



ACADEMIA DE FARMACIA DE CASTILLA Y LEÓN

NUTRIENTES COMO SEÑALES METABÓLICAS A NIVEL INTESTINAL

Discurso de presentación del Académico de Número

Dra. Dña. Beatriz de Pascual-Teresa Fernández

Discurso de recepción como Académica Correspondiente

Dra. Dña. María Isidra Recio Sánchez

Leídos en Salamanca el día 25 de Octubre de 2024

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

Dra. Dña. Beatriz de Pascual-Teresa Fernández

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de Castilla y León,

Excelentísimos e Ilustrísimos Señoras y Señores Académicos,

Señoras y Señores,

Es para mí un honor poder dirigirme a todos ustedes en esta ocasión tan especial. Quiero comenzar expresando mi más sincero agradecimiento a la Junta de Gobierno de la Academia de Farmacia de Castilla y León por haberme otorgado el privilegio de presentar a la Dra. en Farmacia, Dña. María Isidra Recio Sánchez, en su solemne acto de ingreso como Académica Correspondiente en esta ilustre corporación.

De acuerdo con lo establecido en los Estatutos de la Academia (Artículo 9), para ser admitido como Académico Correspondiente es necesario contar con el título de licenciado o graduado en Farmacia o en disciplinas afines, y haber destacado de manera notable por la labor científica o por los trabajos realizados en beneficio de los fines de esta Academia. El ingreso, como es preceptivo, debe ser propuesto por tres Académicos de Número. En esta ocasión, la candidatura de Dña. Isidra ha sido avalada por los distinguidos Académicos de Número D. Julián Rivas, Dña. Ana Morales y por mí misma.

Como es costumbre, me permitiré repasar brevemente la trayectoria personal y profesional de la Dra. Recio, antes de pasar a detallar sus logros científicos y su destacada labor investigadora, que justifican sobradamente su ingreso en esta Academia.

La Dra. Isidra Recio nació en Salamanca, aunque su ascendencia está marcada por la mezcla de la noble Sierra de Béjar y los fértiles campos de olivos de Andújar. Esta fusión de tierras, en cierto modo, refleja también su carácter: por un lado, el rigor y la firmeza castellana, y por otro, la calidez y el humor propios del temperamento andaluz. Pasa su infancia y juventud en Salamanca, ciudad en la que comienza sus estudios de Farmacia en la Universidad de Salamanca en 1987, donde ya desde un principio destacó por su dedicación y capacidad académica.

Fue en este entorno universitario donde la Dra. Recio tuvo su primer contacto con el mundo de la investigación. Gracias al consejo del Dr. Luis San Román, Académico de Número de esta institución, conoció la oportunidad que ofrecían las Becas de Introducción a la Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Con una de estas becas, se incorporó en el verano de 1992, tras finalizar su grado en Farmacia, al Instituto de Fermentaciones Industriales del CSIC, dando así sus primeros pasos en el campo de la investigación científica.

Realizó su Tesis Doctoral en este mismo instituto bajo la dirección de los doctores Agustín Olano y Mercedes Ramos, con una beca de Formación de Profesorado Universitario (FPU). Su investigación se centró en la evaluación de la calidad de productos lácteos mediante el análisis de la fracción proteica utilizando electroforesis capilar, una técnica de gran precisión en ese campo. Durante sus estudios de doctorado, la Dra. Recio amplió su formación internacional realizando estancias breves en centros de investigación de los Países Bajos, experiencia que resultaría clave para su futura carrera.

Finalizada su tesis, inició una estancia postdoctoral de más de tres años en los Países Bajos (1997-2000), primero con una beca del Ministerio de Educación y posteriormente con un contrato Marie Curie.

Durante este periodo, la Dra. Recio comenzó a explorar un campo de investigación que ha sido fundamental en su carrera: el estudio de la funcionalidad biológica de las proteínas alimentarias y los productos derivados de la digestión gastrointestinal. Asimismo, trabajó en el desarrollo de nuevos ingredientes a través de procesos de fermentación y de hidrólisis enzimática, campos en los que ha realizado aportaciones de gran relevancia.

A su regreso a España, se reincorporó al Instituto de Fermentaciones Industriales y en 2001 tomó posesión como Científica Titular Interina del CSIC, adquiriendo la titularidad definitiva en 2002. Es también en este periodo cuando la Dra. Recio afronta un desafío muy personal: la conciliación de su carrera científica con la maternidad, al nacer su primer hijo en 2002 y su hija en 2004, lo que supo gestionar admirablemente gracias, en sus propias palabras, al apoyo incondicional de su familia.

Su carrera continuó ascendiendo, tanto en el ámbito de la investigación como en la gestión científica. Asumió la responsabilidad de Coordinadora Adjunta del Área de Ciencia y Tecnología de los Alimentos del CSIC, consolidando así su perfil como gestora de la investigación. En 2013, su espíritu inquieto la llevó a París, donde trabajó en AgroParisTech junto al profesor Daniel Tomé, lo que le permitió adentrarse en un área emergente: la implicación del sistema de recompensa en la ingesta de proteínas y su relación con la nutrición y la salud humana.

A su regreso a España en 2015, la Dra. Recio inauguró una nueva línea de investigación centrada en la señalización intestinal de nutrientes, temática en la que sigue trabajando en la actualidad como Profesora de Investigación del CSIC y directora del grupo de Proteínas Alimentarias en el Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (un centro mixto entre el CSIC y la Universidad Autónoma de Madrid).

El impresionante recorrido científico de la Dra. Recio queda patente en sus 160 publicaciones en revistas internacionales de alto impacto, con más de 12.000 citas, así como en su participación en 30 proyectos de investigación nacionales e internacionales. Ha dirigido con éxito 13 tesis doctorales, y actualmente supervisa otras cuatro en proceso de realización. Su trabajo ha sido presentado en 172 congresos científicos internacionales y ha colaborado estrechamente con la industria alimentaria, siendo coautora de 10 patentes, dos de las cuales se encuentran actualmente en explotación comercial.

Entre los numerosos reconocimientos a su labor, destacan los premios otorgados por la Real Sociedad Española de Química y el Instituto de Estudios del Huevo,

reflejando su constante esfuerzo por contribuir tanto al avance del conocimiento como a la aplicación práctica de sus hallazgos.

No puedo finalizar sin destacar que la Dra. Recio también ha desempeñado importantes funciones en la gestión científica a nivel nacional e internacional, colaborando como gestora en la Agencia Estatal de Investigación y formando parte del grupo asesor de la FAO (Food and Agricultural Organization of the United Nations) sobre la calidad nutricional de las proteínas.

La Dra. Recio se caracteriza por su simpatía, optimismo y su pasión inquebrantable por la ciencia. Estoy segura de que en el discurso que nos ofrecerá a continuación sobre nutrientes como señales metabólicas a nivel intestinal, sabrá transmitirnos ese optimismo y entusiasmo por su profesión.

Muchas gracias

Dra. María Isidra Recio Sánchez

NUTRIENTES COMO SEÑALES METABÓLICAS A NIVEL INTESTINAL

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de Castilla y León,
Excelentísimos e ilustrísimos Académicos,

Señoras y Señores,

En primer lugar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a los miembros de la Academia de Castilla y León por mi elección como académica correspondiente. De forma especial, agradezco a los que han avalado mi candidatura, el ilustrísimo doctor D. Julián Rivas Gonzalo, académico fundador de esta Academia, profesor durante mis estudios de Farmacia en esta Universidad, y a las ilustrísimas doctoras Dña. Beatriz de Pascual-Teresa Fernández y Dña. Ana Isabel Morales Martín, actual Decana de la Facultad de Farmacia, que basándose en mi trayectoria investigadora me han considerado merecedora de esta distinción.

Es para mí un honor y, sobre todo, un reconocimiento al trabajo realizado, el haber sido elegida por la Academia de Farmacia de Castilla León y tener la oportunidad de dirigirme a todos ustedes en este edificio histórico, que hace 25 años, me vio en otra circunstancia especial e igual de emotiva que la hoy nos reúne.

No puedo olvidarme en estos momentos de todos los que me han ayudado en este largo camino de la carrera investigadora, desde los profesores de esta Universidad que despertaron mi vocación, a mis directores de Tesis, los Dres. Agustín Olano y Mercedes Ramos. Quiero rendir mi agradecimiento a todos mis compañeros y compañeras de laboratorio, tanto a los que me guiaron, las Dras. Lourdes Amigo y Rosina López-Fandiño, como a todos aquellos con los que he tenido la

suerte de trabajar, las Dras. Marta Martínez, y Elena Molina y, especialmente, a la Dra. Beatriz Miralles, por su paciencia diaria conmigo. No puedo mencionar a todos los integrantes del grupo de investigación, que han aportado su esfuerzo al tema que hoy les presento, y desde aquí mi reconocimiento y mi gratitud, pues a todos ellos les debo parte de lo que soy. También agradezco a las amistades que me han apoyado y ayudado en todo momento y, en especial, a la Dra. Sonia de Pascual-Teresa por transmitirme su motivación y espíritu luchador.

Mi agradecimiento a mi familia, a mis padres y muy especialmente a mi madre, que ha sido “colaboradora necesaria” en esta labor investigadora, ya que ha estado siempre dispuesta a ayudarme para que pudiera dedicarme en cuerpo y alma al trabajo; A mis hijos y mi marido, que han “sufrido” mi dedicación a la investigación, y les pido perdón por el tiempo que mi trabajo les ha robado de estar con su madre.



NUTRIENTES COMO SEÑALES METABÓLICAS A NIVEL INTESTINAL

ÍNDICE

DIGESTIÓN GASTROINTESTINAL DE ALIMENTOS	11
LA DIGESTIÓN DE LOS CARBOHIDRATOS: DESDE LA CAVIDAD ORAL AL INTESTINO GRUESO	12
LA DIGESTIÓN EN ESTRUCTURAS DE LOS LÍPIDOS	14
DESCIFRANDO LA DIGESTIÓN DE LAS PROTEÍNAS	16
FACTORES QUE AFECTAN A LA DIGESTIÓN GASTROINTESTINAL DE LOS ALIMENTOS.....	17
SEÑALIZACIÓN DE NUTRIENTES EN EL EJE ENTEROENDOCRINO	19
CÉLULAS ENTEROENDOCRINAS: DETECTAR Y SECRETAR.....	19
HORMONAS Y NUTRIENTES.....	21
LOS SENSORES: RECEPTORES Y TRANSPORTADORES	29
PLASTICIDAD DE LAS CÉLULAS ENTEROENDOCRINAS.....	33
ESTRATEGIAS DESDE LA TECNOLOGÍA DE ALIMENTOS PARA EL CONTROL DE LA INGESTA.....	33
<i>Composición del alimento.....</i>	34
<i>Textura y estructura de los alimentos</i>	36
<i>Una mirada al futuro</i>	37
CONCLUSIONES.....	46
BIBLIOGRAFÍA	47

DIGESTIÓN GASTROINTESTINAL DE ALIMENTOS

La digestión gastrointestinal de los alimentos es el proceso por el cual los alimentos son degradados a nutrientes, generalmente componentes más sencillos, que pueden ser absorbidos y asimilados por el organismo. Si bien la función primaria del tracto gastrointestinal es la obtención de los nutrientes, a este nivel, además, se expresan una infinidad de receptores que actúan como diana de los productos generados durante la digestión gastrointestinal de los alimentos. El proceso de digestión gastrointestinal ha sido durante mucho tiempo considerado una “caja negra” donde podíamos conocer los nutrientes que conforman los alimentos y los metabolitos en sangre, orina o heces, pero se conocía poco sobre las transformaciones que tenían lugar a lo largo del tracto gastrointestinal y que determinaban el proceso de digestión y asimilación de los nutrientes. A partir de finales de los años setenta comienzan a descubrirse nuevos transportadores intestinales, como los transportadores de péptidos y de ácidos grasos. En los últimos años, el desarrollo de nuevas técnicas de caracterización estructural basadas en dispersión de rayos-X o de secuenciación peptídica, como la espectrometría de masas en tándem acoplada a cromatografía de líquidos ha permitido avanzar en el conocimiento sobre las transformaciones que sufren los alimentos a lo largo del tracto gastrointestinal. A continuación, se presentará un breve resumen de cómo se produce la digestión de los principales macronutrientes, para después tratar sobre la señalización de los productos de digestión de los mismos con las células endocrinas localizadas en el epitelio intestinal (células enteroendocrinas), que actúan como sensores del contenido luminal. Tras su activación, las células enteroendocrinas liberan una serie de hormonas que regulan el propio proceso digestivo, controlan la saciedad y la ingesta de alimentos, la absorción y el metabolismo de los nutrientes. Esta señalización de nutrientes a nivel del tracto gastrointestinal es lo que se ha denominado en inglés “*nutrient sensing*”, que se refiere principalmente a la detección de nutrientes como señales pre-absortivas.

La digestión de los carbohidratos: desde la cavidad oral al intestino grueso

En orden creciente de complejidad, los carbohidratos que ingerimos en la dieta son azúcares libres (glucosa, fructosa), disacáridos (lactosa y sacarosa) y carbohidratos complejos, siendo el almidón y el glucógeno los más abundantes entre los polisacáridos digeribles. La digestión de los carbohidratos complejos comienza en la boca por acción de la amilasa salival que se mantiene activa en el estómago hasta que es inactivada por el pH ácido (entre 3,8 y 3,3). De esta forma, la amilasa atrapada en el bolo alimenticio se mantendrá activa en el estómago hasta la desintegración del mismo y la exposición de la enzima al ácido gástrico (Goodman, 2010). La digestión de los carbohidratos complejos continúa en el duodeno por acción de la amilasa pancreática. Ambas amilasas, salival y pancreática, presentan una elevada homología en sus secuencias aminoacídicas (aproximadamente 94%) y en su especificidad, ya que son endosacaridasas con afinidad por los enlaces internos α -1,4 glicosídicos, no teniendo efecto sobre los enlaces α -1,6 o sobre enlaces α -1,4 en las ramificaciones o al final de las cadenas. Por ello, como resultado de la acción de las amilasas sobre carbohidratos complejos, se produce una serie de oligosacáridos ramificados, di- y tri-sacáridos que completarán la digestión por acción de las enzimas presentes en la superficie de las células epiteliales intestinales, las conocidas como enzimas de la membrana del borde en cepillo, donde se encuentran distintas actividades enzimáticas: sacarasa, lactasa, maltasa e isomaltasa, entre otras, encargadas de degradar los oligo- y disacáridos hasta monosacáridos, principalmente, glucosa, galactosa y fructosa, que serán absorbidos. La deficiencia de algunas de estas enzimas produce la intolerancia al consumo de determinados alimentos, siendo por su incidencia, la intolerancia a la lactosa de la leche la más conocida. Se produce por un déficit en la producción de lactasa, pudiendo estar ausente (alactasia) o deficiente en mayor o menor grado (hipolactasia), que puede ser genético o inducido por el ambiente (Walther et al., 2019). Si bien la alactasia genética es poco frecuente, la hipolactasia en adultos es más común que la persistencia de lactasa. El consumo de lactosa en individuos intolerantes hace que ésta alcance el colon donde es fermentada por la microbiota con la consiguiente producción de gas y ácidos orgánicos, produciendo malabsorción, hinchazón, flatulencia y diarrea.

