



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE MEDICINA
BIOMEDICINA

**ASOCIACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL CON EL METABOLISMO
POSTPRANDIAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN INDIVIDUOS
APARENTEMENTE SANOS**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA:

LIC. DE LA CRUZ HERNÁNDEZ JACQUELINE

TUTORA PRINCIPAL DE TESIS: DRA. ANGÉLICA GRACIELA MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

COMITÉ TUTOR: DRA. MARISOL LÓPEZ LÓPEZ

UAM-XOCHIMILCO

DRA. CONSUELO SALAS LABADÍA

FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE MEDICINA
BIOMEDICINA

**ASOCIACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL CON EL METABOLISMO
POSTPRANDIAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN INDIVIDUOS
APARENTEMENTE SANOS**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA:

LIC. DE LA CRUZ HERNÁNDEZ JACQUELINE

TUTORA PRINCIPAL DE TESIS: DRA. ANGÉLICA GRACIELA MARTÍNEZ HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

COMITÉ TUTOR: DRA. MARISOL LÓPEZ LÓPEZ
UAM-XOCHIMILCO

DRA. CONSUELO SALAS LABADÍA
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2022

COORDINACIÓN DEL POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

ENTIDAD FACULTAD DE MEDICINA

OFICIO CPCB/723/2022

ASUNTO: Oficio de Jurado

M. en C. Ivonne Ramírez Wence
Directora General de Administración Escolar, UNAM
P r e s e n t e

Me permito informar a usted que en la reunión ordinaria del Comité Académico del Posgrado en Ciencias Biológicas, celebrada el día **2 de mayo de 2022** se aprobó el siguiente jurado para el examen de grado de **MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS** en el campo de conocimiento de **Biomedicina** de la estudiante **DE LA CRUZ HERNÁNDEZ JACQUELINE** con número de cuenta **520019263** con la tesis titulada **“ASOCIACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL CON EL METABOLISMO POSTPRANDIAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN INDIVIDUOS APARENTEMENTE SANOS”**, realizada bajo la dirección de la **DRA. ANGÉLICA GRACIELA MARTÍNEZ HERNÁNDEZ**, quedando integrado de la siguiente manera:

Presidente: DRA. LORENA SOFÍA OROZCO OROZCO
Vocal: DR. HUMBERTO GARCÍA ORTIZ
Vocal: DR. FEDERICO CENTENO CRUZ
Vocal: DR. FRANCISCO MARTÍN BARAJAS OLMOS
Secretario: DRA. MARISOL LÓPEZ LÓPEZ

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”
Ciudad Universitaria, Cd. Mx., a 09 de agosto de 2022

COORDINADOR DEL PROGRAMA



DR. ADOLFO GERARDO NAVARRO SIGÜENZA



Agradecimientos institucionales

Al Posgrado en Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme los conocimientos adquiridos a lo largo de mi formación académica y por darme el privilegio de pertenecer a esta reconocida institución.

A el CONACYT (número de becario 1044738) por el apoyo económico durante mis estudios de maestría y por el financiamiento del proyecto con número PDCPN_2016_3251 el cual fue parte de mi trabajo de investigación.

A la Dra. Martínez Hernández Angélica por llevar a cabo la tutoría de mi trabajo de investigación, por el apoyo y todos los conocimientos brindados a lo largo del desarrollo de mi proyecto.

A mi comité tutorial: la Dra. López López Marisol y a la Dra. Salas Labadía Consuelo por todo el apoyo en la retroalimentación de mi trabajo de investigación.

Agradecimientos a título personal

Primero que nada quiero agradecer a Dios y a la vida por permitirme haber llegado hasta el día de hoy. A mi hijo Santiago por su amor incondicional, por aguantar tantas ausencias de mi parte, por estar siempre a mi lado aun en mis malos ratos, siempre has sido el motor que me impulsa a salir a delante, me enseñaste que puedo ser más fuerte de lo que pensaba, contigo a mi lado nada me falta. Agradezco a mi esposo Alejandro por apoyarme e impulsarme a cumplir cada uno de mis propósitos, por haberme dado la fortaleza para seguir adelante aun cuando estaba a punto de rendirme, por escucharme y aguantar mis momentos de estrés y angustia, gracias por nunca cortarme las alas, para seguir volando. A mis padres Julio y María Cruz, pilares fundamentales en mi vida, que inculcaron en mi valores que determinaron la persona que soy ahora, por enseñarme que con esfuerzo y sacrificio se pueden cumplir los sueños, gracias por su apoyo, por estar siempre allí para mí. A mis hermanos Viridiana, Julio y Mauricio por ser mis compañeros de vida, escucharme y darme una palabra de aliento en mis malos ratos, sé que siempre voy a contar con ustedes. Agradezco a familiares y amigos que en algún momento me escucharon y me hicieron saber que podría contar con ustedes.

Agradezco a la Dra. Angélica Martínez por su apoyo incondicional, por la paciencia y todos los conocimientos brindados a lo largo del desarrollo de mi maestría. A la Dra. Lorena Orozco por darme la oportunidad de pertenecer a su grupo de trabajo y por el apoyo brindado en todo momento. A todos mis compañeros del laboratorio de Inmunogenómica y enfermedades metabólicas del INMEGEN que desafortunadamente por la pandemia la convivencia fue poquita, pero, en ese tiempo me di cuenta del gran equipo y compañerismo. A Eira Huerta Ávila y Miguel Ángel García Salcido por siempre estar dispuestos a apoyarme y trasmitirme sus conocimientos.

Índice

Lista de tablas y figuras

Índice de abreviaturas

Resumen	1
Abstract	3
Introducción.....	5
Enfermedades no transmisibles.....	6
Microbiota intestinal (MI).....	8
Factores modificadores de la MI	9
Forma de nacimiento.....	9
Edad y sexo	10
Dieta.....	11
Consumo de antibióticos, probióticos, prebióticos y suplementos alimenticios.	13
MI y enfermedades cardiometabólicas.....	15
Metabolismo postprandial	17
Justificación.....	18
Pregunta de investigación	18
Objetivo general	18
Objetivos específicos	18
Antecedentes	19
Metodología.....	21
Estrategia experimental	21
Características de la población de estudio	22
Criterios de inclusión.....	22

Criterios de exclusión	22
Criterios de eliminación	22
Diseño experimental	23
Criterios para identificar fenotipos de riesgo metabólico	23
Criterios para identificar a los individuos con riesgo cardiometabólico	24
Análisis microbiano	24
Diversidad bacteriana	25
Análisis de correlación	25
Análisis Estadístico	25
Resultados	26
Discusión.....	47
Conclusiones.....	60
Referencias Bibliográficas	61
Anexo 1 (figuras complementarias).....	70

Lista de tablas y figuras

Tabla 1. Características generales y parámetros bioquímicos basales de la población de estudio.	27
Tabla 2. Fenotipos de riesgo cardiovascular de origen metabólico (FRCOM) identificados en la población de estudio.	28
Tabla 3. Alteraciones metabólicas presentes en los individuos aparentemente sanos.....	29
Figura 1. Frecuencia relativa de los 6 filos bacterianos encontrados en 14 individuos aparentemente sanos.....	30
Figura 2. Frecuencia relativa a nivel de filo estratificado por porcentaje de grasa corporal, índice de masa corporal, sexo y circunferencia de cintura	32
Figura 3. Frecuencia relativa a nivel de filo estratificado por triglicéridos, HbA1c, VLDL, colesterol total, HDL y LDL.....	34
Figura 4. Frecuencia relativa a nivel de filo estratificado por hipertensión y dislipidemias.....	35
Figura 5. Frecuencia relativa a nivel de filo y el metabolismo postprandial de glucosa y triglicéridos	36
Figura 6. Frecuencia relativa de las 26 especies más abundantes en personas aparentemente sanas.....	38
Figura 7. Disminución significativa de la diversidad alfa y parámetros bioquímicos basales.....	40
Figura 8. Diversidad alfa y el metabolismo postprandial de triglicéridos y glucosa	41
Figura 9. Diversidad beta y hemoglobina glucosilada	42
Figura 10. Curvas postprandiales de triglicéridos y glucosa de acuerdo con el IMC y con el porcentaje de grasa corporal.	44
Figura 11. Especies bacterianas y su correlación con diferentes parámetros metabólicos.	46

Índice de abreviaturas

Abreviatura	Significado
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADA	Del inglés: <i>American Diabetes Association</i>
AGCC	Ácidos Grasos de Cadena Corta
ATP III	Del inglés: <i>Adult Treatment Panel</i>
cm	Centímetros
CP-GL	Curva Postprandial de Glucosa
CP-TG	Curva Postprandial de Triglicéridos
DT1	Diabetes Tipo 1
DT2	Diabetes Tipo 2
Dlip	Dislipidemias
DXA	Densitometría Ósea
ECV	Enfermedades Cardiovasculares
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
ENT	Enfermedades No Transmisibles
FRCOM	Fenotipos de Riesgo Cardiovascular de Origen Metabólico
GABA	Ácido Gamma-Aminobutírico
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HTA	Hipertensión Arterial
IDF	Federación Internacional de Diabetes
IMC	Índice de Masa Corporal
INEI	Instituto Nacional de Estadística e Informática
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
INMEGEN	Instituto Nacional De Medicina Genómica
IgA	Inmunoglobulina A
IL	Interleucina
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LPS	Lipopolisacárido
Kg	Kilogramo
Kg/m ²	Kilogramo por metro de estatura al cuadrado
Mg/dL	Miligramo sobre decilitro
MI	Microbiota Intestinal
mmHg	Milímetros de mercurio
ng	Nanogramo
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCoA	Análisis de Coordenadas Principales
RI	Resistencia a la Insulina
Smet	Síndrome metabólico
TG	Triglicéridos
TMAO	N-óxido de trimetilamina
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) y las enfermedades no transmisibles (ENT) son las principales causas de muerte en México y el mundo y en los últimos años se ha evidenciado la participación de la microbiota intestinal (MI) en la fisiopatología de estas entidades. La MI se define como el conjunto de microorganismos (bacterias, arqueas, hongos, virus y bacteriófagos) que interactúan en nuestro aparato digestivo cumpliendo con múltiples funciones esenciales para la salud humana. Debido a que la MI está estrechamente relacionada con las ENT, y siendo éstas un problema de salud pública mundial, es primordial identificar las diferentes especies bacterianas asociadas a un riesgo cardiometabólico y profundizar en su conocimiento. **Objetivo:** Identificar las diferentes especies bacterianas en la MI y correlacionar con el metabolismo postprandial en individuos aparentemente sanos con riesgo cardiometabólico. **Metodología:** Se analizaron 14 individuos aparentemente sanos, a los que se les tomaron 10 muestras de sangre, 1 para el análisis bioquímico basal y 9 para el metabolismo postprandial de glucosa y triglicéridos (TG) y otra de materia fecal para la extracción del ADN de la MI. Los análisis bioquímicos basales fueron utilizados para conocer el estado de salud de los individuos. Se realizaron curvas postprandiales de triglicéridos (CP-TG) y curvas postprandiales de glucosa (CP-GL) en diferentes tiempos, y se identificaron a los individuos con riesgo cardiometabólico. También se realizó la secuenciación de microbioma y la clasificación taxonómica a nivel de filo y especie. Finalmente se correlacionó a las diferentes especies bacterianas con los parámetros metabólicos. **Resultados:** El sobrepeso, la obesidad y las dislipidemias (Dlip) fueron más comunes en las mujeres, mientras que la hipertensión arterial (HTA) solo se presentó en los hombres. Los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* fueron los más abundantes y se observó un incremento en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* conforme aumentaba el índice de masa corporal (IMC). Los filos *Bacteroidetes*, *Proteobacterias* y las *Fusobacterias* fueron más abundantes en individuos con alto porcentaje de grasa corporal (>25 % para hombres y >32% para mujeres), %

hemoglobina glucosilada (%HbA1C) (>5.7), CP-TG alterada (valores ≥ 280 mg/dL en cualquier momento de la curva), TG (≥ 150 mg/dl), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (>100 mg/dL) y HTA ($\geq 130/85$ mmHg). En individuos sanos, los *Firmicutes* y las *Actinobacterias* fueron más abundantes. Por otro lado, observamos una disminución significativa en la diversidad alfa (menor número de especies bacterianas) en los individuos con niveles elevados de % HbA1c, VLDL, TG, y con CP-TG alterada. En cuanto a la diversidad beta, los datos sugieren una posible agrupación o semejanza en la composición de la MI de los individuos con valores elevados de HbA1c. Finalmente, el análisis por especie mostró que *Prevotella copri* se correlacionó negativamente con lipoproteínas de alta densidad (HDL) y positivamente con los TG, VLDL y con la HbA1c. Las especies *Eubacterium siraeum*, *Eubacterium eligens*, *Prevotella stercorea*, *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides uniformis*, *Alistipes putredinis* y *Faecalibacterium prausnitzii* favorecieron la salud metabólica. **Conclusión:** La MI es una huella personal modulada por diferentes factores. Los individuos con FRCOM y CP-TG alterada presentaron una mayor abundancia de *Bacteroidetes*, *Proteobacterias* y *Fusobacterias*. En individuos sanos, los *Firmicutes* y las *Actinobacterias* estuvieron presentes en mayor abundancia y dado que una mayor ingesta de frutas, verduras, cereales integrales y legumbres favorecer el crecimiento de este tipo de bacterias benéficas para la salud, es recomendable su consumo.

Abstract

The cardiovascular diseases (CVD) and non-communicable diseases (NCD) are the main causes of death in Mexico and over the world, and in recent years, the participation of the intestinal microbiota (IM) in the pathophysiology of these entities has been evidenced. IM is defined as the set of microorganisms (bacteria, archaea, fungi, viruses, and bacteriophages) that interact in our digestive system, fulfilling multiple essential functions for human health. Since IM is closely related to NCD, and since it is a global public health problem, it is essential to identify the different bacterial species associated with cardiometabolic risk, and deepen their knowledge

Objective: To identify different bacterial species in IM and their correlation with postprandial metabolism in apparently healthy individuals with cardiometabolic risk.

Methodology: We studied 14 apparently healthy individuals, from whom 10 blood samples were taken, 1 for the basal biochemical analysis and 9 for the postprandial metabolism of glucose and triglycerides (TG) and another of fecal matter for the extraction of DNA from IM. Basal biochemical analyzes were used to determine the health status of the individuals. Postprandial triglyceride curves (CP-TG) and postprandial glucose curves (CP-GL) were performed at different times, and individuals with cardiometabolic risk were identified. Microbiome sequencing and taxonomic classification at the phylum and species level were also performed. Finally, the different bacterial species were correlated with the metabolic parameters.

Results: Overweight, obesity and dyslipidemia (Dlip) were more common in women, while arterial hypertension (HTN) only occurred in men. *Firmicutes* and *Bacteroidetes* were the most abundant phyla and an increase in the *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio was observed as the body mass index (BMI) increased. The *Bacteroidetes*, *Proteobacterias* and *Fusobacterias* phyla were more abundant in individuals with metabolic alterations such as: high percentage of body fat (>25% for men and >32% for women), % glycosylated hemoglobin (% HbA1C) (> 5.7%), altered CP-TG (values \geq 280 mg/dL, at any moment of the curve), TG (\geq 150 mg/dl), very low-density lipoproteins (VLDL) (>100 mg/ dL), and HTN (\geq 130/85 mmHg). *Firmicutes* and *Actinobacterias* were more abundant in healthy individuals. We also observed a significant decrease in alpha diversity (lower number of bacterial

species) in individuals with high values of % HbA1c, VLDL, TG, and with altered CP-TG. Regarding beta diversity, the data suggest a possible grouping or similarity in the composition of the IM of individuals with high HbA1c values. Finally, the analysis by species showed that *Prevotella copri* was negatively correlated with high-density lipoprotein (HDL) and positively correlated with TG, VLDL, and HbA1c. *Eubacterium siraeum*, *Eubacterium eligens*, *Prevotella stercorea*, *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides uniformis*, *Alistipes putredinis*, and *Faecalibacterium prausnitzii* species favored metabolic health. **Conclusion:** IM is a personal imprint modulated by different factors. Individuals with FRCOM and altered CP-TG presented a higher abundance of Bacteroidetes, Proteobacteria and Fusobacteria. In healthy individuals, *Firmicutes* and *Actinobacteria* were present in greater abundance and since a higher intake of fruits, vegetables, whole grains and legumes favor the growth of this type of beneficial bacteria for health, their consumption is recommended.

Introducción

A nivel mundial en la última década, las ECV y las ENT, la diabetes tipo 2 (DT2), obesidad, dislipidemias (Dlip) y síndrome metabólico (Smet) son de las principales causas de muerte (1). En México, de acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en el 2021 las ECV ocasionaron la muerte de aproximadamente 141 873 personas (78 929 hombres y 62 713 mujeres) y la DT2 se posicionó como la tercera causa de muerte (2). En el 2022, el COVID-19 como era de esperarse, ocupó la primera causa de muerte, sin embargo, las ECV y la DT2 continuaron dentro de las primeras causas de muerte (3).

Las ENT se caracterizan por ser silenciosas y de lenta progresión, es decir, cuando aparecen, las personas no presentan síntomas evidentes y no acuden a consulta, por lo que la enfermedad progresa con el tiempo a estados más graves y con complicaciones (4). Mas aún, estas entidades metabólicas están estrechamente relacionadas con otros fenotipos de riesgo cardiovascular de origen metabólico (FRCOM) como lo son la resistencia a la insulina (RI) y la hiperinsulinemia, que en su conjunto y combinación contribuyen a la actual pandemia de enfermedades crónicas prevalentes en todo el mundo (5). La etiología de estas enfermedades es compleja y multifactorial, ya que existen factores fisiológicos, bioquímicos y ambientales (dietas ricas en grasas y calorías, inactividad física, consumo de tabaco y de alcohol), que actúan sinérgicamente en su inicio y desarrollo (6-8). La Federación Internacional de Diabetes (Del inglés: IDF) estimó que para el año 2040, casi 500 millones de personas serán obesas y 1,100 millones tendrán sobrepeso, esto es de gran relevancia ya que el sobrepeso y obesidad en combinación con la HTA, la RI y las Dlip incrementan drásticamente la morbilidad y mortalidad de la población (9).

Enfermedades no transmisibles

Hoy en día, las enfermedades cardiometabólicas y las ECV son un problema de salud pública mundial. En América Latina y el Caribe, estas enfermedades representan el 31% del total de las defunciones (10). De las enfermedades cardiometabólicas, la obesidad es una entidad alarmante, ya que su aumento es exponencial y cada día es más común que se presenten a edades tempranas, donde el ambiente y la genética juegan un papel importante para su desarrollo. Es importante implementar políticas de salud para revertir la morbilidad y mortalidad, además de fomentar estilos de vida saludables (11), ya que en el 2020 la prevalencia de ECV fue de 1.7%, es decir, 1.4 millones de adultos las padecían (12).

En la DT2, el páncreas no secreta suficiente insulina (una hormona que regula la concentración de glucosa) o el organismo no la utiliza eficazmente, y se produce una acumulación de glucosa en la sangre, que genera inflamación alrededor de los vasos sanguíneos de todo el organismo, lo que a largo plazo puede ocasionar ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y en algunos casos, amputación de los miembros inferiores (13). De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2020) la prevalencia de DT2 en México fue de 10.6%, siendo las mujeres las más afectadas (12).

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa en el cuerpo. El IMC es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla y se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros cuadrados (kg/m^2). Una persona con sobrepeso presenta un IMC entre 25- 29.9, mientras que una persona con obesidad tiene un $\text{IMC} \geq 30$ (14). De acuerdo con el INEGI, en 2020, el 42% de los hombres presentaron sobrepeso y el 37% de las mujeres. En cuanto a la obesidad, las mujeres mayores de 20 años presentaron una mayor prevalencia que los hombres (15) reportándose en mujeres 76% y en hombres de 72.1% (12).

