

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
LICENCIATURA EN NUTRICIÓN  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



“EFECTO DEL BUTIRATO SÓDICO Y DE LA LACTOFERRINA BOVINA SOBRE  
LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN RATONES ALIMENTADOS CON DIETA  
ALTA EN GRASA”

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADOS EN NUTRICIÓN

PRESENTAN  
P.L.N JAZMIN BERNAL ROJAS  
P.L.N KEVIN JAFET CENTENO FUENTES

DIRECTOR  
DR. RIGOBERTO OROS PANTOJA

CODIRECTORA  
DRA. EN B. ALEJANDRA DONAJÍ BENITEZ ARCINIEGA

REVISORAS  
DRA. LILIANA ARANDA LARA  
DRA. ALEXANDRA ESTELA SOTO PIÑA

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, AGOSTO 2025

**Efecto del butirato sódico y de la lactoferrina bovina sobre la composición corporal en ratones alimentados con dieta alta en grasa.**



## ÍNDICE

RESUMEN.....	5
I. MARCO TEÓRICO .....	6
I.1 Dieta alta en grasa y su impacto en la salud.....	6
I.2 Ácidos grasos de cadena corta.....	8
I.2.1 Actividad antiinflamatoria y antitumoral del butirato .....	10
I.2.1 Butirato en la dieta humana .....	11
I.3. Lactoferrina Bovina.....	11
I.3.1 Eubiosis del microbioma intestinal en cáncer.....	12
I.3.2 Lactoferrina en la dieta humana .....	13
I.3.3 Metabolismo energético y lactoferrina.....	14
I.4 Composición corporal .....	15
I.4.1 Agua corporal total .....	15
I.4.2 Líquido intracelular y extracelular .....	16
I.4.3 Masa grasa .....	16
I.4.4 Masa libre de grasa.....	17
I.4.5 Índice de masa corporal .....	17
I.4.6 Medición de la composición corporal .....	17
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
III. JUSTIFICACIÓN .....	20
IV. HIPÓTESIS .....	21
V. OBJETIVOS.....	22
Objetivo general .....	22
Objetivos específicos .....	22
VI. MÉTODO .....	23
VI.1 Tipo de estudio .....	23
VI.2 Operacionalización de variables.....	23
VI.3 Universo de trabajo y muestra.....	25
VI.4 Desarrollo del proyecto .....	25
VII. IMPLICACIONES ÉTICAS .....	29
VIII. RESULTADOS.....	30
Agua Intracelular .....	31
Agua extracelular .....	31

<b>Masa grasa.....</b>	<b>32</b>
<b>Masa libre de grasa .....</b>	<b>32</b>
<b>Índice de masa corporal .....</b>	<b>33</b>
<b>IX. DISCUSIÓN .....</b>	<b>34</b>
<b>X. CONCLUSIONES.....</b>	<b>39</b>
<b>XI. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>40</b>

## RESUMEN

Se evaluó el efecto del butirato sódico y la lactoferrina bovina sobre la composición corporal en ratones CD1 alimentados con una dieta alta en grasa. El butirato es un ácido graso de cadena corta producido por la fermentación de fibra tiene funciones metabólicas, antiinflamatorias y anticancerígenas, mientras que la lactoferrina es una glicoproteína con propiedades antioxidantes, antimicrobiana e inmunomoduladores. Ambos compuestos han mostrado potencial para contrarrestar alteraciones metabólicas asociadas a obesidad, la evidencia científica aún es limitada, por lo que este estudio buscó analizar si la administración individual o conjunta de ambos compuestos puede mejorar de manera significativa la composición corporal

**Método:** Se utilizaron 48 ratones CD1, distribuidos en ocho grupos experimentales que recibieron diferentes combinaciones de dieta alta en grasa, butirato y lactoferrina durante siete semanas. La composición corporal se evaluó mediante bioimpedancia eléctrica, analizando variables como masa grasa, masa libre de grasa, agua corporal total, líquido intracelular, líquido extracelular e índice de masa corporal (IMC). Los datos se analizaron mediante ANOVA de una vía y prueba post hoc de Tukey, con un nivel de significancia de  $p < 0.05$ .

**Resultados** La dieta alta en grasa provocó un aumento significativo en la masa grasa, el IMC y el agua corporal total. La suplementación con butirato sódico generó una disminución notable en masa grasa, IMC, agua intracelular y agua extracelular, el cual generó una mejora metabólica. La lactoferrina, administrada individualmente, mostró un efecto moderado principalmente relacionado con la reducción de la inflamación. Sin embargo, la combinación butirato + lactoferrina produjo el efecto más marcado, evidenciando una acción sinérgica capaz de mejorar de manera significativa la composición corporal en comparación con los tratamientos individuales.

## I. MARCO TEÓRICO

### I.1 Dieta alta en grasa y su impacto en la salud

Un factor central que influye en la salud humana y en la etiología de diversas enfermedades crónicas no transmisibles es la dieta y últimamente, el patrón dietético alto en grasas, sacarosa y bajo en fibra está prevaleciendo en todo el mundo. Una demostración clara de las consecuencias que genera este patrón dietético es la creciente incidencia de enfermedades metabólicas. Numerosos estudios señalan que los hábitos dietéticos inadecuados afectan directamente a la composición del microbioma intestinal, y han demostrado que la mayoría de enfermedades crónicas relacionadas con la dieta tienen una asociación directa con cambios en el microbioma. Además, está comprobado que la dieta alta en grasa (DAG) disminuyen las bacterias beneficiosas del microbioma humano, generando así una disbiosis intestinal(1).

La obesidad es una de las enfermedades metabólicas más comunes y prevalentes en países desarrollados y en países no desarrollados, las principales causas son un estilo de vida sedentario, una dieta con alto contenido de grasa y glucosa y el consumo elevado de azúcares simples. Esta patología se correlaciona con diversas enfermedades crónicas, como diabetes tipo 2, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, entre otras(1). Varios estudios han demostrado el efecto de una dieta elevada en grasas (DAG) sobre la fisiología pancreática en modelos murinos, donde se ha visto que la dieta alta en grasa y fructosa provoca diabetes a largo plazo, se vio que los ratones que recibieron DAG tuvieron trastornos metabólicos, cambios en el tamaño de los islotes pancreáticos y niveles de insulina más elevados(2,3).

Por un lado, las DAG se han propuesto como un factor etiológico de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La barrera epitelial de la inmunidad intestinal está compuesta por las células epiteliales intestinales, la mucosa rica en moléculas inmunes y moco que actúa como la primera línea de defensa interactuando directamente con el microbiota, por lo tanto, una función anormal de la barrera

intestinal como el consumo de DAG es desencadenante de la patogénesis de EII. La ingestión de dietas altas en grasa genera una alteración en el equilibrio energético, lo que ocasiona una acumulación de lípidos, principalmente en el hígado, generando así inflamación y estrés oxidativo, llevando a un daño orgánico y pérdida de la función. De igual forma, se ha visto en distintos estudios que los trastornos metabólicos inducidos por la dieta también pueden generar una acumulación de lípidos en los riñones. En modelos murinos hipertensos, la DAG empeora el daño renal(4).

Las dietas altas en grasa se caracterizan por tener alimentos altamente apetecibles (contenido elevado de grasa, azúcares, aditivos alimentarios, saborizantes artificiales entre otros), la literatura demuestra que este tipo de alimentos comparten una cosa en común con las drogas de abuso, y es que pueden causar cambios patológicos en el cerebro ocasionando conductas adictivas(5).

## I.2 Ácidos grasos de cadena corta

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) son compuestos que contienen una cadena de al menos 6 carbonos, los principales son el acetato (Ac) , propionato (Prp) y butirato (But) , los tres brindan efectos benéficos para la salud(6).

Acetato; Es utilizado principalmente en el músculo, suele usarse en varios tejidos para la producción de energía y también como precursor para la síntesis de lípidos.

Propionato; Producido principalmente por bacterias Bacteroides y algunas Firmicutes vía ruta succinato participa en la gluconeogénesis (producción de glucosa). Tiene efectos moduladores sobre el metabolismo lipídico.

Butirato; Es la principal fuente de energía es el combustible ideal de los colonocitos, tiene propiedades antiinflamatorias reduciendo citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6) y protector de la mucosa intestinal(7).

