

Consumo de fibra dietética en salud cardiometabólica: una perspectiva metabolómica

Andrea Union Caballero

Investigadora predoctoral

Grupo Biomarcadores y metabolómica nutricional y de los alimentos

Departamento de Nutrición, Ciencias de la Alimentación y Gastronomía



Indice

- Qué es la fibra
- Fibra y salud cardiometabólica
- Biomarcadores para el consumo de fibra: metabolómica
- Estudios recientes: analisis de la huella metabolómica del consumo de fibra y cómo puede asociarse con sus efectos en salud

Fibra dietética

Carbohidratos que forman parte de las **membranas de las células vegetales** que no pueden ser metabolizados por enzimas digestivas codificadas en el genoma humano

Gran variedad de sustancias de origen vegetal



No se absorben ni digieren en el intestino delgado y pasan al intestino grueso



Fermentación parcial o total por la **microbiota**



Producción de metabolitos con efectos en salud



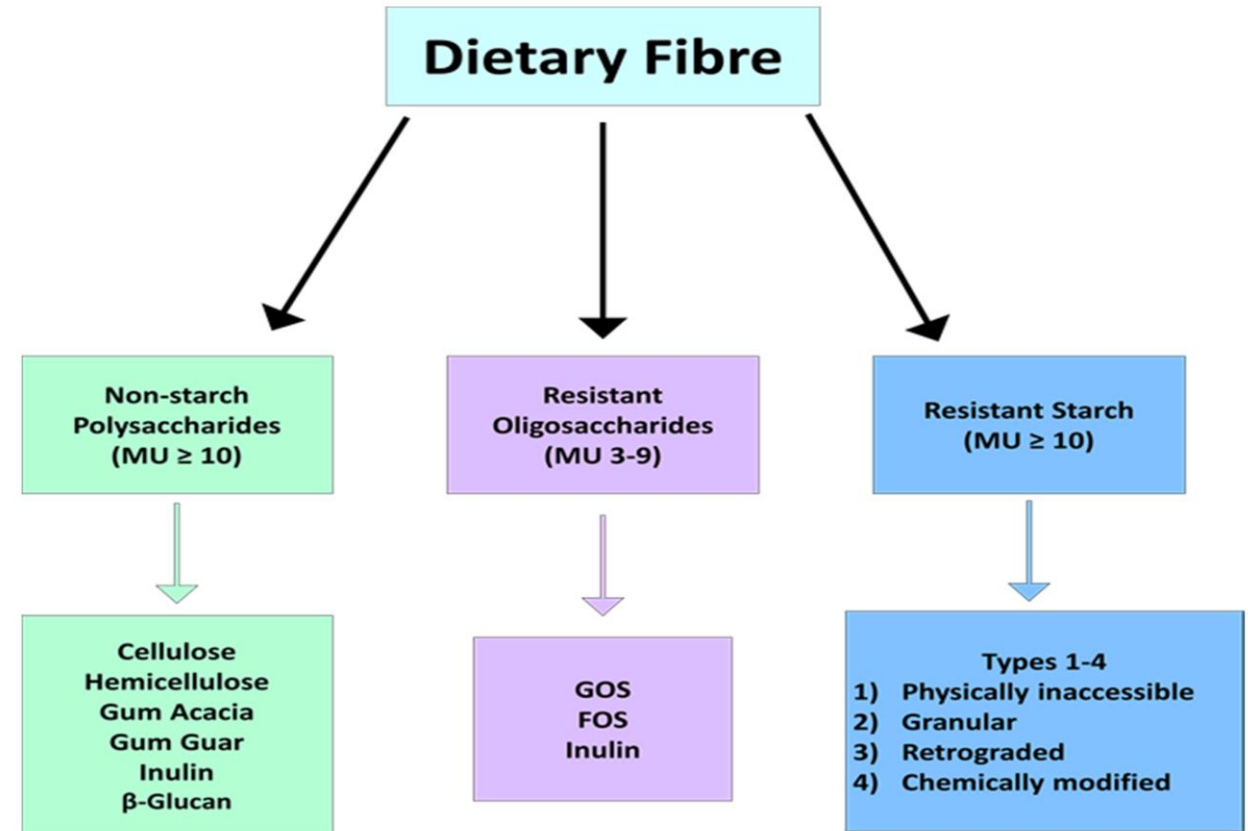
Fibra dietética: Clasificación y tipos

1. Polisacáridos no almidón (≥ 10 uds. monoméricas): celulosa, hemicelulosas, pectinas, hidrocoloides como beta-glucanos, gomas y mucílagos

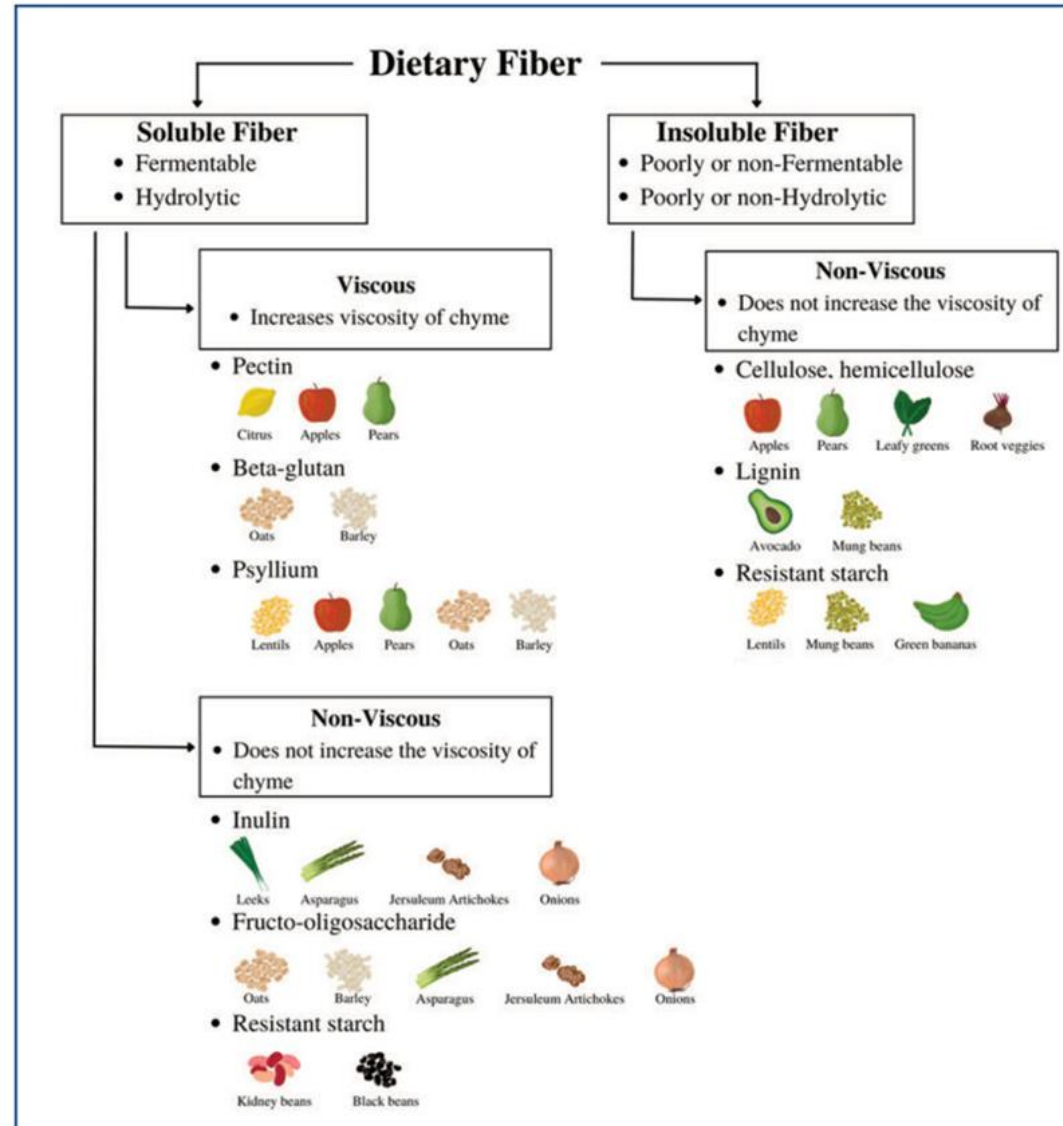
2. Oligosacáridos resistentes a la digestión (3-9 uds. monoméricas): fructooligosacáridos (FOS), galactosacáridos (GOS), inulina

3. Almidón resistente a la digestión

4. Lignina: polímero fenólico asociado de forma natural con polisacáridos de la fibra dietética.



Fibra dietética: Clasificación y tipos



Source: adapted from Fatima et al., 2023

Fuentes de fibra dietética

Cereales integrales, verduras y hortalizas, frutas, legumbres, frutos secos y semillas

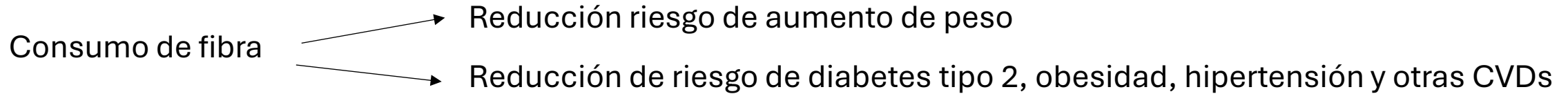
- Fibra insoluble : cereales integrales y sus derivados, leguminosas (guisantes), frutos secos, algunas frutas y hortalizas (vegetales de raíz...)
- Fibra soluble: mayoritariamente en frutas, verduras, hortalizas, legumbres y en algunos cereales (avena y cebada).

Component	Wheat	Rye	Oats	Barley
Total DF	13.5	19.9	10.2	15.2
Arabinoxylan	5.6	8.9	2.0	5.2
Cellulose	2.5	2.9	1.3	1.9
β -Glucan	0.8	1.5	5.0	4.6
Fructan	1.3	4.1	0.2	1.6
Klason lignin	0.8	1.1	1.4	0.7

Results given as % of dry matter.

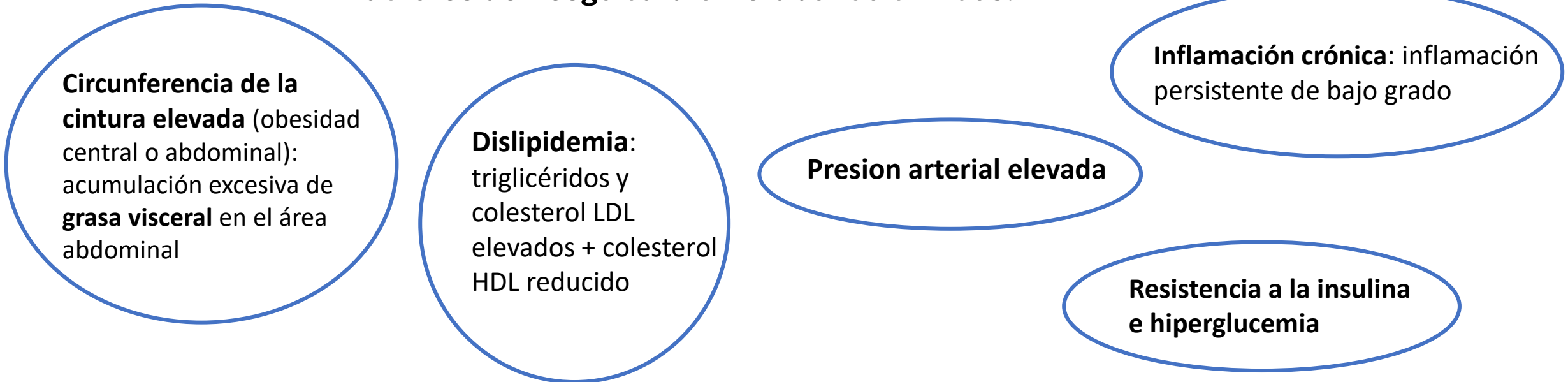
Food	Serving Size	Total Fiber (gm)	Soluble Fiber (gms)	Insoluble Fiber (gms)
Fruits				
Apple, with skin	1 medium	4.2	1.6	2.6
Banana	1 medium	2.3	0.7	1.6
Grapes	1 cup	0.6	0.1	0.5
Orange	1 medium	2.5	1.6	0.9
Vegetables				
Beans, green cooked	1/2 cup	2.0	0.8	1.2
Carrot, raw	1 medium	2.6	1.1	1.5
Cauliflower raw	1/2 cup	1.0	0.4	0.6
Corn, cooked	1/2 cup	4.7	0.2	4.4
Peas, cooked	1/2 cup	4.4	1.2	3.2
Potato, With skin	1 medium	2.4	0.6	1.8
Tomato	1 medium	1.3	0.3	1.0
Breads/Rice/Pasta				
White bread	1 slice	0.6	0.3	0.3
Whole wheat bread	1 slice	2.2	0.5	1.7
Brown rice	1/2 cup	1.8	0.2	1.6
White rice	1/2 cup	0.6	0.2	0.4
Nuts and Seeds				
Almonds	1/4 cup	3.9	0.4	3.5
Cashews	1/4 cup	1.1	0.6	0.5
Peanuts dry roasted	1/4 cup	2.5	0.7	1.8
Walnuts	1/4 cup	1.4	0.5	0.9

Enfermedades cardiometabólicas



- Grupo de trastornos interconectados que afectan tanto al sistema cardiovascular como al metabólico.
Ejemplos: diabetes tipo 2, hipertension arterial, accidente cerebrovascular (ictus), enfermedad coronaria...
- Principal causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial
- Enfermedades multifactoriales con factores de riesgo compartidos

