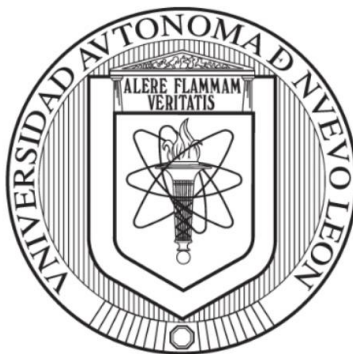


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN



LA SUPLEMENTACIÓN CON CÁSCARA DE PITAHAYA (*Hylocereus undatus*) MODULA LA MICROBIOTA INTESTINAL EN RATAS CON OBESIDAD INDUCIDA POR LA DIETA

Por:

LN. ALEJANDRA MAYELA MARTÍNEZ TAMEZ

**Como requisito parcial para obtener el grado de
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

MONTERREY, NUEVO LEÓN

DICIEMBRE, 2021

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN



LA SUPLEMENTACIÓN CON CÁSCARA DE PITAHAYA (*Hylocereus undatus*) MODULA LA MICROBIOTA INTESTINAL EN RATAS CON OBESIDAD INDUCIDA POR LA DIETA

Presenta:

LN. ALEJANDRA MAYELA MARTÍNEZ TAMEZ

MONTERREY, NUEVO LEÓN

DICIEMBRE, 2021

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**



LA SUPLEMENTACIÓN CON CÁSCARA DE PITAHAYA (*Hylocereus undatus*) MODULA LA MICROBIOTA INTESTINAL EN RATAS CON OBESIDAD INDUCIDA POR LA DIETA

PRESENTA

LN. ALEJANDRA MAYELA MARTÍNEZ TAMEZ

DIRECTORA

DRA. ANA LAURA ISABEL DE LA GARZA HERNÁNDEZ

CO-DIRECTORA

DRA. VANIA URIAS ORONA

MONTERREY, NUEVO LEÓN

DICIEMBRE, 2021

APROBACIÓN DE TESIS DE MAESTRÍA

LA SUPLEMENTACIÓN CON CÁSCARA DE PITAHAYA (*Hylocereus undatus*) MODULA LA MICROBIOTA INTESTINAL EN RATAS CON OBESIDAD INDUCIDA POR LA DIETA

Dra. Ana Laura Isabel de la Garza Hernández

Presidente

Dra. Vania Urías Orona

Secretario

Dra. Carmen Hernández Brenes

Vocal

Dra. Blanca Edelia González Martínez

Subdirección de Investigación, Innovación y Posgrado

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE TESIS

El comité de evaluación de tesis **APROBÓ** la tesis titulada “**LA SUPLEMENTACIÓN CON CÁSCARA DE PITAHAYA (*Hylocereus undatus*) MODULA LA MICROBIOTA INTESTINAL EN RATAS CON OBESIDAD INDUCIDA POR LA DIETA**” presentada por la L.N. Alejandra Mayela Martínez Tamez, con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Dra. Vania Urías Orona

Presidente

Dra. Ana Laura Isabel de la Garza Hernández

Secretario

Dra. Carmen Hernández Brenes

Vocal

DRA. BLANCA EDELIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ
SUBDIRECTORA DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN, UANL
P R E S E N T E :

Nos permitimos comunicarle que hemos concluido la Dirección y Codirección de la tesis titulada: **“LA SUPLEMENTACIÓN CON CÁSCARA DE PITAHAYA (*Hylocereus undatus*) MODULA LA MICROBIOTA INTESTINAL EN RATAS CON OBESIDAD INDUCIDA POR LA DIETA”**, presentada por la L.N. Alejandra Mayela Martínez Tamez, con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Sin otro asunto en particular, le envío un cordial saludo.

A t e n t a m e n t e

“Alere Flammam Veritatis”

Monterrey, Nuevo León a 26 de septiembre de 2021

Dra. Ana Laura Isabel de la Garza
Hernández
Directora

Dra. Vania Urías Orona
Co-dirección

AGRADECIMIENTOS

Agradezco principalmente a Dios, por guiarme y permitirme lograr un sueño que anhelaba desde hace tiempo.

A mis papás porque de ellos he aprendido que el trabajo duro y la perseverancia son clave para salir adelante, gracias por todo.

A mis hermanos, Natalia y José, porque aunque tal vez no lo sepan siempre me motivaron para dar lo mejor de mí y me animaron en momentos difíciles.

A David, por alegrar mis días, confiar siempre en mí y apoyarme en todo momento. Gracias por tu amor y tu comprensión.

A mis compañeros de la maestría, que no hubiera sido lo mismo sin ellos a pesar del poco tiempo que pudimos convivir en el aula, por su apoyo y constante motivación, especialmente a Andrea en quien encontré una bonita amistad.

A la Dra. Ana Laura de la Garza Hernández, por motivarme e inspirarme con su pasión por la ciencia y por apoyarme siempre que lo necesité. Gracias por compartir tanto conmigo.

A Bianka y Daniel quienes me brindaron su apoyo y amistad en el laboratorio de Genómica.

Gracias a la Universidad Autónoma de Nuevo León y a la Facultad de Salud Pública y Nutrición, especialmente a mis profesores quienes me brindaron su conocimiento, experiencia y apoyo en todo momento.

Gracias al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo recibido para la realización de mi maestría.

DEDICATORIA

*A mis papás y mis hermanos:
Son siempre mi motivación.*

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE TABLAS	1
LISTA DE FIGURAS	2
NOMENCLATURAS	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
II. ANTECEDENTES	8
2.1 OBESIDAD	8
2.1.1 Definición y trascendencia	8
2.1.2 Etiología	9
2.1.3 Fisiopatología	11
2.1.4 Modelos animales para el estudio de la obesidad	13
2.2 MICROBIOTA INTESTINAL	16
2.2.1 Composición y funciones	17
2.2.2 Disbiosis	24
2.2.3 Modulación por la dieta	25
2.3 PITAHAYA	32
3.3.1 Cáscara de pitahaya	33
3.3.2 Efectos de la pitahaya y compuestos bioactivos en modelos animales para el estudio de la obesidad	34
III. JUSTIFICACIÓN	37
IV. HIPÓTESIS	38
V. OBJETIVOS	38
VI. METODOLOGÍA	39
6.1 DISEÑO EXPERIMENTAL	39
6.2 OBTENCIÓN DE LA MUESTRA DE PITAHAYA	40
6.3 DIETAS EXPERIMENTALES	40
6.3.1 Dieta control	40
6.3.2 Dieta cafetería	41
6.3.3 Dieta cafetería más cáscara de pitahaya	41
6.4 REGISTRO DE PESO	42
6.5 REGISTRO DE INGESTA DIETÉTICA. CÁLCULO DE EFICIENCIA ENERGÉTICA	42
6.6 NIVELES DE GLUCOSA EN SANGRE	42

6.7 EXTRACCIÓN DE TEJIDO ADIPOSEO	43
6.8 ANÁLISIS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL	43
6.8.1 Recolección de heces.....	43
6.8.2 Extracción y cuantificación de ADN	43
6.8.3 Preparación de librerías para secuenciación	46
6.8.4 Secuenciación	52
6.8.5 Análisis bioinformático	52
VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	53
VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD	54
IX. RECURSOS	55
X. RESULTADOS	57
XI. DISCUSIÓN	79
XII. CONCLUSIONES.....	95
XII. REFERENCIAS.....	97
ANEXOS.....	115

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Composición nutrimental de diferentes dietas obesogénicas comparadas con una dieta estándar.....	14
Tabla 2.	Efectos de la dieta de cafetería sobre parámetros relacionados a la obesidad.....	15
Tabla 3.	Efectos de diferentes prebióticos sobre la microbiota intestinal y marcadores relacionados a la obesidad.....	31
Tabla 4.	Composición nutrimental de la cáscara de pitahaya.....	34
Tabla 5.	Composición nutrimental de la dieta control.....	41
Tabla 6.	Composición nutrimental de la dieta de cafetería.....	41
Tabla 7.	Composición nutrimental de la dieta de cafetería suplementada con cáscara de pitahaya.....	42
Tabla 8.	Promedio del peso semanal de ratas Wistar macho alimentadas con diferentes dietas experimentales.....	57
Tabla 9.	Ingesta promedio (g y kcal) y eficiencia energética de ratas Wistar macho alimentadas con diferentes dietas experimentales.....	62
Tabla 10.	Abundancia relativa de filos de la microbiota intestinal de ratas Wistar.....	65
Tabla 11.	Abundancia relativa de clases de la microbiota intestinal de ratas Wistar.....	68
Tabla 12.	Abundancia relativa de órdenes de la microbiota intestinal de ratas Wistar.....	69
Tabla 13.	Abundancia relativa de familias de la microbiota intestinal de ratas Wistar.....	72
Tabla 14.	Abundancia relativa de géneros de la microbiota intestinal de ratas Wistar.....	75

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Factores que influyen en el desarrollo de la obesidad.....	9
Figura 2.	Composición del microbioma de acuerdo al sitio anatómico.....	16
Figura 3.	Ejemplos de composición taxonómica de la microbiota intestinal.	20
Figura 4.	Factores que influyen en la composición y funciones de la microbiota intestinal.....	23
Figura 5.	Pitahaya (<i>Hylocereus undatus</i>).....	32
Figura 6.	Esquema general del diseño experimental.....	40
Figura 7.	Peso semanal de ratas Wistar macho.....	58
Figura 8.	Ganancia de peso total de ratas Wistar macho.....	59
Figura 9.	Tejido adiposo total, visceral, subcutáneo y marrón por 100 g de peso corporal del animal.....	59
Figura 10.	Niveles de glucosa en sangre en ayuno.....	60
Figura 11.	Ingesta dietética promedio semanal.....	61
Figura 12.	Eficiencia energética.....	62
Figura 13.	Alfa-diversidad mediante el índice de Shannon.....	63
Figura 14.	Cambios en la beta-diversidad presentados en gráfico de análisis de coordenadas principales (PCA) UniFrac no ponderado.....	64
Figura 15.	Abundancia relativa de la microbiota intestinal de ratas Wistar a nivel de filo.....	65
Figura 16.	Proporción <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i>	64
Figura 17.	Abundancia relativa de <i>Bacteroidetes</i>	67
Figura 18.	Abundancia relativa de la microbiota intestinal de ratas Wistar macho a nivel de clase.....	68
Figura 19.	Abundancia relativa de la microbiota intestinal de ratas Wistar macho a nivel de orden.....	70
Figura 20.	Abundancia relativa de la microbiota intestinal de ratas Wistar a nivel de familia.....	73
Figura 21.	Abundancia relativa de <i>Anaerotruncus</i>	75
Figura 22.	Abundancia relativa de la microbiota intestinal de ratas Wistar a nivel de género.....	74
Figura 23.	Correlaciones entre la abundancia de comunidades bacterianas y variables analizadas de ratas Wistar macho.....	77
Figura 24.	Resumen gráfico de los efectos de la cáscara de pitahaya sobre la microbiota intestinal de ratas Wistar macho.....	93

NOMENCLATURAS

AGCC	Ácidos grasos de cadena corta
ANGII	Angiotensina II
AP-1	Proteína activadora 1
ARNr	Ácido ribonucleico ribosomal
CAF	Grupo cafetería
CAF+P	Grupo cafetería más cáscara de pitahaya
CIDICS	Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud
CINSP	Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública
COBICIS	Comité de Bioética en Investigación en Ciencias de la Salud
CTL	Grupo control
DEM	Desviación estándar de la media
EEM	Error estándar de la media
F/B	Proporción Firmicutes/Bacteroidetes
FGF21	Factor de crecimiento fibroblástico 21
FOS	Fructooligosacáridos
GLP1	Péptido similar al glucagón-1
GOS	Galactooligosacáridos
HDAC	Histona desacetilasa
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de masa corporal
INCMSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
LBP	Proteína de unión a lipopolisacárido
LPS	Lipopolisacárido
MI	Microbiota intestinal
NF-κB	Factor nuclear kappa B
OTUs	Unidades Taxonómicas Operativas
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PPARγ	Receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma
PYY	Péptido YY
TLR4	Receptores tipo Toll 4
TNF	Factor de necrosis tumoral
UANL	Universidad Autónoma de Nuevo León
UFC	Unidad formadora de colonias

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por una inflamación y disbiosis intestinal. Así, en los últimos años se han investigado distintas fuentes dietéticas ricas en fibra y polifenoles implicadas en el equilibrio de las comunidades bacterianas presentes en el intestino. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la suplementación con cáscara de pitahaya sobre la composición de la microbiota intestinal (MI) en ratas con obesidad inducida por la dieta. Quince ratas Wistar macho con un peso aproximado de 240 g fueron distribuidas aleatoriamente en 3 grupos: un grupo alimentado con dieta estándar (3.35 kcal/g) (CTL); un grupo alimentado con dieta de cafetería (3.72 kcal/g) (CAF) y un grupo alimentado con dieta de cafetería y suplementado con cáscara de pitahaya (300 mg/kg peso corporal) (CAF+P). El peso corporal fue registrado 1 vez por semana y la ingesta dietética 3 veces por semana durante 15 semanas. Al finalizar, se obtuvo la glucosa en ayuno y se recolectaron las heces para evaluar la microbiota intestinal mediante secuenciación del gen ARNr 16S. Posteriormente las ratas fueron sacrificadas y se extrajeron tejidos para análisis posteriores. Los resultados mostraron que CAF tuvo una ganancia de peso significativamente mayor (408.32 ± 65.72 g) que CTL (269.98 ± 14.99 g) ($p < 0.01$). CAF+P tuvo una menor ganancia de peso corporal (380.1 ± 62.97 g) que CAF, sin embargo, no fue estadísticamente significativo. La ingesta promedio (g/día) y los niveles de glucosa (mg/dL) fueron significativamente mayores en CAF comparados con CTL. El grupo CAF+P aumentó significativamente la α -diversidad (6.34 ± 0.15) de la MI en comparación con el grupo CAF (5.77 ± 0.30) según el índice de Shannon ($p < 0.01$). A nivel de filo, la dieta CAF disminuyó la abundancia de *Bacteroidetes* en comparación con CTL ($p < 0.05$). A nivel género, *Anaerotruncus* disminuyó significativamente en CAF+P ($0.01 \pm 0.00\%$) en comparación con CAF ($0.04 \pm 0.01\%$) ($p < 0.001$). Este estudio demostró que la dieta de cafetería incrementa la ganancia de peso corporal, induce mayores niveles de glucosa y una disbiosis intestinal. La suplementación con cáscara de pitahaya induce una menor ganancia de peso a través de la modulación de la α -diversidad y composición de la microbiota intestinal.

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease characterized by intestinal inflammation and dysbiosis. Thus, in recent years, different dietary sources rich in fiber and polyphenols involved in the balance of the bacterial communities present in the intestine have been investigated. The aim of this study was to assess the effect of pitahaya peel supplementation on gut microbiota (GM) composition in rats with diet-induced obesity. Fifteen male Wistar rats weighing approximately 240 g were randomly distributed into 3 groups: a group fed standard diet (3.35 kcal/g) (CTL); a group fed cafeteria diet (3.72 kcal/g) (CAF) and a group fed cafeteria diet and supplemented with pitahaya peel (300 mg/kg body weight) (CAF+P). Body weight was recorded once a week and dietary intake three times a week for 15 weeks. After the intervention period, fasting glucose was obtained and feces were collected to evaluate the intestinal microbiota by 16S rRNA gene sequencing. The rats were then sacrificed and tissues were removed for further analysis. Results showed that CAF had significantly higher weight gain (408.32 ± 65.72 g) than CTL (269.98 ± 14.99 g) ($p < 0.01$). CAF+P showed lower body weight gain (380.1 ± 62.97 g) than CAF, however, it was not statistically significant. Food intake (g/day) and glucose levels (mg/dL) were significantly higher in CAF compared to CTL. The CAF+P group significantly increased the α -diversity (6.34 ± 0.15) of GM compared to the CAF group (5.77 ± 0.30) according to the Shannon index ($p < 0.01$). At the phylum level, cafeteria diet decreased the relative abundance of *Bacteroidetes* compared to CTL ($p < 0.05$). At the genus level, *Anaerotruncus* decreased significantly in CAF+P ($0.01 \pm 0.00\%$) compared to CAF ($0.04 \pm 0.01\%$) ($p < 0.001$). This study demonstrated that cafeteria diet increases body weight gain, induces higher glucose levels and gut dysbiosis. Pitahaya peel supplementation induces lower weight gain through modulation of α -diversity and composition of gut microbiota.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el mundo prevalece un aumento del consumo de alimentos hipercalóricos ricos en grasa, sal y azúcares, mientras que los alimentos ricos en micronutrientes se consumen en menor cantidad. De la misma manera, la actividad física sufre un descenso como consecuencia de una creciente urbanización y de un estilo de vida cada vez más sedentario (Dávila-Torres, 2015).

Como consecuencia, las tasas de obesidad son particularmente altas en poblaciones occidentales caracterizadas por dietas hipercalóricas y baja ingesta de fibra. Las proporciones epidémicas que ha alcanzado esta enfermedad resulta alarmante, ya que el exceso de peso incrementa el riesgo de diversas enfermedades crónicas tales como cardiopatías, diabetes y cáncer (Engin, 2017; Stanislawski, Dabelea, Lange, Wagner, & Lozupone, 2019).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que resulta perjudicial para la salud. Mediante el Observatorio Global de la Salud, expone que el número de adultos con obesidad pasó de 100 millones en 1975 a 671 millones en 2016 (Organización Mundial de la Salud, 2016). La epidemia de la obesidad ha traído como consecuencia un impacto negativo en la calidad y esperanza de vida de las personas, así como en los costos de salud en todo el mundo (Thaiss, 2018).

La obesidad es una enfermedad crónica consecuencia de un desequilibrio prolongado entre la ingesta y el gasto de energía causado por una interacción compleja entre factores genéticos, nutricionales, fisiológicos, sociales y ambientales (Sánchez-Tapia, Tovar, & Torres, 2019).

Las estrategias para tratar la obesidad se han centrado en modificaciones del estilo de vida, principalmente de la dieta. En este sentido, las dietas con un consumo alto de alimentos de origen vegetal a largo plazo, representan una estrategia con resultados positivos para la salud (Higuera-Hernández et al., 2018).

Así mismo, en los últimos años se ha encontrado una estrategia prometedora en la manipulación de la microbiota intestinal como tratamiento de la obesidad y sus complicaciones asociadas (Dao & Clément, 2018). De los múltiples factores implicados en su modulación, la dieta tiene un papel crucial (Sánchez-Tapia et al., 2019).

La intervención dietética conduce a modificaciones composicionales y funcionales de la microbiota intestinal que se han correlacionado con una mejoría en el estado de salud (Dao & Clément, 2018). Particularmente, los prebióticos pueden modular la microbiota intestinal para conferir beneficios a la salud del huésped mediante la estimulación del crecimiento de bacterias beneficiosas (Brahe, Astrup, & Larsen, 2016).

En este sentido, diferentes tejidos de frutas han mostrado poseer actividad prebiótica, demostrando ser una alternativa natural para el tratamiento de la obesidad (Pacheco-Ordaz et al., 2018; Geurts, Neyrinck, Delzenne, Knauf, & Cani, 2014).

II. ANTECEDENTES

2.1 Obesidad

2.1.1 Definición y trascendencia

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial que se caracteriza por una acumulación excesiva o anormal de grasa en el tejido adiposo; se presenta tanto en países desarrollados como subdesarrollados y no excluye grupos de edad, etnias, ni clases sociales (Dávila-Torres, 2015).

La clasificación de personas con normopeso, sobrepeso u obesidad incluye diversos criterios antropométricos, dentro de los cuales se encuentra el índice de masa corporal (IMC), el cual es un indicador de la relación entre el peso y la talla que categoriza a los individuos con obesidad si presentan un IMC igual o mayor a 30 kg/m^2 (Higuera-Hernández et al., 2018). Sin embargo, diversos autores coinciden en que debido a su inexactitud, este marcador debería reemplazarse por la evaluación de la composición corporal, particularmente la cantidad y distribución del tejido adiposo, para el diagnóstico de la obesidad (De Lorenzo et al., 2020; Piché, Tchernof, & Després, 2020). Esto, debido a que la distribución de la grasa corporal afecta la morbilidad; por ejemplo, el tejido adiposo abdominal está mayormente implicado en el inicio de alteraciones metabólicas y complicaciones por obesidad que el tejido adiposo subcutáneo (Mitev & Taleski, 2019).

En el 2016, más de 1.9 billones de adultos a nivel mundial presentaban sobrepeso u obesidad de acuerdo con la Organización Mundial de Salud, por ello, ha denominado a la obesidad como la epidemia del siglo XXI. La progresión de esta enfermedad aumenta enormemente los costos de salud en todo el mundo y su creciente prevalencia es un problema mundial de salud alarmante, ya que el exceso de peso corporal incrementa el riesgo de diversas enfermedades crónicas (Engin, 2017; Baxter et al., 2019).

Algunas enfermedades crónicas no transmisibles relacionadas con la obesidad son la hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, enfermedad coronaria y algunos tipos de cáncer (Baxter et al., 2019). Adicionalmente, la obesidad incrementa el riesgo de mortalidad prematura y representa el sexto factor de riesgo de defunción en el mundo, así mismo, disminuye la calidad de vida de quien la padece (Dávila-Torres, 2015; De Lorenzo et al., 2020).

2.1.2 Etiología

La etiología de la obesidad es compleja e involucra diferentes elementos tales como la dieta, el estilo de vida, el estatus socioeconómico, la condición genética, aspectos culturales, entre otros (**Figura 1**) (Higuera-Hernández et al., 2018).



Figura 1. Factores que influyen en el desarrollo de la obesidad.

La causa fundamental de la obesidad es una alteración en el balance energético, es decir, cómo el organismo regula la ingesta, el almacenamiento y el gasto energético (Mitev & Taleski, 2019). El consumo de la llamada “dieta occidental”, caracterizada por ser alta en grasa saturada y azúcares simples, además de ser baja en fibra, es una de las principales causas de la obesidad

(Anhê, Varin, et al., 2015). Sin embargo, a pesar de que los hábitos alimenticios modernos y el creciente estilo de vida sedentaria son los principales promotores de la enfermedad, recientemente se ha prestado mayor atención a otros factores de riesgo importantes. Uno de esos factores emergentes es el vínculo entre la obesidad y la composición y la funcionalidad de los microorganismos en el intestino (Clarke et al., 2012).

La hipótesis de que la microbiota intestinal es un factor que contribuye a la fisiopatología de la obesidad surgió a partir de que Turnbaugh y colaboradores publicaron un estudio que reveló que los ratones obesos tenían mayor abundancia de ciertas comunidades bacterianas que ratones delgados de la misma camada. Además, al colonizar a ratones “libres de gérmenes” con la microbiota de un donador obeso, éstos ganaron significativamente mayor grasa corporal que los ratones colonizados con la microbiota de un donador delgado a pesar de haber consumido la misma cantidad de alimento (Turnbaugh et al., 2006).

Posterior a esto, diversos estudios han evidenciado que la microbiota intestinal está involucrada en la homeostasis energética e inflamación, y por lo tanto, tiene un rol importante en el desarrollo de la obesidad (Kobyliak, Virchenko, & Falalyeyeva, 2016). Así, se ha observado que los mecanismos que vinculan la obesidad con las bacterias colónicas incluyen la capacidad de extracción de energía de los alimentos, la influencia en la integridad de la barrera intestinal, la modulación de la inflamación crónica y del sistema inmune y la producción de metabolitos específicos que, además de tener un efecto local asociado al intestino y la barrera intestinal, también tienen como diana otros tejidos y órganos, incluidos el cerebro, el hígado y el tejido adiposo (Dao & Clément, 2018).

2.1.3 Fisiopatología

El exceso de tejido adiposo generalmente se desarrolla lentamente con el tiempo, con un balance energético positivo a largo plazo (Heymsfield & Wadden, 2017). En la regulación del balance energético participan el sistema nervioso, el sistema digestivo, y el adipocito, el cual es una célula altamente diferenciada con funciones de almacén, liberación de energía y endocrinometabólica, y representa la unidad básica del tejido adiposo (González Jiménez, 2013).

En un estado de malnutrición por exceso, el tejido adiposo puede incrementarse de dos maneras: mediante el aumento del tamaño de los adipocitos existentes (hipertrofia), o mediante la formación de nuevos adipocitos a través de la diferenciación de precursores conocidos como preadipocitos (hiperplasia) (Torres-Villarreal, Camacho, Castro, Ortiz-Lopez, & de la Garza, 2019).

Además de su función de almacenamiento de energía, los adipocitos sintetizan proteínas de señalización, incluidas las adipoquinas, las cuales se secretan en función del tamaño y distribución del tejido adiposo (Heymsfield & Wadden, 2017).

Las adipoquinas contribuyen a mantener un estado metabólico adecuado, por ejemplo, la adiponectina inhibe la producción de glucosa hepática y reduce la inflamación en muchos otros tejidos; la leptina actúa sobre los centros de saciedad en el cerebro para limitar la ingesta de alimentos y promueve la lipólisis; y el factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21) estimula la gluconeogénesis hepática (Chait & den Hartigh, 2020; Ghaben & Scherer, 2019). En un estado de obesidad, la función endócrina se ve alterada y trae como consecuencia un aumento de los niveles de leptina con una disminución de adiponectina, lo que conlleva a una inflamación de bajo grado (Suárez-Carmona, Sánchez-Oliver, & González-Jurado, 2017).

Por otro lado, también existen ciertas adipoquinas características del tejido adiposo disfuncional (factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 6 (IL-6) y

angiotensina II (ANGII)) que pueden promover la inflamación sistémica, así como elevar el riesgo de diferentes enfermedades (Ghaben & Scherer, 2019). Además, se ha encontrado que la hipertrofia de adipocitos de mayor tamaño se correlaciona con una mayor emisión de adipoquinas proinflamatorias, tanto en modelos animales como en humanos, induciendo a un deterioro metabólico asociado con la obesidad (Ghaben & Scherer, 2019; Suárez-Carmona et al., 2017).

La inflamación crónica de bajo grado es una de las características de la obesidad inducida por la dieta, y si bien es diferente de la inflamación provocada por una infección aguda, involucra a las mismas moléculas participantes, incluyendo los macrófagos (Heymsfield & Wadden, 2017). Los macrófagos son el principal tipo de células inflamatorias que se infiltran en el tejido adiposo y contribuyen considerablemente a los niveles locales de moléculas proinflamatorias durante la alimentación alta en grasas (Gérard, 2016; Ghaben & Scherer, 2019).

Los cambios en la microbiota intestinal también pueden desencadenar una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado en individuos con obesidad debido a la filtración de lipopolisacáridos (Gomes, Hoffmann, & Mota, 2018). El lipopolisacárido (LPS) es un componente de la membrana externa de bacterias gramnegativas que induce una variedad de reacciones inflamatorias y que se ha reportado se encuentran circulantes en mayor cantidad en individuos con obesidad que en individuos sanos (Fuke, Nagata, Suganuma, & Ota, 2019).

Los lipopolisacáridos pueden llegar a circulación donde se unen a la proteína de unión a lipopolisacárido (LBP), la cual facilita la interacción de LPS con varios receptores, incluyendo la lipoproteína HDL, lo cual reduce su actividad biológica y permite su eliminación hepática. En personas con obesidad se han encontrado niveles elevados de LBP, los cuales pueden desencadenar una señalización posterior que contribuye a una respuesta inflamatoria persistente de bajo grado (Cox, West, & Cripps, 2015). Una de estas vías incluye la activación del receptor CD14 que se une a los receptores tipo Toll 4 (TLR4) en macrófagos

y tejido adiposo, lo que resulta en una vía de señalización que activa la expresión de genes que codifican proteínas proinflamatorias, como el factor nuclear kappa B (NF-κB) y la proteína activadora 1 (AP-1) (Gomes et al., 2018).

Esta inflamación mediada por endotoxinas bacterianas, denominada endotoxemia, se asocia con un incremento del peso corporal, el tamaño de los adipocitos, la glucemia y la resistencia a la insulina (Cox et al., 2015).

2.1.4 Modelos animales para el estudio de la obesidad

Para explorar los mecanismos involucrados en el desarrollo de la obesidad se han utilizado modelos animales, principalmente roedores, que tienen la capacidad de desarrollar obesidad a través de cambios genéticos o por el consumo de una dieta alta en calorías (Fernandes et al., 2016).

2.1.4.1 Dietas experimentales en modelos animales

En el ámbito de la investigación, el modelo animal se utiliza para simular la causa común de obesidad en las personas y por lo tanto se emplean dietas altas en energía, tales como la dieta alta en grasa, la dieta alta en azúcar y la dieta alta en grasa y azúcar (Hira, Pinyo, & Hara, 2019), las cuales varían en su composición de macronutrientes (**Tabla 1**). En un estudio del 2009 se comprobó que 3 tipos de dietas obesogénicas con diferentes proporciones de lípidos y azúcares, tales como las mencionadas anteriormente, brindadas a ratas Wistar macho, pudieron establecer el modelo de obesidad al inducir un incremento de tejido adiposo y alteraciones metabólicas asociadas (Boqué et al., 2009).

Recientemente, se ha utilizado la dieta de cafetería compuesta por alimentos densos en energía altamente palatables que, debido a la hiperfagia asociada a ésta, resulta en obesidad severa tal como ocurre en personas con una dieta occidental (Bortolin et al., 2018; Gual-Grau, Guirro, Mayneris-Perxachs, Arola, & Boqué, 2019).

Tabla 1. Composición nutrimental de diferentes dietas obesogénicas comparadas con una dieta estándar (Boqué et al., 2009; Gual-Grau et al., 2019).

Dietas experimentales	Lípidos	Proteínas	Carbohidratos	Azúcares simples
Control	17%	10%	73%	7%
Alta en grasa	60%	16%	24%	4.5%
Alta en grasa y azúcar	45%	20%	35%	17%
Alta en azúcar	19%	12%	69%	42%
Cafetería	33.8%	10.1%	56.1%	49.5%

2.1.4.2 Efecto de la dieta de cafetería en distintos parámetros para el estudio de la obesidad

En un estudio reciente, se comprobó que la dieta de cafetería induce con mayor eficacia la obesidad y los trastornos relacionados a la enfermedad, en comparación con otras dietas obesogénicas. Los animales alimentados con dieta de cafetería tuvieron una ingesta energética dos veces mayor que el grupo control, mostraron la mayor ganancia de peso corporal y de masa grasa y desarrollaron dislipidemia. Así mismo, la alimentación con dieta de cafetería afectó severamente la composición de la microbiota intestinal, reduciendo la diversidad bacteriana y disminuyendo drásticamente la abundancia de *Firmicutes* (Gual-Grau et al., 2019).