Los carbohidratos no digeribles, conocidos como fibra alimentaria tanto soluble (p.e. pectinas) como insoluble (p.e. celulosa), serán digeridos por las enzimas producidas por la microbiota de las regiones más distales del tracto gastrointestinal, especialmente en el colon. La fibra proporciona al bolo digestivo estructura lo que favorece su avance a lo largo del tracto gastrointestinal por la peristalsis. La fibra alimentaria afecta a la velocidad de la digestión, disminuyendo el vaciado gástrico y restringe el acceso de las enzimas digestivas al resto de los macronutrientes, lo que se traduce en una reducción de la glucosa postprandial e influye en los lípidos plasmáticos (Qi et al., 2018).

Los polisacáridos no digeribles también afectan a la digestión de las proteínas. Mediante técnicas avanzadas de caracterización estructural, se ha observado que en ausencia de polisacáridos los péptidos generados por acción de la pepsina forman agregados cuyo tamaño disminuye en presencia de los polisacáridos. En la fase intestinal, la fibra también afecta a las estructuras formadas en presencia de sales biliares y limita la formación de vesículas a este nivel (Figura 1) (Fontes-Candia et al., 2023).

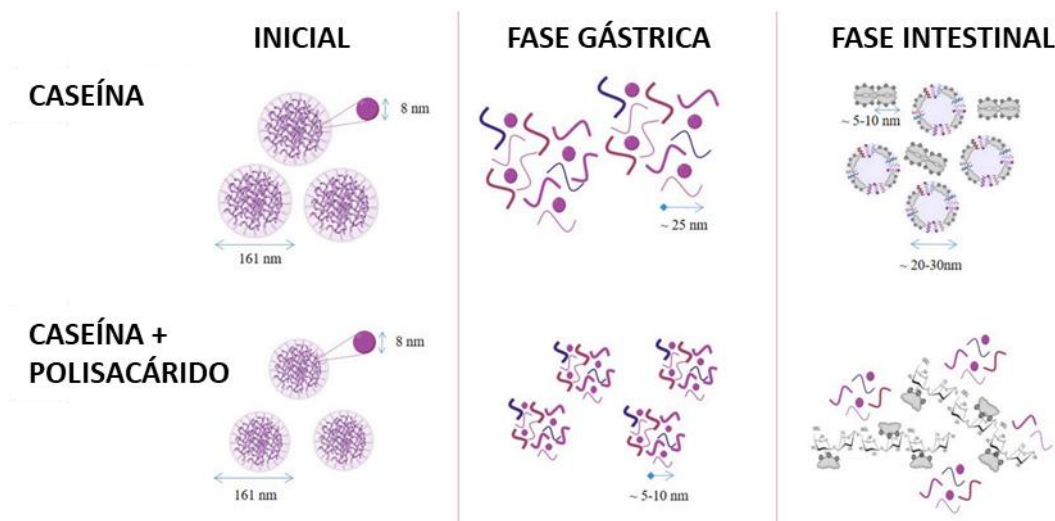


Figura 1: Representación esquemática de las estructuras que se forman a lo largo de la digestión gastrointestinal de las proteínas en presencia y ausencia de polisacáridos no digeribles. Adaptado de Fontes-Candia y col., 2023.

La digestión en estructuras de los lípidos

Aproximadamente el 25-30% de las calorías de la dieta se ingieren en forma de grasa, lo que equivale a unos 45-75 g/día. El 90% de la grasa que ingerimos se encuentra en forma de triglicéridos formados principalmente por ácidos grasos de cadena larga, C16, C18 y C20. La digestión gastrointestinal de los lípidos comienza en la cavidad oral por acción de la lipasa lingual, y continúa en el estómago por acción de la lipasa gástrica. Sin embargo, solo un 15-20% de los lípidos ingeridos se digieren a este nivel, alcanzando el duodeno donde la presencia de grasa induce la secreción pancreática. Para evitar la agregación de los lípidos en el ambiente hidrofílico del tracto gastrointestinal, a nivel del duodeno la emulsión lipídica producida durante el cocinado, la masticación y las contracciones gástricas, se estabiliza por la acción de las sales biliares, fosfolípidos y colesterol. Dado que la actividad de las lipasas presenta una mayor eficacia en la interfase aceite-agua, la emulsión de las grasas en gotas de menor tamaño, facilita su digestión. Las gotas de la emulsión contienen los triglicéridos y diglicéridos más apolares en su interior y en el exterior se orientan lípidos polares, fosfolípidos, ácidos grasos, proteínas o fragmentos proteicos, oligosacáridos y sales biliares, formando distintas estructuras como cristales líquidos, vesículas y micelas. Como el proceso de lipólisis se produce del exterior al interior de las gotas, la interfase de las mismas se encuentra en continuo cambio y reordenación a medida que se van liberando productos y abandonan la interfase (Figura 2). La lipasa pancreática se libera en su forma activa pero la colipasa necesita ser activada por acción de la tripsina. La colipasa facilita la interacción de los triglicéridos con el centro activo de la lipasa y previene la inactivación de la lipasa por las sales biliares. La lipasa pancreática hidroliza los ácidos grasos de las posiciones 1 y 3 de la cadena de glicerol, produciendo ácidos grasos y 2-monoglicéridos. La mayor parte de la digestión de los triglicéridos de la dieta tiene lugar en el segmento proximal del yeyuno. Además, los ácidos grasos son hidrolizados del colesterol por la acción de la colesterol-esterasa. Aunque todavía existe cierto debate acerca de la absorción de los lípidos, es comúnmente aceptado que se produce en forma de micelas mixtas formadas por sales biliares, ácidos grasos, monoglicéridos, fosfolípidos y colesterol.

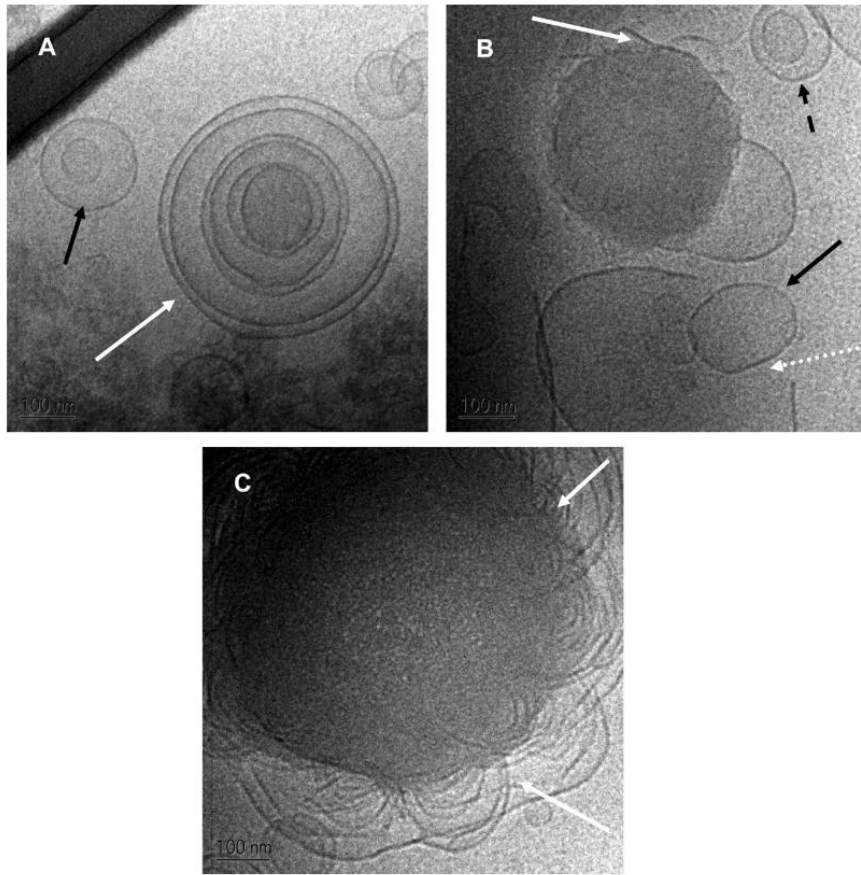


Figura 2: Imágenes obtenidas por microscopía electrónica de transmisión a baja temperatura (cryo-TEM) de aspirados intestinales humanos tras una hora desde la administración de un alimento líquido. Las fotografías indican distintas estructuras formadas a nivel intestinal A) vesícula bilamelar (flecha negra), vesícula multilamelar (flecha blanca); B) vesícula unilamelar (flecha negra), vesícula bilamelar (flecha negra discontinua), y rotura de una vesícula (flecha blanca discontinua) coexistiendo con una gota de grasa (flecha blanca); C) gota de grasa donde se observan protuberancias con estructura de bicapa emergiendo. Tomado de (Müllertz et al., 2012), con permiso. Copyright 2012 American Chemical Society.

El papel de la coadministración de lípidos de la dieta o la formulación con lípidos de fármacos liposolubles ha sido ampliamente estudiado y precisamente se emplea el potencial del proceso natural de la digestión lipídica, estimulando la secreción de los surfactantes naturales, sales biliares, fosfolípidos y colesterol, para favorecer su solubilidad y absorción.

Descifrando la digestión de las proteínas

Ingerimos unos 70 a 100 g de proteína al día, a lo que hay que sumar unos 35-200 g de proteína de carácter endógeno (enzimas, restos celulares) que alcanzan el tracto gastrointestinal. La digestión de las proteínas comienza en el estómago por acción de la endoproteasa pepsina que degrada las proteínas en péptidos de distinto tamaño. El pH ácido del estómago no solo favorece la autólisis del pepsinógeno a pepsina activa, sino que además desnaturaliza las proteínas, desdoblándolas y favoreciendo el ataque enzimático. También es cierto que, en otros casos, como ocurre con las caseínas lácteas, el pH favorece la coagulación de las proteínas ralentizando el vaciamiento gástrico y dando más tiempo a la actuación de la pepsina sobre la cadena proteica. Una vez el quimo entra en el intestino delgado comienza la actuación de las proteasas pancreáticas, principalmente, tripsina, quimotripsina, elastasa y carboxipeptidasas, que hidrolizan los péptidos formados por pepsina en péptidos de menor tamaño y aminoácidos libres. Como resultado, tras la actuación de las enzimas pancreáticas aproximadamente el 70% de la proteína ingerida se encuentra en forma de péptidos (de 2 a 8-10 aminoácidos) y el 30% restante se encuentra en forma de aminoácidos libres (Goodman, 2010). Los péptidos aún van a ser hidrolizados por aminopeptidasas de la membrana del borde en cepillo en di- y tri-péptidos y aminoácidos libres, que van a ser absorbidos.

En el campo de la digestión de las proteínas alimentarias el desarrollo de las técnicas de peptidómica basadas en espectrometría de masas, que logra la secuenciación masiva de un gran número de péptidos en un solo análisis, ha permitido avanzar sobre la composición peptídica de los digeridos a lo largo del tracto gastrointestinal, lo que algunos autores ya han denominado digestómica (Picariello et al., 2013). Así, por ejemplo, en nuestro laboratorio hemos podido identificar los péptidos presentes en yeyuno humano tras el consumo de leche, y se muestran los mapas peptídicos de dos de las proteínas mayoritarias, β - y α_{s1} -caseína (Figura 3) (Sanchón et al., 2018).

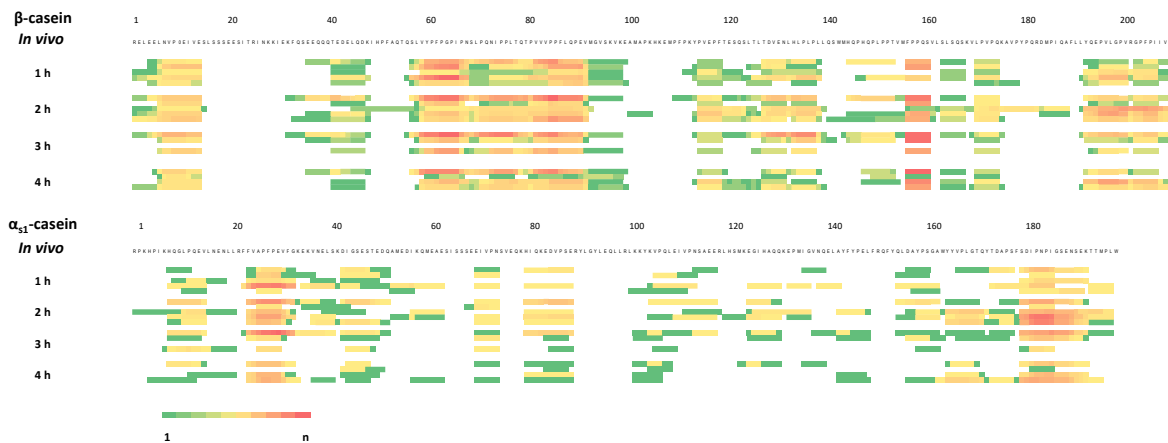


Figura 3: Mapa peptídico de β - y α_{s1} -caseína de muestras obtenidas en yeyuno humano tras el consumo de caseínas lácteas (Sanchón et al., 2018).

Factores que afectan a la digestión gastrointestinal de los alimentos

La digestión gastrointestinal de los alimentos se va a ver afectada por variables tanto del consumidor (edad, estado fisiológico, tratamientos farmacológicos), como del propio alimento (composición, origen, tratamiento térmico o tecnológico aplicado).

La variabilidad interindividual observada en la digestión de alimentos puede tener un componente genético debido al déficit o polimorfismos en enzimas o transportadores implicados en la digestión o absorción de los nutrientes (Walther et al., 2019). Además de la conocida intolerancia a la lactosa, se han descrito variaciones interindividuales en la digestión de fructosa, así como diferencias en la respuesta glicémica debido a numerosos factores que incluyen la genética, el estilo de vida, las secreciones intestinales y pancreáticas, los niveles de actividad de transportadores, y la composición de la microbiota, entre otros. En el caso de las proteínas, se han identificado diferencias en la actividad de la pepsina entre individuos sanos (188 a 8600 U/ml) e individuos afectados por úlceras (940 a 11200 U/ml), mutaciones en transportadores de aminoácidos y polimorfismos en el transportador de péptidos PEPT1, habiéndose asociado estos últimos con enfermedades inflamatorias intestinales y enfermedad de Crohn. Para las grasas, existe una gran variabilidad interindividual que va desde la sensibilidad en la detección organoléptica, a polimorfismos genéticos relacionados con el metabolismo de la fracción lipídica.