Factores de riesgo cardiometabólico clínicos:



Recomendaciones y efectos en salud

Recomendaciones generales para adultos: **30–35 g/d en hombres y 25–32 g/d en mujeres.**

Fibras viscosas y solubles

- Ralentización del vaciado gástrico y la absorción de carbohidratos  ↓ **glucosa en sangre tras las comidas y/o insulina**
- Unión a los ácidos biliares  ↓ **niveles de colesterol LDL y colesterol total en sangre**

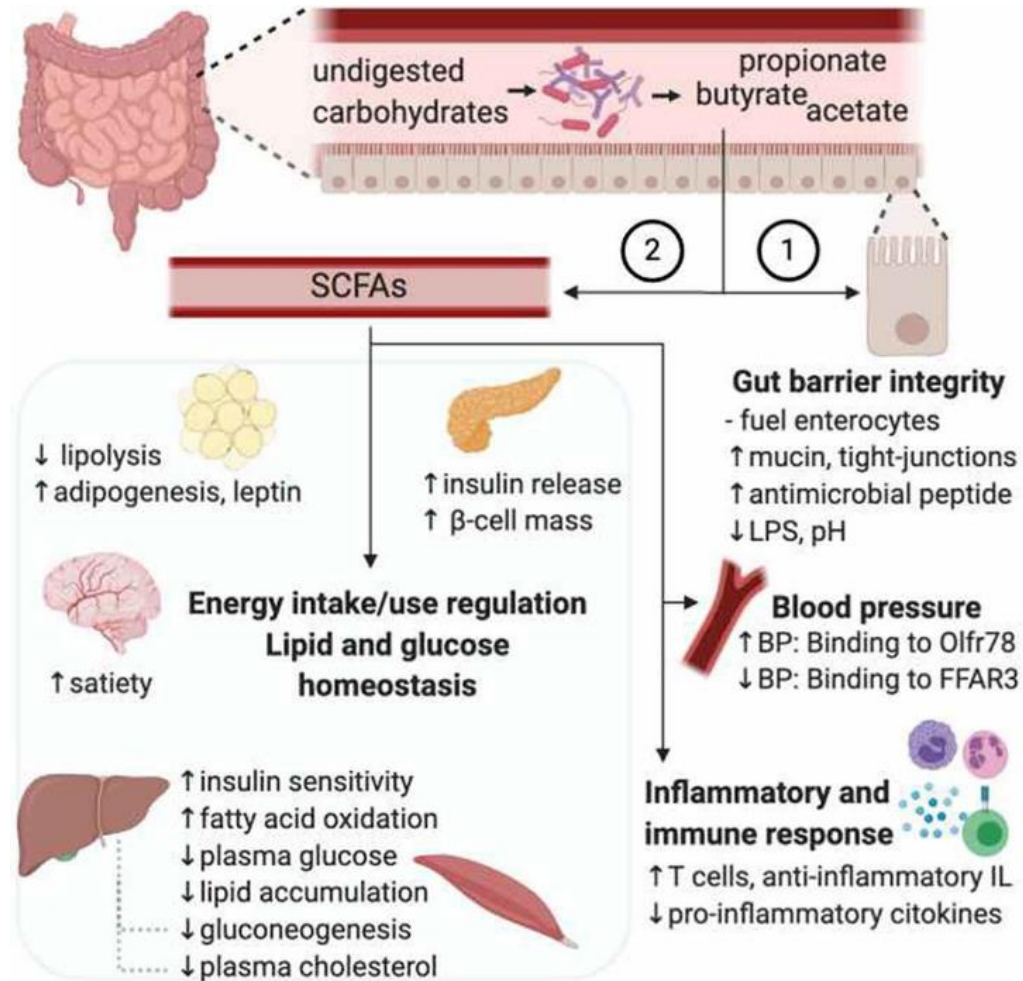
Fibras insolubles

- Aumento del volumen del bolo  ↑ **saciedad**
- Aumento del volumen de las heces y aceleración del tránsito intestinal  ↓ **estreñimiento**
 ↓ **riesgo de cáncer colorrectal**

- Modula la **composición, funcionalidad de la microbiota intestinal y producción de metabolitos** → SCFAs

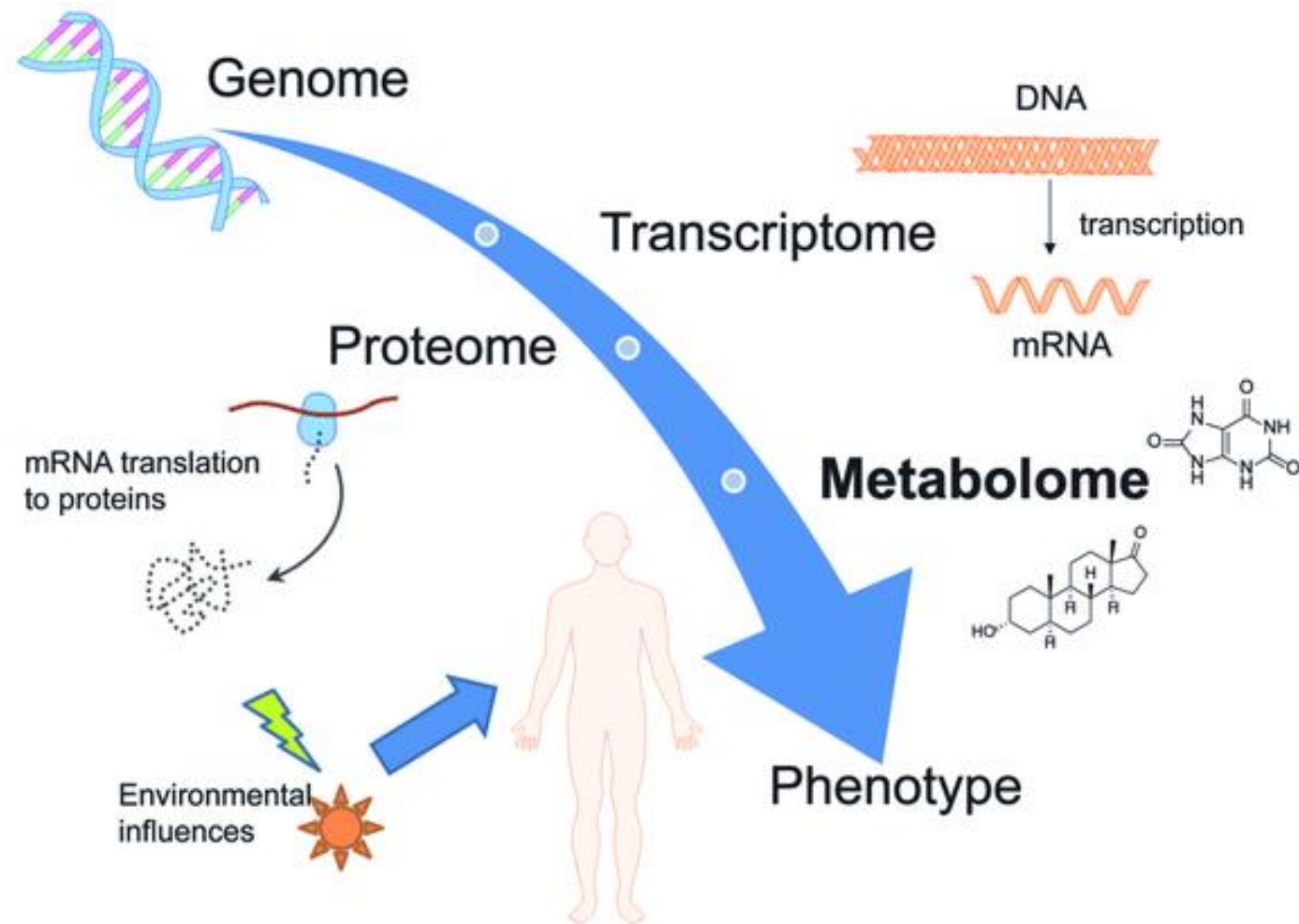
Efectos en salud cardiometabólica: ácidos grasos de cadena corta

- Modula la **composición, funcionalidad de la microbiota intestinal y producción de metabolitos** → SCFAs

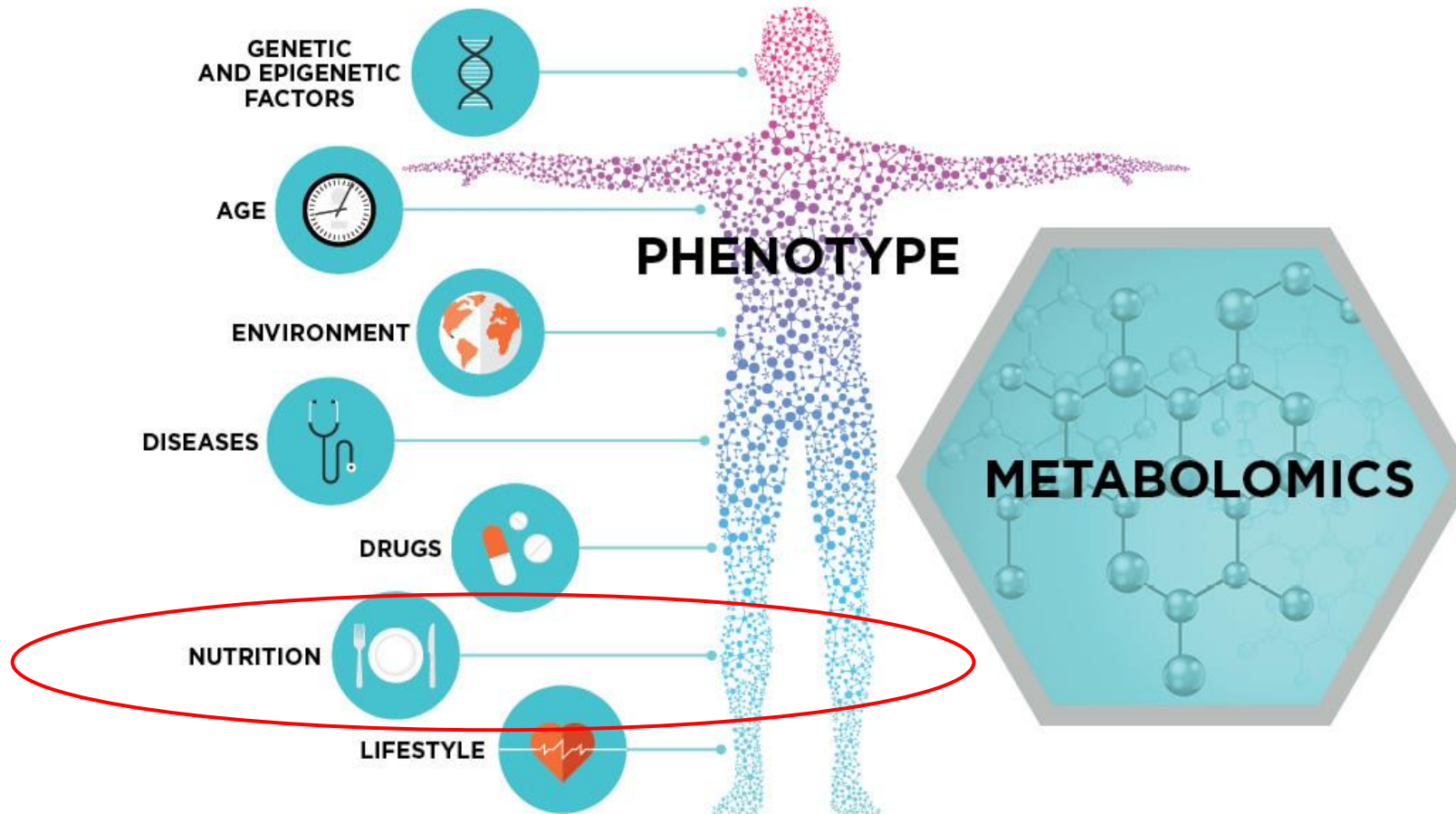


- Regulación saciedad y peso corporal
- Mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal
- Homeostasis del metabolism de lipidos y glucosa
- Modulación inmunidad
- ↓ Inflamación

