

Enfoque metabolómico del impacto de la dieta en el metabolismo de la microbiota intestinal en estadios tempranos de desarrollo de obesidad

María Mercedes Pardo-Tendero¹, Vannina G Marrachelli², Jose Manuel Morales¹, Ana Díaz³, María Martín-Grau⁴, Pilar Casanova¹, Daniel Monleón¹

¹Universidad de Valencia - Departamento de Patología, Valencia, España

²Universidad de Valencia - Departamento de Fisiología, Valencia, España

³Universidad de Valencia - UCIM, Valencia, España

⁴Centro de investigación Príncipe Felipe, Valencia, España

E-mail: : m.mercedes.pardo@uv.es

DOI: <https://www.doi.org/10.53435/funj.01021>

Recepción: 31-Enero-2025

Aceptación: Marzo-2025

Publicación online: N° Mayo-2025

Resumen

El estudio del metabolismo involucrado en el desarrollo de la obesidad y la búsqueda de biomarcadores para la detección precoz, podría ser esencial en la gestión de pacientes. Por ello, el objetivo de este trabajo es identificar biomarcadores tempranos de obesidad, mediante metabolómica por resonancia magnética nuclear. Para ello, se realizó un estudio en ratas Wistar macho de 16 semanas de edad. Los animales fueron divididos en cuatro grupos en función de la dieta y el ambiente de estabulación, se les tomó medidas de peso, y se realizó un análisis metabolómico en muestras de suero y heces. Los resultados mostraron que la dieta alta en grasas y azúcares indujo un aumento del peso corporal y/o perímetro abdominal, en comparación con el grupo que había recibido

una dieta estándar. El perfil metabolómico demostró diferencias en el metabolismo de los grupos con dieta alta en grasas que afectaron principalmente a co-metabolitos involucrados en la relación huésped-microbiota intestinal. Así, concluimos que el co-metabolismo de la microbiota intestinal parece modular los estadios iniciales de desarrollo de obesidad en el organismo huésped, y la metabolómica por resonancia magnética nuclear puede proporcionar un medio no invasivo para la detección temprana de estos cambios.

Palabras clave

- metabolómica
- RMN
- Obesidad

Metabolomic approach of the impact of diet on host-microbiota co-metabolism in early stages of obesity development

Abstract

The study of the metabolism involved in the development of obesity and the research of biomarkers for early detection could be essential in patients' management. Therefore, this work aims to identify early biomarkers of obesity, using metabolomics by nuclear magnetic resonance (NMR). Therefore, a study was conducted on 16-week-old male Wistar rats, in which animals were divided into four groups based on diet and housing environment. Weight measurements were taken, and a metabolomic analysis was performed on serum and fecal samples. The results showed that the high-fat and high-sucrose diet increased body weight and/or abdominal circumference, compared to the group that had received a

standard diet. The metabolomic profile showed differences in the metabolism of the high-fat diet groups that mainly affected co-metabolites involved in the host-microbiota co-metabolism. Thus, we conclude that co-metabolism of the gut microbiota appears to modulate the early stages of obesity development in the host organism, and NMR metabolomics could provide a non-invasive way for early detection of these changes.

Keywords:

- metabolomic
- NMR
- Obesity

Introducción

La obesidad se incluye dentro de un patrón de trastornos metabólicos que pueden implicar hipertensión, dislipidemia, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Se considera una enfermedad relacionada con comorbilidades, por lo que estos factores de riesgo cardiometabólico pueden coexistir en el individuo, aumentando el riesgo de desarrollar dichas alteraciones, e incrementar la mortalidad (1). Además, las dietas occidentales se han relacionado con la elevada prevalencia y desarrollo de estas enfermedades cardiometabólicas (2).

En consecuencia, la identificación de biomarcadores tempranos de la progresión de la enfermedad podría ser crucial para su manejo precoz, evidenciando la necesidad de investigar el desarrollo de la patología con nuevos enfoques (3). Por ello, el estudio de las vías metabólicas implicadas parece esencial (4), y la metabolómica podría representar una buena estrategia para la detección temprana de estos cambios patológicos (5). Esta metodología constituye un enfoque innovador, debido a que la metabolómica establece la medida cuantitativa de las respuestas metabólicas de los organismos ante estímulos fisiopatológicos o alteraciones genéticas, y puede medirse de forma no invasiva mediante RMN.

El objetivo de este estudio es identificar potenciales biomarcadores tempranos para la detección del desarrollo de obesidad, mediante una metodología basada en metabolómica por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de alta resolución (1H-NMR) en muestras biológicas de forma no invasiva.