La edad afecta significativamente a la digestión gastrointestinal de los alimentos. La secreción enzimática y secretora es inmadura durante los primeros meses de vida. Por ejemplo, la actividad de la pepsina gástrica representa solo el 10% de la actividad en adultos en condiciones de ayuno, y el 20% en condiciones postprandiales. Esta inmadurez afecta también a las enzimas pancreáticas, especialmente a las lipasas, además de a factores no enzimáticos como el contenido luminal de sales biliares (10 veces menor que en adultos) y el volumen y composición de las secreciones gastrointestinales. En personas de edad avanzada, la composición iónica de la saliva es diferente, y la actividad de la amilasa oral es superior que en adultos jóvenes. Por el contrario, la actividad de pepsina y lipasa gástrica se reduce, al igual que las enzimas pancreáticas. En general los movimientos peristálticos se reducen, resultando en un tránsito intestinal más lento. La microbiota y respuesta hormonal a nutrientes también se ve afectada, lo que junto con otros factores psicológicos y sociales contribuye a una reducción del apetito y la ingesta alimentaria, lo que puede derivar en un déficit energético y proteico y en sarcopenia.

El tratamiento tecnológico aplicado a los alimentos también puede afectar de forma notable a la digestibilidad de los nutrientes constituyentes. Posiblemente sea la digestibilidad de las proteínas el caso más estudiado, donde, en general, todos aquellos procesos que dan lugar a agregación proteica, formación de entrecruzamientos o la reacción de Maillard con azúcares resultan en una disminución de la digestibilidad proteica. Por el contrario, aquellos procesos que producen una disminución o eliminación de los factores antinutritivos y algunos procesos de desnaturalización proteica, sobre todo en proteínas globulares, dan como resultado un aumento de la digestibilidad proteica. Asimismo, se están aplicando distintos procesos tecnológicos desde tratamientos térmicos hasta físicos (alta presión, extrusión) que modifican la digestibilidad del almidón haciéndolo más resistente a la acción de la amilasa con el fin de reducir los niveles plasmáticos de glucosa.

SEÑALIZACIÓN DE NUTRIENTES EN EL EJE ENTEROENDOCRINO

Células enteroendocrinas: detectar y secretar

El epitelio intestinal está formado por distintos tipos celulares especializados. Así, los enterocitos son las células principalmente encargadas de la absorción de los nutrientes, mientras que hay células con una marcada función secretora como las células de Paneth - que secretan péptidos antimicrobianos y citoquinas-, células caliciformes -que secretan mucus- y células enteroendocrinas, encargadas de secretar hormonas que van a controlar el proceso digestivo, la ingesta y el metabolismo de los nutrientes. Aunque las células enteroendocrinas constituyen solo un 1% del total de las células epiteliales intestinales, el número total de células y la variedad de hormonas secretadas a este nivel hacen que el tracto gastrointestinal sea considerado un gran órgano endocrino. La mayor parte de las células enteroendocrinas son de tipo abierto, es decir, están expuestas al lumen intestinal, tienen microvellosidades en su dominio apical, y son consideradas **sensores químicos** del contenido luminal. Este “mecanismo químico” se describió por primera vez en 1902 por Bayliss y Starling (Figura 4) que demostraron la inducción de la secreción pancreática por la acidificación a nivel del duodeno mediado por la liberación de la hormona secretina (Bayliss y Starling, 1902). En su estudio, demostró que la secreción pancreática era proporcional a la cantidad de ácido en el duodeno y se producía aunque las terminaciones nerviosas hubieran sido destruidas.

THE MECHANISM OF PANCREATIC SECRETION.
By W. M. BAYLISS AND E. H. STARLING. (Seventeen
Figures in Text.)

(From the Physiological Laboratory of University College, London.)

CONTENTS.

- I. Historical.
- II. Experimental methods.
- III. The effect of the injection of acid into the duodenum and jejunum.
- IV. The crucial experiment.
- V. Properties and action of "secretin."
- VI. "Prosecretin."
- VII. The normal mechanism, chemical or nervous?
- VIII. Fate of secretin in the organism.
- IX. Properties of secretin-juice.
- X. Action of secretin on other glands.
- XI. Action of other substances on the pancreatic secretion.
- XII. Incidental observations on specific chemical vaso-dilators.
- XIII. Summary of conclusions.

XIII. SUMMARY OF CONCLUSIONS.

1. The secretion of the pancreatic juice is normally evoked by the entrance of acid chyme into the duodenum, and is proportional to the amount of acid entering (Pawlow). This secretion does not depend on a nervous reflex, and occurs when all the nervous connections of the intestine are destroyed.
2. The contact of the acid with the epithelial cells of the duodenum causes in them the production of a body (secretin), which is absorbed from the cells by the blood-current, and is carried to the pancreas, where it acts as a specific stimulus to the pancreatic cells, exciting a secretion of pancreatic juice proportional to the amount of secretin present.

Figura 4: Extracto de la publicación de W. M. Bayliss y E. H. Starling en 1902 sobre el mecanismo de la secreción pancreática (Bayliss y Starling, 1902).

Las células enteroendocrinas se clasifican en 15 subtipos distintos en función de la localización y de la/s hormona/s que liberan, presentándose los tipos más relevantes en la Tabla 1. Sin embargo, esta clasificación se está cuestionando con los nuevos hallazgos sobre la plasticidad de estas células, como se comentará más adelante. Tras su activación, las células enteroendocrinas liberan las hormonas contenidas en sus orgánulos de almacenamiento y éstas estimulan nervios aferentes u otras células o alcanzan el torrente sanguíneo. Además de estímulos químicos, estas células también pueden activarse con estímulos físicos como ocurre con la distensión del tracto gastrointestinal y la secreción de serotonina (Posovszky y Wabitsch, 2015).

Tabla 1: Principales tipos de células enteroendocrinas expresadas en el tracto gastrointestinal, localización, hormona que secretan, funciones de las hormonas y nutrientes que actúan como estímulo.

Tipo	Localización	Hormona	Funciones	Principales estímulos
A	Estómago	Grelina	Estimula la ingesta de alimentos Estimula secreción de la hormona de crecimiento	Ayuno Se inhibe con la ingesta
D	Estómago, Duodeno	Somatostatina	Inhibe la secreción de gastrina Reduce la secreción de ácido	Ácido
G	Estómago Duodeno	Gastrina	Estimula la secreción de ácido Induce la secreción de pepsinógeno	Proteína digerida Distensión gástrica Se inhibe por ácido
EC	Estómago, intestino delgado y grueso	Serotonina	Inhibe la ingesta alimentaria Induce la secreción gástrica y pancreática Aumenta la motilidad intestinal	Glucosa Lípidos (SCFA) Se estimula por distensión, pH
I	Intestino delgado proximal (Duodeno y yeyuno)	CCK	Inhibe ingesta alimentaria Inhibe el vaciado gástrico Estimula la contracción de la vesícula biliar y la secreción pancreática	Proteína digerida Lípidos (LCFA)
S	Duodeno	Secretina	Inhibe la secreción gástrica Inhibe el vaciado gástrico Estimula la producción de bicarbonato en el páncreas	Ácido Proteína digerida
K	Intestino delgado proximal (duodeno y yeyuno)	GIP, xenina	Inhibe ingesta alimentaria Inhibe el vaciado gástrico y la secreción ácida Contribuye a la secreción de insulina inducida por glucosa Regula el metabolismo lipídico en el tejido adiposo	Lípidos Carbohidratos
L	Íleo distal y colon.	GLP-1, GLP-2, PYY, OXM, glicentina	Inhibe ingesta alimentaria Inhibe el vaciado gástrico y la secreción ácida	Carbohidratos (monosacáridos)

			Estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa Inhibe la liberación de glucagón	Lípidos (MCFA, LCFA) Proteína digerida
M	Duodeno	Motilina	Estimula la motilidad gastrointestinal	Lípidos Sales biliares Ácido
N	Yeyuno e íleon	Neurotensina	Estimula la s secreción de ácido gástrico Estimula la secreción biliar y pancreática Inhibe la secreción gástrica y la motilidad intestinal	Lípidos

LCFA, ácidos grasos de cadena larga; MCFA, ácidos grasos de cadena media; SCFA, ácidos grasos de cadena corta; EC, células enterocromafines; CCK, colecistoquinina; GLP-1, péptido similar al glucagón-1; GLP-2, péptido similar al glucagón -2; OXM, oxintomodulina; GIP, polipéptido inhibidor gástrico; PYY, péptido tirosina-tirosina.

Hormonas y nutrientes

La regulación de la ingesta de alimentos a corto plazo está controlada a través de una respuesta integrada en la que participa el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal y el tejido adiposo, principalmente. Todas las señales que se originan en estos órganos son necesarias para la homeostasis energética. Además de la estimulación mecánica (distensión en el tracto gastrointestinal), los nutrientes resultantes de la digestión de los alimentos y otras moléculas endógenas del contenido luminal funcionan como señales inductoras de la secreción de distintas hormonas a nivel intestinal. Estas hormonas de naturaleza peptídica también controlan el proceso digestivo, por ejemplo, estimulando la secreción de hormonas digestivas o inhibiendo el vaciamiento gástrico, lo que favorece a su vez la estimulación mecánica. A su vez, el sistema nervioso central recibe las señales del tracto gastrointestinal vía terminaciones nerviosas o a través del torrente sanguíneo. Allí se integran las señales recibidas de otros órganos como el páncreas y el tejido adiposo (Figura 5).

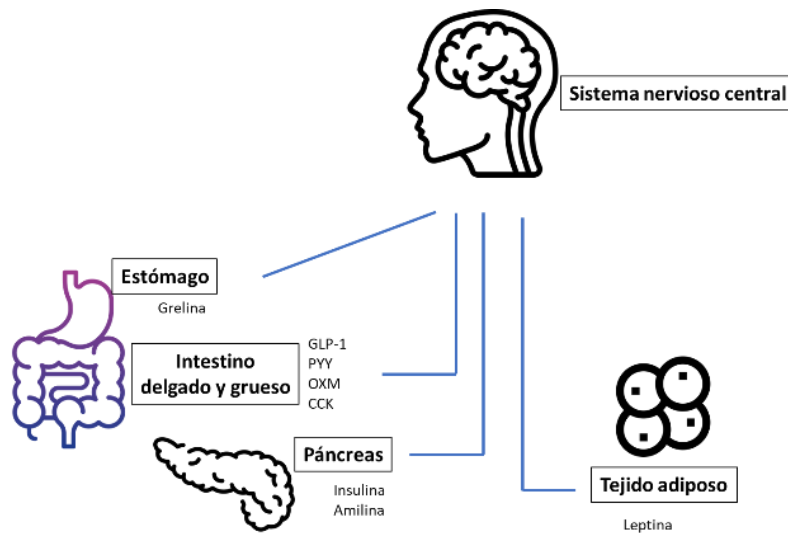


Figura 5: Órganos implicados en la regulación de la ingesta alimentaria. GLP-1, péptido similar al glucagón-1; CCK, colecistoquinina; OXM, oxintomodulina; PYY, péptido tirosina-tirosina.

En las células enteroendocrinas del estómago y en el intestino se liberan más de 17 hormonas distintas, además de las liberadas a nivel pancreático. El efecto de los productos de digestión de los distintos macronutrientes ha sido estudiado principalmente para algunas de ellas, recogidas en la Tabla 2 y a las que nos referiremos a continuación con más detalle.

Tabla 2: Resumen de los efectos de los productos de digestión de los principales macronutrientes en algunas hormonas secretadas a nivel gastrointestinal. Adaptado de (Karhunen et al., 2008).

Hormonas intestinales	Carbohidratos	Fibra	Lípidos	Proteínas
Grelina	Dismuye	No concluyente	Disminuye	Disminuye
CCK	Aumenta	Aumenta	Aumenta	Aumenta
GLP-1	Aumenta	No concluyente	Aumenta	Potente aumento
GIP	Aumenta	∅	Aumenta	No concluyente
PYY	Aumenta	Aumenta/no efecto	Aumenta	Aumenta

CCK, colecistoquinina; GLP-1, péptido similar al glucagón-1; GIP, polipéptido insulínico dependiente de glucosa; PYY, péptido tirosina-tirosina; Ø, no existe evidencia.

A nivel del estómago, además de serotonina que se encuentra a lo largo del todo el tracto gastrointestinal, se liberan principalmente grelina, somatostatina, y gastrina. **La grelina** es la única hormona liberada a este nivel con acción orexigénica, es decir, estimula la ingesta alimentaria, por lo que sus niveles en plasma son máximos antes de iniciar la ingesta (condiciones preprandiales). Esta hormona aumenta la motilidad intestinal y disminuye la secreción de insulina, con lo que prepara al organismo para la ingesta alimentaria. Tras la ingesta los niveles de grelina disminuyen proporcionalmente (en concentración y duración) a la ingesta calórica, si se mantienen otras variables como el volumen o la composición de la ingesta constantes. La supresión de la secreción de grelina no está mediada por la presencia de nutrientes en el estómago o en el duodeno, sino que puede deberse al aumento en la osmolaridad y mediado por señales nerviosas. En cualquier caso, entre los distintos macronutrientes, los carbohidratos podrían ser los más efectivos a la hora de disminuir los niveles de grelina. Sin embargo, los efectos de la fibra dietética en los niveles de grelina no son concluyentes probablemente debido a la distinta naturaleza de la fibra empleada y las dificultades en la cuantificación de la grelina secretada (Karhunen y col., 2008). La mayor parte de los ensayos tras la ingesta oral de lípidos muestran una disminución de grelina más mantenida que en el caso de los carbohidratos y se ha demostrado la importancia de la digestión gastrointestinal, siendo los ácidos grasos los principales inhibidores de la secreción de esta hormona.

La colecistoquinina (CCK) es una de las principales hormonas secretadas en el duodeno y otras regiones del tracto gastrointestinal proximal por células enteroendocrinas tipo I. Se trata de una hormona anorexigénica, es decir, proporciona sensación de saciedad durante la ingesta, disminuyendo, por tanto, el tamaño y la duración de la ingesta, pero el efecto es a corto plazo. Esta hormona se libera en respuesta a la presencia de nutrientes en el duodeno, produciendo la grasa y las proteínas una mayor liberación de esta hormona que los carbohidratos. La respuesta es rápida, aproximadamente 15 minutos tras iniciar la ingesta. La fibra

dietética también induce la liberación de esta hormona y los niveles en plasma de CCK permanecen elevados durante más tiempo tras una comida rica en fibra. Los productos de digestión de las proteínas a nivel del duodeno son un estímulo potente para la liberación de esta hormona y los niveles se mantienen elevados durante un mayor periodo de tiempo comparado con carbohidratos. En nuestro laboratorio hemos estudiado la secreción de CCK en cultivos de células enteroendocrinas en respuesta a digeridos de proteínas alimentarias, tanto simulados como aspirados en yeyuno humano, en este caso, tras el consumo de proteínas de suero lácteo. En la figura 6, se muestra la secreción de esta hormona en cultivos de células enteroendocrinas de ratón, células STC-1, donde se observan niveles similares de esta hormona en los digeridos simulados en el laboratorio en comparación con los aspirados yeyunales de distintos voluntarios tras la ingesta de proteínas de suero, tanto a nivel de proteína secretada como a nivel de expresión génica, encontrándose niveles similares de ARN mensajero (Santos-Hernández, Tomé, et al., 2018).

