

Digestión y absorción de los lípidos

1- Aportes

Lip exógenos

Lip. Endógenos

Triglicéridos (g/día)	100-150	20-30
Fosfolípidos (g/día)	1-2	10-20
Colesterol (g/día)	0.3-0.5	1-1.5

2- Funciones

- Aporte de energía
- Aporte de ácidos grasos esenciales y de vitaminas
- Precursores de varios derivados de interés fisiológico

3- Eficiencia de absorción

> 95% para TG y FL,
30-60% para CS

Propiedades

Digestibilidad de las grasas

- depende de lo largo de la cadena
corta > larga
- depende del grado de saturación
insaturados > saturados
- depende de la oxidación
no-oxidado > rancio
- depende de la formación de jabones en el lumen del TD y de su solubilidad
 - AG de MP bajo $\longrightarrow$ jabones de Na^+ y K^+ , hidrosolubles
 - AG de MP alto $\longrightarrow$ jabones de Ca^{++} y Mg^{++} , insolubles y más difícil de absorber

Punto de fusión de los ácidos grasos

- | | | | |
|-----------------|------------|----|------------|
| - saturación | $\nearrow$ | MP | $\nearrow$ |
| - PM o C # | $\nearrow$ | MP | $\nearrow$ |
| - isomero trans | $\nearrow$ | MP | $\nearrow$ |

Digestión y Absorción de los Lípidos

Eventos Luminales

Emulsificación



Lipólisis



Solubilización
Micelar



Difusión

Eventos Mucosos

Captación



Resíntesis
lipídica



Formación de
quilomicrones



Secreción a linfa

Tipos de Digestión de los Lípidos

Tipo I:

Sólo solubilización micelar

Colesterol y vitaminas liposolubles (D,E,K,A)

Tipo II:

Sólo hidrólisis

Triglicéridos con ácidos de cadena mediana
(MCFA, C₆-C₁₂) (p.e.: aceite de coco)

Tipo III:

Hidrólisis y solubilización micelar

Triglicéridos, fosfolípidos y ésteres de colesterol con
ácidos grasos de cadena larga

Digestión de los Triglicéridos en el Estómago

Emulsificación

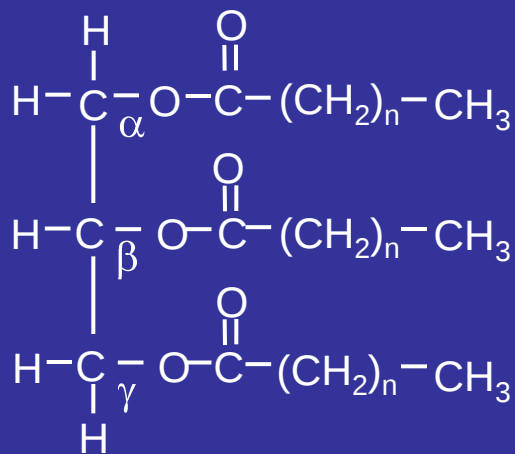
Causada por motilidad gástrica —————> Formación de partículas lipídicas < 2 nm
—————> Aumenta razón superficie/volumen

Digestión

- Lipasa gástrica es resistente a pepsina y funciona a amplio rango de pH (pH 2-6).
- Actúa sobre enlace éster γ generando AGLs y DGs.
- Da cuenta de 10-30% de la digestión lipídica

Lipólisis de los TG por la Lipasa Pancreática

TG

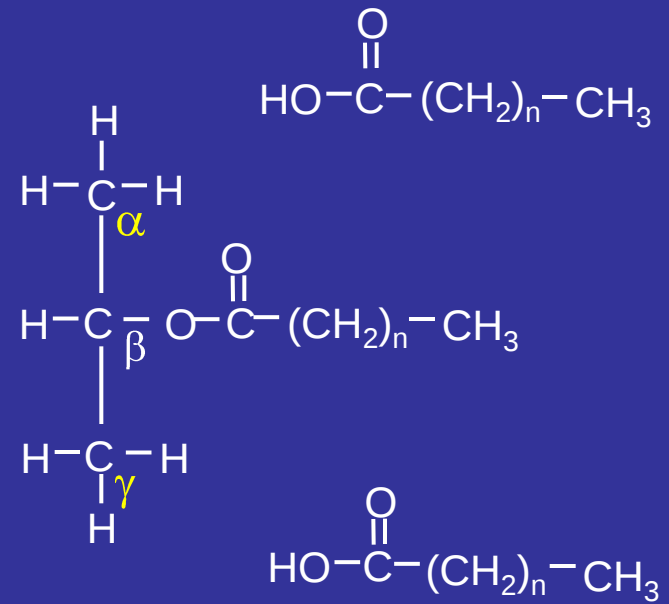


Insolubles en micelas

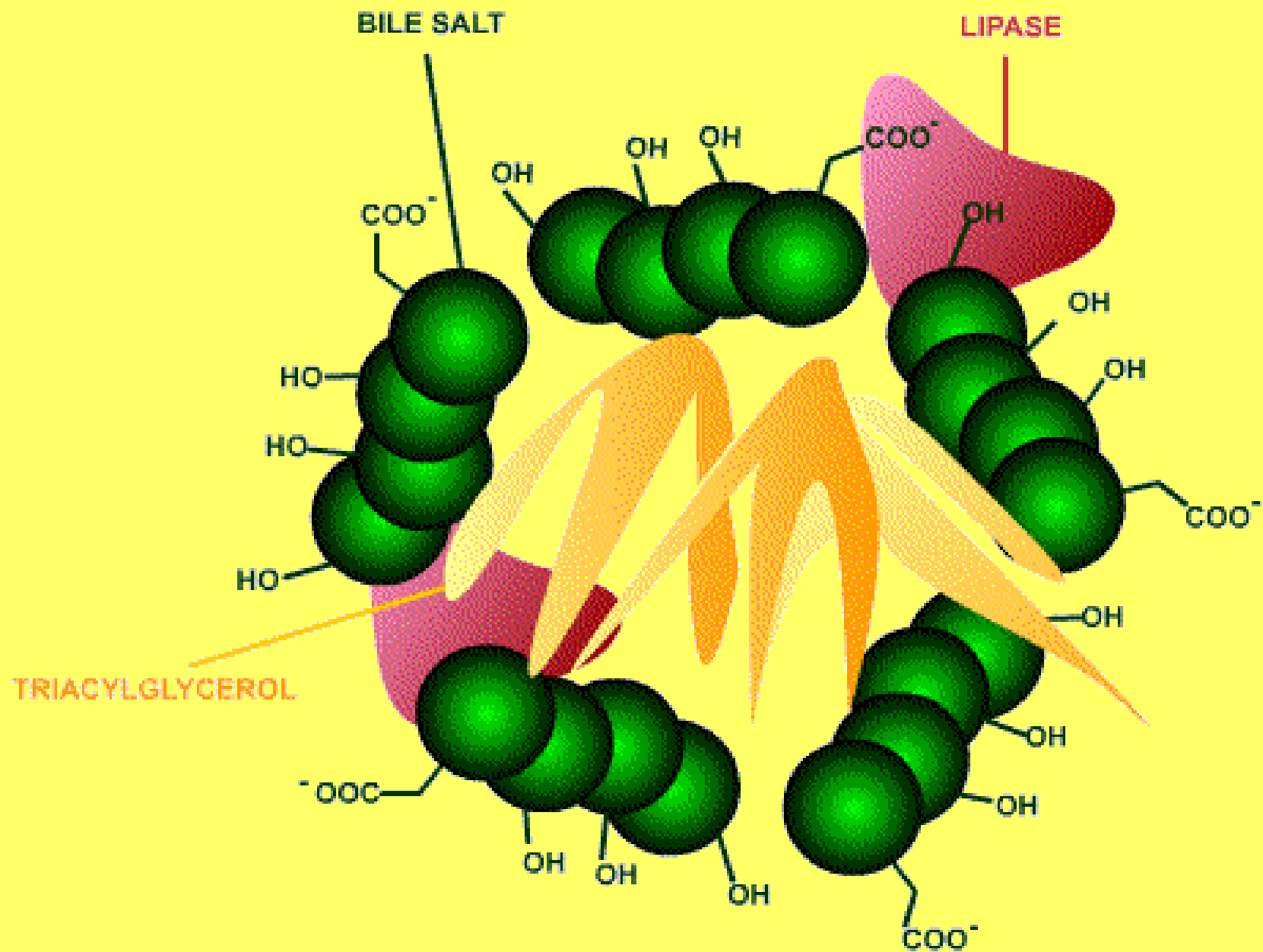
Lipasa
Pancreática

pH 6-7

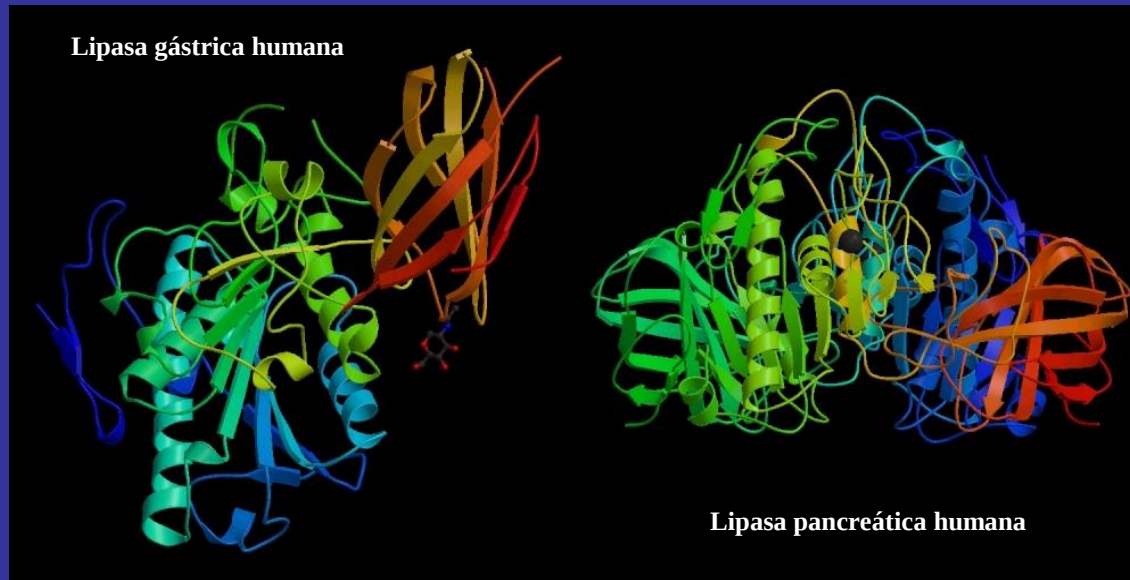
MG y AGL



Solubles en micelas



Propiedades de la Lipasa Pancreática



- Principal enzima en la digestión de triglicéridos, la cual es casi completa en el yeyuno proximal
- Se secreta en forma activa (no como proenzima) y funciona a un pH óptimo 6-7 en presencia de colipasa
- Actúa rápidamente en interfase hidrofóbica/hidrofílica de la emulsión de grasa
- Se estabiliza en interfase aceite-agua por acción de la colipasa y ácidos grasos libres
- Se secreta en exceso y sólo una reducción a $< 10\%$ de nivel normal puede causar malabsorción