Como se presenta en la **Tabla 2**, diversos autores han utilizado la dieta de cafetería para establecer efectivamente el modelo de obesidad en animales. Similar a la dieta de cafetería, se ha empleado la dieta alta en grasa y azúcar para inducir la obesidad y alteraciones metabólicas asociadas, con el fin de brindar información que contribuye al entendimiento de esta condición (Boqué et al., 2013).

Tabla 2. Efectos de la dieta de cafetería sobre parámetros relacionados a la obesidad.

Autor	Modelo	Tiempo de exposición	Resultados
(Boqué et al., 2013)	Ratas Wistar macho.	9 semanas	↑ ingesta de energía. ↑ tejido adiposo subcutáneo y visceral. ↑ niveles de glucosa. ↑ niveles de leptina.
(Del Bas et al., 2018)	Ratas Wistar macho.	12 semanas	↑ ingesta de energía dos veces más que control. ↑ triglicéridos y glucemia. ↑ leptina y adiponectina. ↓ Diversidad bacteriana. ↓ <i>Firmicutes</i> . ↑ <i>Actinobacteria</i> y <i>Proteobacteria</i> .
(Bortolin et al., 2018)	Ratas Wistar macho.	18 semanas	↑ ingesta de energía ↓ IL-10 ↑ esteatosis hepática ↓ α -diversidad ↓ abundancia <i>Firmicutes</i> . ↑ abundancia <i>Bacteroidetes</i> .
(Gual-Grau et al., 2019)	Ratas Wistar macho.	10 semanas	↑ ingesta de energía. ↑ índice de adiposidad. ↑ insulina. ↑ colesterol LDL y VLDL. ↑ leptina. ↓ diversidad bacteriana. ↓ abundancia <i>Firmicutes</i> .

Las dietas altas en grasas y carbohidratos simples y bajas en fibra han demostrado que producen obesidad en roedores y alteraciones asociadas como intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, por lo tanto, son de utilidad para estudiar los mecanismos de la obesidad y el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas (Fernandes et al., 2016).

2.2 Microbiota intestinal

El cuerpo humano alberga trillones de microorganismos que juegan un rol esencial en la salud. Estudios recientes sugieren que la cantidad de microorganismos que residen dentro de nosotros, es al menos el mismo número de células que tenemos (Martinez, Leone, & Chang, 2017).

El término microbioma se refiere a la colección de estos microorganismos, incluyendo bacterias, virus, arqueas, hongos, su genoma y las condiciones ambientales circundantes. La selección de microorganismos que habitan en un entorno definido se denomina microbiota, y la composición de las comunidades bacterianas dependen de la ubicación anatómica que colonicen (**Figura 2**) (Browne & Cabana, 2017; Cho & Blaser, 2012). El conjunto de microorganismos que habita el intestino se denomina microbiota intestinal y representa una diversidad microbiana y genética increíblemente amplia (Etxeberria, Milagro, González-Navarro, & Martínez, 2016).

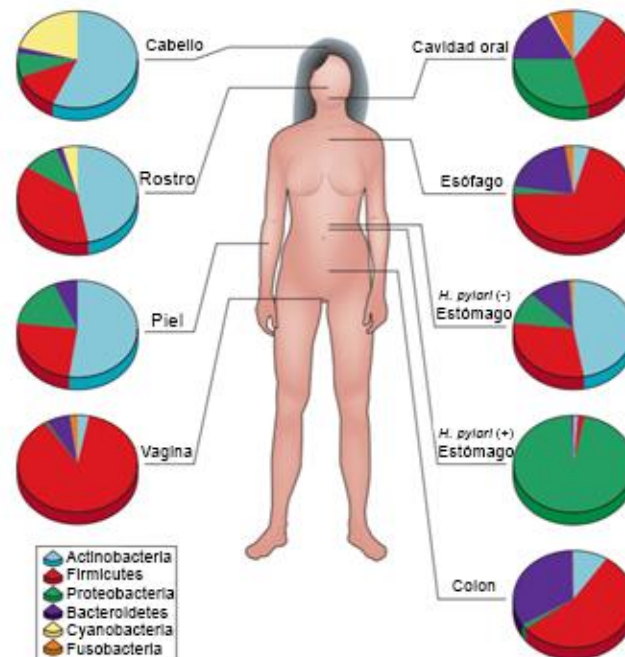


Figura 2. Composición del microbioma de acuerdo al sitio anatómico. Adaptada de (Cho & Blaser, 2012).

La microbiota intestinal está involucrada en la regulación de diversos procesos fisiológicos y metabólicos, los cuales son vitales para la digestión, nutrición, metabolismo e inmunidad (Bai et al., 2019). Ésta mantiene una relación simbiótica con el huésped, quien facilita diversos nutrientes para la supervivencia de las comunidades bacterianas (Bell, 2015), a cambio, la microbiota intestinal desempeña un papel importante en la salud del individuo (Milani et al., 2017).

En el estudio de las comunidades bacterianas que componen la microbiota intestinal, uno de los métodos más empleados ha sido el análisis de muestras fecales (Kobyliak et al., 2016). Conjuntamente, se ha recurrido a la metagenómica, la cual utiliza principalmente dos técnicas basadas en la extracción de ácidos nucleicos de las muestras de heces: secuenciación dirigida de amplicones (generalmente del gen ARNr 16S) o secuenciación del genoma completo “shotgun” (Anhê, Varin, et al., 2015). La secuenciación del gen ARNr 16S ha sido la técnica más utilizada para identificar la diversidad y la abundancia del microbioma. Las secuencias de este gen pueden ser amplificadas por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para caracterizar las cepas microbianas (Rinninella, Raoul, et al., 2019).

2.2.1 Composición y funciones

La microbiota intestinal se explica por características de composición (es decir, diversidad microbiana y abundancia relativa) y capacidad funcional (capacidad metabólica e influencia sobre el huésped) (Martinez et al., 2017).

La mayoría de los microorganismos residen en el tracto gastrointestinal y su cantidad y complejidad varían conforme la zona intestinal, incrementándose hacia la parte distal del tracto gastrointestinal (Gomes et al., 2018; Muñoz-Garach, Cornejo-Pareja, & Tinahones, 2019).

En el estómago hay un contenido de 10^1 - 10^3 UFC/g y en el intestino delgado habitan hasta 10^9 UFC/g, siendo un número relativamente pequeño debido a que los microorganismos deben soportar los ácidos estomacales y

biliares, mientras que en el intestino grueso residen 10^{12} – 10^{14} UFC/g (Etxeberria et al., 2016; Mathur & Barlow, 2015). El mayor número de bacterias habitan en el intestino grueso debido a diversos factores que facilitan el desarrollo bacteriano: elevación del pH cerca de la neutralidad, disminución de la concentración de sales biliares y de secreción pancreática y sobre todo, el tiempo de tránsito en el colon es lento, lo cual brinda a los microorganismos la oportunidad de proliferar mediante la fermentación de sustratos disponibles de la dieta (Muñoz-Garach et al., 2019).

Una microbiota normal encontrada en personas sanas, se ha definido como un conjunto de comunidades microbianas en proporciones cualitativas y cuantitativas que ayudan a mantener un equilibrio bioquímico, metabólico e inmunológico del organismo y, consecuentemente, mantener la salud del huésped (Kobyliak et al., 2016). Por otro lado, es importante destacar que a la fecha no se ha identificado una composición microbiana “óptima”, sin embargo, una comunidad de bacterias abundante y diversa conduce a una composición equilibrada y saludable (Rinninella, Cintoni, et al., 2019). La diversidad microbiana se identifica por métricas de diversidad α y β , donde la α -diversidad explica la riqueza de la comunidad o el número de diferentes especies microbianas presentes. Por otro lado, la uniformidad significa la abundancia relativa de especies microbianas en una muestra (Martinez et al., 2017).

Estas bacterias habitantes del intestino humano se clasifican en diferentes filos. La microbiota intestinal se compone principalmente de 5 filos bacterianos que predominan en el colon: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*, de estos, los dos primeros componen aproximadamente el 90% de la microbiota intestinal. Otros filos menos abundantes incluyen *Fusobacteria*, *Tenericutes*, *TM7* y *Cyanobacteria* (Sánchez-Tapia et al., 2019; Van Hul & Cani, 2019).

Debido a su predominancia y a su continua interacción, se ha considerado importante estudiar la proporción *Firmicutes/Bacteroidetes*. Diversos estudios indican que una menor abundancia de *Firmicutes* que de *Bacteroidetes* se

considera un marcador de una microbiota intestinal saludable tanto en humanos como en roedores (Mitev & Taleski, 2019; Turnbaugh et al., 2006; Y. Zhu et al., 2020). Sin embargo, esta proposición se ha vuelto controversial debido a que distintos estudios han demostrado inconsistencias en esta proporción, encontrando un aumento en la abundancia de *Bacteroidetes* sobre la de *Firmicutes* asociado al detrimento de la salud. Además, otros estudios no han encontrado diferencia en la abundancia de *Firmicutes* (K. N. Kim, Yao, & Ju, 2019; Singer-Englar, Barlow, & Mathur, 2019).

El fenotipo de obesidad, tanto en roedores como en humanos, se caracteriza por el predominio del filo bacteriano *Firmicutes* en el intestino. Una mayor proporción de *Firmicutes* y, por lo tanto, una relación *Firmicutes/Bacteroidetes* aumentada contribuyen a la disbiosis intestinal y a las subsecuentes alteraciones del metabolismo en general, especialmente una mayor extracción de energía de los alimentos (Gasmi Benahmed et al., 2021; Stojanov, Berlec, & Štrukelj, 2020).

Tras estos hallazgos se ha alentado a analizar con mayor profundidad los niveles taxonómicos inferiores de la microbiota intestinal, es decir, a nivel familia, género y especie, ya que cada uno de los filos bacterianos, a su vez, está representado por varios géneros importantes con actividades metabólicas diferentes (Van Hul & Cani, 2019). Por ejemplo, el filo *Firmicutes* está compuesto por más de 200 géneros diferentes como *Ruminococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* y *Clostridium*, este último representa el 95% del filo. En cambio, el filo *Bacteroidetes* está representado por *Bacteroides*, *Prevotella* y *Xylanibacter* (Mathur & Barlow, 2015; Rinninella, Raoul, et al., 2019).

Además, se ha propuesto que en cada persona hay más de 2000 especies bacterianas diferentes, algunas de las cuales se han reportado como comunidades con el potencial de influir significativamente en la salud del huésped por lo que merecen ser estudiadas. Por ejemplo, *Bifidobacterium*, perteneciente al filo *Actinobacteria*; *Escherichia coli*, perteneciente a *Proteobacteria*; y *Akkermansia muciniphila*, perteneciente a *Verrucomicrobia*,

que a pesar de encontrarse en menor cantidad en la microbiota intestinal sana, contribuyen a la diversidad del microbioma (Bell, 2015; Graf et al., 2015). En la **Figura 3** se pueden observar ejemplos de la composición de la microbiota intestinal en diferentes niveles taxonómicos.

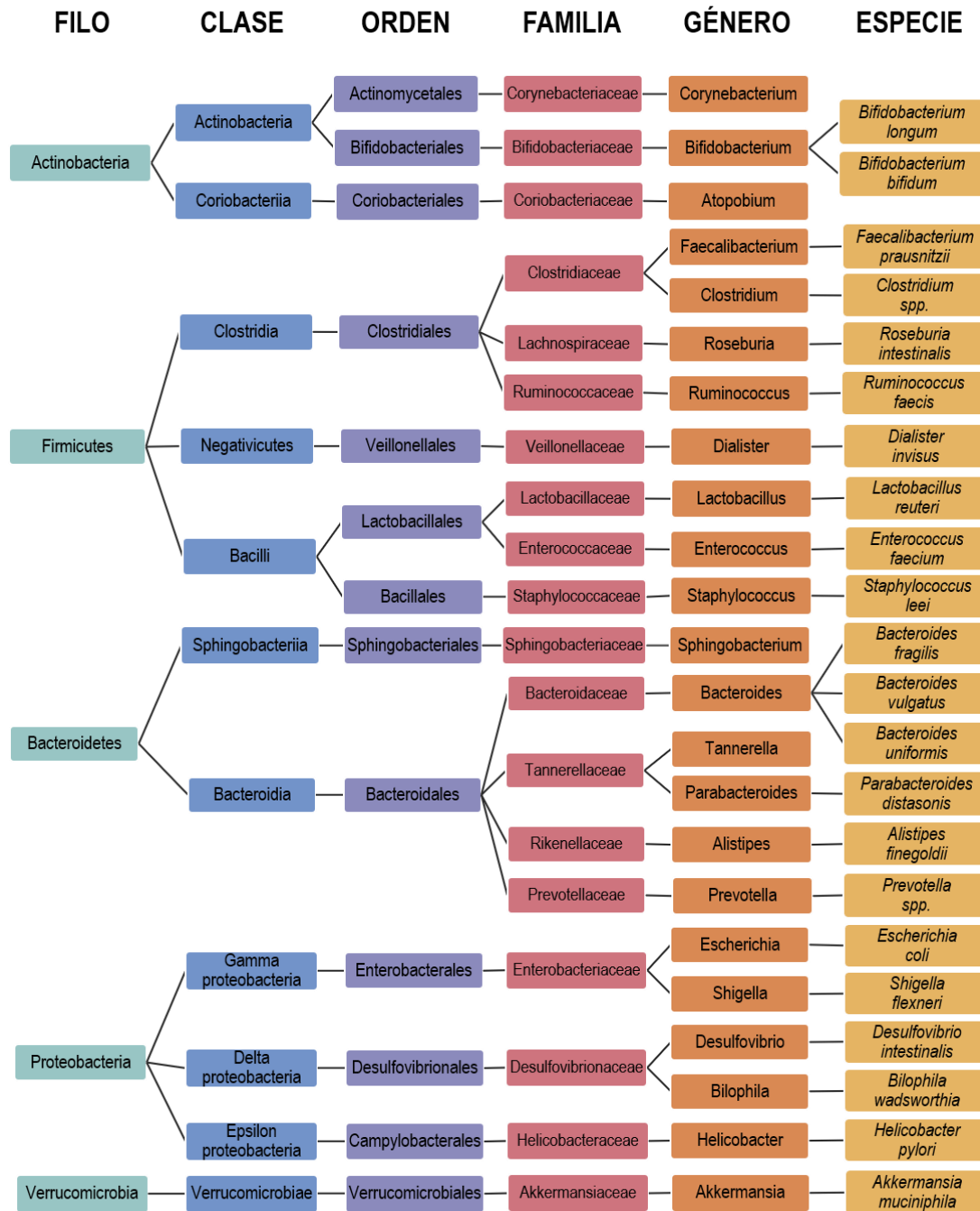


Figura 3. Ejemplos de composición taxonómica de la microbiota intestinal. Adaptada de (Rinninella, Raoul, et al., 2019).

Un gran número de bacterias en el tracto gastrointestinal, y por lo tanto, una vasta cantidad de genes, da como resultado una gran actividad metabólica y diversidad bioquímica que interactúa con la fisiología del huésped (Gomes et al., 2018; Loo, Howell, Chan, Zhang, & Ng, 2020).

La microbiota intestinal ejerce funciones estructurales y protectoras, además está involucrada en la regulación de diversos procesos fisiológicos y metabólicos del huésped, los cuales son vitales para la digestión, nutrición, metabolismo e inmunidad (Bai et al., 2019). Ésta mantiene una relación simbiótica con el huésped, quien facilita diversos nutrientes para la supervivencia de las comunidades bacterianas, a cambio, la microbiota intestinal desempeña un papel importante en la salud del individuo al producir metabolitos accesibles para el organismo, promover la diferenciación de células, proteger de la colonización de patógenos, modular el sistema inmune y regular el metabolismo del huésped (Bell, 2015; Milani et al., 2017).

Dentro de sus funciones más importantes ligadas a la nutrición es su capacidad de sintetizar aminoácidos esenciales y vitaminas, incluyendo la vitamina K, vitamina B12, riboflavina, piridoxina y folato, su participación en el metabolismo de lípidos, colesterol y ácidos biliares, así como su capacidad de metabolizar compuestos fenólicos para aumentar su biodisponibilidad y conferir beneficios a la salud (Maynard & Weinkove, 2018; Wan, Co, & El-Nezami, 2020).

Adicionalmente, el genoma microbiano codifica enzimas que le permiten digerir carbohidratos complejos y polisacáridos vegetales (fibra dietética) que el humano no tiene la capacidad de degradar. Como resultado de la fermentación de estos carbohidratos por parte de bacterias anaeróbicas, se forman ácidos grasos de cadena corta (AGCC) de los cuales, acetato, propionato y butirato representan del 90 al 95% de los AGCC presentes en el colon (Vinolo, Rodrigues, Nachbar, & Curi, 2013). Su importancia radica en que estos subproductos metabólicos pueden actuar localmente al modular la composición de la microbiota intestinal y su actividad metabólica o actuar sistémicamente después de su absorción (Loo et al., 2020).

Los AGCC representan una fuente de energía significativa, contribuyendo entre el 5 y 10% aproximadamente de las necesidades energéticas diarias de un humano sano. Los colonocitos obtienen de un 60 a un 70% de energía de los AGCC, principalmente del butirato (Vinolo et al., 2013). Dentro de sus efectos en el huésped, se ha reportado que la producción microbiana de AGCC da como resultado una reducción del pH en el colon, lo que afecta la composición de la microbiota, incluyendo la de las bacterias productoras de AGCC dominantes y las bacterias patógenas sensibles al pH (Bibbò et al., 2016; Sittipo, Shim, & Lee, 2019). Así mismo, se ha reportado que los principales AGCC disminuyen la liberación de TNF- α de los neutrófilos inducida por lipopolisacáridos (LPS) y a nivel molecular, actúan como inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), lo cual inhibe la activación del inflammasoma NLRP3 inducida por LPS y conlleva a mejorar la función de la barrera intestinal (Sittipo et al., 2019; Watzl, 2013).

El acetato y el propionato son producidos principalmente por *Bacteroidetes*, mientras que el butirato es generado principalmente por *Firmicutes* (Sittipo et al., 2019). Tanto el propionato como el butirato son predominantemente antiobesogénicos a través de la estimulación de hormonas anorexigénicas y la síntesis de leptina, además, se ha reportado que la producción incrementada de butirato activa PPAR γ , lo que lleva a la β -oxidación y al consumo de oxígeno en el intestino, lo cual contribuye al mantenimiento de las condiciones anaeróbicas en el lumen. Por otro lado, el acetato puede tener propiedades obesogénicas ya que actúa como sustrato para la lipogénesis y la gluconeogénesis y se ha correlacionado con el aumento de la secreción de grelina e insulina (Fan & Pedersen, 2021; Sánchez-Tapia et al., 2019).

2.2.1.1 Factores que influyen en la composición de la microbiota intestinal

La formación de la microbiota intestinal de cada individuo comienza desde edades tempranas, incluso desde antes del nacimiento, sin embargo, el método de parto es una etapa determinante en la colonización microbiana del intestino (Browne & Cabana, 2017). Los infantes nacidos por parto vaginal presentan una

colonización extensa, en contraste, los bebés nacidos por cesárea adquieren una microbiota similar a la piel de la madre y se ha observado que es menos diversa (Kashtanova et al., 2016).

Inmediatamente después del nacimiento comienza un periodo dinámico de desarrollo que involucra varios elementos, como la exposición a antibióticos y al ambiente, el tipo de alimentación del bebé y la dieta materna (Browne & Cabana, 2017), para posteriormente, aproximadamente a los 3 años, establecerse en una estructura semejante a la microbiota de un adulto en diversidad y composición (Nagpal et al., 2018).

A pesar de que la microbiota nativa permanece relativamente estable durante la adultez, su composición puede variar dependiendo de diversos factores, como el IMC, estilo de vida, ejercicio, administración de fármacos, localización geográfica y hábitos culturales (**Figura 4**) (Rinninella, Raoul, et al., 2019). Además, desde etapas tempranas, la alimentación se convierte en el factor principal que interviene en la maduración y el mantenimiento de la estructura de la microbiota intestinal a lo largo de la vida del huésped (Nagpal et al., 2018).

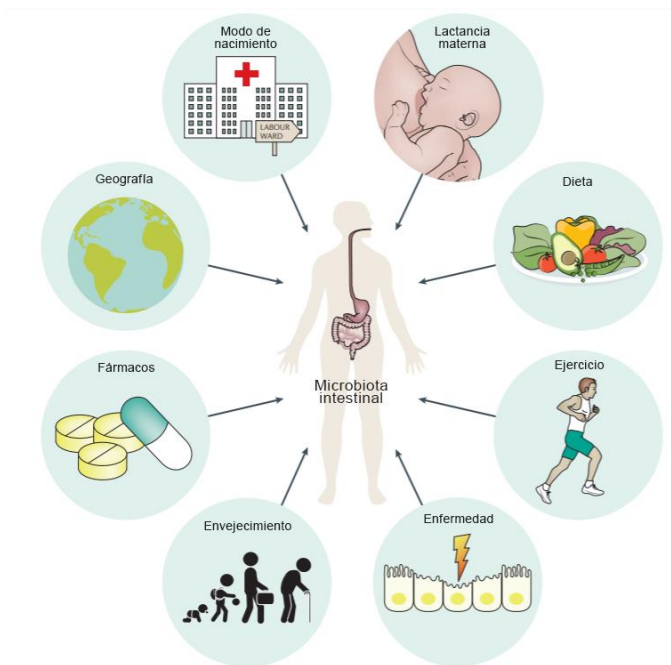


Figura 4. Factores que influyen en la composición y funciones de la microbiota intestinal. Adaptada de (Quigley, 2017).

2.2.2 Disbiosis

El balance de microorganismos en el intestino puede ser interrumpido, dando lugar a alteraciones en la fisiología del huésped que conllevan al desarrollo de diversas enfermedades crónicas con una respuesta inflamatoria subyacente (Makki, Deehan, Walter, & Bäckhed, 2018; Statovci, Aguilera, MacSharry, & Melgar, 2017).

Una disbiosis indica la perturbación de la estructura o composición de comunidades microbianas residentes, en relación con la comunidad encontrada en individuos sanos (Browne & Cabana, 2017). La disbiosis se caracteriza por un descenso en la α -diversidad microbiana, cambios en la abundancia relativa de los principales filos, así como un incremento de microorganismos patógenos (Martinez et al., 2017). Particularmente, estudios en animales e individuos con obesidad han mostrado que una disbiosis refleja un incremento en la proporción *Firmicutes* sobre *Bacteroidetes*, lo cual mejora la capacidad de la microbiota para generar energía a partir de carbohidratos no digeribles (Bell, 2015).

Se ha evidenciado que la disbiosis desencadena una alteración de la integridad de la barrera intestinal y modifica la expresión de proteínas de unión estrecha, resultando en una permeabilidad intestinal aumentada y, como consecuencia, endotoxinas bacterianas (lipopolisacáridos) y toxinas urémicas pasan al torrente sanguíneo. Este proceso provoca una endotoxemia y una consecuente inflamación de bajo grado. La producción de moléculas proinflamatorias afecta negativamente al metabolismo de la glucosa y la insulina lo que conduce a enfermedades metabólicas tales como la obesidad (Brahe et al., 2016; Kasprzak-Drozd, Oniszczuk, Stasiak, & Oniszczuk, 2021).

Además, como se ha mencionado anteriormente, la microbiota intestinal puede influir en los sistemas del organismo de forma indirecta a través de la producción de metabolitos como los ácidos biliares y los AGCC que tienen como uno de sus objetivos el tejido adiposo. En este sentido, la alteración en la proporción de las comunidades bacterianas afecta no sólo la habilidad del microbioma para generar fuentes de energía a partir de carbohidratos no

digeribles, sino también el almacenamiento de triglicéridos en los adipocitos (Chait & den Hartigh, 2020; Gérard, 2016).

La disbiosis tiene un origen multifactorial; la edad, la falta de ejercicio, el estrés, los cambios en la dieta y el uso de antibióticos pueden alterar la comunidad bacteriana comensal (Statovci et al., 2017). Particularmente, una dieta obesogénica conduce a una disbiosis que desencadena mayor producción de lipopolisacáridos (Anhê, Roy, et al., 2015; Barengolts, 2016).

2.2.3 Modulación por la dieta

Numerosos estudios tanto en animales como en humanos han mostrado una fuerte conexión entre la dieta y la microbiota, comprobando cómo diferentes intervenciones dietéticas impactan directamente en la composición de la microbiota intestinal (Baothman, Zamzami, Taher, Abubaker, & Abu-Farha, 2016). Los nutrientes de la dieta pueden interactuar directamente con los microorganismos para promover o inhibir su crecimiento, y la capacidad de extraer energía de componentes dietéticos específicos otorga una ventaja competitiva a ciertos miembros de comunidades bacterianas que pueden proliferar a expensas de otras bacterias (Zmora, Suez, & Elinav, 2019).

A escala mundial, los patrones dietéticos de diferentes regiones corresponden a diferencias en la composición de la microbiota intestinal. Por ejemplo, en una dieta occidental que se caracteriza por una ingesta excesiva de alimentos ricos en grasas, azúcar, proteínas animales, alimentos procesados y bajos en fibra se observa menor diversidad microbiana y poblaciones bajas de *Prevotella* y altas en *Bacteroides* que contribuyen a la permeabilidad intestinal e inflamación de bajo grado (Alemão et al., 2021; Graf et al., 2015). En ratones, el consumo de una dieta occidental alta en grasa y azúcar y baja en fibra se ha asociado con un descenso en los niveles de *Bacteroidetes* y un aumento de *Firmicutes* y *Proteobacteria*, así como también una disminución en la α -diversidad (Anhê, Roy, et al., 2015; Muñoz-Garach, Cornejo-Pareja, &

Tinahones, 2018). También se ha denotado que las dietas altas en grasa y azúcar utilizadas en investigación se preparan con ingredientes refinados que carecen de fibra, lo que conduce a una mayor permeabilidad intestinal, proliferación de ciertas bacterias patógenas, aumento de LPS y una consecuente disbiosis (Alemo et al., 2021; Klingbeil & de La Serre, 2018).

En contraste, el patrón de dieta mediterránea que incluye principalmente verduras, frutas, frutos secos y cereales integrales, aporta prebióticos y promueve una mayor abundancia de *Prevotella* y bacterias que degradan fibra, así, el consumo de prebióticos se ha considerado como una estrategia para modular de manera positiva la microbiota intestinal (Alemo et al., 2021; Holscher, 2017).

Los prebióticos se definen como ingredientes no digeribles de los alimentos al no ser hidrolizados por enzimas digestivas y, por lo tanto, no se absorben en la parte superior del tracto gastrointestinal. Además, permiten cambios específicos tanto en la composición como en la actividad de la microbiota intestinal y confiere beneficios a la salud del huésped al estimular el crecimiento de bacterias benéficas (Sánchez-Tapia et al., 2019).

La evidencia sugiere que el uso de prebióticos, al incrementar la proporción de bacterias benéficas, conlleva a la mejora de la función de la barrera intestinal y resistencia a estímulos inflamatorios, aumento de la absorción de minerales y modulación del metabolismo de lípidos mediante la supresión de enzimas lipogénicas y, por lo tanto, una disminución de la síntesis de lipoproteínas y triglicéridos (Brahe et al., 2016).

2.2.3.1 Fibra dietética

La fibra dietética incluye componentes de los alimentos vegetales que se encuentran principalmente en la pared celular, a excepción del almidón resistente, gomas y mucílagos, que no pueden ser hidrolizados por enzimas digestivas endógenas y, por lo tanto, no se absorben en el intestino delgado. El

Codex Alimentarius limita la definición a polímeros de carbohidratos, sin embargo, otras definiciones consideran la lignina como fibra dietética a pesar de no ser un polisacárido (Makki et al., 2018).

Además de polisacáridos de la pared celular de las plantas (como la celulosa y la pectina), entre estos componentes no digeribles se incluyen polímeros de carbohidratos de reserva de menor tamaño, como la inulina y los oligosacáridos (Bibbò et al., 2016).

Las fibras alimentarias pueden clasificarse en función de su fermentabilidad en el colon (fermentable o no fermentable) o de su solubilidad en el agua (soluble o insoluble). Las fibras alimentarias fermentables como la inulina, la pectina, el betaglucano, los fructooligosacáridos (FOS) y los galactooligosacáridos (GOS), se consideran solubles en agua, mientras que las fibras alimentarias no fermentables, como la celulosa, la hemicelulosa, la lignina y el almidón resistente, se consideran insolubles (Rinninella, Cintoni, et al., 2019).

La fibra proporciona beneficios físicos directos como aumento del volumen fecal y un efecto laxante, sin embargo, otra característica que ha llamado la atención de los investigadores los últimos años es que proporciona un importante sustrato a la comunidad bacteriana del intestino, quienes hidrolizan y fermentan los polisacáridos dietéticos en AGCC (Desai et al., 2016). Los mecanismos que permiten los efectos benéficos de la fibra a través de la microbiota intestinal, además de la producción de AGCC, incluyen una mayor integridad epitelial, liberación de péptido YY (PYY) y péptido similar al glucagón-1 (GLP1) para promover la saciedad y la sensibilidad a la insulina, expresión incrementada de péptidos antimicrobianos y cambios en la estructura de la microbiota intestinal así como un aumento en su diversidad (Holscher, 2017; Martinez et al., 2017).

Los polisacáridos complejos aumentan la abundancia relativa de bacterias beneficiosas, por ejemplo, *Bifidobacteria spp.* como *B. longum*, *B. breve* y *B. thetaiotaomicron*. Pero no sólo los polisacáridos complejos, sino también los oligosacáridos (como los fructanos, la inulina y los fructooligosacáridos) han demostrado tener un papel en la modificación de la microbiota intestinal. Se ha

observado que la inulina y los fructooligosacáridos promueven el crecimiento de *Bifidobacterium spp.* y *Lactobacillus spp.* Particularmente, la fibra soluble se asocia a una mayor proporción de bacterias beneficiosas productoras de butirato como *Clostridium leptum*, *Eubacterium rectale* y *Faecalibacterium prausnitzii*. Adicionalmente, la fermentación de la fibra dietética a AGCC también puede ayudar al huésped a defenderse de patógenos como *Clostridium difficile* y *Salmonella entérica* (Bibbò et al., 2016; Zmora et al., 2019).