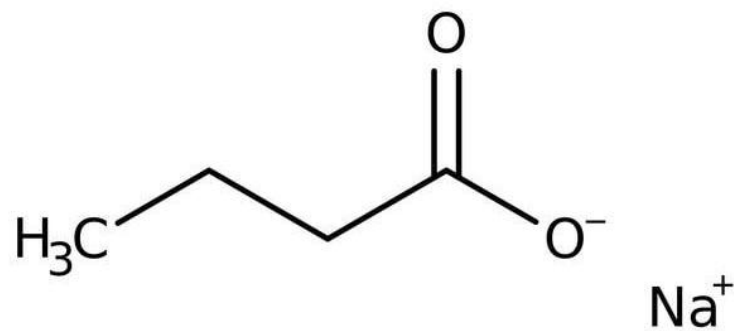


Fig. 1: Estructura del butirato

En primera instancia, los AGCC fomentan la integridad de la barrera intestinal, principalmente el butirato, que puede fortalecer la capa mucosa del epitelio intestinal. También regula distintas vías fisiológicas en el sistema nervioso mediante la modulación de la termogénesis intestinal inducida por el cerebro. Los AGCC también tienen protección sobre enfermedades neuropsiquiátricas como Esquizofrenia, Alzheimer y Depresión(8,9).

Los AGCC también participan en la regulación del apetito y del metabolismo, se ha visto en modelos animales que brindarles una dieta alta en hidratos de carbono

fermentables cuyo catabolismo genera AGCC se relaciona con un menor apetito. Los AGCC pueden modular el metabolismo de la glucosa y lípidos, ya que el propionato suprime la gluconeogénesis hepática, el acetato y butirato reducen la lipogénesis y aumentan la secreción de leptina. Ahora, la evidencia sugiere que los AGCC también influyen en la salud cardiometabólica, un aumento de butirato y propionato está asociado con una disminución de la presión arterial. De igual forma, se ha encontrado que los AGCC tienen una acción antiinflamatoria, especialmente el butirato, ya que puede reducir la inflamación(10,11).

La producción de los AGCC es un proceso bioquímico realizado por las bacterias intestinales, diversas investigaciones hacen hincapié en que la producción de AGCC es un indicador de un ecosistema intestinal saludable. La inflamación aguda y la crónica están presentes en las enfermedades intestinales. La dieta es un factor clave para modular el microbioma intestinal, los componentes de una dieta normal son los hidratos de carbono, proteína y grasa. Se ha visto que la fibra dietética, los suplementos de fibra y los probióticos pueden modular el microbioma intestinal al aumentar la producción de AGCC. Existe evidencia que demuestra que una dieta alta en fibra puede aumentar la cantidad de AGCC especialmente de acetato y butirato(8,11).

Los receptores acoplados a proteína G (GPCR) son parte de una gran familia de receptores transmembrana que participan en la mediación de respuestas celulares a distintas señales externas: hormonas, neurotransmisores, metabolitos, entre otros. Una vez que un ligando (como una molécula pequeña, hormona o péptido) se une al receptor, este activa una proteína G intracelular, desencadenando diversas cascadas de señalización dentro de la célula. Se ha demostrado que el butirato de sodio (NaB) interactúa directa o indirectamente con varios GPCR entre ellos: GPR41 (FFAR3), GPR43 (FFAR2), estos dos receptores son reconocidos por detectar AGCC como el butirato, propionato y acetato modulando funciones como la liberación de hormonas intestinales (por ejemplo, GLP-1), el apetito, y la inflamación(12,13).

Un metabolito bacteriano clave es el butirato de sodio (NaB), que se produce en el colon debido a la fermentación de la fibra bacteriana mediante las fibras dietéticas. El butirato de sodio (NaB) se obtiene de una reacción química en donde se neutraliza al ácido butírico, el cual presenta múltiples funciones y propiedades beneficiosas(14).

### **I.2.1 Actividad antiinflamatoria y antitumoral del butirato**

El NaB presenta funciones inmunomoduladores y actividad antitumoral, inhibe la expresión de IL-1 $\beta$  e IL-6 (proinflamatorias) y promueve la expresión de la citocina IL-10 (antiinflamatoria). También puede regular la actividad, proliferación y apoptosis de distintas células inmunes, de igual forma, el butirato promueve la apoptosis de células cancerígenas, se ha visto que el butirato y el propionato tienen más efectividad para inhibir el crecimiento de células de adenocarcinoma de colon humano (HT29) en comparación con el acetato. Así mismo, es el principal origen de energía para los coloncitos y promueve la homeostasis microbiana intestinal al mantener la estabilidad del microbiota intestinal(15,16).

Los receptores del NaB están en las células epiteliales que están acoplados a proteína G (GPCR), debido a esto modula las funciones celulares que son expresadas en diversas células y tejidos como tejido adiposo, monocitos, neutrófilos, linfocitos B y T, entre otros. Promoviendo la producción y secreción de la leptina en el tejido adiposo, de aquí su característica reguladora del peso corporal, a su vez, tiene un efecto antitumoral importante en el contexto de cáncer colorrectal, involucrado en este proceso de inducir apoptosis e inhibir la proliferación de células de cáncer colorrectal(14,17).

El NaB tiene una alta capacidad para regular el microbioma intestinal, se ha evaluado el papel del NaB en la modulación del microbioma intestinal en ratones con metástasis hepática de cáncer colorrectal y se encontró que NaB cambió beneficiosamente la microbioma de los ratones, y moduló el sistema inmunológico de los ratones comprometidos, también, se encontró que la suplementación con NaB revirtió la disfunción metabólica generada por un consumo de una dieta alta en

grasa. En otro estudio similar se encontró que el NaB redujo la obesidad y la resistencia a la insulina en ratones alimentados con una dieta alta en grasa, así mismo, el NaB puede reducir el apetito y prevenir hígado graso mediante el circuito neuronal intestino cerebro(18,19).

### **I.2.1 Butirato en la dieta humana**

La dieta humana tiene un gran impacto en la producción de butirato. Por ejemplo, las dietas inadecuadas compuestas por altas cantidades de grasa, azúcares simples y alimentos procesados alteran negativamente el microbioma intestinal, lo que genera su desequilibrio y promueve un ambiente inflamatorio(18).

La dieta con estas características está asociada a una mayor producción de bacterias oportunistas y en consecuencia una disminución de AGCC. Mantener este tipo de dieta por un tiempo prolongado, contribuye a mantener la inflamación crónica y posteriormente a desarrollar enfermedades como obesidad, diabetes tipo 2, enfermedades inflamatorias intestinales entre otras. En este contexto, estudios en ratones que recibieron una dieta alta en grasa, revirtieron favorablemente los efectos negativos de la dieta mediante la suplementación con Butirato(20,21).

En estudios similares, se ha encontrado que el consumo de ácidos grasos omega-3 (ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) contribuyen al aumento de bacterias productoras de butirato y mejoran la barrera intestinal. Por ejemplo, el patrón de dieta mediterránea que contiene una gran cantidad de fibra dietética, pescado y aceite de oliva, contribuye a la producción de un alto nivel de AGCC y brinda homeostasis intestinal(20).

### **I.3. Lactoferrina Bovina**

La lactoferrina bovina (bLf) es una proteína transportadora de hierro (transferrinas), se diferencia de otras por su afinidad por el hierro, tiene un peso molecular de 80 kDa. En 1939 fue identificada por primera vez en la leche de vaca, posteriormente en 1960 se identificó como la principal proteína encargada del transporte de hierro

en la leche humana. De igual forma, se encuentra en secreciones mucosas como saliva, moco vaginal, bilis, fluidos gastrointestinales, y orina; en el plasma se encuentra en bajas concentraciones(22,23).