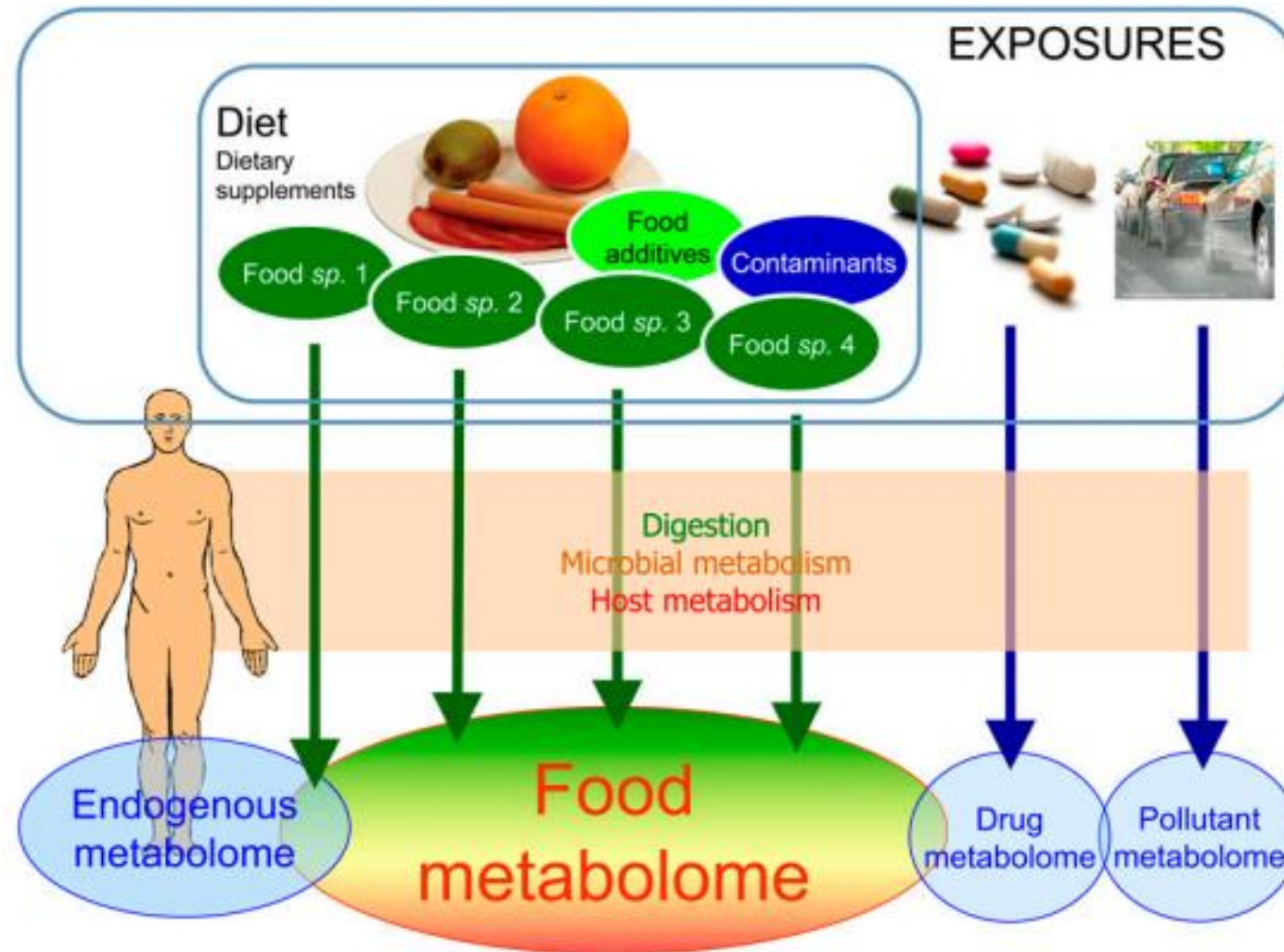
ÓMICAS: Metabolómica



Metabolómica

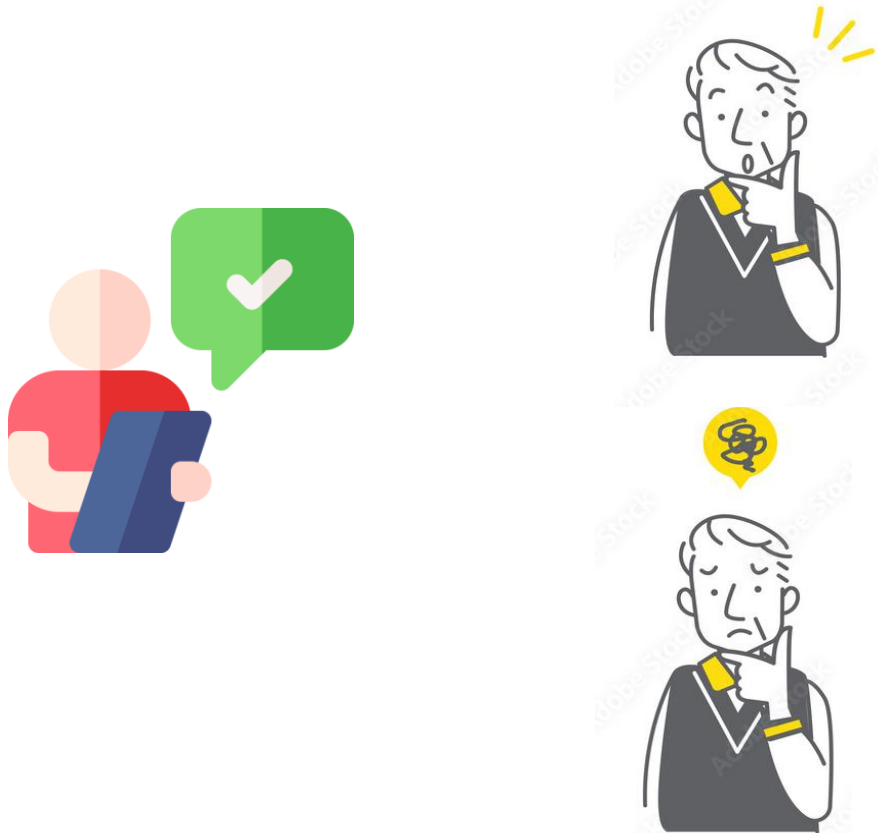


Metabolómica: metaboloma humano

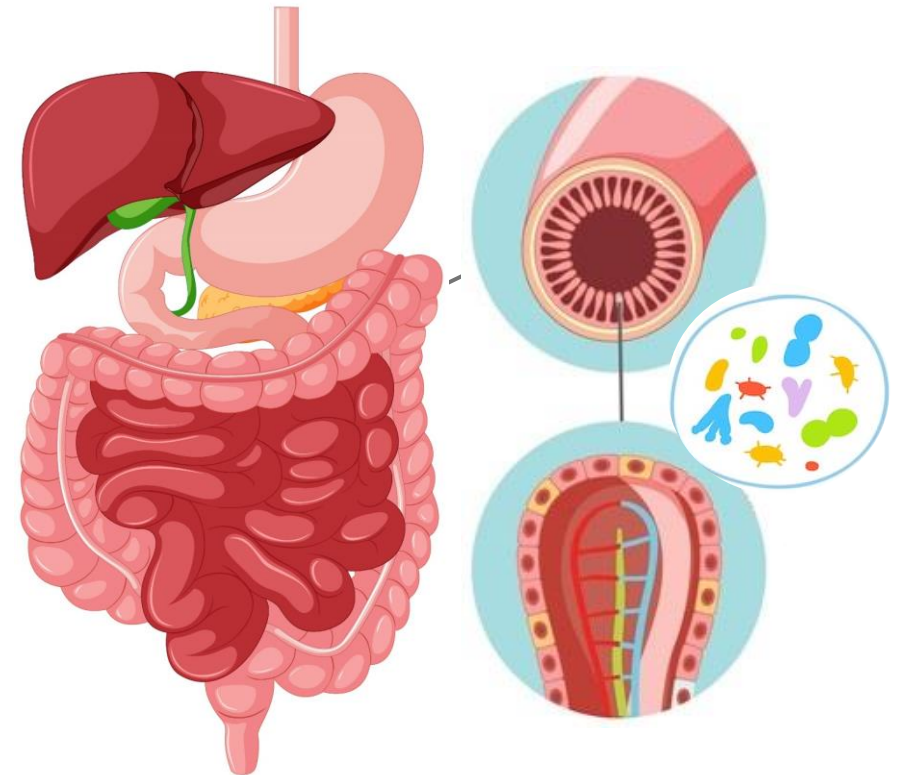


Desafíos en la investigación en nutrición:

Evaluación dietaria



Variabilidad interindividual



Nutrimetabolómica

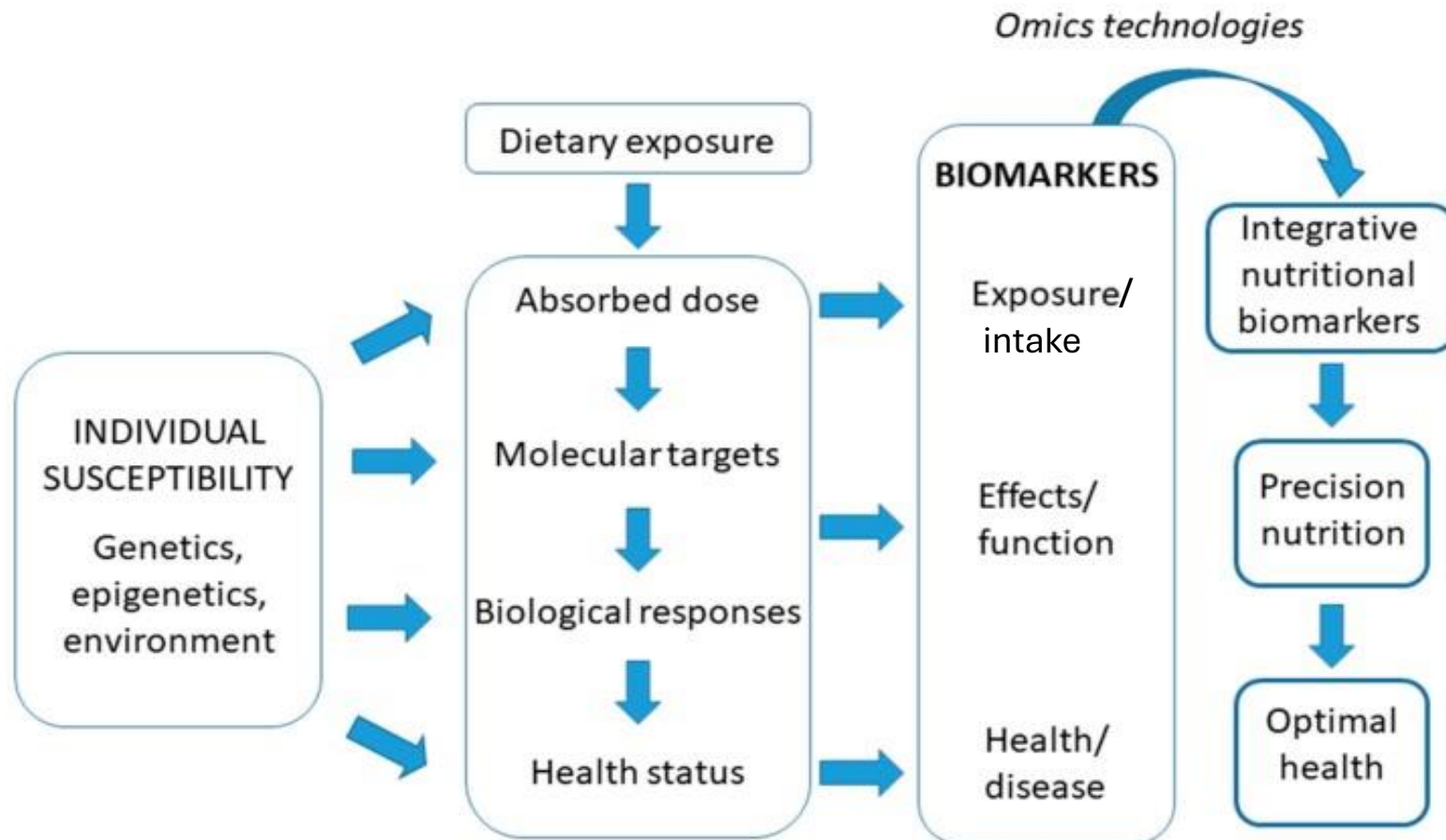
- Estudio de los metabolitos derivados de los alimentos y los componentes dietéticos en biofluidos y tejidos

Permite:

- ✓ Obtener **biomarcadores objetivos de la ingesta** de alimentos
 - Cuantificar la respuesta metabólica de un individuo a intervenciones dietéticas
 - Mejor estudio de las asociaciones dieta-salud en estudios observacionales
- ✓ Caracterizar las **asociaciones o mecanismos dieta-efecto metabólico-salud**
- ✓ Identificar **características metabólicas particulares endógenas o de la microbiota** intestinal que interactúan con la ingesta de un alimento
 - Desarrollo de intervenciones nutricionales específicas para maximizar los efectos en salud → **nutrición de precisión**

Nutrimetabolómica

Tipos de biomarcadores:



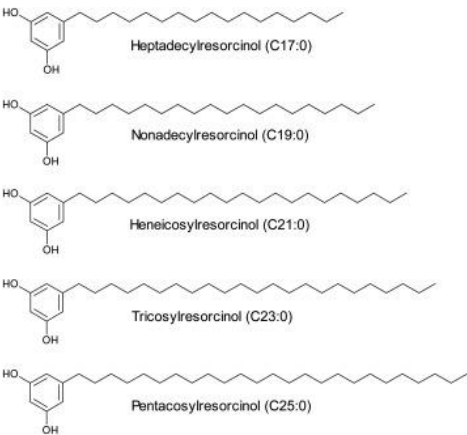
Biomarcadores de fibra dietética

Ausencia de biomarcadores asociados a la ingesta total de fibra

Principales biomarcadores evaluados ➡ Biomarcadores asociados a la ingesta de cereales integrales

Alquilesorcinoles

- Grupo de lípidos fenólicos presentes en el salvado de trigo y centeno
- No se degradan durante el procesamiento alimentario ➡ aparecen en cantidades proporcionales al consumo
- Empleados como **biomarcadores específicos de la ingesta de trigo y centeno integrales** en orina y plasma



Benzoxacinoides y sus metabolitos microbianos

- Metabolitos secundarios, sistema de defensa de ciertas plantas (trigo, centeno, maíz)
- Principales tipos: 2,4-dihydroxy-1,4-benzoxazin-3-one (**DIBOA**), 2-hydroxy-7-methoxy-1,4-benzoxazin-3-one (**HMBOA**), hydroxyphenylacetamide (**HPA**), hydroxyhydroxyphenylacetamide (**HHPA**) , **2-aminophenol sulfato** (microbiota).
- Biomarcadores no validados de trigo y centeno integral

Otros:

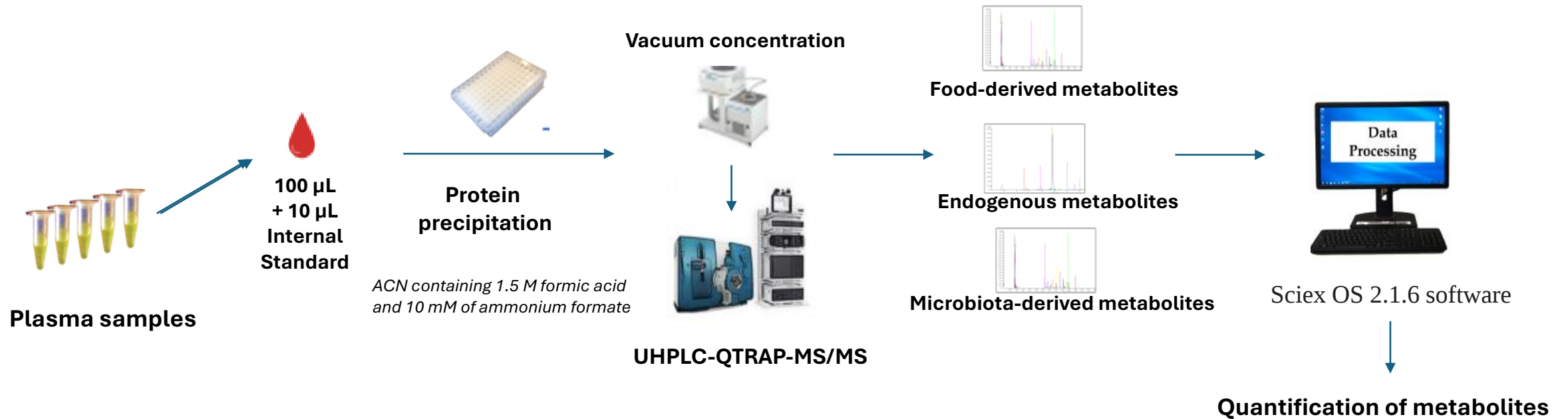
Acido indolpropionico (IPA)
Acido hipurico ➡ Metabolitos de efecto?

Estudios recientes

Metabolome biomarkers linking dietary fibre intake with cardiometabolic effects:
Results from the Danish Diet, Cancer and Health-Next Generations MAX study

Metabolite biomarkers linking a high-fibre rye intervention with cardiometabolic risk factors: the RyeWeight-study

METABOLÓMICA DIRIGIDA



Metabolome biomarkers linking dietary fibre intake with cardiometabolic effects: Results from the Danish Diet, Cancer and Health-Next Generations MAX study

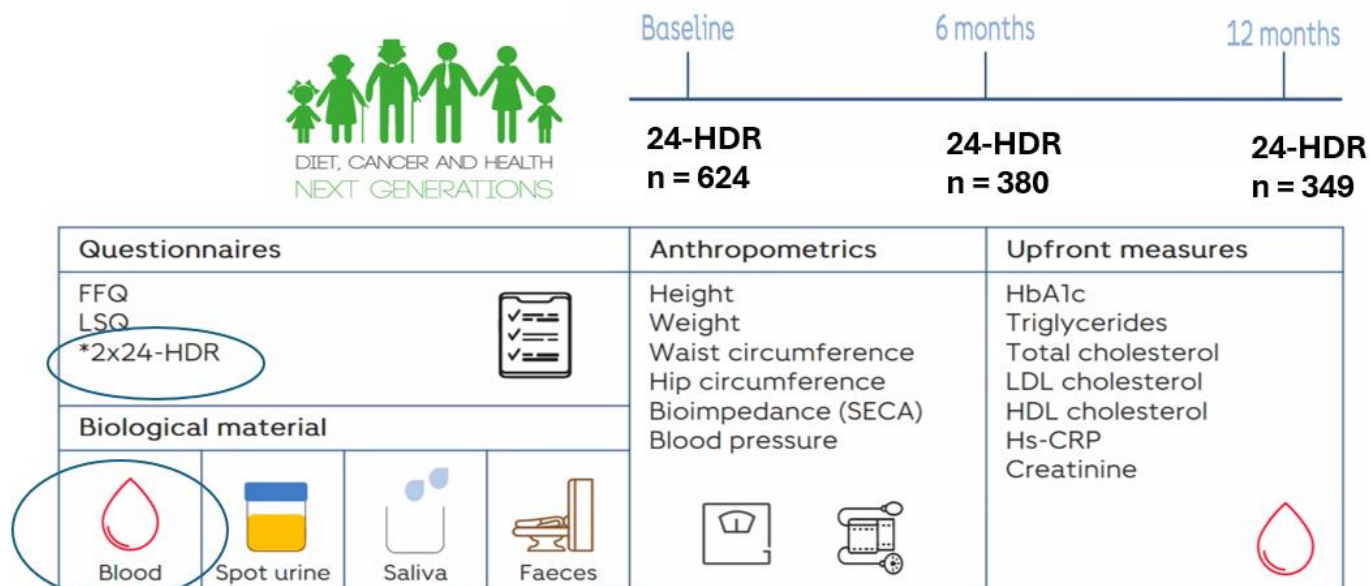
Objetivo:

- ✓ **Descubrir biomarcadores metabolómicos asociados con la ingesta de fibra dietética y evaluar su capacidad o aplicabilidad en:**
 - I. Predecir la ingesta de fibra dietética autoreportada en cuestionarios**
 - II. Asociarla con factores de riesgo cardiometabólico**

Estudio MAX (DCH-NG MAX study):

- Submuestra de validación de la cohorte danesa DCH-NG (39.554 participantes, 2015-2019)
- Estudio observacional de 1 año de duracion
- Recogida de datos de dieta (24-HDR), clínicos, y metabolómicos (plasma) al inicio, a los 6 y 12 meses.
- **BD final: 624 participantes, 1.353 observaciones totales a los tres tiempos**
- **Tras el procesado, BD metabolómica: 408 metabolitos**

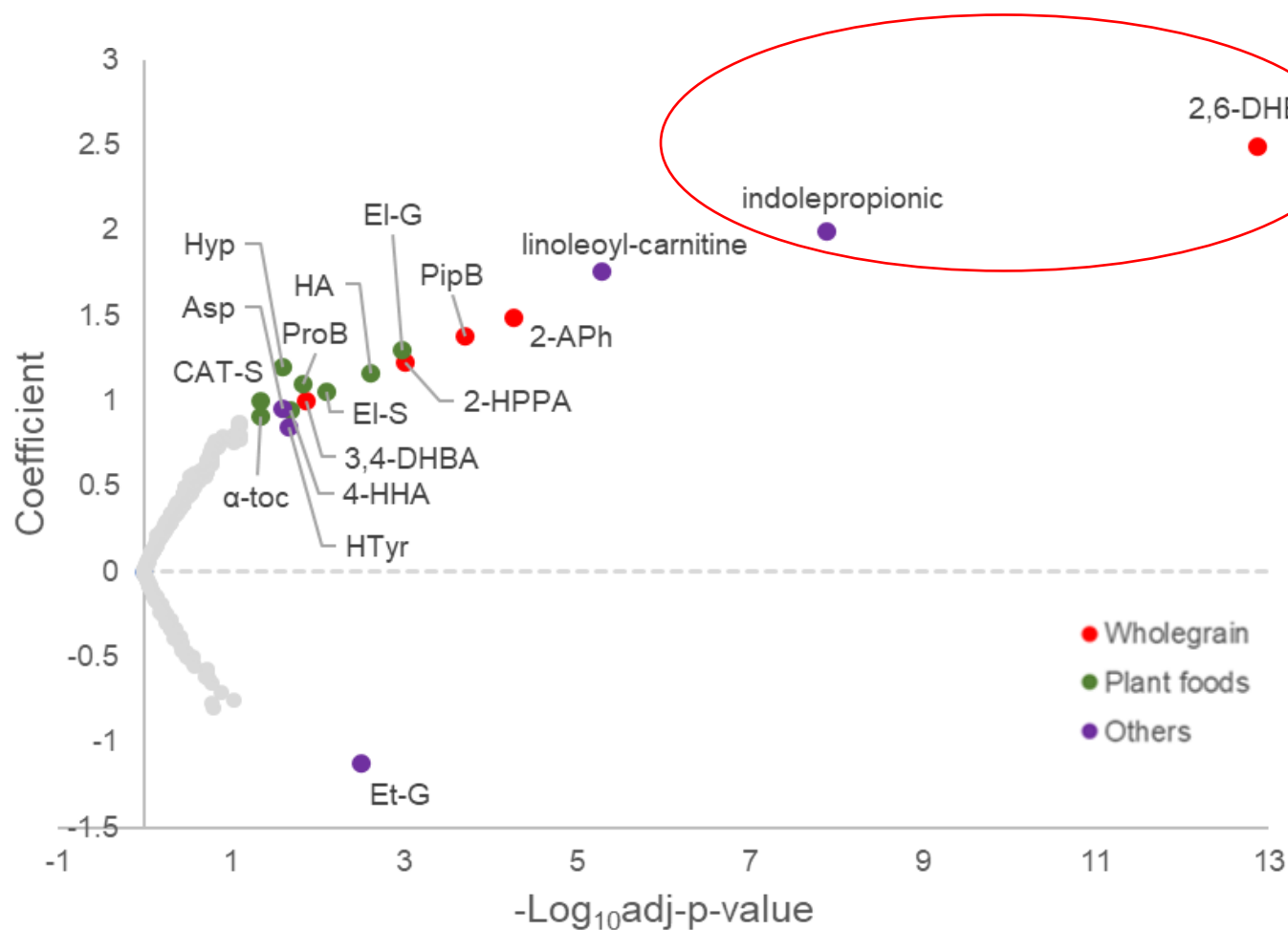
Edad media: 43 años, BMI : 25 kg/m2, ingesta media de fibra : 21 g/día



*Not collected in DCH-NG

Food intake	
Cereal whole grain (g/d)	115 (45-200)
Cereal refined (g/d)	45 (0-125)
Fruits (g/d)	150 (0-313)
Vegetables (g/d)	140 (30-290)
Legumes (g/d)	0 (0-0)
Nuts and seeds (g/d)	0 (0-10)

Metabolitos asociados con el consumo total de fibra: analisis univariado



Biomarcadores asociados con cereales de grano entero:

- 2,6-dihydroxybenzoic acid (2,6-DHBA); 3,4-dihydroxybenzoic acid (3,4-DHBA);
- **Benzoxazinoid metabolites** : 3-(2-hydroxyphenyl)-propionic acid (2-HPPA), 2-aminophenol
- **Betainized compounds** : pipecolic acid betaine

Biomarcadores relacionados con alimentos vegetales:

- Conjugated enterolactones, hippuric acid, 4-hydroxyhippuric acid, catechol-sulfate, prolin betaine, hypaphorine, α-tocopherol

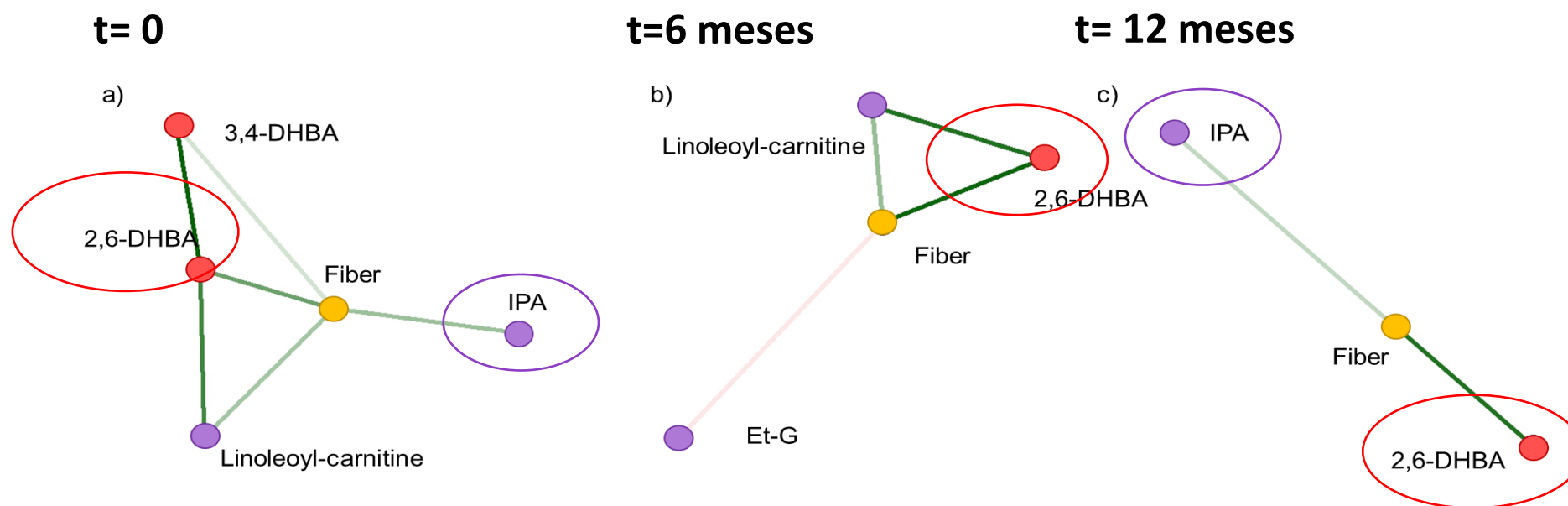
Otros:

- Indolepropionic acid (IPA) (metabolito microbiano del triptófano), hydroxytyrosol, linoleoyl-carnitine, aspartic acid; ethyl glucuronide (marcador de consumo de alcohol)

Asociación entre metabolitos plasmáticos y ingesta de fibra dietética en el estudio MAX (n=624, k=1,353). According to linear mixed models with random intercepts (defined by participant ID), adjusted for age, sex, BMI. P-values were adjusted by Benjamini-Hochberg procedure and adjusted-p-values <0.05 were considered significant.