2.2.3.2 Compuestos fenólicos

La literatura indica que, además de la fibra dietética, otros compuestos bioactivos de los alimentos como los polifenoles también se consideran como prebióticos (Mithul Aravind, Wichienchot, Tsao, Ramakrishnan, & Chakkaravarthi, 2021).

En los últimos años, los polifenoles han recibido especial atención por parte de la comunidad científica debido a su capacidad de reducir la formación de radicales libres, poseer actividad antiinflamatoria y particularmente, su habilidad de modular positivamente la microbiota intestinal otorgando así beneficios a la salud y prevención de enfermedades en el huésped (Kashtanova et al., 2016).

Los polifenoles son compuestos no nutritivos clasificados como metabolitos secundarios de las plantas que se encuentran principalmente en frutas, verduras, té, café, especias, entre otros. La mayoría de los polifenoles se presentan en su forma glucosilada y, una vez ingeridos, el cuerpo los reconoce como xenobióticos. Se estima que sólo el 5 - 10% de la ingesta de polifenoles totales se absorbe en el intestino delgado y otro 90 – 95% llegan al intestino grueso donde pueden modificar la composición de la microbiota intestinal y conferir beneficios a la salud del huésped (Kasprzak-Drozd et al., 2021; Wan et al., 2020). Los polifenoles ejercen estos beneficios a través de la modulación de enzimas importantes de los diferentes procesos metabólicos e interesantemente,

a través de la inhibición de bacterias patógenas, lo que resulta en una reducción de las endotoxinas que inducen una respuesta inmune proinflamatoria (Mithul Aravind et al., 2021).

Diversos estudios han demostrado que los compuestos fenólicos, como la quercetina y el ácido clorogénico, pueden inhibir el crecimiento de varios patógenos como *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enteritidis*, *H. pylori*, *Bacillus cereus*, entre otros (Wan et al., 2020). Por otro lado, los polifenoles pueden incrementar la población de especies como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, que contribuyen a la protección de la barrera intestinal. Además, pueden aumentar la abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii*, que se caracteriza por un efecto antiinflamatorio, además de *Roseburia sp.* que produce butirato. Adicionalmente, la evidencia muestra que los polifenoles impactan en la abundancia de *Akkermansia muciniphila*, la cual presenta un efecto antiinflamatorio y se encuentra disminuida en pacientes que padecen diabetes u obesidad (Kasprzak-Drozd et al., 2021).

Por otra parte, la microbiota intestinal incide en la biotransformación de los compuestos fenólicos en una serie de metabolitos de bajo peso molecular, por ejemplo, ácidos fenólicos, que pueden absorberse fácilmente (Ozdal et al., 2016).

Algunas bacterias de la microbiota intestinal poseen enzimas específicas, como α -ramnosidasa, β -galactosidasa y β -glucuronidasa, que pueden metabolizar compuestos fenólicos como una fuente de carbonos y estimular el uso eficiente de nutrientes alternativos (Rodríguez-Daza et al., 2021). Particularmente, ciertas especies del género *Lactobacillus* poseen una descarboxilasa de galato que degrada el ácido gálico a pirogalol, que posteriormente es degradado a cis-aconitato y puede entrar a ciclo de Krebs (Fang et al., 2019). Otras enzimas, como hidrogenasas, esterasas, deshidroxilasas, descarboxilasas e isomerasas tienen la capacidad de degradar las estructuras de compuestos fenólicos a intermediarios de 3 carbonos (Pacheco-Ordaz et al., 2018).

Tras la metabolización de los compuestos fenólicos por enzimas de la microbiota intestinal, los metabolitos pueden absorberse a través del epitelio intestinal y someterse a las fases I y II del metabolismo de xenobióticos, para después pasar a circulación sistémica donde ejercen efectos antioxidantes y antiinflamatorios, mejorando así el metabolismo del huésped (Mithul Aravind et al., 2021; Ray & Mukherjee, 2021).

Particularmente, las frutas se han estudiado ampliamente durante los últimos años ya que, por su contenido de fibra y polifenoles, se ha descubierto que actúan como prebióticos y que pueden influir de manera positiva en la salud de las personas (Kasprzak-Drozd et al., 2021; Loo et al., 2020).

Los efectos de ciertos prebióticos sobre la modulación de la microbiota intestinal se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Efectos de diferentes prebióticos sobre la microbiota intestinal y marcadores relacionados a la obesidad.

Autores	Ingrediente funcional	Modelo animal	Resultados en microbiota intestinal	Otros resultados
(Q. Li, Liu, Liu, Liao, & Zou, 2019)	Polvo de hoja de mora, 0.8 g/kg (MLP) Fibra de hoja de mora, 0.48 g/kg (MLF) Polifenoles de hoja de mora 0.12 g/kg (MLPS) Fibra y polifenoles de hoja de mora 0.6 g/kg (MLM).	Ratas Wistar con dieta alta en grasa.	↓ <i>Firmicutes</i> , <i>Clostridiales</i> y <i>Lachnospiraceae</i> en grupos MLP, MLF, MLM. ↓ <i>Bacillus</i> , <i>Lactobacillales</i> y <i>Lactobacillus</i> en todos los grupos de intervención.	↑ eficacia en pérdida de peso en grupo MLM. ↓ niveles de colesterol total en grupos con tratamiento. ↓ niveles de LDL en los grupos MLP, MLF, y MLM. ↑ niveles de HDL en grupo MLF. ↓ niveles de malondialdehído (MDA) en grupo MLM.
(L. Zhao et al., 2017)	Quercetina, 30 mg/kg/día Resveratrol, 15 mg/kg/día	Ratas Wistar con dieta alta en grasa.	↑ <i>Christensenellaceae</i> , <i>Akkermansia</i> y <i>Ruminococcaceae</i> . ↓ <i>Firmicutes</i> , <i>Desulfovibrionaceae</i> , <i>Acidaminococcaceae</i> , <i>Coriobacteriaceae</i> , <i>Bilophila</i> y <i>Lachnospiraceae</i> .	↓ peso corporal, tejido graso. visceral (epididimal y perirrenal) y tamaño de adipocitos. ↓ lípidos séricos (TC, TG, LDL-c) ↓ marcadores de inflamación (TNF- α , IL6, MCP1). ↑ adiponectina, ↓ insulina.
(Masumoto et al., 2016)	Procianidinas de manzana	Ratones C57BL/6J con dieta alta en grasa y azúcar	↑ <i>Bacteroidetes</i> , <i>Verrucomicrobia</i> , <i>Roseburia</i> , <i>S24-7</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Anaerovorax</i> , <i>rc4-4</i> , <i>Akkermansia</i> . ↓ <i>Firmicutes</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Bifidobacterium</i> .	↓ ganancia de peso ↓ peso de hígado ↓ niveles de glucosa, triglicéridos y colesterol, TNF- α e IL-6 ↓ niveles de LPS

2.3 Pitahaya

La pitahaya es una fruta que pertenece a la familia *Cactaceae* de la cual se cultivan varias especies del género *Hylocereus* y *Selenicereus*; es nativa de México, centro y sur de América aunque también se cultiva en países del sudeste de Asia (De Mello et al., 2014). El género *Hylocereus* es el cactus trepador de mayor distribución mundial con 16 especies reconocidas, de las cuales, *H. undatus*, *H. polyrhizus*, *H. costaricensis* y *H. triangularis* son cultivadas principalmente en Centroamérica e Israel (Montesinos Cruz et al., 2015).

En México, *H. undatus* (**Figura 5**) es encontrada en casi todos los bosques tropicales y subtropicales (Ortiz-Hernández & Carrillo-Salazar, 2012). La pitahaya se cultiva en Quintana Roo, Yucatán, Veracruz, Querétaro, Oaxaca, Michoacán y Puebla, siendo Yucatán el principal productor con un 68.2% de la producción. En el 2016 se obtuvieron 4,158 toneladas que generaron un valor de la producción por 59.62 millones de pesos (Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera, 2017).



Figura 5. Pitahaya (*Hylocereus undatus*) (Agricultural Marketing Resource Center, 2018).

Esta fruta presenta una alta demanda en el mercado nacional e internacional debido a su alto potencial como cultivo frutal, así como fuente de compuestos para diferentes industrias (Ortiz-Hernández & Carrillo-Salazar, 2012). La especie *H. undatus* presenta gran importancia económica en México ya que sus frutos son apreciados por su apariencia y sabor, sin embargo, esta planta puede aprovecharse íntegramente e incrementar su comercio al hacer uso de sus tallos inmaduros como alimento, así como de la cáscara, pigmentos y semillas como ingredientes en la industria de alimentos (Montesinos Cruz et al., 2015).

H. undatus se destaca por su alto contenido de agua, fibra y su contenido significativo de calcio, fósforo y ácido ascórbico. Además, es una fuente potencial de oligosacáridos con propiedades prebióticas que pueden ser utilizados como ingrediente en alimentos funcionales y productos nutraceuticos (Rodrigues, de Oliveira Silva, & Sousa de Brito, 2018).

En los últimos años, ésta fruta ha despertado interés alrededor del mundo no solo por su valor económico e industrial, sino también por sus beneficios a la salud como la disminución de colesterol, triglicéridos y niveles de glucosa, así como una mejora de la resistencia a la insulina (Song, Zheng, et al., 2016).

3.3.1 Cáscara de pitahaya

La cáscara de pitahaya es un subproducto del procesamiento de la fruta el cual es usualmente descartado, sin embargo, ya que representa el 25-30% del peso total de la fruta, existe un creciente interés en utilizar este material (Hsu, Chang, & Shiau, 2019).

La cáscara de pitahaya presenta un alto contenido de agua, el cual se eleva hasta 91% aproximadamente, mientras que las cantidades de lípidos, proteínas y minerales son muy bajas (0.02, 0.65, 0.22 g/100 g, respectivamente). El contenido total de fibra de la cáscara es muy alto, el cual representa un 69.3%,

del cual 56.50% corresponde a fibra insoluble y un 14.82% constituye la fibra soluble (De Mello et al., 2014).

Adicionalmente, diversos estudios han demostrado que la cáscara de pitahaya no sólo contiene una cantidad considerable de fibra dietética, sino que también es rica en fitoquímicos como betalaína, polifenoles y flavonoides a los que se les atribuye actividad antioxidante, propiedades anticancerígenas, efectos antilipidémicos y actividad antimicrobiana (Hsu et al., 2019). Se han identificado diversas betacianinas presentes en la cáscara de pitahaya como betanina, isobetanina, filocactina, isofilocactina, hylocerenina e isohylocerenina, entre otros (Ortiz-Hernández & Carrillo-Salazar, 2012; Song, Chu, Xu, Xu, & Zheng, 2015). En cuanto al contenido de fitoquímicos, Kim et al. (2011) reportó que el contenido de polifenoles totales y flavonoides de la cáscara de pitahaya es de 3 a 5 veces mayor que la cantidad presente en la pulpa de la fruta (H. Kim et al., 2011). La composición nutrimental de la cáscara de pitahaya se muestra en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Composición nutrimental de la cáscara de pitahaya (100 g) (De Mello et al., 2014; H. Kim et al., 2011).

Componente	Cantidad
Humedad %	87.5
Fibra %	69.3
Proteína %	0.65
Lípidos %	0.02
Vitamina C (mg)	7.5
Polifenoles totales (mg EAG)	1,594 ± 93

3.3.2 Efectos de la pitahaya y compuestos bioactivos en modelos animales para el estudio de la obesidad

En estudios realizados por Song et al. (2015) se ha demostrado que el extracto de betacianinas de la cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) reduce marcadores de obesidad, resistencia a la insulina y esteatosis hepática en ratones macho con obesidad inducida por una dieta alta en grasa. Después de

14 semanas de tratamiento con betacianinas de la cáscara en dosis baja, moderada y alta (50, 100, 200 mg/kg, respectivamente) se mostraron disminuciones significativas en el peso corporal, menor hipertrofia de tejido adiposo, hepatoesteatosis, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, siendo la dosis más alta la que presentó mayor efectividad. De la misma manera, las betacianinas incrementaron la expresión de genes relacionados al metabolismo de lípidos (*AdipoR2*, *Cpt1a*, *Cpt1b*, *Acox1*, *PPARγ*, *Insig1*, y *Insig2*) y disminuyeron la expresión de *Fads2*, *Fas*, y *FGF21*, por lo que sugieren que el efecto protector de las betacianinas de la cáscara de pitahaya podría estar asociado con la oxidación inducida de ácidos grasos, la disminución de biosíntesis de ácidos grasos y menor resistencia a FGF21 (Song et al., 2015).

Por otro lado, en el 2016 utilizaron betacianinas de la pulpa de pitaya roja (*Hylocereus polyrhizus*) en un modelo animal inducido con obesidad. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la suplementación en la modulación de la microbiota intestinal. Los autores encontraron que el tratamiento con 200 mg/kg/día de betacianinas durante 14 semanas, contribuyó a una menor ganancia de peso y mejoró el perfil lipídico, la resistencia a la insulina y los niveles séricos de citocinas proinflamatorias. Con relación a la microbiota intestinal, la administración de betacianinas logró disminuir la proporción de *Firmicutes* e incrementar la proporción de *Bacteroidetes* y *Proteobacteria*. Adicionalmente, la suplementación se asoció con una modulación en la abundancia relativa de *Mucispirillum* y *Akkermansia* a nivel de género. Así, los efectos protectores de las betacianinas de pitaya fueron asociados con la modulación de la microbiota intestinal y una mejora en el estado inflamatorio de los ratones (Song, Chu, et al., 2016).

De la misma manera, se ha reportado que después de 4 semanas de tratamiento con polvo de pitaya roja (*H. polyrhizus*) se reducen significativamente los niveles de glucosa y colesterol total en ratas macho con hiperglucemia inducida (Akhiruddin, 2013). Así mismo, Omidizadeh et al. (2014) demostraron que la ingesta de pitaya roja fresca atenuaba la resistencia a la insulina,

intolerancia a la glucosa y dislipidemia en ratas alimentadas con una dieta alta en fructosa (Omidizadeh et al., 2014).

En este contexto, la cáscara de pitahaya puede ser considerada como un nuevo ingrediente de valor agregado con el potencial de ayudar en la prevención de enfermedades crónicas (Rodrigues et al., 2018).

III. JUSTIFICACIÓN

Las últimas décadas han experimentado un aumento exponencial en el número de personas que padecen obesidad y sus trastornos relacionados (Dávila-Torres, 2015). Así, la obesidad se ha convertido en un problema de salud grave en la sociedad moderna que debe abordarse con urgencia.

Se han desarrollado múltiples estrategias terapéuticas destinadas a gestionar este problema (Higuera-Hernández et al., 2018). Numerosas investigaciones sugieren que la microbiota puede ser considerada como un factor importante en el desarrollo de la obesidad (Muñoz-Garach et al., 2019). Lo anterior se ha comprobado debido a una asociación entre una disbiosis de la microbiota intestinal y la patogénesis de la obesidad (Etxeberria et al., 2016).

En este sentido, la modulación de la microbiota intestinal por intervenciones dietéticas específicas podría ser una eficaz herramienta terapéutica contra la obesidad (Sánchez-Tapia, Tovar, & Torres, 2019). No obstante, los resultados de estudios clínicos han sido inconsistentes, generando controversia en cuanto a la abundancia de ciertas comunidades bacterianas y su relación con la obesidad (Kim, Yao, & Ju, 2019).

Además, se ha visto que la dieta constituye un determinante fundamental de la composición de la microbiota intestinal, ya que los diferentes compuestos dietéticos pueden interactuar directamente con los microorganismos para promover o inhibir su crecimiento, lo que la convierte en un objetivo atractivo de manipulación (Zmora et al., 2019).

A pesar de que se ha reconocido a la cáscara de pitahaya como un componente rico en fibra dietética y compuestos fenólicos, los estudios sobre sus propiedades son limitados (Zhuang, Zhang, & Sun, 2012).

Debido a lo anterior, es mandatorio generar mayor evidencia para comprender mejor la compleja interacción entre los perfiles dietéticos y la microbiota intestinal (Dao & Clément, 2018).

IV. HIPÓTESIS

La suplementación con cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) ejerce un efecto benéfico sobre la microbiota intestinal en ratas con obesidad inducida por la dieta.

V. OBJETIVOS

General

Evaluar el efecto de la suplementación con cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) sobre la microbiota intestinal en ratas con obesidad inducida por la dieta.

Específicos

1. Identificar el efecto de la suplementación con cáscara de pitahaya sobre el peso, la grasa corporal y la glucosa en ratas Wistar macho alimentadas con dieta de cafetería.
2. Analizar el efecto de la suplementación con cáscara pitahaya sobre la ingesta dietética en ratas Wistar macho alimentadas con dieta de cafetería.
3. Determinar el efecto de la suplementación con cáscara de pitahaya sobre la microbiota intestinal en ratas Wistar macho alimentadas con dieta de cafetería.

VI. METODOLOGÍA

6.1 Diseño experimental

Para el experimento se usó un modelo animal, el cual consistió en 15 ratas Wistar macho de 6 semanas de edad las cuales se obtuvieron de la empresa círculo ADN S.A. de C.V. Al llegar los animales, se les realizó un estudio microbiológico, se pesaron y posteriormente se mantuvieron sin realizar procedimientos en un periodo de 2 semanas para lograr la aclimatación durante la cual se les permitió el consumo de alimento y agua a libre demanda.

Después del periodo de aclimatación, las ratas se dividieron en 3 grupos: un grupo control de 5 ratas alimentadas con dieta estándar (CTL), un grupo de 5 ratas alimentadas con dieta de cafetería (CAF) y un grupo de 5 ratas alimentadas con dieta de cafetería y suplementadas con cáscara de pitahaya (300mg/kg de peso) (CAF+P) las cuales se mantuvieron por 15 semanas que duró el experimento. Los animales se alojaron individualmente en cajas de polipropileno y se mantuvieron en una habitación con temperatura controlada (22 °C) bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas con libre acceso a alimento y agua.

Al finalizar las 15 semanas experimentales se registró el peso corporal final, la glucosa plasmática en ayunas y se recolectaron muestras de heces de cada grupo. Posteriormente, las ratas fueron sacrificadas por decapitación con guillotina, se obtuvo la sangre y el tejido adiposo, los cuales se almacenaron a -80°C hasta posteriores análisis (**Figura 6**).

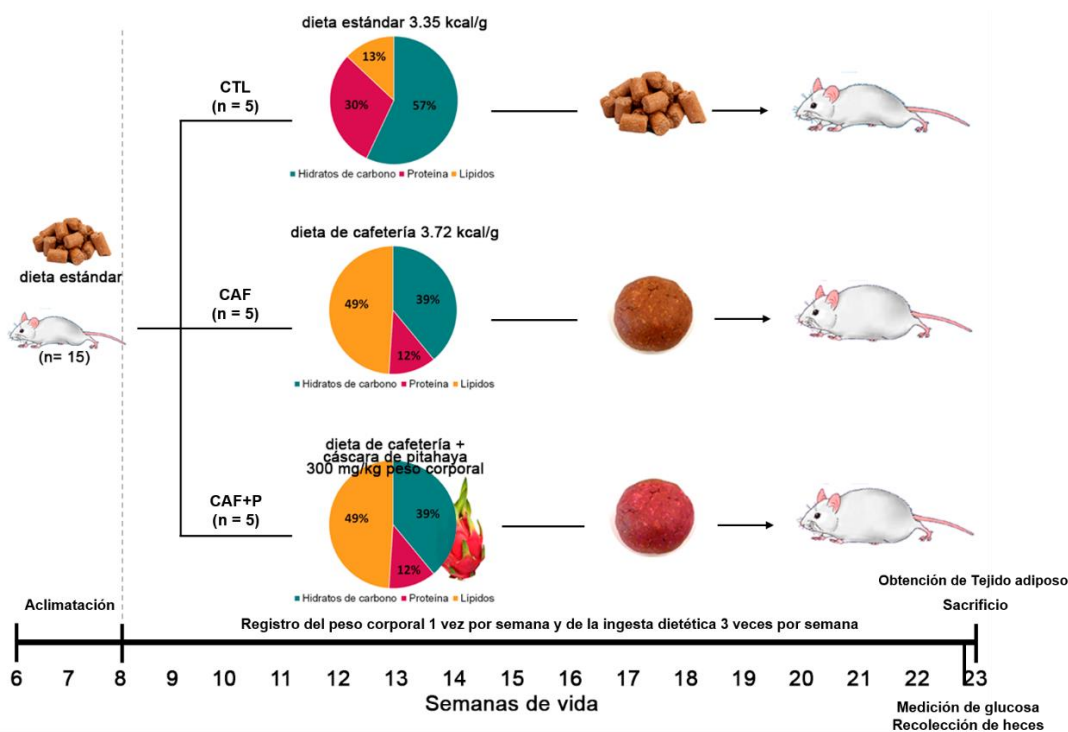


Figura 1. Esquema general del diseño experimental.

6.2 Obtención de la muestra de pitahaya

La pitahaya fue adquirida en un mercado local. El fruto se lavó y desinfectó, la cáscara se retiró manualmente y se procedió a secarla a 40 °C durante 12 horas. Posteriormente, se molió y tamizó a un tamaño de partícula de 5 mm (Hsu et al., 2019).

La harina de la cáscara de pitahaya se almacenó bajo condiciones de oscuridad y libre de humedad.

6.3 Dietas experimentales

6.3.1 Dieta control

La dieta estándar que se brindó a los animales fue Rodent Lab Chow Diet 5001 comercializada por la compañía LabDiet. En la **Tabla 5**, se observa la proporción de macronutrientes.

Tabla 5. Composición nutrimental de la dieta control

Composición nutrimental 100g		
Contenido energético	335 kcal	100%
Hidratos de carbono	190.95 kcal	57%
Proteína	100.5 kcal	30%
Lípidos	43.55 kcal	13%

6.3.2 Dieta cafetería

La dieta cafetería consistió en una mezcla de pienso, galletas, papas fritas, tocino, chocolate líquido y paté, en una proporción 1:1:1:1:1:2, respectivamente. Todos los ingredientes se molieron y mezclaron para formar una masa homogénea. La **Tabla 6** muestra la composición nutrimental por 100 g de dieta de cafetería.

Tabla 6. Composición nutrimental de la dieta de cafetería

Composición nutrimental 100g		
Contenido energético	372 kcal	100%
Hidratos de carbono	145.08 kcal	39%
Proteína	44.64 kcal	12%
Lípidos	182.28 kcal	49%

6.3.3 Dieta cafetería más cáscara de pitahaya

Para la suplementación con cáscara de pitahaya se añadió a la dieta de cafetería 300 mg/kg de peso/día de cáscara de pitahaya previamente deshidratada, molida y tamizada. La cantidad de cáscara que se le proporcionó a las ratas se basó en la literatura científica con experimentos en modelos animales (Anand Swarup et al., 2010; El-Hadary & Ramadan, 2019; Song et al., 2015). La **Tabla 7** muestra el aporte energético de cada uno de los macronutrientes de la dieta.

Tabla 7. Composición nutrimental de la dieta de cafetería suplementada con cáscara de pitahaya.

Composición nutrimental 100g		
Contenido energético	372 kcal	100%
Hidratos de carbono	145.08 kcal	39%
Proteína	44.66 kcal	12%
Lípidos	182.28 kcal	49%

6.4 Registro de peso

El registro del peso corporal (g) se llevó a cabo al inicio del proceso experimental cuando los animales llegaron a las instalaciones y posteriormente una vez por semana durante todo el periodo experimental, para lo cual se utilizó una balanza analítica (L. Zhao et al., 2017).

6.5 Registro de ingesta dietética. Cálculo de eficiencia energética

La ingesta dietética se registró 3 veces a la semana durante todo el periodo experimental. Posteriormente se utilizaron los datos para evaluar la cantidad de alimento consumido por día, así como el contenido energético, y se empleó la fórmula de eficiencia energética para evaluar la ganancia de peso en relación a las calorías consumidas (Etxeberria, De La Garza, Martínez, & Milagro, 2015), mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Eficiencia energética} = \text{Ganancia de peso (g)} \times 100 / \text{kcal totales}$$

6.6 Niveles de glucosa en sangre

Al finalizar las 15 semanas del experimento, las ratas se dejaron en ayuno durante la noche para medir los niveles de glucosa en sangre previo al sacrificio. La medición se realizó mediante una punción en la cola de las ratas usando tiras reactivas Accu-check performa para obtener una gota de sangre. La glucosa fue

calculada usando el Glucómetro “On Call Plus” y los resultados fueron expresados en mg/dL (Song, Chu, et al., 2016).

6.7 Extracción de tejido adiposo

El día del sacrificio se extrajo el tejido adiposo (subcutáneo, retroperitoneal, epididimal y mesentérico), se pesó y se ajustó por 100 g de peso del animal para obtener el porcentaje de grasa corporal y posteriormente se almacenó a -80°C (Song, Zheng, et al., 2016).

6.8 Análisis de la microbiota intestinal

6.8.1 Recolección de heces

Al final del periodo experimental, previo al sacrificio, se recolectaron heces frescas de cada grupo a primera hora de la mañana. Las muestras se colocaron en tubos Falcon de 15 mL estériles y se mantuvieron congeladas a -80°C hasta su posterior análisis. Todas las muestras se recolectaron en condiciones asépticas, tomando precauciones para evitar contaminación cruzada (Kleber Silveira et al., 2018).

6.8.2 Extracción y cuantificación de ADN

Para la extracción de ADN bacteriano se utilizó el kit QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit (Qiagen, Alemania) de acuerdo a las instrucciones del fabricante con una ligera modificación (Kleber Silveira et al., 2018; L. Zhao et al., 2017). Posteriormente, las muestras fueron almacenadas a -20°C.

Reactivos

- Buffer InhibitEX
- Buffer AL
- Buffer AW1
- Buffer AW2
- Buffer ATE
- Etanol (96-100%)
- Proteinasa K

Equipo

- Microcentrífuga
- Thermomixer
- Tissuelyser
- Vortex
- Campana de extracción Labconco

Procedimiento

1. Se pesaron 180–220 mg de heces en un tubo Eppendorf de 2 mL.
2. Se añadió 1 mL de Buffer InhibitEX a cada muestra y se sometió a homogeneización durante 1 minuto mediante Tissuelyser.
3. La suspensión se calentó durante 5 minutos a 70°C. Posteriormente se agitó en vórtex durante 15 segundos.
4. La muestra se centrifugó a 20,000 g durante 1 minuto para sedimentar las partículas de heces.
5. Se pipetearon 15 µL de proteinasa K en un nuevo tubo Eppendorf de 1.5 mL.
6. Se pipetearon 200 µL de sobrenadante del paso 4 en el tubo que contenía proteinasa K.
7. Se añadieron 200 µL de buffer AL y se agitó en vórtex durante 15 segundos.
8. Se incubó a 70°C durante 10 minutos.
9. Se añadieron 200 µL de etanol (96-100%) al lisado y se mezcló con vórtex.

10. Se aplicaron 600 μ L del lisado del paso anterior a una columna QIAamp. Posteriormente se centrifugó a 20,000 g durante 1 minuto, se colocó la columna QIAamp en un nuevo tubo colector de 2 mL y se desechó el tubo que contenía el filtrado.
11. Se adicionaron 500 L del buffer AW1 a la columna QIAamp y se centrifugó a 20,000 g durante 1 minuto. Después se colocó la columna en un nuevo tubo colector de 2 mL y se descartó el tubo que contenía el filtrado.
12. Se añadieron 500 L de buffer AW2 y se centrifugó a 20,000 g durante 3 minutos.
13. Se colocó la columna en un nuevo tubo recolector de 2 mL y se centrifugó a 20,000 g durante 3 minutos.
14. Se transfirió la columna QIAamp a un nuevo tubo Eppendorf de 1.5 mL y se pipetearon 200 L de Buffer ATE directamente sobre la membrana QIAamp. Se incubó durante 1 minuto a temperatura ambiente y posteriormente se centrifugó a 20,000 g durante 1 minuto para eluir el ADN.
15. El ADN se almacenó a -20°C hasta su cuantificación y análisis.

Para determinar la calidad del ADN bacteriano se utilizó un espectrofotómetro NanoDrop8000 (Thermo Scientific). Se consideraron muestras de calidad si la relación de absorbancia 260/280 se encontraba en valores de 1.8 a 2.0. Además, para cuantificar el ADN se utilizó el fluorómetro Picogreen siguiendo el protocolo.

Reactivos

- Picogreen
- Buffer TE 1x
- Estándar de ADN λ

Equipo

- Centrífuga
- Fluorómetro Qubit

Procedimiento

1. Para preparar una curva estándar de ADN, se diluyó el ADN λ 50 veces en Buffer TE para obtener una solución de 2 $\mu\text{g/mL}$.
2. La solución de ADN de 2 $\mu\text{g/mL}$ se diluyó en tubos eppendorf de acuerdo al protocolo. A continuación, se añadió 1 mL de la solución preparada de PicoGreen a cada tubo.
3. Las soluciones se mezclaron e incubaron 5 minutos a temperatura ambiente, protegidas de la luz.
4. Tras la incubación, se midió la fluorescencia de la muestra en el fluorómetro Qubit. Las muestras se excitaron a 480 nm y la intensidad de la emisión de fluorescencia se midió a 520 nm.
5. Los datos obtenidos se utilizaron para generar una curva estándar de fluorescencia frente a la concentración de ADN.
6. Posteriormente, se diluyó la solución experimental de ADN en buffer TE hasta un volumen final de 1 mL en tubos eppendorf.
7. Se añadió 1 mL de la solución de PicoGreen a cada muestra. Después se incubaron 5 minutos a temperatura ambiente, protegidas de la luz.
8. Se midió la fluorescencia de las muestras utilizando el fluorómetro Qubit.
9. Se determinó la concentración de ADN de las muestras a partir de la curva estándar generada previamente.

