Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.970

Metabolómica y endocrinología: camino recorrido y rutas por explorar

Metabolomics and Endocrinology: Paths Travelled and New Horizons to Explore

Coral Barbas Arribas

Centro de Metabolómica y Bioanálisis (CEMBIO). Facultad de Farmacia. Universidad San Pablo-CEU. CEU Universities. Boadilla del Monte, Madrid

Introducción

La metabolómica ha emergido como una herramienta clave en las ciencias ómicas, proporcionando una perspectiva integral de los cambios metabólicos que reflejan el estado fenotípico del organismo. A diferencia de otras disciplinas ómicas, como la genómica o la transcriptómica, que exploran niveles más estáticos de información biológica, la metabolómica se distingue por su proximidad al fenotipo, su dinamismo y su capacidad para captar el impacto funcional de genes y proteínas a través de la actividad metabólica.

Concepto de metabolómica

En el contexto de las ciencias ómicas, los metabolitos se encuentran en una posición única, debido a que sus concentraciones responden rápidamente a cambios en el ambiente interno y externo. Además, estos metabolitos desempeñan un papel regulador fundamental, influyendo en actividades aguas arriba, como la expresión génica y la actividad enzimática. La metabolómica analiza estas pequeñas moléculas dentro de rutas metabólicas bien definidas, revelando conexiones complejas entre los sistemas biológicos. Además, su aplicación en endocrinología ha permitido identificar biomarcadores específicos que facilitan el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades metabólicas.

Nuevos paradigmas de investigación

El campo de la metabolómica ha catalizado un cambio en los paradigmas de investigación, en el que se confrontan dos enfoques principales. Por un lado, la investigación basada en hipótesis, que utiliza un marco previo para dirigir el análisis hacia preguntas específicas. Por otro lado, el enfoque basado en la generación de hipótesis desde datos –habilitado por tecnologías de alto rendimiento– permite explorar el metaboloma de manera integral, identificando patrones y relaciones emergentes que pueden no haber sido anticipados previamente. Estos enfoques complementarios son esenciales para abordar preguntas complejas en endocrinología, como el impacto de la microbiota intestinal en la salud metabólica.

Metabolómica dirigida frente a no dirigida

La metabolómica puede dividirse en enfoques dirigidos y no dirigidos. La metabolómica dirigida se centra en la cuantificación precisa de metabolitos específicos previamente seleccionados, mientras que la no dirigida busca capturar un perfil global del metaboloma. Cada enfoque tiene sus fortalezas: la dirigida es ideal para validar hipótesis específicas, mientras que la no dirigida es más adecuada para explorar nuevas áreas de investigación.

En una revisión sistemática[1] de 2.792 artículos de revistas Q1 analizados, 40 cumplieron los criterios de elegibilidad y se incluyeron en una base de datos sobre los metabolitos implicados en la obesidad infantil. Se concluyó que los principales metabolitos implicados en las alteraciones metabólicas subyacentes a la obesidad infantil convergen en un trastorno central: la resistencia a la insulina (IR) inminente, para la cual aún faltan valores de referencia y medidas estanda-

rizadas. Se evidenció un aumento del metabolismo glucolítico como fuente de energía predominante, junto con una disfunción en el ciclo de Krebs y la β-oxidación de los ácidos grasos. El uso de metabolómica permitió identificar alteraciones metabólicas específicas en la obesidad infantil y su relación con la resistencia a la insulina, proporcionando así un indicador temprano de riesgo mediante la detección de biomarcadores en etapas tempranas, lo que podría ayudar a identificar fenotipos metabólicamente no saludables en el futuro.

Microbiota intestinal y metabolismo del huésped

La microbiota intestinal juega un papel crucial en la regulación del metabolismo del huésped. A través de la producción de metabolitos clave, como ácidos grasos de cadena corta, aminas biógenas y neurotransmisores, la microbiota modula funciones metabólicas fundamentales. Además, influye en la regulación de sistemas como los endocannabinoides, que afectan a procesos metabólicos y conductuales del huésped. Estudios recientes han demostrado que la microbiota también participa en la modulación del sistema inmunitario y en la regulación del eje intestino-cerebro, destacando su relevancia en endocrinología.