Digestión de Esteres de Colesterol y Fosfolípidos

Ésteres de Colesterol

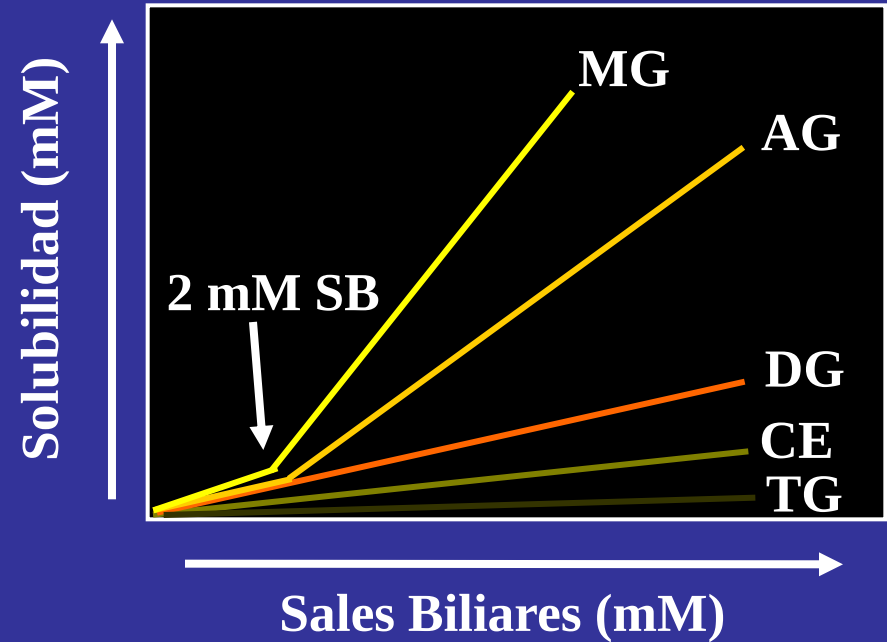
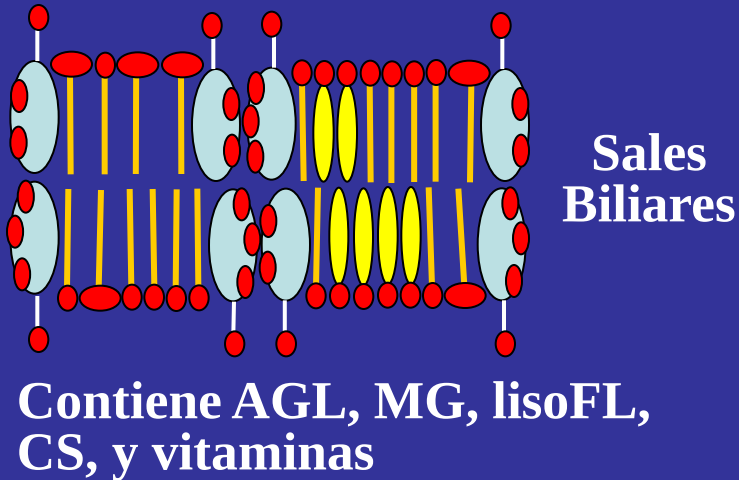
15-20% del colesterol dietético se encuentra como ésteres de colesterol, los cuales son hidrolizados por la lipasa activada por sales biliares

Fosfolípidos

Son digeridos por la fosfolipasa A2 pancreática (secretada como proenzima y coactivada por calcio y sales biliares) generando lisofosfolípidos y ácidos grasos libres

Solubilización Micelar de los Lípidos

Micela discoidal



- Se requiere la presencia de SB para la máxima eficiencia de absorción intestinal de lípidos (Concepto de Concentración micelar crítica)

Difusión de los lípidos a través de la capa no-agitada

Existe en la superficie del epitelio una “capa no-agitada” (agua/mucus) que funciona como una barrera de difusión que limita la absorción de productos lipolíticos

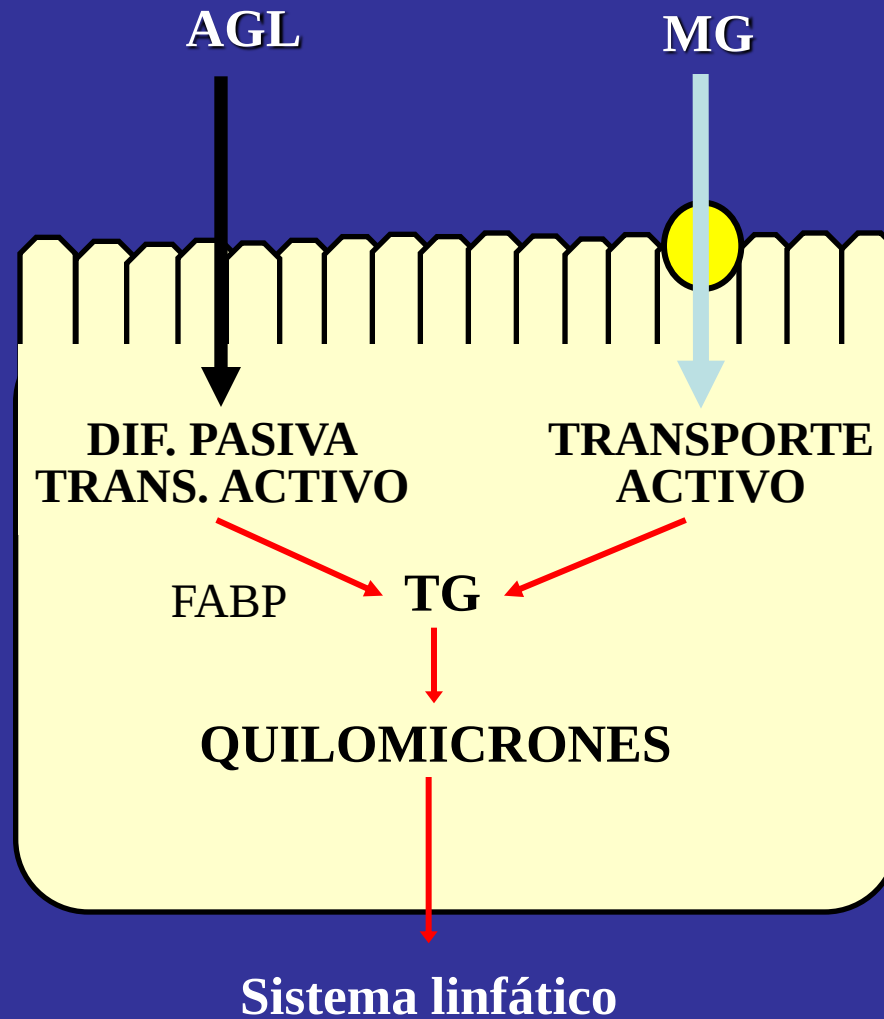
El flujo de lípidos a través de capa no-agitada depende de la constante de difusión y la gradiente de concentración

Forma	Ac. Grasos (mM)	K_D (cm ² /sec)	Flujo (mmol/L/cm-sec)	Flujo Relativo
Monomérica	0.01	7	0.07	1
Micelar	10	1	10	142

Captación de AGL y MG por el epitelio intestinal

Duodeno y yeyuno prox.

Lumen intestinal



Captación de CS por el epitelio intestinal

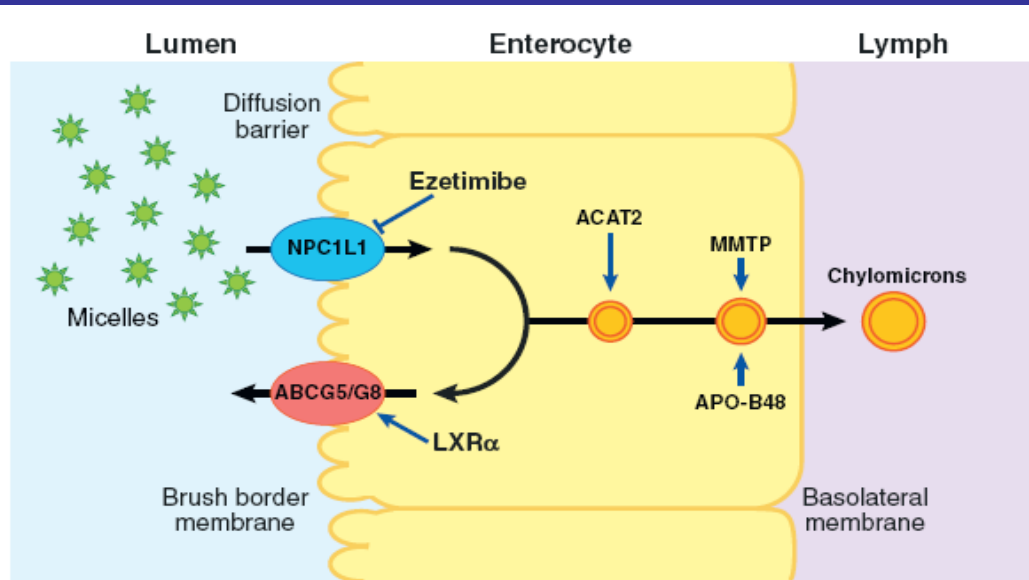


Figure 1

Within the intestinal lumen, the micellar solubilization of sterols allows them to move through the diffusion barrier overlying the surface of the absorptive cells. In the absence of bile acids, individual sterol molecules must diffuse across the diffusion barrier overlying the brush border of the enterocyte. Hence, uptake of the sterols is largely diffusion limited. In the presence of bile acids, large amounts of the sterol molecules are delivered to the aqueous-membrane interface so that the uptake rate is greatly increased. The principal mechanism whereby hydrophilic bile acids inhibit cholesterol absorption appears to be via diminution of intraluminal micellar cholesterol solubilization. Plant sterols and plant stanols have a higher affinity to mixed micelles than does cholesterol, and they thereby displace cholesterol from these micelles and reduce cholesterol absorption. The Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) protein, a newly identified sterol influx transporter, is located at the apical membrane of the enterocyte, which may actively facilitate the uptake of cholesterol by promoting the passage of sterols across the brush border membrane of the enterocyte. Most likely, ezetimibe reduces cholesterol absorption by inhibiting the activity of intestinal NPC1L1. In contrast, ABCG5 and ABCG8 promote active efflux of cholesterol and plant sterols from the enterocyte into the intestinal lumen for excretion. Liver X receptor α (LXR α) may be essential for the upregulation of the *ABCG5* and *ABCG8* genes in response to high dietary cholesterol. The combined regulatory effects of NPC1L1, ABCG5, and ABCG8 may play a critical role in modulating the amount of cholesterol that reaches the lymph from the intestinal lumen. In addition, several proteins involved in other steps in the absorption process, e.g., acyl-CoA:cholesterol acyltransferase isoform 2 (ACAT2), apolipoprotein B48 (APO-B48), and microsomal triglyceride transfer protein (MTP), involve esterification of cholesterol and its incorporation into nascent chylomicrons that are subsequently secreted into the lymph. These intracellular events may also exert major influences on cholesterol absorption. Therefore, intestinal cholesterol absorption is a multistep process that is regulated by multiple genes. Modified from Reference 93, with permission.