6.8.3 Preparación de librerías para secuenciación

6.8.3.1 Amplificación del gen del ARNr 16S

El primer paso consistió en la amplificación de las regiones V3 y V4 del gen ARNr 16S mediante la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) con primers específicos para dichas regiones que contienen además una secuencia adaptadora para los índices Nextera XT de Illumina. De esta manera, la secuencia completa de los primers utilizados fue:

Forward:

5' TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCCTACGGGNGGCWGCAG 3'

Reverse:

5'

GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGGACTACHVGGGTATCTAATCC

3'

Reactivos

- ADN genómico microbiano (5 ng/μL)
- Primer "Forward"
- Primer "Reverse"
- Polimerasa 2x KAPA HiFi HotStart ReadyMix

Equipo

- Campana de extracción
- Termociclador

Procedimiento

El procedimiento se realizó según el protocolo indicado por Illumina para lo cual se emplearon 2.5 μL de DNA genómico (5 ng/μL), 5 μL de cada primer (1μM) y 12.5 μL de polimerasa de alta fidelidad 2x KAPA HiFi HotStart ReadyMix. El volumen total de 25 μL se llevó al termociclador y se corrió el programa indicado con una ligera modificación, de manera que las condiciones fueron las siguientes:

- 3 minutos a 95°C
- 25 ciclos de:
 - 30 segundos a 95°C
 - 30 segundos a 63°C
 - 30 segundos a 72°C
- 5 minutos a 72°C

Nota: Posterior a la PCR, el tamaño de los amplicones resultantes se verificaron mediante electroforesis (PowerPac, Bio-Rad) en gel de agarosa al 3% y, después de 40 min a 90 V, se observó un fragmento de aproximadamente 550 pb (fragmento amplificado + adaptadores).

6.8.3.2 Purificación de amplicones

El siguiente paso consistió en la limpieza del fragmento amplificado mediante la utilización de perlas AMPure XP con el objetivo de eliminar posibles contaminantes (dNTP, sales, cebadores libres o dímeros de cebadores).

Reactivos

- Amplicón 16S V3 y V4
- Etanol 80% recién preparado
- Perlas AMPure XP
- Tris 10 mM pH 8.5

Equipo

- Soporte magnético

Procedimiento

1. Se centrifugaron los amplicones a 1,000 g durante 1 minuto para recoger la condensación.
2. Las perlas AMPure XP se agitaron en vórtex durante 30 segundos para asegurar que estuvieran dispersas uniformemente.
3. Se añadieron 20 µL de las perlas AMPure a cada muestra.
4. Se pipeteó todo el volumen hacia arriba y abajo 10 veces para mezclarlo.
5. Se dejaron incubar por 5 minutos a temperatura ambiente.
6. Las muestras se colocaron en un soporte magnético durante 2 minutos o hasta que el sobrenadante se aclaró.
7. El sobrenadante se removió y se descartó.

8. Aún en el soporte magnético, las perlas se lavaron con 200 μ L etanol al 80% recién preparado y se dejó incubar durante 30 segundos. Posteriormente, el sobrenadante se removió y descartó.
9. Se realizó un segundo lavado repitiendo el paso anterior.
10. Las perlas, aún en el soporte magnético, se dejaron secar al aire durante 10 minutos.
11. Las muestras se removieron del soporte magnético y se les añadieron 52.5 μ L de Tris 10 mM a cada una.
12. Se pipeteó todo el volumen hacia arriba y abajo 10 veces para mezclarlo y asegurarse que las perlas se resuspendieron completamente.
13. Se dejaron incubar durante 2 minutos.
14. Las muestras se colocaron en el soporte magnético durante 2 minutos o hasta que el sobrenadante se aclaró.
15. Se transfirieron 50 μ L del sobrenadante a nuevos tubos Eppendorf.

Nota: este proceso de purificación del ADN también se realizó posterior a la PCR para la adición de índices.

6.8.3.3 Adición de índices

Este paso consistió en la adición de los índices del kit Nextera XT Index mediante una nueva PCR, siguiendo el protocolo descrito por Illumina. A cada muestra se le añadió una combinación única de índices que la diferenciaba del resto. El programa para esta PCR es el mismo que el descrito anteriormente, con la diferencia de que sólo se realizaron 8 ciclos de amplificación.

Reactivos

- Amplicón 16S V3 y V4
- Agua de grado PCR
- Polimerasa 2x KAPA HiFi HotStart ReadyMix

- Primer Nextera XT Index 1 (N7xx)
- Primer Nextera XT Index 2 (S5xx)

Equipo

- Placa de índices TruSeq
- Campana de extracción Labconco

Procedimiento

1. Se transfirieron 5 µL de ADN a un nuevo tubo.
2. Se colocaron los primers de índices 1 y 2 en la placa de índices TruSeq: los tubos de primer de índice 2 se acomodaron verticalmente y los tubos de primer de índice 1 se colocaron horizontalmente.
3. Se colocaron los tubos de cada muestra sobre la placa de índices TruSeq.
4. Se mezclaron los 5 µL de ADN con 5 µL de cada primer, 25 µL de 2x KAPA HiFi HotStart ReadyMix y 10 µL de agua grado PCR.
5. Las muestras se centrifugaron a 1,000 g durante 1 minuto.
6. Se realizó la PCR en un termociclador usando el siguiente programa:
 - 3 minutos a 95°C
 - 8 ciclos de:
 - 30 segundos a 95°C
 - 30 segundos a 63°C
 - 30 segundos a 72°C
 - 5 minutos a 72°C

Nota: Posterior a la segunda PCR, se utilizaron nuevamente perlas AMPure XP para purificar las librerías finales antes de la cuantificación. Posterior a la purificación se verificó el tamaño de las librerías en gel de agarosa al 3%, observando un fragmento de aproximadamente 630 pb.

6.8.3.4 Cuantificación, normalización y pooling de librerías

El siguiente paso consistió en la cuantificación del ADN para realizar una normalización del mismo y finalmente las librerías se mezclaron de manera equimolar para posteriormente secuenciarse.

Reactivos

- Librerías finales
- Buffer de resuspensión

Equipo

- Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies)

Procedimiento

1. Las librerías se cuantificaron mediante electroforesis automatizada de alta resolución Agilent 2100 Bioanalyzer y se calculó la concentración de ADN en nM, basado en el tamaño de los amplicones de ADN:
$$(\text{concentración en ng/}\mu\text{l}) / (660 \text{ g/mol} \times \text{tamaño promedio de la librería}) \times 10^6 = \text{concentración en nM}$$
2. Posteriormente las librerías finales se normalizaron, es decir, se llevaron a la misma concentración (diluidas con Buffer de resuspensión) para asegurar una representación equitativa de cada una de ellas.
3. Una vez que se normalizaron las librerías, se realiza una mezcla de volúmenes iguales para obtener un *pool* con la agrupación de librerías con índices únicos.

6.8.3.5 Desnaturalización y carga de la muestra

Previo a la generación y secuenciación de *clusters*, las librerías agrupadas se desnaturalizaron con NaOH, se diluyeron con buffer de hibridación y después se desnaturalizaron por calor.

El *pool* desnaturalizado y diluido se cargó en un cartucho de reactivo MiSeq y se insertó en el equipo para finalmente realizar la corrida de secuenciación.

6.8.4 Secuenciación

La secuenciación del ADN se realizó mediante el sistema MiSeq de Illumina, utilizando el método de pares pareados y 600 ciclos de secuenciación. Al concluir el proceso, se obtiene un archivo en formato FASTQ para cada muestra que incluye los “reads” o lecturas, así como la calidad de dicha secuencia.

6.8.5 Análisis bioinformático

En esta etapa, los datos obtenidos se sometieron a un control de calidad donde ciertas secuencias se eliminaron. Posteriormente, se analizaron mediante QIIME v.1.9 y las secuencias con un 97% de identidad se agruparon en Unidades Taxonómicas Operativas (OTUs, por sus siglas en inglés, *operational taxonomic units*) y se asignaron taxonómicamente mediante comparación contra la base de datos Greengenes. Las lecturas fueron asignadas a nivel de filo, clase, orden, familia y género, además, se calcularon las abundancias de OTUs en diferentes niveles taxonómicos. Adicionalmente, se determinaron las medidas de α -diversidad (índice de Shannon) y se utilizaron distancias UniFrac ponderadas y no ponderadas para realizar el análisis de coordenadas principales (PCoA) para la beta-diversidad.

VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa IBM SPSS versión 23.0. Los resultados se expresaron como media $\pm$ error estándar de la media (EEM) y ciertos resultados del análisis de la microbiota intestinal se expresaron como media $\pm$ desviación estándar de la media (DEM).

Se utilizó la prueba de Análisis de Varianza (ANOVA) de un factor o su equivalente no paramétrico Kruskal-Wallis de acuerdo a la normalidad de las variables, seguido de la prueba post hoc de Dunnett para comparar las medias entre grupos. Para el análisis de las diferencias de la microbiota intestinal entre grupos se utilizó la prueba post hoc de Tukey.

Para correlacionar distintas variables se utilizó la prueba Pearson o su equivalente no paramétrico Spearman cuando las variables no presentaran una distribución normal de los datos.

Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

El presente proyecto de investigación se apegó a las disposiciones y lineamientos de trabajo en un laboratorio establecidos por el Comité Institucional de Bioseguridad del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud (CIDICS) y por el Comité de Bioética en Investigación en Ciencias de la Salud (COBICIS) de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Los comités se apegan a las condiciones emitidas por organismos nacionales e internacionales en materia de investigación y establecen pautas a seguir para el adecuado manejo de material y modelos biológicos.

Se tomaron en cuenta las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio establecidas en la NOM-062-ZOO-1999, la cual establece que todos los animales adquiridos deben ir acompañados de documentos que establezcan las condiciones de salud. El equipo para alojar a los animales estuvo diseñado para facilitar el bienestar del animal, además las condiciones de alojamiento fueron: temperatura entre 22°C, humedad relativa entre 40-70%.

El uso de animales de laboratorio se fundamenta bajo el principio de las 3Rs (reemplazar, reducir y refinar) demostrando la necesidad real del uso de animales para la presente investigación, con el mínimo número de animales necesarios.

El método seleccionado para la eutanasia evitó el sufrimiento de los animales de experimentación.

Para ingresar a la Unidad de Modelos Biológicos se utilizaron guantes, cubrebocas, batas y cubiertas para zapato.

Se mantuvieron abastecidos frascos aspersores con soluciones de descontaminación. Además, al inicio y término de la jornada laboral se limpiaron las áreas de trabajo correspondientes.

Se contó con contenedores especiales para manejo de material cortante. Los residuos biológicos fueron tratados y eliminados de acuerdo con la Norma NOM-087-ECOL-SSA1-2002.

IX. RECURSOS

El presente estudio se llevó a cabo en el Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud (CIDICS) de la Universidad Autónoma de Nuevo León, donde se hizo uso de las unidades de Nutrición, Modelos Biológicos y Genómica.

Equipos

- Balanza analítica
- Glucómetro “On Call Plus”
- Microcentrífuga
- Thermomixer
- Tissuelyser
- Vortex
- Campana de extracción Labconco
- Espectrofotómetro NanoDrop8000 (Thermo Scientific)
- Fluorómetro Qubit
- Termociclador
- Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies)
- Secuenciador MiSeq (Illumina)

Reactivos

- kit QIAamp Fast DNA Stool Mini
- Picogreen
- Primer “Forward”
- Primer “Reverse”
- Polimerasa 2x KAPA HiFi HotStart ReadyMix (Dibbiotek)
- Perlas AMPure XP
- Nextera XT v2 kit
- Mi-Seq Reagent Kit

8.1 Financieros

El proyecto con número de registro 20-FaSPyN-SA-16.TP, fue financiado por PAICYT SA1510-20 y PRODEP UANL-CA-418.

8.2 Humanos

Durante el desarrollo del proyecto participaron investigadores y becarios de la Unidad de Nutrición del CIDICS, así como investigadores de la Unidad de Genómica del mismo centro; investigadores del Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública (CINSP); e investigadores del Departamento de Fisiología de la Nutrición del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMSZ).

X. RESULTADOS

Objetivo 1. Identificar el efecto de la suplementación con cáscara de pitahaya sobre el peso, la grasa corporal y la glucosa en ratas Wistar macho alimentadas con dieta de cafetería.

En la **Tabla 8** se muestra el peso promedio semanal de los grupos control (CTL), cafetería (CAF) y cafetería + pitahaya (CAF+P) a lo largo del periodo experimental (15 semanas).

Tabla 8. Promedio del peso (g) semanal de ratas Wistar macho alimentadas con diferentes dietas experimentales.

Semana	CTL	CAF	CAF+P
0	256.60 ± 9.48	249.30 ± 9.41	259.24 ± 7.24
1	305.30 ± 9.66	332.74 ± 14.05	317.44 ± 9.80
2	339.54 ± 8.80	378.42 ± 19.74	357.12 ± 12.04
3	371.88 ± 10.53	413.74 ± 21.25	392.96 ± 14.44
4	393.80 ± 9.65	445.38 ± 23.23	423.46 ± 17.59
5	410.48 ± 10.78	475.76 ± 23.93	454.16 ± 19.31
6	434.58 ± 9.67	500.70 ± 25.70	478.14 ± 23.12
7	446.90 ± 8.56	526.98 ± 29.22*	495.60 ± 24.08
8	461.88 ± 9.68	553.06 ± 31.62*	521.74 ± 25.58
9	472.70 ± 9.13	569.38 ± 32.07*	541.62 ± 26.80
10	490.34 ± 9.86	592.84 ± 32.02*	562.58 ± 28.98
11	495.60 ± 10.88	612.28 ± 31.98*	581.08 ± 30.35
12	507.88 ± 11.59	625.64 ± 33.84*	597.70 ± 31.85
13	512.34 ± 11.33	637.34 ± 35.13*	609.52 ± 31.58
14	517.40 ± 12.50	650.22 ± 35.06*	624.32 ± 32.55
15	526.58 ± 13.23	666.80 ± 35.67**	639.34 ± 32.65

Los resultados son expresados como media ± error estándar de la media (EEM) (n= 5). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de ANOVA de un factor y la prueba post hoc de Dunnett. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (CTL vs CAF). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

Cómo era de esperarse, a partir de la semana 7 experimental el peso promedio fue significativamente mayor en los animales que consumieron la dieta de cafetería, comparado con el grupo que recibió la dieta estándar ($p < 0.05$,

semana 15 $p<0.01$). Por otro lado, en la **Figura 7** podemos observar una ganancia de peso menor en el grupo CAF+P en comparación con el grupo CAF a lo largo de la intervención dietética, sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$).

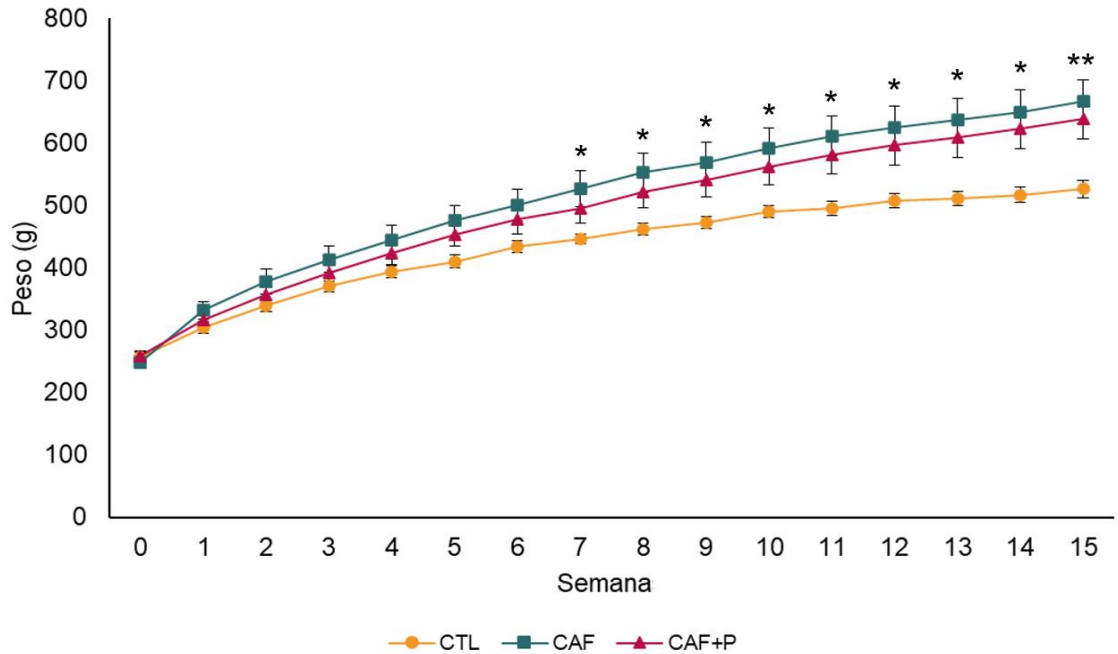


Figura 7. Peso semanal de ratas Wistar macho. Resultados expresados como media $\pm$ error estándar de la media (EEM) ($n=5$). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de ANOVA de un factor y la prueba post hoc de Dunnett. * $p<0.05$, ** $p<0.01$ (CTL vs CAF). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

De la misma manera, como se muestra en la **Figura 8**, al finalizar las quince semanas experimentales la ganancia de peso total fue significativamente mayor en el grupo CAF (408.32 ± 29.39) en comparación con el grupo CTL (269.98 ± 6.70) ($p<0.01$). Por otro lado, a pesar de que el grupo CAF+P ganó 7% menos peso corporal que el grupo CAF, no se encontró diferencia significativa ($p>0.05$).

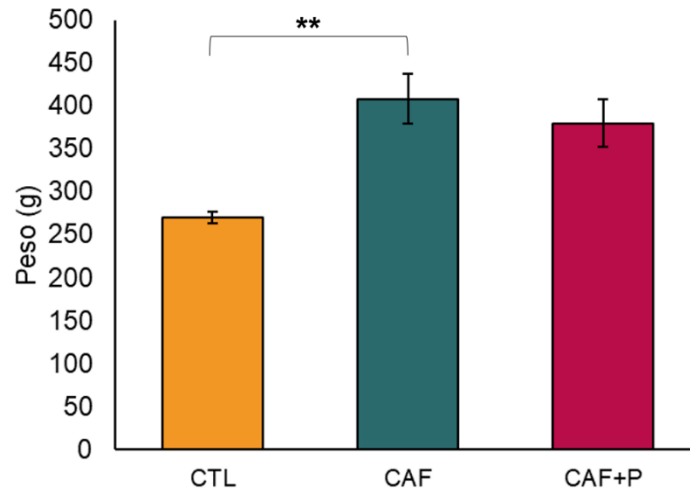


Figura 8. Ganancia de peso total de ratas Wistar macho. Resultados expresados como media $\pm$ EEM (n=5). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de ANOVA de un factor y la prueba post hoc de Dunnett. ** $p < 0.01$ (CTL vs CAF). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

En cuanto al tejido adiposo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el peso del tejido adiposo total, visceral, subcutáneo o marrón ajustado por 100 g de peso corporal (PC) ($p > 0.05$) (**Figura 9**).

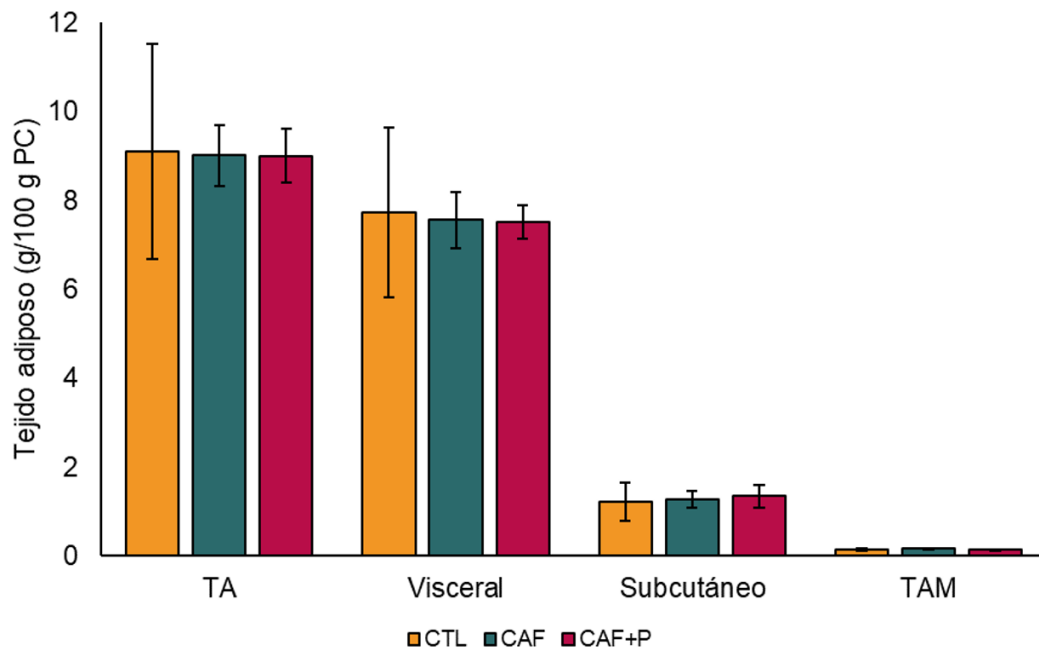


Figura 9. Tejido adiposo total (TA), visceral, subcutáneo y marrón (TAM) (g) por 100 g de peso corporal del animal. Resultados expresados como media $\pm$ EEM (n=5). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de ANOVA de un factor y la prueba post hoc de Dunnett. PC, peso corporal. CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

Los niveles de glucosa (mg/dL) de los grupos pueden observarse en la **Figura 10**. Una vez transcurridas las quince semanas de intervención dietética, el grupo CAF (109.40 ± 5.10) obtuvo niveles significativamente mayores de glucosa en sangre que el grupo CTL (78.20 ± 5.52) ($p < 0.001$).

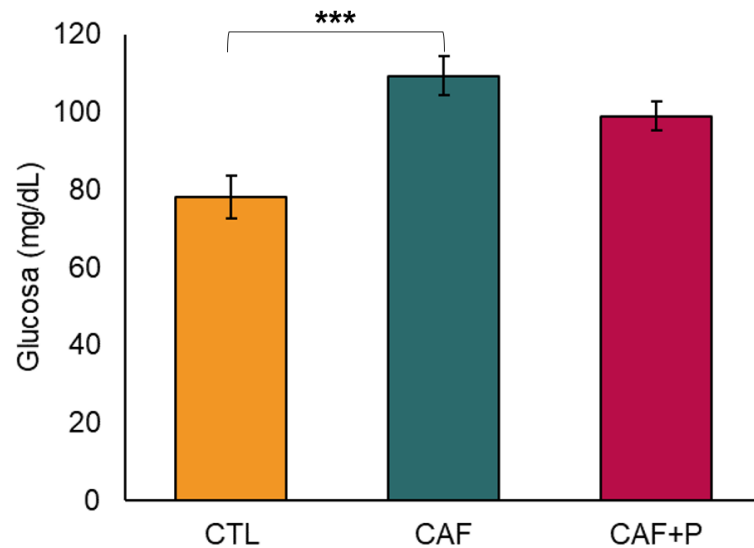


Figura 10. Niveles de glucosa en sangre en ayuno. Resultados expresados como media $\pm$ EEM (n=5). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de ANOVA de un factor y la prueba post hoc de Dunnett. *** $p < 0.001$ (CTL vs CAF). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

Objetivo 2. Analizar el efecto de la suplementación con cáscara pitahaya sobre la ingesta dietética en ratas Wistar macho alimentadas con dieta de cafetería.

La **Figura 11** muestra la ingesta dietética promedio (g/día) semanal de los grupos alimentados con diferentes dietas experimentales. En el grupo CAF, la ingesta dietética fue significativamente mayor comparado con el grupo CTL ($p<0.05$) durante todas las semanas de la administración de las dietas experimentales, con excepción de las semanas 2, 3 y 6. Sólo en la semana 2 del experimento hubo una diferencia significativa entre el grupo CAF y el grupo CAF+P ($p<0.05$).

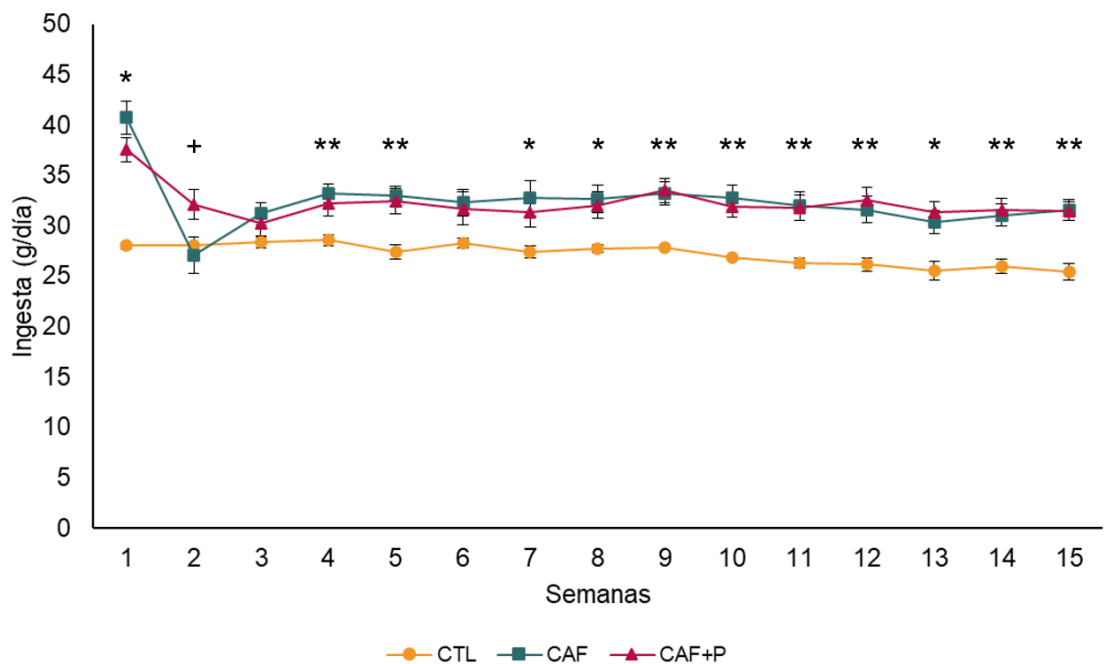


Figura 11. Ingesta dietética promedio semanal. Resultados expresados como media $\pm$ EEM ($n=5$). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de ANOVA de un factor y la prueba post hoc de Dunnett. * $p<0.05$; ** $p<0.01$ (CTL vs CAF); + $p<0.05$ (CAF vs CAF+P). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

La **Tabla 9** muestra la ingesta promedio en gramos y kilocalorías, así como la eficiencia energética que tuvieron los grupos CTL, CAF y CAF+P después de 15 semanas del periodo experimental.

Tabla 9. Ingesta promedio (g y kcal) y eficiencia energética de ratas Wistar macho alimentadas con diferentes dietas experimentales.

	CTL	CAF	CAF+P
Ingesta (g)	27.50 ± 0.65	32.36 ± 1.23*	32.25 ± 1.19
Ingesta (kcal)	91.13 ± 1.42	120.38 ± 4.59***	119.96 ± 4.43
Eficiencia energética (g/100 kcal)	2.82 ± 0.03	3.22 ± 0.12*	3.00 ± 0.13

Los resultados son expresados como media ± EEM (n= 5). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de ANOVA de un factor y la prueba post hoc de Dunnett. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ (CTL vs CAF). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

Tal como se esperaba, la eficiencia energética mostrada en la **Figura 12**, fue significativamente mayor en el grupo CAF (3.22 ± 0.12) comparada con el grupo CTL (2.82 ± 0.03) ($p < 0.05$).

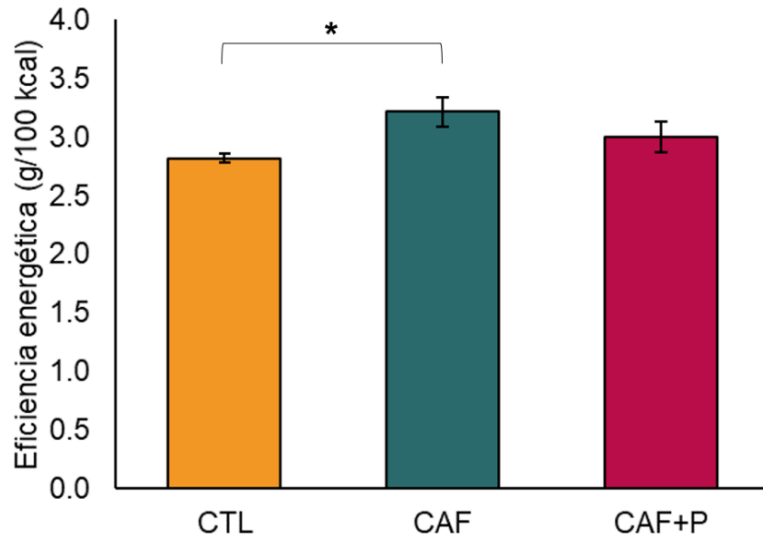


Figura 12. Eficiencia energética. Resultados expresados como media ± EEM (n=5). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de ANOVA de un factor y la prueba post hoc de Dunnett. * $p < 0.05$ (CTL vs CAF). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

Objetivo 3. Determinar el efecto de la suplementación con cáscara de pitahaya sobre la microbiota en ratas Wistar macho alimentadas con dieta de cafetería.

De la secuenciación se obtuvieron 513,440 secuencias ($36,674 \pm 6,432$ por muestra). Las lecturas resultantes fueron asignadas a las unidades taxonómicas operacionales (OTUs) con el programa Quantitative Insights Into Microbial Ecology QIIME. Así, contrastando las OTUs con la base de datos Greengenes, el 99.98% de las lecturas fueron asignadas a nivel de filo, 99.91% a clase, 99.91% a orden, 88.13% a familia y 53.97% a género.

Para el análisis de la microbiota intestinal se determinó la α -diversidad, la cual estima la variedad de especies presentes en la microbiota intestinal, mediante el índice de Shannon (**Figura 13**), en donde se observa que la dieta de cafetería disminuye significativamente la α -diversidad (5.77 ± 0.30) respecto al grupo alimentado con dieta estándar (6.51 ± 0.11) ($p < 0.001$). Por otro lado, la suplementación con cáscara de pitahaya logra aumentarla significativamente (6.34 ± 0.15) en comparación con el grupo cafetería ($p < 0.01$).