La lactoferrina se ha podido aislar de diferentes mamíferos incluidos humanos, bovinos, ovejas, cabras, búfalos, cerdos, caballos y elefantes, la diferencia entre las diferentes especies radica en las variaciones en la afinidad del hierro, la eficacia de las actividades biológicas, disponibilidad y la probabilidad de generar alergias al ser humano. Gracias a los avances tecnológicos se ha desarrollado su correcta extracción de la leche y algunas de sus funciones más estudiadas son las actividades antioxidantes, antitumorales, antiinflamatorias y antimicrobianas. Existen distintas formas de administración de la bLf, puede ser por vía oral mediante suplementos dietéticos o alimentos fortificados, por vía tópica en cremas o geles, y por vía nasal. La forma de administración es muy importante debido a que la absorción de la lactoferrina es en el intestino delgado, y cuando es tomada por vía oral puede digerirse en el estómago, por lo tanto, es importante que la bLf mantenga su integridad estructural para que pueda unirse a sus receptores que se encuentran en la mucosa intestinal y en las células del tejido linfático del intestino, la microencapsulación es el método utilizado para su administración, para protegerla de la digestión por proteasas, permitiendo su liberación específica y controlada(24,25).

### **1.3.1 Eubiosis del microbioma intestinal en cáncer**

Estudios recientes proponen una fuerte interacción entre los cambios en las bacterias del intestino con las complicaciones generadas por la quimioterapia. En diversos tipos de cáncer, se han identificado cambios en el microbioma intestinal, lo que genera un desequilibrio y una baja diversidad de bacterias beneficiosas dando oportunidad a patógenos oportunistas; actualmente diversos investigadores han demostrado que los cambios en el microbioma intestinal generados durante la quimioterapia e inmunoterapia están asociados con un aumento de las recaídas y una menor supervivencia en los pacientes que reciben este tratamiento. Mantener el equilibrio del microbioma intestinal durante el tratamiento del cáncer puede

prevenir la mortalidad asociada con el tratamiento. Actualmente se ha encontrado que la administración de bLf es segura y puede promover el equilibrio del microbioma intestinal mediante la disminución del crecimiento de microorganismos patógenos y preservar la diversidad de bacterias beneficiosas. La suplementación con bLf no ha demostrado efectos negativos, lo que sugiere que es posible su administración incluso en quimioterapia(26).

### **I.3.2 Lactoferrina en la dieta humana**

La lactoferrina se considera como un componente importante de la dieta humana debido a que tiene un alto valor nutricional, contiene propiedades antibacterianas, antivirales y anticancerígenas, además, por su capacidad para regular el sistema inmunitario. Su participación en la industria alimentaria y farmacéutica también ha tenido gran relevancia, actualmente se encuentra en suplementos dietéticos. La bLf es la elegida para la elaboración de fórmulas infantiles, es una materia prima segura, confirmada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). No obstante, la bLf al ser una proteína de la leche puede causar reacciones alérgicas. Por otro lado, algunas personas también son intolerantes a las proteínas de la leche de vaca, debiendo tener cuidado al elegir un producto que contenga bLf(27,28).

El gen de la lactoferrina humana (LTF) se encuentra en el cromosoma 3q, los cambios en este gen son importantes en la susceptibilidad a la deficiencia de hierro y obesidad. Diversos estudios han confirmado que la expresión del gen LTF en el tejido adiposo subcutáneo es menor en personas con diabetes tipo 2 y con niveles elevados de triacilglicéridos. La lactoferrina es una proteína capaz de modular el metabolismo lipídico, lo cual genera no solo una regulación en los mecanismos de saciedad, también contribuye a un menor almacenamiento de grasa corporal, debido a esto, diversos estudios muestran un papel positivo en el tratamiento de hígado graso(29).

La suplementación con lactoferrina puede ser útil para facilitar el tratamiento del sobrepeso y obesidad, se ha encontrado que genera un impacto positivo en la reducción de grasa visceral y triacilglicéridos. En un modelo murino de obesidad

inducida por dieta alta en grasa, la administración de 100 mg de bLf por día durante 15 semanas facilitó una reducción en el aumento de peso corporal, disminuyó grasa visceral, así como los niveles séricos de lípidos y glucosa. En otro estudio similar, se encontró que la administración de 100 mg de bLf por día en ratones con obesidad inducida durante 12 semanas, reportó una reducción en la inflamación, una regulación en los niveles de glucosa y una modulación de la microbiota intestinal. Un estudio más, en donde se administró agua con bLf a 2% en ratones, se encontró una disminución significativa de los niveles de grasa visceral, colesterol total, colesterol LDL, triacilglicéridos y glucosa, así como una regulación en la microbiota intestinal(28,30).

### **I.3.3 Metabolismo energético y lactoferrina**

La lactoferrina desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo energético y tiene un fuerte uso terapéutico en trastornos metabólicos.

- Regulación de Adipogénesis: La lactoferrina regula la adipogénesis al inhibir la maduración de los preadipocitos, lo que genera una disminución en la acumulación de tejido adiposo, este efecto sugiere una opción beneficiosa para prevenir obesidad.
- Modulación de la sensibilidad a la insulina: Se ha visto que la lactoferrina mejora la sensibilidad a la insulina generando al aumentar la captación de glucosa, permitiendo así un mayor control de los niveles en sangre.
- Efecto antiinflamatorio: Una función importante es la capacidad que tiene para actuar como antiinflamatorio en problemas metabólicos como obesidad y resistencia a insulina(31).

## **I.4 Composición corporal**

El estado nutricional de una persona es el estado de salud en relación con los nutrientes de su régimen de alimentación. La alimentación y la nutrición son los pilares básicos de la salud y el desarrollo humano. Los componentes dietéticos están clasificados en seis grupos: Hidratos de carbono, proteínas, lípidos, nutrientes inorgánicos, vitaminas y agua. Cada persona tiene requerimientos nutricionales distintos, dependiendo su edad, sexo, nivel de actividad física, estado de salud y situaciones más específicas como genética, estatura, entre otras. Un desbalance en la ingestión de nutrientes ya sea por deficiencia o por exceso genera consecuencias que deben ser atendidas de manera inmediata para evitar que se conviertan en graves(32).

La composición corporal es un indicador importante de la salud y el estado físico de una persona, se enfoca en la totalidad de comportamientos que hay en el organismo, clasificándolos en cinco niveles, atómico, molecular, celular, sistema de tejido y cuerpo completo(33).

Mediante la evaluación de la composición corporal es posible determinar el exceso de grasa corporal que genera problemas a la salud, dislipidemias, diabetes, hipertensión o síndrome metabólico(32). Cabe mencionar que el análisis de estos parámetros corporales también aplica para el estudio de modelos preclínicos.

### **I.4.1 Agua corporal total**

El agua es el componente más abundante en el organismo, se encuentra principalmente en la musculatura esquelética y el resto en tejido adiposo, siendo el principal mediador de funciones orgánicas, participando en la hidratación, nutrición y homeostasis. Las alteraciones que pueden producirse son por hemorragias o insuficiencia renal, indicando que existen problemas graves y es medible por bioimpedancia eléctrica, la cual, utiliza el paso de corrientes eléctrica hacia las células, midiendo agua intracelular y extracelular por medio de frecuencias, a frecuencias bajas menores a 10kHz se puede medir el agua extracelular y a

frecuencias altas mayores a 10kHz se mide el agua intracelular y a partir de estos dos valores se puede estimar el valor de agua corporal total(34).

#### **I.4.2 Líquido intracelular y extracelular**

El líquido intracelular (LIC) representa aproximadamente el 40% del peso corporal, es el fluido que se encuentra dentro de las células del cuerpo, compuesto por agua, iones (potasio, magnesio, fosfato) proteínas, ácidos nucleicos y metabolitos, entre sus funciones se encuentran el mantenimiento del equilibrio de fluidos, transporte de nutrimentos y desechos, metabolismo celular, función nerviosa y muscular y participa en la regulación de la expresión genética. El líquido extracelular (LEC) engloba el 20% del peso corporal total y se subdivide en plasma con el 5% del peso total y el espacio intersticial con el 15 % del peso corporal, este se encuentra fuera de las células, está conformado por agua, iones (sodio, cloro, bicarbonato) y proteínas, sus funciones se enfocan en el transporte de nutrimentos y desechos, la autorregulación de la temperatura corporal, mantenimiento del equilibrio de fluidos, función inmunológica y participa en la coagulación sanguínea. Tanto el LIC como el LEC son fundamentales para el funcionamiento del organismo, ya que ambos desempeñan roles específicos, así como un trabajo en conjunto para mantener homeostasis en el cuerpo(33,34).

