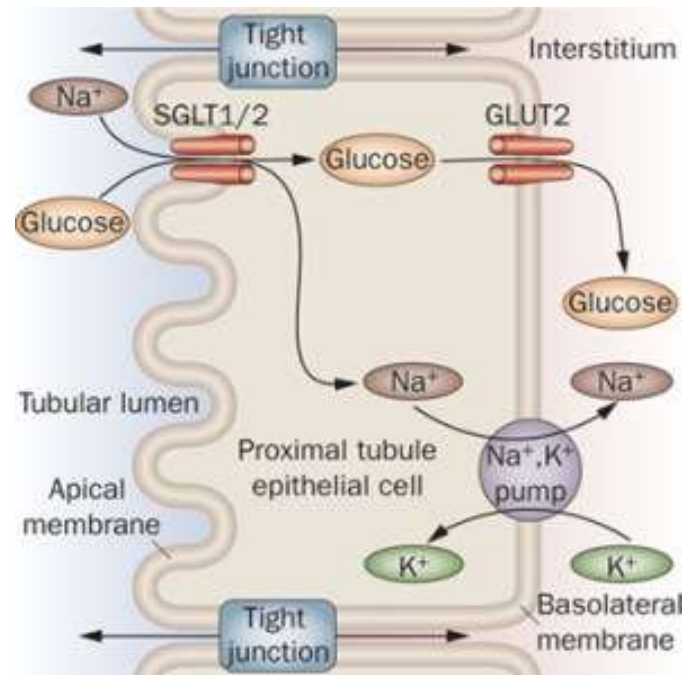
2. Trasportatori di glucosio

Trasportatore SGLT₁

- Famiglia dei co-trasportatori sodio-glucosio SLCA5.
- Espresso nella membrana del bordo a spazzola di enterociti intestinali.
- Peso molecolare di circa 75kDa.
- Trasporto di ioni glucosio e sodio in rapporto 1:2 tramite gradiente di concentrazione fornito dalla pompa Na⁺K⁺ATPasi.
- Può essere inibito in modo competitivo dalla flordizina
- Entrata glucosio tramite trasporto attivo

Trasportatore GLUT2

- Localizzato nella membrana a spazzola degli enterociti.
- Bassa affinità per il glucosio
- Uscita glucosio tramite diffusione facilitata



Trasporto paracellulare nel flusso di acqua assorbita

- Trasporto attivo di glucosio che crea un gradiente osmotico.
- Grandi dilatazioni delle giunzioni occludenti delle cellule assorbenti.
- Inferiore al 15% dell'assorbimento totale di glucosio.

3. Meccanismi di assorbimento del glucosio in condizioni normali

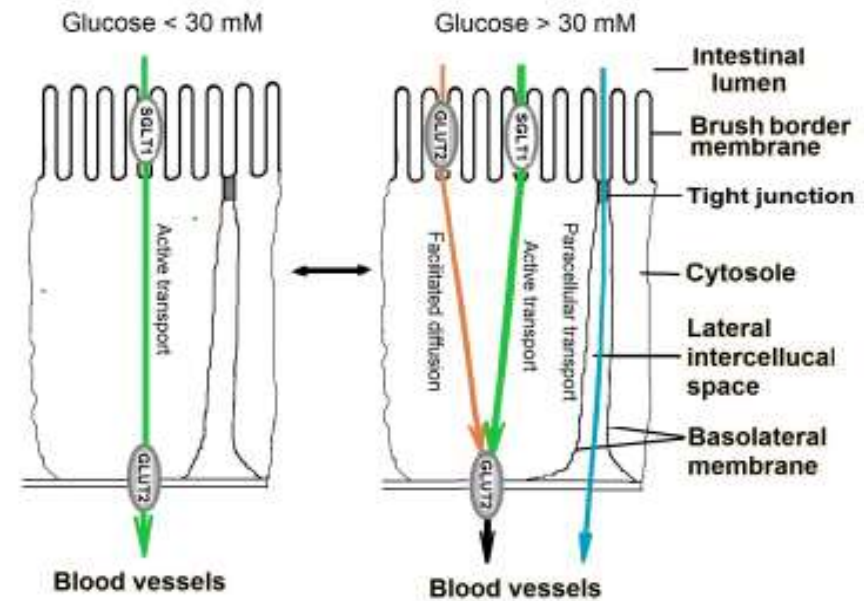
Basse concentrazioni di glucosio (<30mM)

Assorbimento di glucosio attraverso la membrana apicale del bordo a spazzola degli enterociti tramite trasporto attivo mediato dal trasportatore SGLT₁.