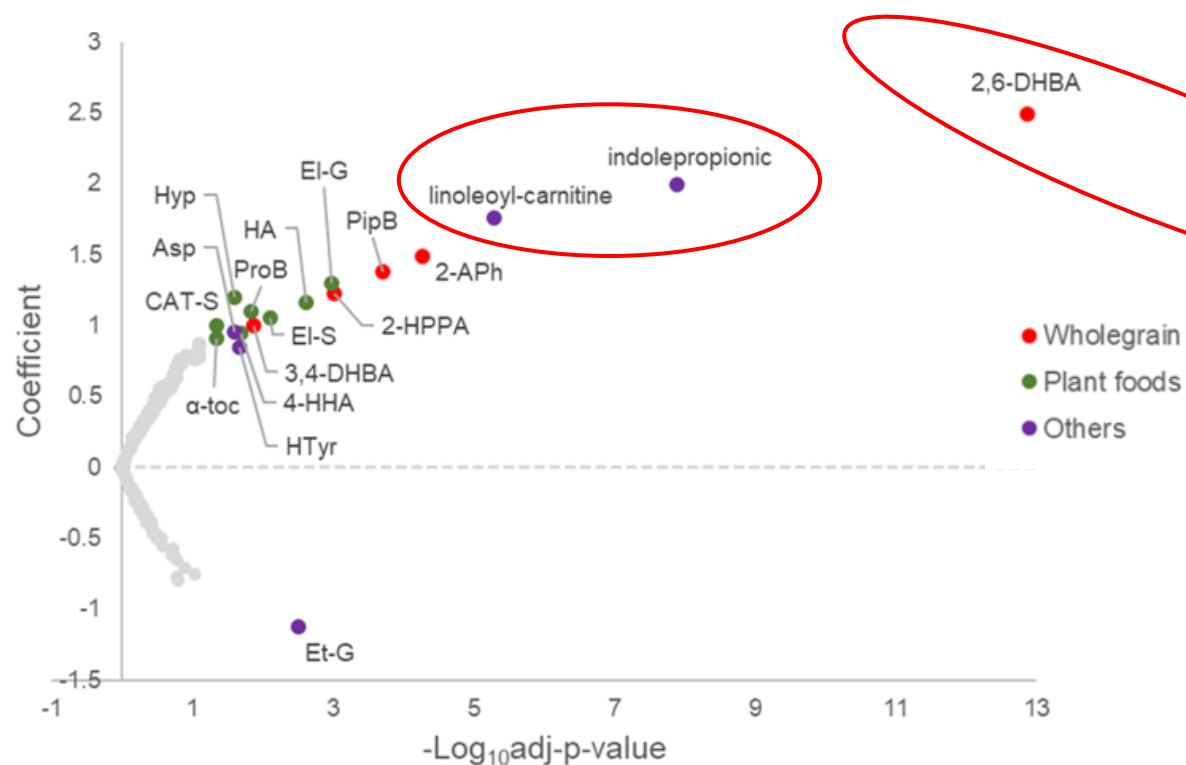
Metabolitos asociados con el consumo total de fibra: análisis multivariado

Asociaciones de primer orden entre fibra y metabolitos basado en modelos gráficos mixtos (MGMs):



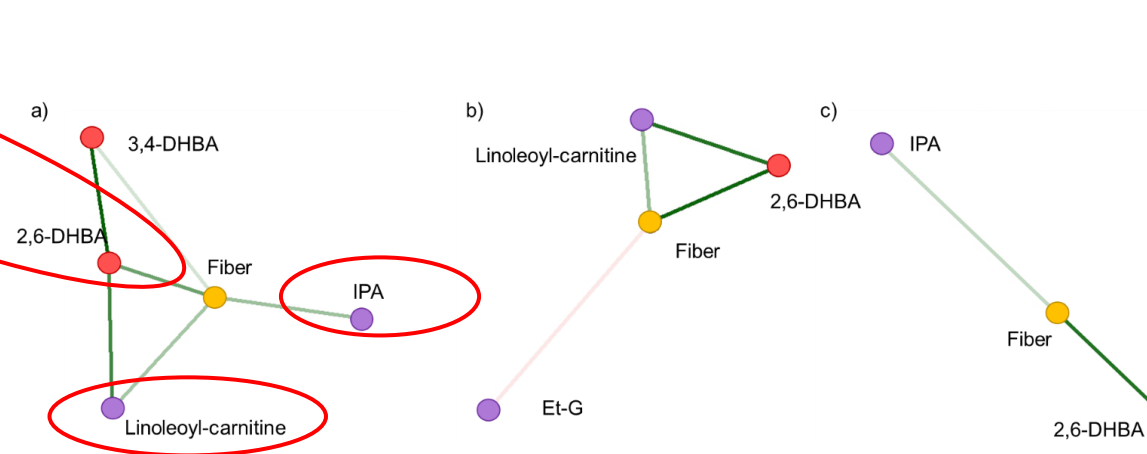
First-order neighborhood of dietary fiber intake according to Mixed Graphical Models in participants with metabolomic analyses, after adjustment for clinical and all other metabolomic variables. Variables included in the model: fiber intake, age, sex, BMI and all metabolomic variables.

Metabolitos asociados con el consumo total de fibra:



Association between dietary fibre intake and plasma metabolites in the DCH-NG MAX study (n=624, k=1,353). According to linear mixed models with random intercepts (defined by participant ID), adjusted for age, sex, BMI, and time.

- ❑ Predominio de **ácidos fenólicos y fenoles** derivados de la microbiota intestinal



First-order neighborhood of dietary fibre intake according to Mixed Graphical Models in participants with metabolomic analyses at baseline (panel a), and 6 (panel b) and 12 months (panel c, n=624, k=1,353). Edge intensity reflects the strength of an association from strong positive (dark green) to strong negative association (dark red). Variables included in the mixed graphical model were dietary fibre intake, age, sex, BMI, and all the metabolomic variables.

- ❑ Dos metabolitos microbianos asociados con la fibra en cada tiempo de estudio y mediante diferentes enfoques estadísticos: **ácido 2,6-dihidroxibenzoico (2,6-DHBA), ácido indolpropiónico (IPA).**

Metabolitos asociados con el consumo total de fibra:

Phenolic acids and phenols (gut microbial metabolites):

- 2-HPPA: 3-(2-hydroxyphenyl)-propionic acid
- 3,4-DHBA
- 2,6-DHBA
- 2-aminophenol
- Hippuric acid
- 4-hydroxyhippuric acid
- Catechol-sulfate

Other gut microbial metabolites:

- Indolepropionic
- Enterolactone-sulfate and -glucuronide

Betainized compounds:

- Pipecolic betaine
- Proline betaine
- Hypaphorine

Others:

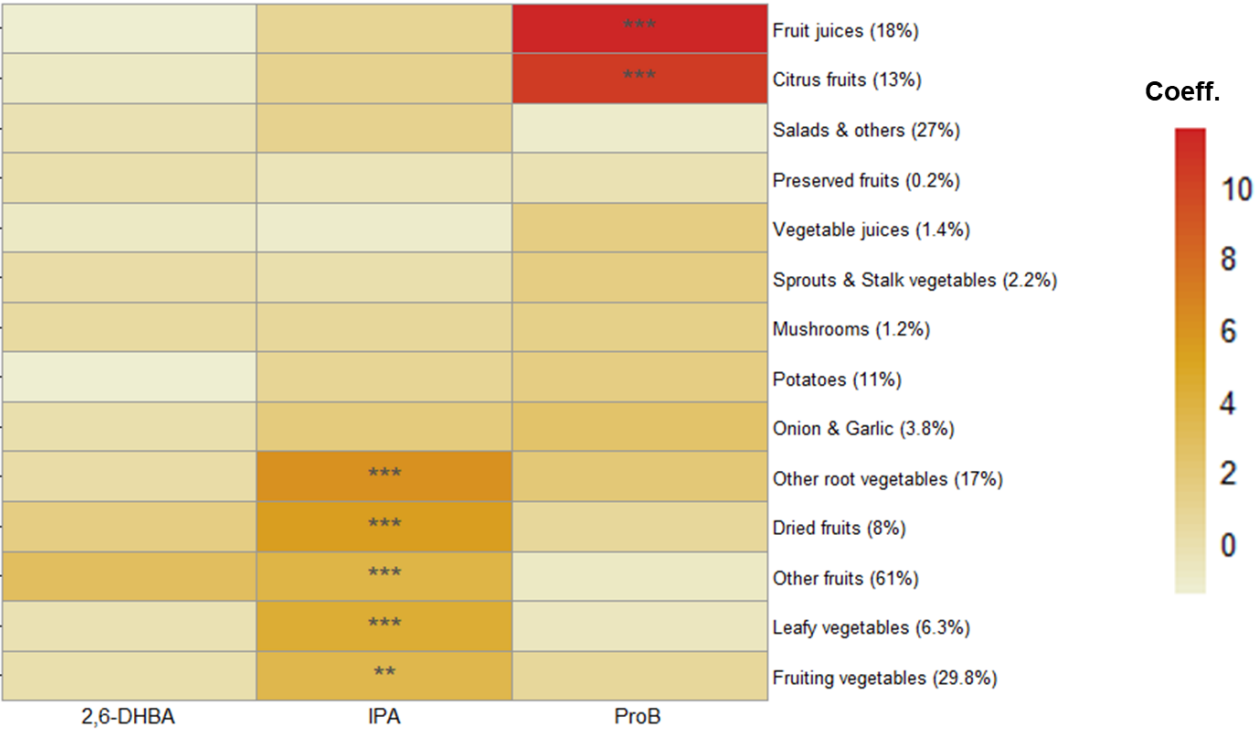
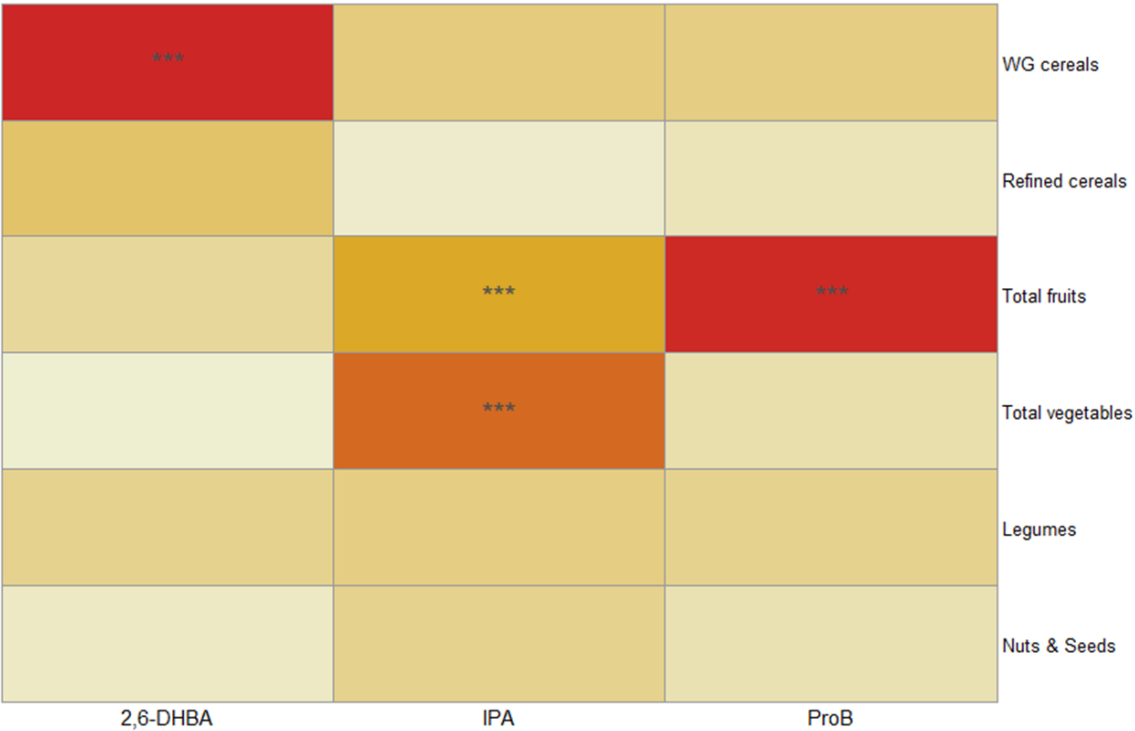
- Linoleoyl-carnitine
- α -tocopherol
- Hydroxytyrosol
- Aspartic acid