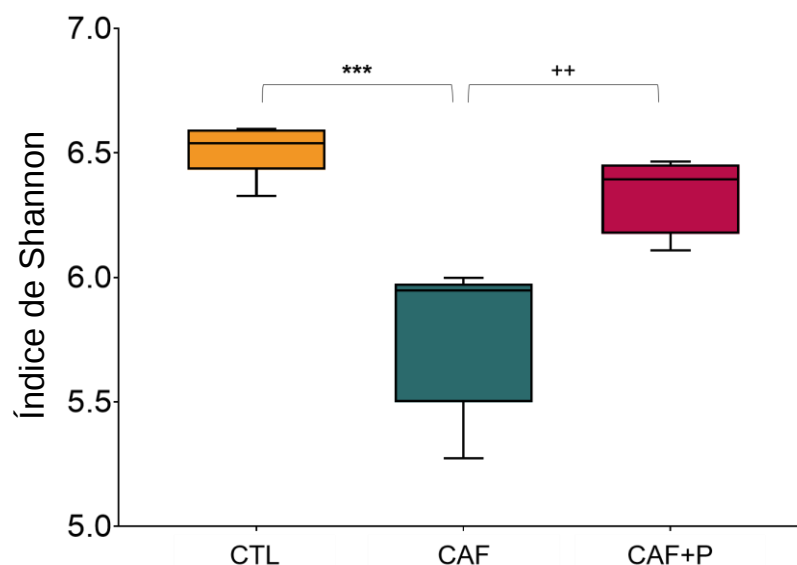


Figura 13. Alfa-diversidad mediante el índice de Shannon. Resultados expresados como media $\pm$ desviación estándar (DEM) ($n=4-5$). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de ANOVA de un factor y la prueba post hoc de Tukey. *** $p < 0.001$ (CTL vs CAF); ++ $p < 0.01$ (CAF vs CAF+P). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

En la **Figura 14** se muestra el análisis de coordenadas principales (PCA) basado en las distancias UniFrac no ponderado, el cual demuestra una distribución distinta de las comunidades bacterianas entre los grupos CTL, CAF y CAF+P en donde PC1, que explica el 30.25% de la variación, muestra que la dieta modula la composición de la microbiota intestinal.

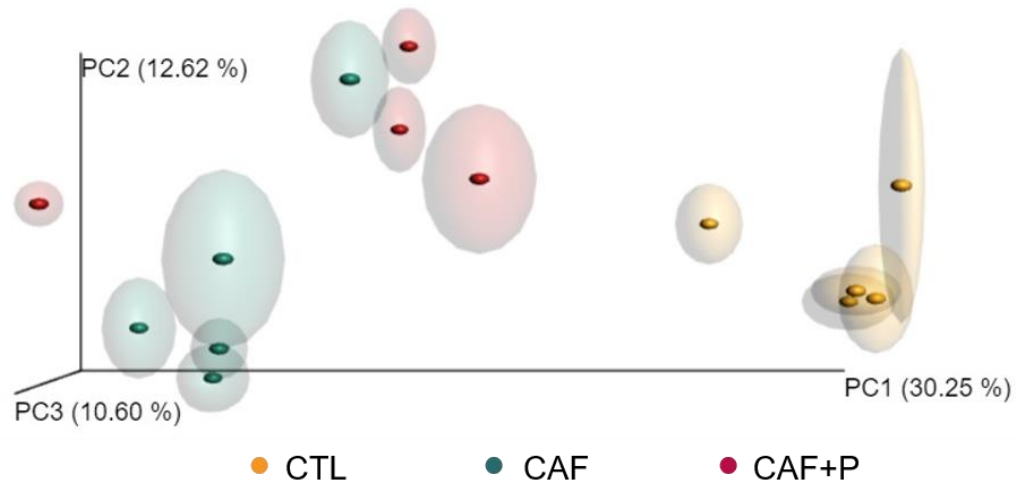


Figura 14. Cambios en la beta-diversidad presentados en un gráfico de análisis de coordenadas principales (PCA) UniFrac no ponderado basado en la abundancia de OTUs. Cada punto representa la microbiota de una rata. (n=4-5). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

Además, en este trabajo el análisis taxonómico de la microbiota intestinal comprende la determinación de la abundancia relativa de las bacterias a nivel filo, clase, orden, familia y género.

La **Tabla 10** muestra la abundancia relativa de las comunidades bacterianas a nivel de Filo, la cual evidencia una disbiosis en el grupo CAF como resultado de la obesidad inducida por la dieta al disminuir *Bacteroidetes* (39.95%) y *TM7* (0.26%) a la vez que aumentan *Firmicutes* (53.28%), *Proteobacteria* (5.06%) y *Tenericutes* (0.09%) con respecto al grupo CTL que presenta una abundancia relativa mayor de *Bacteroidetes* (53.83%) y *TM7* (0.64%); y menor porcentaje de *Firmicutes* (41.49%), *Proteobacteria* (2.92%) y *Tenericutes* (0.01%).

Tabla 10. Abundancia relativa de filos de la microbiota intestinal de ratas Wistar.

Filo	CTL (%)	CAF (%)	CAF+P (%)
<i>Euryarchaeota</i>	0.03 ± 0.02	0.01 ± 0.02	0.00 ± 0.00
<i>Actinobacteria</i>	0.02 ± 0.00	0.04 ± 0.02	0.12 ± 0.08
<i>Bacteroidetes</i>	53.83 ± 3.68	39.95 ± 3.53*	39.78 ± 3.78
<i>Cyanobacteria</i>	0.80 ± 0.18	0.92 ± 0.40	0.71 ± 0.24
<i>Deferribacteres</i>	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00
<i>Elusimicrobia</i>	0.21 ± 0.07	0.34 ± 0.15	0.14 ± 0.03
<i>Firmicutes</i>	41.49 ± 4.02	53.28 ± 5.09	54.90 ± 3.78
<i>Proteobacteria</i>	2.93 ± 0.59	5.06 ± 1.75	3.63 ± 1.25
<i>TM7</i>	0.64 ± 0.05	0.26 ± 0.03**	0.42 ± 0.13
<i>Tenericutes</i>	0.02 ± 0.01	0.09 ± 0.05	0.25 ± 0.18

Los resultados son expresados como media ± EEM (n=4-5). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de ANOVA de un factor y la prueba post hoc de Tukey. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (CTL vs CAF). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

La caracterización taxonómica de la microbiota intestinal a nivel de filo (**Figura 15**) muestra que la estructura de la microbiota intestinal de ratas Wistar macho estaba dominada principalmente por los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, los cuales comprendían más del 90% de la abundancia relativa total de filos en los tres grupos.

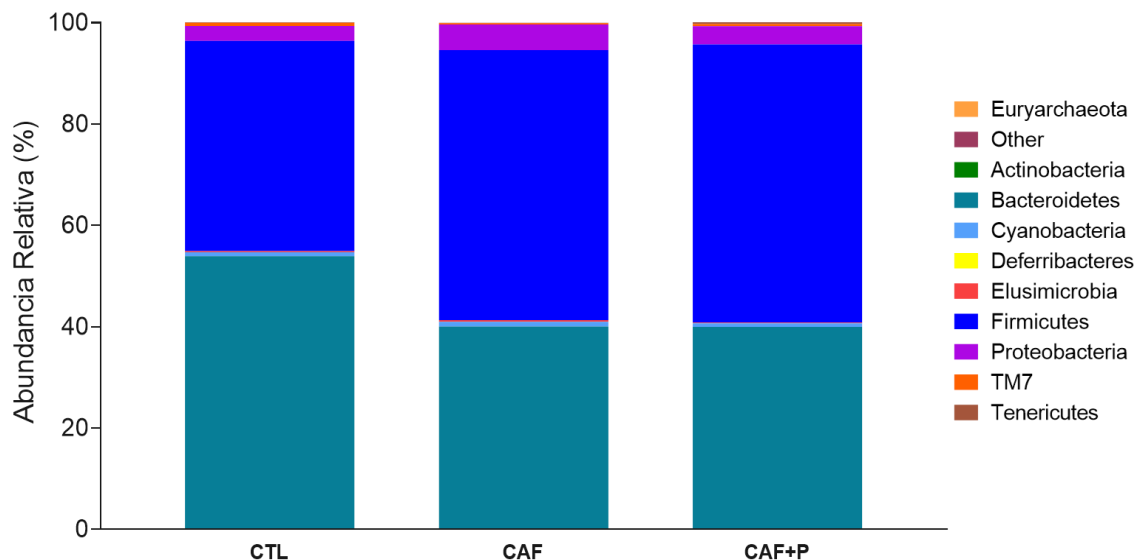


Figura 15. Abundancia relativa (>0.05%) de la microbiota intestinal de ratas Wistar a nivel de filo. (n=4-5). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

Así, un análisis importante de las comunidades bacterianas de la microbiota intestinal incluye la proporción *Firmicutes/Bacteroidetes*, el cual se muestra en la **Figura 16**. En este caso, se observa sólo una tendencia a una mayor proporción en el grupo CAF en comparación con el grupo CTL ($p=0.07$).

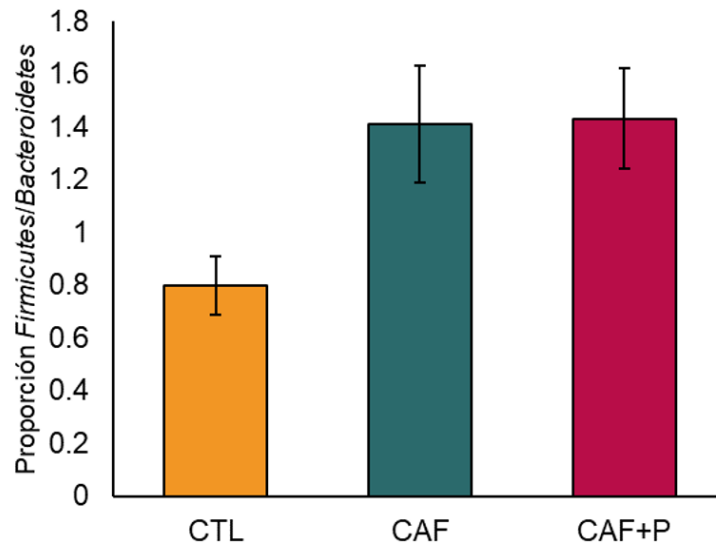


Figura 16. Proporción *Firmicutes/Bacteroidetes*. Resultados expresados como media $\pm$ EEM ($n=4-5$). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de ANOVA de un factor y la prueba post hoc de Tukey. CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

En la **Figura 17** se observa con mayor detalle que la abundancia relativa del filo *Bacteroidetes* disminuyó significativamente en el grupo CAF ($39.95 \pm 3.52\%$) comparado con el grupo CTL ($53.83 \pm 3.68\%$) ($p<0.05$), mientras que no hubo diferencia significativa con el grupo CAF+P (39.78 ± 3.78).

Así mismo, la abundancia relativa de *TM7* disminuyó significativamente en el grupo CAF ($0.26 \pm 0.02\%$) en comparación con el grupo CTL ($0.64 \pm 0.04\%$) ($p<0.01$), mientras que en el grupo CAF+P aumentó ($0.41 \pm 0.12\%$) en comparación con el grupo CAF, sin embargo, no de manera significativa ($p=0.308$).

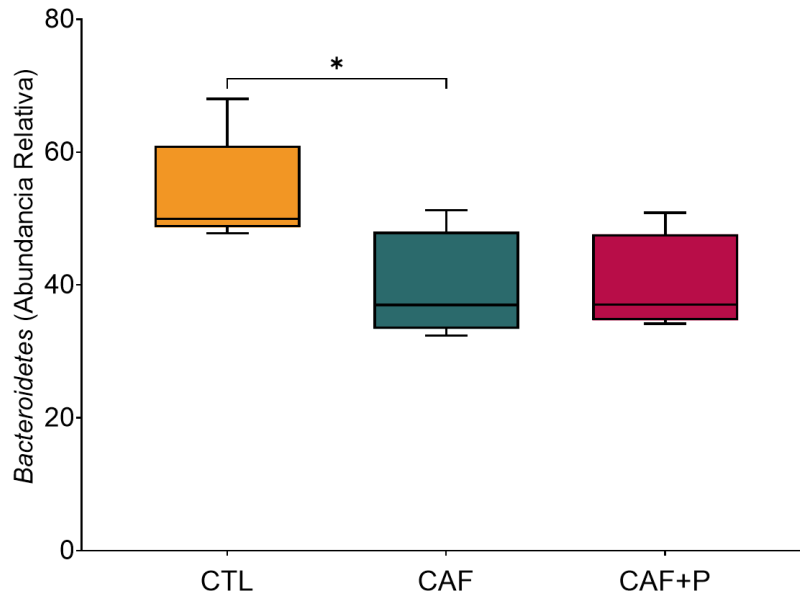


Figura 17. Abundancia relativa de *Bacteroidetes*. Resultados expresados como media $\pm$ DEM (n=4-5). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de ANOVA de un factor y la prueba post hoc de Tukey. * $p < 0.05$ (CTL vs CAF). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

En la **Tabla 11** se muestra la abundancia relativa de diferentes bacterias que se encuentran dentro del nivel taxonómico “clase” y las cuales resultaron ser estadísticamente diferentes entre grupos. En esta división, el grupo CAF muestra una disminución significativa en la abundancia relativa de *Bacteroidia* ($39.89 \pm 3.54\%$), perteneciente al filo *Bacteroidetes*, y de *TM7-3* ($0.26 \pm 0.03\%$), perteneciente al filo *TM7*, en comparación con el grupo CTL ($p < 0.05$ y $p < 0.01$, respectivamente), el cual presenta una abundancia relativa de $53.82 \pm 3.68\%$ y $0.64 \pm 0.05\%$ respectivamente. En el grupo CAF+P la clase *TM7-3* aumenta su abundancia relativa ($0.42 \pm 0.13\%$), sin embargo, no resulta estadísticamente significativo. Por otro lado, la abundancia relativa de *Erysipelotrichi*, perteneciente al filo *Firmicutes*, aumenta significativamente en el grupo CAF ($0.30 \pm 0.08\%$) en comparación con el grupo CTL ($0.05 \pm 0.01\%$) ($p < 0.05$).

En la **Figura 18** se muestra la abundancia relativa de otras clases de la microbiota intestinal que no resultaron estadísticamente diferentes entre grupos.

Tabla 11. Abundancia relativa de clases de la microbiota intestinal de ratas Wistar.

Filo	Clase	CTL	CAF	CAF+P
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidia</i>	53.82 ± 3.68	39.89 ± 3.54*	39.77 ± 3.78
<i>Firmicutes</i>	<i>Erysipelotrichi</i>	0.05 ± 0.01	0.30 ± 0.08*	0.27 ± 0.07
<i>TM7</i>	<i>TM7-3</i>	0.64 ± 0.05	0.26 ± 0.03**	0.42 ± 0.13

Los resultados son expresados como media ± EEM (n=4-5). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de ANOVA de un factor y la prueba post hoc de Tukey. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (CTL vs CAF). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

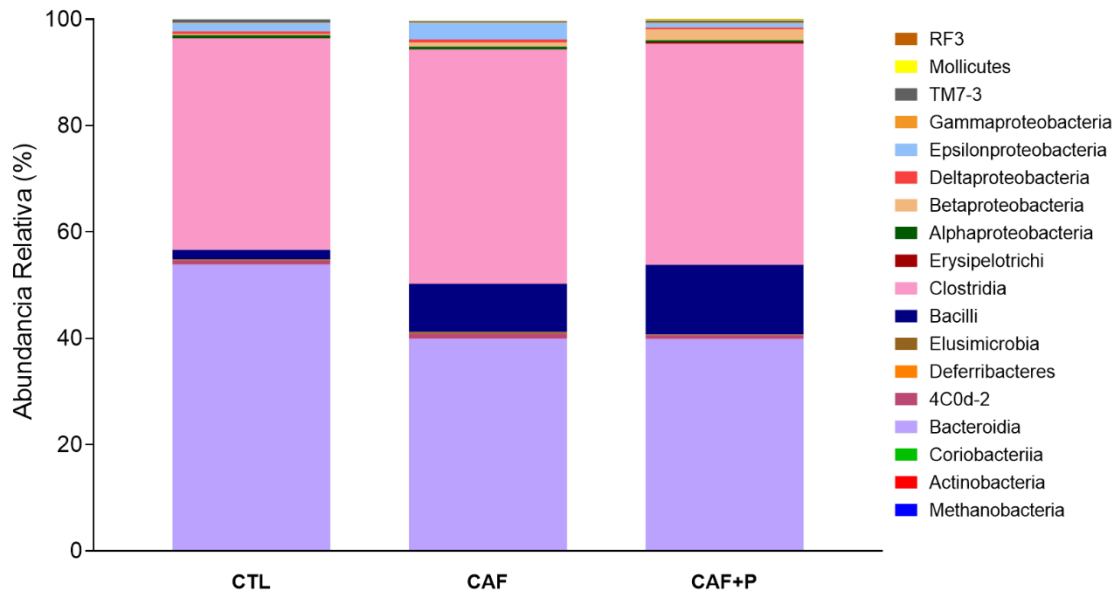


Figura 18. Abundancia relativa (>0.05%) de la microbiota intestinal de ratas Wistar macho a nivel de clase (n=4-5). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

En la **Tabla 12** se observa la disminución significativa en el grupo CAF de los órdenes *Bacteroidales* ($39.89 \pm 3.54\%$) (del filo *Bacteroidetes*), así como de *Pasteurellales* ($0.02 \pm 0.01\%$) (perteneciente al filo *Proteobacteria*) y de *CW040* ($0.26 \pm 0.03\%$) (del filo *TM7*), respecto al grupo CTL que presenta una abundancia relativa de los órdenes de $53.82 \pm 3.68\%$, $0.05 \pm 0.01\%$ y $0.64 \pm 0.05\%$, respectivamente ($p < 0.05$, $p < 0.05$ y $p < 0.01$, respectivamente).

Además, en el grupo CAF dos órdenes pertenecientes al filo *Firmicutes*, *Erysipelotrichales* ($0.30 \pm 0.08\%$) y *Lactobacillales* ($8.82 \pm 1.58\%$), aumentaron respecto al grupo CTL ($0.05 \pm 0.01\%$ y $1.48 \pm 0.43\%$, respectivamente), aunque éste último no fue estadísticamente significativo ($p < 0.05$ y $p = 0.130$, respectivamente).

Por otra parte, en el grupo CAF+P aumentó significativamente *Pasteurellales* ($0.06 \pm 0.01\%$) respecto al grupo CAF ($p < 0.05$), asimilándose al grupo CTL, así mismo, el orden *CW040* ($0.42 \pm 0.13\%$) aumentó en comparación con CAF, aunque no significativamente. Por otra parte, la abundancia de *Lactobacillales* ($12.70 \pm 4.78\%$) fue significativamente mayor respecto al grupo CTL ($1.48 \pm 0.43\%$) ($p < 0.05$).

Tabla 12. Abundancia relativa de órdenes de la microbiota intestinal de ratas Wistar.

Filo	Orden	CTL	CAF	CAF+P
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidales</i>	53.82 ± 3.68	$39.89 \pm 3.54^*$	39.78 ± 3.78
<i>Firmicutes</i>	<i>Lactobacillales</i>	1.48 ± 0.43	8.82 ± 1.58	$12.70 \pm 4.78^\#$
	<i>Erysipelotrichales</i>	0.05 ± 0.01	$0.30 \pm 0.08^*$	0.27 ± 0.07
<i>Proteobacteria</i>	<i>Pasteurellales</i>	0.05 ± 0.01	$0.02 \pm 0.01^*$	$0.06 \pm 0.01^+$
<i>TM7</i>	<i>CW040</i>	0.64 ± 0.05	$0.26 \pm 0.03^{**}$	0.42 ± 0.13

Los resultados son expresados como media $\pm$ EEM (n=4-5). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de ANOVA de un factor y la prueba post hoc de Tukey. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (CTL vs CAF); + $p < 0.05$ (CAF vs CAF+P); # $p < 0.05$ (CTL vs CAF+P). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

La **Figura 19** muestra la abundancia relativa de las comunidades bacterianas de la microbiota intestinal a nivel de orden.

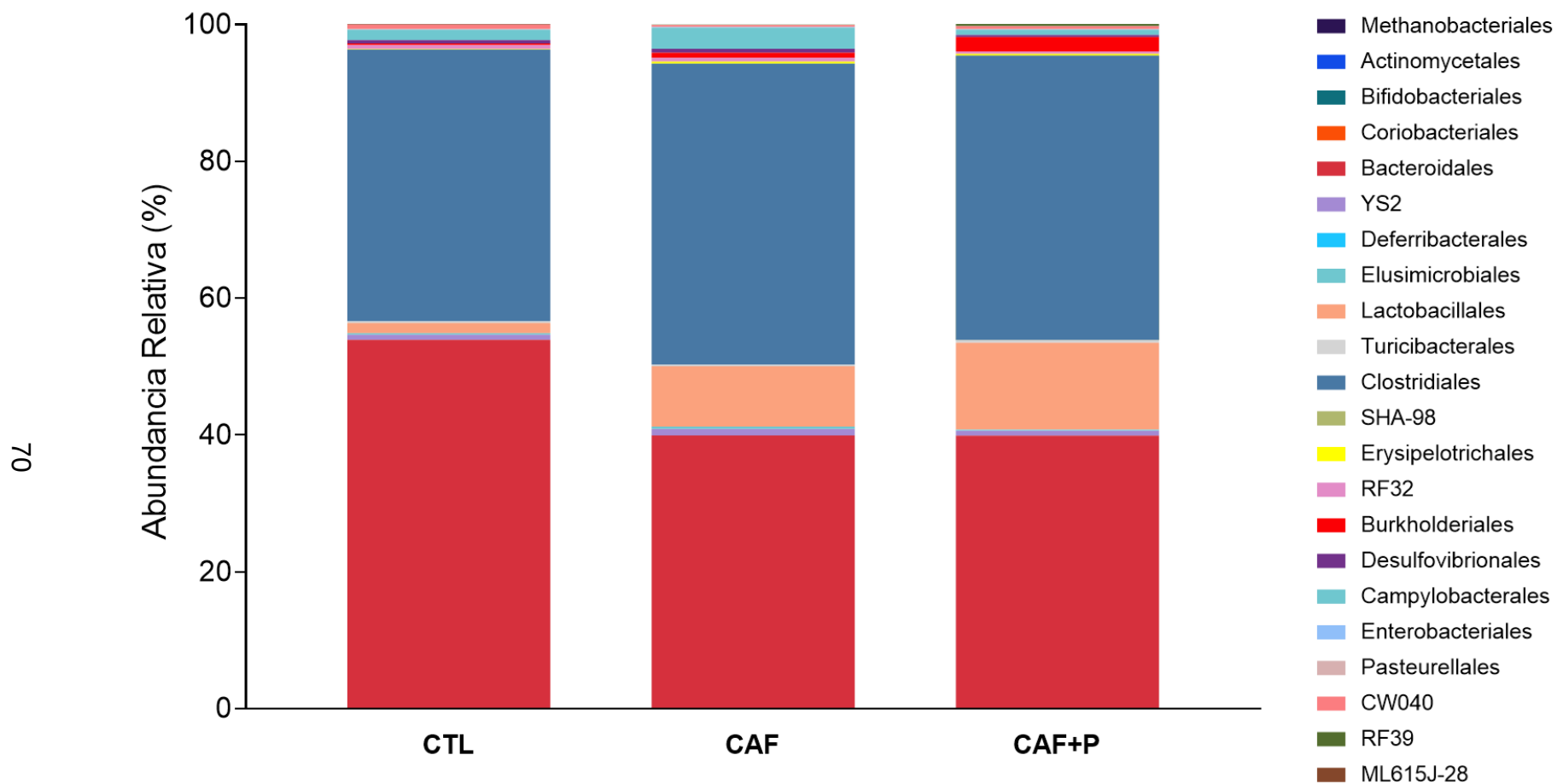


Figura 19. Abundancia relativa (>0.05%) de la microbiota intestinal de ratas Wistar macho a nivel de orden (n=4-5). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

Dentro de la división familia, diversas comunidades bacterianas pertenecientes al filo *Bacteroidetes* disminuyeron significativamente en el grupo CAF. Así, en la **Tabla 13** se puede observar que *Prevotellaceae* ($6.85 \pm 1.84\%$) y *Rikenellaceae* ($0.46 \pm 0.08\%$) disminuyeron significativamente en el grupo CAF en comparación con el grupo CTL ($16.50 \pm 2.32\%$ y $1.07 \pm 0.21\%$, respectivamente) ($p < 0.05$). Por otra parte, *Bacteroidaceae*, del mismo filo, aumentó ($8.43 \pm 0.49\%$) en comparación al grupo CTL ($6.43 \pm 0.70\%$), aunque no resultó ser estadísticamente significativo, mientras que en el grupo CAF+P se encontró una tendencia a disminuir su abundancia ($5.95 \pm 0.80\%$) respecto al grupo CAF ($p = 0.059$).

Así mismo, en dos familias se encontró una tendencia estadística a disminuir en el grupo CAF; *S24-7* ($18.26 \pm 1.33\%$) del filo *Bacteroidetes* y *Pasteurellaceae* ($0.02 \pm 0.01\%$) del filo *Proteobacteria*, en comparación con el grupo control que presentó una abundancia relativa de $25.31 \pm 3.01\%$ y $0.06 \pm 0.01\%$, respectivamente, mientras que el grupo CAF+P logró aumentar significativamente *Pasteurellaceae* ($0.06 \pm 0.02\%$) con respecto al grupo CAF ($p < 0.05$).

Por otro lado, la familia *Erysipelotrichaceae*, perteneciente al filo *Firmicutes*, aumentó significativamente en el grupo CAF ($0.34 \pm 0.09\%$) en comparación con el grupo CTL ($0.06 \pm 0.01\%$) ($p < 0.05$).

Interesantemente, la abundancia relativa de *Lactobacillaceae*, del filo *Firmicutes*, aumentó en el grupo CAF (9.91 ± 1.70) y fue aún mayor en el grupo CAF+P (14.44 ± 5.41) sin embargo, sólo éste último resultó estadísticamente significativo en comparación con el grupo CTL (1.65 ± 0.47) ($p < 0.05$).

Tabla 13. Abundancia relativa de familias de la microbiota intestinal de ratas Wistar.

Filo	Familia	CTL	CAF	CAF+P
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidaceae</i>	6.43 ± 0.70	8.43 ± 0.49	5.95 ± 0.80
	<i>Prevotellaceae</i>	16.50 ± 2.32	6.85 ± 1.84*	8.51 ± 1.36
	<i>Rikenellaceae</i>	1.07 ± 0.21	0.46 ± 0.08*	0.61 ± 0.12
	<i>S24-7</i>	25.31 ± 3.01	18.26 ± 1.33	16.54 ± 1.53
<i>Firmicutes</i>	<i>Lactobacillaceae</i>	1.65 ± 0.47	9.91 ± 1.70	14.44 ± 5.41 [#]
	<i>Erysipelotrichaceae</i>	0.06 ± 0.01	0.34 ± 0.09*	0.31 ± 0.08
<i>Proteobacteria</i>	<i>Pasteurellaceae</i>	0.06 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.06 ± 0.02 ⁺
<i>TM7</i>	<i>F-16</i>	0.72 ± 0.05	0.30 ± 0.03**	0.48 ± 0.15

Los resultados son expresados como media ± EEM (n=4-5). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de ANOVA de un factor y la prueba post hoc de Tukey. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (CTL vs CAF); + $p < 0.05$ (CAF vs CAF+P); # $p < 0.05$ (CTL vs CAF+P). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

La **Figura 20** muestra la abundancia relativa de las comunidades bacterianas de la microbiota intestinal a nivel de familia.