Uscita di glucosio attraverso la membrana basolaterale tramite diffusione facilitata mediata dal trasportatore GLUT₂.

Alte concentrazioni di glucosio (>30mM)

Trasporto paracellulare in flusso di acqua assorbita con diffusione passiva attraverso la membrana a spazzola di confine degli enterociti con mediata da trasportatore GLUT₂.



4. Reazioni adattive dei trasportatori in condizioni fisiologiche

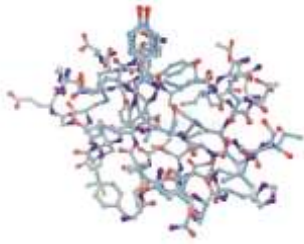
Risposte adattive rapide (30min)

- Aumento numero di trasportatori SGLT₁.
- Aumento attività ed espressione di GLUT₂.
- Attivazione proteina chinasi A e proteina chinasi C.
- Aumento di esocitosi dei trasportatori dall'apparato di Golgi grazie alla modulazione della proteina RS₁.

Risposte adattive lente (1-3 giorni)

- Aumento attività di SGLT₁ (diete ricche di carboidrati).
- Maturazione enterociti localizzati nelle cripte intestinali.
- Migrazione degli enterociti maturi nella sommità dei villi dove forniscono un maggiore assorbimento di glucosio.
- Trasportatore GLUT₂ localizzato sia sulla membrana basolaterale che nella membrana a spazzola degli enterociti.

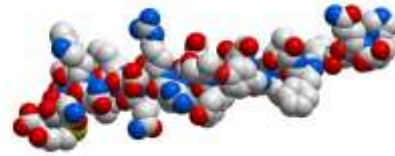
5. Risposte adattive ad ormoni proteici



Insulina

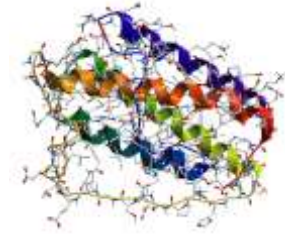
- Aumenta l'assorbimento di glucosio.
- Induce l'assorbimento di fruttosio.
- Aumenta la produzione di SGLT₁.
- Riduce il trasferimento di GLUT₂.

Glucagone

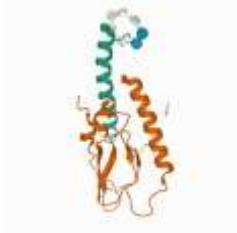


- Aumenta l'assorbimento di galattosio.
- Aumenta l'assorbimento di glucosio mediato da SGLT₁ aumentando il gradiente elettrochimico degli ioni Na⁺
- Aumento del cAMP intracellulare.

Leptina



- Regolazione del bilancio energetico.
- Inibisce l'azione di SGLT₁.
- Stimola la secrezione di CCK e GLP₁.



GIP

- Aumento assorbimento di glucosio aumentando il trasporto attivo di SGLT₁

CCK

- Responsabile della secrezione pancreatico esocrina, della contrazione della colecisti e della motilità intestinale.
- Diminuisce l'espressione di SGLT₁.



GLP₁

- Potenzia l'insulina.
- Inibisce la secrezione di glucagone riducendo l'escursione glicemica

6. Reazioni adattive dei trasportatori di glucosio in condizioni patologiche

Diabete mellito di tipo1

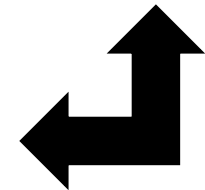
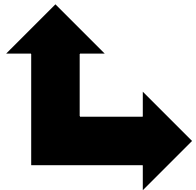
- Aumento della superficie dei villi dell'intestino tenue.
- Aumento di SGLT₁.
- Aumento dell'espressione di GLUT₂ nella membrana basolaterale.
- Aumento della permeabilità della barriera intestinale.
- Aumento del assorbimento complessivo di glucosio.