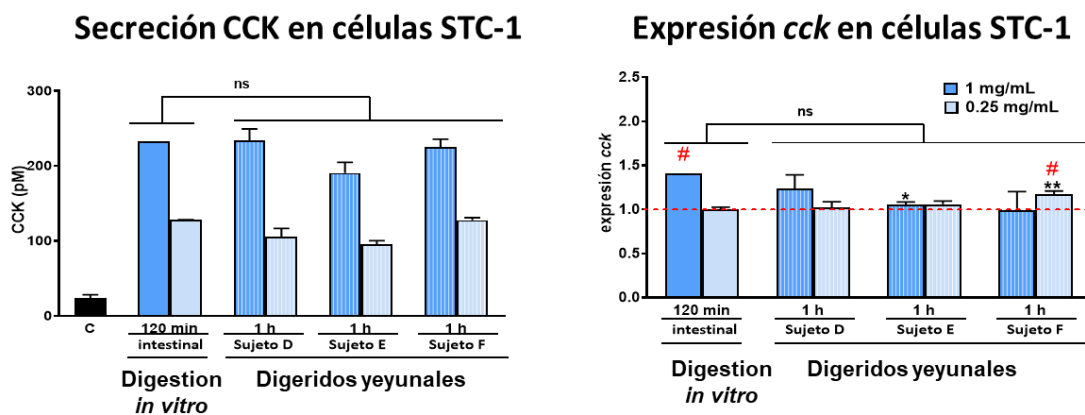


Figura 6: Liberación de colecistoquinina (CCK) en cultivos de células enteroendocrinas STC-1 en respuesta a digeridos de proteínas de suero lácteo obtenidos en yeyuno humano o digeridos simulados. A) CCK determinada como proteína y (B) sobreexpresión del gen que codifica para CCK.

Los lípidos también suponen un potente estímulo para la liberación de CCK, aunque para que puedan ejercer esta acción tienen que estar en forma de ácidos grasos libres. Una ingesta con un elevado contenido en grasa puede tener un efecto más mantenido en los niveles de CCK y por ejemplo, tras una cena copiosa podemos

tener niveles de esta hormona más elevados a la mañana siguiente. Podríamos entonces pensar que una dieta alta en grasa y baja en carbohidratos podría inducir saciedad mediada por CCK -olvidando el aumento que supondría en la ingesta calórica- pero ya se ha demostrado que no ocurre así, probablemente debido a una disminución de los niveles del receptor para esta hormona. La longitud de la cadena carbonada influye, siendo los ácidos grasos de cadena larga, mayor a 10 carbonos los que inducen la liberación de esta hormona en mayor medida. En el estudio llevado a cabo por Feltrin y colaboradores se administraron a nivel del duodeno soluciones de ácido láurico (C12) y ácido decanoico (C10) (Feltrin et al., 2004). El ácido láurico produjo una supresión del apetito, determinado por la ingesta en un buffet libre tras la infusión de los ácidos grasos, y un incremento en los niveles de GLP-1 en plasma. Como efecto secundario observaron que las dosis administradas de ácido láurico producían náuseas en los voluntarios.

Este estudio nos lleva a una de las hormonas más de moda hoy en día por ser diana de fármacos para el tratamiento de la diabetes y el sobrepeso, el **péptido similar al glucagón-1**, más conocido por sus siglas en inglés, **GLP-1**. Esta hormona se libera en las células enteroendocrinas tipo L en tramos distales del intestino delgado (yeyuno e íleon) y en el colon en respuesta a productos de digestión de los alimentos. Las células tipo L también secretan otras dos hormonas, oxintomodulina y péptido tirosina-tirosina (péptido YY). También es una hormona con un efecto a corto plazo, debido a su rápida degradación en plasma por la enzima dipeptidil peptidasa-IV, por lo que la inhibición de esta enzima también es empleada como diana farmacológica. GLP-1 juega un papel fundamental en el proceso digestivo, controlando el “freno ileal” es decir reduciendo el flujo de nutrientes en el tracto gastrointestinal. Además, GLP-1 es una incretina y provoca una respuesta inmediata en el páncreas, acentúa la secreción de insulina dependiente de glucosa, inhibe la secreción de glucagón, y promueve el crecimiento de las células β del páncreas. Referirse a todas las acciones de esta hormona, sería objeto de un tratado aparte ya que además de su acción sobre el hipotálamo inhibiendo la ingesta de alimento y de agua, actúa sobre multitud de tejidos incluyendo el hepático, muscular, adiposo y pulmonar (Figura 7).

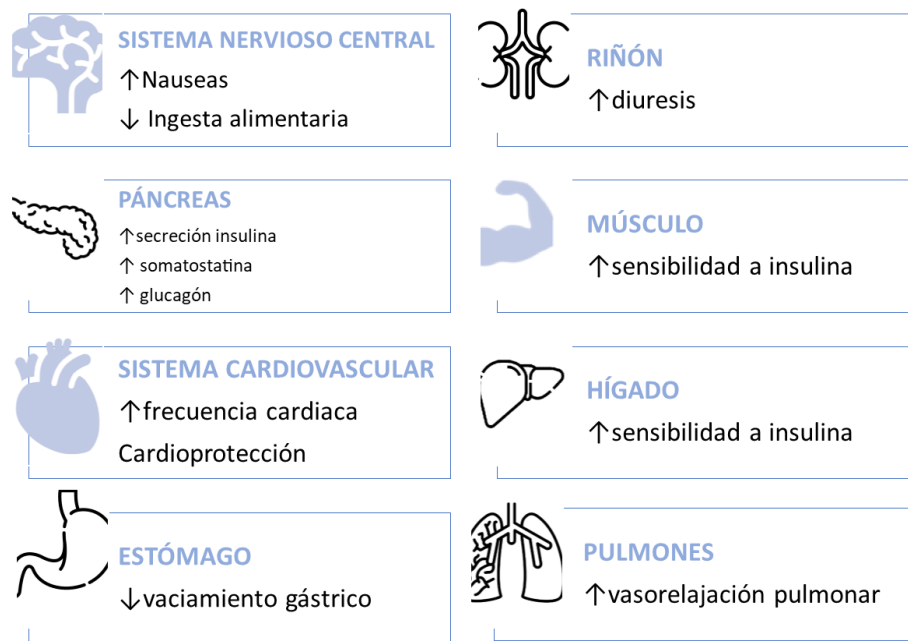


Figura 7: Principales funciones de GLP-1 a nivel de distintos órganos y sistemas.

Los niveles de GLP-1 aumentan rápidamente, en minutos, tras la ingesta de alimentos, por lo que además de un mecanismo directo de detección de nutrientes a nivel del íleon, en su secreción también intervienen mecanismos nerviosos de forma indirecta. Los carbohidratos son un potente estímulo en la secreción de GLP-1, coherente con su papel como hormona reguladora de los niveles de insulina. Sin embargo, no todos los carbohidratos estimulan la liberación de esta hormona de la misma forma, aunque los resultados obtenidos por distintos autores no son concluyentes. Los productos de digestión de los carbohidratos, es decir los monosacáridos inducen la secreción de GLP-1. Entre los diferentes monosacáridos, la glucosa tiene mayor efecto que la fructosa, aunque ambos tienen el mismo efecto en el apetito. La fibra también tiene efecto sobre los niveles de GLP-1 postprandial, pero igualmente los resultados son contradictorios debido a los diferentes tipos de fibra empleados o las dosis administradas en los diferentes estudios.

Las proteínas de la dieta son potentes estimuladoras de la secreción de GLP-1, incluso más que los carbohidratos. Cuando se administraron dietas isocalóricas ricas en proteína, en grasa, en carbohidratos o en alcohol, la respuesta de GLP-1 fue máxima tras una comida rica en proteína, aunque, de nuevo, los estudios no encuentran diferencias en saciedad. Entre las distintas fuentes de proteínas,

también se han descrito diferencias. Así, por ejemplo, resultados de nuestro laboratorio y de otros autores han demostrado una mayor liberación de esta hormona con digeridos gastrointestinales de proteínas de suero lácteo que con la fracción de caseínas (Figura 8) (Santos-Hernández y col., 2018). E igualmente hemos obtenido mayores niveles de GLP-1 con hidrolizados enzimáticos de caseína que con la caseína de partida (Figura 9) (Vivanco-Maroto et al., 2023).

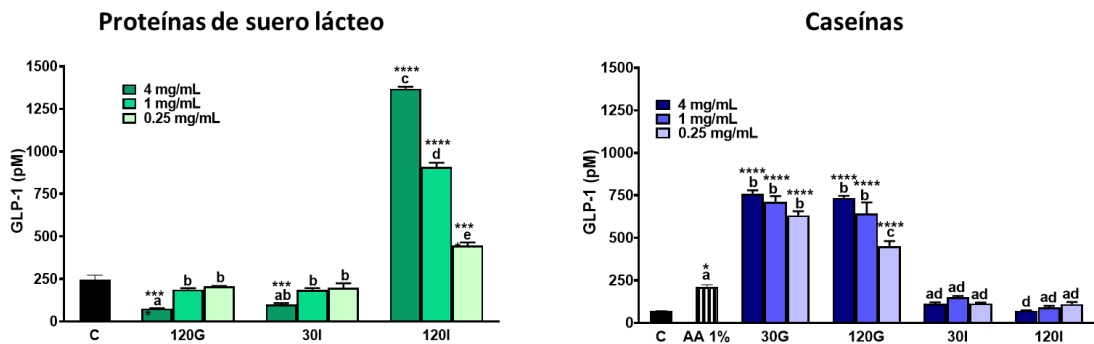


Figura 8: Secreción de péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) en cultivos de células enteroendocrinas, STC-1, en respuesta a digeridos gastrointestinales simulados de proteínas de suero lácteo y caseínas. C, control; 30G, tras 30 min en fase gástrica; 120G, final de la fase gástrica; 30I, tras 30 min en fase intestinal; 120I, final de la fase intestinal.

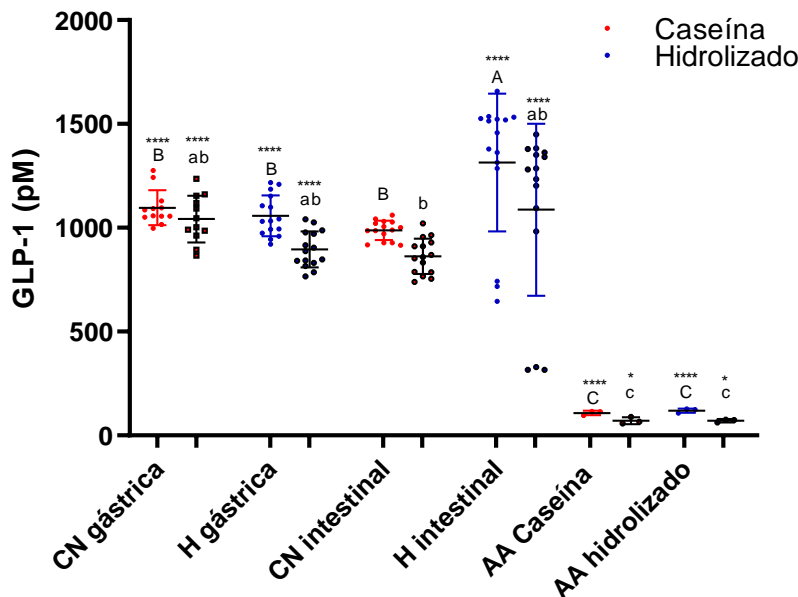


Figura 9: Secreción de péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) en cultivos de células enteroendocrinas, STC-1, en respuesta a digeridos gastrointestinales simulados de caseínas y un hidrolizado enzimático de caseínas obtenidos en un simulador semi-dinámico.

Los niveles de GLP-1 también aumentan con la ingesta de grasa, aunque la respuesta está retardada con respecto a la ejercida por los carbohidratos probablemente debido a la menor velocidad de tránsito intestinal. El efecto de la longitud y el grado de saturación de los ácidos grasos, sobre la secreción de esta hormona también ha sido objeto de estudio, aunque los resultados no son aún concluyentes.

La otra hormona incretina secretada a nivel intestinal es el **polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa**, más conocido por sus siglas en inglés, **GIP**. Al igual que GLP-1 potencia la secreción de insulina en el páncreas y se libera por las células enteroendocrinas tipo K, que se encuentran a lo largo del tracto gastrointestinal pero sobre todo en el duodeno. La secreción de esta hormona se induce con la ingesta de alimentos y comienza a los 5-15 minutos, siendo máxima a los 30-60 minutos, dependiendo de la composición de la comida. Se inactiva por acción de la enzima dipeptidil peptidasa-IV rápidamente inactivándose y perdiendo su acción como incretina. Además de su papel en la regulación de la secreción pancreática de insulina, y por tanto, en el metabolismo de la glucosa, también tiene efectos en el tejido adiposo controlando el metabolismo lipídico. Los mayores estímulos para la secreción de GIP son los lípidos y los carbohidratos de la dieta. De entre los azúcares, la glucosa produce mayor estimulación de GIP que porciones equivalentes de carbohidratos complejos. También entre los distintos tipos de grasas se han observado diferencias, consiguiendo mayores niveles de GIP el aceite de oliva que la mantequilla, por lo que el grado de saturación de los ácidos grasos podría influir en este sentido.

El **péptido tirosina-tirosina**, conocido como **péptido YY**, es secretado por las células L, al igual que GLP-1 y por tanto se libera especialmente en zonas distales del tracto gastrointestinal, íleo, colon y recto, aunque se puede encontrar en otras regiones en menor cantidad. Se secreta tras la ingesta de alimentos, pero incluso antes que los nutrientes hayan alcanzado estas regiones, por lo que como en el caso de la hormona GLP-1, se produce una secreción bifásica, es decir, se produce una secreción inicial mediada por señales nerviosas y otra cuando los nutrientes se ponen en contacto con estas células. Los productos de digestión de los todos los

macronutrientes inducen la secreción de esta hormona, pero son las proteínas las que mayor secreción inducen seguidas de los lípidos y los carbohidratos (Batterham et al., 2006).

El utilizar estas hormonas gastrointestinales como dianas para el desarrollo de nuevos fármacos contra la diabetes tipo II o la obesidad ya ha demostrado una eficacia muy notable. No hace falta mencionar el éxito de los miméticos de GLP-1, como la semaglutida (Ozempic®) en el tratamiento de la diabetes y la obesidad. También se están desarrollando agonistas de GIP e igualmente se está trabajando con análogos del péptido YY o CCK. La hormona orexigénica, grelina, también tiene potencial mediante el desarrollo de antagonistas del receptor de grelina o inhibidores funcionales.