Material y Métodos

En este estudio, treinta y dos ratas macho Wistar de 16 semanas de edad fueron alimentadas con una dieta rica en grasa y sucrosa (HFD) durante doce semanas para inducir alteraciones metabólicas. Los animales fueron distribuidos aleatoriamente en cuatro grupos de estudio según la dieta y las condiciones de estabulación: machos con dieta estándar en condiciones convencionales (M-CTL.C, n=8), machos con dieta rica en grasa y sucrosa en condiciones convencionales (M-HFD.C, n=8), machos con dieta estándar y estabulación en zona libre de patógenos específicos (SPF) (M-CTL.S, n=8) y machos con dieta rica en grasa y sucrosa y estabulación en condiciones SPF (M-HFD.S, n=8). La experimentación animal fue aprobada por el Comité de Ética y Experimentación Animal

(CEBA) de la Universidad de Valencia (A1405675789374).

La caracterización fisiopatológica de la enfermedad en estos animales se evaluó mediante diversos parámetros, incluyendo peso corporal, perímetro abdominal, IMC e ingesta de dieta. Además, se utilizó la técnica de 1H-NMR para la determinación del perfil metabólico en sangre y heces. El análisis del perfil metabólico de las muestras de rata se llevó a cabo utilizando un espectrómetro Bruker Advance 600. Se analizaron un total de 64 muestras, 32 séricas y 32 fecales, para identificar patrones metabólicos en los espectros obtenidos por RMN. Todos los espectros fueron procesados para la obtención de los datos y analizados mediante Matlab para explorar las regiones de metabolitos.

Resultados

La dieta con elevado contenido en grasa y sucrosa provocó alteraciones en los parámetros fisiológicos de las ratas macho en doce semanas. Las alteraciones incluyeron un aumento del peso corporal con diferencias significativas en condiciones de estabulación convencional, seguido de un incremento significativo del perímetro abdominal en ambos grupos de estabulación, junto con una disminución en la ingesta alimentaria. Estas alteraciones evidencian etapas iniciales de desarrollo de obesidad en ratas macho adultas (Tabla 1).

	M-CTL.C (n=8)	M-HFD.C (n=8)	M-CTL.S (n=8)	M-HFD.S (n=8)
Peso corporal (g)	633,13 ± 56,56	736,25 ± 93,37 *	651,63 ± 54,74	707,63 ± 64,73
Ingesta de dieta (g)	3,80 ± 0,39	2,80 ± 0,32 ***	4,01 ± 0,37	3,28 ± 0,29 ###
Perímetro abdominal (cm)	23,44 ± 1,08	26,19 ± 1,65 **	24,25 ± 0,85	26,00 ± 1,44 #
IMC	8,16 ± 0,55	8,57 ± 0,49	9,22 ± 0,43	9,60 ± 0,51

Los valores se expresan como medias ± desviaciones estándar.

* pvalor < 0.05 M-CTL.C vs M-HFD.C; ** pvalor < 0.01 M-CTL.C vs M-HFD.C; *** pvalor < 0.001 M-CTL.C vs M-HFD.C; # pvalor < 0.05 M-CTL.S vs M-HFD.S; ### pvalor < 0.001 M-CTL.S vs M-HFD.S; IMC: Índice de masa corporal.

M-CTL.C (machos con dieta estándar en estabulación convencional), M-HFD.C (machos con dieta grasa y sucrosa en estabulación convencional), M-CTL.S (machos con dieta estándar en estabulación SPF), M-HFD.S (machos con dieta grasa y sucrosa en estabulación SPF).

Tabla 1. Parámetros clínicos en ratas macho Wistar bajo diferentes condiciones de dieta y estabulación