#### **I.4.3 Masa grasa**

La masa grasa es la cantidad de tejido adiposo presente en el cuerpo, es un componente esencial de la composición corporal. Si bien, es indispensable para múltiples funciones del organismo, un exceso de tejido adiposo podría ser perjudicial para la salud. Diversos estudios muestran que algunas personas con sobrepeso pueden experimentar una protección a órganos, sin embargo, no necesariamente se considera una ventaja. La obesidad aumenta el riesgo de desarrollar diversas enfermedades crónicas no transmisibles, esto mediante la infiltración de grasa visceral a órganos vitales como el corazón o el hígado, generando así, una alteración en su funcionamiento(35,36).

#### **I.4.4 Masa libre de grasa**

Indicador que ayuda a conocer la condición física, fuerza y movilidad que generalmente se relaciona con el tejido muscular, asociándolo con el monitoreo de enfermedades y nutrición, está se encuentra en músculos, huesos y órganos(37).

#### **I.4.5 Índice de masa corporal**

Actualmente sigue utilizando el índice de masa corporal (IMC) como herramienta para indicar un aumento o disminución de tejido adiposo y relacionarlo con el estado de nutrición, sin embargo, no representa una medida real para calcular la adiposidad, por lo que se utiliza en conjunto con el índice cintura cadera o perímetro abdominal para tener una mayor precisión. Su uso principal es indicar si hay obesidad o desnutrición, esto por valores que la OMS estableció desde 1990 clasificándose como menor a 18.5 bajo peso, 18.5 a 24.9 es normopeso, 25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup> sobrepeso y 30 en adelante se considera obesidad(36).

#### **I.4.6 Medición de la composición corporal**

Existen diferentes técnicas para medir composición corporal, los más empleados son absorciometría con rayos X de doble energía (DEXA), tomografía computarizada, resonancia magnética y bioimpedancia. Cada equipo tiene sus ventajas y desventajas, el estándar de oro para su medición es absorciometría con rayos X de doble energía (DEXA) sin embargo, el costo elevado del equipo, la exposición a radiación, aunque sea poca implica riesgos, así como de portabilidad, limita el uso del equipo, por lo que hay alternativas más económico, rápidas y mejor accesibilidad que la DEXA como la bioimpedancia eléctrica(38).

En el ratón, CD1, los valores normales de la composición son los siguientes: Los ratones CD1 machos suelen pesar entre 35 y 40 gramos, y las hembras pesan entre 25 y 35 gramos, En estudios con alimentación alta en grasa hubo un aumento en masa grasa de 12.7g después de unas pocas semanas. Su longitud llega a ser de 10 a 12 cm desde la punta de la nariz hasta la raíz de la cola(39).

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En las últimas décadas el patrón dietético alto en grasa, sacarosa y bajo en fibra ha ganado popularidad debido a lo accesible y a la aceptabilidad de los alimentos con esa composición. El consumo de este patrón de dieta se ha convertido en el incremento de diversas enfermedades metabólicas. Se ha encontrado en diversos estudios sobre el microbioma humano que los hábitos dietéticos afectan considerablemente la composición y riqueza de la microbiota intestinal, así mismo, se ha demostrado que la mayoría de las enfermedades crónicas relacionadas con la dieta están asociadas con el microbioma.

Una de las principales consecuencias de la dieta alta en grasa es el aumento de grasa visceral o grasa intra-abdominal, que se encuentra en el abdomen, rodea órganos internos como hígado, intestinos o páncreas, generando cambios en la composición corporal y aumento de enfermedades cardiovasculares, diabetes o síndrome metabólico.

El butirato de sodio es un ácido graso de cadena corta (AGCC), en estudios experimentales se ha demostrado que se produce mediante la fermentación de la fibra dietética, es relevante para la salud intestinal porque regula la motilidad, el flujo sanguíneo en el colon, mejora la función de la barrera intestinal y tiene propiedades antioxidantes, antineoplásicas, antiinflamatorias y antimicrobianas. Así mismo, genera un aumento de bacterias beneficiosas en el microbioma intestinal. Diversos estudios han demostrado que el uso de NaB ocasiona una disminución en el peso corporal, niveles de glucosa, triacilglicéridos y colesterol, lo que contribuye a una mejora en diversas patologías como es síndrome metabólico. Por otra parte, la Lactoferrina bovina es una proteína multifuncional que se encuentra en la leche, calostro, saliva, lágrimas y secreciones vaginales. Tiene funciones antibacterianas, antiinflamatorias, anticancerígenas, y se ha utilizado en la industria alimentaria y cosmética por las propiedades positivas que genera en el organismo. Desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo energético y tiene un fuerte uso terapéutico en trastornos metabólicos. Actualmente diversos estudios han

demostrado que la lactoferrina regula el metabolismo energético. Sin embargo, la evidencia aún debe ampliarse para sugerir el uso de Lf/But en humanos.

Por lo tanto, surge la siguiente pregunta de investigación

**¿Cuáles son los efectos de la suplementación con butirato y lactoferrina sobre la composición corporal en ratones alimentados con una dieta alta en grasa?**

### III. JUSTIFICACIÓN

La salud metabólica ha despertado un gran interés debido a la asociación que tienen las enfermedades con dietas inadecuadas, las cuales propician el desarrollo de enfermedades como obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, entre otras. La composición corporal juega un papel muy importante en este contexto, debido a los cambios generados por el consumo de una dieta alta en grasa. Teniendo en cuenta esto, es importante analizar cómo el butirato de sodio y la lactoferrina bovina intervienen en el equilibrio intestinal. Las dietas altas en grasa disminuyen el número de bacterias que son responsables de mantener el equilibrio y la integridad de la mucosa intestinal, y al mismo tiempo aumentan el número de bacterias que la destruyen, generando así la disminución de bacteroidetes y el aumento de firmicutes. La microbiota intestinal es la responsable de producir ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los cuales modulan la absorción y almacenan la energía que proviene de la dieta.

El NaB es un ácido graso de cadena corta, producido por la fermentación de la fibra dietética en el colon, con propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias, anticancerígenas, y por lo tanto, con una relevancia alta en la salud intestinal; no obstante, una dieta alta en grasas disminuye su cantidad lo que podría generar una inflamación y una disbiosis de la microbiota intestinal. Por otra parte, la suplementación con lactoferrina, con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, inmunomoduladores y metabólicas.

La investigación de los efectos combinados de la suplementación con butirato y la lactoferrina aún es escasa, por lo tanto, esta investigación buscó analizar los beneficios que brindan de forma aislada y cómo actúan de manera conjunta, esperando ver qué cambios podrían brindar para la salud metabólica bajo un consumo de una dieta alta en grasa.

## IV. HIPÓTESIS

### Hipótesis alterna

- La suplementación con butirato sódico y lactoferrina bovina mejorará la composición corporal en ratones que fueron alimentados con dieta alta en grasas.

### Hipótesis nula

- La suplementación de butirato sódico y lactoferrina bovina no mejorará la composición corporal en ratones que fueron alimentados con dieta alta en grasas.

## **V. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Evaluar el efecto del butirato sódico y de la lactoferrina bovina sobre la composición corporal en ratones alimentados con dieta alta en grasa.

### **Objetivos específicos**

Comparar el efecto del butirato y la lactoferrina, solos y en combinación, sobre la composición corporal (agua corporal total, líquido extracelular e intracelular, masa libre de grasa, masa grasa e índice de masa corporal) en los grupos de ratones macho

1. Dieta alta en grasa
2. Lactoferrina/Dieta Alta en Grasa
3. Butirato/Dieta Alta en Grasa
4. Butirato/Lactoferrina
5. Lactoferrina/Butirato/Dieta Alta en Grasa y grupo control.

## VI. MÉTODO

### VI.1 Tipo de estudio

Diseño experimental, comparativo, analítico.