La HTA es una enfermedad que se caracteriza por la elevación anormal y persistente de la presión arterial sistólica (≥ 130 mmHg) y diastólica (≥ 85 mmHg) (16). La prevalencia en adultos mayores de 20 años fue de 30.2% incluyendo a personas con y sin diagnóstico de hipertensión previo. Si consideramos únicamente a las personas con diagnóstico previo, la prevalencia reportada fue de 13.4%, siendo mayor en las mujeres que en hombres (15.7% vs.10.9 %) (12). La HTA es un factor importante de riesgo cerebrovascular y cardiovascular (17) y los factores involucrados en su desarrollo son muchos y diversos tales como: dietas ricas en grasas y calorías, bajo consumo de frutas y verduras, inactividad física, el sobrepeso y la obesidad, la edad, consumo frecuente de alcohol y tabaco, y un alto consumo de sal (sodio) en la dieta (18). Las alteraciones en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, resistencia a la insulina, resistencia a la leptina, factores de coagulación alterados, inflamación, disfunción endotelial y la herencia también están involucrados, por lo que es considerada una enfermedad multifactorial (19).

Finalmente, las Dlip son trastornos metabólicos en los lípidos que se caracteriza por un aumento de los niveles de colesterol (hipercolesterolemia) ≥ 200 mg/dL, TG ≥ 150 mg/dL ó de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) ≥ 100 mg/dL, así como niveles bajos de HDL, < 40 mg/dL para los hombres y < 50 mg/dL para las mujeres (16,20). Las lipoproteínas son moléculas esenciales para el transporte de lípidos en forma de TG, fosfolípidos, ésteres de colesterol, colesterol libre y de vitaminas liposolubles. Un incremento de estas genera una obstrucción en los vasos sanguíneos y se producen ateromas que pueden desencadenar accidentes cerebrovasculares (10,21-22). En México, el 19.5 % de la población mayor de 20 años presentó valores elevados de colesterol y TG, siendo más frecuente en las mujeres que en los hombres (21% vs.17.7%) (23) y los últimos reportes indican un incremento de la hipertrigliceridemia (49%), HDL bajo (28.2%) y (26.1%) de colesterol total elevado en adultos (12).

Microbiota intestinal (MI)

La MI se define como el conjunto de microorganismos que habitan en nuestro aparato digestivo, siendo este, un ecosistema dinámico y complejo, que cambia desde el nacimiento y hasta la muerte. En los últimos años, el papel que juega la MI en la salud humana ha tomado gran importancia. La MI está constituida por alrededor de 100 trillones de células microbianas con involucro de aproximadamente 9.9 millones de genes (24). Se compone por bacterias, hongos, arqueas y virus, siendo las bacterias las más abundantes (25, 26).

La colonización del intestino neonatal por la MI comienza inmediatamente después del nacimiento. El tipo de nacimiento (vaginal o por cesárea), y de alimentación (lactancia materna o alimentación con fórmula) influyen en su composición y diversidad, siendo diferente entre cada persona y “relativamente” estable a lo largo del tiempo (27, 28). Sin embargo, a través del tiempo, otros factores tales como la dieta, edad, sexo, estilo de vida, genética, ambiente, ciertas enfermedades, y el consumo de antibióticos, probióticos, prebióticos y suplementos alimenticios pueden modificar la composición y estabilidad de la MI entre cada persona (29).

La MI interactúa con el huésped jugando un papel importante en el desarrollo del sistema inmunitario intestinal, favoreciendo la digestión de alimentos y la fermentación de alimentos no digeribles. También actúa como defensa contra patógenos y toxinas, en la síntesis de vitaminas como la K2, B12 y B8. Además, participa en la síntesis de metabolitos como butirato y acetato que son ácidos grasos de cadena corta (AGCC), y en la regulación de la angiogénesis. Recientemente se ha relacionado con trastornos de la motilidad intestinal, con enfermedades neurológicas y conductuales, enfermedades cardiometabólicas, ECV, enfermedades inmunitarias y cáncer (26,30).

La comunicación de la MI con el huésped se establece a través del eje intestino-cerebro, ya sea por medio del sistema inmunitario, mediante el nervio vago, o por la modulación de compuestos neuroactivos. Se ha reportado, que la MI puede producir o consumir algunos neurotransmisores como la dopamina, norepinefrina, serotonina o ácido gamma-aminobutírico (GABA) generando una forma de comunicación a través de la modulación de la fisiología del huésped (31).

Como ya se mencionó anteriormente, la MI está compuesta por bacterias, arqueas, hongos, virus y bacteriófagos que interactúan en nuestro aparato digestivo (32). Considerando que las bacterias son los microorganismos más abundantes, los filos más abundantes son: los *Firmicutes* (60 al 65 %), seguidos de los *Bacteroidetes* (20 al 25%), las *Proteobacterias* (5 al 10%), las *Actinobacterias* (< 3%), y la *Virrucomicrobia* (<1%) (33). Una microbiota equilibrada (eubiosis) es esencial en la salud del huésped, ya que permite mantener una homeostasis metabólica y cumplir adecuadamente con las funciones metabólicas de defensa e inmunológicas (26, 34).

Factores modificadores de la MI

- **Forma de nacimiento**

Estudios recientes han mostrado cambios en la composición de la MI de la madre durante el embarazo. Un estudio reportó que la madre durante el último trimestre de embarazo tuvo una disminución de las bacterias productoras de butirato, principalmente de los géneros *Firmicutes* (*Coprococci*, *Eubacterium*, *Roseburia* y *Faecalibacterium*) y *Bacteroidetes* (*Odiribacter* y *Alistipes*). Por el contrario, observaron un aumento en las *Bifidobacterias*, las *Proteobacterias* y las bacterias productoras de ácido láctico y, en general, una menor diversidad y riqueza bacteriana, lo que se ha relacionado con el aumento de la inflamación y el peso corporal en la madre. Sin embargo, estos resultados pueden variar por el ambiente, la región geográfica y la dieta (35).

La forma de nacimiento es pieza clave para el inicio de la colonización bacteriana. Se ha reportado que aquellos bebés nacidos por vía vaginal presentaron una mayor abundancia de las especies *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Escherichia coli*, *Bacteroides vulgatus* y *Parabacteroides distasonis*. Por el contrario, la MI de los bebés nacidos por cesárea estaba dominada por patógenos oportunistas como, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermis*, *Streptococcus parasanguinis*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Clostridium perfringens*, y presentaron una disminución de *Bacteroides*. Los datos anteriores sugieren que el parto vía vaginal favorece la presencia de bacterias benéficas para la salud, mientras que los bebés nacidos por cesárea presentan una mayor abundancia de patógenos oportunistas que pueden causar enfermedades gastrointestinales en los primeros meses de vida (36).

Otro estudio reportó datos similares, ya que se observó que los bebés nacidos por cesárea tuvieron una menor abundancia de los filos *Actinobacterias* y *Bacteroides*, y una mayor abundancia del filo de los *Firmicutes*, valores que se mantuvieron hasta los tres meses de vida. Por el contrario, los géneros *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium* y *Lactobacillus* fueron más abundantes en los bebés nacidos por vía vaginal. La colonización de la MI de los bebés nacidos vía vaginal disminuye la probabilidad de infecciones, alergias, problemas digestivos, y favorece un mejor desarrollo neurológico, entre otros. La MI se mantiene hasta los 6 meses de vida, ya que después inicia la etapa de alimentación complementaria la cual influye en cambios en la composición de la MI (27,37).

- **Edad y sexo**

La edad es un factor que determina la composición de la MI, ya que va cambiando a lo largo de nuestra vida por la alimentación, el estilo de vida, el estado de salud, hormonas y enfermedades. Se dice que en la edad adulta la MI es más estable, lo que permite un equilibrio y una mayor riqueza microbiana. Se ha observado que las

mujeres con una dieta baja en fibra, y con mayor grasa saturada y azúcar tienen una mayor predisposición a desarrollar obesidad. Por otro lado, se sugiere que los andrógenos pueden regular la MI en las mujeres, ya que se ha reportado un aumento de los *Firmicutes* en las mujeres y en los hombres una mayor abundancia en los géneros *Bacteroides* y *Prevotella*, por lo que las hormonas sexuales podrían estar modulando la composición de la MI y con ello las diferencias entre hombres y mujeres en la predisposición a enfermedades metabólicas y ECV (38,39). Recientemente se han observado cambios en la composición de la MI que podría predisponer al desarrollo de Smet entre mujeres y hombres (40,41).

- **Dieta**

La dieta es fundamental para la composición y riqueza microbiana. Los nutrientes dietéticos interactúan con los microorganismos para promover o inhibir el crecimiento microbiano, así como la capacidad de extraer energía de componentes dietéticos (42). Por ejemplo, en las dietas veganas que se caracterizan por un mayor consumo de frutas, verduras, granos, legumbres, nueces y semillas, que en general contienen alto contenido de fibras, fitoquímicos (carotenoides, indol-3-carbinol, isoflavonas, licopenos y polifenoles), grasas monoinsaturadas y polinsaturadas y la exclusión de carnes y alimentos de origen animal, se ha reportado un aumento en los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, y una reducción de *Bacteroides* y *Clostridium*, así como un aumento en la proporción de *Bacteroidetes* a *Firmicutes*. Se ha mencionado, que los fitoquímicos derivados de estas dietas, están involucrados en una mejor homeostasis de la glucosa, de lípidos séricos, en el peso corporal, y en la protección cardiovascular. Tiene también efectos antibacterianos y antiinflamatorios, sin embargo, estas dietas se caracterizan por una deficiencia calórica, en proteínas, grasas, vitaminas y minerales que pueden afectar la salud humana y que a la fecha, no se han reportado como 100% saludables (43).

Por el contrario, en las dietas cetogénicas que se caracterizan por un alto consumo de grasas y proteínas, y una disminución en el consumo de los carbohidratos, se ha observado un aumento de los *Bacteroides* y una disminución de las bacterias productoras de butirato como las *Faecalibacterium* y *Blautia*. Los beneficios de la dieta cetogénica son contradictorios, ya que por un lado son beneficiosas para la pérdida de peso corporal, tienen efectos anticonvulsivos y mejora la función neurovascular, sin embargo, dado que estas dietas se caracterizan por un incremento de los lípidos séricos en sangre, pueden favorecer un mayor riesgo cardiometabólico (44).

En relación a la dieta mediterránea, se ha evidenciado que los individuos que consumen una gran cantidad de cereales, frutas, verduras y legumbres, presentan una mayor abundancia de *Lachnospira* y *Prevotella*, y una disminución de *L-Ruminococcus*, que son bacterias asociadas a dietas basadas en plantas, por lo que se sugiere que este tipo de dietas regulan de manera beneficiosa el metabolismo manteniendo la salud del huésped (45).

Adicionalmente, se ha reportado en estudios con ratones que el nopal incrementa la abundancia de las especies *Ruminococcus bromii*, *Rumminococcus flavefaciens*, *Lactobacillus reuteri*, *Bacteroides fragilis* y *Akkermansia muciniphila*, mientras que *Bacteroides acidifaciens*, *Blautia producta*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Butyricicoccus pullicaecorum* y *Clostridium citroniae* disminuyeron después del consumo de nopal. El aumento de *B. fragilis* se asoció con un mejor metabolismo de la glucosa y lípidos, así como con una disminución de la endotoxemia metabólica y mejores funciones cognitivas (46).

Finalmente, ya que el tipo de alimentación es fundamental desde los primeros meses de vida, también se han observado diferencias en el consumo de la leche materna. Los bebés alimentados con leche materna presentan mayor abundancia de *Bifidobacterias*, *Lactobacilos* y niveles más bajos de patógenos potenciales. La leche materna aporta nutrientes esenciales, agentes antimicrobianos e

inmunoglobulina A (IgA), que promueven el desarrollo del sistema inmunitario. Los oligosacáridos obtenidos de la leche favorecen el crecimiento de microorganismos beneficiosos, así como una mejor transcripción de genes asociados a actividades inmunológicas y metabólicas. Por el contrario, los bebés alimentados con fórmula se exponen a diferentes carbohidratos, bacterias y nutrientes, lo que provoca diferentes patrones de colonización de la MI, presentando una mayor colonización de *Estafilococos*, *Bacteroides*, *Clostridios*, *Enterococos*, *Enterobacterias* y el género *Atopobium*, muy similar a lo observado en la MI de los adultos. Por lo anterior, son innegables los beneficios que brinda la leche materna para un crecimiento y desarrollo saludable en los primeros meses de vida (27).

- **Consumo de antibióticos, probióticos, prebióticos y suplementos alimenticios.**

El consumo de antibióticos, probióticos y prebióticos, así como el consumo de suplementos alimenticios alteran la composición de la MI. El consumo frecuente de antibióticos ocasiona un desequilibrio (alteraciones en la composición y riqueza) de la MI. Estos estados de disbiosis promueven el desarrollo y complicaciones de enfermedades, ya que existe pérdida de diversidad y de funcionalidad bacteriana (47). Los efectos que los antibióticos ejercen sobre la MI, dependen de la clase, tipo, acción, dosis, duración del tratamiento y la vía de administración. Por ejemplo, los antibióticos de amplio espectro atacan tanto a los microorganismos malos como a los buenos alterando la salud del huésped (48).

El consumo de antibióticos puede modificar de manera diferencial la composición de la MI hasta por 12 meses o incluso, en algunos casos podría no volver a recuperarse. Por ejemplo, individuos tratados con ciprofloxacino presentaron una disminución de las *Bifidobacterias* en el día 11, y los individuos tratados con clindamicina mostraron una disminución de *Lactobacilos* y *Bifidobacterias* en el mismo día después de la ingesta del antibiótico. Interesantemente, los *Lactobacilos* se normalizaron en un mes, pero las *Bifidobacterias* no se normalizaron hasta

después de un año. Los *Lactobacilos*, las *Bifidobacterias* y los *Bacteroides* son componentes importantes en la MI ya que participan en la prevención de infección por *C. difficile*, que es el principal patógeno responsable de causar diarrea e infecciones gastrointestinales (49). Otro medicamento, la vancomicina, se ha observado que reduce la diversidad de los *Firmicutes* y se asocia con una disminución de los ácidos biliares secundarios, así como con un aumento postprandial simultáneo de los ácidos biliares primarios en plasma, los cuales son esenciales para el metabolismo de los ácidos biliares y la glucosa en los seres humanos. Por el contrario, se observó un aumento en la abundancia de las *Proteobacterias*, favoreciendo estados inflamatorios que perjudican la salud metabólica. Interesantemente, se ha reportado que la administración de amoxicilina no provoca cambios en la composición de la MI (48 - 50).

Otros estudios muestran que los antibióticos también pueden actuar positivamente sobre la MI proporcionando un efecto "eubiótico", ya que algunos antibióticos estimulan el crecimiento de bacterias beneficiosas, por ejemplo, la nitrofurantoína utilizada en infecciones del tracto urinario y la rifaximina aumenta temporalmente las *Actinobacterias*, principalmente las *Bifidobacterias* y a *Faecalibacterium prausnitzii*, que favorece la producción de butirato proporcionando energía a los colonocitos del colon y ejerciendo un efecto antiinflamatorio (48).

El consumo de probióticos (microorganismos vivos), prebióticos (ingredientes alimentarios) y simbióticos (contiene tanto probióticos como prebióticos), ayudan de forma positiva a la MI proporcionando un efecto eubiótico, incrementando las bacterias benéficas para la salud, favoreciendo los procesos metabólicos y estimulando el sistema inmunitario, a la vez que evita la colonización de microorganismos oportunistas y patógenos (51). El consumo de prebióticos (provenientes de carbohidratos, polifenoles y ácidos grasos poliinsaturados) como el cacao insoluble, junto con el consumo de probióticos, aumentan la producción de *Bifidobacterias*, *Lactobacillus* y *Saccharomyces*. Los metabolitos finales de las *Bifidobacterias* y de las bacterias del ácido láctico como el acetato y el lactato, son

utilizados por otros microorganismos para producir AGCC como el propionato y butirato, que son beneficiosos para la salud del huésped. Recientemente *Roseburia*, *Akkermansia*, *Propionibacterium* y *Faecalibacterium* se han estudiado como posibles probióticos, sin embargo, es importante considerar que la alimentación y el estilo de vida son factores que deben ser tomados en cuenta para medir los efectos beneficios de los probióticos y prebióticos (52-54).

- **MI y enfermedades cardiometabólicas**

La diversidad microbiana es una medida que permite determinar la riqueza de especies (número total de especies en una población). En la población se puede determinar la riqueza de especies dentro de un grupo o individuo (diversidad alfa) y el recambio de las especies entre grupos (diversidad beta) (55). Recientemente se ha observado que las enfermedades modifican también la diversidad, composición y riqueza microbiana. Este desequilibrio en la MI se ha correlacionado con el desarrollo de obesidad, DT2, enfermedades neurológicas, alergias, carcinogénesis, enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedades infecciosas, ECV y enfermedades metabólicas, entre otras (47). En un estudio donde se analizó la MI de personas con y sin obesidad, se encontró que las personas con obesidad presentaron una pérdida de la riqueza bacteriana, siendo los géneros dominantes los *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Ruminococcus*, *Campylobacter*, *Dialister*, *Porphyromonas*, *Staphylococcus* y *Anaerostipes*, donde la interacción metabólica entre estos microorganismos y el huésped predispone a un mayor riesgo cardiometabólico. Por el contrario, los sujetos con normopeso presentaron una mayor diversidad microbiana dominada por los géneros *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Butyrivibrio*, *Alistipes*, *Akkermansia*, *Coprococcus* y *Methanobrevibacter*, especies que favorecen la salud metabólica del huésped (56).

Algunos metabolitos provenientes de la MI como el N-óxido de trimetilamina (TMAO), las toxinas urémicas, AGCC, los fitoestrógenos, las antocianinas, los ácidos biliares y los lipopolisacáridos, están involucrados en procesos metabólicos. Cuando existe una disbiosis en la MI, la producción y funcionalidad de dichos metabolitos se ve afectada, provocando alteraciones metabólicas y con ello una mayor predisposición a desarrollar ECV (57,58).

Por otro lado, se ha mencionado que el consumo de medicina herbolaria y alimentos ricos en fibra, polifenoles y polisacáridos (frutas, verduras y cereales integrales), incrementan la riqueza microbiana del filo *Bacteroidetes*; los géneros *Akkermansia*, *Bifidobacterias*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* y *Prevotella*, se han relacionado con efectos benéficos para la salud metabólica, por lo que una mayor abundancia podría reducir el riesgo de desarrollar enfermedades cardiometabólicas (59).

En los individuos con DT2 se han reportado cambios en la composición, diversidad y riqueza microbiana, principalmente una disminución de bacterias productoras de butirato como *Roseburia intestinalis* y *F. prausnitzii*, que son buenas para la salud metabólica, y por el contrario se reportó un aumento de *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus mutans*, y una mayor proporción de *Proteobacterias* que incluye la gran mayoría de los patógenos que favorecen la endotoxemia de lipopolisacáridos, principal componente de las membranas plasmáticas de las bacterias Gram negativas, las cuales favorecen estados inflamatorios (60-61).

Gracias a los avances en las tecnologías de secuenciación de próxima generación y a la bioinformática, se ha logrado profundizar en el conocimiento de la composición de la MI y sus cambios en los trastornos metabólicos. Estas nuevas tecnologías permiten la identificación de biomarcadores y metabolitos microbianos causantes y predictivos de las enfermedades, y a su vez nos han permitido identificar blancos terapéuticos, que en un futuro contribuyan a la medicina personalizada, siendo más específicos en el diagnóstico, tratamiento y en el control de las enfermedades cardiometabólicas (62).