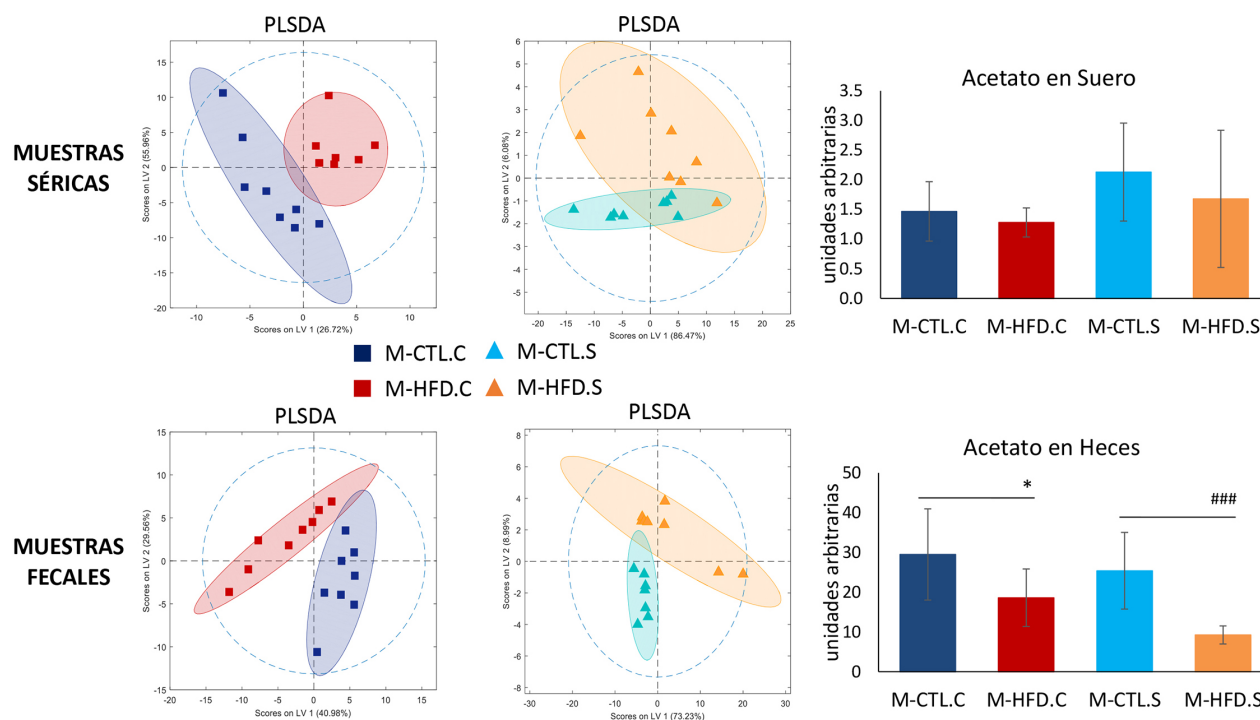


Figura 1. PLS-DA de los espectros de RMN séricos y fecales de ratas macho del grupo control (cuadrado azul - M-CTL.C) y del grupo HFD (cuadrado rojo - M-HFD.C) ambos en estabulación convencional, y ratas macho del grupo control (triángulo turquesa - M-CTL.S) y del grupo HFD (triángulo naranja - M-HFD.S) ambos en estabulación SPF, a las 12 semanas de dieta. Niveles relativos del metabolito acetato en muestras séricas y fecales de ratas con dieta control y dieta alta en grasa y sucrosa. Los valores se expresan como media $\pm$ desviación estándar. * p valor < 0,05 M-CTL.C vs. M-HFD.C; ### p valor < 0,001 M-CTL.S vs. M-HFD.S

Asimismo se realizó un estudio metabólico a través del análisis de los datos de los espectros obtenidos por RMN. Este análisis permitió observar diferencias metabólicas entre los grupos basadas en el metaboloma de cada individuo, mediante el análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales (PLS-DA). El perfil metabólico mostró alteraciones en el metabolismo de los grupos con dieta grasa y sucrosa, afectando a metabolitos implicados en distintas rutas metabólicas, entre ellos co-metabolitos procedentes del metabolismo huésped-microbiota intestinal, con disrupciones principalmente en los niveles de acetato, especialmente en muestras fecales (Figura 1).

Discusión

Como era de esperar, nuestros resultados indican alteraciones fisiológicas producidas en ratas macho Wistar bajo una dieta rica en grasas y sucrosa. El aumento significativo del peso corporal en convencional y del perímetro abdominal en los

grupos HFD en ambas condiciones de estabulación, incluso con una menor ingesta de alimento, recalca el efecto de la dieta sobre los aspectos fisiológicos de estos grupos (6). Además, se observaron cambios en ambas condiciones de estabulación animal, incluyendo la zona SPF, diseñada para ofrecer un entorno controlado con menor exposición a patógenos específicos (7, 8).

Del mismo modo, el estudio del metaboloma de muestras séricas y fecales evidenció disrupciones metabólicas derivadas de la dieta rica en grasa y sucrosa, principalmente en muestras fecales. Las alteraciones en los niveles de acetato mostraron una tendencia decreciente de los mismos, sin diferencias estadísticas significativas entre los grupos en muestras de suero después de doce semanas de dieta. En cambio, esta disminución de acetato fue más evidente en las muestras fecales, con diferencias estadísticamente significativas en ambas condiciones de estabulación, lo cual permite identificar este compuesto metabólico como un posible biomarcador metabólico del desarrollo de

obesidad para futuras investigaciones.