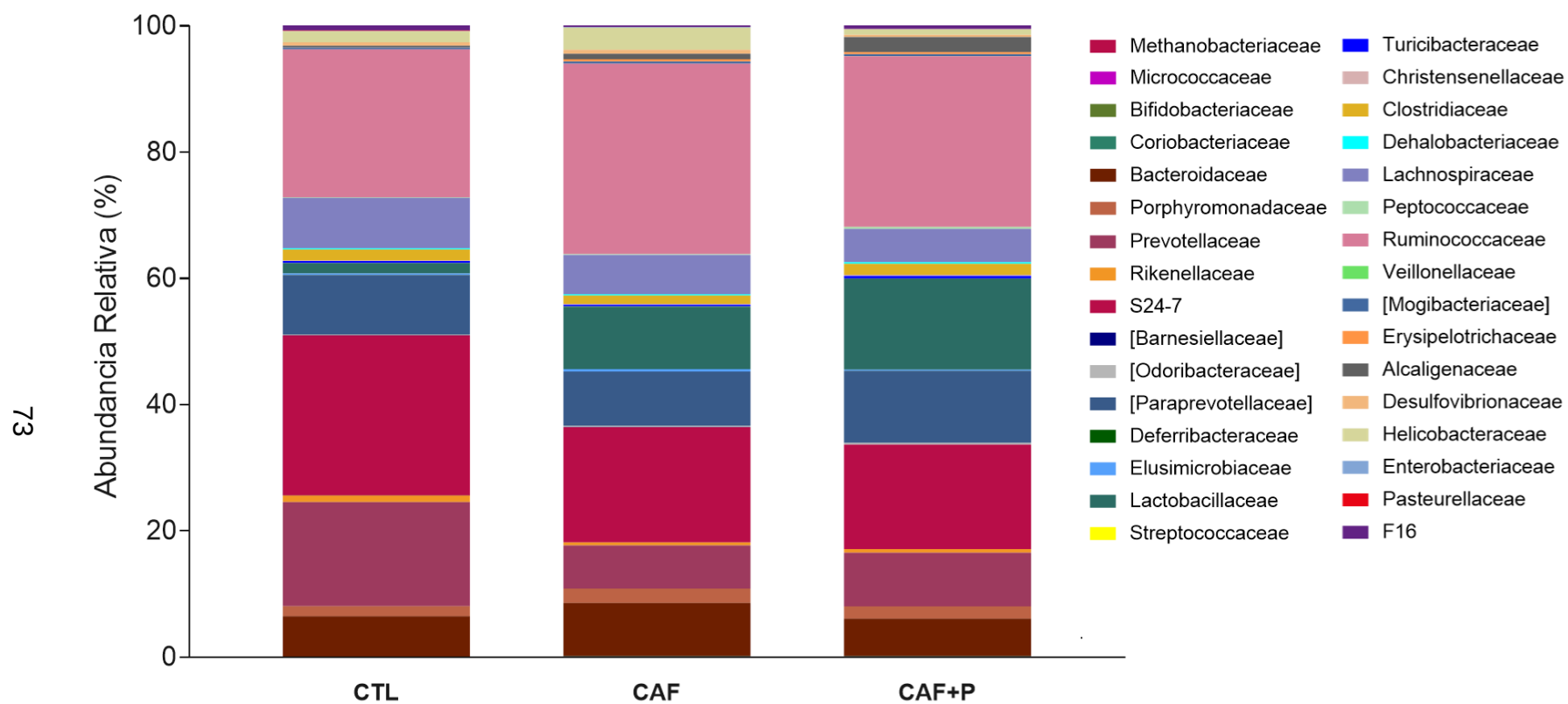


Figura 20. Abundancia relativa (>0.05%) de la microbiota intestinal de ratas Wistar a nivel de familia (n=4-5). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

En la **Tabla 14** se observa la abundancia relativa de diferentes bacterias que se clasifican en el nivel taxonómico “Género”. En esta categoría también se encontraron disminuidas significativamente diversas comunidades bacterianas en el grupo CAF: *Prevotella* ($11.60 \pm 3.26\%$), *Oscillospira* ($7.98 \pm 1.09\%$) (del orden *Clostridiales*) y *Aggregatibacter* ($0.03 \pm 0.01\%$), de los filos *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Proteobacteria*, respectivamente, comparadas con los géneros del grupo CTL que presentaron una abundancia de $29.20 \pm 3.68\%$, $16.46 \pm 2.15\%$ y $0.11 \pm 0.02\%$, respectivamente ($p < 0.01$, $p < 0.05$ y $p < 0.05$, respectivamente). En contraste, otros géneros, pertenecientes al orden *Clostridiales*, se encontraron aumentados en el grupo CAF respecto al grupo CTL: *Anaerotruncus* (CAF: $0.04 \pm 0.01\%$ y CTL: $0.00 \pm 0.00\%$; $p < 0.001$) y *Eubacterium* (CAF: $0.02 \pm 0.01\%$ vs CTL: $0.00 \pm 0.00\%$; $p < 0.05$). En otros géneros se observó sólo una tendencia estadística a aumentar en el grupo CAF: *Lactobacillus* ($16.21 \pm 2.29\%$) y *Allobaculum* ($0.51 \pm 0.19\%$), ambos del filo *Firmicutes*, en comparación con una abundancia de $2.97 \pm 0.86\%$ y $0.04 \pm 0.03\%$, respectivamente, del grupo CTL ($p = 0.070$ y $p = 0.058$, respectivamente).

Por otro lado, en el grupo suplementado con cáscara de pitahaya también se muestran modificaciones en la abundancia relativa de diversos géneros. En el caso de los géneros *Anaerotruncus* (**Figura 21**) y *Eubacterium*, que se encontraron incrementados en CAF, disminuyeron significativamente en el grupo CAF+P ($0.01 \pm 0.00\%$; $p < 0.001$ y $0.00 \pm 0.00\%$; $p < 0.05$, respectivamente). Así mismo, el grupo CAF+P disminuyó significativamente la abundancia de *Bacteroides* ($8.62 \pm 1.00\%$) en comparación con el grupo CAF ($14.05 \pm 0.65\%$) ($p < 0.05$).

En contraste, en el grupo CAF+P se observó un aumento significativo de los géneros *Anaerostipes* ($0.13 \pm 0.05\%$) y *Rothia* ($0.02 \pm 0.00\%$) en comparación con el grupo CAF ($0.01 \pm 0.00\%$ y $0.01 \pm 0.00\%$) ($p < 0.05$ y $p < 0.01$, respectivamente). Además, *Aggregatibacter* también aumentó en grupo CAF+P ($0.10 \pm 0.03\%$) en comparación con CAF, sin ser estadísticamente significativo ($p = 0.077$).

Tabla 14. Abundancia relativa de géneros de la microbiota intestinal de ratas Wistar.

Filo	Género	CTL	CAF	CAF+P
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i>	11.75 ± 1.70	14.05 ± 0.65	8.62 ± 1.00 ⁺
	<i>Prevotella</i>	29.20 ± 3.68	11.60 ± 3.26 ^{**}	12.30 ± 1.73
<i>Firmicutes</i>	<i>Lactobacillus</i>	2.97 ± 0.86	16.21 ± 2.29	20.46 ± 7.37
	<i>Anaerostipes</i>	0.05 ± 0.02	0.01 ± 0.00	0.13 ± 0.05 ⁺
	<i>Anaerotruncus</i>	0.00 ± 0.00	0.04 ± 0.01 ^{***}	0.01 ± 0.00 ⁺⁺⁺
	<i>Oscillospira</i>	16.46 ± 2.15	7.98 ± 1.09 [*]	5.31 ± 1.73
	<i>Allobaculum</i>	0.04 ± 0.03	0.51 ± 0.19	0.43 ± 0.11
	<i>Eubacterium</i>	0.00 ± 0.00	0.02 ± 0.01 [*]	0.00 ± 0.00 ⁺
<i>Proteobacteria</i>	<i>Aggregatibacter</i>	0.11 ± 0.02	0.03 ± 0.01 [*]	0.10 ± 0.03
<i>Actinobacteria</i>	<i>Rothia</i>	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00 ⁺⁺

Los resultados son expresados como media ± EEM (n=4-5). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de ANOVA de un factor y la prueba post hoc de Tukey. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (CTL vs CAF); + $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$, +++ $p < 0.001$ (CAF vs CAF+P). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

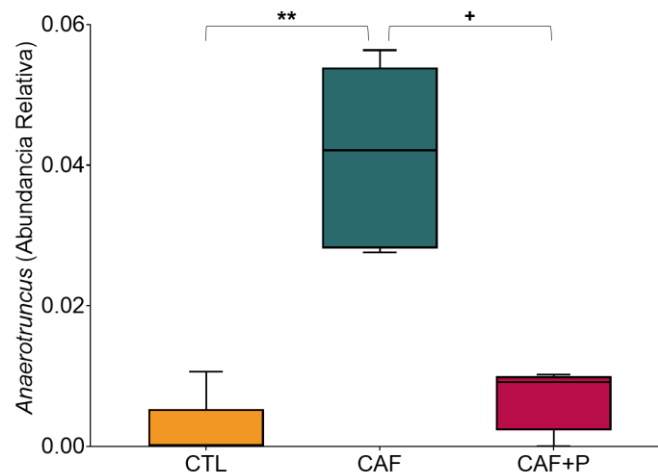


Figura 21. Abundancia relativa de *Anaerotruncus*. Resultados expresados como media ± DEM (n=4-5). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de Kruskal-Wallis. ** $p < 0.01$ (CTL vs CAF); + $p < 0.05$ (CAF vs CAF+P). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

La **Figura 22** muestra la abundancia relativa de las comunidades bacterianas de la microbiota intestinal a nivel de género.

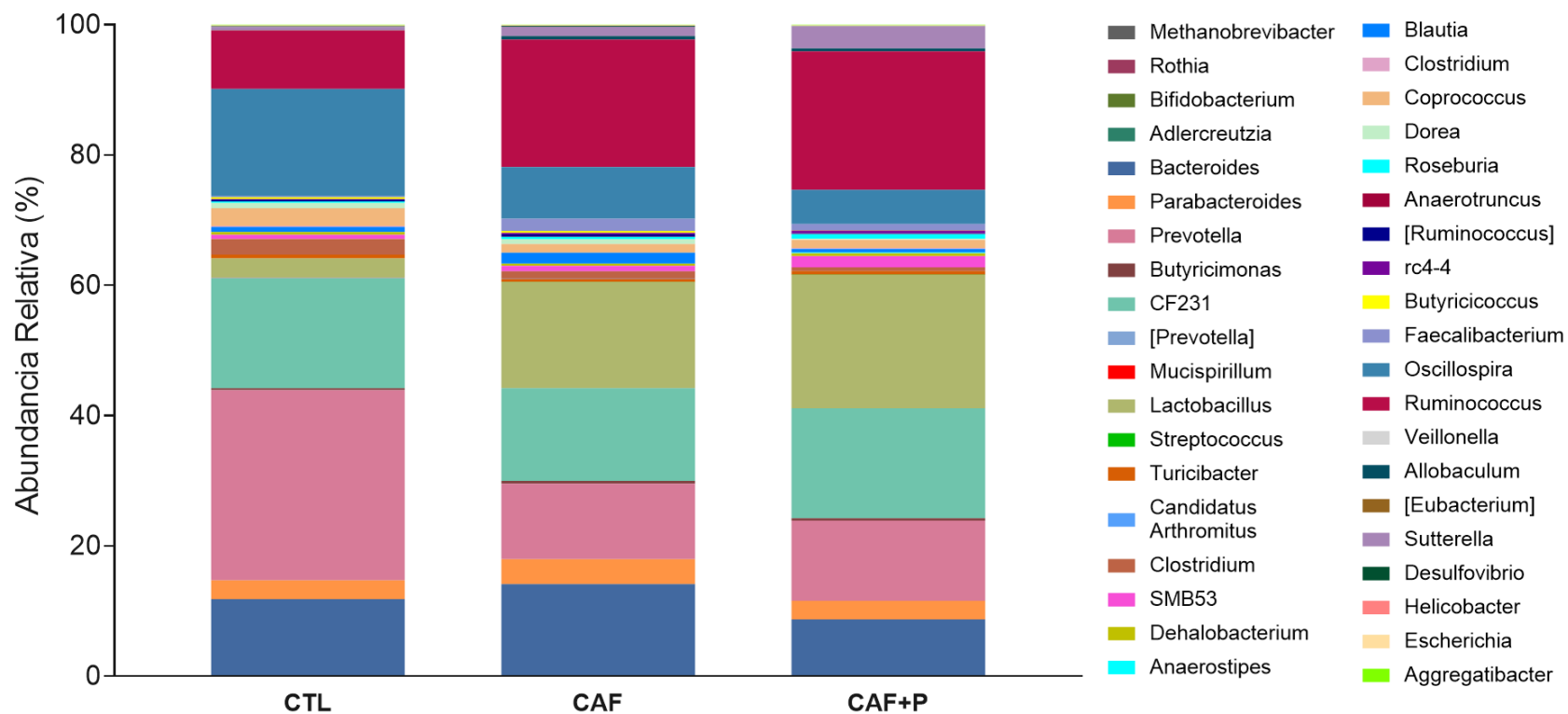


Figura 22. Abundancia relativa (>0.05%) de la microbiota intestinal de ratas Wistar a nivel de género (n=4-5). CTL, control; CAF, cafetería; CAF+P, cafetería + pitahaya.

Además de la determinación de la diversidad y la abundancia relativa de las comunidades bacterianas en diferentes niveles taxonómicos, se realizaron correlaciones entre taxones específicos y diferentes variables asociadas con la obesidad, como el peso corporal, la glucosa y la eficiencia energética (**Figura 23**).

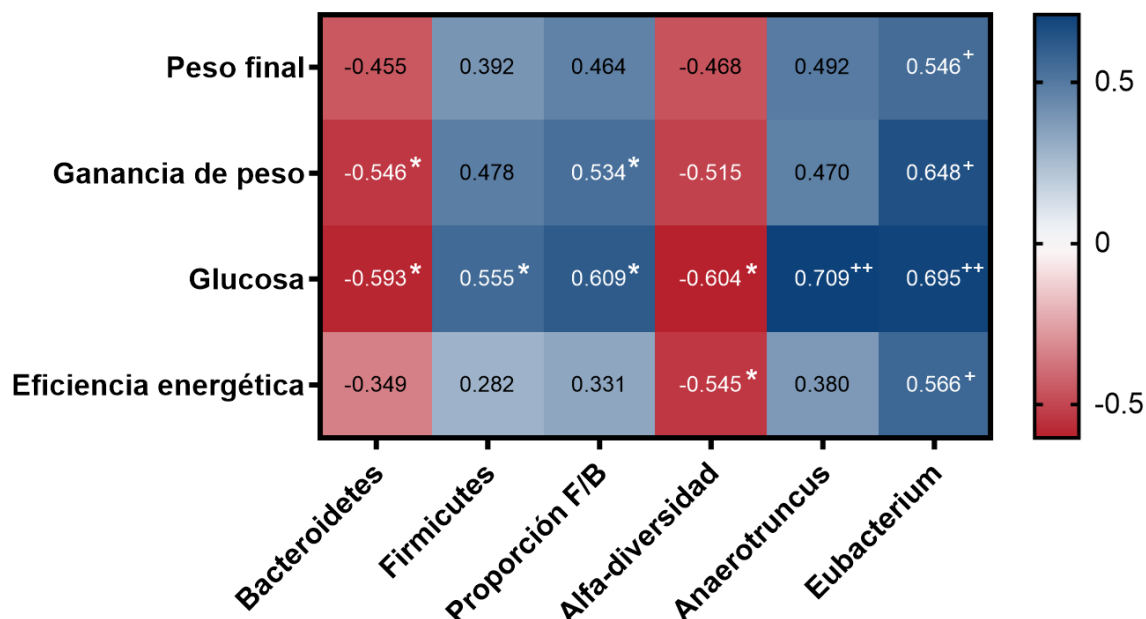


Figura 23. Correlaciones entre la abundancia de comunidades bacterianas y variables analizadas de ratas Wistar macho. (Cada celda muestra el coeficiente de correlación). La dirección y fuerza de las correlaciones son mostradas en la figura. Azul: correlación positiva; rojo: correlación negativa. La intensidad del color en las celdas representa la fuerza de correlación como se indica en la leyenda. * $p < 0.05$ (correlación de Pearson); + $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$ (correlación de Spearman). F/B, *Firmicutes/Bacteroidetes*.

El filo *Bacteroidetes*, el cual se encontró disminuido en el grupo CAF, se correlacionó inversamente con la ganancia de peso y los niveles de glucosa ($r = -0.546$ y -0.593 , respectivamente; $p < 0.05$). Por otro lado, *Firmicutes* se asoció positivamente con los niveles de glucosa en sangre ($r = 0.555$; $p < 0.05$).

Así mismo, la proporción *Firmicutes/Bacteroidetes*, a pesar de no encontrarse diferencia significativa entre grupos, se correlacionó positivamente

con la ganancia de peso y los niveles de glucosa ($r=0.534$ y 0.609 , respectivamente; $p<0.05$).

La α -diversidad (la cual se ha asociado con un mejor estado de salud) mostró una correlación negativa moderada con niveles de glucosa y eficiencia energética ($r= -0.604$ y -0.545 , respectivamente; $p<0.05$).

Interesantemente, los géneros *Anaerotruncus* y *Eubacterium* mostraron una fuerte correlación positiva con los niveles de glucosa ($r=0.709$ y 0.695 , respectivamente; $p<0.01$). Este último género, también se asoció positivamente con el peso final, la ganancia de peso y la eficiencia energética ($r=0.546$, 0.648 y 0.566 ; $p<0.05$).

XI. DISCUSIÓN

La obesidad se ha estudiado a través del uso de varios modelos, uno de los cuales es el modelo de obesidad inducida por la dieta (DIO, por sus siglas en inglés). En la mayoría de los estudios con roedores, el grado de DIO se evalúa comparando el peso corporal del grupo experimental con el del grupo control, que normalmente se alimenta con una dieta estándar (Bastías-Pérez, Serra, & Herrero, 2020; Bortolin et al., 2018). La literatura reciente ha reportado que la dieta de cafetería promueve el aumento de peso corporal en los animales y, en consecuencia, induce la obesidad con eficacia (Buyukdere, Gulec, & Akyol, 2019).

En nuestro estudio, utilizamos un modelo animal alimentado con dieta de cafetería y observamos que la dieta indujo obesidad al encontrar una ganancia de peso significativamente mayor en comparación con el grupo control a partir de la semana 7 y hasta el término del periodo experimental. Diferentes estudios en roedores confirman este resultado. Gual-Grau et al. (2019), reportaron que al alimentar ratas Wistar macho con dieta de cafetería durante diez semanas los animales mostraron el mayor peso corporal a lo largo del estudio y al término de éste, incluso mayor que el de los animales alimentados con una dieta alta en grasa (Gual-Grau et al., 2019). De la misma manera, Buyukdere et al. (2019), evidenciaron que la dieta de cafetería fue más eficaz en la inducción de la obesidad al observar una mayor ganancia de peso, así como de depósitos de grasa, en comparación con los grupos alimentados con una dieta alta en grasa o una dieta estándar durante doce semanas (Buyukdere et al., 2019), por lo que concluyeron que la dieta de cafetería proporciona un modelo robusto para estudiar la obesidad y las enfermedades relacionadas a ella.

El deterioro del metabolismo de la glucosa y la insulina es un problema central en la obesidad (Lenquiste et al., 2019). La literatura demuestra que el consumo de una dieta alta en grasa y en azúcar conduce a la alteración del metabolismo de la glucosa asociado al desarrollo de la obesidad debido a la

disminución de la sensibilidad a la insulina (Moreira et al., 2017). Así, nuestro estudio evidencia que la alimentación con dieta de cafetería durante 15 semanas conduce al desarrollo de una intolerancia a la glucosa en ratas Wistar macho confirmada por un aumento significativo de los niveles de glucosa en sangre en ayuno comparado con el grupo control. Estudios previos han demostrado que la dieta de cafetería induce hiperglucemia en roedores (Higa, Spinola, Fonseca-Alaniz, & Anna Evangelista, 2014; Sampey et al., 2011). Higa et al. (2011) reportaron que los ratones alimentados con dieta de cafetería presentaron mayor concentración de glucosa en ayuno en comparación con animales alimentados con una dieta estándar, incluso provocó niveles significativamente más altos de glucosa que de los animales alimentados con una dieta alta en grasa durante 12 semanas (Higa et al., 2014), sin embargo, en este estudio en particular la composición de macronutrientes de la dieta de cafetería difiere de la utilizada en nuestro trabajo. En otro estudio llevado a cabo por De Faveri et al. (2020), se reportó que la dieta de cafetería brindada a ratones C57BL/6 durante 16 semanas fue capaz de desarrollar intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina en los animales al encontrar niveles elevados de glucosa e insulina en ayuno, así como hiperplasia de los islotes de Langerhans (De Faveri et al., 2020). Así mismo, Sampey et al. (2011), mostraron que la dieta de cafetería brindada a ratas Wistar macho durante 15 semanas indujo niveles de glucosa en ayuno significativamente mayores en comparación con los animales alimentados con dieta estándar. Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de glucosa entre la dieta alta en grasa y la dieta estándar (Sampey et al., 2011). Estos datos reiteran la eficacia de la dieta de cafetería para inducir obesidad y alteraciones metabólicas asociadas a la enfermedad.

Otro punto importante a tomar en cuenta en los modelos de obesidad inducida por la dieta es la ingesta dietética, considerando que el peso corporal es determinado por un balance entre la ingesta de calorías y el gasto energético (Higa et al., 2014). La dieta de cafetería ha demostrado ser altamente palatable, lo cual es una característica importante de los alimentos porque favorece la sobrealimentación, lo que contribuye al desarrollo de la obesidad (Bastías-Pérez

et al., 2020). Nuestro trabajo exhibió que los animales alimentados con dieta de cafetería tuvieron una ingesta significativamente mayor de energía que los alimentados con una dieta estándar, tal como lo reportan otros autores que han empleado la dieta de cafetería en un modelo DIO (Bortolin et al., 2018; Sampey et al., 2011).

Así, al emplear la fórmula de eficiencia energética observamos que ésta fue significativamente mayor en el grupo CAF comparado con el grupo CTL y el grupo CAF+P, aunque esta última no de manera significativa, es decir, a igualdad de calorías consumidas, las ratas del grupo CAF tuvieron mayor ganancia de peso que el grupo CTL y el grupo CAF+P. Diversos autores han reportado resultados similares al emplear dietas obesogénicas. Moreira et al. (2017) observaron una mayor eficiencia energética en el grupo alimentado con dieta alta en grasa en comparación con el grupo alimentado con dieta estándar y el grupo suplementado con extracto de bacupari durante 15 semanas (Moreira et al., 2017). De la misma manera, Etxeberria et al. (2015) reportaron que las ratas Wistar macho alimentadas con una dieta de alta en grasa y azúcar tuvieron una mayor eficiencia energética y que por lo tanto ganaron más peso por unidad de calorías consumidas (Etxeberria et al., 2015). Estos resultados demuestran que, si bien la ingesta energética total es importante, el contenido nutricional de la dieta es el principal determinante de la ganancia de peso y del estado de salud (Giudetti et al., 2020).

Así, numerosos estudios han indicado que algunos compuestos presentes en frutas y vegetales, tales como los polifenoles y la fibra, pueden tener efectos antiobesidad al disminuir el estrés oxidativo, la adipogénesis y la acumulación lipídica, aumentar el gasto energético, inhibir el apetito, además de contrarrestar el proceso inflamatorio implicado en el desarrollo y evolución de la enfermedad (Anhê, Roy, et al., 2015; Shang et al., 2021; Vuolo et al., 2020). En este sentido, la cáscara de pitahaya es una fuente importante de una gran variedad de compuestos bioactivos entre los que destacan las betalaínas que han demostrado tener un alto efecto antioxidante debido a su estructura química,

además de un contenido alto de fibra dietética soluble e insoluble (Ramírez-Rodríguez et al., 2020; Zhuang et al., 2012).

En el presente trabajo, la adición de 300 mg/kg de peso de cáscara de pitahaya a la dieta de cafetería exhibió en los animales una menor ganancia de peso corporal tras 15 semanas de suplementación que, si bien no fue estadísticamente significativo, el cambio fue del 7% en comparación con el grupo con dieta de cafetería. Además, el efecto sobre el peso corporal se observó a pesar de que no hubo diferencia en la ingesta dietética. Así mismo, Song et al. (2015) observaron una disminución del peso corporal en ratones al suplementar con betacianinas de la cáscara de pitahaya durante 14 semanas, que resultó significativa en comparación con el grupo alimentado con una dieta alta en grasa (Song et al., 2015), sin embargo, en este estudio utilizaron un extracto concentrado de la cáscara de pitahaya, además, se ha mostrado que el efecto de la exposición a la dieta alta en grasa no resulta en alteraciones metabólicas tan severas como la dieta de cafetería (Sampey et al., 2011). En contraste, la cáscara de granada a pesar de ser brindada en diferentes concentraciones (0.5 y 1 g/kg de peso corporal), no mostró una reducción significativa de la ganancia de peso después de 4 semanas de suplementación en ratas alimentadas con una dieta alta en grasa (Salama, Ismael, & Bedewy, 2020).

La literatura es diversa en cuanto a la efectividad de distintos componentes vegetales para regular el peso corporal y parámetros asociados a la obesidad (Brown, Poudyal, & Panchal, 2015). Lenquiste et al. (2019) mostraron que las ratas alimentadas con una dieta alta en grasa y fructosa suplementadas con 2% de cáscara de jaboticaba presentaron niveles significativamente menores de glucosa en ayuno que los animales alimentados sólo con la dieta obesogénica durante 12 semanas (Lenquiste et al., 2019). En un estudio similar, Zhao et al. (2019) reportaron que la suplementación con polvo de bayas de saskatoon al 5% en una dieta alta en grasa y azúcar (HFHS) redujo significativamente la glucosa plasmática en ayunas en ratones después de 15 semanas de intervención comparada con el grupo HFHS a pesar de no haber diferencias en la ingesta dietética (Ruozhi Zhao et al., 2019). Recientemente, De Faveri et al. (2020)

también observaron que la suplementación con 15% de cáscara de maracuyá en ratones alimentados con dieta de cafetería, mostraban menores niveles de glucosa en ayunas tras 16 semanas de intervención, en comparación con el grupo cafetería (De Faveri et al., 2020). Sin embargo, un aspecto importante a destacar es que algunos de estos estudios brindan la suplementación en concentraciones mayores a las utilizadas en el presente trabajo, además que las dietas obesogénicas utilizadas no tienen el mismo grado de impacto que la dieta de cafetería (Giudetti et al., 2020).

Otra gran variedad de estudios ha enfocado su atención específicamente en los extractos fenólicos de alimentos vegetales que han demostrado tener efectos metabólicos positivos con el potencial de actuar en la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles (Ribeiro et al., 2019). Sin embargo, los compuestos fenólicos se absorben mínimamente en el intestino delgado, por lo que pueden llegar hasta el colon donde pueden ser metabolizados por la microbiota intestinal (Anhê, Varin, et al., 2015). De la misma manera, la fibra dietética es considerada como prebiótico capaz de llegar al intestino grueso y modificar la estructura de la microbiota intestinal (Clarke et al., 2012).

Debido a que varios estudios han demostrado que la microbiota intestinal tiene un rol importante en la patogénesis de la obesidad (Bouter, van Raalte, Groen, & Nieuwdorp, 2017), esto nos llevó a investigar el impacto de la dieta sobre las comunidades bacterianas.

En el presente estudio, la alimentación con dieta de cafetería dio lugar a una importante alteración de la composición de la microbiota intestinal de las ratas macho, mostrándose a través de la disminución significativa de la α -diversidad y el filo *Bacteroidetes*; y el aumento en la proporción de *Firmicutes*, resultando en una tendencia a una mayor proporción *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B).

Acorde con diversas investigaciones previas, estos cambios inducidos por la dieta en la estructura microbiana son característicos de la disbiosis asociada a la obesidad (Clarke et al., 2012; Martinez et al., 2017). Estos datos coinciden

con los de muchos otros estudios, mientras que otros informaron no encontrar diferencias estadísticamente significativas, o incluso encontraron resultados opuestos. Sánchez-Tapia et al. (2017) reportaron que el grupo con dieta obesogénica (alta en grasa y azúcar) mostraba la menor cantidad de OTUs, es decir, una α -diversidad significativamente reducida, así como menor abundancia relativa de *Bacteroidetes* y mayor proporción de *Firmicutes* (Sánchez-Tapia et al., 2017). En otro trabajo donde se utilizó un modelo de obesidad inducida por la dieta también se observó que a nivel de filo, la dieta alta en grasa y azúcar en ratones redujo la abundancia relativa de *Bacteroidetes* e incrementó la de *Firmicutes* y en consecuencia aumentó la proporción *Firmicutes/Bacteroidetes* (Masumoto et al., 2016). En un estudio reciente, Gual-Grau et al. (2019) no encontraron diferencias significativas en la diversidad microbiana entre dietas obesogénicas, aunque la dieta de cafetería tendió a disminuir la α -diversidad en comparación con la dieta estándar. Sorprendentemente, y en contraste con nuestros resultados, en este estudio el análisis de la abundancia relativa a nivel de filo reveló que la dieta de cafetería resultó en una drástica reducción de *Firmicutes* y un aumento de *Bacteroidetes*, en comparación con una dieta estándar (Gual-Grau et al., 2019).

La disminución de la diversidad microbiana intestinal se ha vinculado con la obesidad, la resistencia a la insulina e inflamación, tanto en humanos (Palmas et al., 2021) como en roedores (Del Bas et al., 2018). Adicionalmente, en nuestro trabajo la α -diversidad se correlacionó negativamente con la eficiencia energética y los niveles de glucosa en sangre, lo que sugiere que la disminución de la α -diversidad está implicada en el desarrollo de la obesidad y sus alteraciones asociadas. En un estudio epidemiológico en donde se caracterizaron participantes de origen africano, se observó que la α -diversidad intestinal se asociaba negativamente con niveles de glucosa en ayunas (Fei et al., 2019). Sin embargo, se requieren más investigaciones que evalúen la relevancia clínica de este marcador y su papel en el desarrollo de alteraciones metabólicas.

De la misma manera, el incremento en la abundancia relativa de *Firmicutes* se ha asociado con una alteración de la permeabilidad intestinal, la

obesidad y alteraciones metabólicas asociadas (De Lorenzo et al., 2020). El filo *Firmicutes* incluye especies con numerosos genes que codifican enzimas implicadas en el metabolismo de lípidos y carbohidratos, incluso más que los *Bacteroidetes*, por lo tanto, un aumento en la relación F/B conduce a un patrón de metabolización de carbohidratos más eficiente y a una mayor extracción de energía, lo que promueve el aumento de peso y por ende, contribuye al desarrollo de la obesidad (Shang et al., 2021; Stojanov et al., 2020). Adicionalmente, el acetato, el cual es un metabolito característico de las bacterias *Firmicutes*, puede ser absorbido y utilizado como sustrato para la lipogénesis y la gluconeogénesis en el hígado (Gomes et al., 2018). Consistentemente, nuestro estudio mostró una correlación positiva entre la proporción F/B y la ganancia de peso y los niveles de glucosa. Lo anterior sugiere que la modulación de la microbiota intestinal (proporción F/B), puede estar implicada en la respuesta metabólica (ganancia de peso corporal y niveles de glucosa en sangre) de las ratas alimentadas con dieta de cafetería.

Por otro lado, gran cantidad de estudios han demostrado que muchos compuestos dietéticos son capaces de disminuir el desarrollo de la obesidad y/o mejorar parámetros asociados con la enfermedad a través de la modulación de la microbiota intestinal (Elkahoui, Levin, Bartley, Yokoyama, & Friedman, 2019; Neyrinck et al., 2013; Wu et al., 2019). Sin embargo, pocos estudios han reportado el efecto de la cáscara de pitahaya sobre la microbiota intestinal en presencia de obesidad. En el presente trabajo, la suplementación con cáscara de pitahaya logró cambiar la composición de la microbiota intestinal y aumentar significativamente la α -diversidad en ratas Wistar macho. La literatura evidencia que la α -diversidad de la microbiota intestinal está negativamente correlacionada con la ganancia de peso y la intolerancia a la glucosa, además, una microbiota intestinal con mayor diversidad se considera más resistente a los factores que amenazan la homeostasis intestinal (Bai et al., 2019; Y. Zhao & Zhang, 2020).