Metabolismo postprandial

El metabolismo es el conjunto de reacciones bioquímicas que ocurren dentro de las células y proporcionan energía (63). El metabolismo postprandial se define como el periodo posterior a la ingesta de alimentos, es la entrada de nutrientes al torrente sanguíneo, donde la combustión y el almacenamiento son las reacciones más comunes. Este periodo puede oscilar entre 2 y 6 horas dependiendo la velocidad digestiva, así como el sustrato que se ingiera, por ejemplo, el metabolismo postprandial de la glucosa puede ir desde las dos horas hasta las cuatro horas, mientras que el de los ácidos grasos podría ser mayor a seis horas. En condiciones normales, inmediatamente después de ingerir alimento, los niveles de glucosa, TG, colesterol, e insulina aumentan, y después deben regresar a sus valores basales. Cuando estos niveles no se restablecen o tardan más tiempo, el metabolismo postprandial está alterado y se propone que en este punto se podrían identificar a las personas con riesgo cardiometabólico (64).

La lipemia postprandial es un factor importante de riesgo cardiovascular. En los últimos años se ha utilizado para identificar a individuos con un mayor riesgo cardiovascular, sin embargo, el punto de corte para identificar el riesgo varía de acuerdo con cada país. En la población mexicana, el punto de corte para para identificar a individuos con un mayor riesgo de hipertrigliceridemia es ≥ 280 mg / dL en cualquier momento de la curva (65). Así mismo, la glucemia postprandial nos permite identificar a individuos con riesgo a desarrollar DT2, cuando se presentan valores ≥ 140 mg/dL a las dos horas después del consumo de alimento. Los individuos con tolerancia a la glucosa normal no deben rebasar estos niveles, los cuales deben regresar a sus niveles basales dentro de las dos o tres horas posteriores al consumo de alimento (66).

Justificación

1. La MI se ha relacionado estrechamente con las enfermedades cardiometabólicas.
2. Los estudios en población mexicana son escasos y principalmente son enfocados al metabolismo basal.
3. Es importante profundizar en el conocimiento para identificar las especies asociadas con un riesgo cardiometabólico en población mexicana.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las bacterias que habitan en la MI de personas aparentemente sanas con riesgo elevado de desarrollar FRCOM caracterizadas a través de su metabolismo postprandial?

Objetivo general

Identificar si existen diferentes especies bacterianas asociadas a un riesgo cardiometabólico determinado en individuos aparentemente sanos.

Objetivos específicos

1. Conocer las diferentes especies bacterianas que conforman la MI de personas aparentemente sanas.
2. Identificar a los individuos con riesgo cardiometabólico de acuerdo con su metabolismo basal y postprandial.
3. Determinar la asociación de la MI con el riesgo cardiometabólico en individuos aparentemente sanos.

Antecedentes

Recientemente se ha relacionado el riesgo cardiometabólico con cambios en la MI. En población caucásica se midieron las concentraciones postprandiales de TG, glucosa, péptido C, insulina y metabolitos circulantes en un intervalo de 0 a 6 horas, después de 2 comidas secuenciales, para conocer mediante el metabolismo postprandial, la asociación de la MI con la dieta y marcadores cardiometabólicos. La primera aportó 890 kcal (50 g de grasa y 85 g de carbohidratos) y la segunda comida, 4 horas después, aportó 500 kcal (22 g de grasa y 71 g de carbohidratos). En este trabajo se encontró una asociación significativa entre la MI y las respuestas postprandiales de TG, insulina y péptido C, en comparación con las respuestas de glucosa postprandial. Así también, encontraron que la presencia de microorganismos como *Prevotella copri* y *lo Blastocystis* eran beneficiosos para una mejor respuesta postprandial de la glucosa, una reducción de la grasa visceral y un aumento de colesterol bueno. Por el contrario, la ausencia de estos microorganismos se asoció con aumento en el IMC, en la grasa visceral y con una mayor probabilidad de desarrollar hígado graso (67).

En otro estudio realizado en gemelos y adultos sanos no relacionados, se observó que las respuestas postprandiales de TG, glucosa e insulina son generadas por diferencias interindividuales (edad, sexo, dieta, genética, ambiente, etc.), y éstas determinan el metabolismo postprandial. Esto sugiere que las variaciones interindividuales y la MI son el principal factor que determina la respuesta postprandial, y que la presencia de ciertos microorganismos podría mejorar la salud cardiometabólica (67, 68).

Resultados similares fueron encontrados cuando se analizaron durante una semana, los niveles de glucosa después de un desayuno que contenía 50 gramos de carbohidratos. Donde se reportó también una alta variabilidad en la respuesta a comidas, concluyendo que las variaciones interindividuales fueron las responsables de dichas diferencias. En cuanto a la MI, encontraron que las *Proteobacterias* y

Enterobacteriaceae, presentaron una asociación positiva con las comidas estandarizadas. Es importante considerar que estos microorganismos se han asociado con un mal control glucémico y con componentes del Smet que incluyen obesidad, RI y perfil lipídico alterado. Por el contrario, altos niveles de *Eubacterium rectale* se han relacionado con mejores respuestas glucémicas e insulinémicas postprandiales. Los factores interindividuales como la dieta y la composición de la MI influyen en la predisposición a las enfermedades metabólicas y cardiometabólicas como la DT2. Las dietas personalizadas pueden modificar con éxito la glucemia postprandial elevada y sus consecuencias metabólicas (69).

El impacto de la dieta en la MI, la salud metabólica y la respuesta postprandial, se evidenció en un estudio en individuos que fueron sometidos a cuatro dietas diferentes caracterizadas por el consumo alto o bajo de polifenoles y ácidos grasos poliinsaturados n-3 de cadena larga (LCn3). Los individuos con dieta rica en polifenoles presentaron una mayor diversidad bacteriana, por el contrario, esta diversidad disminuyó en los individuos con dieta baja en polifenoles. Los ácidos grasos poliinsaturados n-3 de cadena larga aumentaron significativamente las *Bifidobacterias* y de *Clostridium leptum*, lo que se correlaciona directamente con la secreción temprana de insulina y con buena tolerancia a la glucosa. También se observaron cambios en *Atopobium*, que se correlacionó positivamente con los TG postprandiales y VLDL, por lo que es evidente que la dieta juega un papel importante en la composición de la MI y la respuesta metabólica (70).

Diversos estudios han demostrado los efectos benéficos del consumo de avena, cebada integral y b-glucanos, ya que estos alimentos contienen fibras dietéticas solubles y compuestos bioactivos, como los fenólicos, que favorecen a la salud metabólica, reduciendo el riesgo de enfermedad coronaria, DT2, ECV, y a su vez favorecen la reducción de LDL, glucosa en sangre postprandial y la modulación de la MI. En relación a este último punto, se ha notificado que el consumo de fibras dietéticas como la avena y la cebada aumentan la diversidad de *Lactobacillus* y *Bacteroides spp.* Los b-glucanos provenientes de la avena son altamente

fermentables por lo que favorecen la producción de propionato; el propionato es un AGCC que se ha relacionado con buena salud ya que proporciona energía a los colonocitos intestinales. Sin embargo, la interacción entre las fibras dietéticas, la MI y los fitoquímicos aún es discutible (71).

En población mexicana, los estudios de la MI y su correlación con enfermedades metabólicas son escasos. En un estudio en individuos con DT2, después de una dieta reducida en calorías y rica en alimentos altos en fibra, polifenoles y proteínas vegetales, observaron un aumento en la diversidad alfa y en las especies bacterianas *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, y *Bifidobacterium longum*, favoreciendo la señalización de la insulina. También encontraron curvas postprandiales de glucosa reducidas, una disminución de colesterol total, LDL, HbA1c, TG, y un aumento en la actividad antioxidante en estos individuos después de la intervención dietética (72).

Metodología

Estrategia experimental

Se incluyeron 14 individuos mayores de 18 años aparentemente sanos, a quienes se les tomaron 10 muestras de sangre y 1 de materia fecal. La primera muestra de sangre fue en ayunas y 9 en diferentes tiempos para el análisis del metabolismo postprandial de la glucosa y TG. La primera muestra de sangre se utilizó para conocer los niveles basales de glucosa, TG, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, y HbA1c; y las restantes fueron tomadas a diferentes tiempos después del consumo de un alimento mixto, para determinar el riesgo cardiometabólico a través del metabolismo postprandial. Se realizaron las CP-TG y CP-GL en diferentes tiempos (15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300 min), y la respuesta postprandial dictó la pauta para clasificar a los individuos sobre su riesgo temprano en desarrollar factores de riesgo cardiovascular, como la DT2 y hipertrigliceridemia. La muestra de materia fecal se utilizó para la extracción del ADN de la MI, para analizar la

diversidad bacteriana y realizar su clasificación taxonómica. Finalmente se correlacionó a las especies bacterianas con los diferentes parámetros metabólicos.

Características de la población de estudio:

Criterios de inclusión

Se incluyeron a 14 individuos, hombres y mujeres mayores de 18 años aparentemente sanos (autopercepción), que accedieron a donar las muestras (sangre antes y después del consumo de alimento y de materia fecal). Los individuos declararon no tener dietas específicas como vegana, vegetariana y mediterránea. Todos los individuos firmaron una carta de consentimiento informado. El protocolo cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional De Medicina Genómica INMEGEN (CEI 2019/2, CEI 2011/11).

Criterios de exclusión

Individuos que tomaron medicamentos (antibióticos, probióticos, prebióticos, vitaminas o minerales) tres meses antes de la toma de la muestra o que estuvieran cursando una enfermedad infecciosa. También se excluyeron a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Criterios de eliminación

Personas con curva postprandial incompleta. Muestra de materia fecal mal tomada. Que decidieran abandonar el estudio. También se eliminaron a los individuos que después de la extracción de ADN las muestras no pasaran los controles de calidad para la secuenciación.

Diseño experimental

A cada participante se le realizó una historia clínica completa que incluyó sexo, edad, talla, peso, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa corporal e IMC. Así mismo, se realizó el análisis de bioimpedancia (para conocer la composición corporal), análisis de calorimetría indirecta (MEDGEM) para conocer el gasto energético en reposo y la medición de la tensión arterial diastólica y sistólica.

Se les tomaron 10 muestras de sangre. La primera, después de un ayuno de 8 horas y se utilizó para conocer los niveles basales de glucosa, TG, colesterol total, HDL, LDL, VLDL y HbA1c. El análisis bioquímico se realizó con el equipo *Cholestech LDX Analyzer*. Las 9 restantes, se tomaron después de consumir un alimento mixto (*Ensure*: 57% de hidratos de carbono, 28% de grasa y 15 % de proteína), que les aportó el 30% de su requerimiento diario. Para este análisis se colocó un catéter y se obtuvo sangre en diferentes tiempos (15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300 min), para el análisis del metabolismo postprandial de glucosa y TG.

Criterios para identificar fenotipos de riesgo metabólico:

- **Sobrepeso y obesidad:** Se tomó la clasificación de la OMS para IMC donde: Normopeso va de 18.5 - 24.9; Sobrepeso de 25 - 29.9; y Obesidad ≥ 30 Kg/m² (73).
- **Porcentaje de grasa corporal:** De acuerdo con Cardozo et al., 2016, donde un porcentaje de grasa alto es $> 25\%$ para hombres y $> 32\%$ para mujeres (74).
- **HTA, Dlip, circunferencia de cintura y DT2:** Se utilizó la AHA/NHLB para clasificar a las personas con HTA si la tensión sistólica era ≥ 130 mmHg y la tensión diastólica ≥ 85 mmHg o en tratamiento antihipertensivo en pacientes con antecedentes de hipertensión. Para las Dlip valores de TG ≥ 150 mg/dL o en tratamiento para TG elevados, LDL ≥ 100 mg/dL o en tratamiento para LDL elevado, HDL < 50 para mujeres y < 40 mg/dL para los hombres o en

tratamiento para HDL bajo. Para la circunferencia de cintura ≥ 102 cm para hombres y ≥ 88 cm para mujeres y glucemia en ayunas: ≥ 100 mg/dL o en tratamiento para glucosa elevada (16). La ATP III se utilizó para colesterol total ≥ 200 mg/dL (20) y VLDL ≥ 30 mg/dL (75).

- Hemoglobina glucosilada: De acuerdo con la ADA, se tomó como valores normales $< 5.7\%$, prediabetes de 5.7 a 6.4% y diabetes $\geq 6.5\%$ (76).

Criterios para identificar a los individuos con riesgo cardiometabólico

Los individuos con riesgo cardiometabólicos de acuerdo con el metabolismo postprandial, se identificaron mediante los siguientes criterios:

- Hipertrigliceridemia: CP-TG alterada (valores ≥ 280 mg/dL) en cualquier momento de la curva (65).
- Hiperglucemia: CP-GL alterada (valores ≥ 140 mg/dL) a las dos horas después del consumo de alimento (66).

Análisis microbiano

Para el análisis del microbioma, los individuos recolectaron en la comodidad de su casa una pequeña muestra de materia fecal. Estas muestras se almacenaron a -70°C hasta su análisis. Para la extracción de ADN de materia fecal, se utilizó el *Kit Mini kit QIAamp DNA* (77). Este procedimiento se compone de dos pasos fundamentales: el primero, es la lisis y la separación de impurezas y el segundo es la purificación del ADN. Para cuantificar el ADN, conocer su integridad y pureza se utilizó el equipo *NanoDrop*. Las bibliotecas se construyeron con el *kit Nextera Library Prep*, el cual utiliza una reacción enzimática para fragmentar el ADN, necesita 1 ng de ADN de entrada y es útil para genomas $< 5\text{Mb}$ (78) y la secuenciación se llevó a cabo con *Illumina next generation sequencing (shotgun high-throughput metagenomics)* en un aparato *HiSeq Illumina (Shotgun)*. Esta plataforma de alto

rendimiento proporciona información taxonómica sobre el genoma completo y es posible la clasificación hasta especie. La clasificación de las especies bacterianas se realizó con la plataforma *MetaPhlan 2.0*.

Diversidad bacteriana

- La diversidad alfa: Se utilizó para conocer la riqueza de especies de los individuos, mediante los índices de Shannon y Simpson (55). Los índices se realizaron con el programa estadístico *Rstudio* versión 1.4.1106, utilizando las librerías (*ape*, *DESeq2*, *dplyr*, *ggplot2*, *gplots*, *lme4*, *miLineage*, *phangorn*, *phyloseq*, *lattice*, *permute*, *vegan*, *readxl*).
- La diversidad beta: Se utilizó para conocer la disimilitud entre los individuos con y sin alteraciones cardiometabólicas, mediante el análisis de coordenadas principales (PCoA) con el índice de disimilitud de Bray- Curtis (55). Utilizando el programa estadístico *Rstudio* versión 1.4.1106 y con las librerías (*ape*, *permute*, *lattice*, *vegan*).

Análisis de correlación

Finalmente se correlacionó a las especies bacterianas con los diferentes parámetros metabólicos, mediante el análisis de correlación de Pearson. Se correlacionaron las especies bacterianas más abundantes y los parámetros metabólicos con el programa *Rstudio* Versión 1.4.1106 y las librerías (*ggplot2*, *ggcorrplot*).

Análisis Estadístico

Para explorar diferencias en la composición y diversidad alfa del microbioma intestinal, se realizó un análisis bivariado por sexo, características generales de la población de estudio, parámetros bioquímicos basales y el metabolismo postprandial de TG y glucosa. Este análisis se realizó en el paquete estadístico *Stata*® 14. Para evaluar la distribución de los datos de alfa diversidad y abundancia

relativa de los fillos entre las diferentes categorías, con la prueba de normalidad de D'Agostino Pearson, se evaluó la simetría y la curtosis. Para la homogeneidad de las varianzas, se utilizó la prueba de homocedasticidad de Barlett. Para el contraste de hipótesis entre variables de respuesta continuas y variables independientes con hasta 2 categorías, se utilizó la prueba *T de Student*, cumpliendo los supuestos de independencia, normalidad y homocedasticidad. Prueba de *U de Mann-Whitney* para las variables que no cumplían con el supuesto de normalidad. Cuando las variables independientes tenían 3 o más categorías se utilizó ANOVA si los datos cumplían los supuestos antes enunciados, y *Kruskal-Wallis* cuando no se cumplían. Para todos los casos se consideró un valor significativo con una $P < 0.05$.

Resultados

En la tabla 1 se muestran las medias y desviación estándar de las características generales y de los parámetros basales de la población general y estratificados por sexo. De los 14 individuos 5 fueron hombres (35.71%) y 9 mujeres (64.29%) con un promedio de edad de 34.39 ± 13.88 años, talla de 155.3 ± 7.06 cm, y peso de 67.04 ± 12.78 kg. En relación a la circunferencia de cintura, presentaron un promedio de 87.71 ± 12.39 cm, un IMC de 27.78 ± 5.18 kg/m², porcentaje de grasa corporal de 34.02 ± 10.55 %, presión arterial sistólica de 115.9 ± 12.74 mmHg, y presión arterial diastólica de 77.36 ± 8.44 mmHg. Las medias de los parámetros bioquímicos en ayuno fueron: glucosa 91 ± 5.83 mg/dL, TG 126.57 ± 60.80 mg/dL, colesterol total 179.37 ± 67.39 mg/dL, HDL 57.14 ± 11.47 mg/dL, LDL 115.14 ± 38.60 mg/dL, VLDL 22.71 ± 10.60 mg/dL y HbA1c 5.371 ± 0.44 %. Al estratificar a la población por sexo, se encontró que las variables talla, presión arterial sistólica y presión arterial diastólica, fueron significativamente diferentes entre hombres y mujeres, siendo más elevadas en los hombres, mientras que el porcentaje de grasa corporal fue mayor en las mujeres. Por el contrario, las variables sexo, edad, peso, circunferencia de cintura, IMC, glucosa, TG, colesterol total, HDL, LDL, VLDL y HbA1c no presentaron diferencias significativas por sexo.

Tabla 1. Características generales y parámetros bioquímicos basales de la población de estudio.

Características generales			
Variable	(Total)	(Hombres)	(Mujeres)
sexo		N= 5 (35.71%)	N= 9 (64.29%)
Edad (años)	34.39 ± 13.88	38.46 ± 18.80	32.12 ± 10.96
Talla(cm)	155.3 ±7.06	162.7 ±3.25	151.2 ± 4.75*
Peso(kg)	67.04 ± 12.78	71.12 ± 9.41	64.78 ± 14.32
Circunferencia de cintura(cm)	87.71 ± 12.39	88.0 ± 10.21	87.56 ±14.05
IMC	27.78 ±5.18	26.96 ±3.46	28.23 ± 6.09
% grasa total	34.02± 10.55	23.68 ± 5.04	39.77 ± 8.02*
Presión arterial sistólica (mmHg)	115.9 ± 12.74	128.4 ± 10.92	108.9 ± 7.16*
Presión arterial diastólica (mmHg)	77.36 ± 8.44	84.4 ± 9.34	73.44 ± 4.90*
Parámetros bioquímicos basales			
Glucosa	91 ± 5.83	91 ± 5.95	91 ± 6.12
Triglicéridos	126.57 ± 60.80	138.8 ± 99.72	119.8 ± 29.84
Colesterol total	179.37 ± 67.39	202.2 ± 70.33	166.69 ± 66.33
HDL	57.14 ± 11.47	57± 5.61	57.22 ± 14.07
LDL	115.14 ± 38.60	119.2 ± 60.29	112.9 ± 24.23
VLDL	22.71 ± 10.60	26.2 ± 15.22	20.78 ± 7.41
HbA1c	5.371 ± 0.44	5.18 ± 0.30	5.47 ± 0.49

IMC: índice de masa corporal; **HDL:** lipoproteínas de alta densidad; **LDL:** lipoproteínas de baja densidad; **VLDL:** lipoproteínas de muy baja densidad; **HbA1c:** hemoglobina glucosilada; **cm:** centímetros; **kg:** kilogramos; **mmHg:** milímetros de mercurio. Media y desviación estándar, * P<0.05.