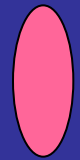
Existen varias proteínas candidatas para el transporte de colesterol en el enterocito:

- Scavenger receptor class B type I (SR-BI)
- ABCA1
- ABCG5/8
- Aminopeptidase N
- Caveolin-1 (CAV1)/annexin-2
- Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)

(Wang Ann Rev Physiol-2007)

Captación de CS por el epitelio intestinal

Micelas



ABCG5/ABCG8



Receptor CD36
(jejuno distal/ileo)



Scavenger Receptor B1
(duodeno/jejuno proximal)

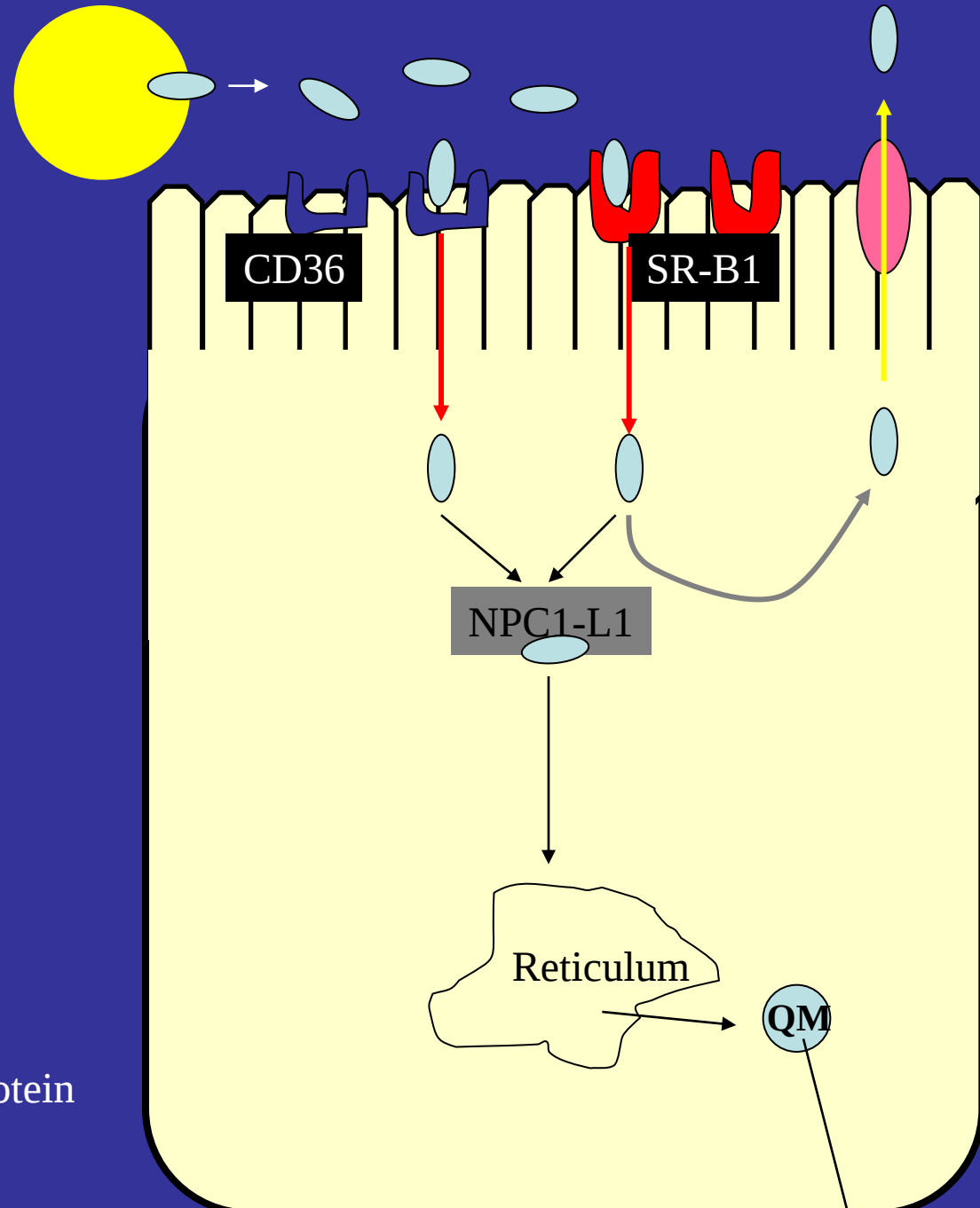


Colesterol

NPC1-L1

Niemann-Pick C1-like protein

(Hui AJP 2008)



Formación de quilomicrones y traspaso al sistema linfático

Lipoproteínas de mayor tamaño y menor densidad
compuestas de lípidos de absorción

Composición: **95% lípidos**, resto proteínas

Triglicéridos >>> FL, ColE, Col

Apos: Apo B48, A-I, A-IV, CII, E

Síntesis en RE rugoso → Golgi → Ves. secretoras

Secreción a intersticio y paso a linfáticos intestinales
→ ducto torácico → sangre

Digestión y absorción de TG-LCFA

Digestión y absorción de TG-MCFA

Eventos Luminales

Emulsificación



Lipólisis



Micelarización



Difusión

Eventos Mucosos

Captación



Resíntesis lipídica



Formación de QM



Secreción a linfa

Eventos Luminales

Lipólisis



Difusión

- Sin emulsificación
- No se micelarizan

Eventos Mucosos

Captación



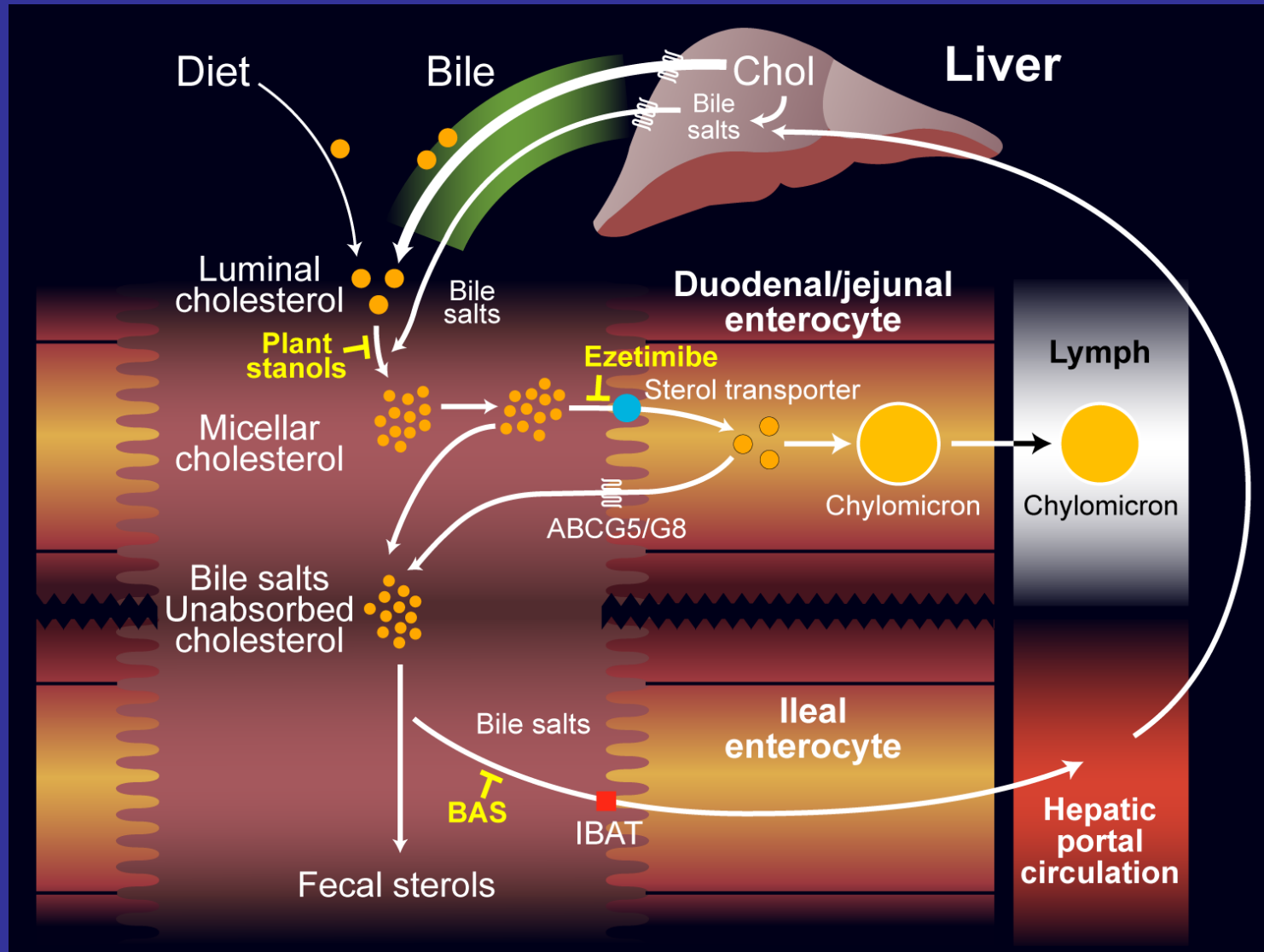
Difusión



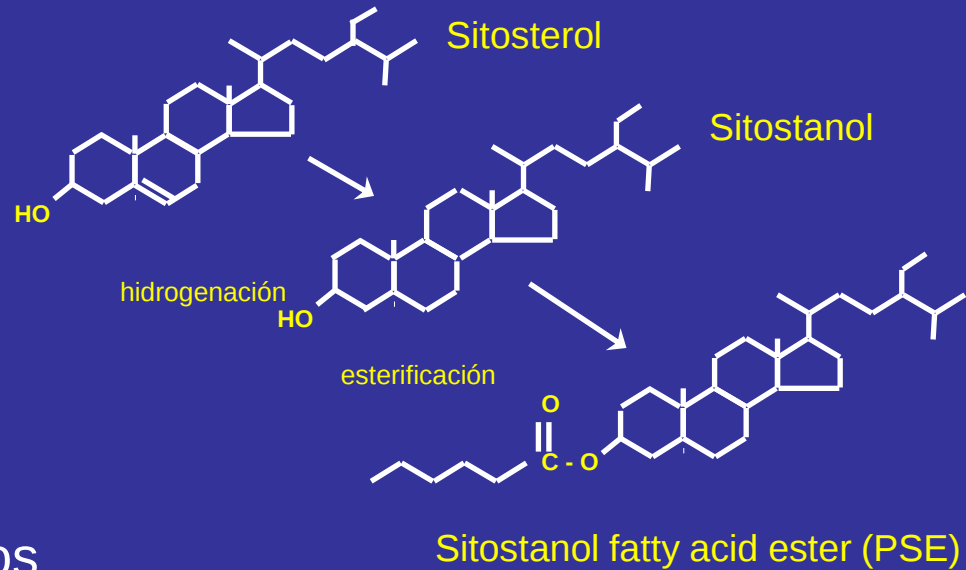
Sangre portal

- No se activan por CoA
- No se incorporan a TG
- No forman QM

Agentes interfiriendo con la absorción de CS



Esteroles & Estanoles



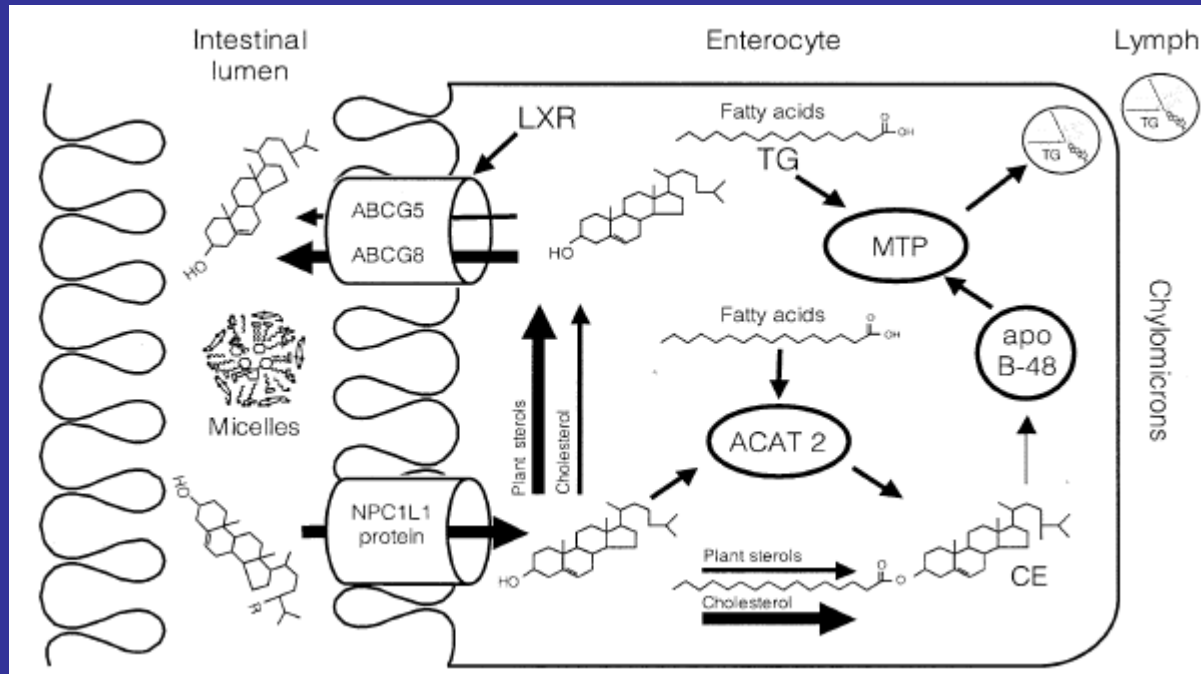
- **Esteroles:**
 - Menos procesados
 - Más absorbidos
 - Posibles efectos sistémicos de tipo hormonal