### VI.2 Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de medición	Indicador	Item
Edad	Tiempo transcurrido de una persona, animal o vegetal desde el nacimiento.	12 a 18 meses	Cuantitativo Continuo	Intervalo	Meses	1
Peso	Medida que indica la cantidad de masa corporal de una persona, animal, cosa o vegetal.	31 a 34 g	Cuantitativo Continuo	Intervalo	Gramos (g)	1
Longitud	Es la distancia entre dos puntos, inicial y final.	6.5 a 9.5 cm	Cuantitativo Continuo	Intervalo	Centímetros	8
Suplemento Butirato	Ácido graso de cadena corta con 4 carbonos en su estructura, producido por la fermentación de fibra en el intestino.	300 mL suministrado dos veces por semana durante siete semanas	Cuantitativo Continuo	Razón	Mililitros(mL)	1
Suplemento Lactoferrina	Glicoproteína multifuncional presente en el cuerpo humano, con capacidad antiinflamatoria, antimicrobiana y antitumoral.	300 mL suministrado dos veces por semana durante siete semanas	Cuantitativo Continuo	Razón	Mililitros(mL)	1
Dieta estándar	Alimento comercial formulado para satisfacer los requisitos nutricionales básicos de estos animales.	300 g de croquetas de dieta estándar dos veces por semana durante siete semanas.	Cuantitativo Continuo	Razón	Gramos(g)	1

Dieta alta en grasa	Es un régimen alimenticio experimental diseñado para inducir la obesidad con una porción entre un 45% y un 60% o más de grasa.	300 g de croquetas de dieta alta en grasa dos veces por semana durante siete semanas.	Cuantitativo Continuo	Razón	Gramos(g)	1
Agua corporal total (TBW)	Es el conjunto de agua en el organismo medida por la suma de agua extracelular y agua intracelular.	Cantidad de agua total medida en mL y porcentaje, obtenida de la suma de ECF e ICF.	Cuantitativo Continuo	Razón	Mililitros y porcentaje	2
Líquido extracelular (ECF)	Es el agua que se origina por estar presente fuera de las células principalmente plasma sanguíneo o líquido intersticial.	Cantidad de agua dentro de la célula medida en mL y porcentaje mediante ImpediVET	Cuantitativo Continuo	Razón	Mililitros y porcentaje	3
Líquido intracelular (ICF)	Es el agua dentro de la célula esencial para el transporte de nutrientes y equilibrio celular con un aproximado del 65% del agua corporal total	Cantidad de agua dentro de la célula medida en mL y porcentaje mediante ImpediVET	Cuantitativo Continuo	Razón	Mililitros y porcentaje	4
Masa libre de grasa	Este tejido está presente en los músculos (cardíaco, liso y esquelético) o cualquier compartimiento que no presenta grasa.	Masa muscular total medida en g y porcentaje determinada por ImpediVET	Cuantitativo Continuo	Razón	Mililitros y porcentaje	5
Masa grasa	Es el tejido conformado por adipocitos en el organismo distribuidos a nivel subcutáneo o visceral.	Masa de tejido adiposo medida en g y porcentaje por ImpediVET	Cuantitativo Continuo	Razón	Mililitros y porcentaje	6
Índice de masa corporal	Índice antropométrico, relacionado al peso (kg) y la altura (m) elevada al cuadrado.	Se calcula por peso total del ratón (g) y la longitud (cm) al cuadrado. $IMC = \frac{\text{peso (g)}}{\text{longitud (cm)}^2}$	Cuantitativo Continuo	Razón	Mililitros y porcentaje	7

### VI.3 Universo de trabajo y muestra

#### Universo

Se utilizaron 48 ratones machos de la cepa CD1, con una edad de 8 semanas y un peso promedio entre 30-35 g.

#### Tamaño de la muestra

Se utilizaron 48 ratones, distribuidos aleatoriamente en 8 grupos de estudio (n=6 c/u), los cuales se alojaron en cajas independientes con dieta específica (300g) y consumo de líquidos controlado (300mL) .

### VI.4 Desarrollo del proyecto

#### Animales

Para la fase experimental en la tabla 1 se muestran la organización de los grupos.

<b>Grupos experimentales</b>	<b>N</b>	<b>Características</b>
Control (C)	6	300g dieta estándar y 500mL de agua ajustados periódicamente dependiendo el consumo diario
Lactoferrina (LF)	6	300g dieta estándar y 5% LF en 500mL de agua ajustados periódicamente dependiendo el consumo diario
Butirato (BUT)	6	300gr dieta estándar y 6 g BUT en 500mL de agua ajustados periódicamente dependiendo el consumo diario.

Dieta alta en grasa (DAG)	6	300g dieta estándar (20%+ grasa) y 500mL de agua ajustados periódicamente dependiendo el consumo diario
Butirato+ Lactoferrina (BUT+LF)	6	300g dieta estándar, 5% LF y 6 g BUT en 500mL de agua ajustados periódicamente dependiendo el consumo diario.
Dieta alta en grasa + Lactoferrina (DAG + LF)	6	300g dieta estándar (20% + grasa) y 5% LF en 500mL de agua ajustados periódicamente dependiendo el consumo diario
Dieta alta en grasa + Butirato (DAG+BUT)	6	300g dieta estándar (20% + grasa) y 6 g BUT en 500mL de agua ajustados periódicamente dependiendo el consumo diario.
Butirato + Lactoferrina + Dieta alta en grasa (BUT+LF+DAG)	6	300g dieta estándar (20%+ grasa), 5% LF y 6 g BUT en 500mL de agua ajustados periódicamente dependiendo el consumo diario.

Ajustados periódicamente hace referencia a la cantidad del consumo diario de cada ratón

### **Manejo de animales**

Para el cuidado y mantenimiento de los ratones, se mantuvieron en cajas de policarbonato divididos en cada grupo de estudio, con ciclos de luz y oscuridad 12 hrs x 12hrs a una temperatura promedio de 21°C a 24°C, en ambiente libre de ruido, humedad relativa 40-45%, con dieta estándar y modificada y limpieza

frecuentemente. Durante el experimento, se registró la cinética de peso de los ratones dos veces por semana durante las 7 semanas que duró el proyecto.

### **Administración de butirato sódico**

La administración de butirato de sodio se realizó por vía oral con cápsulas de 1 g, mezcladas con agua potable utilizando la adecuación de 300 mg but /ratón (gr) en 300 mL agua.

### **Administración de lactoferrina bovina (bLf)**

La administración de bLf se realizó por vía oral. Para ello, se disolvieron 3 g en 300 ml de agua, midiendo la cantidad que ingerían los ratones cada semana.

### **Dieta alta en grasa**

Se administraron 300 g de dieta modificada, la cual fue elaborada en uno de los laboratorios del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) cuya formulación fue enriquecida con un 20 % adicional de grasa saturada mediante la adición de manteca de cerdo. El consumo de alimento de los ratones se registró semanalmente.

### **Cuidado, mantenimiento y sacrificio de animales**

El cuidado y mantenimiento de los ratones, se realizó de acuerdo con la Norma oficial mexicana: NOM-033-ZOO-1999 y normas internacionales, el sacrificio se realizó mediante cámara de CO<sub>2</sub> a una presión de 20 mm/Hg, para un desplazamiento de CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> de 2 L/ min.

### **Medición de la bioimpedancia**

La determinación de los parámetros de composición corporal, se realizó al término del estudio e inmediatamente después del sacrificio de cada ratón, mediante el equipo de bioimpedancia espectroscópica (ImpediVET). El procedimiento se realizó de la siguiente manera: Se instalaron 4 electrodos, el primero fue en la punta de la nariz, el segundo en la cabeza a una distancia del primer punto de 2 cm, el tercero comenzando en la cola y el último a dos 2 cm de la cola, de acuerdo con las

especificaciones de operación del instrumento. Los resultados obtenidos se graficaron mediante el software Sigma Plot 10.0.

### **Análisis estadístico de los datos**

- Las variables continuas se presentaron y analizaron con media  $\pm$  desviación estándar (DE) con intervalo de confianza (I.C.) del 95%.
- El IMC se categorizó y presentó con frecuencias y porcentajes.
- Los cambios en la composición corporal se evaluarán con diferencia de medias, rangos o cifras de proporciones. El análisis estadístico, se realizó mediante el Software Sigma STAT 3.5. Prueba estadística: Anova de una vía (prueba de Tukey).