Es importante mencionar que a pesar de que los individuos se consideraban como sanos, se encontraron en 13/14 individuos fenotipos de riesgo cardiovascular como el sobrepeso, la obesidad, HTA y las Dlip (Tabla 2), así como alteraciones metabólicas, que favorecen al desarrollo de enfermedades cardiometabólica (Tabla 3).

Tabla 2. Fenotipos de riesgo cardiovascular de origen metabólico (FRCOM) identificados en la población de estudio.

Variable	Hombre (%)	Mujer (%)	Total (%)
Sobrepeso	14.28	21.42	35.70
Obesidad	7.14	14.28	21.42
HTA	14.28	0	14.28
Dlip	21.43	57.14	78.57
DT2	0	0	0

HTA: hipertensión arterial; **Dlip:** dislipidemias y **DT2:** diabetes tipo II.

Tabla 3. Alteraciones metabólicas presentes en los individuos aparentemente sanos.

ID	Alteración metabólica	Número de alteraciones metabólicas (NAM)
2		1
6		2
1		2
13		2
4		8
14		0
3		2
7		2
5		4
11		4
15		5
8		5
10		8
12		10

- Sobrepeso
- Obesidad
- % grasa corporal
- Circunferencia de cintura
- ↑TG
- ↓HDL
- ↑ Colesterol total
- ↑ LDL
- ↑ VLDL
- Hipertensión arterial
- ↑HbA1c
- Curva postprandial de TG alterada
- Curva postprandial de glucosa alterada

El 21.42% de las mujeres presentaron sobrepeso y el 14.28 % de los hombres. La obesidad se encontró en el 14.28% de las mujeres, mientras que en los hombres solo fue del 7.14%. Las Dlip fueron mayor en las mujeres con un 57.14% y en los hombres en un 21.43%. Por el contrario, solo en los hombres se encontraron valores elevados de HTA $\geq 130/85$ mmHg. Respecto a valores elevados de glucosa, ninguno de los participantes presentó valores de glucosa ≥ 100 mg/dL o refirió estar tomando medicamento. Sin embargo, al analizar la HbA1c, el 28.57% de las mujeres presentó valores $> 5.7\%$, lo que indica que sus niveles de glucosa han variado en los últimos 3 meses.

En cuanto al análisis de frecuencia relativa a nivel de filo, encontramos la presencia de 6 filos bacterianos. Siendo los *Firmicutes* y los *Bacteroides* los filos más abundantes seguidos de *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Verrucomicrobia* y las *Fusobacterias*. En cuanto al filo de los *Firmicutes*, 3 individuos presentaron una frecuencia relativa $\geq 50\%$, en 6 individuos la frecuencia osciló entre el 30 al 50%, y en 5 individuos fue $< 30\%$. En cuanto al filo de los *Bacteroidetes*, 11 individuos presentaron una frecuencia relativa entre el 53 al 90%, y 3 individuos presentaron una frecuencia entre el 45 al 48%. Las *Proteobacterias* se presentaron en 9 individuos con una frecuencia relativa entre el 1 al 3.9%, y el resto de los individuos presentaron una frecuencia menor al 1%. Las *Actinobacterias*, *Verrucomicrobia* y *Fusobacterias* fueron los filos menos abundantes con una frecuencia relativa menor al 2.5% (Figura 1).

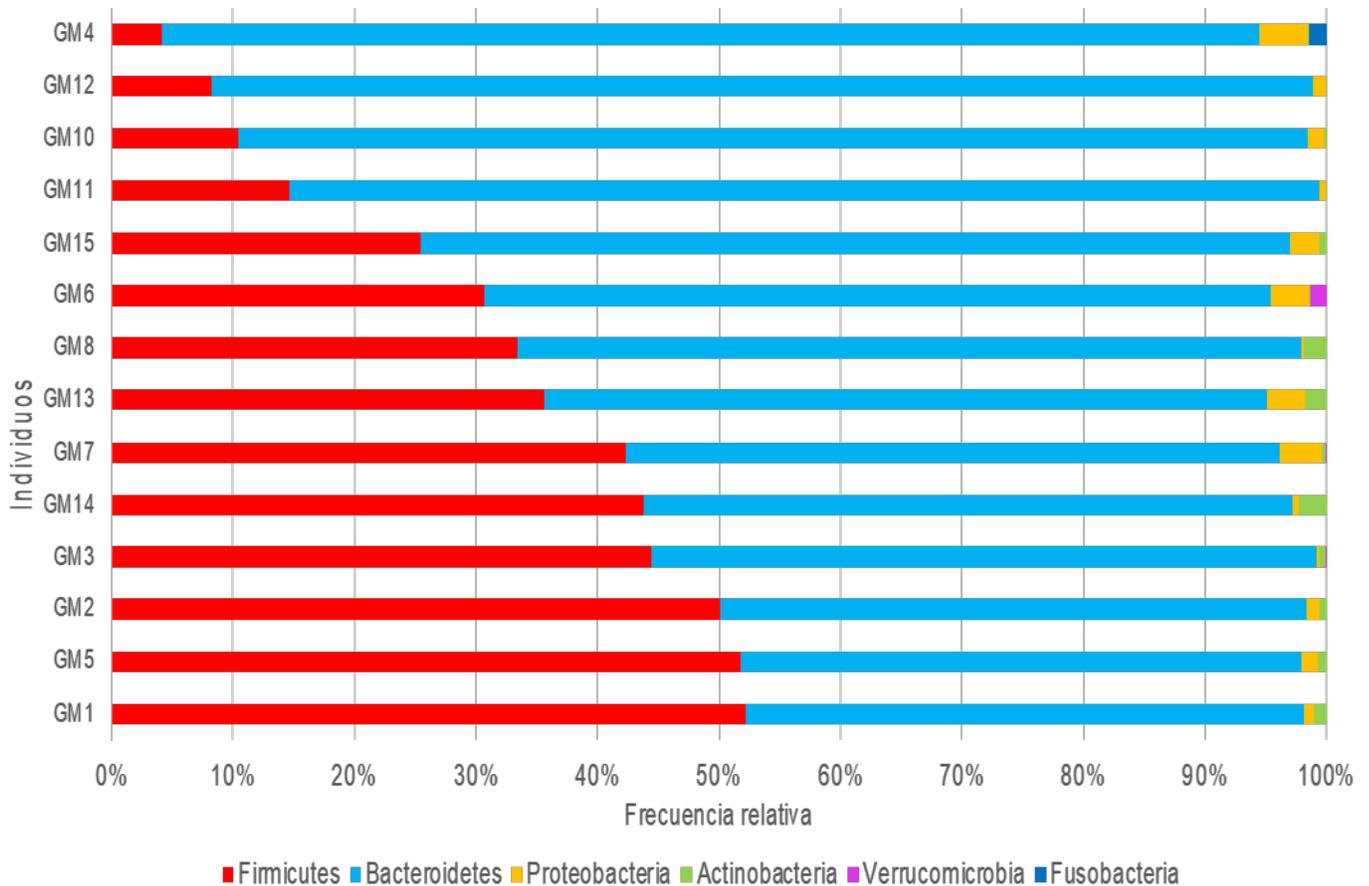


Figura 1. Frecuencia relativa de los 6 filos bacterianos encontrados en 14 individuos aparentemente sanos.

El análisis de los diferentes filos estratificado por las características generales de la población de estudio, mostró que los individuos con valores normales de porcentaje de grasa corporal (<25% en hombres y <32% en mujeres), presentaron una abundancia significativamente mayor de los filos *Firmicutes* y *Actinobacterias*, por el contrario los individuos con valores elevados de porcentaje de grasa corporal (>25% en hombres y >32% en mujeres) tuvieron una mayor abundancia en *Bacteroidetes* y *Proteobacterias* (Figura 2a). Para *Verrucomicrobia* y *Fusobacterias*, no se encontraron diferencias significativas entre los individuos con porcentajes normales y altos de grasa corporal.

En cuanto al IMC encontramos una abundancia significativamente mayor de *Actinobacterias* en individuos con normopeso, comparado con los individuos con sobrepeso y obesidad (Normopeso 18.5-24.9, Sobrepeso de 25-29.9 y Obesidad ≥ 30 kg/m²). Respecto a los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, se observó que conforme incrementaba el IMC aumentaban los *Bacteroides* y disminuyen los *Firmicutes*, sin embargo, las diferencias no fueron significativas (Figura 2b).

No se observaron diferencias significativas a nivel de filo entre hombres y mujeres, ni en los individuos con valores normales y elevados de circunferencia de cintura (Figuras 2c-d).

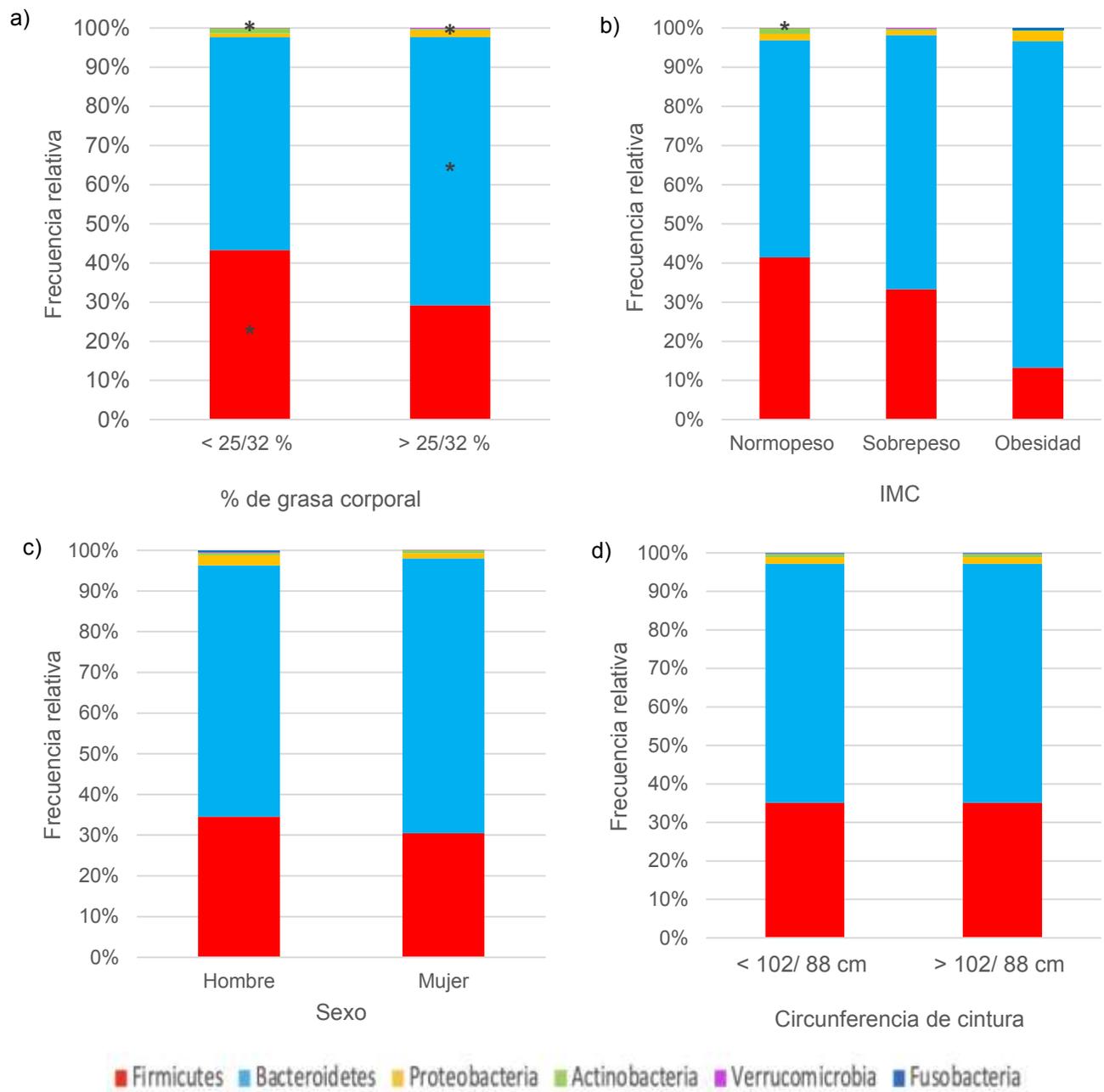


Figura 2. Frecuencia relativa a nivel de filo estratificado por **a)** Porcentaje de grasa corporal, **b)** Índice de masa corporal (IMC) **c)** Sexo y **d)** Circunferencia de cintura. **IMC:** índice de masa corporal: Normopeso 18.5-24.9, Sobrepeso de 25-29.9 y Obesidad ≥ 30 kg/m², *P<0.05.

Por otro lado, también encontramos diferencias significativas entre los individuos con y sin alteraciones en los parámetros bioquímicos basales. Se observó una diferencia significativamente mayor en el filo de los *Firmicutes* en individuos con valores normales de TG, por el contrario, se observó una abundancia significativamente mayor de *Bacteroidetes* y *Fusobacterias* en los individuos con valores elevados de TG (≥ 150 mg/dL) (Figura 3a).

En relación con la HbA1c, se encontró una abundancia significativamente mayor de *Firmicutes* en los individuos con valores normales. Contrario a esto, en individuos con valores elevados de HbA1c ($>5.7\%$), se encontró una abundancia significativamente mayor de *Bacteroidetes* (Figura 3b). Los individuos con valores normales de VLDL tuvieron una abundancia significativamente mayor del filo *Firmicutes*, mientras que los individuos con valores ≥ 30 mg/dL, presentaron una abundancia significativamente mayor de *Bacteroides*. Para los filos *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Verrucomicrobia* y *Fusobacteria* no se reportaron diferencias significativas (Figura 3c).

Por el contrario, en los parámetros colesterol total, HDL y LDL no encontramos diferencias a nivel de filo entre los individuos con valores normales y elevados de dichos parámetros (Figuras 3d-f).

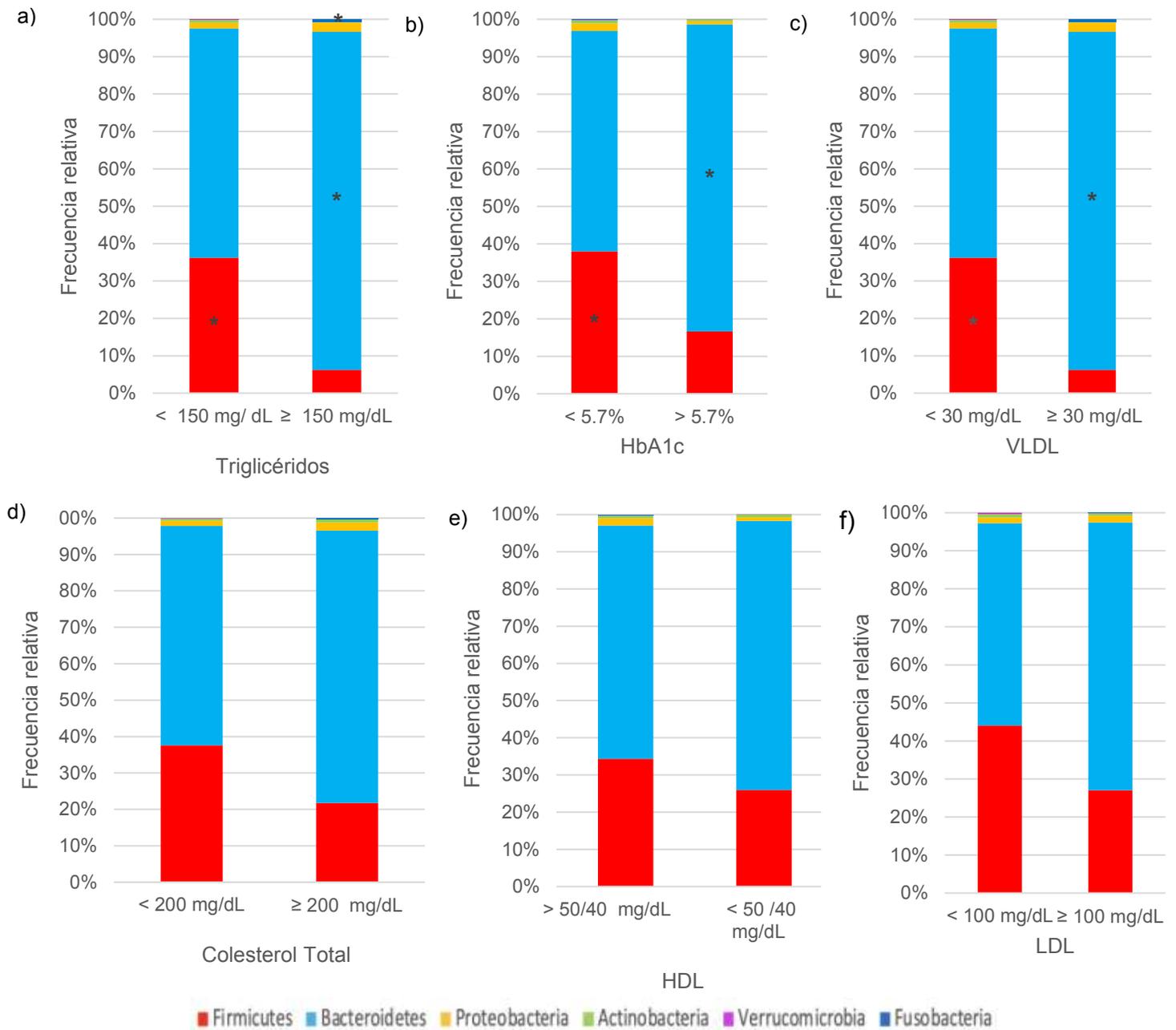


Figura 3. Frecuencia relativa a nivel de filo estratificado por **a)** Triglicéridos, **b)** HbA1c, **c)** VLDL, **d)** Colesterol total, **e)** HDL y **f)** LDL. **HbA1c:** hemoglobina glucosilada, **VLDL:** lipoproteínas de muy baja densidad, **HDL:** lipoproteínas de alta densidad y **LDL:** lipoproteínas de baja densidad. *P<0.05.

El análisis de los filos bacterianos y su correlación con FRCOM mostró que los individuos con HTA ($\geq 130/85$ mmHg), presentaron una abundancia significativamente mayor de *Fusobacterias* comparado con los individuos sin HTA (Figura 4a). Respecto a las Dlip (alteración en algunos de los parámetros, TG, colesterol total, HDL, LDL y VLDL), no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los filos bacterianos: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Verrucomicrobia* y *Fusobacterias* (Figura 4b).