Los sensores: receptores y transportadores

Los productos de digestión de los carbohidratos, los lípidos o las proteínas son detectados por transportadores y receptores, principalmente receptores unidos a proteína G (GPCRs), que producen la activación de las células enteroendocrinas.

En el caso de **los carbohidratos**, los receptores mejor descritos son los receptores del sabor dulce que corresponden a GPCRs heterodiméricos que contienen T1R2 y T1R3. En intestino de ratón, por ejemplo, la detección de glucosa, fructosa o sucralosa induce la secreción de GLP-1, y está inhibida en animales carentes del gen T1R3 (T1R3^{-/-}). También el transportador de glucosa, SGLT1, está implicado en la liberación de hormonas GLP-1 y GIP en las células enteroendocrinas tras una comida con carbohidratos o azúcares simples. Algunas investigaciones recientes han revelado que T1R3 podría estar implicado en la regulación del transportador SGLT1, y de hecho, la regulación del transportador de glucosa SGLT1 por distintos receptores y por nutrientes está siendo objeto de estudios complementarios. Las células enteroendocrinas también expresan canales de K_{ATP}, que es el sensor que emplean las células pancreáticas para detectar los niveles de glucosa, aunque el papel fisiológico de estos como mediadores de la secreción hormonal no está suficientemente establecido.

Al igual que para los carbohidratos, son los **productos de digestión de los lípidos** (i.e. ácidos grasos, monoacil-gliceroles, y sales biliares), los que estimulan la liberación hormonal en el tracto gastrointestinal. Una de las primeras respuestas hormonales a los lípidos es la secreción de CCK que induce la contracción de la vesícula biliar y junto con la secretina, induce la liberación del jugo pancreático, proporcionando las lipasas y las sales biliares necesarias para la emulsificación y digestión de los lípidos (Gribble & Reimann, 2016). En el tracto gastrointestinal se expresan distintos receptores relacionados con la señalización de los productos de digestión de los lípidos o productos del metabolismo de los mismos, que se resumen en la Tabla 3. Se está avanzando en la identificación de nuevos ligandos para estos receptores. Por ejemplo, inicialmente las N-acetiletanolaminas se describieron como ligandos del receptor GPR119, pero posteriormente se ha visto que los diferentes 2-monoacil-gliceroles que surgen de la digestión de las grasas, como el 2-oleil-glicerol, se unen a este receptor (Husted et al., 2017).

Además de en las células enteroendocrinas, estos receptores se expresan en otros tejidos como el páncreas, el hígado, el tejido adiposo, células del sistema inmune, donde ejercen distintas funciones, algunas de ellas ligadas a las ejercidas por las hormonas intestinales, como estimular la secreción de insulina, y otras no relacionadas con el sistema endocrino.

Tabla 3: Principales receptores implicados en la detección de productos de digestión de los lípidos, indicando las regiones del tracto gastrointestinal humano donde se ha detectado una mayor expresión y la respuesta hormonal en células enteroendocrinas.

Receptor	Ligandos	Máxima expresión	Respuesta en células enteroendocrinas
GPR40 (FFAR1)	Ácidos grasos cadena larga	Estómago, duodeno yeyuno	↑ secreción de GLP-1, GIP, CCK
GPR120 (FFAR4)	Ácidos grasos cadena larga	Colon y recto	↓ secreción grelina y somatostatina
GPR43 (FFAR2)	Ácidos grasos cadena corta	Duodeno yeyuno	↑ secreción de GLP-1

GPR41 (FFAR3)	Ácidos grasos de cadena corta	Estómago, duodeno yeyuno	↑ secreción de GLP-1
GPR119	2-monoacil-glicerol	Todo el tracto gastrointestinal	↑ secreción de GLP-1, GIP
TGR5 (GPBAR1)	Ácidos biliares	Todo el tracto gastrointestinal	↑ secreción de GLP-1

CCK, colecistoquinina; GLP-1, péptido similar al glucagón-1; PYY, péptido tirosina-tirosina

La ingesta de proteínas estimula la secreción de somatostatina en el estómago, y una variedad de hormonas en el intestino delgado, entre las que se encuentran CCK, GLP-1, GIP y PYY. Como ocurre para los demás macronutrientes, el proceso de digestión es crucial para esta inducción de la secreción hormonal. En este caso, la complejidad de las proteínas y la variedad de secuencias peptídicas y aminoácidos liberados durante la digestión hace que merezcan un mayor detalle. Los receptores implicados en la detección de estos productos incluyen el receptor sensible a calcio (CaSR), el receptor del sabor umami T1R1/T1R3, GPR93 (o LPAR5) y el receptor metabotrópico del glutamato (mGluR4). Se ha descrito la expresión de estos receptores a lo largo de tracto gastrointestinal humano y curiosamente, el receptor GPR93, que está especializado en la detección de péptidos, es uno de los más expresados a lo largo del tracto gastrointestinal y se ha detectado en células que secretan GLP-1 y PYY en colon proximal de ratón (Symonds et al., 2015).

El receptor CaSR es activado por Ca^{2+} , aminoácidos aromáticos y péptidos y se ha identificado en células productoras de gastrina, somatostatina, CCK, GIP y GLP-1. El transportador de di- y tri-péptidos PEPT1 también se ha relacionado con la estimulación de las células enteroendocrinas para la secreción de GLP-1. En la **Tabla 4** se resumen los principales receptores y transportadores que se han relacionado hasta el momento con la detección de los productos de la digestión gastrointestinal de las proteínas alimentarias.

Tabla 4: Principales receptores relacionados con la detección de los productos de digestión de las proteínas, indicando las regiones del tracto gastrointestinal humano donde se ha detectado una mayor expresión y la respuesta hormonal en células enteroendocrinas.

Receptor	Ligandos	Máxima expresión	Respuesta en células enteroendocrinas
CaSR	Aminoácidos, péptidos, Ca ²⁺	Estómago, duodeno yeyuno	↑ secreción de gastrina, somatostatina, CCK, GIP, GLP-1 y enzimas digestivas
GPR93 (GPR92/LPAR5)	Péptidos	Todo el tracto gastrointestinal	Detección de proteínas en células G del estómago. ↑ secreción de CCK
T1R1/T1R3	Glutamato sódico, L-amino-ácidos (Glu, Gln), nucleótidos	Intestino delgado	↑ secreción de CCK, GLP-1 y PYY
GPRC6A	Arginina, lisina	Estómago e intestino delgado	↑ secreción de GLP-1
mGluR4	L-Glu	Todo el tracto gastrointestinal, máxima en colon proximal	No existen datos
PEPT1	Intestino delgado y colon	Di- y tri-péptidos	↑ secreción de CCK y GLP-1

CCK, colecistoquinina; GLP-1, péptido similar al glucagón-1; PYY, péptido tirosina-tirosina

Al igual que ocurre en los receptores relacionados con los productos de digestión de los lípidos, los receptores señalados para los péptidos y aminoácidos se encuentran, además, en otros tejidos, como el CaSR que se expresa en la glándula paratiroidea, riñones, entre otros, ya que está implicado en la homeostasis del calcio en el organismo. Asimismo, los avances sobre el papel de estos y otros receptores en la detección de nutrientes están permitiendo la identificación de nuevas rutas y nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades o para el control de la diabetes y la obesidad.

Plasticidad de las células enteroendocrinas

La clasificación de las células enteroendocrinas en diferentes subtipos y su presencia a lo largo del tracto gastrointestinal no es una estructura estática. Se sabe que la dieta, y otros factores como la microbiota, son capaces de alterar la diferenciación de estas células y por tanto el perfil de hormonas liberadas a este nivel. Así, por ejemplo, una dieta rica en proteínas induce un aumento de células tipo G en el estómago que expresan el receptor GPR93, al igual que una dieta rica en grasa aumenta los niveles del receptor GPR120 encargado de la detección de ácidos grasos de cadena larga. También se han descrito cambios en los niveles plasmáticos de hormonas gastrointestinales durante dietas de adelgazamiento o cambios en el estilo de vida, aunque algunos de estos cambios vuelven a revertirse con el tiempo, lo que se ha relacionado con la pérdida de eficacia de estas dietas a largo plazo. Tras la cirugía bariátrica empleada en casos de obesidad mórbida (bypass gástrico) también se produce un aumento significativo en los niveles de GLP-1 y PYY circulantes, a la vez que disminuyen los niveles de grelina. Se ha postulado que estos cambios podrían deberse a un aumento de la población de células L en el intestino distal, al verse expuesto a una gran cantidad de nutrientes parcialmente digeridos, es decir, con un menor grado de digestión que lo que correspondería para ese tramo y una mayor concentración de sales biliares. En estos pacientes sometidos a un bypass gástrico, el aumento postprandial de PYY y GLP-1 se relaciona con la pérdida de peso y la inhibición de la secreción de estas hormonas con un análogo de somatostatina resulta en un aumento de apetito y ganancia de peso. Además, en estas personas se observa una disminución de la enzima dipeptidil peptidasa-IV encargada de degradar GLP-1 contribuyendo a prolongar el efecto de la misma sobre la saciedad y el metabolismo glucídico. Por eso, en estos pacientes se observa además una mejora la diabetes tipo-2 asociada, antes de observar la pérdida de peso, lo que también se ha atribuido al aumento de los niveles de GLP-1 (Holst, 2013).

Estrategias desde la tecnología de alimentos para el control de la ingesta

El empleo de fármacos dirigidos a distintas dianas de este eje enteroendocrino ha demostrado una elevada eficacia en el tratamiento de la diabetes y la obesidad.

Quizás los casos más populares son los agonistas de GLP-1, como la semaglutida o la liraglutida, aunque otras hormonas como la grelina, el péptido YY y la CCK están siendo objeto de estudio como posibles dianas farmacológicas.

También es posible incidir en este eje enteroendocrino mediante dietas ricas en determinados nutrientes o estrategias desde la tecnología de alimentos que estimulen las señales de saciedad. El diseño de un alimento específico para estimular la saciedad y disminuir la ingesta es un objetivo atractivo, aunque esta aproximación tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, es difícil alcanzar con un único ingrediente o un alimento los niveles de hormonas necesarios para lograr cambios en el comportamiento y en la ingesta alimentaria. Se ha descrito que los incrementos en los niveles plasmáticos de CCK, GLP-1 y PYY necesarios para reducir la ingesta son de al menos tres veces los niveles normales, mientras que los cambios logrados con un único alimento previo a la ingesta (“preload”) en estudios de intervención son más moderados (Lim & Poppitt, 2019). Además, es importante tener en cuenta que, si bien los niveles de hormonas en plasma son importantes, no predicen matemáticamente la saciedad o la ingesta alimentaria futura.

Las principales estrategias para intentar potenciar el efecto saciante de los alimentos han ido dirigidas a modificar la composición del mismo o modificar su textura, viscosidad o estructura.

Composición del alimento

Se trata de la estrategia más lógica, ya que numerosos estudios han puesto de manifiesto que dos alimentos con idéntico valor energético (mismas calorías) producen una respuesta hormonal diferente y un distinto efecto saciante si su composición difiere. Por ejemplo, una dieta diaria rica en proteína y carbohidratos ha demostrado ser más saciante que la misma ingesta calórica en una dieta rica en grasa (Westerterp-Plantenga et al., 1999). **El efecto saciante de las proteínas alimentarias**, en relación a su aporte energético, es uno de los efectos mejor sustentados en la bibliografía, y se ha relacionado con su efecto sobre la termogénesis, la secreción de hormonas gastrointestinales (Veldhorst et al., 2008) e incluso con la experiencia sensorial. Sin embargo, cuando se incrementa el contenido proteico de un alimento manteniendo su contenido calórico es difícil

demostrar si el efecto se debe al efecto saciante de las proteínas o a la reducción en macronutrientes menos saciantes como los carbohidratos y la grasa, o a una combinación de ambos. Tampoco existen suficientes estudios sobre el efecto prolongado de dietas con un contenido proteico ligeramente superior, por lo que la Autoridad Europea en Seguridad Alimentaria (EFSA) concluye que la relación causa-efecto no está suficientemente establecida y serían necesarios más estudios sobre efecto de la ingesta de proteína y el mantenimiento del peso corporal (Panel EFSA, 2011).

Otro ingrediente que tiene un efecto beneficioso en la respuesta saciante es la **fibra alimentaria**, aunque este concepto engloba compuestos muy diferentes, fibra soluble e insoluble, fermentable y no fermentable. En general, una dieta rica en fibra va ayudar al control de la ingesta debido a que los alimentos ricos en fibra, verduras y fruta, son alimentos menos calóricos e igualmente saciantes. En concreto, la fibra dietética aumenta la distensión gástrica, reduce la velocidad de vaciamiento gástrico, aumenta la viscosidad del bolo alimentario y todo ello impacta en la secreción de hormonas a nivel gástrico e intestinal (Figura 10). Aunque la EFSA ha rechazado las alegaciones basadas en el término “fibra” en general, por su diferente composición y elevada variabilidad, sí ha aprobado el uso de β -glucanos de la avena y de centeno para la reducción de la glucosa plasmática y la respuesta de insulina y el efecto está mediado por un aumento en la viscosidad del bolo alimenticio. Asimismo, ha aprobado con esta misma alegación de salud la hidroxipropilmetilcelulosa (un polisacárido no digerible) y las pectinas por su efecto en la disminución de la absorción de glucosa. El glucomanano, una fibra soluble no digerible, derivado de un tubérculo (*Amorphophallus konjac*), tiene la capacidad de captar agua y aportar una elevada viscosidad, y se ha aprobado la alegación para ayudar al control del peso corporal (Yakubu et al., 2023).