## **VII. IMPLICACIONES ÉTICAS**

Este protocolo se realizó acorde con los 5 principios básicos que deben gobernar la experimentación animal propuestos por Marshall Hall y bajo las pautas prescritas en la NOM-062-ZOO-1999. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

## VIII. RESULTADOS

### Bioimpedancia

En el análisis de bioimpedancia eléctrica mediante equipo ImpediVET, Se observan cambios entre los diferentes grupos de estudio: Control (**Ct**), Lactoferrina (**LF**), Butirato (**But**), **But+LF**, dieta alta en grasa (**DAG**), **But+DAG**, **LF+DAG** y **But+LF+DAG**. Los parámetros de composición corporal evaluados fueron porcentajes de agua corporal total (**TBW**), intracelular (**ICF**) y extracelular (**ECF**), masa grasa (**FM**) y masa libre de grasa (**FFM**) y el índice de masa corporal (**BMI**).

### Agua corporal total

El grupo suplementado con **But+DAG**, presentó disminución significativa en porcentaje de agua corporal total respecto a los demás grupos de estudio. Este hallazgo sugiere que el tratamiento en este grupo podría causar modificar la distribución de agua corporal total mediante alteraciones sobre el metabolismo energético, disminución en la permeabilidad celular, y una menor retención de líquidos, lo que también podría relacionarse con disminución de la masa magra y/o reducción del estado pro-inflamatorio y una  $p < 0.05$ .

## **Agua Intracelular**

La gráfica muestra el porcentaje de agua intracelular. El grupo tratado con **But+DAG** presentó una disminución significativa en porcentaje de agua intracelular respecto al grupo de estudio BUT, los demás grupos no presentaron diferencias entre ellos, por lo tanto, estos resultados podrían estar relacionados con la dieta alta en grasa y una  $p < 0.05$ .

## **Agua extracelular**

La gráfica muestra el porcentaje de agua extracelular. El grupo tratado con **But+DAG** presentó una disminución significativa en comparación con los otros grupos de estudio, los cuales no presentaron diferencias significativas entre ellos. Estos resultados proponen un efecto antiinflamatorio del butirato en contexto con una dieta alta en grasa. Esta reducción de agua extracelular podría estar relacionada con la disminución de la inflamación generada por el consumo de una dieta alta en grasa y por un aumento en la termogénesis inducida por butirato,  $p < 0.05$ .

### **Masa grasa**

Los grupos tratados con **But+LF**, **But+DAG** y **But+LF+DAG** presentaron una disminución significativa en porcentaje de masa grasa respecto a **But**, **DAG** y **LF+DAG**. Esto sugiere que el butirato facilita el metabolismo energético, regula el tejido adiposo y reduce la inflamación sistémica, con  $p < 0.05$ .

### **Masa libre de grasa**

El grupo tratado con **But+DAG** presentó una disminución significativa de masa magra en comparación con los demás grupos de estudio. Esto podría estar relacionado con un aumento del gasto energético y de la oxidación de lípidos, lo cual podría estar asociado con la pérdida de masa magra tras la reducción del tejido graso,  $p < 0.05$ .

### **Índice de masa corporal**

Los grupos tratados con **But+LF**, **But+DAG**, **But+LF+DAG** y **control**, presentaron una disminución significativa en porcentaje respecto a **LF**, **But**, **DAG** y **LF+DAG**. En conjunto estos datos indican que el butirato con dieta alta en grasa ejerce un efecto mitigante sobre el índice de masa corporal con una  $p < 0.05$ .

## IX. DISCUSIÓN

Estudios preclínicos en ratones alimentados con dieta alta en grasa (DAG), han reportado importantes efectos benéficos del butirato sódico y de la lactoferrina bovina de manera independiente. En los resultados de diversas investigaciones indican que hay una modulación positiva del microbioma intestinal positivamente, además se observó reducción de peso corporal y de grasa corporal, sin embargo, no se encontraron estudios que hayan evaluado el efecto conjunto de ambos prebióticos, lo cual fue el objetivo primordial del presente estudio respecto a la ingestión de dieta alta en grasa. De manera general, los resultados indican que ambos compuestos generan un impacto benéfico significativo en los distintos compartimentos corporales respecto a las alteraciones provocadas por la dieta alta en grasa. En consecuencia, se observaron cambios significativos en todos los compartimentos corporales.

Uno de los resultados más relevantes fue la disminución del porcentaje de agua corporal total, principalmente en el grupo suplementado con **But+DAG**, esto podría estar relacionado con la reducción de la inflamación sistémica, ya que varios estudios han reportado que el butirato disminuye los niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$  inducidos por la DAG, la cual se sabe que provoca retención de líquidos(40). En otro estudio se observó que el butirato también aumentó la expresión de genes antiinflamatorios (IL-10 e IL-4) y disminuyó los niveles de citocinas proinflamatorias(41). Por otro lado, también se ha reportado que el butirato aumenta la expresión de la proteína desacoplante 1 (Ucp1), la cual genera aumento de la termogénesis y en consecuencia mayor generación de calor, por tanto, la sobreexpresión de esta proteína podría estar relacionada con un estado de deshidratación ligera; por su parte, el incremento de la termogénesis también aumentaría gasto calórico.

Estos efectos fisiológicos si no son compensados, podrían explicar el menor porcentaje de tejido magro y los niveles de agua corporal total(41). Respecto al volumen de agua intracelular y extracelular, el grupo suplementado con **But+DAG**, presentó disminución significativa en ambos compartimentos respecto a los demás

grupos. En un estudio donde se evaluaron los compartimientos de: agua corporal total, agua intracelular y extracelular, masa grasa y masa libre de grasa en ratones macho y hembras alimentados con dieta alta en grasa y dieta normal, se encontró disminución significativa del agua corporal total y el agua intracelular, lo cual fue opuesto a los ratones que recibieron dieta normal. Los cuales encontraron que la administración prolongada de una dieta alta en grasa genera deshidratación significativa en ambos sexos, aunque fue más pronunciada en los machos(42).

De igual forma, estudios en humanos adultos demuestran que la obesidad se asocia con un desequilibrio en la distribución de líquidos corporales, caracterizado por mayor proporción de agua extracelular frente a la intracelular, lo cual difiere del perfil típico registrado en personas con peso normal. Por tanto, estos resultados coinciden con los observados en ratones. En este estudio, se propuso que la reducción crónica de agua extracelular se asocia a obesidad, debido a cambios en el sistema renina-angiotensina (RAS)(42). En el presente estudio, se encontraron resultados semejantes como disminución del porcentaje de agua corporal total y el agua intracelular, sin embargo, no encontramos disminución significativa en el volumen de agua intracelular respecto al extracelular, esto podría deberse a la administración conjunta de **But+DAG**, y la reducción del agua extracelular podría asociarse a deshidratación prolongada que a su vez, podría estar inducida por el aumento de la termogénesis y del gasto calórico por el butirato.

Respecto al porcentaje de grasa corporal, en este estudio se encontró que los grupos suplementados con butirato (But+LF, But+DAG y But+LF+DGA), presentaron una disminución significativa respecto a los grupos sin butirato (control, LF, DAG y LF+DAG). En consecuencia, una reducción en el porcentaje de grasa corporal podría sugerir un efecto benéfico del butirato, lo que respalda la hipótesis que este prebiótico tiene efectos benéficos y contrarresta los efectos adversos de una dieta alta en grasas. En este contexto, los resultados podrían sugerir que el butirato tiene efectos positivos sobre la homeostasis energética. En un estudio previo en ratones alimentados con dieta alta en grasa, se encontraron cambios que sugieren desequilibrio energético, como son: acumulación de tejido adiposo, lo cual

a su vez causó inflamación silente, estrés oxidativo y daño multiorgánico con disminución o pérdida de su función; a su vez, se sabe que estos efectos adversos, provocan alteraciones metabólicas e inflamatorias como diabetes tipo 2, esteatosis hepática no alcohólica, enfermedades cardiovasculares entre otras. En contra parte, la suplementación con butirato, promovió la degradación de lípidos en el tejido adiposo al inducir la fosforilación de ATGL y HSL, dos enzimas esenciales en la lipólisis, cuya activación depende de la señalización mediada por la proteína quinasa A (PKA). A su vez, este mecanismo causó liberación de ácidos grasos libres y su utilización como fuente energética mediante la  $\beta$ -oxidación(43,44).