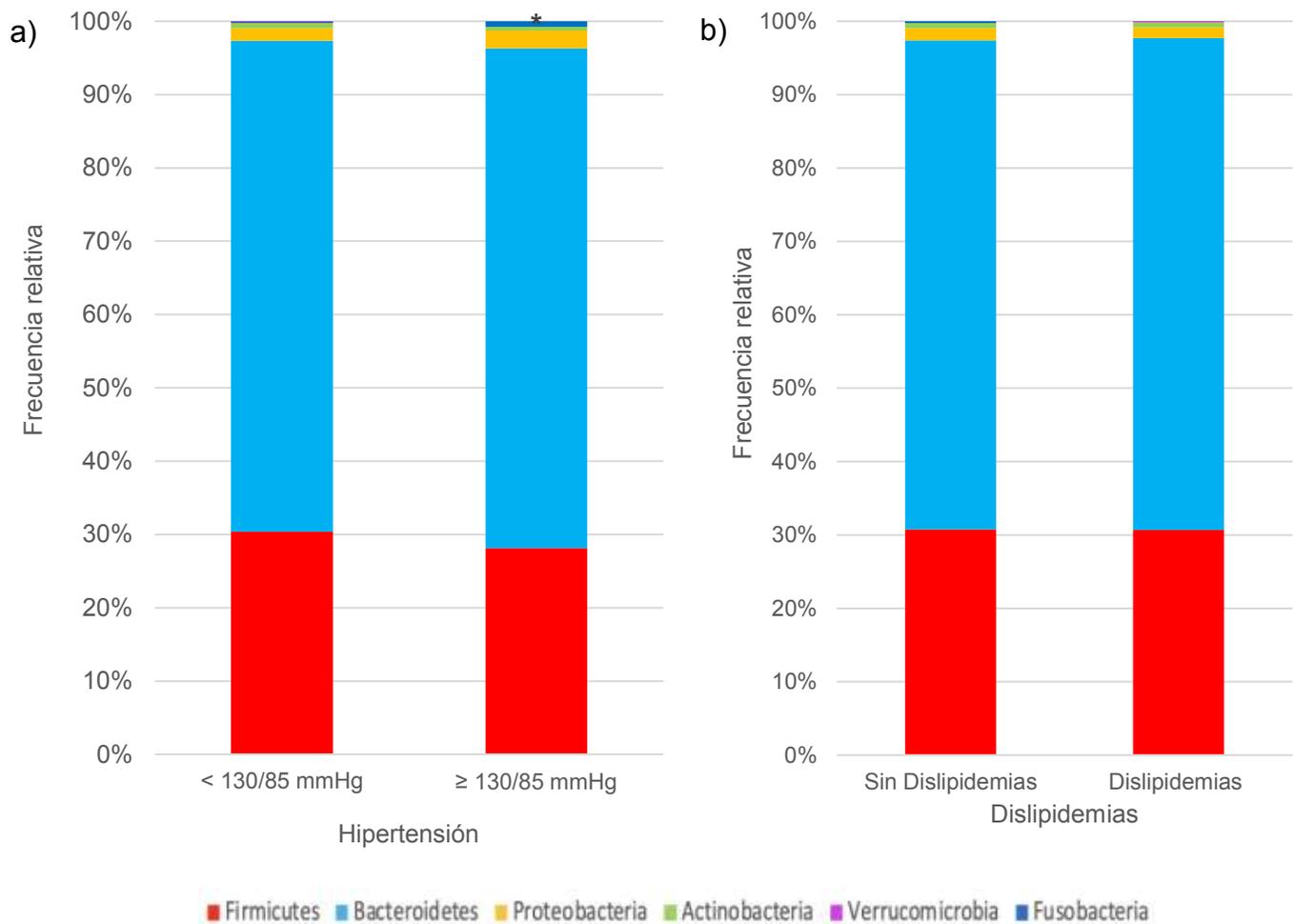


Figura 4. Frecuencia relativa a nivel de filo estratificado por **a)** Hipertensión y **b)** Dislipidemias. Puntos de corte para: dislipidemias (alteración en algunos de los parámetros, TG, colesterol total, HDL, LDL y VLDL), * $P < 0.05$.

En el análisis de las frecuencias relativas a nivel de filo y el metabolismo postprandial de glucosa y TG, encontramos que 2 individuos presentaron CP-TG alterada (≥ 280 mg/dL, en cualquier momento de la curva); 3 individuos CP-GL alterada (≥ 140 mg/dL), y 9 individuos sin alteraciones. Los individuos sin alteraciones en el metabolismo postprandial tuvieron una abundancia significativamente mayor de *Firmicutes* ($P=0.02$) comparado con los individuos con alteraciones. En el resto de los filos no se observaron diferencias significativas. Respecto a los individuos con CP-TG alterada, se observó una abundancia significativamente mayor de *Bacteroidetes* y *Fusobacterias*, por el contrario en los filos *Firmicutes*, *Proteobacterias*, *Actinobacterias* y *Verrucomicrobia* no se encontraron diferencias entre los individuos con y sin alteraciones. Con relación a la CP-GL no se observaron diferencias significativas entre los individuos sin alteraciones en el metabolismo postprandial respecto a los individuos con CP-GL alterada (Figura 5).

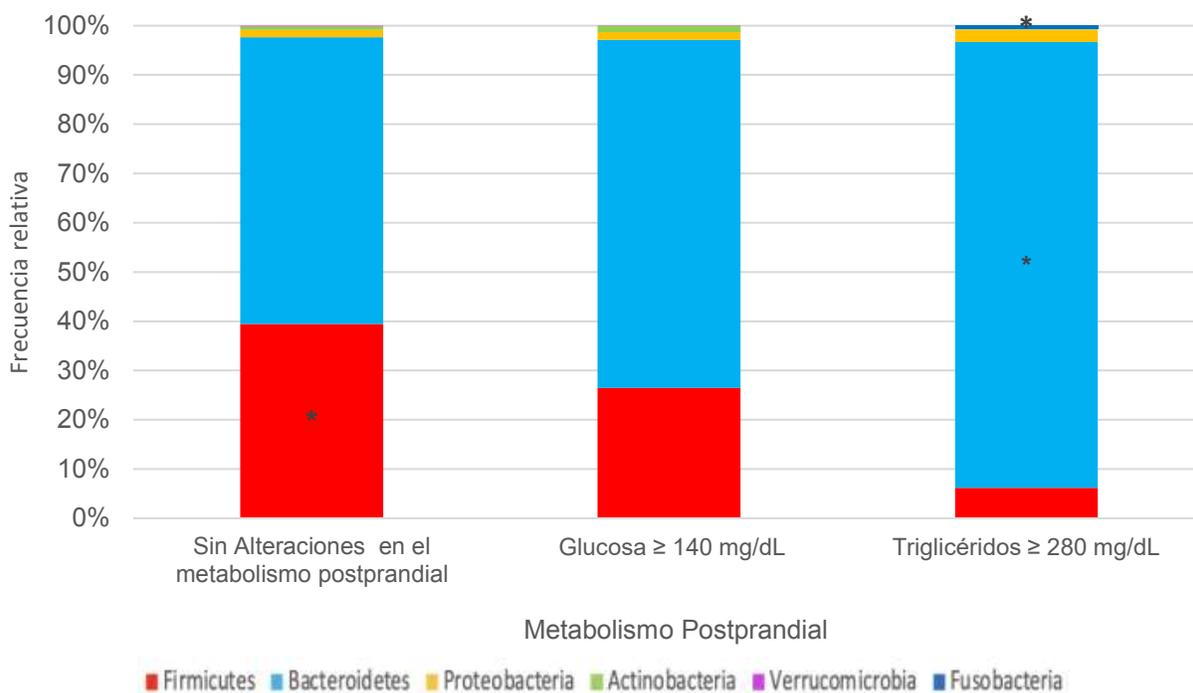


Figura 5. Frecuencia relativa a nivel de filo y el metabolismo postprandial de glucosa y triglicéridos, * $P < 0.05$.

En resumen, el análisis a nivel de filo mostró que, los individuos con valores elevados del porcentaje de grasa corporal, HbA1c, TG basales, CP-TG alterada y HTA, presentaron una mayor abundancia de *Bacteroidetes*, *Proteobacterias* y *Fusobacterias*, a diferencia de los individuos con normopeso y sin alteraciones metabólicas, que presentaron una mayor abundancia de *Firmicutes* y *Actinobacterias*.

Un tercer análisis en relación con las especies bacterianas presentes en la población de estudio mostró, 26 especies con abundancias mayores a 1.5%, de las cuales 9 especies se compartieron en todos los individuos, las especies compartidas fueron: *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Alistipes putredinis*, *Bacteroides stercoris*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides uniformis*, *Roseburia inulinivorans*, *Dorea longicatena* y *Roseburia hominis*. La especie *Prevotella copri* fue la más abundante, sin embargo, no fue compartida en todos los individuos, ya que estuvo presente en 12/14 individuos. Las especies *Lactobacillus ruminis*, *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Roseburia intestinalis*, *Bacteroides ovatus*, *Eubacterium siraeum*, *Ruminococcus bromii*, *Bacteroides coprophilus*, *Barnesiella intestinihominis*, *Prevotella stercorea*, *Parabacteroides merdae*, *Eubacterium eligens*, *Phascolarctobacterium succinatutens*, *Butyrivibrio Crossotus* y *Bacteroides _sp_4_3_47faa*, fueron especies abundantes pero no compartidas en todos los individuos aparentemente sanos (Figura 6). Mientras que se encontraron 74 especies menos abundantes (abundancias <1.5%) de las cuales 6 se compartieron en todos los individuos con abundancias de (0.5%), estas fueron: *Alistipes shahii*, *Coprococcus catus*, *Coprococcus comes*, *Ruminococcus obeum*, *Ruminococcus torques* y *Dorea formicigenerans*. Aún existen muchas especies que siguen sin ser calcificadas, las cuales podrían estar implicadas en el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas (Anexo 1 Figura 1).

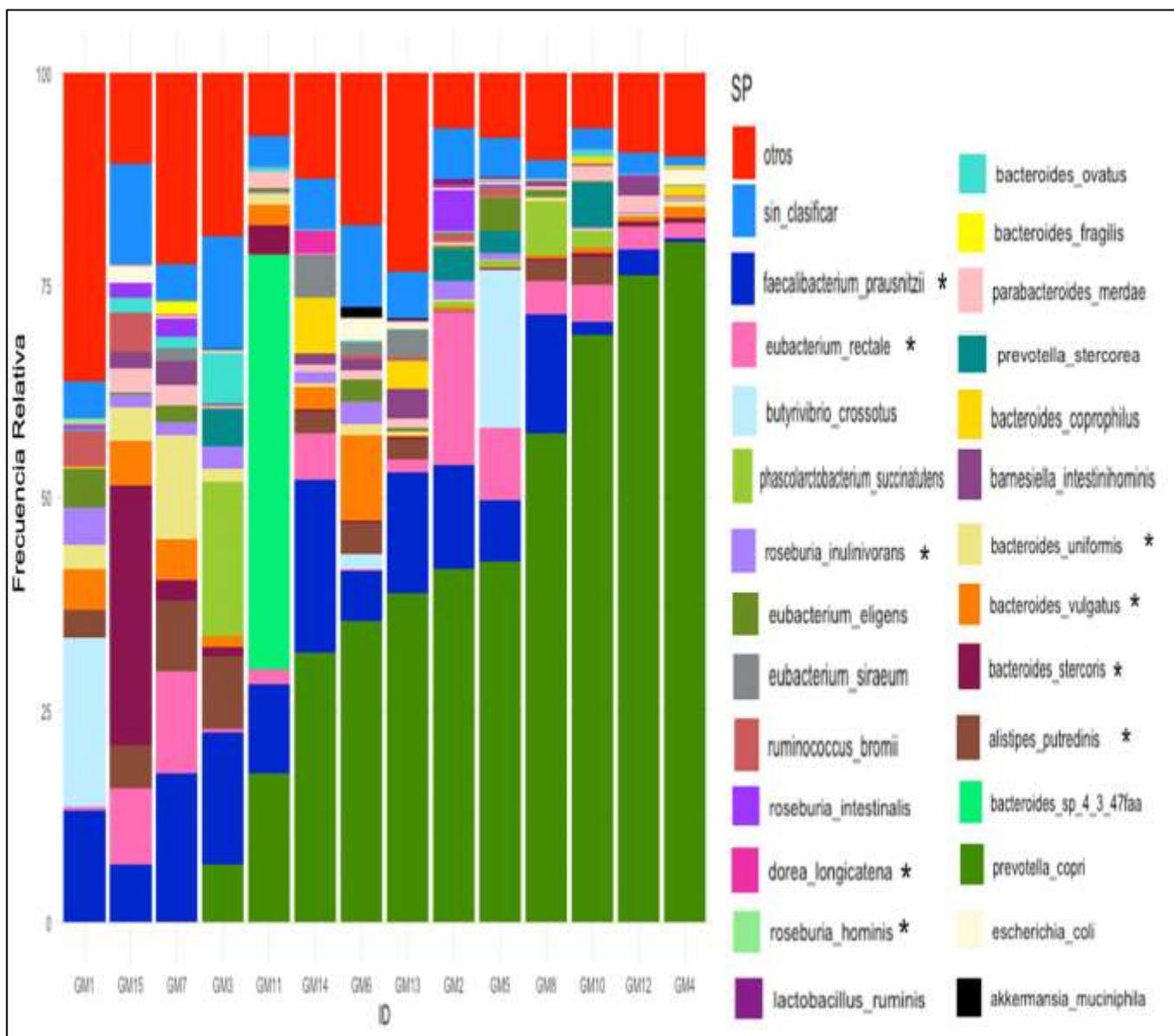


Figura 6. Frecuencia relativa de las 26 especies más abundantes en personas aparentemente sanas. Las 9 especies compartidas en los 14 individuos están señaladas con un asterisco.

De forma interesante, *Akkermansia muciniphila* se encontró en abundancia en un individuo sin alteraciones en los parámetros basales ni postprandiales, lo que sugiere un posible efecto benéfico de esta especie. *Phascolarctobacterium succinatutens* estuvo presente en 5 individuos: en 4 mujeres, las cuales presentaron la mayor abundancia de esta especie, lo que podría sugerir que es más abundante en las mujeres. Por otro lado, *Bacteroides stercoris* se encontró en un individuo con obesidad con IMC de 30 kg/m², alto porcentaje de grasa (54.3%), colesterol total elevado (219 mg/dL) y LDL de 128 mg/dL, y *Butyrivibrio crossotus* se encontró en individuos con alteraciones metabólicas como, HTA (140/90 mmHg), LDL (109 mg/dL), IMC (28.5 kg/m²) y un porcentaje de grasa corporal de 39.6%. Finalmente, *Bacteroides_sp_4_3_47faa*, se encontró en un individuo con un IMC de 26.6 kg/m², elevado porcentaje de grasa corporal (44.7%) y HbA1c de 5.7%, lo que sugiere que probablemente estas especies están relacionadas con el aumento de peso, grasa corporal y alteraciones metabólicas (Figura 6).

Se analizó la diversidad alfa para conocer la riqueza de especies y la diversidad beta para conocer la disimilitud, y saber si existe semejanza de la composición de la MI entre los individuos. Encontramos una disminución significativa de la diversidad alfa (menor número de especies bacterianas) en los individuos con valores de TG (≥ 150 mg/dL), VLDL (≥ 30 mg/dL) y HbA1c ($> 5.7\%$), comparado con los individuos con valores normales (Figuras 7a-c). Interesantemente, en las variables de estudio, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa corporal, IMC, colesterol total, HDL, LDL, CP-GL, HTA y Dlip también se encontró una disminución en la diversidad alfa en los individuos con valores alterados comparado con individuos con valores normales, sin embargo, estas diferencias no fueron significativas (Anexo 1 Figuras 2-4).

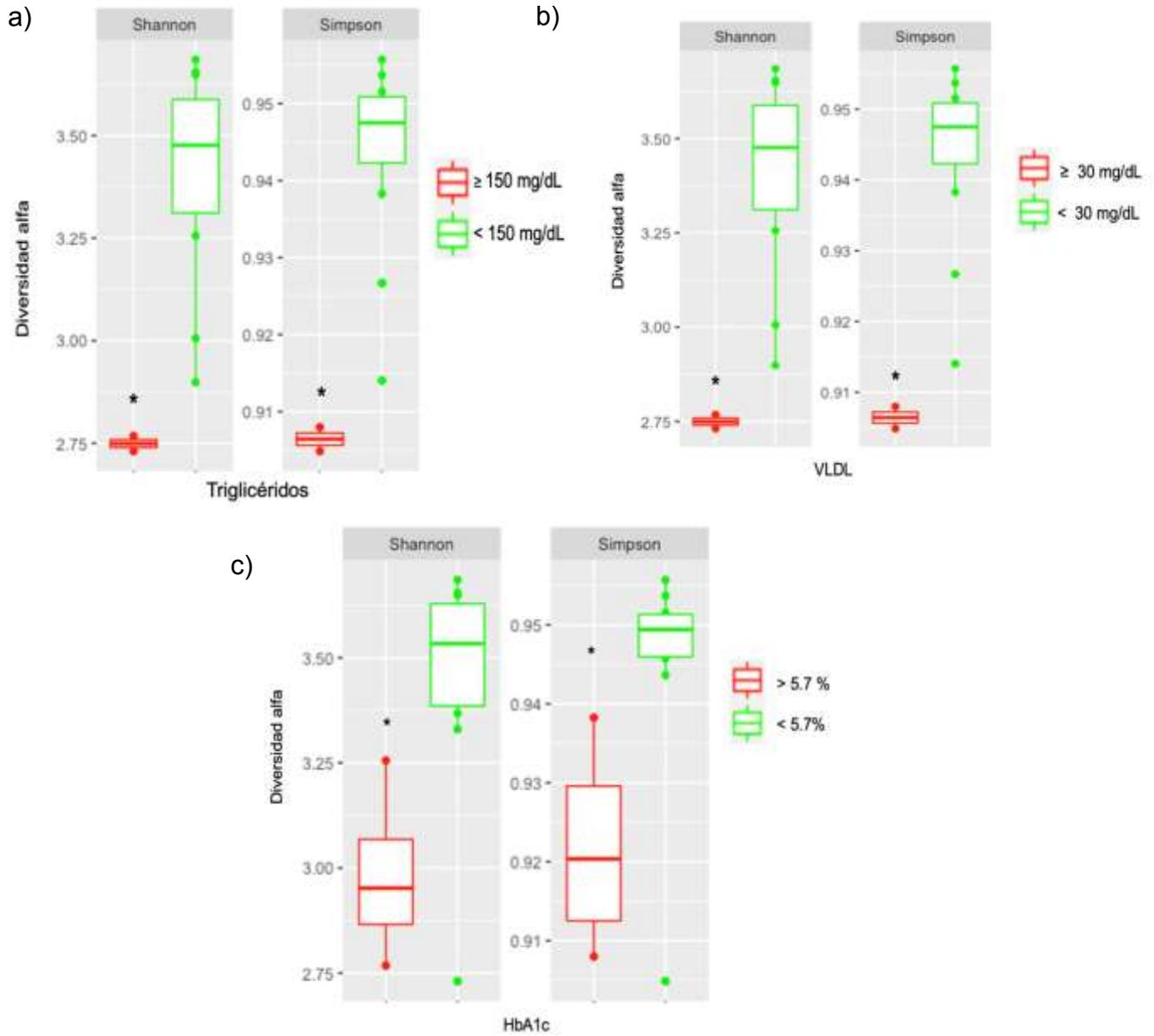


Figura 7. Disminución significativa de la diversidad alfa y parámetros bioquímicos basales. **a)** Trigliceridos, **b)** VLDL y **c)** HbA1c. Se muestra la media, percentiles 25 y 75, valores máximos, mínimos y extremos de los índices de diversidad alfa (Shannon y Simpson). **VLDL:** lipoproteínas de muy baja densidad y **HbA1c:** hemoglobina glucosilada, * $P < 0.05$.

En cuanto a la diversidad alfa y el metabolismo postprandial encontramos que los individuos con CP-TG alterada, presentaron una disminución significativa de la diversidad alfa comparado con los individuos con CP-TG normal. Por el contrario no se encontraron diferencias significativas entre los individuos con CP-GL alterada y los individuos con CP-GL normal (Figura 8).