Diabete mellito di tipo2

- Insulino-resistenza.
- Aumento di SGLT₁.
- Diminuzione di GLUT₂.
- Aumento del trasporto totale di glucosio.

Gestione del diabete (Inibitori di SGLT₁)

1. Gliflozine = aumenta la perdita di glucosio tramite urine tramite l'inibizione di SGLT₁
2. Flordizina = diminuisce i livelli di glucosio nel sangue tramite l'inibizione di GLUT₂
3. Inibitori selettivi (KGA-2727) e doppi inibitori (sotaglifozin) = migliorano i parametri metabolici senza gravi effetti gastrointestinali aumentando i livelli di GLP₁
4. Ridurre l'assunzione di carboidrati



7. Assorbimento di glucosio e regolazione dell'appetito

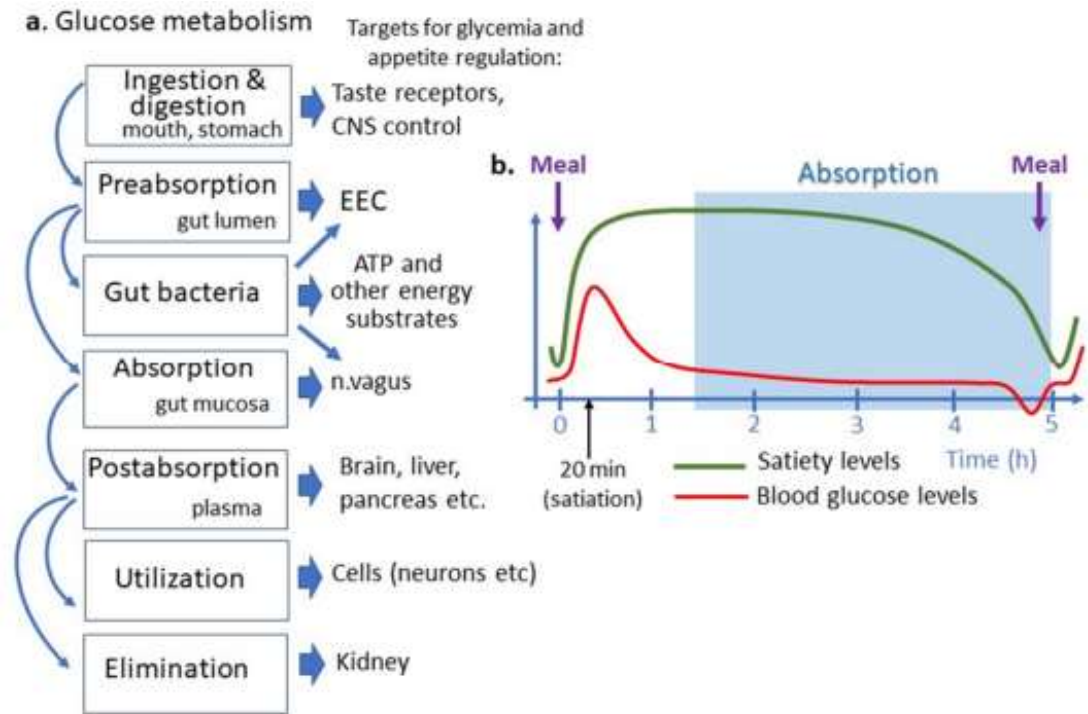
L'appetito è una sensazione viscerale di fame e sazietà che guida il comportamento alimentare.

Il glucosio svolge un ruolo di segnale di sazietà a breve termine, nel periodo postprandiale gli assorbimenti di glucosio nell'intestino iniziano dopo 1-2H dopo il pasto, cioè quando l'organismo si trova in stato di sazietà.

La sensazione di fame si manifesta 5-6 ore dopo un pasto, corrispondente al tempo medio di transito del cibo nell'intestino tenue.

Un calo della glicemia può rappresentare un segnale per l'inizio di un pasto.

La sazietà è ritardata negli obesi e nei pazienti diabetici che mostrano ancora picchi glicemici acuti dopo un pasto. Questi soggetti sono meno efficienti nell'attivare la segnalazione di sazietà tramite la secrezione di insulina (insulino-resistenza).