Las alteraciones metabólicas detectadas en los niveles de acetato, el cual forma parte de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), están asociadas al co-metabolismo huésped-microbiota intestinal. Se sabe que los AGCC desempeñan un papel clave en la integridad intestinal, la modulación de respuestas inmunológicas y los procesos metabólicos (9, 10). Por tanto, su disminución a consecuencia de una dieta rica en grasa y sucrosa, podría conllevar una mayor vulnerabilidad al desarrollo de enfermedades y alteraciones metabólicas.

La compleja red de interacciones metabólicas subraya la importancia de considerar la influencia del metabolismo general y del co-metabolismo huésped-microbiota (11, 12) al interpretar los efectos de las intervenciones dietéticas en modelos animales. Esta influencia metabólica proporciona información valiosa sobre los posibles mecanismos subyacentes a los cambios fisiológicos inducidos por la dieta.

Conclusión

El estudio pone de manifiesto variaciones en el co-metabolismo huésped-microbiota intestinal, que pueden influir en el desarrollo de trastornos metabólicos relacionados con la obesidad, proporcionando información relevante mediante la metabolómica. Futuros estudios podrían avanzar en la comprensión de estas interacciones y en la necesidad de abordar sus implicaciones en estrategias de prevención y tratamiento.

En definitiva, el co-metabolismo huésped-microbiota intestinal parece estar involucrado en las primeras etapas del desarrollo de la obesidad en el organismo huésped, y la metabolómica por RMN puede proporcionar biomarcadores potenciales para su detección precoz de forma no invasiva.

Agradecimientos

Beca Postdoctoral Margarita Salas MS21-086 de los fondos Next-GenerationEU; Proyectos SAF-2014-52875-R, PID2019-108973RB-C22, PID2023-147163OB-C21 del Ministerio de Ciencia e Innovación.

Bibliografía

1. Shah NS, Lloyd-Jones D, Kandula NR, et al. *Adverse Trends in Premature Cardiometabolic Mortality in the United States,*

1999 to 2018. *Journal of the American Heart Association.* 2020; 9(23):e018213.

2. Stanhope KL, Goran MI, Bosy-Westphal A, et al. *Pathways and mechanisms linking dietary components to cardiometabolic disease: thinking beyond calories. Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity.* 2018; 19(9):1205-35.

3. Olivier M, Asmis R, Hawkins GA, et al. *The Need for Multi-Omics Biomarker Signatures in Precision Medicine. Int J Mol Sci.* 2019 Sep 26; 20(19):4781.

4. Tahir UA, Gerszten RE. *Omics and Cardiometabolic Disease Risk Prediction. Annu Rev Med.* 2020 Jan 27; 71:163-75.

5. Ji Y, Luo K, Zhang JM, Ni P, Xiong W, Luo X, Xu G, Liu H, Zeng Z. *Obese rats intervened with Rhizoma coptidis revealed differential gene expression and microbiota by serum metabolomics. BMC Complement Med Ther.* 2021 Aug 11; 21(1):208

6. An Y, Li Y, Wang X, Chen Z, et al. *Cordycepin reduces weight through regulating gut microbiota in high-fat diet-induced obese rats. Lipids in health and disease.* 2018; 17(1):276.

7. Sbierski-Kind J, Kath J, Brachs S, et al. *Distinct Housing Conditions Reveal a Major Impact of Adaptive Immunity on the Course of Obesity-Induced Type 2 Diabetes. Frontiers in immunology.* 2018; 9:1069.

8. Kaiser T, Nalluri H, Zhu Z, Staley C. *Donor Microbiota Composition and Housing Affect Recapitulation of Obese Phenotypes in a Human Microbiota-Associated Murine Model. Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Feb 22; 11:614218

9. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, et al. *Chapter Three - The Role of Short-Chain Fatty Acids in Health and Disease. Adv Immunol.* 2014; 121:91-119.

10. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. *From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. Cell.* 2016; 165(6):1332-45.

11. Hills-Ronald D Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. *Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. Nutrients.* 2019; 11(7):1613.

12. Ussar S, Griffin NW, Bezy O, et al. *Interactions between Gut Microbiota, Host Genetics and Diet Modulate the Predisposition to Obesity and Metabolic Syndrome. Cell metabolism.* 2015; 22(3):516-30.

©2025 seco-seedo. Publicado por bmi-journal.

Todos los derechos reservados.