- **Estanoles:**
 - Esteroles hidrogenados
 - No absorbidos
 - Sin efectos sistémicos

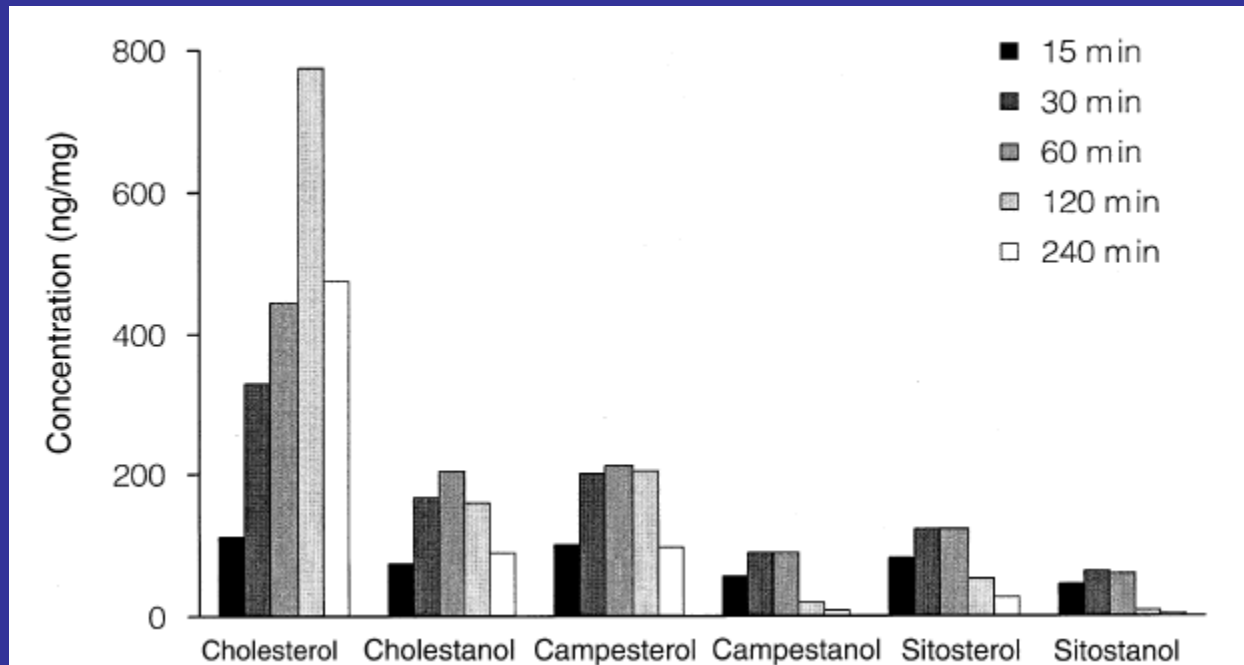
El contenido en fitoesteroles es subestimado en alimentos

1. 25-35% de los fitoesteroles presentes en la dieta son glicosilados y no son tomados en cuenta por los ensayos convencionales.
2. Los fitoesteroles glicosilados pueden explicar la disminución de LDL inducida por alimentos conteniendo proteínas de soya (>90% glicosilados)

Mecanismos de Acción

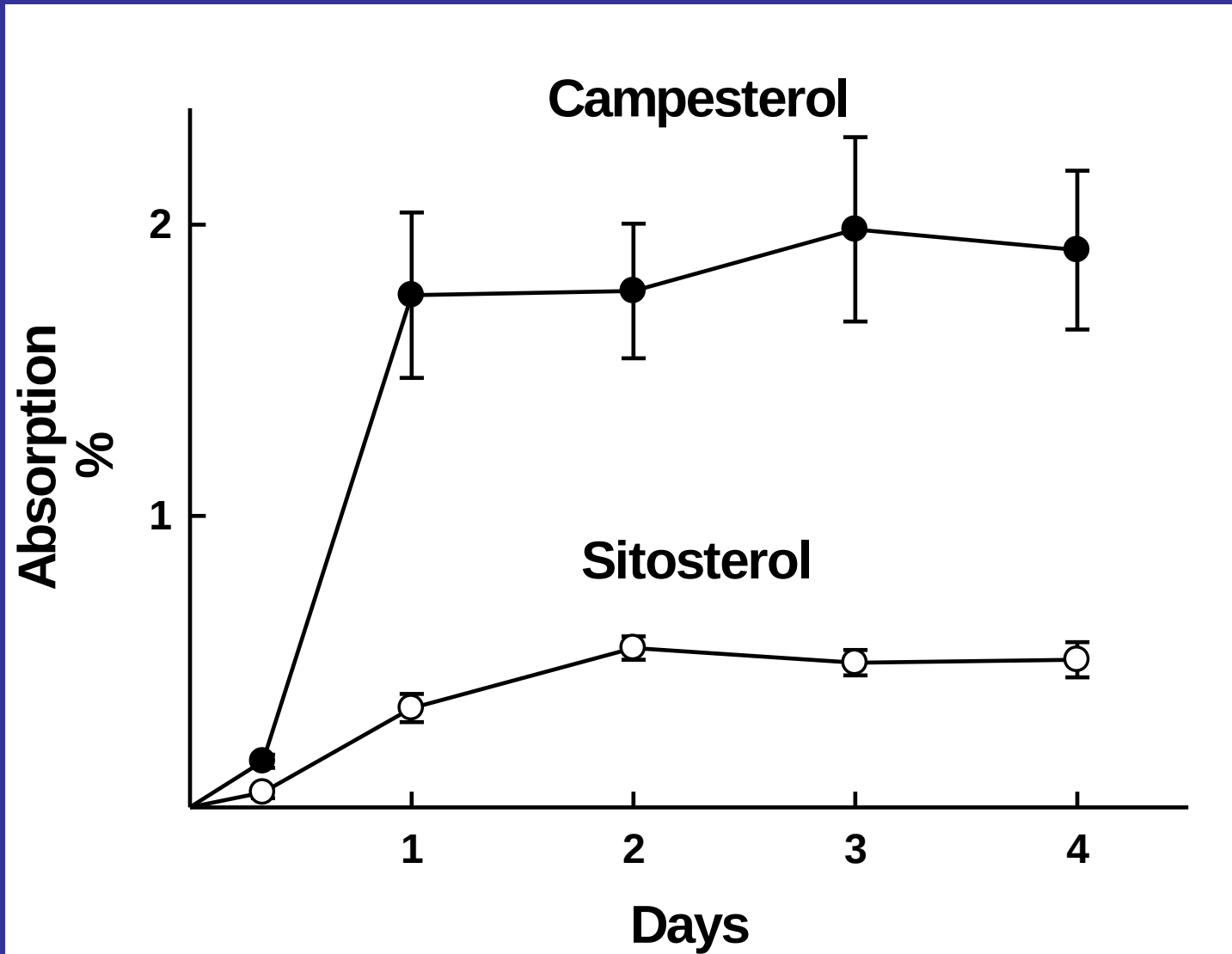


Major pathways in the absorption and intracellular traffic of cholesterol and plant sterols in the mucosa cell. ABCG5/G8 adenosine triphosphate– binding cassette G5/G8; ACAT acyl coenzyme A:cholesterol acyltransferase; apo apolipoprotein; CE cholesterol esters; LXR liver X receptor; MTP microsomal triglyceride transfer protein; NPC1L1 Niemann-Pick C1-Like 1 protein; TG triglycerides.



Concentration of deuterated sterols in the mucosa of the upper part of the small intestine in mice 15 to 240 minutes after gastric gavage. (Adapted from *J Lipid Res.*17)

Absorción de Fitoesteroles en humanos



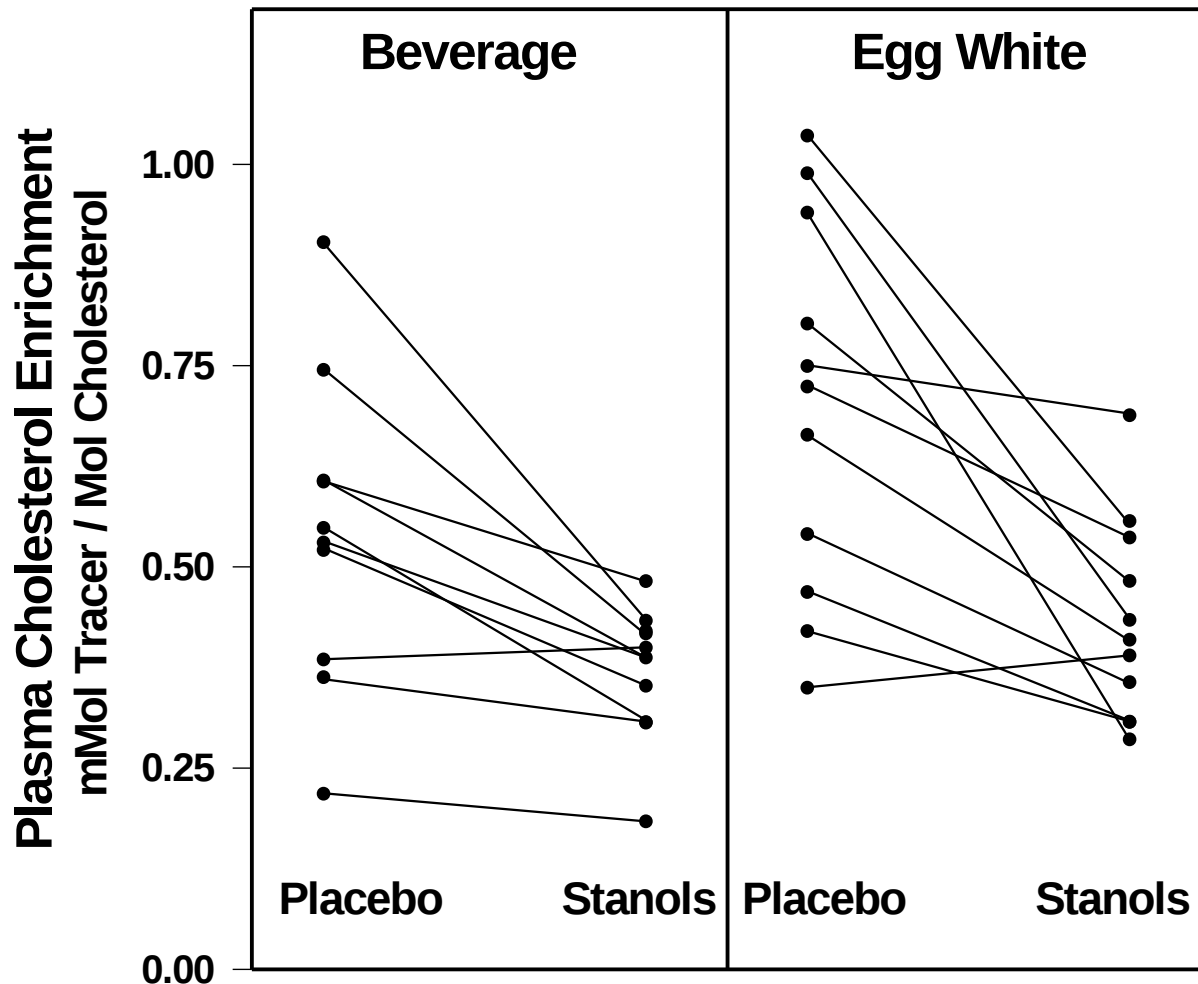
Absorbabilidad de los esteroides en humanos determinada con isótopos estables