Teoria Glucostatica dell'appetito proposta da Jean Mayer nel 1950.

8. Riassunto esteso

Il trasporto attivo del glucosio mediato da SGLT₁ nella membrana apicale degli enterociti intestinali appare come il principale meccanismo di assorbimento del glucosio nell'intestino tenue.

Questo meccanismo determina la velocità di ingresso del glucosio nel flusso sanguigno.

Durante un elevato apporto di carboidrati, assunti tramite la dieta, intervengono un trasporto paracellulare e una diffusione facilitata mediata da GLUT₂ nella membrana apicale degli enterociti intestinali che contribuiscono ulteriormente all'assorbimento totale di glucosio.

In presenza di malattie metaboliche avviene un aumento dell'espressione e dell'attività di SGLT₁ che contribuisce ad aumentare l'assorbimento di glucosio nell'intestino tenue e quindi rappresenta un fattore fisiopatologico di iperglicemia.

La riduzione del trasporto del glucosio mediato da SGLT₁ appare come un bersaglio terapeutico per il trattamento di malattie metaboliche; tuttavia non appare come un bersaglio valido per il trattamento di patologie legate all'iperfagia.

L'abbassamento di livelli di glucosio possono innescare indesiderati effetti dell'aumento di fame influenzando la regolazione omeostatica dell'energia metabolica a lungo termine.

Si deduce che, il trattamento di patologie legate all'iperfagia basato sull'inibizione di assorbimento di glucosio mediato da SGLT₁ nell'intestino tenue, dovrebbe essere combinata con altre strategie terapeutiche mirate al controllo dell'appetito.

Bibliografia:

1. Mayer, J. Glucostatic mechanism of regulation of food intake. *N. Engl. J. Med.* 1953, 249, 13–16. [CrossRef]
2. Kellett, G.L.; Brot-Laroche, E.; Mace, O.J.; Leturque, A. Sugar absorption in the intestine: The role of GLUT2. *Annu. Rev. Nutr.* 2008, 28, 35–54. [CrossRef]
3. Wright, E.M.; Loo, D.D.F.; Hirayama, B.A. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol. Rev.* 2011, 91, 733–794. [CrossRef]
4. Koepsell, H. Glucose transporters in the small intestine in health and disease. *Pflugers Arch.* 2020, 472, 1207–1248. [CrossRef]
5. Pappenheimer, J.R. Paracellular intestinal absorption of glucose, creatinine, and mannitol in normal animals: Relation to body size. *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* 1990, 259, G290–G299. [CrossRef] [PubMed]
6. Lehmann, A.; Hornby, P.J. Intestinal SGLT1 in metabolic health and disease. *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* 2016, 310, G887–G898. [CrossRef]
7. Hediger, M.A.; Rhoads, D.B. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. *Physiol. Rev.* 1994, 74, 993–1026. [CrossRef]
8. Hediger, M.A.; Coady, M.J.; Ikeda, T.S.; Wright, E.M. Expression cloning and cDNA sequencing of the Na⁺/glucose co-transporter. *Nat. Cell Biol.* 1987, 330, 379–381. [CrossRef]
9. Uldry, M.; Ibberson, M.; Hosokawa, M.; Thorens, B. GLUT2 is a high affinity glucosamine transporter. *FEBS Lett.* 2002, 524, 199–203. [CrossRef]
10. Helliwell, P.A.; Kellett, G.L. The active and passive components of glucose absorption in rat jejunum under low and high perfusion stress. *J. Physiol.* 2002, 544, 579–589. [CrossRef] [PubMed]
11. Madara, J.L.; Pappenheimer, J.R. Structural basis for physiological regulation of paracellular pathways in intestinal epithelia. *J. Membr. Biol.* 1987, 100, 149–164. [CrossRef]
12. Wright, E.M.; Hirsch, J.R.; Loo, D.D.; Zampighi, G.A. Regulation of Na⁺/glucose cotransporters. *J. Exp. Biol.* 1997, 200, 287–293. [CrossRef] [PubMed]
13. Fedorak, R.N. Adaptation of small intestinal membrane transport processes during diabetes mellitus in rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1990, 68, 630–635. [CrossRef]
14. Miyamoto, K.-I.; Hase, K.; Taketani, Y.; Minami, H.; Oka, T.; Nakabou, Y.; Hagihira, H. Diabetes and glucose transporter gene expression in rat small intestine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991, 181, 1110–1117. [CrossRef]
15. Burant, C.F.; Flink, S.; DePaoli, A.M.; Chen, J.; Lee, W.S.; Hediger, M.; Buse, J.; Chang, E.B. Small intestine hexose transport in experimental diabetes. Increased transporter mRNA and protein expression in enterocytes. *J. Clin. Investig.* 1994, 93, 578–585. [CrossRef] [PubMed]
16. Debnam, E.S.; Smith, M.W.; Sharp, P.A.; Srai, S.K.S.; Turvey, A.; Keable, S.J. The effects of streptozotocin diabetes on sodium glucose transporter (SGLT1) expression and function in rat jejunal and ileal villus-attached enterocytes. *Pflugers Arch.* 1995, 430, 151–159. [CrossRef] [PubMed]
17. Dyer, J.; Hosie, K.B.; Shirazi-Beechey, S. Nutrient regulation of human intestinal sugar transporter (SGLT1) expression. *Gut* 1997, 41, 56–59. [CrossRef]
18. Corpe, C.P.; Burant, C.F. Hexose transporter expression in rat small intestine: Effect of diet on diurnal variations. *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* 1996, 271, G211–G216. [CrossRef]
19. Wong, T.P.; Debnam, E.S.; Leung, P.S. Diabetes mellitus and expression of the enterocyte renin-angiotensin system: Implications for control of glucose transport across the brush border membrane. *Am. J. Physiol. Physiol.* 2009, 297, C601–C610. [CrossRef]
20. Fujita, Y.; Kojima, H.; Hidaka, H.; Fujimiya, M.; Kashiwagi, A.; Kikkawa, R. Increased intestinal glucose absorption and postprandial hyperglycaemia at the early step of glucose intolerance in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rats. *Diabetologia* 1998, 41, 1459–1466. [CrossRef]
21. Komissarchik, I.; Snigirevskaia, E.S.; Brudnaia, M.S.; Gromova, L.V.; Gruzdkov, A.A.; Ugolev, A.M. An analysis of the structural characteristics of the tight junction of the enterocytes of the rat small intestine during nutrient absorption (immunoelectron microscopic research). *Fiziol. Zhurnal Im. IM Sechenova* 1993, 79, 57–64.
22. Gromova, L.V.; Gruzdkov, A.A. The relative role of different mechanisms of glucose absorption in the small intestine under physiological conditions. *Fiziol. Zhurnal Im. IM Sechenova* 1993, 79, 65–72
23. Hirsh, A.J.; Cheeseman, C.I. Cholecystokinin decreases intestinal hexose absorption by a parallel reduction in SGLT1 abundance in the brush-border membrane. *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 14545–14549. [CrossRef] [PubMed]
24. Holst, J.J.; Orskov, C. Incretin hormones—An update. *Scand. J. Clin. Lab. Investig. Suppl.* 2001, 234, 75–85. [PubMed]
25. Bado, A.; Levasseur, S.; Attoub, S.; Kermorgant, S.; Laigneau, J.P.; Bortoluzzi, M.N.; Moizo, L.; Lehy, T.; Guerre-Millo, M.; Le Marchand-Brustel, Y.; et al. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998, 394, 790–793. [CrossRef] [PubMed]
26. Friedman, J. The long road to leptin. *J. Clin. Investig.* 2016, 126, 4727–4734. [CrossRef] [PubMed]
27. Turnbaugh, P.J.; Ley, R.E.; Mahowald, M.A.; Magrini, V.; Mardis, E.R.; Gordon, J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006, 444, 1027–1131. [CrossRef]
28. Tabuchi, M.; Ozaki, M.; Tamura, A.; Yamada, N.; Ishida, T.; Hosoda, M.; Hosono, A. Antidiabetic effect of *Lactobacillus* GG in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2003, 67, 1421–1424. [CrossRef] [PubMed]