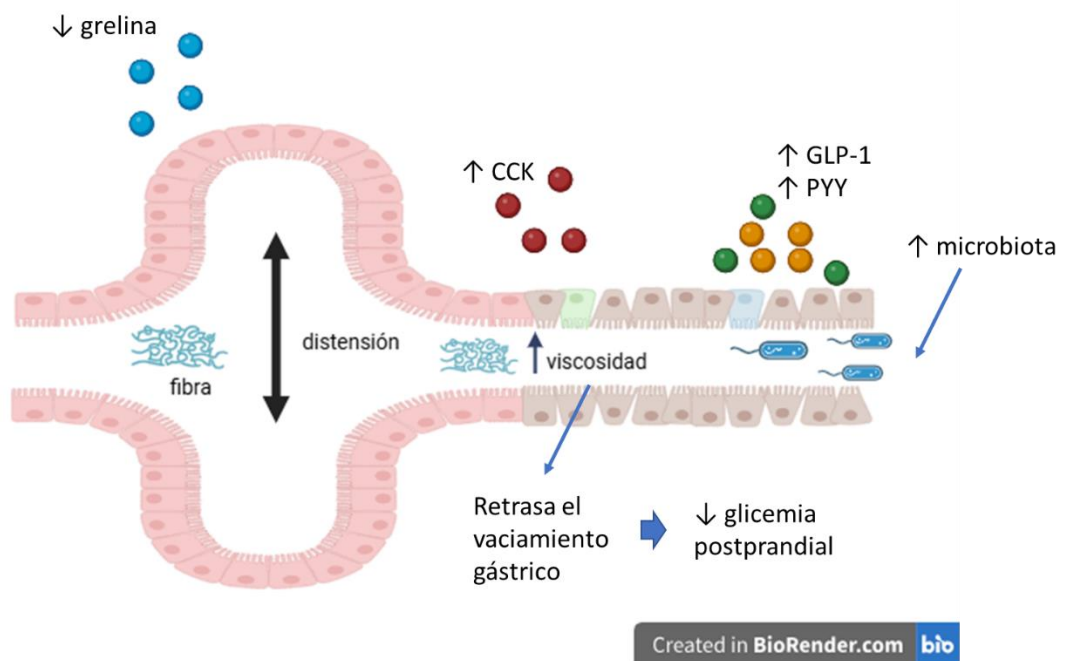


Figura 10: Esquema de los efectos de la fibra dietética a nivel intestinal.

Textura y estructura de los alimentos

Existe cierta evidencia sobre el efecto de la textura (estado físico, viscosidad, dureza, etc) de los alimentos en la ingesta alimentaria. En general, los alimentos líquidos proporcionan una menor sensación de saciedad que los alimentos sólidos para una misma composición, que se ha relacionado con una mayor secreción de grelina y menor de insulina. Cuando un alimento, con una composición definida, se manipula para dar una textura más viscosa, más dura o más crujiente, en general, aumenta la sensación de saciedad, sin afectar a la aceptabilidad del mismo (Appleton et al., 2021). Los alimentos sólidos, viscosos o con mayor dureza disminuyen la velocidad de ingesta, un aumento de la duración de la fase oral y del tránsito intestinal, favoreciendo la secreción de las hormonas a este nivel (Bolhuis y Forde, 2020). Además, se ha postulado el efecto en la experiencia sensorial, y del esfuerzo realizado en la cavidad oral para su deglución contribuyendo a la saciedad percibida por el consumidor. Sin embargo, es importante tener en cuenta las limitaciones de estos resultados de los estudios de intervención con voluntarios, donde el alimento a estudiar se evalúa individualmente y no como parte de una dieta

a largo plazo y donde las manipulaciones texturales y estructurales se llevan a máximos que normalmente no serían aplicados en la industria alimentaria.

Junto con la textura, las características organolépticas de aroma y gusto, que contribuye al *flavor* o sabor de los alimentos, también juega un papel importante en la ingesta alimentaria. Las señales visuales, oro-sensoriales, junto con la experiencia previa, e incluso la información recibida sobre un alimento influyen sobre la respuesta hormonal postprandial, el efecto saciante y la ingesta posterior. Por ello, los estudios sobre saciedad e ingesta alimentaria requieren un abordaje holístico que integre las señales cognitivas de pre-ingesta, junto con el análisis sensorial, además de la composición nutricional. Además, debido al efecto de la experiencia previa, es necesario que estos estudios se realicen a medio-largo plazo con el fin de observar si las señales hormonales y de saciedad perduran con el consumo continuado.

Una mirada al futuro

Identificación de moléculas señalizadoras y receptores implicados

En este campo se está investigando en la identificación de los productos de digestión de los alimentos (nutrientes, no nutrientes y metabolitos) implicados en la señalización intestinal con las células enteroendocrinas y los receptores implicados en dicha señalización.

En el caso de los carbohidratos, además de la glucosa y la galactosa que inducen la liberación de GLP-1 a través del cotransportador sodio-glucosa-1 (SGLT1), otros productos de digestión del almidón, como la maltosa y la maltotriosa inducen la secreción de esta hormona de forma dosis-dependiente (Figura 11). Igualmente, la fructosa, a través del transportador GLUT5, estimula la secreción de esta hormona, aunque en el caso de la fructosa se ha observado que reduce el efecto anorexigénico de esta hormona al interactuar con el metabolismo de la glucosa y en adolescentes con obesidad induce hiperinsulinemia (Galderisi et al., 2019), aunque sería necesario evaluar los efectos a largo plazo.

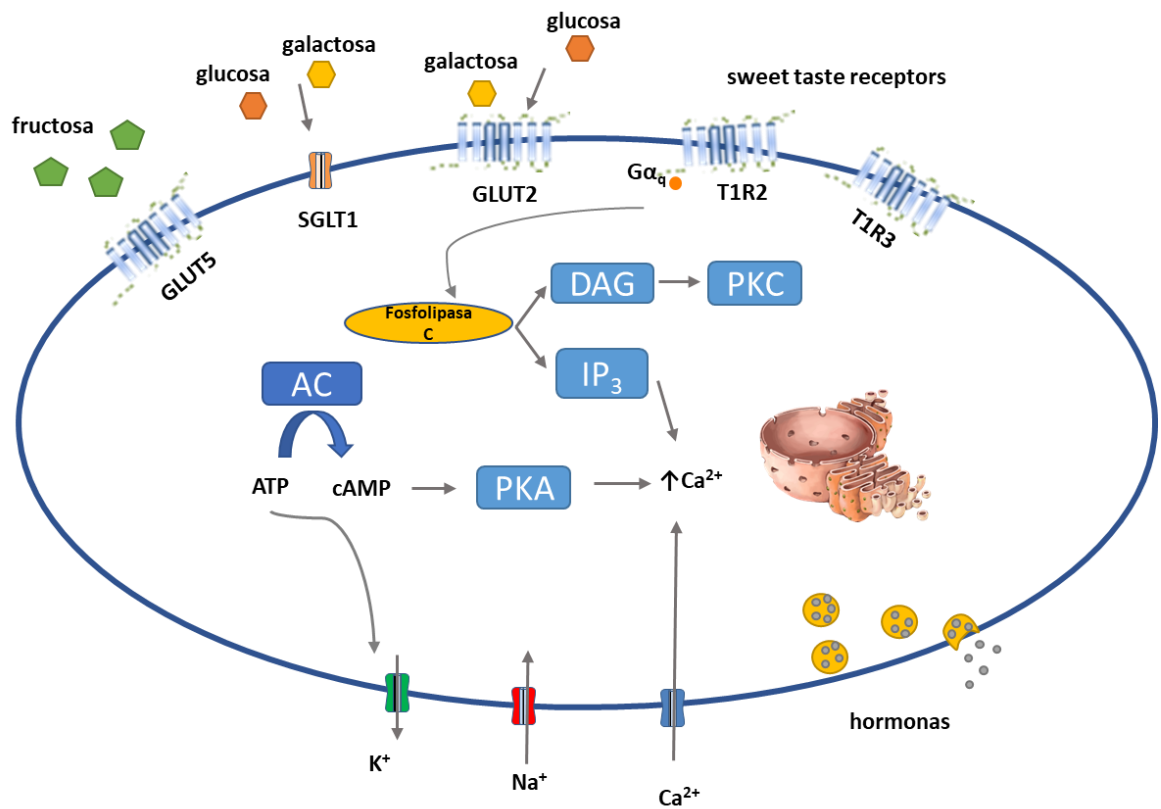


Figura 11: Señalización de los productos de digestión de los carbohidratos con las células enteroendocrinas. $G\alpha_q$ activa fosfolipasa C que genera diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3), que a su vez estimula la liberación de Ca^{2+} del retículo endoplasmático, mientras que el diacilglicerol activa proteína cinasa C (PKC). Adaptado de Qin et al., 2021.

La absorción de los lípidos y la síntesis de quilomicrones tras la digestión de los lípidos es un requisito para la estimulación de las células enteroendocrinas y la liberación hormonal. Los principales receptores implicados en la detección de los ácidos grasos son GPR120 y GPR40, para los ácidos grasos de cadena larga, y GPR41 y GPR43 para los de cadena corta (Figura 12). Se ha visto que los ácidos grasos insaturados no solo aumentan la viabilidad de las células secretoras de GLP-1 sino que actúan como mejores inductores que los ácidos grasos saturados. De esta forma, dietas ricas en ácidos grasos saturados de forma prolongada reducen la densidad de las células L, mientras que los ácidos grasos insaturados mejoran la viabilidad y la funcionalidad de estas células (Thombare et al., 2017).

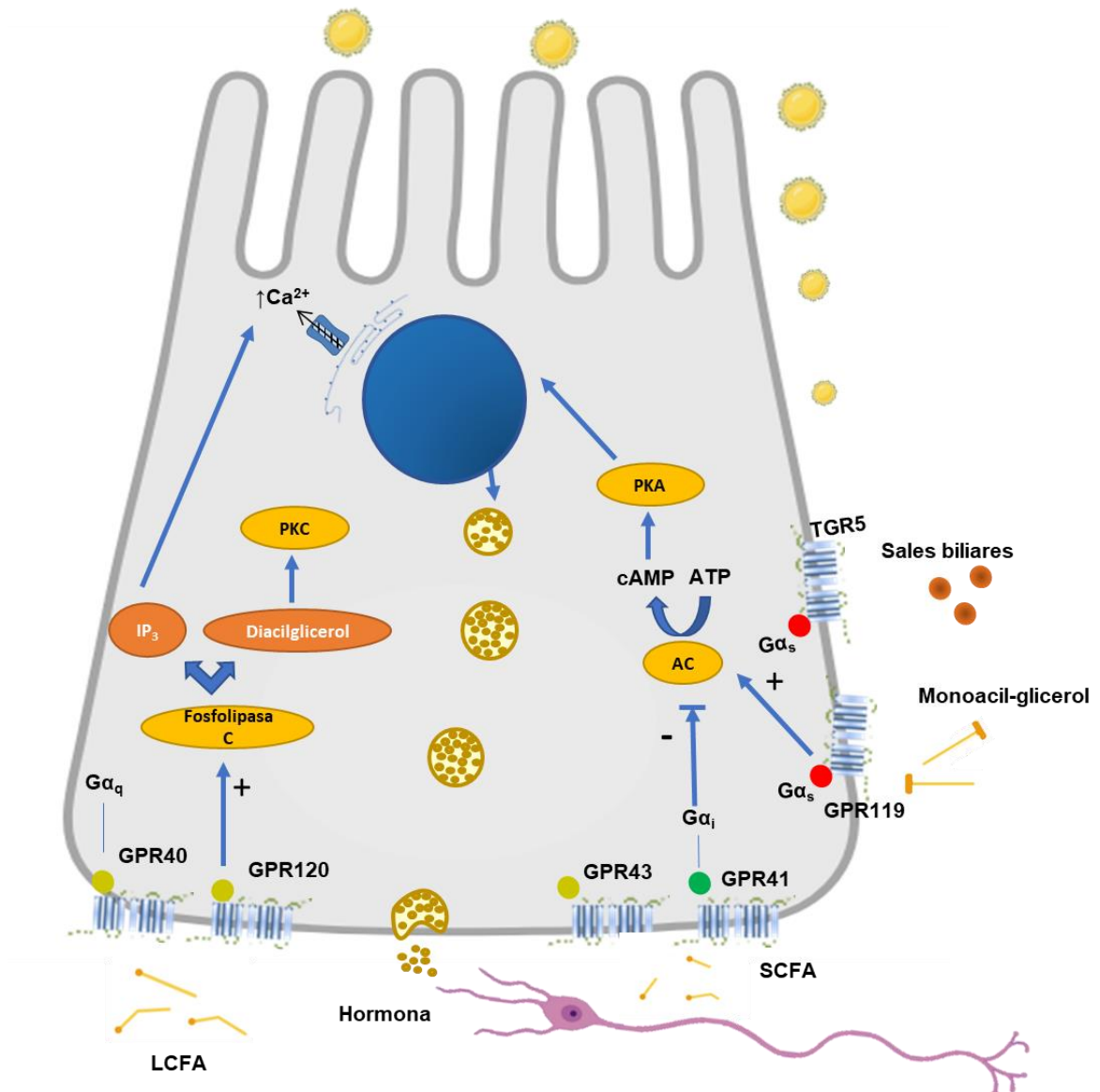


Figura 12: Señalización de los productos de digestión de los lípidos con las células enteroendocrinas y cascada intracelular. SCFA, ácidos grasos de cadena corta; LCFA, ácidos grasos de cadena larga; Los productos de digestión de los lípidos interactúan con receptores acoplados a proteína G ($G\alpha_q$, $G\alpha_s$ o $G\alpha_i$). $G\alpha_q$ activa fosfolipasa C que genera diacilglicerol e inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3), que a su vez estimula la liberación de Ca^{2+} del retículo endoplasmático, mientras que el diacilglicerol activa proteína cinasa C (PKC). El aumento de la concentración de Ca^{2+} induce la secreción de hormonas de las vesículas por exocitosis. La proteína $G\alpha_s$ activa la adenil ciclasa (AC) que cataliza la conversión de ATP a cAMP. El incremento de cAMP activa la proteína cinasa A (PKA) que estimula la liberación hormonal. El receptor GPR41 está acoplado a la proteína $G\alpha_i$ que inhibe la AC y por tanto reduce la secreción hormonal. Adaptado de Bakar et al., 2023.

La complejidad de los productos de digestión de las proteínas hace que la identificación de las moléculas señalizadoras y de los receptores haya requerido un mayor tiempo y la utilización de técnicas de secuenciación de péptidos, basadas en espectrometría de masas en tándem. En estudios llevados a cabo en nuestro laboratorio con células enteroendocrinas de ratón (células STC-1) hemos observado que tanto los péptidos como los aminoácidos libres son capaces de inducir la liberación de CCK, pero son los péptidos los principales inductores de la hormona GLP-1 (Santos-Hernández et al., 2020) (Figura 13). Así mismo, debido a que esta línea celular puede no expresar todos los receptores y transportadores necesarios para la señalización, estos ensayos también se han llevado a cabo en organoides de yeyuno de ratón, siendo un modelo más fisiológico, donde se ha observado la mayor secreción de GLP-1 con péptidos y mezclas de péptidos que con aminoácidos libres.