Hughes et al. (2019) destacan las diferencias en la abundancia de genes funcionales entre los filos, por lo que es importante realizar el análisis a nivel de género intentando acercarse a la actividad de las bacterias y ofrecer un

panorama más amplio de las interacciones que contribuyen a la respuesta de la dieta (Hughes, Kable, Marco, & Keim, 2019).

Por lo tanto, para verificar la relación entre la microbiota intestinal y la obesidad, evaluamos las alteraciones de las comunidades bacterianas a nivel de género. Específicamente, entre el grupo con dieta de cafetería y el grupo con dieta estándar, el análisis reveló cambios en la abundancia de 5 géneros bacterianos. *Anaerotruncus* y *Eubacterium*, del filo *Firmicutes*, aumentaron su abundancia relativa significativamente en comparación con el grupo control, mientras que *Prevotella* de *Bacteroidetes*, *Oscillospira* de *Firmicutes* y *Aggregatibacter* de *Proteobacteria* disminuyeron su abundancia significativamente.

Además, para confirmar si la regulación de la microbiota intestinal es capaz de mejorar marcadores relacionados a la obesidad, se realizó un análisis de correlación entre la ganancia de peso, la glucosa y la eficiencia energética, y taxones específicos.

Los resultados mostraron que *Bacteroidetes* se correlacionó negativamente con la ganancia de peso, este mismo filo, junto con la α -diversidad se asociaron negativamente con los niveles de glucosa y sólo la α -diversidad se correlacionó de manera negativa con la eficiencia energética.

En un estudio similar, en donde se alimentaron a ratas Wistar macho con una dieta alta en carbohidratos y grasa, la eficiencia energética se incrementó significativamente lo que se tradujo en una mayor ganancia de peso. Por otro lado, la suplementación con 100 mg/kg de peso de ácido clorogénico disminuyó la eficiencia energética, así como la ganancia de peso, además, estos cambios se asociaron con un aumento de la α -diversidad de la microbiota intestinal en el grupo suplementado (Bhandarkar, Brown, & Panchal, 2019).

En nuestro estudio, la proporción *Firmicutes/Bacteroidetes* se correlacionó positivamente con la ganancia de peso, lo cual coincide con otras investigaciones en donde la relación F/B se asocia con la obesidad. Ley et al. (2005) demostraron por primera vez que la obesidad estaba asociada a los microorganismos

intestinales y que los ratones obesos tenían menos *Bacteroidetes* y más *Firmicutes* que los ratones delgados de la misma camada (Ley et al., 2005). En un estudio posterior del mismo equipo de investigadores, demostraron que los *Bacteroidetes* y los *Firmicutes* también eran los filos dominantes en humanos y que, de la misma manera, las personas con obesidad tenían menos *Bacteroidetes* y más *Firmicutes* que las personas delgadas. Interesantemente, el aumento de la abundancia de *Bacteroidetes* se correlacionó positivamente con el porcentaje de pérdida de peso corporal en personas con obesidad que llevaron una dieta restrictiva en carbohidratos o una dieta restrictiva en grasa (Ley, Turnbaugh, Klein, & Gordon, 2006)

En un estudio más reciente, la microbiota intestinal de ratas macho alimentadas con una dieta alta en grasa también se caracterizó por un aumento de la proporción *Firmicutes/Bacteroidetes* lo que condujo a una mayor ganancia de peso y una serie de cambios metabólicos, mientras que la suplementación con 150 mg/kg de peso de polifenoles de cáscara de granada disminuyó la proporción F/B y mejoró diversos parámetros alterados asociados a la obesidad, por lo que los autores concluyeron que la alteración de estos filos desempeña un papel importante en los trastornos metabólicos inducidos por la dieta obesogénica (Ruiqi Zhao et al., 2019).

En otro estudio, Yue et al. (2019), reportaron que al alimentar a ratas Sprague-Dawley macho con una dieta alta en azúcar la proporción F/B aumentó en comparación con el grupo control alimentado con una dieta estándar. Por otro lado, el tratamiento con 1.124 g/kg de peso de extracto de té rojo disminuyó significativamente esta proporción al aumentar la proporción de *Bacteroidetes* y disminuir la de *Firmicutes*, sin embargo, la regulación específica de *Bacteroidetes* mostró una estrecha asociación con la pérdida de peso y la mejora de la resistencia a la insulina (Yue et al., 2019), misma que concuerda con nuestros resultados, ya que en nuestro estudio el filo *Bacteroidetes*, además de los niveles de glucosa, se correlacionó negativamente con la ganancia de peso.

De la misma manera, en un estudio con ratones alimentados con una dieta alta en grasa, se destacó la importancia del filo *Bacteroidetes* en la mejora del metabolismo del huésped, ya que al administrar 10% de fibra de brotes de bambú los niveles de glucosa y la ganancia de peso corporal disminuyeron a través de la modulación de la microbiota intestinal donde se observó un aumento selectivo de este filo, además, en concreto el género *Bacteroides*, perteneciente al filo *Bacteroidetes*, se correlacionó negativamente con la ganancia de peso corporal (X. Li, Guo, Ji, & Zhang, 2016)

En contraste, el filo *Firmicutes* se encuentra en mayor porcentaje en comunidades con una dieta occidental y se ha asociado con un estado proinflamatorio, un balance energético positivo, mayores niveles de glucosa y obesidad (Muñoz-Garach et al., 2019). En nuestro estudio, encontramos una correlación positiva entre *Firmicutes* y *Anaerotruncus* (género perteneciente a este mismo filo) con los niveles de glucosa en sangre.

Zhang et al. (2020) reportaron que las ratas alimentadas con una dieta alta en grasa mostraron mayores niveles de glucosa en sangre en ayunas, paralelamente, la abundancia relativa de *Firmicutes* se incrementó. En contraste, la administración del extracto de *Camellia nitidissima* (en dosis de 300, 125 y 75 mg/kg de peso) revirtió la disbiosis en las ratas con obesidad inducida por la dieta al disminuir la abundancia de *Firmicutes*, lo cual se asoció con una disminución de los niveles de glucosa (Zhang, Wu, & Qin, 2020).

Así mismo, en otro estudio se reportó que los ratones macho alimentados con una dieta alta en grasa mostraron un incremento significativo de la abundancia relativa de *Firmicutes* comparada con el grupo control, así como un aumento significativo de la glucemia en ayunas y la insulina plasmática. Por otro lado, el tratamiento con 10 y 25 mg/kg de peso del extracto de *Hibiscus sabdariffa* durante 6 semanas, disminuyó significativamente los niveles de glucosa plasmática en ayunas lo que se asoció con una reducción significativa de la abundancia de *Firmicutes*. Los autores destacan que la modulación de la microbiota de los ratones obesos se ha considerado crucial en los efectos

beneficiosos ejercidos por compuestos con propiedades prebióticas, especialmente los polifenoles y sus metabolitos, los cuales se ha sugerido que inhiben a los *Firmicutes*, inclinando así la balanza a favor de los *Bacteroidetes* (Diez-Echave et al., 2020).

En el presente trabajo, a nivel de orden, *Pasteurellales* disminuyó en el grupo alimentado con dieta de cafetería. En un estudio con un modelo de obesidad inducida por la dieta por 4 semanas, se reportó que este orden aumentó su abundancia relativa, sin embargo, la dieta sólo fue alta en grasa (An et al., 2018).

En ensayos clínicos también se ha demostrado la disminución en la abundancia relativa de *Pasteurellales* en participantes con obesidad (R. Li et al., 2020) y el incremento en su abundancia relativa después de una pérdida de peso (Cuevas-Sierra et al., 2021). Así mismo, se ha señalado que a pesar de que tradicionalmente se considera proinflamatoria, se ha informado que el aumento de *Proteobacteria* se ha asociado con mejoras metabólicas (Lee et al., 2018).

A nivel de género, otro de los cambios significativos que se observaron en nuestro estudio fue el descenso en la abundancia relativa de *Prevotella*.

Comparado con un estudio del 2019, *Prevotella* también disminuyó su abundancia relativa en ratones alimentados con una dieta alta en grasa, sin embargo, sorprendentemente la suplementación con extracto de moras azules disminuyó aún más su abundancia relativa comparada con el grupo inducido con obesidad (Jiao et al., 2019). En contraste con el estudio mencionado anteriormente, la suplementación con cáscara de pitahaya que brindamos a las ratas logró restablecer la abundancia relativa a nivel género y familia de *Prevotella*.

Prevotella es uno de los géneros más abundantes de la microbiota intestinal de las ratas y uno de los principales productores de AGCC cuando se encuentran en niveles adecuados (Wang et al., 2020). Además, se ha correlacionado con la ingesta de fibra dietética en humanos y con el metabolismo de la glucosa (Kleber Silveira et al., 2018).

En cuanto al género *Lactobacillus*, los resultados son diversos. En nuestro estudio la abundancia relativa de este género incrementó en el grupo CAF, aunque no de manera significativa, sin embargo, al brindar la suplementación con cáscara de pitahaya, la abundancia relativa fue significativamente mayor que el grupo control.

En contraste con nuestros resultados, Anhê et al., observaron una leve disminución de *Lactobacillus* en ratones alimentados con una dieta alta en grasa y azúcar en comparación con una dieta estándar. Además, la administración de un extracto de camu camu redujo significativamente la abundancia relativa de *Lactobacillus* en comparación con el grupo con obesidad, por lo que concluyeron que la disminución de este género contribuyó a un mayor gasto energético y una menor ganancia de peso (Anhê et al., 2019).

Por otro lado, en un estudio del 2018, este género se encontraba elevado en ratones alimentados con una dieta alta en grasa y azúcar y al brindarles un extracto de polifenoles de té verde la abundancia relativa de *Lactobacillus* disminuyó significativamente. Además, los autores encontraron una correlación significativa entre *Lactobacillus* y la ganancia de peso (Henning et al., 2018).

Aunque la literatura sobre el género *Anaerotruncus* es escasa, se ha reportado que, similar a nuestros resultados, la abundancia de este género productor de butirato aumenta significativamente en ratas Wistar macho alimentadas con dieta de cafetería por 18 semanas (Bortolin et al., 2018). En humanos, una dieta alta en grasa saturada y baja en fibra provocó una mayor abundancia de este género (Bailén et al., 2020). Interesantemente, este género ha sido asociado con la ganancia de peso, enfermedades metabólicas, LPS y permeabilidad intestinal, lo que sugiere su implicación en la pérdida de la función de la barrera intestinal y producción de endotoxinas que contribuyen a la inflamación (Bailén et al., 2020; L. L. Li et al., 2020).

En el presente estudio, la suplementación con cáscara de pitahaya logró disminuir significativamente la abundancia relativa de *Anaerotruncus*. En concordancia con nuestros resultados, Rodríguez-Daza et al. (2020) reportaron

que la administración de 200 mg/kg de peso de fibra de cranberry durante 8 semanas inhibió el patobionte *Anaerotruncus* en ratones alimentados con una dieta alta en grasa y azúcar, lo que contribuyó a mitigar las alteraciones asociadas a la obesidad (Rodríguez-Daza et al., 2020).

Tanto la fibra dietética como los compuestos fenólicos están potencialmente implicados en los efectos metabólicos de la cáscara de pitahaya a través de la modulación de la microbiota intestinal, sin embargo, aún es necesario determinar si los efectos beneficiosos se atribuyen a uno de estos componentes o incluso a la sinergia que existe entre ambos, ya que se ha reportado que la fibra dietética tiene un gran impacto en la absorción y biodisponibilidad de los compuestos fenólicos de las plantas (F. Zhu, 2018).

Un estudio reciente se propuso evaluar la contribución de los polifenoles y de la fibra de arándano rojo y arándano azul sobre la modulación de la microbiota intestinal y las alteraciones metabólicas inducidas por una dieta alta en grasa y sacarosa (HFHS) en un modelo animal durante 8 semanas. Para ello, administraron 200 mg/kg de peso de polvo rico en polifenoles de arándano rojo (CP) y arándano azul (BP) o su fracción fibrosa (CF y BF, respectivamente) y para comparar los efectos prebióticos de las fibras con los polvos de bayas ricos en polifenoles, se equilibró la cantidad (g/100 g) de cada fracción fibrosa añadida a la dieta obesogénica para proporcionar una cantidad de fibra igual a la encontrada en sus respectivos polvos de bayas.

Desde luego, la dieta obesogénica indujo una mayor ganancia de peso, mayores niveles de glucosa e insulina en ayunas, incrementó la proporción de *Firmicutes* y disminuyó la abundancia relativa de *Bacteroidetes* en comparación con el grupo alimentado con una dieta estándar, tal como en nuestro estudio, sin embargo, no afectó la diversidad microbiana significativamente.

En contraste, el polvo de arándano rojo rico en polifenoles redujo la ganancia de peso total, el tejido adiposo y la eficiencia energética y tendió a incrementar la α -diversidad de la microbiota intestinal de los ratones, además, disminuyó significativamente la abundancia relativa de *Firmicutes*. Por otra parte,

la fracción fibrosa de la misma fruta tendió a reducir la ganancia de peso y los niveles de triglicéridos de ratones obesos, y aumentó la α -diversidad de la microbiota intestinal en comparación con el grupo HFHS, adicionalmente inhibió los patógenos *Ruminiclostridium*, *Oscillibacter* y *Anaerotruncus*.

Así mismo, el polvo de arándano azul rico en polifenoles y su fracción fibrosa incrementaron la α -diversidad de la microbiota intestinal, sin embargo, BP exhibió el mayor incremento de la α -diversidad respecto al grupo HFHS y, además, disminuyó significativamente la proporción de *Firmicutes*.

Tanto CP como BP incrementaron significativamente taxones conocidos por sus efectos beneficiosos en la salud, tales como *Akkermansiaceae*, sin embargo, este resultado no fue provocado por sus fracciones fibrosas.

Debido a los resultados anteriores, los autores indican que los polifenoles del arándano contribuyen en gran medida a contrarrestar los fenotipos de la obesidad, especialmente del arándano rojo que contiene antocianinas, ácidos fenólicos, y polímeros de proantocianinas, en contraste con el polvo rico en polifenoles del arándano azul, que no indujo cambios en el peso corporal y en el tejido adiposo a pesar de que ambos se incorporaron a la dieta proporcionando la misma energía y la misma cantidad de polifenoles. Interesantemente, el efecto supresor de los polifenoles contra los patógenos parece ser uno de los mecanismos implicados en la prevención de la disbiosis intestinal relacionada con la obesidad. Adicionalmente, los efectos sinérgicos entre fibra y polifenoles también inhiben ciertos patobiontes relacionados con la obesidad (Rodríguez-Daza et al., 2020).

Los cambios en la microbiota intestinal están implicados en el desarrollo de la obesidad y de los trastornos relacionados con ella. En el caso de la dieta de cafetería utilizada en este estudio indujo una disbiosis de la microbiota intestinal de ratas Wistar macho. Por otro lado, la cáscara de pitahaya fue impulsora de diversos cambios en la microbiota intestinal y por lo tanto indujo un perfil de microbiota diferente que el grupo cafetería, lo cual está implicado en cambios metabólicos encontrados en cada grupo (**Figura 24**).

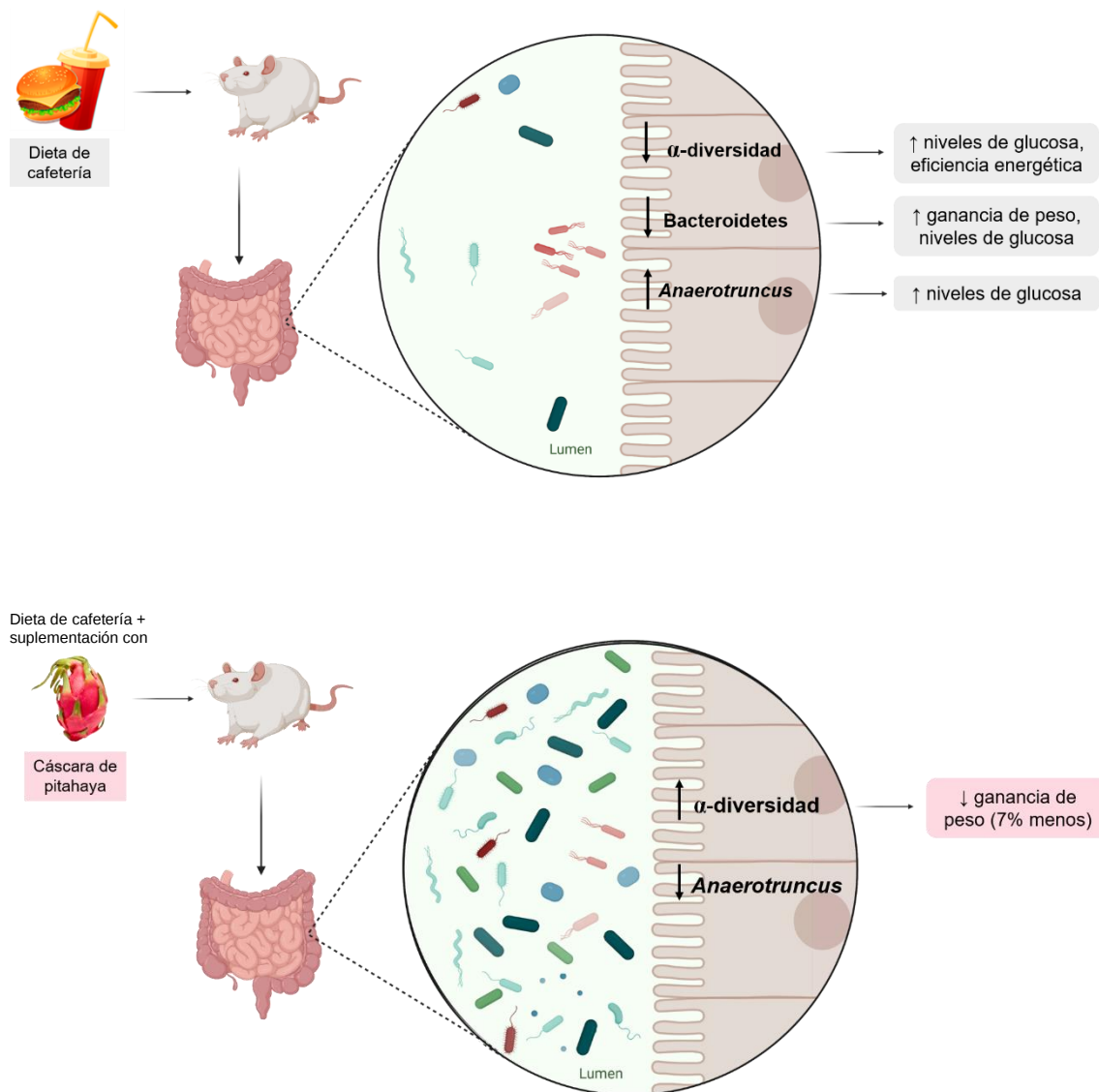


Figura 24. Resumen gráfico de los efectos de la dieta de cafetería y la suplementación con cáscara de pitahaya sobre la microbiota intestinal de ratas Wistar macho.

Este estudio no tuvo como objetivo medir la cantidad de compuestos fenólicos que contiene la cáscara de pitahaya, pero concluimos que están presentes en la fruta y que son un factor relevante para los efectos observados sobre la microbiota intestinal, de la misma manera, la fibra tiene un papel importante en la modulación de la microbiota, sin embargo, debido a la complejidad propia de los alimentos y a los efectos sinérgicos, hay otros componentes y factores presentes en la cáscara íntegra de pitahaya que podrían

desempeñar un rol significativo en estos efectos. Por lo tanto, los mecanismos que subyacen a los efectos de cada componente deben seguir evaluándose, tomando en cuenta la dosis y la reproducibilidad en humanos.

La dosis de la cáscara de pitahaya que brindamos al modelo animal se basó en la literatura, sin embargo, también tomamos en cuenta la dosis que representaría para la ingesta humana mediante la Guía de la FDA para la Dosis equivalentes en Humanos, la cual resultó ser de 0.28 g de cáscara de pitahaya al día para una persona de 60 kg, que equivale a una dosis de 6.26 mg de fibra que a pesar de representar poca cantidad de acuerdo a la recomendación de ingesta de fibra diaria (25 g) logró modular la microbiota intestinal y disminuir la ganancia de peso corporal en un 7%. Por lo tanto, es posible convertir la suplementación propuesta para el consumo humano utilizando la cáscara de pitahaya como suplemento o ingrediente funcional como estrategia para prevenir el desarrollo de la obesidad.

Además de la composición de la microbiota intestinal, la evaluación de su estructura funcional metabólica constituye un enfoque para comprender el mecanismo por el cual los prebióticos de la cáscara de pitahaya pueden prevenir los trastornos metabólicos asociados a la obesidad.

XII. CONCLUSIONES

El presente estudio contribuye al conocimiento de los efectos prebióticos de la cáscara de pitahaya sobre la microbiota intestinal.

1. La dieta de cafetería induce obesidad con eficacia al aumentar la ganancia de peso y los niveles de glucosa sérica en ratas macho.
2. La suplementación con 300 mg/kg de peso de cáscara de pitahaya reduce 7% la ganancia de peso corporal en ratas Wistar macho.
3. La suplementación con cáscara de pitahaya incrementa la α -diversidad de la microbiota intestinal.
4. A nivel de filo, clase y orden, la dieta de cafetería disminuye *Bacteroidetes*, *Bacteroidia* y *Bacteroidales*, así como *TM7*, *TM7-3* y *CW040*.
5. A nivel de orden y familia, *Pasteurellales* y *Pasteurellaceae* disminuyen en CAF, mientras que la suplementación con cáscara de pitahaya reestablece la abundancia relativa de los taxones pertenecientes al filo *Proteobacteria*.
6. La suplementación con cáscara de pitahaya en ratas alimentadas con dieta de cafetería aumenta la abundancia relativa de *Lactobacillales* y *Lactobacillaceae* a nivel de orden y familia.
7. A nivel de género, la abundancia relativa de *Prevotella* disminuye y *Anaerotruncus* y *Eubacterium* aumentan en el grupo CAF, mientras que estos últimos dos se reestablecen en CAF+P.

8. A nivel de género, *Eubacterium* y *Anaerotruncus* se correlacionan positivamente con los niveles de glucosa en sangre, además que *Eubacterium* también se correlaciona con la ganancia de peso final.
9. La proporción F/B se correlaciona positivamente con la ganancia de peso y los niveles de glucosa.

XII. REFERENCIAS

- Agricultural Marketing Resource Center. (2018). Dragon Fruit. Retrieved from Ag Marketing Resource Center website: <https://www.agmrc.org/commodities-products/fruits/dragon-fruit>
- Akhiruddin, M. (2013). *Nutritional composition, antioxidant properties of Hylocereus polyrhizus powder and their effects on plasma glucose level and lipid profiles in diabetic rats and pre-diabetic subjects [MSc Thesis]*.
- Alemao, C. A., Budden, K. F., Gomez, H. M., Rehman, S. F., Marshall, J. E., Shukla, S. D., ... Hansbro, P. M. (2021). Impact of diet and the bacterial microbiome on the mucous barrier and immune disorders. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 76(3), 714–734. <https://doi.org/10.1111/all.14548>
- An, Y., Li, Y., Wang, X., Chen, Z., Xu, H., Wu, L., ... Yu, L. (2018). Cordycepin reduces weight through regulating gut microbiota in high-fat diet-induced obese rats. *Lipids in Health and Disease*, 17(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0910-6>
- Anand Swarup, K. R. L., Sattar, M. A., Abdullah, N. A., Abdulla, M. H., Salman, I. M., Rathore, H. A., & Johns, E. J. (2010). Effect of dragon fruit extract on oxidative stress and aortic stiffness in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Pharmacognosy Research*, 2(1), 31–35. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.60582>
- Anhê, F. F., Nachbar, R. T., Varin, T. V., Trottier, J., Dudonné, S., Le Barz, M., ... Marette, A. (2019). Treatment with camu camu (*Myrciaria dubia*) prevents obesity by altering the gut microbiota and increasing energy expenditure in diet-induced obese mice. *Gut*, 68(3), 453–464. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315565>
- Anhê, F. F., Roy, D., Pilon, G., Dudonné, S., Matamoros, S., Varin, T. V., ... Marette, A. (2015). A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased *Akkermansia* spp. population in the gut microbiota of mice. *Gut*,

- 64(6), 872–883. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307142>
- Anhê, F. F., Varin, T. V., Le Barz, M., Desjardins, Y., Levy, E., Roy, D., & Marette, A. (2015). Gut Microbiota Dysbiosis in Obesity-Linked Metabolic Diseases and Prebiotic Potential of Polyphenol-Rich Extracts. *Current Obesity Reports*, 4(4), 389–400. <https://doi.org/10.1007/s13679-015-0172-9>
- Bai, Y. feng, Wang, S. wei, Wang, X. xiao, Weng, Y. yuan, Fan, X. yu, Sheng, H., ... Zhang, F. (2019). The flavonoid-rich Quzhou Fructus Aurantii extract modulates gut microbiota and prevents obesity in high-fat diet-fed mice. *Nutrition and Diabetes*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41387-019-0097-6>
- Bailén, M., Bressa, C., Martínez-López, S., González-Soltero, R., Montalvo Lominchar, M. G., San Juan, C., & Larrosa, M. (2020). Microbiota Features Associated With a High-Fat/Low-Fiber Diet in Healthy Adults. *Frontiers in Nutrition*, 7(December), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.583608>
- Baothman, O. A., Zamzami, M. A., Taher, I., Abubaker, J., & Abu-Farha, M. (2016). The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids in Health and Disease*, 15(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0278-4>
- Barengolts, E. (2016). Gut microbiota, prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of obesity and prediabetes: Review of randomized controlled trials. *Endocrine Practice*, 22(10), 1224–1234. <https://doi.org/10.4158/EP151157.RA>
- Bastías-Pérez, M., Serra, D., & Herrero, L. (2020). Dietary options for rodents in the study of obesity. *Nutrients*, 12(11), 1–18. <https://doi.org/10.3390/nu12113234>
- Baxter, J., Armijo, P. R., Flores, L., Krause, C., Samreen, S., Tanner, T., & Tanner, T. (2019). *Updates on Monogenic Obesity in a Multifactorial Disease*.
- Bell, D. S. H. (2015). Changes seen in gut bacteria content and distribution with obesity: Causation or association? *Postgraduate Medicine*, 127(8), 863–868. <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1098519>
- Bhandarkar, N. S., Brown, L., & Panchal, S. K. (2019). Chlorogenic acid attenuates high-carbohydrate, high-fat diet-induced cardiovascular, liver, and

- metabolic changes in rats. *Nutrition Research*, 62, 78–88. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.11.002>
- Bibbò, S., Ianiro, G., Giorgio, V., Scaldaferri, F., Masucci, L., Gasbarrini, A., & Cammarota, G. (2016). The role of diet on gut microbiota composition. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20(22), 4742–4749.
- Boqué, Campión, J., Paternain, L., García-Díaz, D. F., Galarraga, M., Por-Tillo, M. P., ... Martínez, J. A. (2009). Influence of dietary macronutrient composition on adiposity and cellularity of different fat depots in Wistar rats. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 65(4), 387–395. <https://doi.org/10.1007/BF03185934>
- Boqué, N., Campión, J., de la Iglesia, R., de la Garza, A. L., Milagro, F. I., San Román, B., ... Martínez, J. A. (2013). Screening of polyphenolic plant extracts for anti-obesity properties in Wistar rats. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93(5), 1226–1232. <https://doi.org/10.1002/jsfa.5884>
- Bortolin, R. C., Vargas, A. R., Gasparotto, J., Chaves, P. R., Schnorr, C. E., Martinello, K. B., ... Moreira, J. C. F. (2018). A new animal diet based on human Western diet is a robust diet-induced obesity model: Comparison to high-fat and cafeteria diets in term of metabolic and gut microbiota disruption. *International Journal of Obesity*, 42(3), 525–534. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.225>
- Bouter, K. E., van Raalte, D. H., Groen, A. K., & Nieuwdorp, M. (2017). Role of the Gut Microbiome in the Pathogenesis of Obesity and Obesity-Related Metabolic Dysfunction. *Gastroenterology*, 152(7), 1671–1678. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.048>
- Brahe, L. K., Astrup, A., & Larsen, L. H. (2016). *Can We Prevent Obesity-Related Metabolic Diseases by Dietary Modulation of the Gut Microbiota ? 1.* (21), 90–101. <https://doi.org/10.3945/an.115.010587.90>
- Brown, L., Poudyal, H., & Panchal, S. K. (2015). Functional foods as potential therapeutic options for metabolic syndrome. *Obesity Reviews*, 16(11), 914–941. <https://doi.org/10.1111/obr.12313>
- Browne, P. D., & Cabana, M. D. (2017). *Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood*. Wageningen Academimc.