Por otro lado, también se sabe que el butirato tiene la capacidad de promover la oxidación de grasas y la activación del tejido adiposo pardo (BAT). Estos efectos se deben parcialmente a la estimulación del eje neural intestino-cerebro, el cual regula tanto el apetito como la termogénesis(43). En el presente estudio, se encontró disminución significativa en el porcentaje masa libre de grasa en el grupo tratado con butirato más dieta alta en grasa (But+DAG) en comparación con todos los demás grupos. En este sentido, la suplementación con butirato o DAG de manera independiente, no causaron esos efectos. Esto podría deberse a un incremento del gasto energético y el consumo de oxígeno. Por ejemplo, en un estudio se encontró que los ratones obesos, se incrementó la expresión de genes como **PGC-1 $\alpha$** , **UCP-1** y **CPT1**, los cuales están involucrados en la biogénesis mitocondrial y oxidación de ácidos grasos, y estos a su vez están relacionados con la transformación de fibras musculares tipo II a tipo I. En esta relación, estas proteínas también favorecen la termogénesis y el gasto energético. En consecuencia, un estado hipercatabólico regulado por el butirato podría condicionar que el organismo emplee la masa muscular como fuente energética secundaria por el aumento del gasto calórico(45). En este estudio, se observaron resultados semejantes, ya que los ratones suplementados con BUT+DAG, presentaron disminución en los porcentajes de agua corporal y masa grasa.

Respecto al índice de masa corporal (IMC), los grupos que fueron tratados con **But+LF, But+DAG, But+LF+DAG** presentaron una disminución significativa en porcentaje respecto a **LF, But, DAG** y **LF+DAG**. La literatura muestra que la administración de una dieta alta en grasa genera un aumento del IMC, del porcentaje de grasa corporal y un porcentaje notablemente menor de masa magra, los cuales pueden ser mitigados con la administración de butirato. En un modelo murino donde administraron NaB a ratones con obesidad inducida por una dieta alta en grasa, encontraron que el NaB redujo significativamente el porcentaje de grasa corporal, los porcentajes de triacilglicéridos plasmáticos, colesterol total y por ende el IMC(46).

En otro estudio, los autores describieron que el butirato inhibe el aumento de peso al suprimir la ingestión de alimentos, ya que la administración oral de butirato en ratones induce saciedad y reduce la ingestión de alimentos disminuyendo la actividad de las neuronas orexigénicas que expresan el neuropéptido Y en el hipotálamo, generando una menor acumulación de tejido adiposo en aquellos ratones que son alimentados con dieta alta en grasa, y en consecuencia, el índice de masa corporal es menor(47). Datos de otro experimento indican que la administración de butirato de sodio atenúa el aumento de peso corporal inducido por la alimentación con una dieta alta en grasas, reduce la inflamación y los niveles de citocinas inducidos por la alimentación de una dieta alta en grasa en ratones y disminuyó los porcentajes de grasa corporal, teniendo en cuenta esto, el índice de masa corporal también disminuye(48).

También se ha reportado en la literatura los efectos beneficios de la lactoferrina bovina, en un modelo murino que fue alimentado con dieta alta en grasa y suplementado con lactoferrina bovina, encontraron que la lactoferrina redujo significativamente los niveles de grasa visceral, glucosa en sangre, triacilglicéridos y colesterol total, demostrando una mejora en los trastornos metabólicos, por consiguiente, el índice masa corporal también disminuye.(49) Esta información justifica los resultados encontrados en nuestra investigación, siendo importante mencionar que este estudio es de los pocos que hablan sobre la reducción del índice

de masa corporal analizado mediante bioimpedancia eléctrica. Al respecto, se requieren estudios adicionales, en los que además se contemple en análisis de la expresión de moléculas implicadas en el metabolismo general y en especial del tejido adiposo.

## **X. CONCLUSIONES**

La suplementación con butirato de sodio y lactoferrina bovina en conjunto generó cambios significativos en la composición corporal de los ratones alimentados con dieta alta en grasa. El análisis de bioimpedancia eléctrica mostró diferencias relevantes en cada uno de los compartimientos evaluados. Entre los resultados más significativos, el grupo suplementado con butirato más dieta alta en grasa, presentó la mayor reducción en los porcentajes de agua intracelular y agua extracelular, así como en masa grasa, masa libre de grasa e IMC, en comparación con los demás grupos. Por lo tanto, esto podría indicar que el butirato de sodio ejerce importantes efectos metabólicos, como son aumento de la termogénesis, mayor gasto calórico y reducción del estado proinflamatorio, lo que en conjunto provocó una menor retención de líquidos. En este mismo grupo con dieta alta en grasa, la suplementación con butirato de sodio por sí solo o en combinación con lactoferrina bovina, también provocó una reducción significativa en el Índice de masa corporal respecto a los demás grupos. En consecuencia, estos resultados sugieren que el butirato ejerce efectos benéficos a pesar de la dieta alta en grasa. En este sentido, es probable que también se observen dichos efectos en otras situaciones de dietas inadecuadas, por lo que se requieren estudios adicionales. Por otro lado, el grupo únicamente suplementado con lactoferrina bovina mostró beneficios favorables en la composición corporal, sin embargo, su impacto fue más relevante al administrarse en conjunto con el butirato de sodio, lo que sugiere efectos sinérgicos o coadyuvantes de ambos compuestos.

## XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Sun P, Wang M, Liu YX, Li L, Chai X, Zheng W, et al. High-fat diet-disturbed gut microbiota-colonocyte interactions contribute to dysregulating peripheral tryptophan-kynurenine metabolism. *Microbiome*. el 1 de diciembre de 2023;11(1).
2. Wang X, Song R, Clinchamps M, Dutheil F. *New Insights into High-Fat Diet with Chronic Diseases*. Vol. 15, *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
3. Li J, Wu H, Liu Y, Yang L. High fat diet induced obesity model using four strains of mice: kunming, c57bl/6, balb/c and icr. *Exp Anim*. 2020;69(3):326–35.
4. Dang Y, Ma C, Chen K, Chen Y, Jiang M, Hu K, et al. The Effects of a High-Fat Diet on Inflammatory Bowel Disease. Vol. 13, *Biomolecules*. MDPI; 2023.
5. Garman TS, Setlow B, Orsini CA. Effects of a high-fat diet on impulsive choice in rats. *Physiol Behav*. el 1 de febrero de 2021;229.
6. Blaak EE, Canfora EE, Theis S, Frost G, Groen AK, Mithieux G, et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. Vol. 11, *Beneficial Microbes*. Wageningen Academic Publishers; 2020. p. 411–55.
7. Shin Y, Han S, Kwon J, Ju S, Choi TG, Kang I, et al. Roles of Short-Chain Fatty Acids in Inflammatory Bowel Disease. Vol. 15, *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
8. Layden BT, Angueira AR, Brodsky M, Durai V, Lowe WL. Short chain fatty acids and their receptors: New metabolic targets. Vol. 161, *Translational Research*. Mosby Inc.; 2013. p. 131–40.
9. Zhao L, Cheng L, Hu Y, Li X, Yang Y, Mu J, et al. Dietary sodium acetate and sodium butyrate attenuate intestinal damage and improve lipid metabolism in juvenile largemouth bass (*Micropterus salmoides*) fed a high carbohydrate diet by reducing endoplasmic reticulum stress. *Animal Nutrition*. el 1 de marzo de 2024;16:443–56.
10. Vergara DM, Sánchez MEG. Short chain fatty acids (butyric acid) and intestinal diseases. *Nutr Hosp*. el 1 de septiembre de 2017;34:58–61.
11. Fusco W, Lorenzo MB, Cintoni M, Porcari S, Rinninella E, Kaitsas F, et al. Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. Vol. 15, *Nutrients*. MDPI; 2023.
12. Sánchez-Roncero A, Fernández-Marcelo T, Pérez-Serna AA, Martínez-Oca P, Alberquilla-Fernández O, Sánchez-Domínguez R, et al. GPR41 and GPR43 modulate rodent pancreatic  $\alpha$ -cell function and growth. *Life Sci*. el 15 de octubre de 2025;379.
13. Li G, Su H, Zhou Z, Yao W. Identification of the porcine G protein-coupled receptor 41 and 43 genes and their expression pattern in different tissues and development stages. *PLoS One*. el 19 de mayo de 2014;9(5).