Reported to be associated with **WG cereals*

Reported to be associated with **overall dietary fiber*

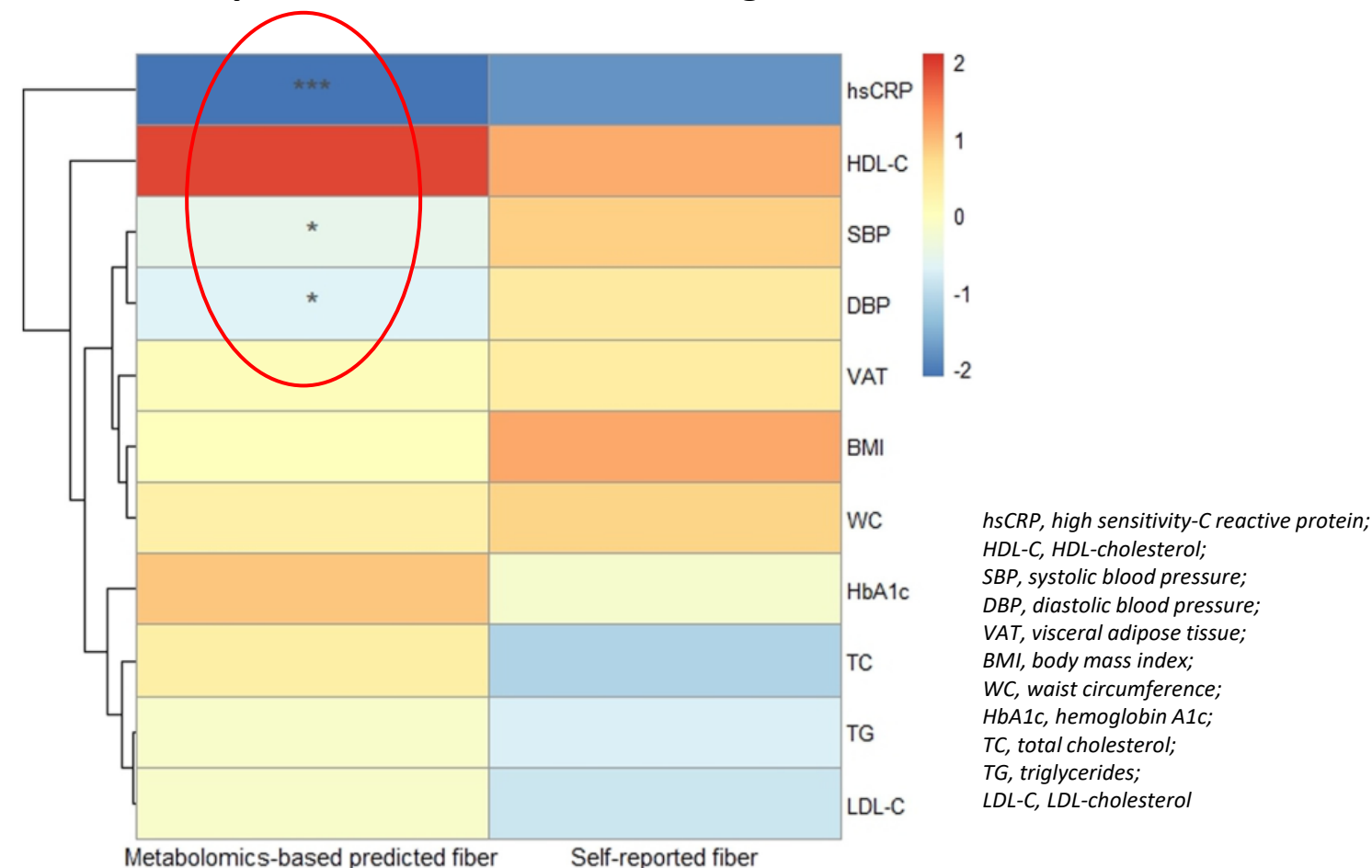
Asociación entre los metabolitos seleccionados y las fuentes de fibra en dieta:

- Los niveles de 2,6-DHBA se asocian con el consumo de cereales de grano entero
- IPA se asocia con el consumo de frutas y vegetales
- Prolina betaína se asocia con el consumo de frutas, específicamente con cítricos y zumos



Coefficients calculated using linear mixed models in the whole study population (n=624, k=1,353)

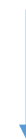
Asociación entre la ingesta de fibra predicha basada en la metabolómica y la ingesta de fibra autorreportada con factores de riesgo cardiometabólico:



Heatmap que muestra la asociación entre la ingesta de fibra predicha por metabolómica y la ingesta de fibra autoreportada con factores de riesgo cardiometabólico en el estudio DCH-NG MAX.

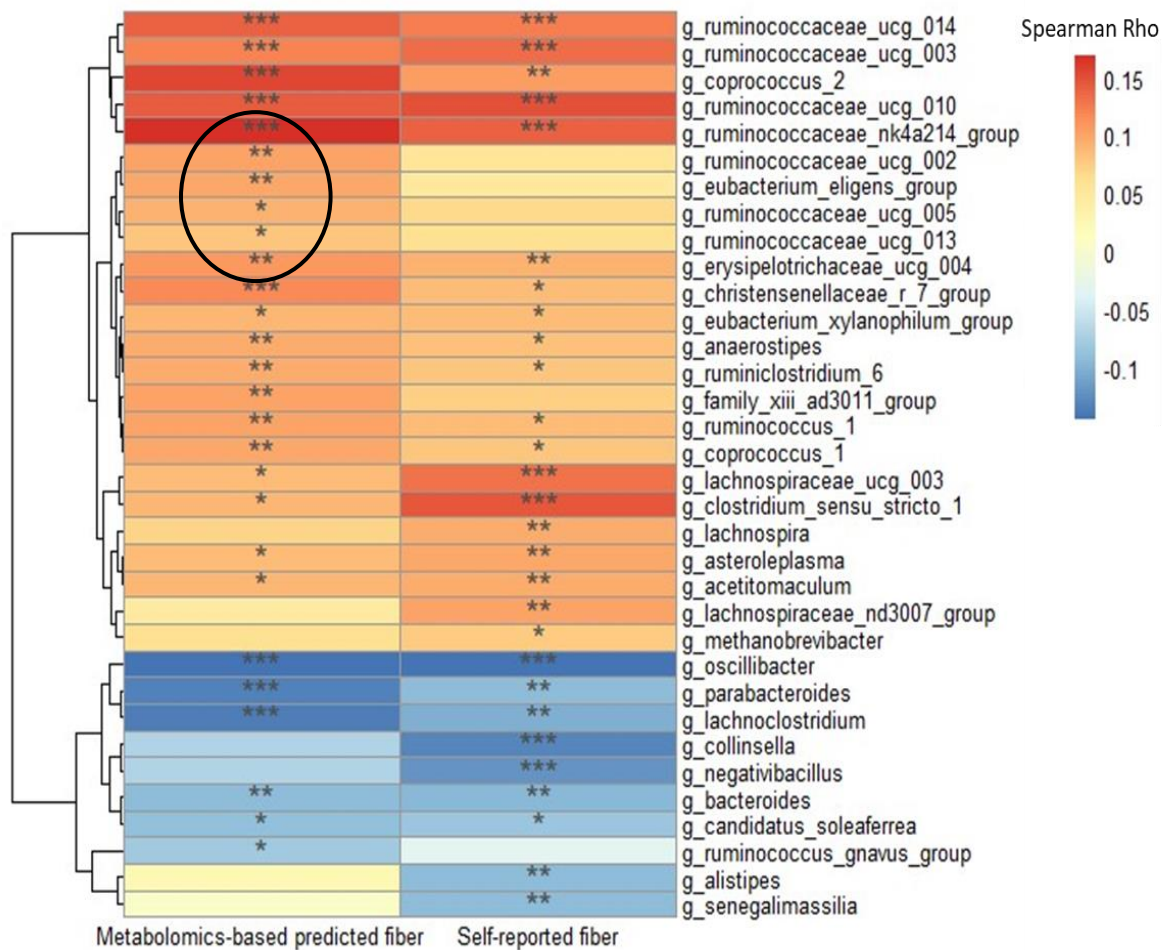
Coeficientes calculados mediante modelos lineales mixtos en toda la población de estudio ajustados por sexo, edad y BMI. (n=624, k=1,353). FDR-adjusted p-value <0.05, *** FDR-adjusted p-value <0.001.

Uso de **MGMs** (*modelos gráficos probabilísticos no dirigidos*) para **predecir la ingesta de fibra** en función de los niveles de **metabolitos** obtenidos



- La ingesta de **fibra predicha en base a la metabolómica** se **asoció negativamente** con la presión arterial diastólica, la presión arterial sistólica y la **proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP)**.
- Por el contrario, la ingesta de fibra autorreportada no mostró una asociación significativa con ningún factor de riesgo cardiometabólico.

Asociación entre la ingesta de fibra predicha basada en la metabolómica y la ingesta de fibra autorreportada con la composición de la microbiota intestinal:



Ruminococcaceae (UCG-002, UCG-005, UCG-013) y Eubacterium eligens solo mostraron correlación positiva con la fibra predicha en base a la metabolómica, pero no con la ingesta autorreportada

Heatmap que muestra las correlaciones significativas entre la microbiota intestinal (a nivel de género) y la fibra predicha basada en la metabolómica o la fibra autorreportada (n = 561, k = 1213). *FDR-adjusted p-value<0.05, ** FDR-adjusted p-value <0.01, *** FDR-adjusted p-value <0.001. Only significant correlations (FDR-adjusted p-value<0.05) are plotted.

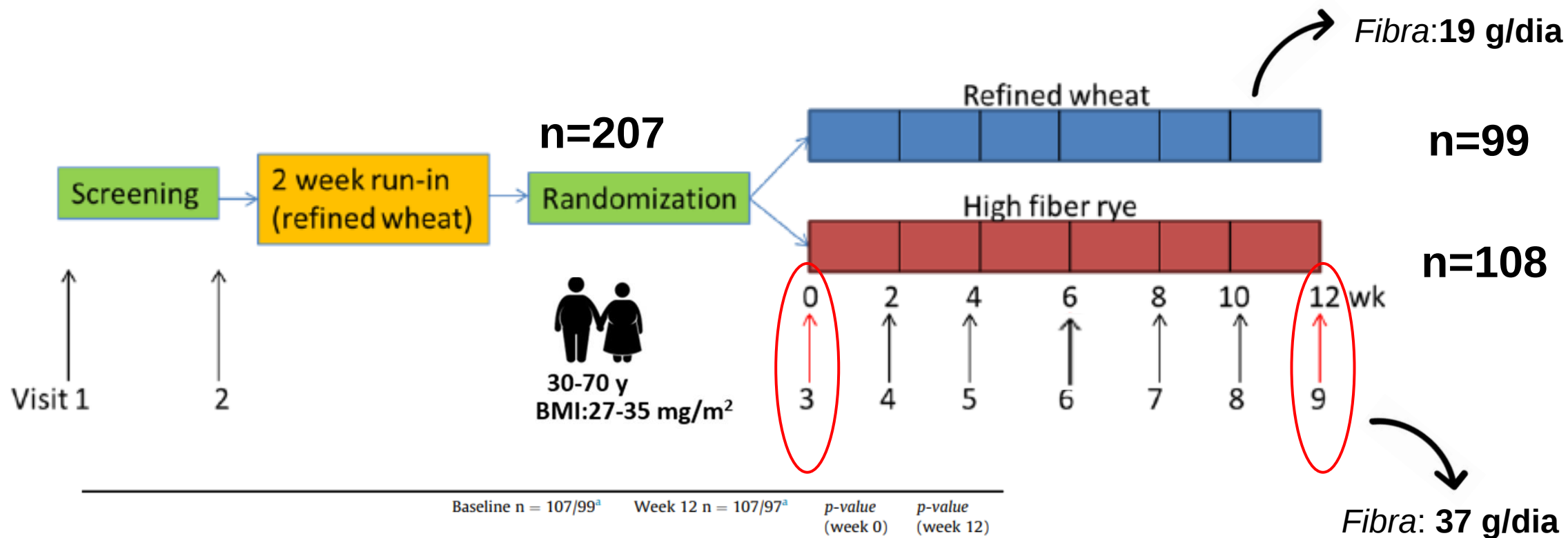
Metabolite biomarkers linking a high-fibre rye intervention with cardiometabolic risk factors: the RyeWeight-study

Objetivo:

- ✓ **Identificar biomarcadores metabolómicos asociados con la ingesta de centeno integral tras una intervención de 12 semanas comparando la ingesta de centeno integral vs. trigo refinado**
- ✓ **Evaluar las asociaciones entre los cambios en los metabolitos, la composición de la microbiota intestinal y los factores de riesgo cardiometabólico producidos por la intervención**