Cholesterol	56	12 %
Sitosterol (sterol)	0.51	0.04 %
Sitostanol (stanol)	0.04	0.004 %

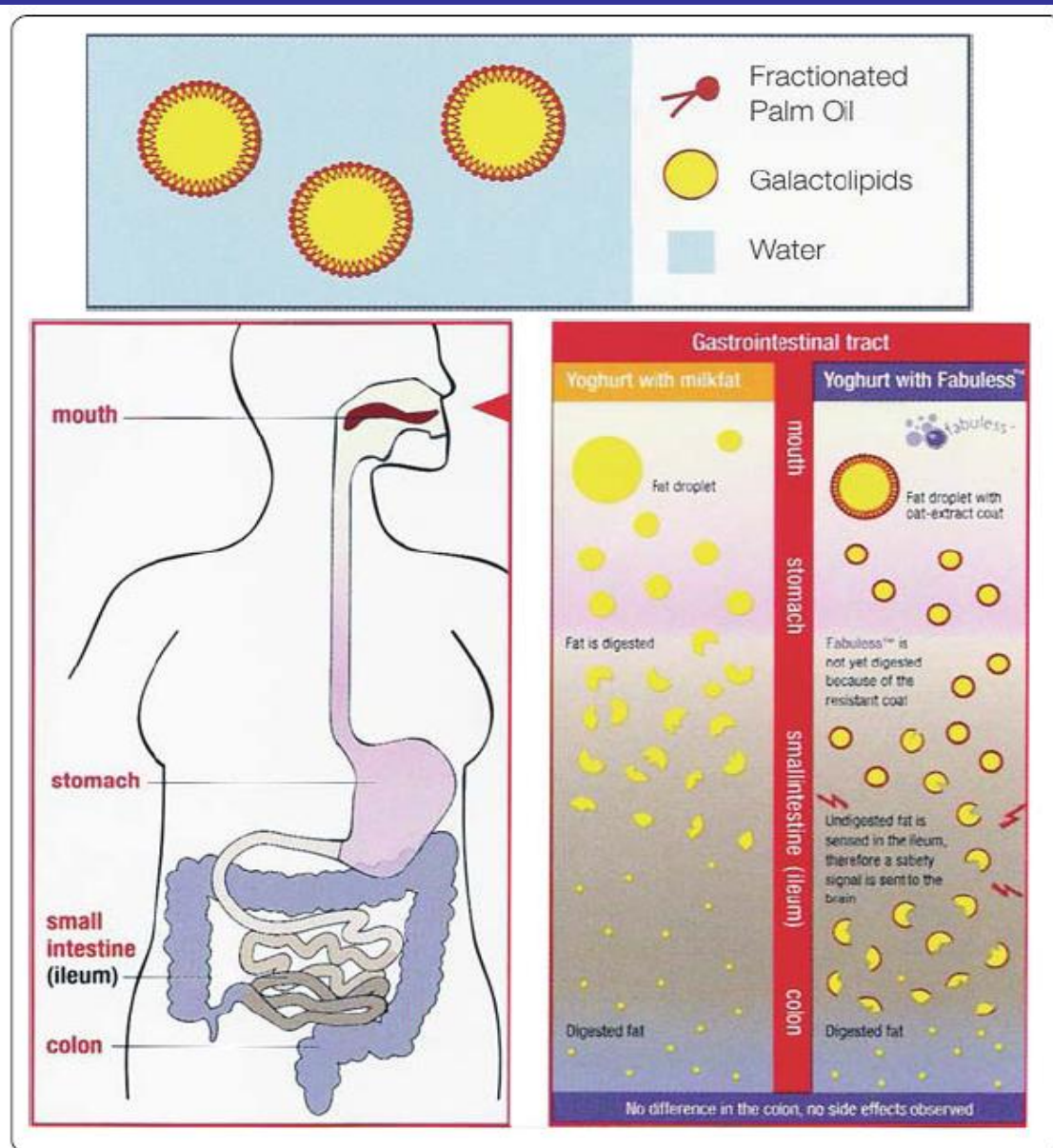
Bioactividad de los fitoesteroles

- Fitoesteroles insolubles en agua y poco soluble en grasa.
- Esteres de fitoesteroles son muy solubles en grasa. (Benecol).
- Fitoesteroles pueden ser emulsificados con lecitina o monoglicerido.
- Fitoesteroles emulsionados pueden ser adicionados a alimentos no grasos como yogurt, jugo, clara de huevo etc.

Bioactividad de estanoles/Lecitina en alimentos sin grasa



El concepto Fabuless y la regulación de la saciedad



The microstructure of Fabuless (top) and its mechanism of action in the ileum compared to regular milk fat.

Efecto de las procantocianidinas sobre los procesos fisiológicos asociados con la absorción intestinal de los lípidos y su metabolismo.

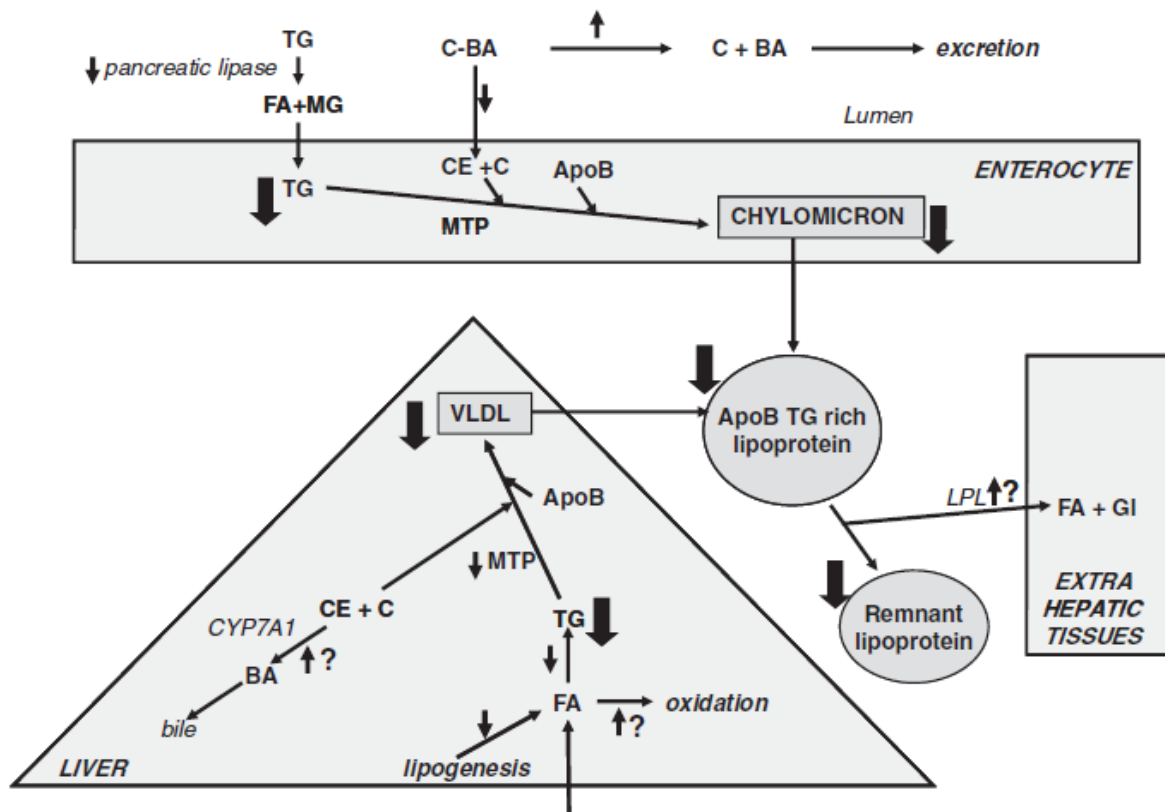
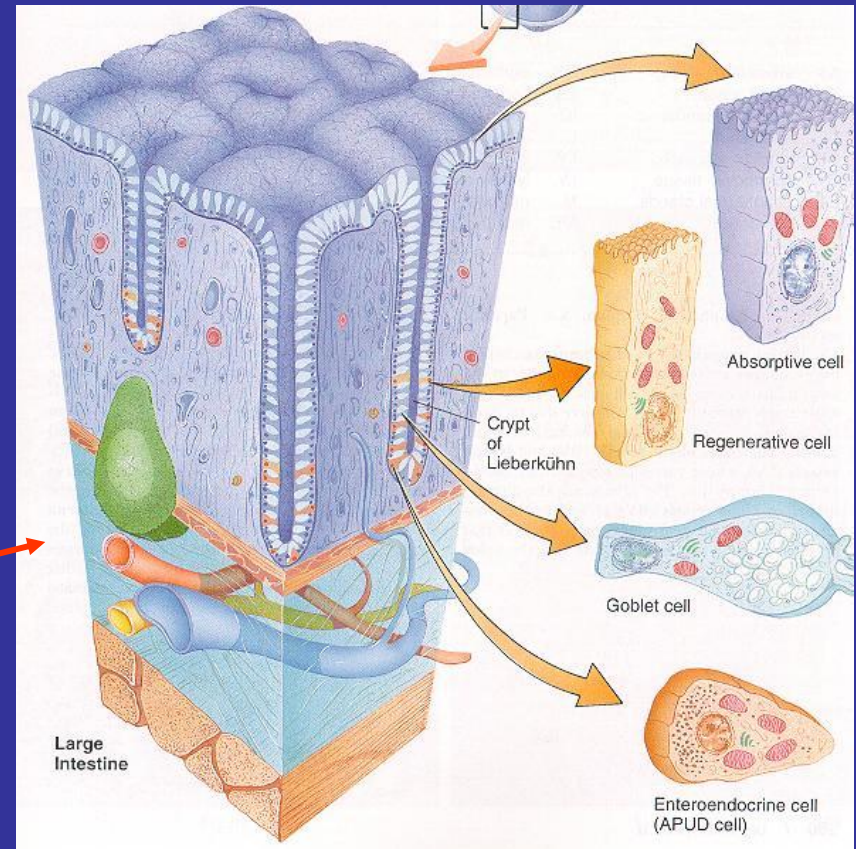
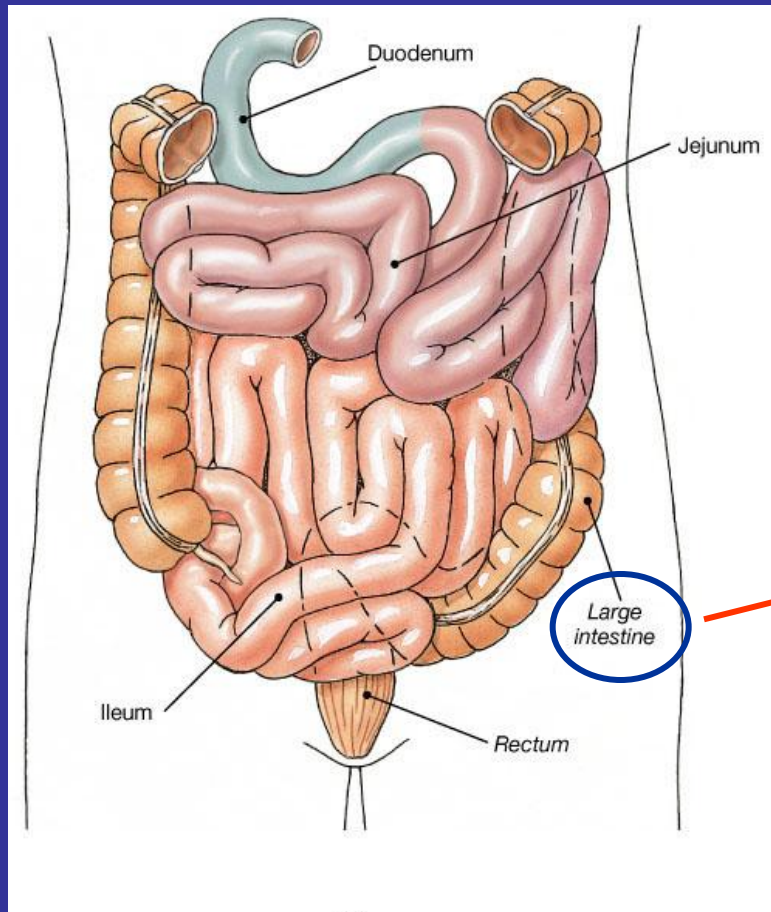