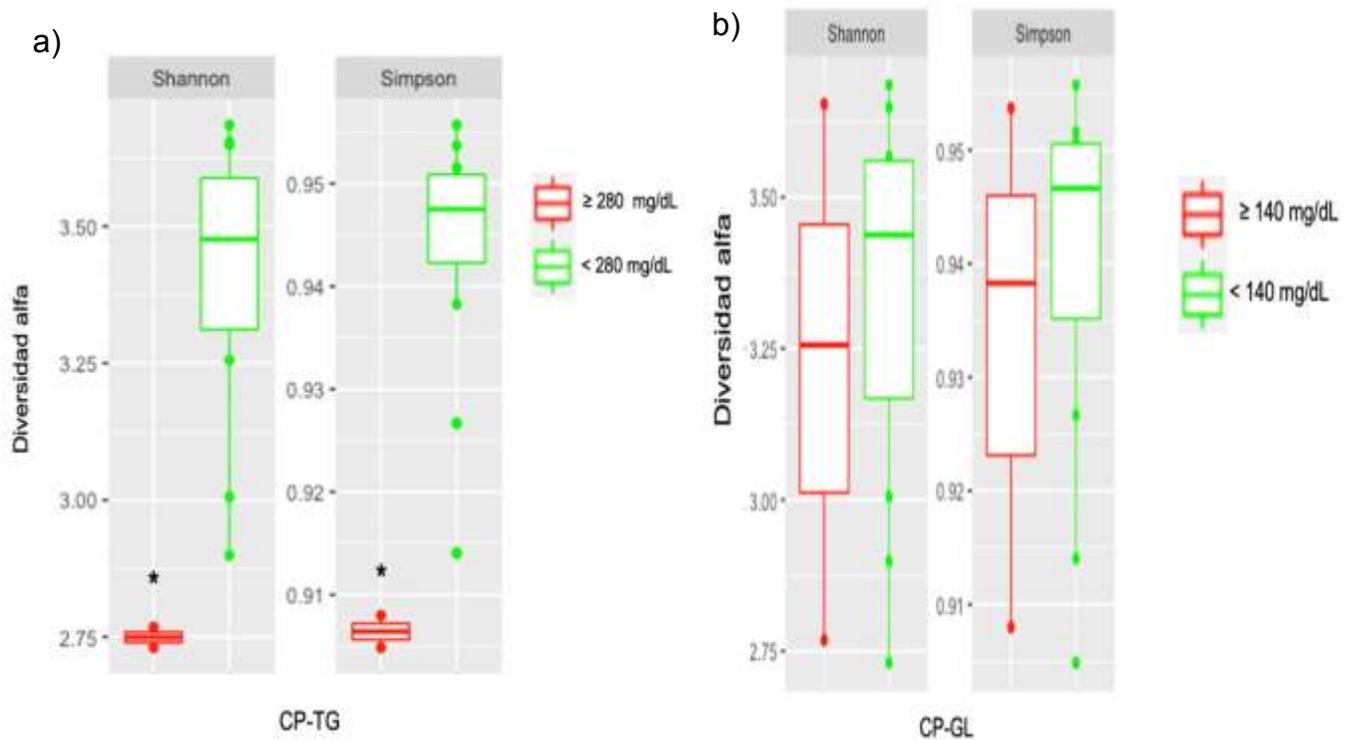


Figura 8. Diversidad alfa y el metabolismo postprandial de **a)** Triglicéridos y **b)** Glucosa. Se muestra la media, percentiles 25 y 75, valores máximos, mínimos y extremos de los índices de diversidad alfa (Shannon y Simpson), * P<0.05.

En cuanto a la diversidad beta, pareciera que hay semejanza en la composición de la MI en los individuos con valores elevados de HbA1c y entre los individuos con valores normales (Figura 9a). Para poder observar mejor esta semejanza, se realizó un PCoA únicamente en el grupo de mujeres, ya que fue en este grupo donde se observaron los valores elevados de HbA1c (haciendo más evidente la posible agrupación entre las mujeres con y sin alteraciones de HbA1c) (Figura 9b). Por el contrario, en las variables sexo, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa corporal, IMC, TG, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, CP-GL, CP-TG, HTA y Dlip no se observó una agrupación clara, lo que indica que hay una falta de semejanza en la composición de la MI entre los individuos con y sin alteraciones metabólicas (Anexo 1 figuras 5-8). Sin embargo, se necesitan ampliar el número de individuos e incluir factores como la dieta, el ambiente, el estilo de vida, etc.

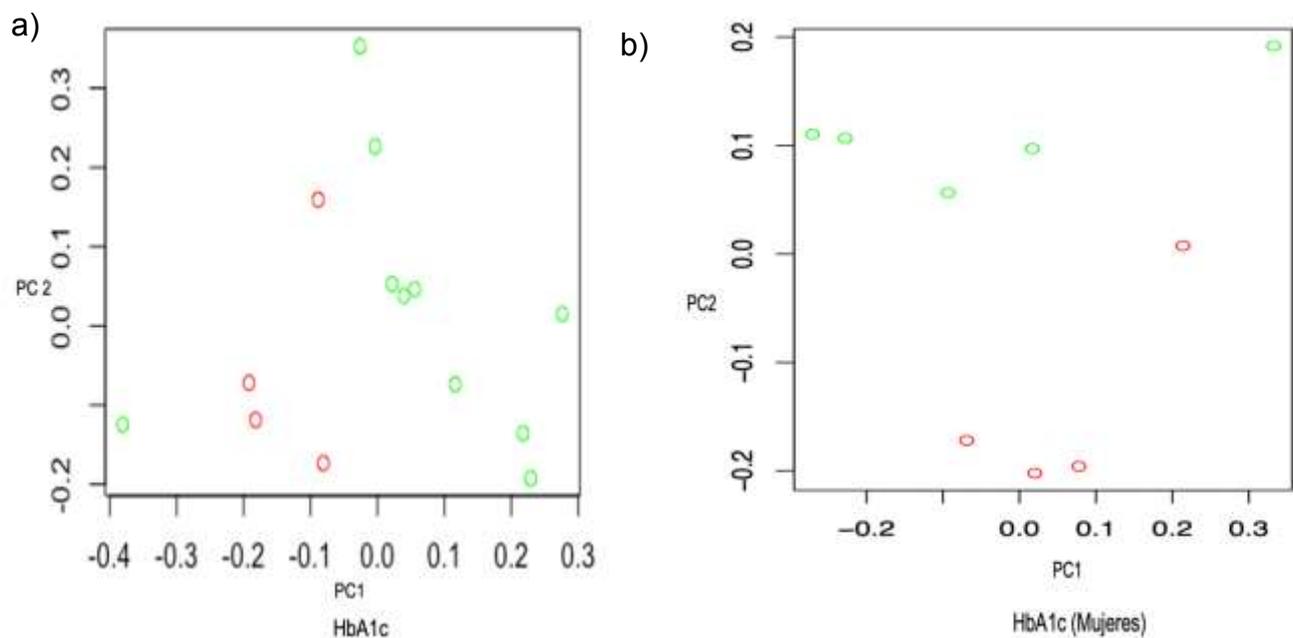


Figura 9. Diversidad beta y hemoglobina glucosilada (HbA1c). **a)** En toda la población de estudio y **b)** En el grupo de mujeres. **HbA1c:** hemoglobina glucosilada. Los individuos con valores normales de HbA1c (<5.7%) están en (verde) y los individuos con valores elevados de HbA1c (>5.7%) en (rojo).

En resumen, los individuos con parámetros bioquímicos basales alterados, presencia de FRCOM y curvas postprandiales alteradas presentaron una menor diversidad alfa, es decir menor número de especies totales comparadas con los individuos sin alteraciones. Sin embargo, solo se presentó una disminución significativa en individuos con valores elevados de TG, CP-TG alterada, VLDL y HbA1c. En cuanto a la diversidad beta, se observó una posible semejanza en la composición de la MI de los individuos con valores elevados de HbA1c e individuos con valores normales.

Respecto al metabolismo postprandial se realizó una estratificación de los individuos con relación al metabolismo postprandial de glucosa y TG de acuerdo con el IMC y el porcentaje de grasa corporal. El análisis del metabolismo postprandial de TG mostró una ligera tendencia únicamente en los individuos con sobrepeso y CP-TG alterada ($P= 0.051$), comparado con los individuos con normopeso (Figuras 10a-b).

Sin embargo, para los individuos con CP-GL alterada, la discriminación no fue clara y no se logró identificar a los individuos con riesgo cardiometabólico mediante el metabolismo postprandial de glucosa de acuerdo con el IMC y el porcentaje de grasa corporal, ya que no se encontraron diferencias significativas (Figuras 10c-d).

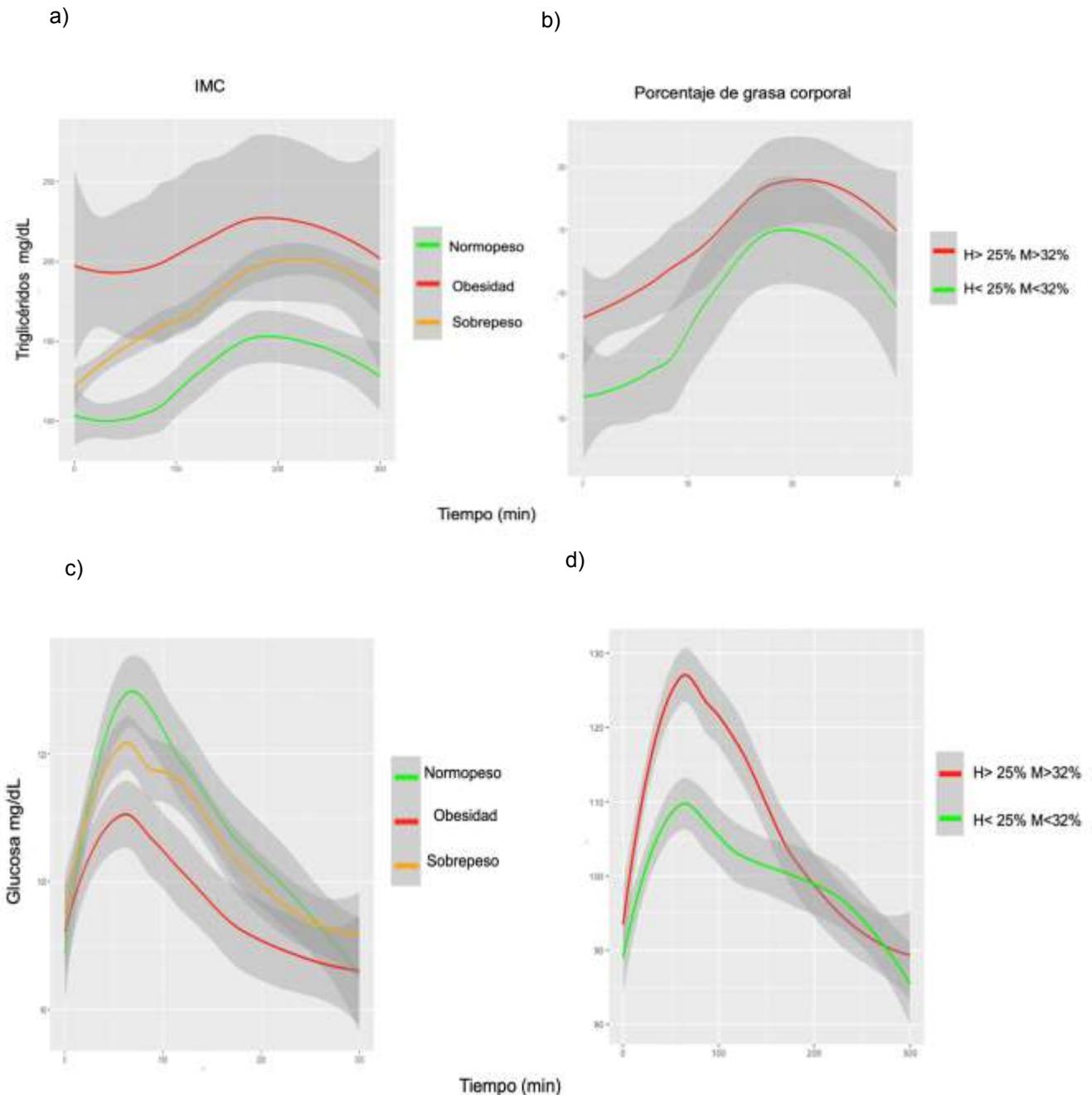


Figura 10. Curvas postprandiales de triglicéridos y glucosa de acuerdo con el IMC (a y c) y con el porcentaje de grasa corporal (b y d). La sombra gris detrás de cada línea representa el intervalo de confianza de 70%. **H:** hombre y **M:** mujer. Puntos de corte: para determinar el riesgo cardiometabólico de acuerdo con el metabolismo postprandial de triglicéridos (≥ 280 mg/dL) y glucosa (≥ 140 mg/dL). Los valores graficados son las medias de cada valor.

Finalmente, se correlacionó a las 26 especies más abundantes con las características generales y los parámetros bioquímicos basales y se encontraron las siguientes correlaciones negativas significativas ($P < 0.05$): se observó un aumento de la especie *Eubacterium siraeum* con la disminución de IMC; *Eubacterium eligens* con la disminución del VLDL; *Prevotella stercorea* con niveles normales de glucosa en ayuno, y *Roseburia inulinivorans* con $< \text{HbA1c}$. Por el contrario, *Bacteroides uniformis* se correlacionó positivamente con el HDL, es decir una mayor abundancia de la especie favorece a un mayor HDL (Figura 11).

Interesantemente, también encontramos especies que tuvieron correlaciones tanto positivas como negativas, tal como: *Prevotella copri* que conforme incrementaba la abundancia de *P. copri*, los niveles de HDL disminuían, por el contrario aumentaban los TG, VLDL y la HbA1c; *Parabacteroides merdae* se correlacionó positivamente con el porcentaje de grasa corporal y negativamente con la presión arterial sistólica y diastólica; con *Alistipes putredinis* se observó que conforme aumentaba la especie los niveles de glucosa en ayuno disminuían y el HDL aumentaba, y finalmente *Faecalibacterium prausnitzii* que se correlacionó negativamente con el IMC, la circunferencia de cintura, TG y VLDL, y positivamente con el HDL (Figura 11).

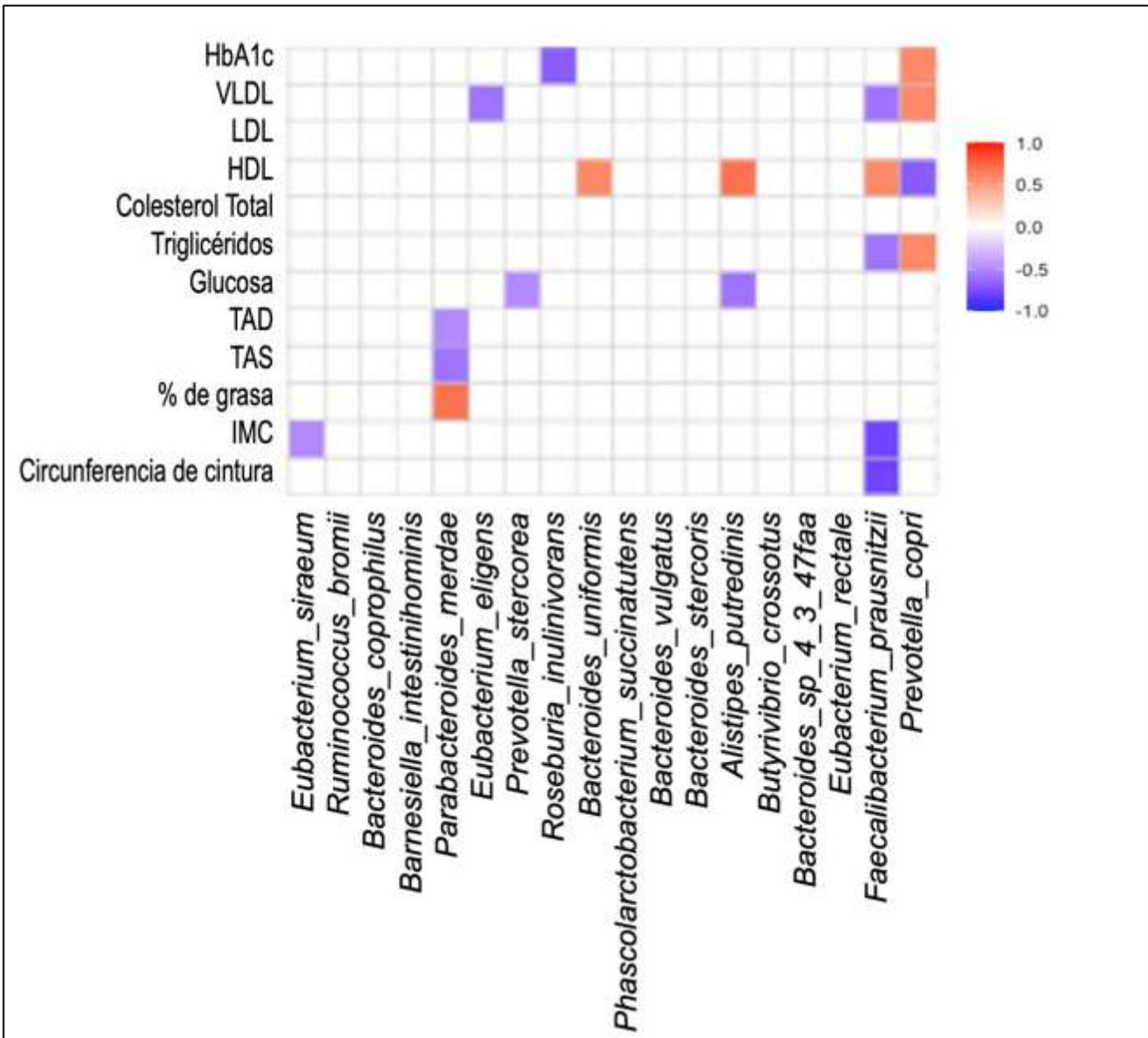


Figura 11. Especies bacterianas y su correlación con diferentes parámetros metabólicos. Rojo: 1, es una correlación fuerte y positiva; naranja: 0.5, correlación media y positiva; lila: -0.5, correlación media y negativa, y morado: -1 correlación fuerte y negativa.

Discusión

Está bien documentado que factores fisiológicos, hormonales, bioquímicos y genéticos influyen en las diferencias de composición corporal entre hombres y mujeres. Las mujeres presentan una mayor masa grasa, mientras que los hombres mayor masa muscular (79). Lo cual concuerda con nuestros hallazgos, ya que las mujeres presentaron un mayor porcentaje de grasa corporal. Las diferencias en el metabolismo, la oxidación y el almacenamiento de los ácidos grasos, hidratos de carbono y proteínas podrían estar implicados en la predisposición a desarrollar enfermedades cardiometabólicas (80). Es importante recalcar que la percepción de estar sano no va de la mano con el estado de salud, ya que en los individuos aparentemente sanos, se encontraron FRCOM, como el sobrepeso, la obesidad, HTA y las Dlip, así como alteraciones metabólicas que podrían favorecer el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas.

El INEGI en 2020, reportó que los hombres presentaron una mayor prevalencia de sobrepeso que las mujeres (42% vs. 37%); en cuanto a la obesidad las mujeres mayores de 20 años presentaron una mayor prevalencia que los hombres (15). A su vez, la ENSANUT 2020, reportó una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres que en hombres (76% vs. 72.1%) (12) lo cual es consistente con nuestros resultados. La HTA es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y la ENSANUT 2020 reportó una prevalencia de HTA en población mexicana de 13.4%, siendo más prevalente en las mujeres que en hombres (15.7% vs. 10.9 %) (12, 81) en nuestra población de estudio la HTA solo se presentó en los hombres. Respecto a las Dlip en la ENSANUT 2018, el 19.5 % de la población mayor de 20 años, presentó valores elevados de colesterol y TG, siendo más prevalente en las mujeres que en los hombres (21.0% vs. 17.7%) (23). Para la hipertrigliceridemia, la ENSANUT 2020, reportó un 49% de prevalencia, 28.2% de HDL bajo y 26.1% de colesterol total elevado en adultos (12), lo cual concuerda con nuestros resultados ya que las Dlip fueron más comunes en las mujeres que en los hombres (50% vs. 21.42%). La MI

está compuesta por bacterias, arqueas, hongos, virus y bacteriófagos que interactúan en nuestro aparato digestivo. En el presente estudio, se observó que los filos más abundantes fueron, los *Firmicutes* y los *Bacteroidetes*, seguidos de las *Proteobacterias*, las *Actinobacterias*, las *Verrucomicrobias* y las *Fusobacterias*, lo cual coincide con lo reportado en la literatura (32,33, 82).