Alteraciones en el metabolismo lipídico en la obesidad pediátrica

La obesidad pediátrica representa un desafío creciente con profundas implicaciones metabólicas. Según la revisión de De Spiegeleer et al[1], las alteraciones en el metabolismo lipídico observadas en este contexto incluyen una compleja interacción entre factores genéticos, metabólicos y ambientales. Los principales hallazgos incluyen:

- Disbiosis intestinal y metabolismo del ácido linoleico: la disbiosis intestinal observada en niños con obesidad altera el metabolismo del ácido linoleico, lo que puede contribuir a una mayor inflamación y disfunción metabólica. Esto también impacta la producción de mediadores bioactivos involucrados en procesos inflamatorios y la formación de balsas lipídicas que afectan a la señalización celular.

- Activación del sistema inmunitario: se ha documentado un aumento en la activación inmunitaria debido a metabolitos inflamatorios, como prostaglandinas y leucotrienos, exacerbando el estado inflamatorio crónico asociado a la obesidad pediátrica.

- Papel de la biosíntesis y oxidación lipídica: en niños con obesidad, la biosíntesis de lípidos se ve alterada, así como el equilibrio entre la peroxidación lipídica y los mecanismos antioxidantes, lo que lleva a un estrés oxidativo significativo que impacta la función celular.

- Disfunción mitocondrial y señalización lipídica: las alteraciones en la función mitocondrial y los cambios en los niveles de lípidos bioactivos, como los ácidos grasos poliinsaturados, desempeñan un papel crucial en el desarrollo de resistencia a la insulina y otros trastornos metabólicos.

El enfoque integrador de datos multiómicos descrito en el estudio permite identificar biomarcadores específicos y vías metabólicas alteradas, ofreciendo una base sólida para desarrollar estrategias terapéuticas personalizadas para mitigar los efectos de la obesidad pediátrica.

Nuestro grupo colaboró con el grupo del profesor Argente[2,3] y utilizó un enfoque metabolómico para analizar las diferencias metabólicas entre niños obesos con y sin IR. Se analizaron muestras de suero de 60 niños prepuberales obesos (30 niñas y 30 niños, el 50% con IR y el 50% sin IR) mediante técnicas de espectrometría de masas y cromatografía. Los resultados se validaron en un grupo adicional de 100 niños con características similares. Se identificaron 47 metabolitos significativamente diferentes entre los grupos ($p < 0,05$), y destacó un aumento del 90% en los ácidos biliares en niños con IR. La mayoría de los metabolitos alterados fueron lisofosfolípidos y aminoácidos, lo que sugiere que la inflamación y el metabolismo del carbono central son procesos clave en la disfunción de la señalización de la insulina. Además, las diferencias metabólicas fueron más marcadas en las niñas.

Un segundo análisis en 100 niños obesos prepuberales reveló la alteración de 23 conjuntos metabólicos en niños con IR ($p < 0,05$; tasa de descubrimientos falsos < 5%). Se identificaron el ciclo de la urea, el metabolismo de la alanina y el ciclo glucosa-alanina como vías significativamente afectadas (p valor tras aplicar False Discovery Rate [PFDR] < 0,00005), junto con la disfunción mitocondrial. No se encontró correlación entre la desviación del índice de masa corporal y los componentes metabolómicos.

El análisis ROC mostró que la combinación de leptina y alanina tuvo un alto valor predictivo para IR en toda la cohorte –área bajo la curva (AUC) = 0,87–, con variaciones entre sexos (AUC en niños = 0,84 y en niñas = 0,91). Diferentes combinaciones de metabolitos y adipocinas demostraron una alta sensibilidad para la detección de IR según el sexo.

El análisis metabolómico puede identificar alteraciones metabólicas clave en niños obesos con IR, permitiendo la detección temprana de riesgo metabólico a partir de una sola muestra en ayunas. Estos hallazgos pueden tener aplicaciones clínicas en la identificación

y manejo de niños en riesgo sin necesidad de pruebas invasivas.