Figure 1. Reported effects of proanthocyanidins on physiological processes and biochemical pathways related to lipid and lipoprotein metabolism. Big arrows indicate reduced lipid or lipoprotein levels. Small arrows indicate changes in process rate. C: cholesterol, CE: cholesteryl esters, BA: bile acids, FA: fatty acids, MG: monoglycerides, GI: glycerol.

Fisiología colonica – Microbiota intestinal

Estructura de la Mucosa Colónica



Funciones Colónicas:

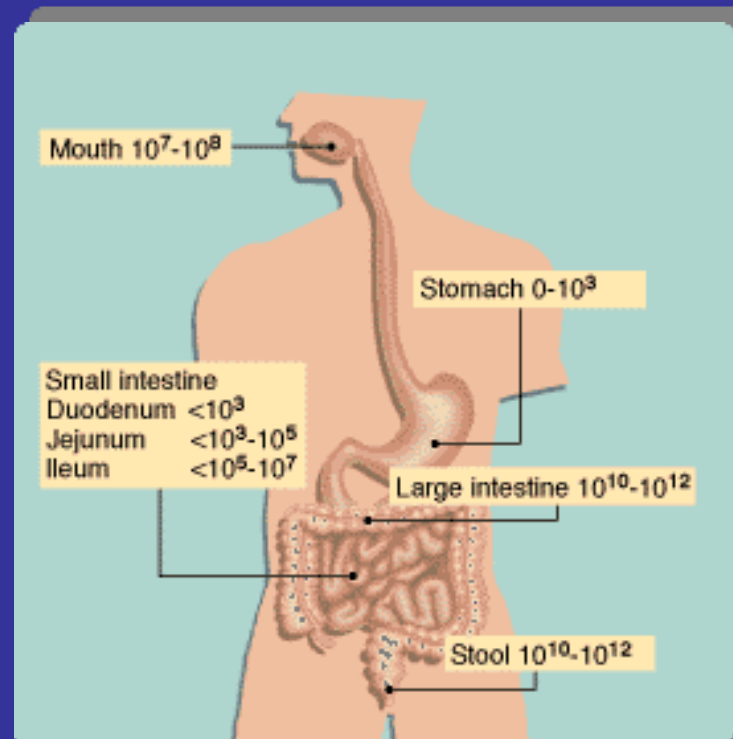
- Reabsorción de agua, formación de heces
- Propulsión y excreción
- Funciones relacionadas con la presencia de la microbiota

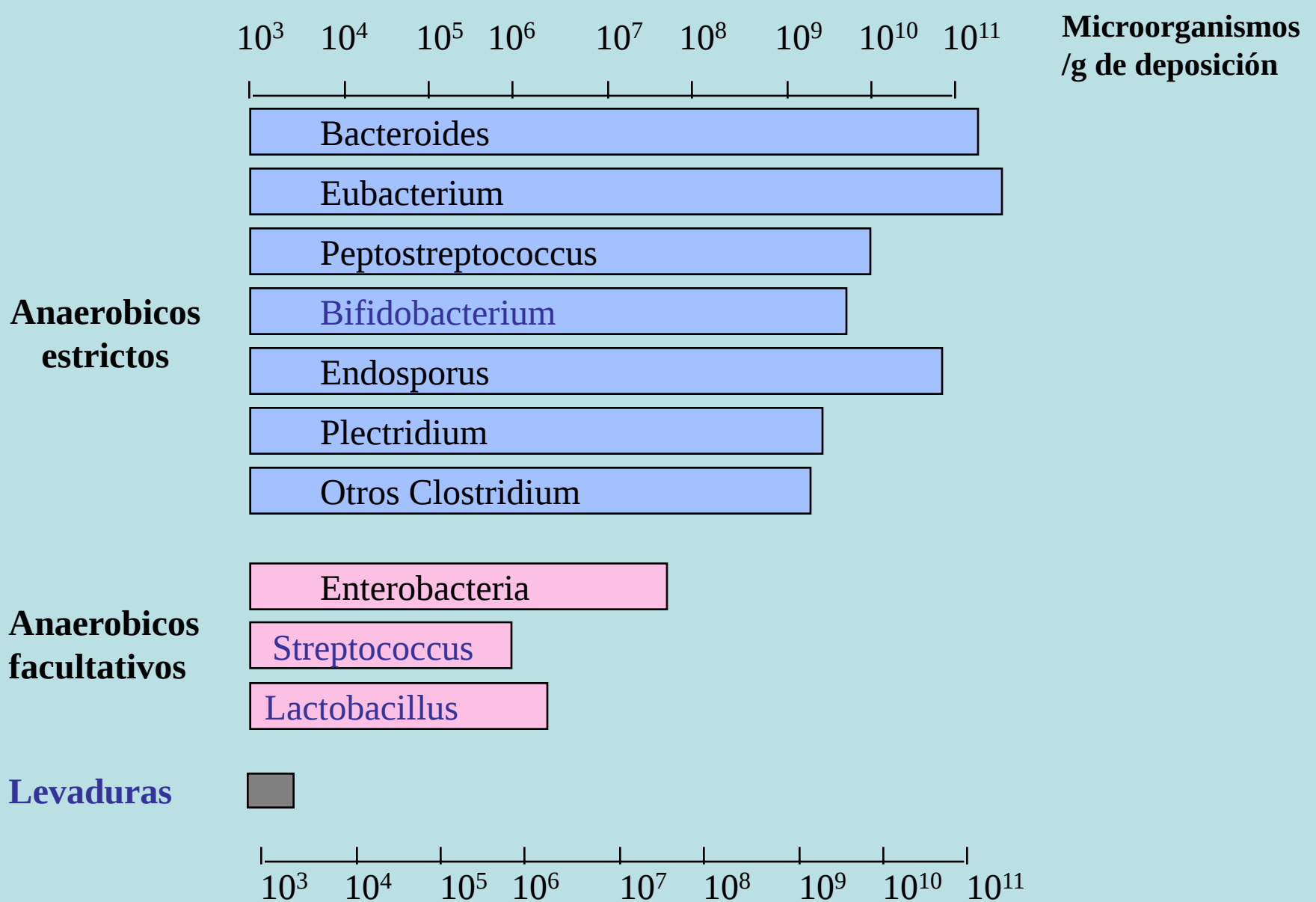
Composición de las Heces

- 100-150 g/día (dieta occidental) a 250-300g/día (dieta rica en frutas y verduras)
- Agua: 70-80%
- Materas sólidas: 20-30% (mucus, células descamadas, secreciones digestivas no degradadas, fibras no fermentadas, grasas y proteínas no absorbidas y sobretodo **bacterias** (14% del peso seco)).
- Grasas fecales: ~ 5% grasa ingerida (6g/día)
- Nitrógeno fecal: ~ 1.4 a 1.7% de la proteína ingerida (1 a 2 g/día)