A nivel de filo encontramos una mayor abundancia de *Firmicutes* en los individuos con valores normales de porcentaje de grasa corporal, HbA1c, VLDL, TG y sin alteraciones en el metabolismo postprandial de glucosa y TG. Las bacterias pertenecientes al filo de los *Firmicutes* son productoras de butirato, que es el producto final de la fermentación de los glúcidos, los cuales proporcionan energía y protección a los colonocitos intestinales. Se ha reportado también, que incrementan la sensibilidad a la insulina y ejercen actividad antiinflamatoria, por lo que las bacterias que pertenecen a este filo son consideradas como un indicador de buena salud (83, 84). El filo de los *Firmicutes* representa entre el 50 al 70% de las bacterias intestinales en los adultos, y son responsables de conversiones metabólicas clave en el intestino, como la transformación de lactato a butirato o propionato, y la acetogénesis, siendo pieza clave en la degradación de polisacáridos (85). Nuestros hallazgos son consistentes con lo reportado anteriormente.

Por el contrario, encontramos que los individuos con aumento de porcentaje de grasa corporal, HbA1c, VLDL, y TG y CP-TG alterada, presentaron una mayor abundancia de *Bacteroidetes*. Mientras que las *Proteobacterias* fueron más abundantes en individuos con valores elevados de porcentaje de grasa corporal. Las bacterias gramnegativas como los *Bacteroidetes* y las *Proteobacterias*, presentan una gran proporción de lipopolisacáridos (LPS) en su membrana plasmática externa; estos LPS tienen un potente efecto tóxico, con actividad endotóxica y son considerados dañinos para la salud, ya que estimulan el sistema inmune, favoreciendo la inflamación y una mayor predisposición de resistencia a la insulina y enfermedades cardiometabólicas (83, 86). Estos reportes están estrechamente relacionados con nuestros resultados, ya que observamos mayor

abundancia de *Bacteroidetes* y *Proteobacterias* en individuos con elevado porcentaje de grasa corporal, HbA1c, TG y CP-TG alterada, lo que sugiere que un aumento de *Bacteroidetes* y *Proteobacterias* en la MI podría aumentar el riesgo de padecer enfermedades cardiometabólicas. Sin embargo, debido a que nuestro tamaño de muestra es pequeño, tenemos que incrementarlo para validar este resultado.

De manera interesante, también observamos que conforme se incrementa el IMC, hay un aumento de los *Bacteroides* y una disminución de los *Firmicutes* lo que se ha relacionado con una mayor predisposición a enfermedades como la obesidad y la DT2. Sin embargo, estudios recientes han mostrado resultados contradictorios por lo que se requieren de más estudios para confirmar o rechazar esta relación. Así, algunos estudios reportan asociación entre el aumento de la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* con la obesidad y en otros no se observa esta relación (25). Por lo tanto, estos datos deben ser tratados cuidadosamente y no pueden ser utilizados como un biomarcador de obesidad.

Se ha evidenciado recientemente, que las *Actinobacterias* podrían estar modulando el peso corporal. Un estudio en donde se analizó la MI de 84 jóvenes con normopeso, sobrepeso y obesidad, reportó una asociación significativa entre la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*, y la abundancia de *Bacteroidetes* y *Actinobacterias* con el índice de masa corporal y la grasa visceral (87). Otro estudio realizado en gemelos obesos y magros reportó resultados similares, ya que el filo de las *Actinobacterias* fue más abundante en los gemelos obesos (88). Esto sugiere que el filo de las *Actinobacterias*, que está compuesto por el género *Bifidobacterium* podría desempeñar un papel en el aumento de peso y la obesidad. Sin embargo, contrario a lo publicado, nosotros encontramos una abundancia significativamente mayor de *Actinobacterias* en individuos con valores normales de porcentaje de grasa corporal y con normopeso, por lo que es necesario ampliar nuestro número de muestra para profundizar en este resultado. En cuanto a las *Fusobacterias*, encontramos una mayor abundancia en individuos con TG elevados, HTA y CP-TG

alterada. En apoyo a estos hallazgos, se ha reportado un incremento de este filo en pacientes con enfermedad coronaria. Adicionalmente, la especie *Fusobacterium nucleatum*, se ha asociado con el desarrollo de las ECV (89).

En resumen, los resultados anteriores sugieren que cambios en la composición de la MI a nivel de filo, podrían estar implicados con un mayor riesgo cardiometabólico, ya que observamos que los individuos con mayor abundancia de *Bacteroidetes*, *Proteobacterias*, y *Fusobacterias* presentaron un mayor riesgo a desarrollar enfermedades cardiometabólicas. Por el contrario, los individuos con mayor abundancia de los filos bacterianos *Firmicutes* y *Actinobacterias*, presentaron valores normales de los parámetros en estudio, lo que podría sugerir que una mayor abundancia en dichos filos proporcionaría un efecto cardioprotector.

A nivel de especie, se encontraron 9 especies bacterianas compartidas en todos los individuos con abundancias (>1.5%): *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Alistipes putredinis*, *Bacteroides stercoris*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides uniformis*, *Roseburia inulinivorans*, *Dorea longicatena* y *Roseburia hominis*. Otras 17 especies se presentaron en diferentes frecuencias en cada individuo. La presencia de estas especies bacterianas en los individuos aparentemente sanos concuerda con la literatura, ya que son predominantes las especies pertenecientes a los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* que son los filos más abundantes en el colon humano (90).

Faecalibacterium prausnitzii es una de las especies más comunes en la MI, se sabe que ocupa aproximadamente el 5% del total de bacterias presentes en el intestino humano. Esta especie, al ser una importante productora de butirato y dar energía para los colonocitos, se ha asociado fuertemente con la salud humana, además de que también está implicada en la producción de metabolitos antiinflamatorios. Su ausencia en la MI, se relaciona con la enfermedad inflamatoria, cáncer colorectal y enfermedades cardiometabólicas, sugiriendo su presencia como un bioindicador de buena salud (91,92). En un estudio, se encontró una mayor abundancia de

Faecalibacterium prausnitzii en individuos con dieta isocalórica mediterránea (frutas, verduras, frutos secos, cereales integrales, pescado, legumbres y aceite de oliva extra virgen) favoreciendo la salud metabólica (93). Nuestros hallazgos apoyan el papel *Faecalibacterium prausnitzii* en la salud metabólica, ya que encontramos una correlación negativamente con la circunferencia de cintura, IMC, TG y VLDL y positivamente con el HDL.

Prevotella copri es otra especie común en la MI, sin embargo, su papel en la salud humana no es claro, ya que también se ha relacionado con enfermedad. Se ha visto que *Prevotella copri* está involucrada en el metabolismo de los hidratos de carbono y se ha asociado positivamente con la producción de AGCC y con un adecuado metabolismo de la glucosa, y también se ha encontrado abundante en individuos con dieta mediterránea mencionada previamente (94). Se ha relacionado con una mejor respuesta postprandial de la glucosa, reducción de la grasa visceral y aumento de colesterol bueno (67). Sin embargo, en individuos con dietas occidentales, con alto consumo de grasas, proteínas y alimentos procesados, se ha relacionado con la biosíntesis de aminoácidos ramificados, los cuales pueden influir negativamente con el metabolismo de la glucosa, provocando un mayor riesgo de resistencia a la insulina y con ello una mayor predisposición a desarrollar DT2 (94, 95).

Prevotella copri se ha asociado con resistencia a la insulina, un incremento de IL-6 que ejerce una acción proinflamatoria y favorece el desarrollo de la DT2. En apoyo a esto, se encontró una correlación negativa entre *Prevotella copri* y el HDL, y una correlación positiva con los TG, VLDL y con la HbA1c, lo que sugiere que una mayor abundancia de *Prevotella copri* podría favorecer un mayor riesgo cardiometabólico (96). Las diferencias observadas en los diversos estudios podrían deberse a diferencias interpersonales, la dieta, el ambiente y las variaciones a nivel de cepa.

Akkermansia muciniphila se encontró en gran abundancia en un individuo metabólicamente sano. Estos hallazgos apoyan los reportes de la literatura, ya que es una especie degradadora de mucinas que favorece un ambiente antiinflamatorio que modula la barrera intestinal, la secreción de péptidos intestinales, el metabolismo energético, la tolerancia a la glucosa y el sistema inmunitario, por lo que esta especie bacteriana se ha relacionado con una buena salud metabólica y con disminución del peso corporal. También se ha reportado con baja abundancia en pacientes con obesidad, DT2 y Smet (97). Por otro lado, se sabe que la dieta es uno de los principales factores que modula la composición de la MI, por ejemplo, la dieta FODMAP (oligofruktosa, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables), caracterizada por un alto consumo de fibra se ha asociado con una alta abundancia de *A. muciniphila*, comparado con dietas baja en fibra (98). Otro estudio mostró que, en individuos con sobrepeso y obesidad, después de una intervención dietética baja en calorías con un aumento de fibra (particularmente fructanos de tipo inulina), los individuos presentaban una mayor abundancia de *A. muciniphila*, así como una mayor sensibilidad a la insulina (99). Se necesita indagar más sobre los efectos de la dieta en la abundancia de *A. muciniphila* y su posible efecto terapéutico en el manejo, control y prevención de la obesidad y trastornos metabólicos.

En el presente estudio se encontró mayor abundancia de *Phascolarctobacterium succinatutens* en mujeres, lo cual concuerda con lo reportado anteriormente y sugiere que esta especie es más abundante en las mujeres que en los hombres. *P. succinatutens* es una especie bacteriana consumidora de succinato, que es un intermediario en la producción de propionato. El propionato al igual que el acetato y el butirato son AGCC considerados como productos finales de la fermentación microbiana; estos AGCC son promotores de buena salud metabólica, ya que son sustratos energéticos clave para los colonocitos, enterocitos y hepatocitos (100). En un estudio reciente donde se analizó la MI de personas con sobrepeso y obesidad con dos tipos de dietas (moderadamente alta en proteínas y baja en grasas), se observó que la abundancia de *Phascolarctobacterium succinatutens* disminuyó

después de la pérdida de peso en las mujeres, particularmente en aquellas que siguieron una dieta alta en proteínas. Donde se asoció a *Phascolarctobacterium succinatutens* con un mayor éxito en la pérdida de peso principalmente en mujeres (101).

En un estudio reciente se analizó el impacto del consumo de leguminosas (frijol pinto y soya) en la MI de cerdos y se reportó un aumento en la abundancia de *Prevotella copri*, *Bacteroides vulgatus* y *Phascolarctobacterium succinatutens* (102). Otro estudio en humanos reportó que después del consumo de legumbres (garbanzo y frijol negro), se presentaba un aumento en la abundancia de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, así como un aumento significativo de AGCC, que nos sugiere la función prebiótica que ejercen las leguminosas en la salud gastrointestinal y metabólica (103). Estos estudios ponen de manifiesto que la dieta es pieza clave en la composición de la MI, y más aún, siendo el frijol la leguminosa comestible (con potencial prebiótico) más importante en México y América del Sur, representando un tercio de la producción mundial total de legumbres (102). Sin embargo, se necesitan más estudios para conocer el papel que juegan las leguminosas en la composición de la MI en humanos.

Las especies Gram negativas tales como, *Bacteroides stercoris*, *Gamma Proteobacteria* y el orden *Enterobacteriales*, se han reportado en niños con diabetes tipo 1 (DT1). Estas bacterias favorecen la actividad endotóxica de los LPS, que a su vez se ha relacionado con estados inflamatorios y aumento de la permeabilidad intestinal, lo cual influye en las alteraciones del metabolismo de la glucosa, favoreciendo así el desarrollo de diabetes (83,104). En otro estudio realizado en pacientes con oclusión de la arteria retiniana, (complicación de las enfermedades cardiovasculares), se reportó una mayor abundancia de *Bacteroides stercoris* en los pacientes comparado con los controles (105). Por otro lado, se ha evidenciado que dietas bajas en fibra y altas en proteínas y grasa aumentan la abundancia de *Bacteroidetes*, relacionando a esta especie con estados inflamatorios y alteraciones metabólicas (106). Nuestros hallazgos son consistentes con lo previamente

reportado, ya que observamos una mayor abundancia de *Bacteroides stercoris* en individuos con obesidad, alto porcentaje de grasa y alteraciones de lípidos séricos, lo que apoya la hipótesis de que una mayor abundancia de *Bacteroides stercoris* podría implicar un riesgo cardiometabólico.

En nuestro estudio encontramos que *Butyrivibrio crossotus* estuvo presente en 4 individuos con alteraciones metabólicas. Estos resultados son contradictorios, ya que *Butyrivibrio crossotus*, se ha relacionado como un indicador de salud, diversidad y como un factor protector contra la obesidad y las enfermedades cardiometabólicas y dietas antiinflamatorias (107-108).

Dentro de las bacterias Gram negativas, que como sabemos contribuyen a la actividad endotóxica de LPS, se encuentra *Bacteroides_sp_4_3_47faa* que se ha relacionado con el desarrollo de la diabetes. Las dietas altas en grasas y proteínas podrían contribuir al aumento de esta especie (106, 109). Nuestros resultados son consistentes, ya que observamos una abundancia de *Bacteroides_sp_4_3_47faa* en individuos con elevado porcentaje de grasa corporal, alteraciones de los lípidos séricos y HbA1c. Por lo que *Bacteroides_sp_4_3_47faa* podría estar implicada en la elevación de los lípidos séricos y la alteración de HbA1c. La elevación de HbA1c provoca alteraciones en el metabolismo de la glucosa y con ellos una mayor predisposición a desarrollar DT2.

El estudio de la MI ha tomado gran interés, ya que en los últimos años se ha evidenciado su asociación con el desarrollo de las enfermedades cardiometabólicas. Sin embargo, existen muchas especies que siguen sin ser clasificadas, las cuales podrían estar implicadas en el inicio y desarrollo de las enfermedades cardiometabólicas, la cual es una pregunta abierta a futuras investigaciones.

La diversidad microbiana puede modificarse por distintos factores como la edad, el sexo, la dieta, el estilo de vida, consumo de antibióticos, el ambiente y diferentes enfermedades. Una mayor diversidad microbiana se ha correlacionado con una buena salud. Los reportes en la literatura han mostrado que las mujeres presentan una mayor diversidad microbiana que los hombres y en el mismo sentido, en relación con la edad, los adultos jóvenes (20-40 años), presentan una mayor diversidad y después de los 40 años empieza un declive en la misma (110). Así mismo, se ha correlacionado una disminución de la diversidad en individuos con obesidad, consumo frecuente de antibióticos, enfermedades intestinales, DT2 y con enfermedades cardiometabólicas (111,112). Nuestros resultados son consistentes con la literatura, ya que todos los individuos con alteraciones metabólicas, sobrepeso y obesidad, presentaron una disminución en la diversidad alfa.

En el presente trabajo, ninguno de los individuos presentó valores elevados de glucosa en ayuno (>100 mg/dL), sin embargo, algunos individuos presentaron HbA1c de 5.7 a 6.4 %, lo que posicionaba a los individuos como prediabéticos. En estos individuos se encontró una disminución significativa de la diversidad alfa, comparado con los individuos sin alteraciones. En cuanto a la diversidad beta, encontramos una posible semejanza en la composición de la MI en individuos con HbA1c 5.7 a 6.4 %, agrupándose los individuos con valores elevados de HbA1c, y en otro grupo los individuos con valores normales. No obstante, es necesario aumentar el número de individuos estudiados para confirmar dichas aportaciones.

La prediabetes es un estado metabólico intermedio entre la normoglucemia y la diabetes y frecuentemente se convierte en diabetes a la vez que se asocia a otras enfermedades cardiometabólicas. En los últimos años, las enfermedades cardiometabólicas se han relacionado con la MI, considerándola como un órgano endocrino involucrado en el mantenimiento de la homeostasis energética y la inmunidad del huésped (113). Hasta el día de hoy la evidencia no es clara respecto a la disminución de la diversidad alfa en individuos con valores elevados de HbA1c y DT2. En un metaanálisis donde se evaluó la MI de pacientes con DT2 en distintos

países entre ellos México, no se encontraron diferencias significativas en la diversidad alfa entre los pacientes con DT2, por el contrario, si encontraron diferencias significativas en la diversidad beta (114).

En los individuos con valores elevados de TG, VLDL y CP- TG alterada también encontramos una disminución significativa de la diversidad alfa, una menor riqueza de especies bacterianas, comparado con los individuos con valores normales. En un estudio reciente realizado en 1780 participantes en China, se analizó la interacción de los lácteos (leche entera, leche descremada, leche entera en polvo, leche descremada en polvo y yogur), la MI y la salud cardiometabólica, reportando una diferencia significativa en la estructura de la comunidad microbiana intestinal (diversidad beta), con agrupaciones en los individuos con mayor consumo de lácteos. En cuanto a la diversidad alfa, reportaron una mayor diversidad en los individuos con alto consumo de lácteos y valores normales de HDL, a diferencia de los individuos con valores elevados de TG en donde encontraron una menor diversidad alfa (115). En otro estudio realizado en 655 participantes de distintos lugares geográficos, se reportó que la diversidad beta fue significativamente diferente en los individuos con mayor circunferencia de cintura, HTA, e hipertrigliceridemia, así como en los que presentaron concentración baja de HDL, siendo estas diferencias específicas de cada región (116).

En adultos mayores, se ha observado que los individuos no obesos metabólicamente sanos presentaron una mayor diversidad alfa comparado con los individuos no obesos y no metabólicamente sanos. En cuanto a la diversidad beta se reportaron diferencias claras entre estos dos grupos en escala de distancias filogenéticas. Mientras que en los grupos de los individuos obesos con y sin alteraciones metabólicas no observaron diferencias en diversidad alfa y beta. Por lo que concluyen que la composición de la MI determina la salud metabólica (117).

Es importante mencionar que los resultados observados en distintos estudios en relación con la diversidad alfa y beta de la MI no son claros ni consistentes. Es probable que estas diferencias, estén determinadas por las variaciones inter e intrapersonales, ya que como se ha discutido anteriormente, aun consumiendo el mismo alimento, cada individuo lo metaboliza de forma diferente, determinando entonces su composición, diversidad y riqueza microbioma, sin embargo, hace falta profundizar en este tema.

Respecto a la identificación de individuos con riesgo cardiometabólico mediante el metabolismo postprandial, únicamente se encontró una ligera tendencia en la estratificación de los individuos con sobrepeso y CP-TG altera, por lo que es interesante incrementar nuestro número de individuos para saber si esta diferencia se vuelve significativa.

Un estudio reciente en población caucásica en donde se analizó la asociación de la composición de la MI con la dieta y marcadores cardiometabólicos mediante el metabolismo postprandial, se observó que la composición de la MI influye en el metabolismo postprandial, y sugieren que la MI está estrechamente relacionada con el metabolismo de la lipemia postprandial. Las especies *Prevotella copri* y *Blastocystis* beneficiaron la respuesta postprandial de la glucosa, con una reducción en la grasa visceral y con el aumento de colesterol HDL. Por otro lado, la ausencia de estos microorganismos fue asociada con un aumento en el IMC, grasa visceral y con una mayor probabilidad de desarrollar hígado graso. Por lo que la composición de la microbiota intestinal juega un papel importante en el metabolismo postprandial y que la presencia de ciertos microorganismos podría mejorar la salud cardiometabólica (67). Sin embargo, en nuestro estudio observamos que los individuos con mayor abundancia de *Prevotella copri* presentaron alteraciones en el metabolismo postprandial, y se correlacionó de manera negativa con el HDL y positiva con los TG, VLDL y la HbA1c, lo que difiere con lo discutido anteriormente, enfatizando el papel contradictorio que juega *P.copri* en la salud metabólica.