Microbiota Intestinal en la primera infancia

Los primeros 1.000 días de vida son cruciales para el desarrollo de la microbiota intestinal. Durante este período, la microbiota desempeña un papel clave en el establecimiento de la inmunidad y el metabolismo. La disbiosis durante esta etapa puede tener efectos duraderos, contribuyendo al desarrollo de patologías metabólicas y endocrinas en la vida posterior. Investigaciones recientes han destacado la importancia de la microbiota en la regulación de los ácidos biliares y en el desarrollo del sistema endocrino, subrayando su potencial como diana terapéutica.

El establecimiento temprano de la microbiota intestinal está profundamente influenciado por factores como el tipo de parto, la lactancia materna y la alimentación complementaria. Según el estudio publicado en *Nature Communications*[4], este período define una ventana de oportunidad única para moldear la salud metabólica y endocrina a largo plazo.

El trabajo destaca los siguiente:

1. **Establecimiento inicial de la microbiota**: durante el nacimiento y los primeros meses, la microbiota se configura principalmente por la transferencia materna de microorganismos. Este proceso tiene implicaciones críticas en el desarrollo del sistema inmunitario y en la protección frente a patógenos.

2. **Impacto de la lactancia materna**: la lactancia materna favorece el crecimiento de bacterias beneficiosas, como *Bifidobacterium*, las cuales desempeñan un papel esencial en la producción de metabolitos bioactivos, incluyendo ácidos grasos de cadena corta, que son cruciales para el metabolismo del huésped.

3. **Consecuencias de la disbiosis temprana**: la disbiosis en este período crítico puede llevar a desequilibrios metabólicos y a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades como obesidad y diabetes de tipo 2 en la vida posterior.

4. **Potencial para la medicina personalizada**: este estudio subraya el potencial de intervenciones personalizadas, como probióticos o modificaciones en la dieta, para optimizar la microbiota en los primeros 1.000 días y prevenir futuras complicaciones metabólicas.

Integración multiómica

La integración de datos multiómicos permite una comprensión más profunda de los procesos biológicos. Este enfoque combina datos de genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica para explorar rutas como la biosíntesis de ácidos grasos insaturados y el metabolismo del triptófano. La sinergia entre estas disciplinas ofrece nuevas oportunidades para desentrañar los mecanismos subyacentes de enfermedades complejas. Por ejemplo, la aplicación de técnicas multiómicas ha permitido caracterizar las diferencias entre la microbiota y el metaboloma de infantes y adultos, identificando firmas específicas que podrían ser útiles en medicina personalizada.

Conclusiones del estudio multiómico

Los estudios recientes han identificado diferencias significativas en la composición de la microbiota fecal, su funcionalidad y el metaboloma entre infantes y adultos. Estas diferencias reflejan una firma multiómica única en los infantes, subrayando la importancia de abordar el metabolismo desde una perspectiva integradora. Asimismo, el uso de modelos animales y estudios longitudinales podría complementar estos hallazgos y abrir nuevas vías de investigación.

En conclusión, la metabolómica representa un enfoque transformador para la investigación en endocrinología. A medida que avanzamos, es fundamental explorar las interacciones entre la microbiota intestinal, el metaboloma y el fenotipo para desarrollar intervenciones más efectivas y personalizadas.

Bibliografía

1. De Spiegeleer M, De Paepe E, Van Meulebroek L, Gies I, De Schepper J, Vanhaecke L. Paediatric obesity: a systematic review and pathway mapping of metabolic alterations underlying early disease processes. Mol Med 2021; 27: 145.

2. Mastrangelo A, Martos-Moreno GÁ, García A, Barrios V, Rupérez FJ, Chowen JA, et al. Insulin resistance in prepubertal obese children correlates with sex-dependent early onset metabolomic alterations. Int J Obes (Lond) 2016; 40: 1494-502.

3. Martos-Moreno G, Mastrangelo A, Barrios V, García A, Chowen JA, Rupérez FJ, et al. Metabolomics allows the discrimination of the pathophysiological relevance of hyperinsulinism in obese prepubertal children. Int J Obes 2017; 41: 1473-80.

4. Barker-Tejeda TC, Zubeldia-Varela E, Macías-Camero A, Alonso L, Martín-Antoniano IA, Rey-Stolle MF, et al. Comparative characterization of the infant gut microbiome and their maternal lineage by a multi-omics approach. Nat Commun 2024; 15: 3004.