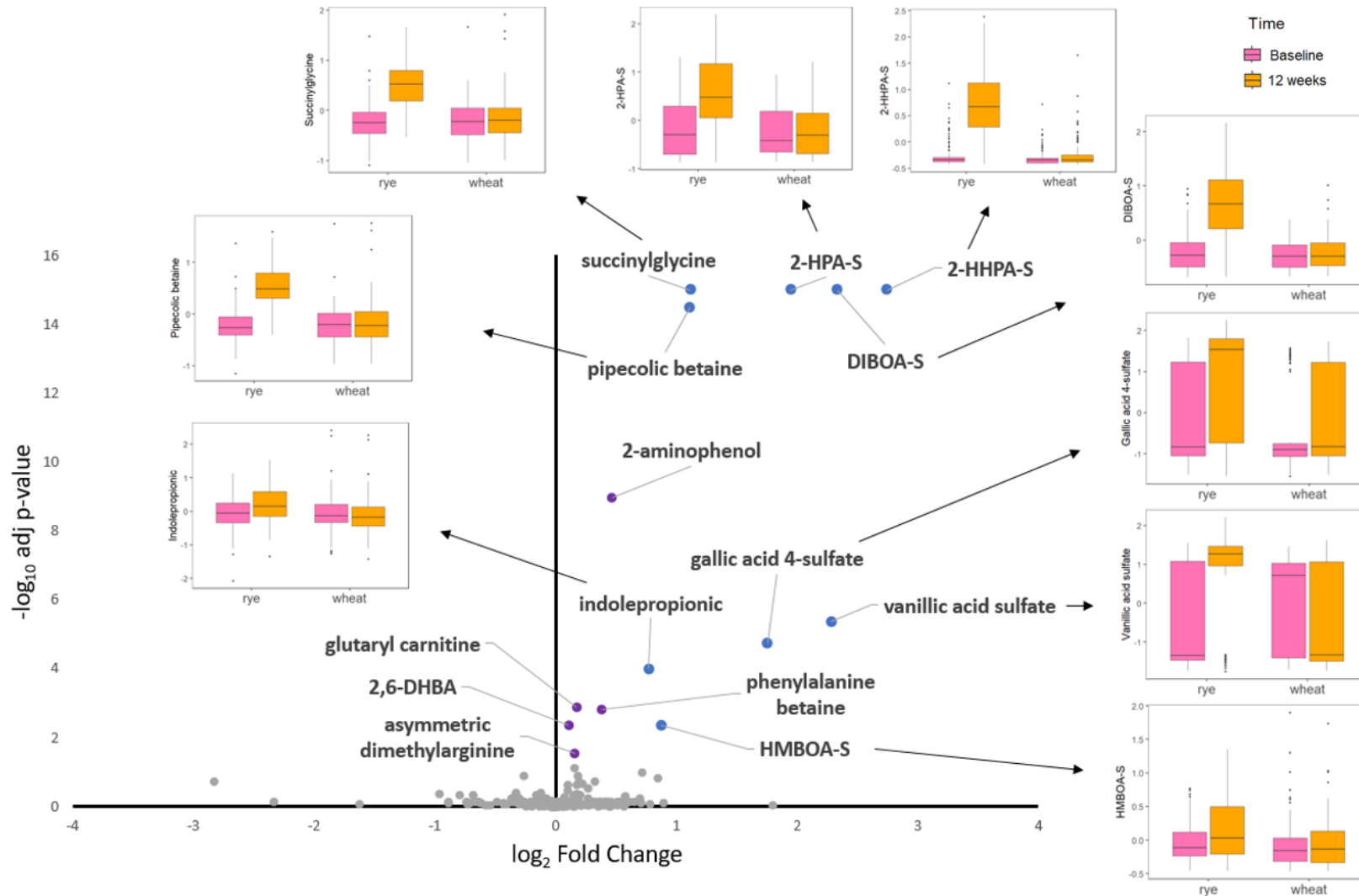
RYE WEIGHT TRIAL

Estudio de **intervención paralelo** en participantes con sobrepeso/obesidad, con el objetivo de comparar el efecto de una **dieta hipocalórica rica en fibra de centeno integral**, con una **dieta de trigo refinado**



Metabolitos asociados con el consumo centeno:

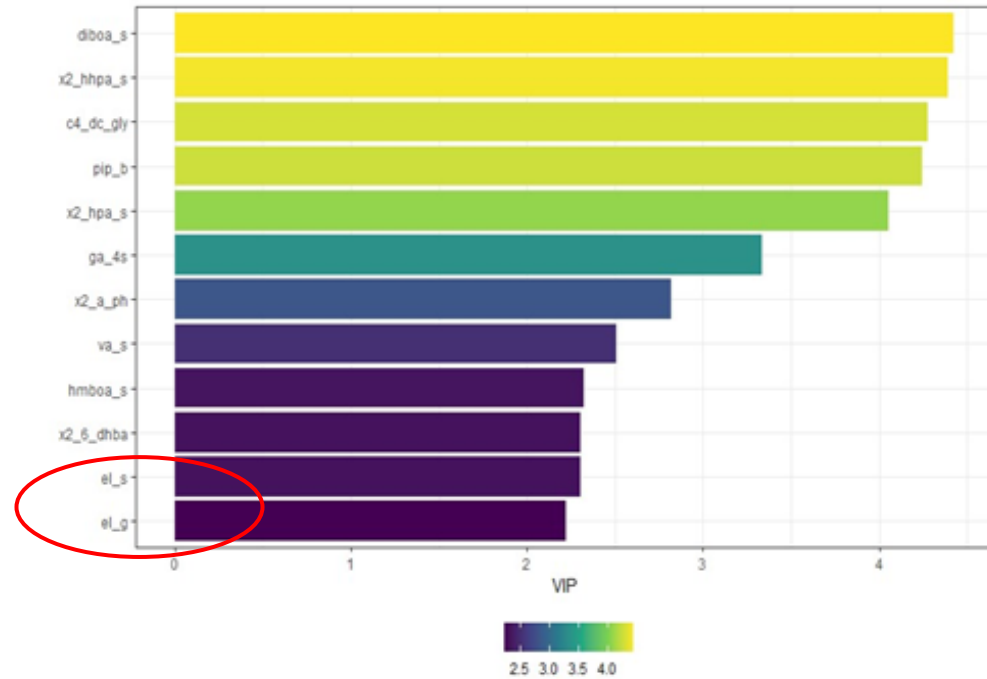
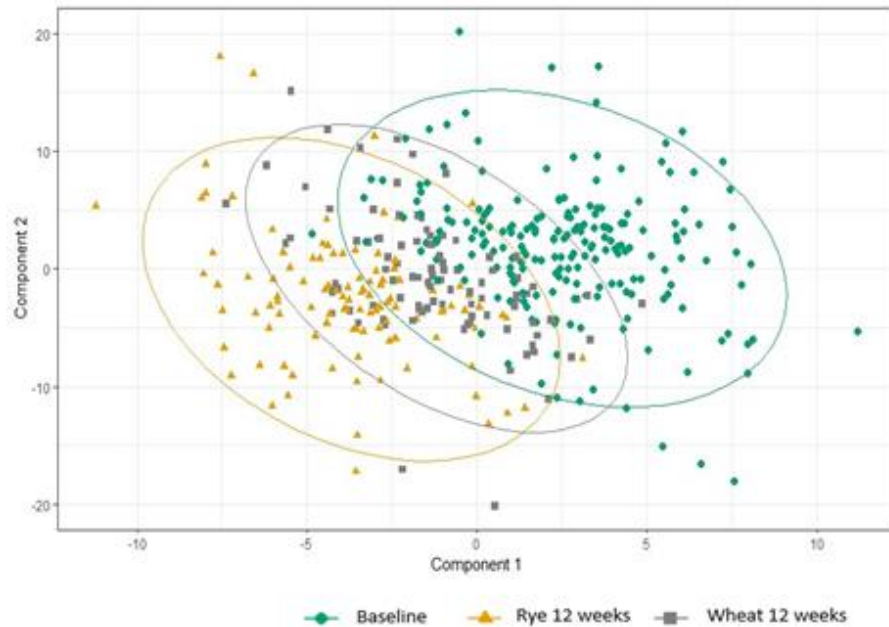
Analisis univariado:



Efectos de la dieta (trigo vs. centeno) en los metabolitos en plasma (n=207, k=414).
According to linear mixed models with random intercepts (defined by participant ID).

Metabolitos asociados con el consumo centeno:

Analisis multivariado:



Puntuaciones VIP que muestran los metabolitos más contribuyentes (VIP > 2,0) para la discriminación de la dieta (trigo vs. centeno) en el modelo PLS-DA

diboas_s, 2,4-dihydroxy-1,4-benzoxazin-3-one sulfate; x2_hhpa_s, 2-hydroxy-N-(2-hydroxyphenyl)acetamide sulfate; c4_dc_gly, succinylglycine; pip_b, pipecolic betaine; x2_hpa_s, N-(2-hydroxyphenyl)acetamide sulfate; ga_4s, gallic acid 4-sulfate; x2_a_ph, 2-aminophenol; va_s, vanillic acid sulfate; hmboa_s, 2-hydroxy-7-methoxy-1,4-benzoxazin-3-one sulfate; x2_6_dhba 2,6-dihydroxybenzoic acid; el_s, enterolactone sulfate; el_g, enterolactone glucuronide.

Metabolitos asociados con el consumo centeno:

Benzoxazinoids and derived metabolites:

- DIBOA-S
- HMBOA-S
- 2 HHPA-S
- 2 HPA-S

Gut microbial metabolites:

- Indolepropionic
- 2-aminophenol
- Enterolactone-sulfate and –glucuronide
- 2,6-DHBA

Phenolic acids:

- Gallic acid 4-sulfate
- Vanillic acid sulfate

Betainized compounds:

- Pipecolic betaine
- Phenylalanine betaine

Endogenous metabolites:

- Succinylglycine
- Asymmetric dimethylarginine (ADMA)

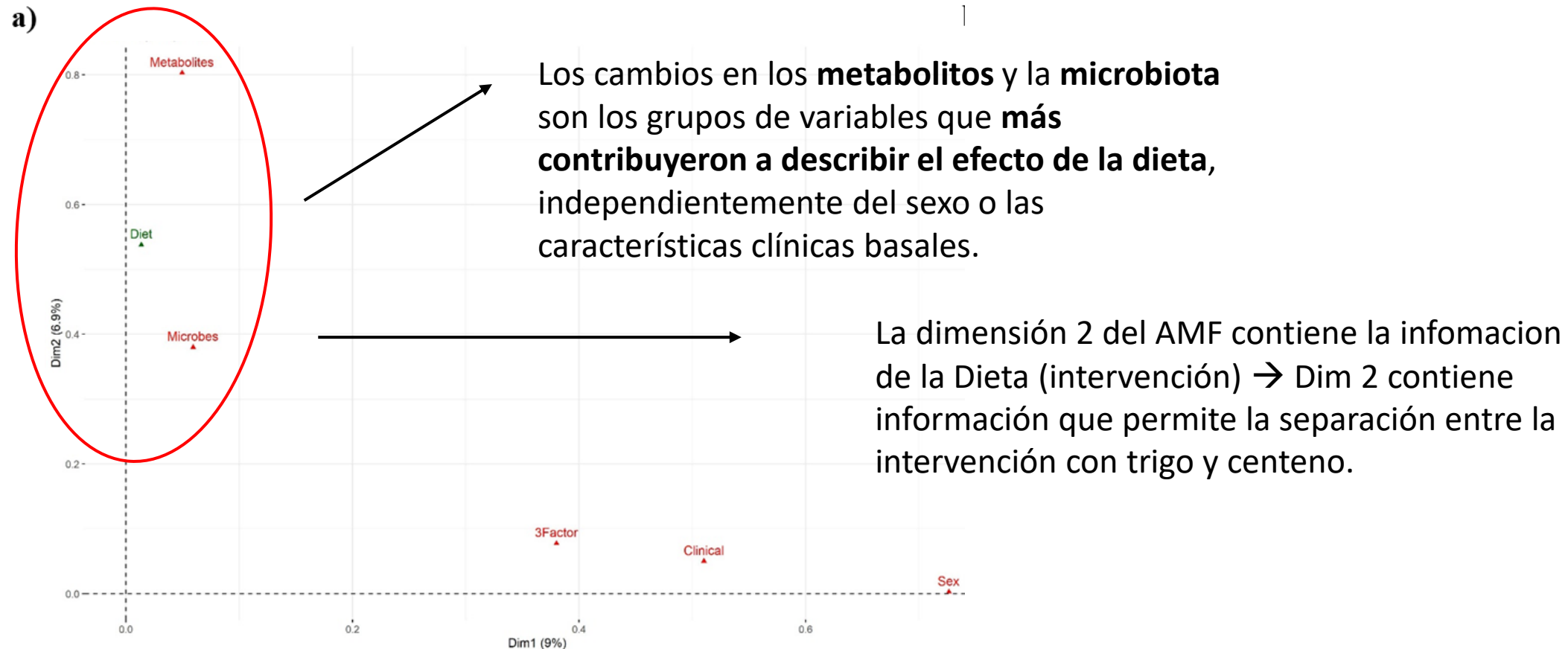
Reported to be associated with **WG rye intake*

Reported to be associated with **WG rye intake and also WG cereals and total dietary fiber*

Reported to be associated with **WG cereals and total dietary fiber*

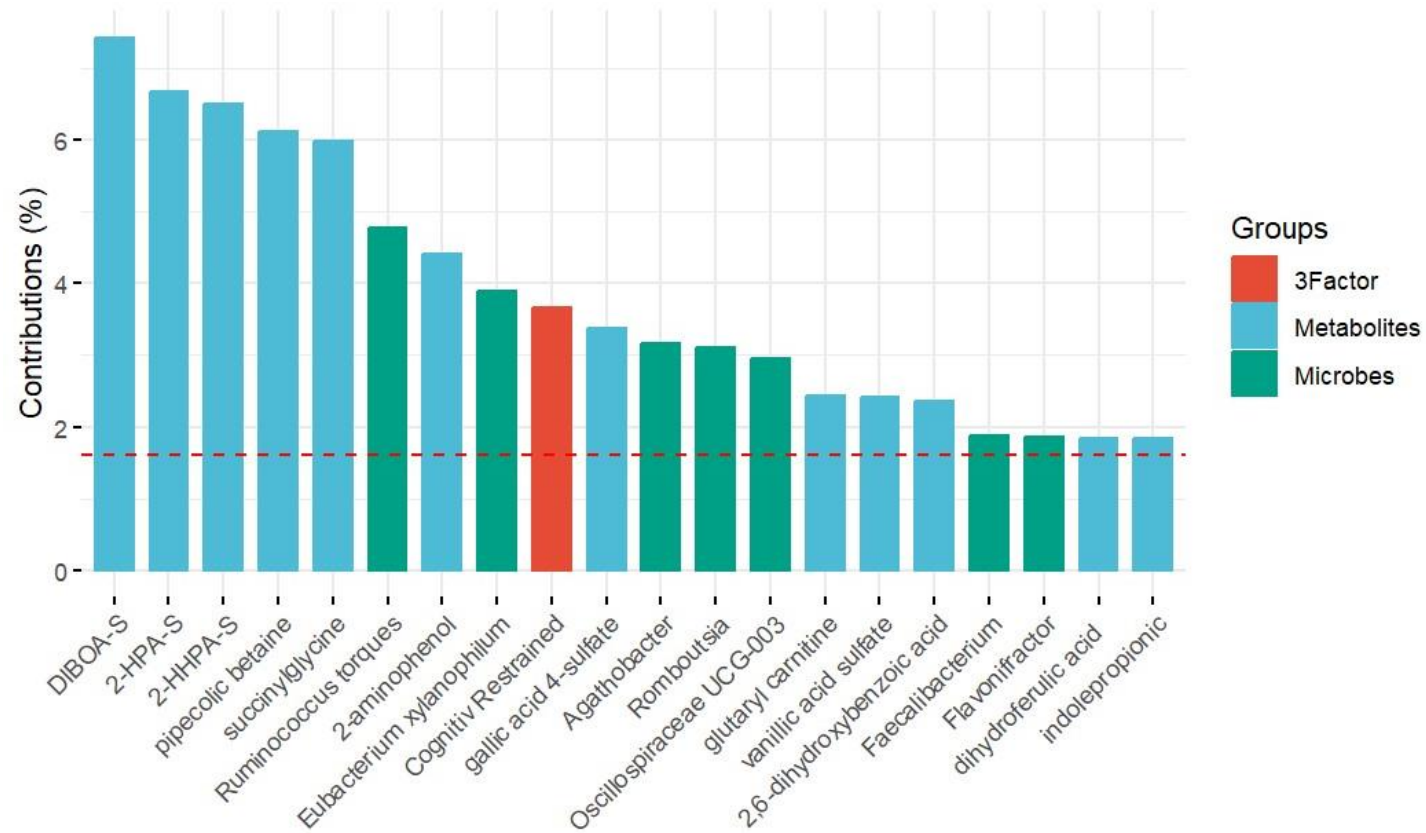
Análisis integrativo que combina características clínicas, metabolómica y composición de la microbiota