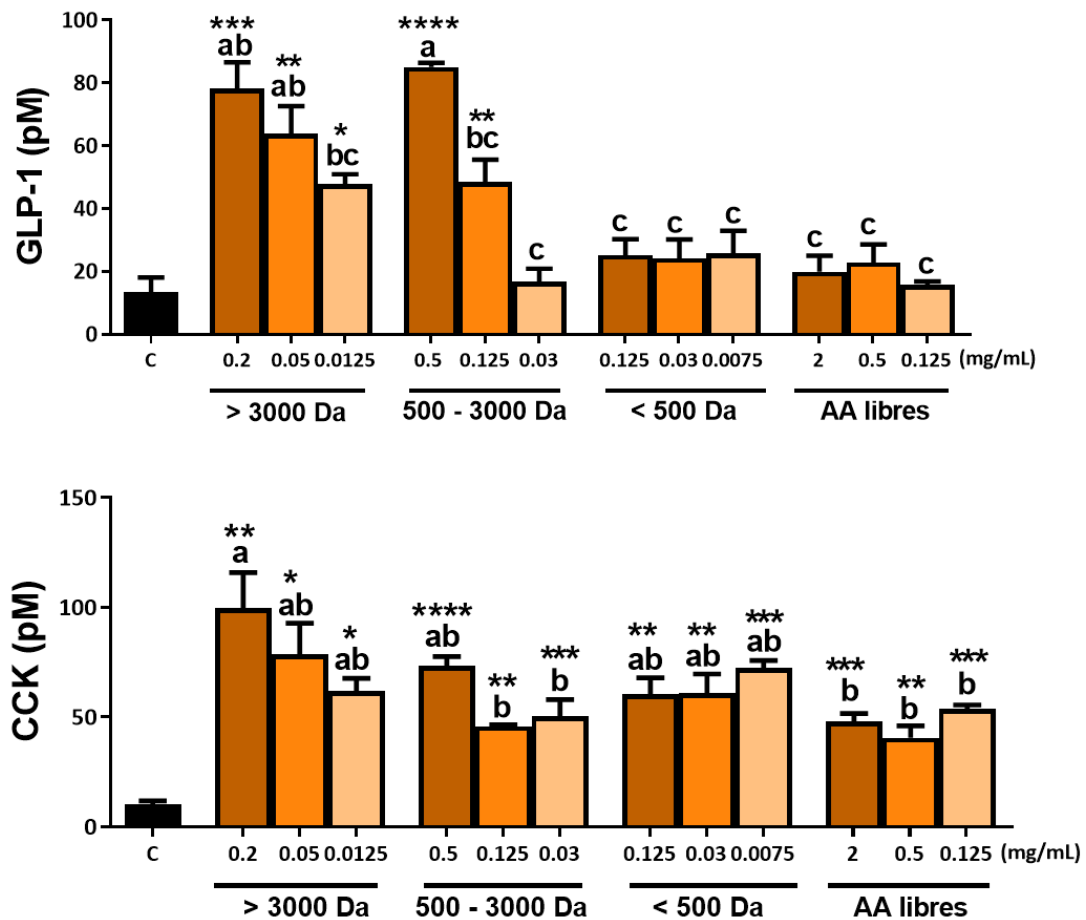


Figura 13: Secreción del péptido similar al glucagón (GLP-1) y colecistoquinina (CCK) en cultivos de células enteroendocrinas STC-1 en respuesta a fracciones de diferente peso molecular obtenidas de un digerido gastrointestinal simulado de clara de huevo. Adaptado de Santos-Hernández et al., 2020.

En el caso de los péptidos que se producen durante la digestión gastrointestinal, se ha observado una especificidad a nivel de secuencia peptídica, de forma que la delección de un solo aminoácido puede dar lugar a la pérdida de la actividad inductora. Además, se están llevando a cabo estudios sobre los receptores implicados en la detección de los productos de digestión de las proteínas. Así por ejemplo, la Figura 14 se muestra la secreción de GLP-1 y CCK en respuesta a péptidos que han sido identificados en digeridos gastrointestinales de proteínas lácteas y de huevo y se ha podido demostrar la implicación del CaSR y GPR93 en la señalización con células enteroendocrinas (Santos-Hernández et al., 2023).

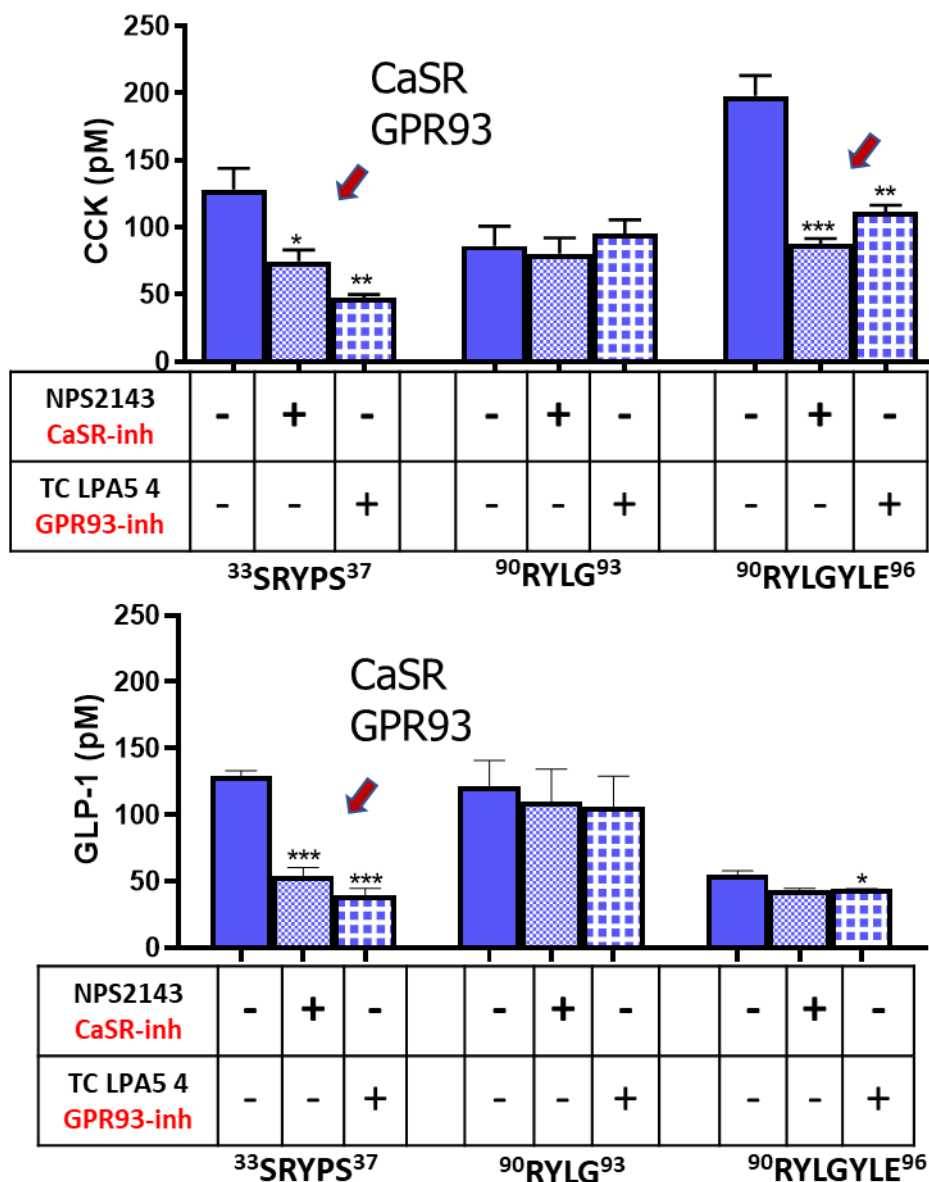


Figura 14: Secreción de las hormonas colecistoquinina (CCK) y péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) en respuesta a péptidos generados durante la digestión gastrointestinal de proteínas lácteas, en presencia y ausencia de inhibidores específicos del receptor sensible a calcio (CaSR) y el receptor GPR93.

Además de los productos de digestión de los principales macronutrientes, otros componentes de los alimentos, aunque presentes en menor concentración, también pueden actuar como activadores de esta secreción hormonal. Así, los polifenoles presentes en frutas y verduras se han empezado a postular como inductores de la

secreción de GLP-1, y por tanto, con un papel en la regulación de la ingesta y el metabolismo glucídico (Wang et al., 2021).

Alimentos de digestión ralentizada

Como se ha comentado anteriormente, tras una cirugía bariátrica se produce un notable aumento postprandial de las hormonas intestinales anorexigénicas, y especialmente GLP-1, que produce a su vez un aumento en los niveles de insulina, la mejora de la diabetes tipo 2 y la pérdida de peso corporal. Recientemente, se ha demostrado que el aumento en la liberación de estas hormonas no se debe a cambios en las características de las células enteroendocrinas sino al flujo alterado de nutrientes que alcanzan regiones más distales del tracto gastrointestinal y podrían incrementar la población de células tipo L en estas regiones (Larraufie et al., 2019).

Por ello, el empleo de alimentos con una digestión gastrointestinal ralentizada, como ocurre en los alimentos de origen vegetal, se ha propuesto como una medida para conseguir una liberación de GLP-1 mantenida en el tiempo (Santos-Hernández, Miralles, et al., 2018; Qin et al., 2021). Por ejemplo, el almidón de maíz crudo se digiere y absorbe lentamente. Por ello, no produce picos de glucemia elevados y consigue niveles de GLP-1 mantenidos en el tiempo. Igualmente, el almidón resistente fermenta en el intestino grueso y los ácidos grasos de cadena corta suponen un importante estímulo en la liberación de GLP-1. El procesado puede hacer que aumente la digestibilidad del almidón, por lo que se ha señalado la importancia de mantener la integridad de la estructura botánica en el caso de los alimentos de origen vegetal, donde los nutrientes están protegidos por paredes celulares. Esto pone de manifiesto la importancia del consumo de estos alimentos en los que los macronutrientes se encuentran “naturalmente encapsulados” por una pared rica en celulosa. Por ello, una nueva generación de ingredientes alimentarios tiene como objetivo una menor purificación, conservando las paredes celulares o manteniendo cierto porcentaje de fibra natural del alimento. Igualmente, en el caso de las proteínas, aquellas que se digieren lentamente presentan una mayor capacidad para estimular las células enteroendocrinas L presentes en regiones distales del tracto gastrointestinal, estimulando la liberación de GLP-1. Como el

tratamiento tecnológico al que son sometidos los alimentos pueden modificar la velocidad de la digestión gastrointestinal de los nutrientes, supone un factor a tener en cuenta además de la composición nutricional (Santos-Hernández, Miralles, et al., 2018).

Por ejemplo, en nuestro laboratorio estamos obteniendo ingredientes proteicos a partir de nuevas fuentes de proteínas, como las algas marinas, donde se mantiene parte de la fibra presente en el producto de partida o creando estructuras de polisacáridos no digeribles con proteína para evaluar el comportamiento a lo largo del tracto gastrointestinal y la respuesta hormonal. En la Figura 15 se muestran las fotografías de microscopía óptica y confocal obtenidas en nuestro laboratorio durante el proceso de extracción de proteínas a partir de algas marinas (en concreto, la especie *Ulva* spp.). Mediante el protocolo de extracción aplicado, se mantiene una proporción de polisacáridos de aproximadamente 30%, siendo principalmente polisacáridos solubles, especialmente ulvanos con propiedades prebióticas en regiones distales del tracto gastrointestinal (Vega-Gómez et al., 2024).

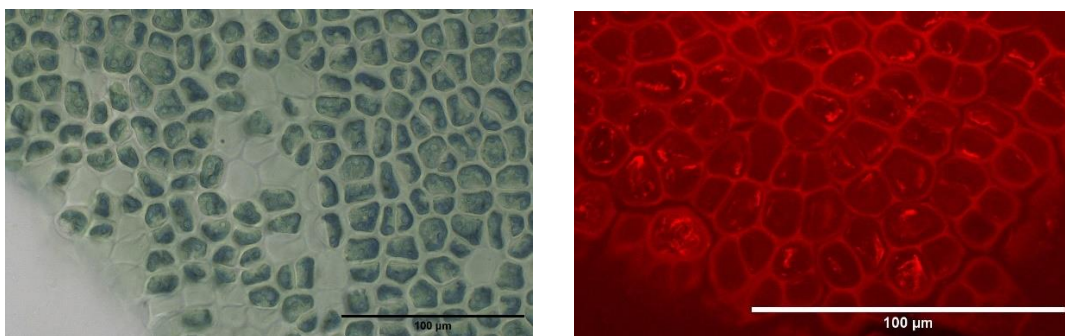


Figura 15: Imagen obtenida por microscopía óptica (izquierda) y microscopía laser confocal (derecha) del extracto obtenido por solubilización de la proteína a pH 8.0. Adaptado de Vega-Gómez et al., 2024.

En línea con el diseño de ingredientes de digestión controlada, es posible crear estructuras de proteína y polisacáridos no digeribles como el agar o carragenato para modular la digestión de las proteínas logrando una liberación controlada, sin afectar a su biodisponibilidad. En nuestro grupo de investigación se están desarrollando hidrogeles y aerogeles híbridos de proteína y polisacárido (Figura 16) que han demostrado una liberación de proteína ralentizada en digestiones

gastrointestinales simuladas (Fontes-Candia et al., 2022) y efectos beneficiosos en animales de experimentación en distintos parámetros antropométricos y bioquímicos (resultados no publicados).