14. Machate DJ, Figueiredo PS, Marcelino G, Guimarães R de CA, Hiane PA, Bogo D, et al. Fatty acid diets: Regulation of gut microbiota composition and obesity and its related metabolic dysbiosis. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. p. 1–22.
15. Wong JMW, De Souza R, Kendall CWC, Emam A, Jenkins DJA. Colonic Health: Fermentation and Short Chain Fatty Acids. 2006.
16. Topping DL, Clifton PM. Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides [Internet]. 2001. Disponible en: <http://physrev.physiology.org>
17. Christiansen CB, Buur M, Gabe N, Svendsen B, Dragsted LO, Rosenkilde MM, et al. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol [Internet]. 2018;315:53–65. Disponible en: <http://www.ajpgi.org>
18. Bai L, Gao M, Cheng X, Kang G, Cao X, Huang H. Engineered butyrate-producing bacteria prevents high fat diet-induced obesity in mice. Microb Cell Fact. el 25 de abril de 2020;19(1).
19. Shin Y, Han S, Kwon J, Ju S, Choi TG, Kang I, et al. Roles of Short-Chain Fatty Acids in Inflammatory Bowel Disease. Vol. 15, Nutrients. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
20. Kaźmierczak-Siedlecka K, Marano L, Merola E, Roviello F, Połom K. Sodium butyrate in both prevention and supportive treatment of colorectal cancer. Vol. 12, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. Frontiers Media S.A.; 2022.
21. Machate DJ, Figueiredo PS, Marcelino G, Guimarães R de CA, Hiane PA, Bogo D, et al. Fatty acid diets: Regulation of gut microbiota composition and obesity and its related metabolic dysbiosis. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. p. 1–22.
22. McCarthy EK, O'Callaghan TF. Bovine lactoferrin and its potential use as a functional ingredient for tackling the global challenge of iron deficiency. Vol. 59, Current Opinion in Food Science. Elsevier Ltd; 2024.
23. Cui H, Yang H, Qi X, Zhao Y, Huang T, Miao L. Immunologic Effects of a Novel Bovine Lactoferrin-Derived Peptide on the Gut and Clinical Perspectives. Vet Sci. el 1 de noviembre de 2024;11(11).
24. Farnaud S, Evans RW. Lactoferrin - A multifunctional protein with antimicrobial properties. Vol. 40, Molecular Immunology. Elsevier Ltd; 2003. p. 395–405.
25. Ulloa PE, Solís CJ, De La Paz JF, Alarent TGS, Caruffo M, Hernández AJ, et al. Lactoferrin Decreases the Intestinal Inflammation Triggered by a Soybean Meal-Based Diet in Zebrafish. J Immunol Res. 2016;2016.

26. Cutone A, Rosa L, Ianiro G, Lepanto MS, Di Patti MCB, Valenti P, et al. Lactoferrin's anti-cancer properties: Safety, selectivity, and wide range of action. Vol. 10, *Biomolecules*. MDPI AG; 2020.
27. Jańczuk-Grabowska A, Czernecki T, Brodziak A. Gene–Diet Interactions: Viability of Lactoferrin-Fortified Yoghurt as an Element of Diet Therapy in Patients Predisposed to Overweight and Obesity. *Foods*. el 1 de agosto de 2023;12(15).
28. Superti F. Lactoferrin from bovine milk: A protective companion for life. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020. p. 1–26.
29. Rybarczyk J, Khalenkow D, Kieckens E, Skirtach AG, Cox E, Vanrompay D. Lactoferrin translocates to the nucleus of bovine rectal epithelial cells in the presence of *Escherichia coli* O157:H7. *Vet Res*. el 1 de octubre de 2019;50(1).
30. Berding K, Wang M, Monaco MH, Alexander LS, Mudd AT, Chichlowski M, et al. Prebiotics and bioactive milk fractions affect gut development, microbiota, and neurotransmitter expression in piglets. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(6):688–97.
31. Ianiro G, Niro A, Rosa L, Valenti P, Musci G, Cutone A. To Boost or to Reset: The Role of Lactoferrin in Energy Metabolism. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
32. González Jiménez E. Composición corporal: Estudio y utilidad clínica. Vol. 60, *Endocrinología y Nutrición*. 2013. p. 69–75.
33. Wang ZI, Pierson RN, Heyms SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research1'2 [Internet]. Vol. 56. 1992. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/56/1/19/4715618>
34. Líquidos corporales.
35. van den Berg RJ, Pos JN, Scheffers LE, van den Berg LEM, Helbing WA. Body composition in patients with Fontan physiology: a systematic review. Vol. 182, *European Journal of Pediatrics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 4309–21.
36. Clin N, Walter Suárez-Carmona M, Jesús Sánchez-Oliver A, Suárez-Carmona W, Antonio C, Sánchez-Oliver J. Relación con la fuerza y la actividad física > > *AbstRAct. Nutr Clin Med* [Internet]. 2018;XII(3):128–39. Disponible en: [www.nutricionclinicaenmedicina.com](http://www.nutricionclinicaenmedicina.com)
37. Curilem Gatica C, Almagià Flores A, Rodríguez Rodríguez F, Yuíng Fariás T, Berral de la Rosa F, Martínez Salazar C, et al. Assessment body composition in children and teens: guidelines and recommendations. Vol. 33, *Nutrición Hospitalaria*. ARAN Ediciones S.A.; 2016. p. 734–8.
38. Eraso-Checa F, Rosero R, González C, Cortés D, Hernández E, Polanco J, et al. Body composition models based on anthropometry: systematic literature review. *Nutr Hosp*. el 1 de septiembre de 2023;40(5):1068–79.

39. Ghasemi A, Jeddi S, Kashfi K. THE LABORATORY RAT: AGE AND BODY WEIGHT MATTER. Vol. 20, EXCLI Journal. Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors; 2021. p. 1431–45.
40. Fang W, Xue H, Chen X, Chen K, Ling W. Supplementation with sodium butyrate modulates the composition of the gut microbiota and ameliorates high-fat diet-induced obesity in mice. *Journal of Nutrition*. el 1 de mayo de 2019;149(5):747–54.
41. Kushwaha V, Rai P, Varshney S, Gupta S, Khandelwal N, Kumar D, et al. Sodium butyrate reduces endoplasmic reticulum stress by modulating CHOP and empowers favorable anti-inflammatory adipose tissue immune-metabolism in HFD fed mice model of obesity. *Food Chemistry: Molecular Sciences*. el 30 de julio de 2022;4.
42. 3 Cuantificación de la compartimentación de fluidos corporales mediante resonancia magnética nuclear de dominio temporal combinada y espectroscopia de bioimpedancia.
43. Li Z, Yi CX, Katiraei S, Kooijman S, Zhou E, Chung CK, et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut*. 2018;67(7):1269–79.
44. Fang W, Xue H, Chen X, Chen K, Ling W. Supplementation with sodium butyrate modulates the composition of the gut microbiota and ameliorates high-fat diet-induced obesity in mice. *Journal of Nutrition*. el 1 de mayo de 2019;149(5):747–54.
45. Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward RE, Martin RJ, Lefevre M, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*. julio de 2009;58(7):1509–17.
46. Yu C, Liu S, Chen L, Shen J, Niu Y, Wang T, et al. Effect of exercise and butyrate supplementation on microbiota composition and lipid metabolism. *Journal of Endocrinology*. el 1 de noviembre de 2019;243(2):125–35.
47. Szliszka E, Czuba ZP, Domino M, Mazur B, Zydowicz G, Krol W. Ethanolic Extract of Propolis (EEP) Enhances the Apoptosis- Inducing Potential of TRAIL in Cancer Cells. *Molecules*. el 13 de febrero de 2009;14(2):738–54.
48. Peng K, Dong W, Luo T, Tang H, Zhu W, Huang Y, et al. Butyrate and obesity: Current research status and future prospect. Vol. 14, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2023.
49. Buey B, Abad I, Bellés A, Castro M, Valero MS, Arruebo MP, et al. Protective role of bovine lactoferrin in modulating the intestinal serotonergic system: Implications in intestinal inflammation. *Journal of Nutritional Biochemistry*. el 1 de diciembre de 2025;146.