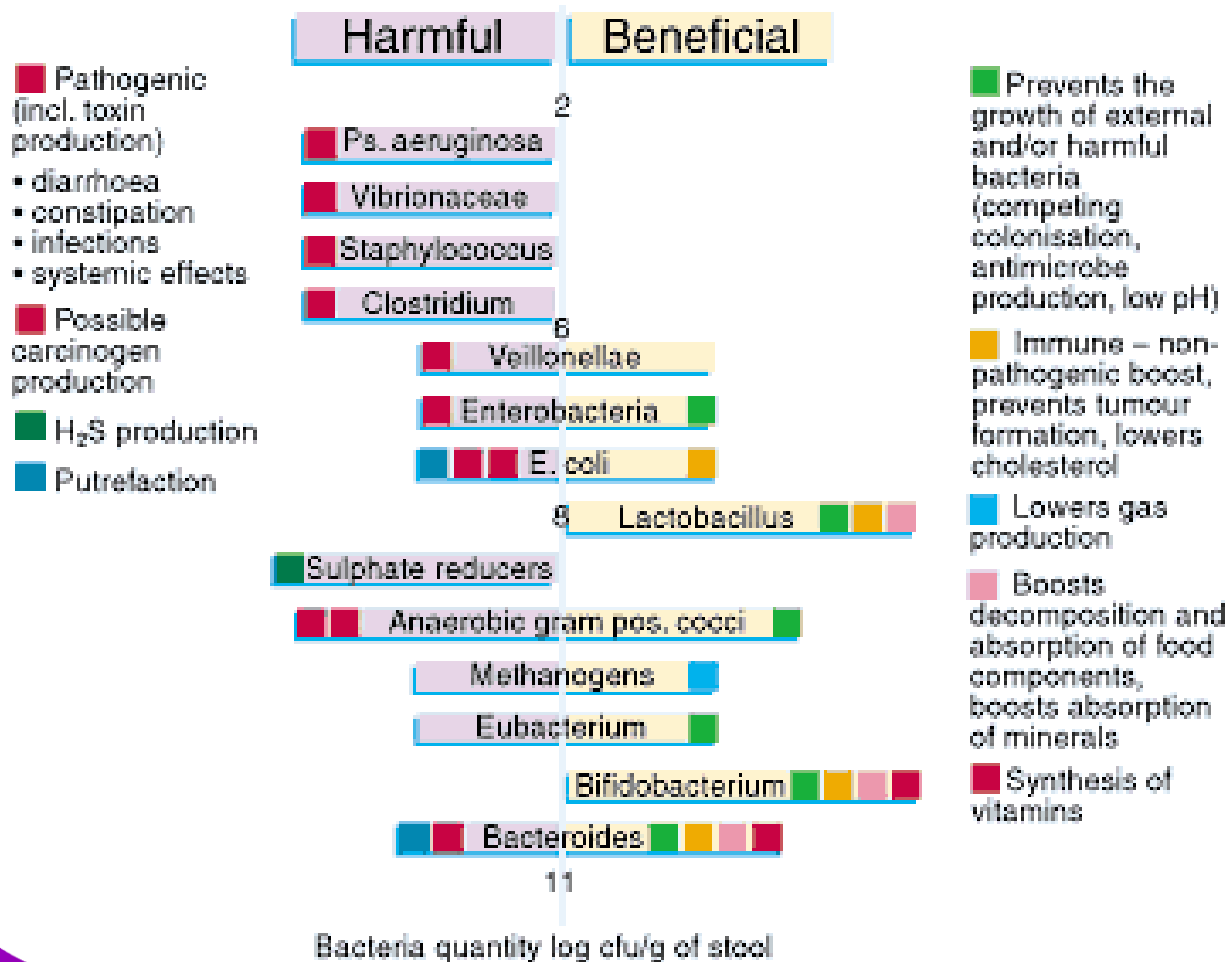
La flora intestinal del ser humano

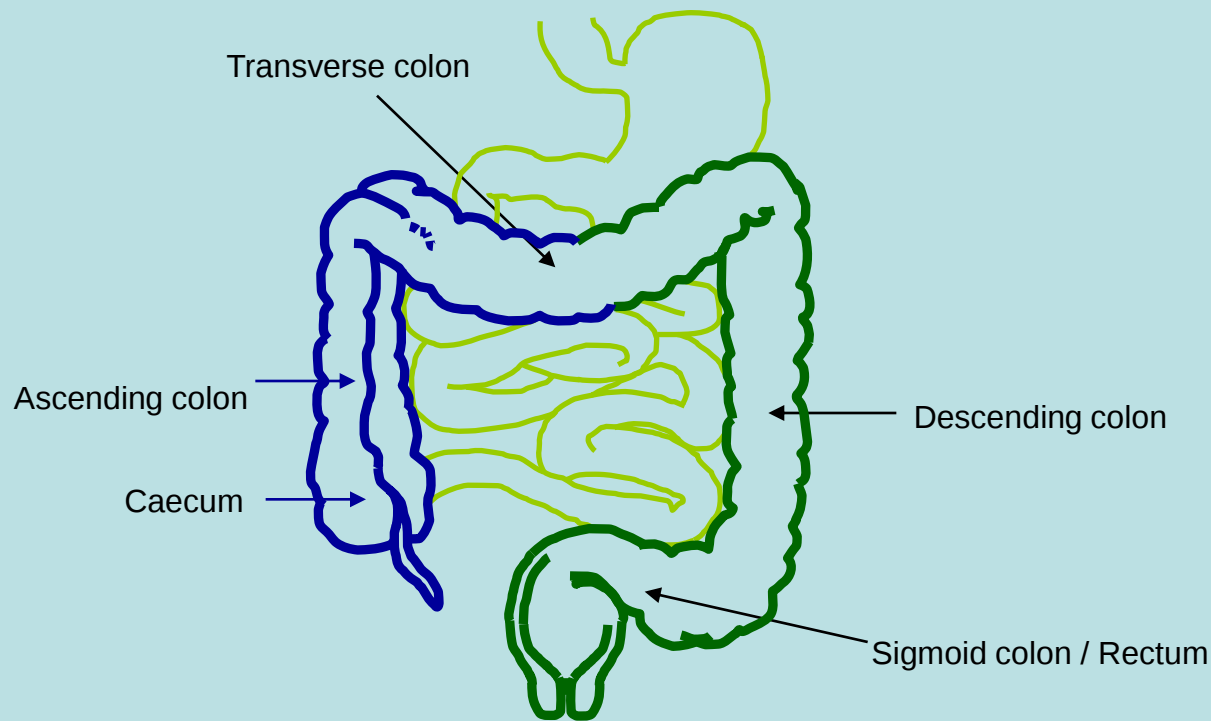
- Más de 400 especies
- 10 veces más bacterias en el intestino que de células que constituyen el organismo.
- Actividad metabólica equivalente a la del hígado
- Constituyen el 30 a 60% del peso húmedo de las deposiciones





Perfil bacteriano de una flora fecal humana.





Right colon

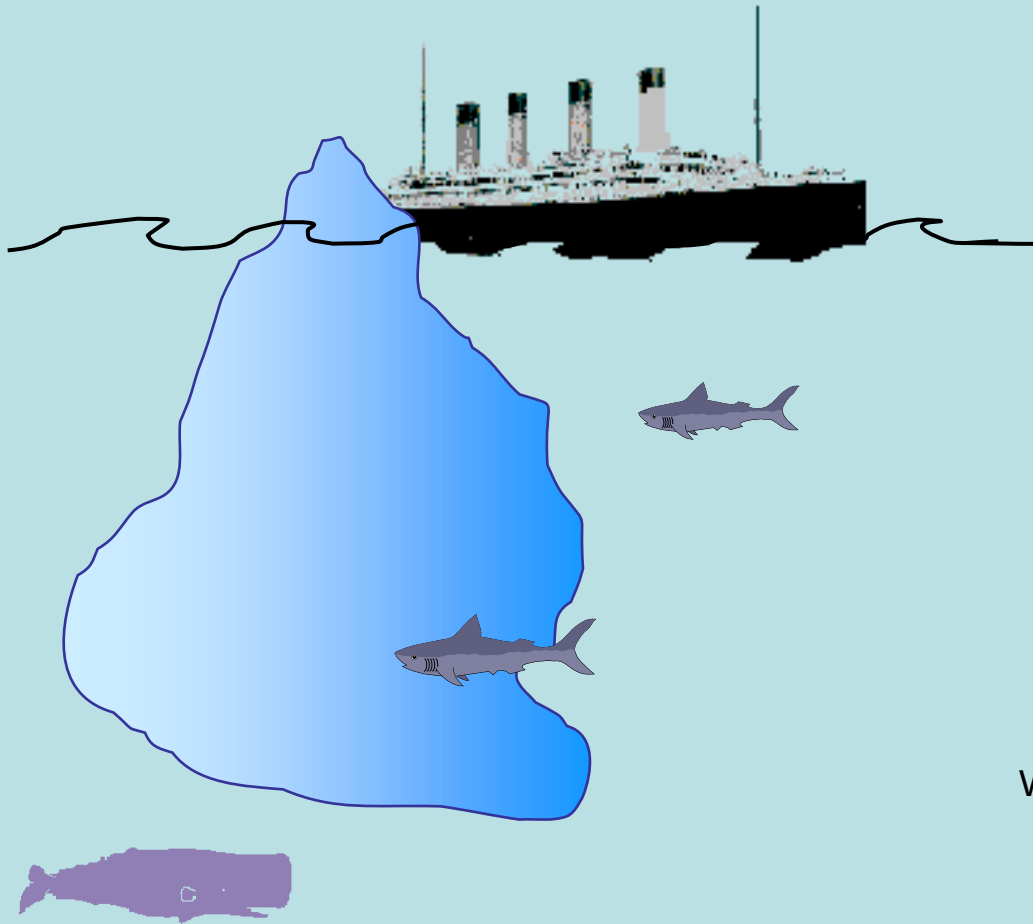
- Active fermentation
- High bacterial growth rates
- Total SCFA : 127 mmol.L^{-1}
- pH 5.4 – 5.9

Left colon

- Little carbohydrate fermentation
- Increase of protein fermentation products (phenols, indoles and ammonia)
- Total SCFA : 90 mmol.L^{-1}
- pH 6.6 – 6.9

Regional differences in the large intestine

Adapted from Cummings and Macfarlane, 1991



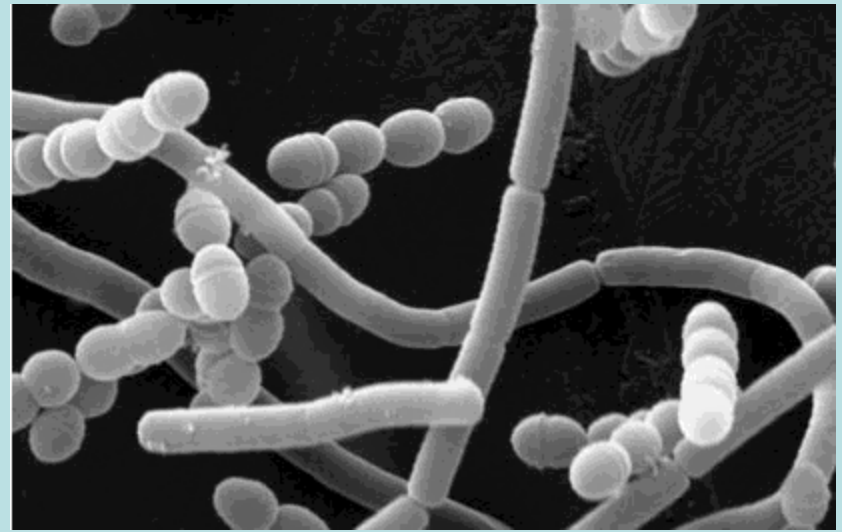
60 to 80%
of the total
human fecal
microflora
is not yet
cultivated

Langendijk *et al.*, 1995 ;
Wilson and Blichington, 1996 ;
Suau *et al.*, 1999

Papel de Flora

- Protección frente a patógenos
(Efecto de barrera)

- Competición por los substratos y los nidos ecológicos
- Liberación de actividades antibióticas



- Estimulación del sistema inmune

Acrobat Document

- Metabolismo y Nutrición

- Regulación del pH y potencial redox
- Metabolismo de ácidos y pigmentos biliares, colesterol, medicamentos, síntesis de amoniaco...
- Rescate colónico de los nutrientes no digeridos y absorbidos en el intestino delgado
- Síntesis de vitaminas (B-12, K, folato)

Fermentación colónica:

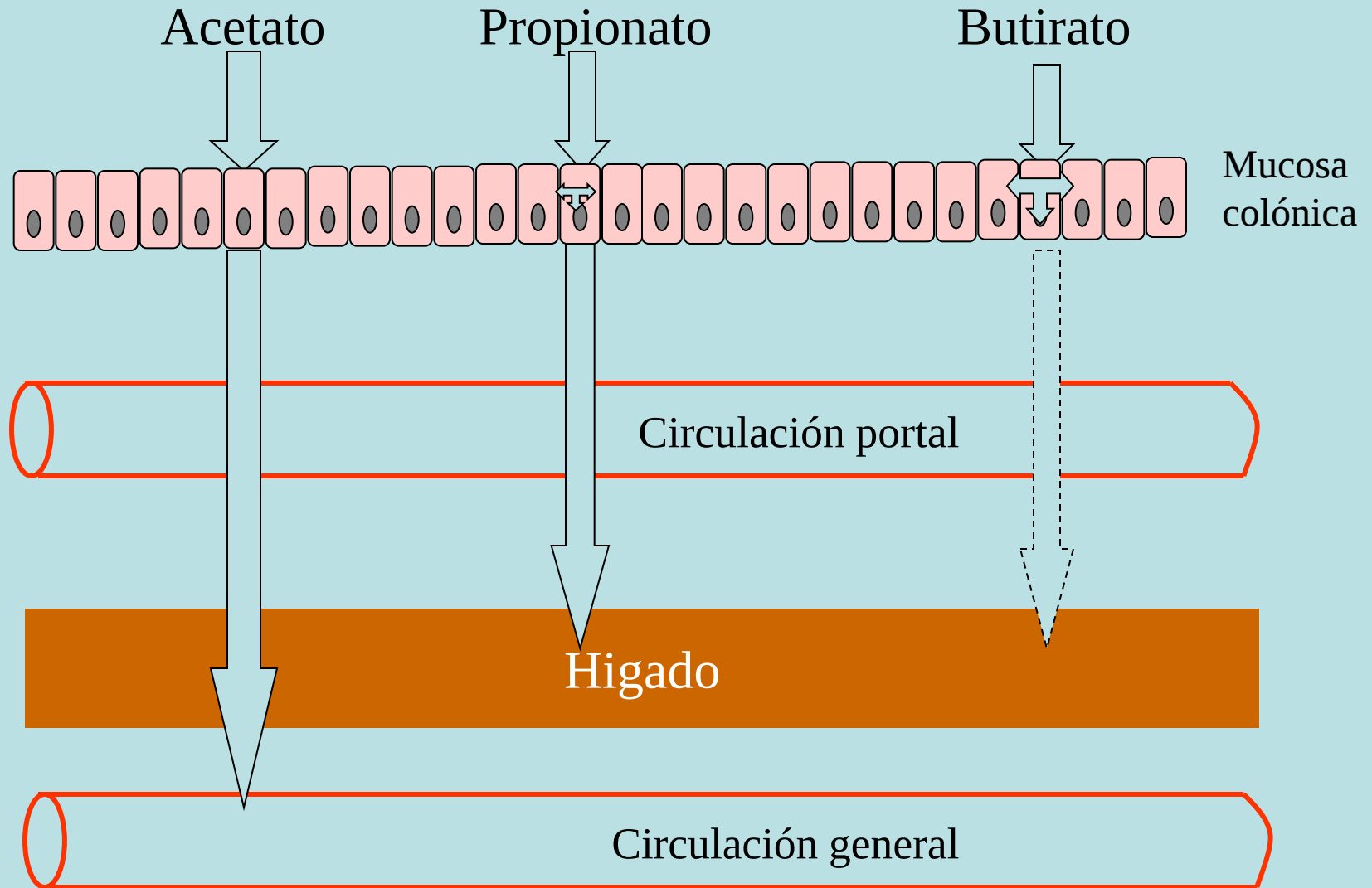
Substratos : esencialmente carbohidratos no digestible (20g/día), pero también lípidos y pépticos y proteínas de origen exógeno (fracción no digestible, 1g de N2/día) y endógeno (células muertas, bacterias, secreciones digestivas, 60g/día) .

A partir de estos substratos → AGV (acetato, propionato, butirato, acetato, lactato, piruvato, isobutirato, valerato, isovalerato) + agua + gases.

10g glucosa → 60 mmoles acetato + 20 mmoles propionato
+ 15 mmoles butirato + CO₂ + H₂ + H₂O

10g glucosa → 60 mmoles acetato + 20 mmoles propionato
+ 15 mmoles butirato + CO₂ + CH₄ + H₂O

Absorción de los Principales AGV



Se estima que el colon humano podría absorber ~ 540kcal/24h en forma de AGV

Implantación de la flora:

- **Depende de la vía de nacimiento**
- **Colonización rápida por aeróbicos y luego anaeróbicos (BB, LB)**
- **Influencia del tipo de alimento (leche materna, formula)**
- **Influencia de la contaminación ambiental**
- **Alteración de la colonización en el prematuro**
- **Sin transformación de CS en coprostanol (50% a la 10º sem.)**
- **Sin metabolismo de la bilirrubina**

Factores de regulación de la implantación:

- **Inmunidad pasiva**
- **Inmunidad activa**
- **Disponibilidad de sustratos**
- **Efecto de barrera (efecto sobre la multiplicación, nicho ecológico).**

CAMBIOS EN LA FLORA INTESTINAL:

* Fisiologicos:

- al nacimiento
- leche materna/formula
- según la dieta (contenido en frutas y verduras)
- en el anciano?

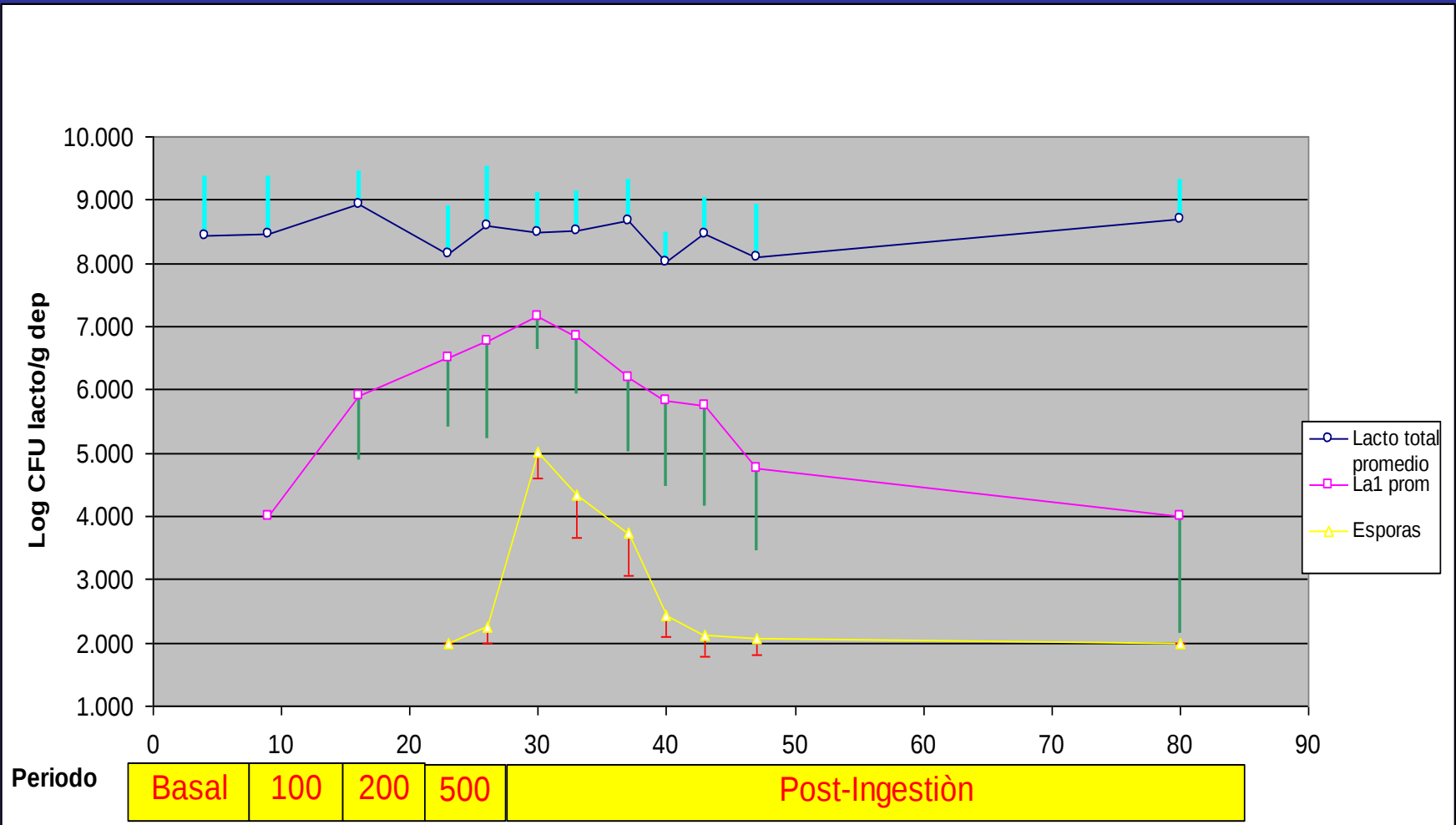
* Asociados con el consumo de antibioticos, anti-inflamatorios, otros farmacos

* Asociados con patologias: alergia, artritis, enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, úlceras, stress, diarreha, constipación ...

Modulación de la Microbiota Intestinal por la dieta

- Aporte de bacterias exógenas capaces de sobrevivir a su tránsito a lo largo del TD, y de ejercer efectos beneficiosos para la salud del huésped (**Concepto de Probióticos**)
- Estimulación de ciertas poblaciones beneficiosos en el colon tales como las bifidobacteria y los lactobacilos, mediante el consumo regular de carbohidratos no digestibles y absorbibles en el intestino delgado (**Concepto de Prebióticos**)

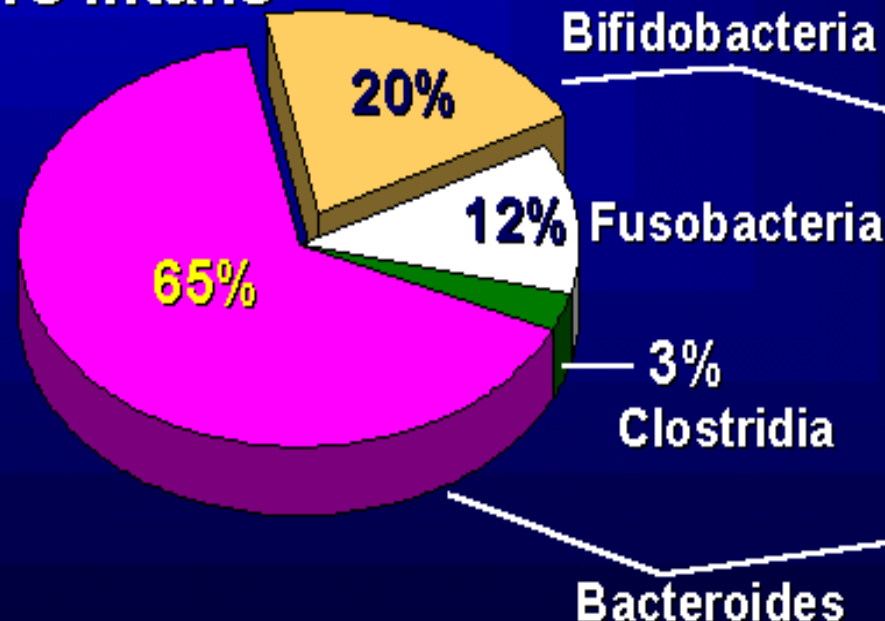
Excreción fecal de bacterias exógenas ingeridas como alimento



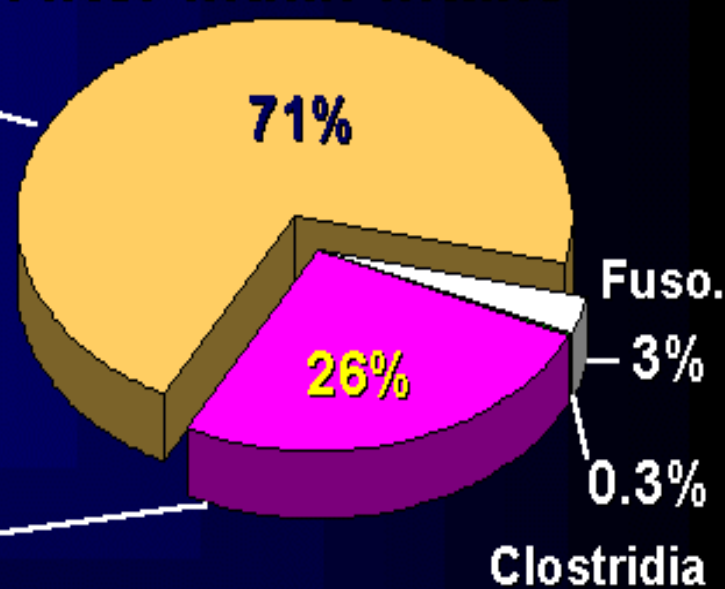
Bifidogenic effects

Human *in vivo* study (15 g/d)

Before intake



After inulin intake



Source: Gibson et al. 1995

Colonic bacteria and SCFA Related Effects