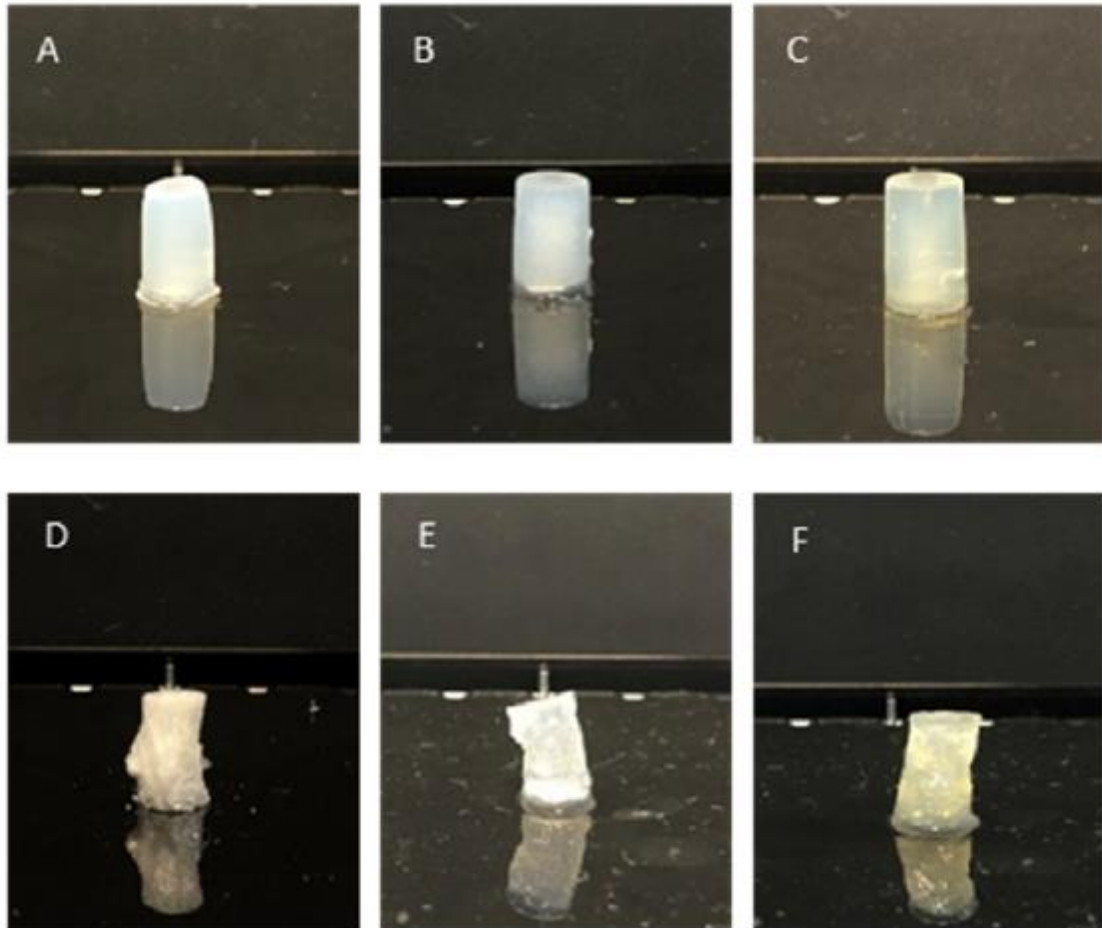
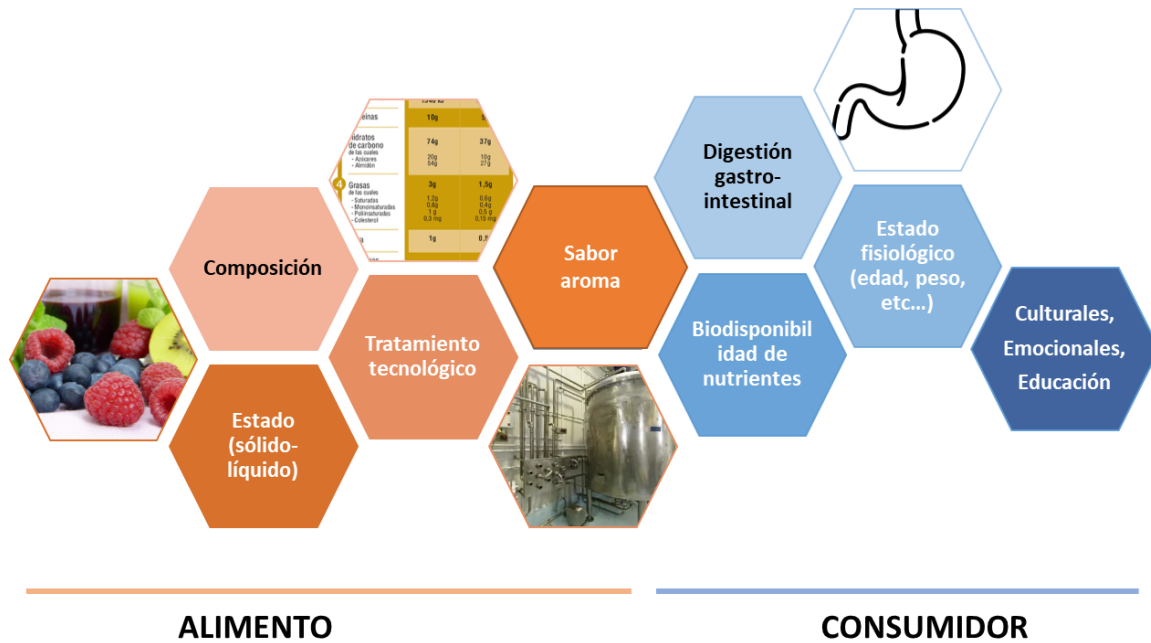


Figura 16: Fotografías de hidrogel (A) y aerogel (D) de agar y caseína sometidos a una digestión gastrointestinal simulada. (B) y (E) fase gástrica del hidrogel y aerogel, respectivamente; (C) y (F) fase intestinal del hidrogel y aerogel. Adaptado de Fontes-Candia y col., 2022.

Además, las investigaciones también se dirigen a una aproximación holística de los factores que influyen en la ingesta y en la elección del consumidor integrando no solo características del alimento sino de psicología y comportamiento del consumidor. Es importante contar con modelos que integren los valores de composición, digestión gastrointestinal y respuesta hormonal con factores del

consumidor (emocionales, culturales y de educación) que influyen en la respuesta de saciedad y la ingesta (Figura 17).



BIBLIOGRAFÍA

- Appleton, K. M., Newbury, A., Almiron-Roig, E., Yeomans, M. R., Brunstrom, J. M., de Graaf, K., Geurts, L., Kildegaard, H., & Vinoy, S. (2021). Sensory and physical characteristics of foods that impact food intake without affecting acceptability: Systematic review and meta-analyses. *Obesity Reviews*, 22(8). <https://doi.org/10.1111/obr.13234>
- Bakar, R. B., Reimann, F., Gribble, F. M. (2023). The intestine as an endocrine organ and the role of gut hormones in metabolic regulation. *Nature Reviews*, 20, 784-796. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00830-y>
- Batterham, R. L., Heffron, H., Kapoor, S., Chivers, J. E., Chandarana, K., Herzog, H., Le Roux, C. W., Thomas, E. L., Bell, J. D., & Withers, D. J. (2006). Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. *Cell Metabolism*, 4(3), 223–233. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.08.001>
- Bayliss, W. M., & Starling, E. H. (1902). The mechanism of pancreatic secretion. *The Journal of Physiology*, 28(5), 325–353. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1902.sp000920>
- Bolhuis, D. P., & Forde, C. G. (2020). Application of food texture to moderate oral processing behaviors and energy intake. *Trends in Food Science & Technology*, 106, 445–456. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.10.021>
- Feltrin, K. L., Little, T. J., Meyer, J. H., Horowitz, M., Smout, A. J. P. M., Wishart, J., Pilichiewicz, A. N., Rades, T., Chapman, I. M., & Feinle-Bisset, C. (2004). Effects of intraduodenal fatty acids on appetite, antropyloroduodenal motility, and plasma CCK and GLP-1 in humans vary with their chain length. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 287(3), R524–R533. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00039.2004>
- Fontes-Candia, C., Díaz-Piñero, L., Carlos Martínez, J., Gómez-Mascaraque, L. G., López-Rubio, A., & Martínez-Sanz, M. (2023). Nanostructural changes in Polysaccharide-Casein Gel-Like structures upon in vitro gastrointestinal digestion. *Food Research International*, 169, 112862. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.112862>
- Fontes-Candia, C., Jiménez-Barríos, P., Miralles, B., Recio, I., López-Rubio, A., & Martínez-Sanz, M. (2022). Development of polysaccharide-casein gel-like structures resistant to in vitro gastric digestion. *Food Hydrocolloids*, 127, 107505. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2022.107505>
- Galderisi, A., Giannini, C., Van Name, M., & Caprio, S. (2019). Fructose Consumption Contributes to Hyperinsulinemia in Adolescents With Obesity Through a GLP-1–Mediated Mechanism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(8), 3481–3490. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00161>
- Goodman, B. E. (2010). Insights into digestion and absorption of major nutrients in humans. *American Journal of Physiology - Advances in Physiology Education*, 34(2), 44–53. <https://doi.org/10.1152/advan.00094.2009>

- Gribble, F. M., & Reimann, F. (2016). Enteroendocrine Cells: Chemosensors in the Intestinal Epithelium. *Annual Review of Physiology*, 78(1), 277–299. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105439>
- Holst, J. J. (2013). Enteroendocrine secretion of gut hormones in diabetes, obesity and after bariatric surgery. *Current Opinion in Pharmacology*, 13(6), 983–988. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.09.014>
- Husted, A. S., Trauelsen, M., Rudenko, O., Hjorth, S. A., & Schwartz, T. W. (2017). GPCR-Mediated Signaling of Metabolites. *Cell Metabolism*, 25(4), 777–796. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.03.008>
- Karhunen, L. J., Juvonen, K. R., Huotari, A., Purhonen, A. K., & Herzig, K. H. (2008). Effect of protein, fat, carbohydrate and fibre on gastrointestinal peptide release in humans. *Regulatory Peptides*, 149(1–3), 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2007.10.008>
- Larrauffie, P., Roberts, G. P., McGavigan, A. K., Kay, R. G., Li, J., Leiter, A., Melvin, A., Biggs, E. K., Ravn, P., Davy, K., Hornigold, D. C., Yeo, G. S. H., Hardwick, R. H., Reimann, F., & Gribble, F. M. (2019). Important Role of the GLP-1 Axis for Glucose Homeostasis after Bariatric Surgery. *Cell Reports*, 26(6), 1399–1408.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.047>
- Lim, J. J., & Poppitt, S. D. (2019). How Satiating Are the ‘Satiety’ Peptides: A Problem of Pharmacology versus Physiology in the Development of Novel Foods for Regulation of Food Intake. *Nutrients*, 11(7), 1517. <https://doi.org/10.3390/nu11071517>
- Müllertz, A., Fatouros, D. G., Smith, J. R., Vertzoni, M., & Reppas, C. (2012). Insights into Intermediate Phases of Human Intestinal Fluids Visualized by Atomic Force Microscopy and Cryo-Transmission Electron Microscopy *ex Vivo*. *Molecular Pharmaceutics*, 9(2), 237–247. <https://doi.org/10.1021/mp200286x>
- Panel, E. F. S. A. (2011). Draft guidance on the scientific requirements for health claims related to appetite ratings, weight management and blood glucose concentrations. *EFSA Journal*.
- Picariello, G., Mamone, G., Nitride, C., Addeo, F., & Ferranti, P. (2013). Protein digestomics: Integrated platforms to study food-protein digestion and derived functional and active peptides. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 52(0), 120–134. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.trac.2013.08.001>
- Posovszky, C., & Wabitsch, M. (2015). Regulation of appetite, satiation, and body weight by enteroendocrine cells. Part 1: Characteristics of enteroendocrine cells and their capability of weight regulation. *Hormone Research in Paediatrics*, 83(1), 1–10. <https://doi.org/10.1159/000368898>
- Qi, X., Al-Ghazzewi, F. H., & Tester, R. F. (2018). Dietary Fiber, Gastric Emptying, and Carbohydrate Digestion: A Mini-Review. *Starch - Stärke*, 70(9–10). <https://doi.org/10.1002/star.201700346>
- Qin, W., Ying, W., Hamaker, B., & Zhang, G. (2021). Slow digestion-oriented dietary strategy to sustain the secretion of GLP-1 for improved glucose homeostasis.

Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 20(5), 5173–5196.
<https://doi.org/10.1111/1541-4337.12808>

- Sanchón, J., Fernández-Tomé, S., Miralles, B., Hernández-Ledesma, B., Tomé, D., Gaudichon, C., & Recio, I. (2018). Protein degradation and peptide release from milk proteins in human jejunum. Comparison with in vitro gastrointestinal simulation. *Food Chemistry*, 239.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.06.134>
- Santos-Hernández, M., Amigo, L., & Recio, I. (2020). Induction of CCK and GLP-1 release in enteroendocrine cells by egg white peptides generated during gastrointestinal digestion. *Food Chemistry*, 329, 127188.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127188>
- Santos-Hernández, M., Miralles, B., Amigo, L., & Recio, I. (2018). Intestinal Signaling of Proteins and Digestion-Derived Products Relevant to Satiety. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(39), 10123–10131.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b02355>
- Santos-Hernández, M., Tomé, D., Gaudichon, C., & Recio, I. (2018). Stimulation of CCK and GLP-1 secretion and expression in STC-1 cells by human jejunal contents and *in vitro* gastrointestinal digests from casein and whey proteins. *Food & Function*, 9(9), 4702–4713. <https://doi.org/10.1039/C8FO01059E>
- Santos-Hernández, M., Vivanco-Maroto, S. M., Miralles, B., & Recio, I. (2023). Food peptides as inducers of CCK and GLP-1 secretion and GPCRs involved in enteroendocrine cell signalling. *Food Chemistry*, 402, 134225.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134225>
- Symonds, E. L., Peiris, M., Page, A. J., Chia, B., Dogra, H., Masding, A., Galanakis, V., Atiba, M., Bulmer, D., Young, R. L., & Blackshaw, L. A. (2015). Mechanisms of activation of mouse and human enteroendocrine cells by nutrients. *Gut*, 64(4), 618–626. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306834>
- Thombare, K., Ntika, S., Wang, X., & Krizhanovskii, C. (2017). Long chain saturated and unsaturated fatty acids exert opposing effects on viability and function of GLP-1-producing cells: Mechanisms of lipotoxicity. *PLOS ONE*, 12(5), e0177605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177605>
- Vega-Gómez, L. M., Molina-Gilarranz, I., Fontes-Candia, C., Cebrián-Lloret, V., Recio, I., & Martínez-Sanz, M. (2024). Production of hybrid protein-polysaccharide extracts from *Ulva* spp. seaweed with potential as food ingredients. *Food Hydrocolloids*, 153, 110046.
<https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2024.110046>
- Veldhorst, M., Nieuwenhuizen, A., Hochstenbach-Waelen, A., Westerterp, K., Engelen, M., Brummer, R. J., Deutz, N., & Westerterp-Plantenga, M. (2008). Effects of high and normal casein-, soy-, and whey-protein breakfasts on amino acid, satiety, and “satiety” hormone responses. *International Journal of Obesity*, 32, S146–S146. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2007.03.206>
- Vivanco-Maroto, S. M., Gallo, V., Miralles, B., & Recio, I. (2023). CCK and GLP-1 response on enteroendocrine cells of semi-dynamic digests of hydrolyzed and

intact casein. *Food Research International*, 171, 113047.
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.113047>

Walther, B., Lett, A. M., Bordoni, A., Tomás-Cobos, L., Nieto, J. A., Dupont, D., Danesi, F., Shahar, D. R., Echaniz, A., Re, R., Fernandez, A. S., Deglaire, A., Gille, D., Schmid, A., & Vergères, G. (2019). GutSelf: Interindividual Variability in the Processing of Dietary Compounds by the Human Gastrointestinal Tract. *Molecular Nutrition & Food Research*, 63(21).
<https://doi.org/10.1002/mnfr.201900677>

Wang, Y., Alkhalidy, H., & Liu, D. (2021). The Emerging Role of Polyphenols in the Management of Type 2 Diabetes. *Molecules*, 26(3), 703.
<https://doi.org/10.3390/molecules26030703>

Westerterp-Plantenga, M., Rolland, V., Wilson, S., & Westerterp, K. (1999). Satiety related to 24 h diet-induced thermogenesis during high protein/carbohydrate vs high fat diets measured in a respiration chamber. *European Journal of Clinical Nutrition*, 53(6), 495–502. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600782>

Yakubu, A. H., Platts, K., Sorsby, A. C., Clegg, M. E., & Paxman, J. R. (2023). A content analysis of the European food safety Authority's scientific opinion on authorised and rejected appetite-related health claim applications. *Journal of Functional Foods*, 102, 105471. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105471>