Análisis factorial múltiple (AFM) para la separación de los sujetos en base a: cambios en los metabolitos + cambios en la composición de la microbiota intestinal variables clínicas basales + comportamiento alimentario evaluado mediante Three Factor Eating Questionnaire (TFEQ)



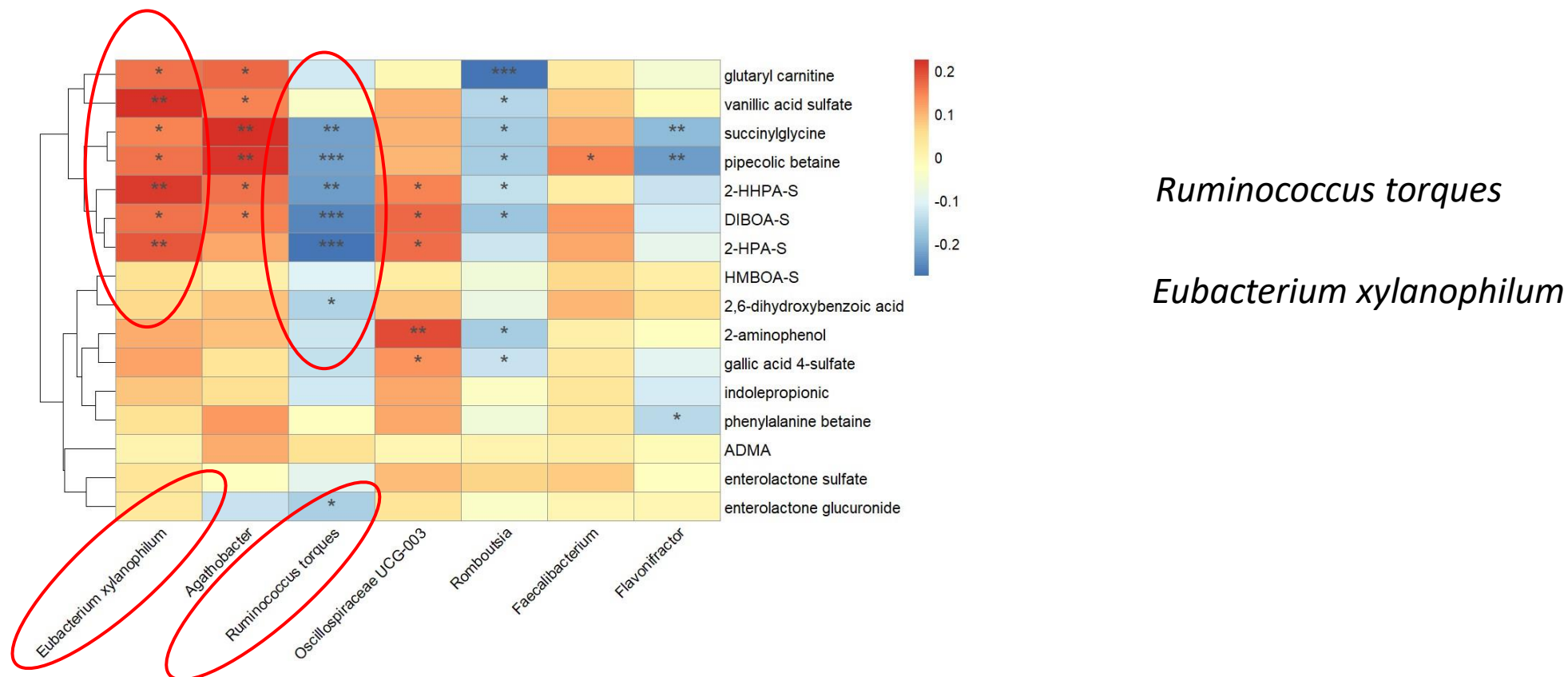
a) Grupos de variables que contribuyen a las Dimensiones 1 y 2 del AFM .

Análisis integrativo que combina características clínicas, metabolómica y composición de la microbiota



Contribución de las primeras 20 variables cuantitativas a la **Dimensión 2** del AFM

Correlación entre metabolitos y bacterias asociados con la intervención con centeno:

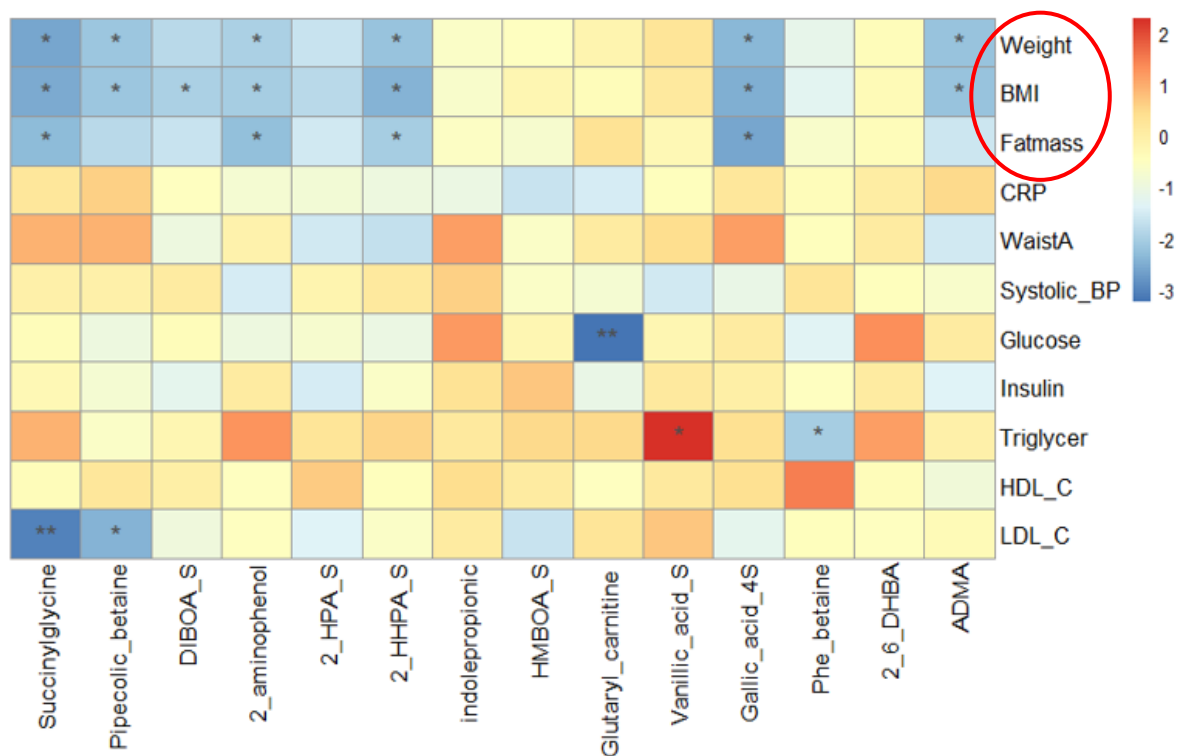


Heatmap que muestra las correlaciones entre los cambios en la microbiota intestinal (a nivel de género) y los cambios en los metabolitos.

Coeficientes de Spearman y p-valores obtenidos usando Δ metabolitos y Δ microbiota. * p-value<0.05, ** <0.01, *** p-value <0.001.

DIBOA-S, 2,4-dihydroxy-1,4-benzoxazin-3-one sulfate; 2-HHPA-S, 2-hydroxy-N-(2-hydroxyphenyl)acetamide sulfate; 2-HPA-S, N-(2-hydroxyphenyl)acetamide sulfate; HMBOA-S, 2-hydroxy-7-methoxy-1,4-benzoxazin-3-one sulfate.

Asociaciones entre metabolitos y factores de riesgo cardiometabólicos:



→ Para los participantes consumiendo centeno, los **principales outcomes del estudio (peso, masa grasa y BMI)** se asociaron inversamente con los cambios en los metabolitos:

- 2-aminofenol
- los metabolitos benzoxazinoides DIBOA-S y 2HHPA-S
- betaína pipecólica
- ácido gálico 4-sulfato (ácido fenólico) ..

Heatmaps mostrando las asociaciones entre los cambios en los metabolitos (Δ) y los cambios en los factores de riesgo cardiometabólicos (Δ) para los participantes en el grupo del centeno. Coefficients and p-values using age-, baseline levels- and sex- adjusted linear mixed models for Δ metabolites and Δ clinical variables. * p-value<0.05, ** <0.01, *** p-value <0.001.

DIBOA_S, 2,4-dihydroxy-1,4-benzoxazin-3-one sulfate; 2_HHPA_S, 2-hydroxy-N-(2-hydroxyphenyl)acetamide sulfate; 2_HPA_S, N-(2-hydroxyphenyl)acetamide sulfate; HMBOA_S, 2-hydroxy-7-methoxy-1,4-benzoxazin-3-one sulfate; 2_6_DHBA, 2,6-dihydroxybenzoic acid; CRP, C-reactive protein; WaistA, waist circumference; HDL_C, HDL cholesterol; LDL_C, LDL cholesterol.

MAX study:

1-year observational study: 3 timepoints
Matrix: plasma
n=624, 1353 observations
mean BMI: 25 kg/m², mean age: 43
mean dietary fiber intake: **21 g/day**
Location: Denmark

2,6-DHBA

Indolepropionic

Linoleoyl-carnitine

2-aminophenol

Pipecolic betaine

Enterolactone-glucuronide

Enterolactone-sulfate

2-HPPA (3-(2-hydroxyphenyl)-propionic acid)

Hippuric acid

4-hydroxyhippuric acid

3,4-DHBA

Proline betaine

Hypaphorine

Aspartic acid

Hydroxytyrosol

Catechol-sulfate

α-tocopherol

Rye Weight study :

12-weeks parallel RCT: 2 timepoints
Matrix: plasma
n=207, 414 observations
BMI: 27- 35kg/m², age: 30-70 y
Intervention diet: hypocaloric diet with intervention products (wholegrain rye vs refined wheat) as the source of cereals
mean dietary fiber intake: **19 vs. 37 g/day**
Location: Sweden

2,6-DHBA

2-HHPA-S

DIBOA-S

2-HPA-S

HMBOA-S

Vanillic acid sulfate

Gallic acid 4-sulfate

Succinylglycine

Pipecolic betaine

Indolepropionic

2-aminophenol

Phenylalanine betaine

Glutaryl carnitine

ADMA

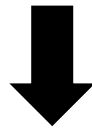
Enterolactone sulfate

Enterolactone glucuronide

Conclusiones

- ❑ Estos análisis identifican diversos **metabolitos en plasma asociados con la ingesta general de fibra y con el consumo de centeno integral específicamente.**
- ❑ Los metabolitos **ácido indolpropiónico (IPA) y 2,6-DHBA** en plasma se asociaron de manera consistente con la ingesta de fibra en un estudio observacional de un año. Estos metabolitos reflejan tanto la ingesta de fibra como, al menos en mayor medida que los valores de ingesta de fibra autorreportados, su efecto metabólico.
- ❑ Metabolitos **benzoxazinoides**, compuestos **betainizados**, ácidos **fenólicos**, metabolitos **microbianos** como IPA, 2-aminofenol, o enterolactonas fueron los principales metabolitos aumentados tras la intervención con centeno integral. La asociación inversa de algunos de ellos con el peso, la masa grasa y/o el BMI sugiere que pueden desempeñar un papel en la mediación de los efectos beneficiosos del centeno.

Biomarcadores que reflejan información de la dieta, metabolismo del individuo y de la microbiota intestinal, y contienen información asociada con riesgo cardiometabólico



Identificar individuos que pudieran beneficiarse más de una intervención rica en fibra para la prevención de enfermedades cardiometabólicas

Muchas gracias!!

Biomarkers and Nutrimetabolomics Lab