- Buyukdere, Y., Gulec, A., & Akyol, A. (2019). Cafeteria diet increased adiposity in comparison to high fat diet in young male rats. *PeerJ*, 2019(4). <https://doi.org/10.7717/peerj.6656>
- Chait, A., & den Hartigh, L. J. (2020). Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7(February), 1–41. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>
- Cho, I., & Blaser, M. J. (2012). The human microbiome: At the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 13(4), 260–270. <https://doi.org/10.1038/nrg3182>
- Clarke, S. F., Murphy, E. F., Nilaweera, K., Ross, P. R., Shanahan, F., Cotter, P. W., & Cotter, P. D. (2012). The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: New insights. *Gut Microbes*, 3(3), 1–17. <https://doi.org/10.4161/gmic.20168>
- Cox, A. J., West, N. P., & Cripps, A. W. (2015). Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 3(3), 207–215. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70134-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70134-2)
- Cuevas-Sierra, A., Romo-Hualde, A., Aranaz, P., Goni, L., Cuervo, M., Martínez, J. A., ... Riezu-Boj, J. I. (2021). Diet and sex-related changes of gut microbiota composition and functional profiles after 4 months of weight loss intervention. *European Journal of Nutrition*, 60(6), 3279–3301. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02508-0>
- Dao, M. C., & Clément, K. (2018). Gut microbiota and obesity: Concepts relevant to clinical care. *European Journal of Internal Medicine*, 48(September 2017), 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.10.005>
- Dávila-Torres, J. (2015). Panorama de la obesidad en México. *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 53(2), 241–249.
- De Faveri, A., De Faveri, R., Broering, M. F., Bousfield, I. T., Goss, M. J., Muller, S. P., ... Santin, J. R. (2020). Effects of passion fruit peel flour (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa* O. Deg.) in cafeteria diet-induced metabolic disorders. *Journal of Ethnopharmacology*, 250(July 2019). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112482>

- De Lorenzo, A., Romano, L., Di Renzo, L., Di Lorenzo, N., Cennamo, G., & Gualtieri, P. (2020). Obesity: A preventable, treatable, but relapsing disease. *Nutrition*, 71, 110615. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110615>
- De Mello, F. R., Bernardo, C., Dias, C. O., Bosmüller Züge, L. C., Meira Silveira, J. L., Amante, E. R., & Bileski Candido, L. M. (2014). Evaluation of the chemical characteristics and rheological behavior of pitaya (*Hylocereus undatus*) peel. *Fruits*, 69(5), 381–390. <https://doi.org/10.1051/fruits/2014028>
- Del Bas, J. M., Guirro, M., Boqué, N., Cereto, A., Ras, R., Crescenti, A., ... Arola, L. (2018). Alterations in gut microbiota associated with a cafeteria diet and the physiological consequences in the host. *International Journal of Obesity*, 42(4), 746–754. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.284>
- Desai, M. S., Seekatz, A. M., Koropatkin, N. M., Kamada, N., Hickey, C. A., Wolter, M., ... Martens, E. C. (2016). A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*, 167(5), 1339-1353.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.043>
- Diez-Echave, P., Vezza, T., Rodríguez-Nogales, A., Ruiz-Malagón, A. J., Hidalgo-García, L., Garrido-Mesa, J., ... Gálvez, J. (2020). The prebiotic properties of Hibiscus sabdariffa extract contribute to the beneficial effects in diet-induced obesity in mice. *Food Research International*, 127, 108722. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108722>
- El-Hadary, A. E., & Ramadan, M. F. (2019). Phenolic profiles, antihyperglycemic, antihyperlipidemic, and antioxidant properties of pomegranate (*Punica granatum*) peel extract. *Journal of Food Biochemistry*, 43(4), 1–9. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12803>
- Elkahoui, S., Levin, C. E., Bartley, G. E., Yokoyama, W., & Friedman, M. (2019). Levels of Fecal Procyanidins and Changes in Microbiota and Metabolism in Mice Fed a High-Fat Diet Supplemented with Apple Peel. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(37), 10352–10360. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b04870>
- Engin, A. (2017). The Definition and Prevalence of Obesity Metaboli Syndrome. *Obesity and Lipotoxicity*, 960. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5>

- Etcheberria, U., De La Garza, A. L., Martínez, J. A., & Milagro, F. I. (2015). Biocompounds attenuating the development of obesity and insulin resistance produced by a high-fat sucrose diet. *Natural Product Communications*, 10(8), 1417–1420. <https://doi.org/10.1177/1934578x1501000826>
- Etcheberria, U., Milagro, F. I., González-Navarro, C. J., & Martínez, J. A. (2016). Role of gut microbiota in obesity. *Anales de La Real Academia Nacional de Farmacia*, 82, 234–259.
- Fan, Y., & Pedersen, O. (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, 19(1), 55–71. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>
- Fang, C., Kim, H., Yanagisawa, L., Bennett, W., Sirven, M. A., Alaniz, R. C., ... Mertens-Talcott, S. U. (2019). Gallotannins and *Lactobacillus plantarum* WCFS1 Mitigate High-Fat Diet-Induced Inflammation and Induce Biomarkers for Thermogenesis in Adipose Tissue in Gnotobiotic Mice. *Molecular Nutrition and Food Research*, 63(9), 1–12. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800937>
- Fei, N., Bernabé, B. P., Lie, L., Baghdan, D., Bedu-Addo, K., Plange-Rhule, J., ... Korte, W. (2019). The human microbiota is associated with cardiometabolic risk across the epidemiologic transition. *PLoS ONE*, 1–24.
- Fernandes, M. R., de Lima, N. V., Rezende, K. S., Santos, I. C. M., Silva, I. S., & Guimarães, R. de C. A. (2016). Animal models of obesity in rodents. An integrative review. *Acta Cirurgica Brasileira*, 31(12), 840–844. <https://doi.org/10.1590/S0102-865020160120000010>
- Fuke, N., Nagata, N., Suganuma, H., & Ota, T. (2019). Regulation of gut microbiota and metabolic endotoxemia with dietary factors. *Nutrients*, Vol. 11. <https://doi.org/10.3390/nu11102277>
- Gasmi Benahmed, A., Gasmi, A., Doşa, A., Chirumbolo, S., Mujawdiya, P. K., Aaseth, J., ... Bjørklund, G. (2021). Association between the gut and oral microbiome with obesity. *Anaerobe*, 70, 102248. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2020.102248>
- Gérard, P. (2016). Gut microbiota and obesity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(1), 147–162. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2061-5>

- Geurts, L., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., Knauf, C., & Cani, P. D. (2014). Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: Novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics. *Beneficial Microbes*, 5(1), 3–17. <https://doi.org/10.3920/BM2012.0065>
- Ghaben, A. L., & Scherer, P. E. (2019). Adipogenesis and metabolic health. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(4), 242–258. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0093-z>
- Giudetti, A. M., Micioni Di Bonaventura, M. V., Ferramosca, A., Longo, S., Micioni Di Bonaventura, E., Friuli, M., ... Cifani, C. (2020). Brief daily access to cafeteria-style diet impairs hepatic metabolism even in the absence of excessive body weight gain in rats. *FASEB Journal*, 34(7), 9358–9371. <https://doi.org/10.1096/fj.201902757R>
- Gomes, A. C., Hoffmann, C., & Mota, J. F. (2018). The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*, 9(4), 308–325. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1465157>
- González Jiménez, E. (2013). Obesidad: Análisis etiopatogénico y fisiopatológico. *Endocrinología y Nutrición*, 60(1), 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.03.006>
- Graf, D., Di Cagno, R., Fåk, F., Flint, H. J., Nyman, M., Saarela, M., & Watzl, B. (2015). Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microbial Ecology in Health & Disease*, 26(0). <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26164>
- Gual-Grau, A., Guirro, M., Mayneris-Perxachs, J., Arola, L., & Boqué, N. (2019). Impact of different hypercaloric diets on obesity features in rats: a metagenomics and metabolomics integrative approach. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 71, 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.06.005>
- Henning, S. M., Yang, J., Hsu, M., Lee, R. P., Grojean, E. M., Ly, A., ... Li, Z. (2018). Decaffeinated green and black tea polyphenols decrease weight gain and alter microbiome populations and function in diet-induced obese mice. *European Journal of Nutrition*, 57(8), 2759–2769.

- <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1542-8>
- Heymsfield, S. B., & Wadden, T. A. (2017). Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *New England Journal of Medicine*, 376(3), 254–266. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514009>
- Higa, T. S., Spinola, A. V., Fonseca-Alaniz, M. H., & Anna Evangelista, F. S. (2014). Comparison between cafeteria and high-fat diets in the induction of metabolic dysfunction in mice. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 6(1), 47–54.
- Higuera-Hernández, M. F., Reyes-Cuapio, E., Gutiérrez-Mendoza, M., Rocha, N. B., Veras, A. B., Budde, H., ... Murillo-Rodríguez, E. (2018). Fighting obesity: Non-pharmacological interventions. *Clinical Nutrition ESPEN*, 25, 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.04.005>
- Hira, T., Pinyo, J., & Hara, H. (2019). What Is GLP-1 Really Doing in Obesity? *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.09.003>
- Holscher, H. D. (2017). Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*, 8(2), 172–184. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1290756>
- Hsu, C. T., Chang, Y. H., & Shiau, S. Y. (2019). Color, antioxidation, and texture of dough and Chinese steamed bread enriched with pitaya peel powder. *Cereal Chemistry*, 96(1), 76–85. <https://doi.org/10.1002/cche.10097>
- Hughes, R. L., Kable, M. E., Marco, M., & Keim, N. L. (2019). The Role of the Gut Microbiome in Predicting Response to Diet and the Development of Precision Nutrition Models. Part II: Results. *Advances in Nutrition*, 10(6), 979–998. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz049>
- Jiao, X., Wang, Y., Lin, Y., Lang, Y., Li, E., Zhang, X., ... Li, B. (2019). Blueberry polyphenols extract as a potential prebiotic with anti-obesity effects on C57BL/6 J mice by modulating the gut microbiota. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 64, 88–100. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.07.008>
- Kashtanova, D. A., Popenko, A. S., Tkacheva, O. N., Tyakht, A. B., Alexeev, D. G., & Boytsov, S. A. (2016). Association between the gut microbiota and diet:

- Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition*, 32(6), 620–627. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.12.037>
- Kasprzak-Drozd, K., Oniszczyk, T., Stasiak, M., & Oniszczyk, A. (2021). Beneficial effects of phenolic compounds on gut microbiota and metabolic syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7). <https://doi.org/10.3390/ijms22073715>
- Kim, H., Choi, H.-K., Moon, J. Y., Kim, Y. S., Mosaddik, A., & Cho, S. K. (2011). Comparative Antioxidant and Antiproliferative Activities of Red and White Pitayas and Their Correlation with Flavonoid and Polyphenol Content. *Journal of Food Science*, 76(1). <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2010.01908.x>
- Kim, K. N., Yao, Y., & Ju, S. Y. (2019). Short Chain Fatty Acids and Fecal Microbiota Abundance in Humans with Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 11(10), 2512. <https://doi.org/10.3390/nu11102512>
- Kleber Silveira, A., Moresco, K. S., Mautone Gomes, H., da Silva Morrone, M., Kich Grun, L., Pens Gelain, D., ... Fonseca Moreira, J. C. (2018). Guarana (*Paullinia cupana* Mart.) alters gut microbiota and modulates redox status, partially via caffeine in Wistar rats. *Phytotherapy Research*, 32(12), 2466–2474. <https://doi.org/10.1002/ptr.6185>
- Klingbeil, E., & de La Serre, C. B. (2018). Microbiota modulation by eating patterns and diet composition: Impact on food intake. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 315(6), R1254–R1260. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00037.2018>
- Kobyliak, N., Virchenko, O., & Falalyeyeva, T. (2016). Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutrition Journal*, 15(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0166-9>
- Lee, S., Keirsey, K. I., Kirkland, R., Grunewald, Z. I., Fischer, J. G., & de La Serre, C. B. (2018). Blueberry supplementation influences the gut microbiota, inflammation, and insulin resistance in high-fat-diet-fed rats. *Journal of Nutrition*, 148(2), 209–219. <https://doi.org/10.1093/jn/nxx027>
- Lenquiste, S. A., de Almeida Lamas, C., da Silva Marineli, R., Moraes, É. A., Borck, P. C., Camargo, R. L., ... Junior, M. R. M. (2019). Jaboticaba peel powder

- and jaboticaba peel aqueous extract reduces obesity, insulin resistance and hepatic fat accumulation in rats. *Food Research International*, 120(July 2018), 880–887. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.11.053>
- Ley, R. E., Bäckhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C. A., Knight, R. D., & Gordon, J. I. (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(31), 11070–11075. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504978102>
- Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. (2006). Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444(7122), 1022–1023. <https://doi.org/10.1038/nature4441021a>
- Li, L. L., Wang, Y. T., Zhu, L. M., Liu, Z. Y., Ye, C. Q., & Qin, S. (2020). Inulin with different degrees of polymerization protects against diet-induced endotoxemia and inflammation in association with gut microbiota regulation in mice. *Scientific Reports*, 10(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58048-w>
- Li, Q., Liu, F., Liu, J., Liao, S., & Zou, Y. (2019). Mulberry leaf polyphenols and fiber induce synergistic antiobesity and display a modulation effect on gut microbiota and metabolites. *Nutrients*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/nu11051017>
- Li, R., Huang, X., Liang, X., Su, M., Lai, K. P., & Chen, J. (2020). Integrated omics analysis reveals the alteration of gut microbe–metabolites in obese adults. *Briefings in Bioinformatics*, 00(July), 1–16. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa165>
- Li, X., Guo, J., Ji, K., & Zhang, P. (2016). Bamboo shoot fiber prevents obesity in mice by modulating the gut microbiota. *Scientific Reports*, 6(February), 1–11. <https://doi.org/10.1038/srep32953>
- Loo, Y. T., Howell, K., Chan, M., Zhang, P., & Ng, K. (2020). Modulation of the human gut microbiota by phenolics and phenolic fiber-rich foods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(4), 1268–1298. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12563>
- Makki, K., Deehan, E. C., Walter, J., & Bäckhed, F. (2018). The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host and Microbe*, 23(6), 705–715. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.012>

- Martinez, K. B., Leone, V., & Chang, E. B. (2017). Western diets, gut dysbiosis, and metabolic diseases: Are they linked? *Gut Microbes*, 8(2), 130–142. <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1270811>
- Masumoto, S., Terao, A., Yamamoto, Y., Mukai, T., Miura, T., & Shoji, T. (2016). Non-absorbable apple procyanidins prevent obesity associated with gut microbial and metabolomic changes. *Scientific Reports*, 6(July), 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep31208>
- Mathur, R., & Barlow, G. M. (2015). Obesity and the microbiome. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, 9(8), 1087–1099. <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1051029>
- Maynard, C., & Weinkove, D. (2018). The gut microbiota and ageing. *Subcellular Biochemistry*, 90, 351–371. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2835-0_12
- Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turrioni, F., Mahony, J., ... Ventura, M. (2017). The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 81(4), 1–67. <https://doi.org/10.1128/mmbbr.00036-17>
- Mitev, K., & Taleski, V. (2019). Association between the Gut Microbiota and Obesity. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(12), 2050–2056. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.586>
- Mithul Aravind, S., Wichienchot, S., Tsao, R., Ramakrishnan, S., & Chakkaravarthi, S. (2021). Role of dietary polyphenols on gut microbiota, their metabolites and health benefits. *Food Research International*, 142(October 2020), 110189. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110189>
- Montesinos Cruz, J. A., Rodríguez Larramendi, L., Ortiz Pérez, R., Fonseca Flores, M. D. L. Á., Ruíz Herrera, G., & Guevara Hernández, F. (2015). Pitahaya (*Hylocereus* spp.) un recurso fitogenético con historia y futuro para el trópico seco mexicano. *Cultivos Tropicales*, 36, 67–76.
- Moreira, M. E. de C., Natal, D. I. G., Toledo, R. C. L., Ramirez, N. M., Ribeiro, S. M. R., Benjamin, L. dos A., ... Martino, H. S. D. (2017). Bacupari peel extracts (*Garcinia brasiliensis*) reduce high-fat diet-induced obesity in rats. *Journal of*

- Functional Foods*, 29, 143–153. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.11.001>
- Muñoz-Garach, A., Cornejo-Pareja, I. M., & Tinahones, F. J. (2018). Gut microbiota; its importance in obesity. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 1, 353–362. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65351-5>
- Muñoz-Garach, A., Cornejo-Pareja, I. M., & Tinahones, F. J. (2019). Gut Microbiota; Its Importance in Obesity. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 1, 353–362. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.65351-5>
- Nagpal, R., Mainali, R., Ahmadi, S., Wang, S., Singh, R., Kavanagh, K., ... Yadav, H. (2018). Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutrition and Healthy Aging*, 4(4), 267–285. <https://doi.org/10.3233/NHA-170030>
- Neyrinck, A. M., Van Hée, V. F., Bindels, L. B., De Backer, F., Cani, P. D., & Delzenne, N. M. (2013). Polyphenol-rich extract of pomegranate peel alleviates tissue inflammation and hypercholesterolaemia in high-fat diet-induced obese mice: Potential implication of the gut microbiota. *British Journal of Nutrition*, 109(5), 802–809. <https://doi.org/10.1017/S0007114512002206>
- Omidizadeh, A., Yusof, R. M., Roohinejad, S., Ismail, A., Abu Bakar, M. Z., & El-Din A. Bekhit, A. (2014). Anti-diabetic activity of red pitaya (*Hylocereus polyrhizus*) fruit. *RSC Advances*, 4(108), 62978–62986. <https://doi.org/10.1039/c4ra10789f>
- Ortiz-Hernández, Y. D., & Carrillo-Salazar, J. A. (2012). Pitahaya (*Hylocereus* spp.): A short review. *Comunicata Scientiae*, 3(4), 220–237.
- Ozdal, T., Sela, D. A., Xiao, J., Boyacioglu, D., Chen, F., & Capanoglu, E. (2016). The reciprocal interactions between polyphenols and gut microbiota and effects on bioaccessibility. *Nutrients*, 8(2), 1–36. <https://doi.org/10.3390/nu8020078>
- Pacheco-Ordaz, R., Wall-Medrano, A., Goñi, M. G., Ramos-Clamont-Montfort, G., Ayala-Zavala, J. F., & González-Aguilar, G. A. (2018). Effect of phenolic compounds on the growth of selected probiotic and pathogenic bacteria. *Letters in Applied Microbiology*, 66(1), 25–31. <https://doi.org/10.1111/lam.12814>
- Palmas, V., Pisanu, S., Madau, V., Casula, E., Deledda, A., Cusano, R., ... Velluzzi, F. (2021). Gut microbiota markers associated with obesity and

- overweight in Italian adults. *Scientific Reports*, 11(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84928-w>
- Piché, M. E., Tchernof, A., & Després, J. P. (2020). Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circulation Research*, 1477–1500. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316101>
- Quigley, E. M. M. (2017). Gut microbiome as a clinical tool in gastrointestinal disease management: Are we there yet? *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 14(5), 315–320. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.29>
- Ramírez-Rodríguez, Y., Martínez-Huélamo, M., Pedraza-Chaverri, J., Ramírez, V., Martínez-Tagüeña, N., & Trujillo, J. (2020). Ethnobotanical, nutritional and medicinal properties of Mexican drylands Cactaceae Fruits: Recent findings and research opportunities. *Food Chemistry*, 312(December 2019), 126073. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.126073>
- Ray, S. K., & Mukherjee, S. (2021). Evolving Interplay Between Dietary Polyphenols and Gut Microbiota—An Emerging Importance in Healthcare. *Frontiers in Nutrition*, 8(May), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.634944>
- Ribeiro, P. V. de M., Andrade, P. A., Hermsdorff, H. H. M., dos Santos, C. A., Cotta, R. M. M., Estanislau, J. de A. S. G., ... Rosa, C. de O. B. (2019). Dietary non-nutrients in the prevention of non-communicable diseases: Potentially related mechanisms. *Nutrition*, 66, 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.03.016>
- Rinninella, Cintoni, Raoul, Lopetuso, Scaldaferri, Pulcini, ... Mele. (2019). Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*, 11(10), 2393. <https://doi.org/10.3390/nu11102393>
- Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 7(1). <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- Rodrigues, S., de Oliveira Silva, E., & Sousa de Brito, E. (2018). Exotic Fruits Reference Guide. In *Exotic Fruits*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-803138->

4.00022-8

- Rodríguez-Daza, M. C., Pulido-Mateos, E. C., Lupien-Meilleur, J., Guyonnet, D., Desjardins, Y., & Roy, D. (2021). Polyphenol-Mediated Gut Microbiota Modulation: Toward Prebiotics and Further. *Frontiers in Nutrition*, 8(June). <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.689456>
- Rodríguez-Daza, M. C., Roquim, M., Dudonné, S., Pilon, G., Levy, E., Marette, A., ... Desjardins, Y. (2020). Berry Polyphenols and Fibers Modulate Distinct Microbial Metabolic Functions and Gut Microbiota Enterotype-Like Clustering in Obese Mice. *Frontiers in Microbiology*, 11(August), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.02032>
- Salama, A. A., Ismael, N. M., & Bedewy, M. (2020). The Anti-inflammatory and Antiatherogenic In Vivo Effects of Pomegranate Peel Powder: From Waste to Medicinal Food . *Journal of Medicinal Food*, 00(0), 1–6. <https://doi.org/10.1089/jmf.2019.0269>
- Sampey, B. P., Vanhoose, A. M., Winfield, H. M., Freemerman, A. J., Muehlbauer, M. J., Fueger, P. T., ... Makowski, L. (2011). Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: Comparison to high-fat diet. *Obesity*, 19(6), 1109–1117. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.18>
- Sánchez-Tapia, M., Aguilar-López, M., Pérez-Cruz, C., Pichardo-Ontiveros, E., Wang, M., Donovan, S. M., ... Torres, N. (2017). Nopal (*Opuntia ficus indica*) protects from metabolic endotoxemia by modifying gut microbiota in obese rats fed high fat/sucrose diet. *Scientific Reports*, 7(1), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05096-4>
- Sánchez-Tapia, M., Tovar, A. R., & Torres, N. (2019). Diet as Regulator of Gut Microbiota and its Role in Health and Disease. *Archives of Medical Research*, 50(5), 259–268. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2019.09.004>
- Shang, A., Gan, R. Y., Xu, X. Y., Mao, Q. Q., Zhang, P. Z., & Li, H. Bin. (2021). Effects and mechanisms of edible and medicinal plants on obesity: an updated review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61(12), 2061–2077. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1769548>
- Singer-Englar, T., Barlow, G., & Mathur, R. (2019). Obesity, diabetes, and the gut

- microbiome: an updated review. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 13(1), 3–15. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1543023>
- Sittipo, P., Shim, J. W., & Lee, Y. K. (2019). Microbial Metabolites Determine Host Health and the Status of Some Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(21). <https://doi.org/10.3390/ijms20215296>
- Song, H., Chu, Q., Xu, D., Xu, Y., & Zheng, X. (2015). Purified Betacyanins from *Hylocereus undatus* Peel Ameliorate Obesity and Insulin Resistance in High-Fat-Diet-Fed Mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(1), 236–244. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b05177>
- Song, H., Chu, Q., Yan, F., Yang, Y., Han, W., & Zheng, X. (2016). Red pitaya betacyanins protects from diet-induced obesity, liver steatosis and insulin resistance in association with modulation of gut microbiota in mice. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 31(8), 1462–1469. <https://doi.org/10.1111/jgh.13278>
- Song, H., Zheng, Z., Wu, J., Lai, J., Chu, Q., & Zheng, X. (2016). White pitaya (*Hylocereus undatus*) juice attenuates insulin resistance and hepatic steatosis in diet-induced obese mice. *PLoS ONE*, 11(2), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149670>
- Stanislawski, M. A., Dabelea, D., Lange, L. A., Wagner, B. D., & Lozupone, C. A. (2019). Gut microbiota phenotypes of obesity. *Npj Biofilms and Microbiomes*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41522-019-0091-8>
- Statovci, D., Aguilera, M., MacSharry, J., & Melgar, S. (2017). The impact of western diet and nutrients on the microbiota and immune response at mucosal interfaces. *Frontiers in Immunology*, 8(JUL). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00838>
- Stojanov, S., Berlec, A., & Štrukelj, B. (2020). The influence of probiotics on the firmicutes/bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. *Microorganisms*, 8(11), 1–16. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111715>
- Suárez-Carmona, W., Sánchez-Oliver, A. J., & González-Jurado, J. A. (2017). Pathophysiology of obesity: Current view. *Revista Chilena de Nutricion*, 44(3),

- 226–233. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182017000300226>
- Thaiss, C. A. (2018). Microbiome dynamics in obesity. *Science*, 362(6417), 903–904.
- Torres-Villarreal, D., Camacho, A., Castro, H., Ortiz-Lopez, R., & de la Garza, A. L. (2019). Anti-obesity effects of kaempferol by inhibiting adipogenesis and increasing lipolysis in 3T3-L1 cells. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 75(1), 83–88. <https://doi.org/10.1007/s13105-018-0659-4>
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027–1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
- Van Hul, M., & Cani, P. D. (2019). Targeting Carbohydrates and Polyphenols for a Healthy Microbiome and Healthy Weight. *Current Nutrition Reports*, 307–316. <https://doi.org/10.1007/s13668-019-00281-5>
- Vinolo, M. A. R., Rodrigues, H. G., Nachbar, R. T., & Curi, R. (2013). Modulation of inflammatory and immune responses by short-chain fatty acids. In *Diet, Immunity and Inflammation*. <https://doi.org/10.1533/9780857095749.3.435>
- Vuolo, M. M., Lima, G. C., Batista, Â. G., Carazin, C. B. B., Cintra, D. E., Prado, M. A., & Júnior, M. R. M. (2020). Passion fruit peel intake decreases inflammatory response and reverts lipid peroxidation and adiposity in diet-induced obese rats. *Nutrition Research*, 76, 106–117. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2019.08.007>
- Wan, M. L. Y., Co, V. A., & El-Nezami, H. (2020). Dietary polyphenol impact on gut health and microbiota. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 0(0), 1–22. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1744512>
- Wang, Y., Yao, W., Li, B., Qian, S., Wei, B., Gong, S., ... Wei, M. (2020). Nuciferine modulates the gut microbiota and prevents obesity in high-fat diet-fed rats. *Experimental and Molecular Medicine*, 52(12), 1959–1975. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00534-2>
- Watzl, B. (2013). Plant foods and inflammatory processes. In *Diet, Immunity and Inflammation*. <https://doi.org/10.1533/9780857095749.3.359>

- Wu, C., Tian, Y., Yu, J., Zhang, R., Zhang, X., & Guo, P. (2019). The pandanus tectorius fruit extract (PTF) modulates the gut microbiota and exerts anti-hyperlipidaemic effects. *Phytomedicine*, 58(November 2018), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152863>
- Yue, S., Zhao, D., Peng, C., Tan, C., Wang, Q., & Gong, J. (2019). Effects of theabrownin on serum metabolites and gut microbiome in rats with a high-sugar diet. *Food and Function*, 10(11), 7063–7080. <https://doi.org/10.1039/c9fo01334b>
- Zhang, H. long, Wu, Q. xiao, & Qin, X. ming. (2020). Camellia nitidissima Chi flower extract alleviates obesity and related complications and modulates gut microbiota composition in rats with high-fat-diet-induced obesity. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(12), 4378–4389. <https://doi.org/10.1002/jsfa.10471>
- Zhao, L., Zhang, Q., Ma, W., Tian, F., Shen, H., & Zhou, M. (2017). A combination of quercetin and resveratrol reduces obesity in high-fat diet-fed rats by modulation of gut microbiota. *Food and Function*, 8(12), 4644–4656. <https://doi.org/10.1039/c7fo01383c>
- Zhao, Ruiqi, Long, X., Yang, J., Du, L., Zhang, X., Li, J., & Hou, C. (2019). Pomegranate peel polyphenols reduce chronic low-grade inflammatory responses by modulating gut microbiota and decreasing colonic tissue damage in rats fed a high-fat diet. *Food and Function*, 10(12), 8273–8285. <https://doi.org/10.1039/c9fo02077b>
- Zhao, Ruozhi, Khafipour, E., Sepehri, S., Huang, F., Beta, T., & Shen, G. X. (2019). Impact of Saskatoon berry powder on insulin resistance and relationship with intestinal microbiota in high fat–high sucrose diet-induced obese mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 69, 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.03.023>
- Zhao, Y., & Zhang, X. (2020). Interactions of tea polyphenols with intestinal microbiota and their implication for anti-obesity. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(3), 897–903. <https://doi.org/10.1002/jsfa.10049>
- Zhu, F. (2018). Interactions between cell wall polysaccharides and polyphenols.

- Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(11), 1808–1831.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1287659>
- Zhu, Y., Zhang, J. Y., Wei, Y. L., Hao, J. Y., Lei, Y. Q., Zhao, W. Bin, ... Sun, A. D. (2020). The polyphenol-rich extract from chokeberry (*Aronia melanocarpa* L.) modulates gut microbiota and improves lipid metabolism in diet-induced obese rats. *Nutrition and Metabolism*, 17(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12986-020-00473-9>
- Zhuang, Y., Zhang, Y., & Sun, L. (2012). Characteristics of fibre-rich powder and antioxidant activity of pitaya (*Hylocereus undatus*) peels. *International Journal of Food Science and Technology*, 47(6), 1279–1285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2012.02971.x>
- Zmora, N., Suez, J., & Elinav, E. (2019). You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 16(1), 35–56. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0061-2>

ANEXOS

Resumen curricular

Tesis

LA SUPLEMENTACIÓN CON CÁSCARA DE PITAHAYA (*Hylocereus undatus*) MODULA LA MICROBIOTA INTESTINAL DE RATAS CON OBESIDAD INDUCIDA POR LA DIETA

Datos Personales: Nacida en Monterrey, Nuevo León, el 23 de agosto de 1994.

Educación: Egresada en 2016 de la Licenciatura en Nutrición por la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la UANL.

Presentación de póster en congresos

1. Conferencia Fundación Iberoamericana de Nutrición (octubre, 2020).

- Efecto de la suplementación con cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) sobre el peso, glucosa e ingesta dietética en ratas alimentadas con dieta de cafetería.

Martínez-Tamez, A.M., Olivo Ramos, N.K., Lucero, A.M., Urias-Orona, V., & de la Garza, A.L. (2020, October). EFFECTS OF PITAHAYA (HYLOCEREUS UNDATUS) PEEL SUPPLEMENTATION ON BODY WEIGHT, GLUCOSE LEVELS AND FOOD INTAKE IN RATS FED A CAFETERIA DIET. In *ANNALS OF NUTRITION AND METABOLISM* (Vol. 76, No. SUPPL 4, pp. 200-201).

2. XIX Congreso Latinoamericano de Nutrición (SLAN) (octubre 2021).

- Efecto de la suplementación con cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) sobre el peso y la microbiota intestinal en ratas alimentadas con dieta de cafetería.

Martínez-Tamez, A.M., Sánchez-Tapia M., Torres, N., Camacho-Zamora, B., Mata-Yee-Chig, D., Urías-Orona, V., de la Garza, A.L. (2021 Octubre). Efecto de la suplementación con cáscara de pitahaya (*Hylocereus undatus*) sobre el peso y la microbiota intestinal en ratas alimentadas con dieta de cafetería. Archivos Latinoamericanos de Nutrición (Vol. 71, Suplemento 1, pp. 364).

Publicaciones

- Maternal sweeteners intake modulates gut microbiota and exacerbates learning and memory processes in adult male offspring. *Frontiers in Pediatrics*. doi: 10.3389/fped.2021.746437

Diplomado

- **Diplomado CREALTII. Creación de Empresas de Alto Impacto por Investigadores.**
 - Subproductos de alimentos como ingredientes funcionales.