Existen diferencias interindividuales en las respuestas postprandiales de TG, glucosa e insulina, y estas diferencias interpersonales se asocian a factores clínicos y a la composición de la microbiota intestinal (68). Un estudio reportó que mayor abundancia de *Eubacterium rectale* se relaciona con una mejor respuesta glucémica e insulinémicas postprandiales (69). Nuestros hallazgos son contradictorios ya que observamos una mayor abundancia de *Eubacterium rectale* en individuos con alteración del metabolismo postprandial de la glucosa.

Al correlacionar las diferentes especies bacterianas con las características generales y los parámetros bioquímicos basales observamos fuertes correlaciones es decir, hay especies que son benéficas y/o perjudicial para la salud. Por ejemplo, *Eubacterium siraeum*, *Eubacterium eligens*, *Prevotella stercorea*, *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides uniformis*, *Alistipes putredinis* y *Faecalibacterium prausnitzii* en la MI, favorecen la salud metabólica. Mientras que *Prevotella copri* predispone a presentar un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiometabólicas y DT2. Diversos estudios en personas con normopeso y sin riesgo cardiometabólico, han correlacionado positivamente especies como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium eligens*, *B. fibrisolvens*, *B. adolescentes*, *B. longum*, *B. animalis*, *M. smithii*, *L. plantarum*, *B. vulgatus* y *B. fragilis*, con una microbiota sana, lo cual es consistente con nuestros hallazgos (118).

Al analizar la MI de pacientes con HTA y controles sanos se encontró que los individuos con HTA tenían niveles más altos de *Proteobacterias* y menos *Actinobacterias*. A nivel de género, *Klebsiella pneumoniae*, *K. variicola*, *Streptococcus infantarius*, *S. pasteurianus*, *S. salivarius* y *Parabacteroides merdae* fueron más frecuentes en individuos con HTA (118). Esto difiere con nuestros resultados, ya que *Parabacteroides merdae* se correlacionó negativamente con la presión arterial sistólica y diastólica, lo cual indica que una mayor abundancia de *Parabacteroides merdae* favorece una adecuada presión arterial. Sin embargo, es necesario ampliar el número de individuos para llegar a conclusiones más profundas. Por el contrario reportaron que *Roseburia intestinalis*,

R. hominis y *Faecalibacterium prausnitzii* fueron más abundantes en los controles, lo cual es consistente con lo aquí reportado (119).

En un estudio donde se analizó la MI de pacientes con insuficiencia cardiaca, se reportó una menor abundancia de *Eubacterium rectale*, *Dorea longicatena* y una disminución en el género *Faecalibacterium*, por el contrario *Lactobacillus* se enriqueció en los pacientes con insuficiencia cardiaca (120). Algunos estudios concuerdan con nuestros resultados, sin embargo el papel de *P.copri* y *Parabacteroides merdae*, es discutible, ya que nosotros encontramos una asociación positiva entre *P. copri* y el riesgo cardiometabólico, en cuanto a *Parabacteroides merdae* encontramos una asociación negativa con la HTA, lo cual difiere con la literatura. Existen diversos factores que podrían estar modulando dichas controversias, las diferencias intraindividuales e interindividuales, la dieta, la edad, el sexo, el ambiente, la genética y la región juegan un papel crucial en la composición, función y el papel que desempeña la MI en la salud o enfermedad cardiometabólica.

Conclusiones

1. Individuos que se perciben como sanos, pueden ser asintomáticos para alteraciones bioquímicas, antropométricas y en el metabolismo postprandial que con el tiempo pueden conducir a la presencia de FRCOM.
2. Existe una asociación entre la salud metabólica y la MI.
3. Nuestros resultados sugieren que a mayor abundancia en los filos *Firmicutes* y *Actinobacterias*, así como de las especies *Eubacterium siraeum*, *Eubacterium eligens*, *Prevotella stercorea*, *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides uniformis*, *Alistipes putredinis* y *Faecalibacterium prausnitzii* existe mejor salud metabólica.
4. En el mismo sentido, la presencia de *Bacteroidetes*, *Proteobacterias*, *Fusobacterias* y la especie *P. copri*, se asociaron con una salud metabólica alterada y podrían ser indicadores de riesgo para DT2, HTA, hipertrigliceridemia y de alteraciones en el metabolismo postprandial de los TG.
5. Los individuos con parámetros bioquímicos basales alterados, presencia de FRCOM y curva postprandial de TG alterada presentaron una menor diversidad de la MI.

Referencias Bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. (9 de diciembre de 2020). Las 10 principales causas de defunción. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (27 de enero de 2021). Características de las defunciones registradas en México durante enero a agosto de 2020. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodem/DefuncionesRegistradas2020_Pnles.pdf
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (24 de enero de 2022). Estadística de defunciones registradas de enero a junio de 2021. <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/dr/dr2021.pdf>
4. Chacón, K., Castaño, D., Camacho, S., Cueto, E., Maldonado, N., & Arango, C. (2018). Factores de riesgo y enfermedades cardiometabólicas en Risaralda 2017 proyectada a 2050. *Rev. Méd. Risaralda* 24 (2): 96-101.
5. Escalante, F., & Gutiérrez, G. (2020): Traditional Mexican foods as functional agents in the treatment of cardiometabolic risk factors. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-12. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1758028>
6. Organización Mundial de la salud. Enfermedades cardiovasculares. https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
7. Gerdtz, E., & Regitz, V. (2019). Sex differences in cardiometabolic disorders. *Nat Med* 25:1657–1666. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0643-8>.
8. Sánchez, M., Moreno, G., Marín, M., & García, L. (2009). Factores de Riesgo Cardiovascular en Poblaciones Jóvenes. *Rev. salud pública* 11 (1): 110-122.
9. Costantino, S., Mohammed, S., Ambrosini, S., & Paneni, F. (2018). Epigenetic processing in cardiometabolic disease. *Atherosclerosis* 281:150-158. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.029.
10. Carrero, C., Navarro, E., Lastre, G., Oróstegui M., González, G., Sucerquia, A., et al. (2020). Dislipidemia como factor de riesgo cardiovascular: uso de probióticos en la terapéutica nutricional. *AVFT-Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* 39(1): 126–139. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4068226>.
11. Sattar, N., Gill, M., & Alazawi, W. (2020). Improving prevention strategies for cardiometabolic disease. *Nature Medicine* 26(3):320 doi:10.1038/s41591-020-0786-7.
12. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre Covid-19. Resultados Nacionales. <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2020/doctos/informes/ensanutCovid19ResultadosNacionales.pdf>
13. Organización Mundial de la Salud. (10 de noviembre de 2021). Diabetes. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
14. Organización Mundial de la Salud. (9 de junio de 2021). Obesidad y sobrepeso. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

15. Instituto nacional de Estadística y Geografía. (11 de noviembre de 2020). Estadísticas a pronóstico del día mundial contra la obesidad (12 de noviembre). https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2020/EAP_Obesidad20.pdf
16. Grundy, M., Cleeman J., Daniels S., Donato K., Eckel R., Franklin B., et al. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: executive summary. *Crit Pathw Cardiol* 112(17): 2735–2752.
17. Finocchi, C., & Sassos, D. (2017). Headache and arterial hypertension. *Neurological Sciences* 38: 67–72. doi:10.1007/s10072-017-2893-x.
18. Organización Mundial de la Salud. (25 de agosto de 2021). Hipertensión. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
19. Narkiewicz, K. (2006). Diagnosis and management of hypertension in obesity. *Obes Rev* 7(2): 155–162. doi:10.1111/j.1467-789x.2006.00226.x.
20. ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference. National Cholesterol Education Program. NIH Publication No. 01-3305. May 2001.
21. Ramasamy, I. (2016). Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clinica Chimica Acta* 454: 143–185. doi:10.1016/j.cca.2015.10.033.
22. Kopin, L., & Lowenstein, C. (2017). Dyslipidemia. *Ann Intern Med* 167(11). ITC81. doi:10.7326/aitc201712050.
23. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) y el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2018). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
24. Merino, J., Taracena, S., Díaz, E., & Rodríguez, F. (2021) Microbiota Intestinal: “el órgano olvidado”. *Acta Med* 19 (1): 92-100. <https://dx.doi.org/10.35366/98577><https://dx.doi.org/10.35366/98577>.
25. Gérard, P. (2015). Gut microbiota and obesity. *Cell. Mol. Life Sci.* 73(1): 147–162. doi:10.1007/s00018-015-2061-5.
26. Adak, A., & Khan, M. (2018). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell. Mol. Life Sci.* 76(11): 473-493. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>.
27. Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turroni, F., Mahony, J., et al. (2017). The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev* 81(4). doi:10.1128/mmb.00036-17.
28. Kim, S., & Jazwinski, S. (2018). The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology* 64:513-520. doi:10.1159/000490615.
29. Jandhyala, S. M. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 21(29): 8787-803. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787.
30. D’Argenio, V., & Salvatore, F. (2015). The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clinica Chimica Acta* 451: 97–102. doi:10.1016/j.cca.2015.01.003.
31. Strandwitz, P. (2018). Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res* 15(1693):128–133. doi:10.1016/j.brainres.2018.03.

32. Fan, Y., & Pedersen, O. (2020). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol* 19 (5): 55-71. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>.
33. Chávez, A., Nirmalkar, K., Pérez, A., Hernández, F., Ramírez, S., García, J., et al. (2019). Gut Microbiota and Predicted Metabolic Pathways in a Sample of Mexican Women Affected by Obesity and Obesity Plus Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 20(2), 438. doi:10.3390/ijms20020438.
34. Álvarez, J., Fernández, J., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J., Saenz de Pipaon, M., & Sanz, Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(7), 519–535. doi:10.1016/j.gastrohep.2021.01.009.
35. Miller, C., Benny, P., Riel, J., Boushey, C., Perez, R., Khadka, V., et al. (2021). Adherence to Mediterranean diet impacts gastrointestinal microbial diversity throughout pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 21: 558. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04033-8><https://doi.org/10.1186/s12884-021-04033-8>.
36. Shao, Y., Forster, S., Tsaliki, E., Vervier, K., Strang, A., Simpson, N., et al. (2019). Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*, 574(7776), 117–121. doi:10.1038/s41586-019-1560-1.
37. Rutayisire, E., Huang, K., Liu, Y., & Tao, F. (2016). The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 16(1): 86. doi:10.1186/s12876-016-0498-0.
38. Beale, A., Kaye, D., & Marques, F. (2019). The role of the gut microbiome in sex differences in arterial pressure. *Biol Sex Differ* 10(1): 22. doi:10.1186/s13293-019-0236-8.
39. Thackray, V. G. (2018). Sex, Microbes, and Polycystic Ovary Syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 30(1): 54-65. doi: 10.1016/j.tem.2018.11.001.
40. Santos, J., Haro, C., Vega, A., Alcalá, J., Molina, H., Leon, A., et al. (2019). Sex differences in the gut microbiota as potential determinants of gender predisposition to disease. *Mol Nutr Food Res* 63(7). doi: 10.1002/mnfr.201800870.
41. Markle, J., Frank, D., Mortin, S., Robertson, C., Feazel, L., Rolle, U., et al. (2013). Sex Differences in the Gut Microbiome Drive Hormone-Dependent Regulation of Autoimmunity. *Science* 339(6123):1084–8. doi: 10.1126/science.123352.
42. Zmora, N., Suez, J., & Elinav, E. (2018). You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16: 35-56. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0061-2>.
43. Sakkas, H., Bozidis, P., Touzios, C., Kolios, D., Athanasiou, G., Athanasopoulou, E., et al. (2020). Nutritional Status and the Influence of the Vegan Diet on the Gut Microbiota and Human Health. *Medicina* 56(2): 88. doi:10.3390/medicina56020088.
44. Paoli, A., Mancin, L., Bianco, A., Thomas, E., Mota, J., & Piccini, F. (2019). Ketogenic Diet and Microbiota: Friends or Enemies?. *Genes*, 10(7): 534. doi:10.3390/genes10070534.

45. De Filippis, F., Pellegrini, N., Vannini, L., Jeffery, I., La Storia, A., Laghi, L., et al. (2015). High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut* 65(11): 1812–1821. doi:10.1136/gutjnl-2015-309957.
46. Sánchez, M., Aguilar, M., Pérez, C., Pichardo, E., Wang, M., Donovan, S., et al. (2017). Nopal (*Opuntia ficus indica*) protects from metabolic endotoxemia by modifying gut microbiota in obese rats fed high fat/sucrose diet. *Sci Rep* 7(1):4716. doi:10.1038/s41598-017-05096-4.
47. Lange, K., Buerger, M., Stallmach, A., & Bruns, T. (2016). Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Digestive Diseases*, 34(3), 260–268. doi:10.1159/000443360.
48. Ianiro, G., Tilg, H., & Gasbarrini, A. (2016). Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut* 65(11): 1906–1915. doi:10.1136/gutjnl-2016-312297.
49. Rashid, M., Zaura, E., Buijs, M., Keijser, B., Crielaard, W., Nord, C., et al. (2015). Determining the Long-term Effect of Antibiotic Administration on the Human Normal Intestinal Microbiota Using Culture and Pyrosequencing Methods. *Clin Infect Dis* 60(2): 77– 84. doi:10.1093/cid/civ137.
50. Vrieze, A., Out, C., Fuentes, S., Jonker, L., Reuling, I., Kootte, R., et al. (2014). Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity. *J Hepatol* 60(4): 824–831. doi: 10.1016/j.jhep.2013.11.034.
51. Guarner, F., Sanders, M., Eliakim, R., Fedorak, R., Gangl, A., Garisch, J., et al. (2017). Probióticos y prebióticos. *Gastroenterol. Latinoam* 4(23):206-221. <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2012n400005.pdf>
52. Sanders, M., Merenstein, D., Reid, G., Gibson, G., & Rastall, R. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16(10): 605-616. doi:10.1038/s41575-019-0173-3.
53. Iebba, V., Totino, V., Gagliardi, A., Santangelo, F., Cacciotti, F., Trancassini, M., et al. (2016). Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol* 39(1):1-12. PMID: 26922981.
54. Álvarez, J., Fernández Real, J., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J., Saenz de Pipaon, M., & Sanz, Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología* 44(7): 519–535. doi:10.1016/j.gastrohep.2021.01.009.
55. Song, X., Böttcher, L., & Chou, T. (2020). Diversity in biology: definitions, quantification and models. *Phys Biol.* 17(3): 031001. doi: 10.1088/1478-3975/ab6754.
56. Patterson, E., Ryan, P., Cryan, J., Dinan, T., Ross, R., Fitzgerald, G., & et al. (2016). Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J.* 92(1087): 286–300. doi:10.1136/postgradmedj-2015-133285.
57. Wang, Z., & Zhao, Y. (2018). Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease. *Protein & Cell*, 9(5): 416–431. doi:10.1007/s13238-018-0549-0.
58. Witkowski, M., Weeks, T., & Hazen, S. (2020). Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Cir Res* 127(4): 553–570. doi:10.1161/circresaha.120.316242.

59. Lyu, M., Wang, Y., Fan, G., Wang, X., Xu, S., & Zhu, Y. (2017). Balancing Herbal Medicine and Functional Food for Prevention and Treatment of Cardiometabolic Diseases through Modulating Gut Microbiota. *Front Microbiol* 8(8): 2146. doi:10.3389/fmicb.2017.02146.
60. Schiattarella, G., Sannino, A., Esposito, G., & Perrino, C. (2018). Diagnostics and therapeutic implications of gut microbiota alterations in cardiometabolic diseases. *Trends in Cardiovascular Medicine* 3(29): 141-147. doi: 10.1016/j.tcm.2018.08.003.
61. Muñoz, A., Diaz, C., & Tinahones, F. (2016). Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología y Nutrición* 63(10): 560–568. doi:10.1016/j.endonu.2016.07.008.
62. Brial, F., Le Lay, A., Dumas, M., & Gauguier, D. (2018). Implication of gut microbiota metabolites in cardiovascular and metabolic diseases. *Cell. Mol. Life Sci.* 75: 3977-3990. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2901-1>.
63. Judge, A., & Dodd, M. (2020). Metabolism. *Essays Biochem* 64(4):607-647. doi: 10.1042/EBC20190041.
64. Schrauwen, V., & Carpentier, A. (2018). Molecular imaging of postprandial metabolism. *J Appl Physiol* 124(2): 504–511. doi:10.1152/jappphysiol.00212.2017.
65. Sevilla, M., Aguilar, C., Muñoz, L., Almeda, P., Mehta, R., Zubirán, R., et al. (2018). Identification of a threshold to discriminate fasting hypertriglyceridemia with postprandial values. *Lipids Health Dis* 17(1): 156. doi:10.1186/s12944-018-0803-8.
66. International Diabetes Federation (2007). GUIDELINE FOR MANAGEMENT OF POSTMEAL GLUCOSE. ISBN 2-930229-48-9.
67. Asnicar, F., Berry, S., Valdes, A., Nguyen, L., Piccinno, G., Drew, D., et al. (2021). Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1,098 deeply phenotyped individuals. *Nat Med* 27(2): 321–332. doi:10.1038/s41591-020-01183-8.
68. Berry, S., Valdes, A., Drew, D., Asnicar, F., Mazidi, M., Wolf, J., et al. (2020). Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition. *Nat Med* 26(6):964-973. doi:10.1038/s41591-020-0934-0.
69. Zeevi, D., Korem, T., Zmora, N., Israeli, D., Rothschild, D., Weinberger, A., et al. (2015). Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell* 163(5): 1079–1094. doi:10.1016/j.cell.2015.11.001.
70. Vetrani, C., Maukonen, J., Bozzetto, L., Della Pepa, G., Vitale, M., Costabile, G., et al. (2020). Diets naturally rich in polyphenols and/or long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids differently affect microbiota composition in high-cardiometabolic-risk individuals. *Acta Diabetol* 57(7): 853-860. doi:10.1007/s00592-020-01494-9.
71. Tosh, S., & Bordenave, N. (2020). Emerging science on benefits of whole grain oat and barley and their soluble dietary fibers for heart health, glycemic response, and gut microbiota. *Nutr Rev* 78(1): 13–20. doi:10.1093/nutrit/nuz085.
72. Vera, I., Tapia, M., Noriega, L., Granados, O., Guevara, M., Flores, A., et al. (2018). A dietary intervention with functional foods reduces metabolic endotoxaemia and attenuates biochemical abnormalities by modifying faecal

- microbiota in people with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 45(2): 122-131. doi:10.1016/j.diabet.2018.09.004.
73. Organización Mundial de la salud. Clasificación del índice de masa corporal. <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/#:~:text=El%20%C3%ADndice%20de%20masa%20corporal,igual%20o%20superior%20a%2030>.
 74. Cardozo, L., Cuervo, Y., & Murcia, J. (2016). Porcentaje de grasa corporal y prevalencia de sobrepeso - obesidad en estudiantes universitarios de rendimiento deportivo de Bogotá, Colombia. *Nutr. clín. diet. Hosp* 36(3):68-75. DOI:10.12873/63cardozo.
 75. MedlinePlus. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [updated Jun 24; cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://medlineplus.gov/>.
 76. American Diabetes Association. Entendiendo la Hemoglobina Glucosilada A1c: Diagnóstico. <https://www.diabetes.org/diagnostico>
 77. QIAGEN. <https://www.qiagen.com/us/product-categories/top-sellers/>
 78. Nextera XT DNA Library Prep Kit: Reference Guide <https://genome.med.harvard.edu/documents/libraryPrep/IlluminaNexteraXTProtocol.pdf>
 79. Bredella, M. (2017). Sex Differences in Body Composition. *Adv Exp Med Biol* 1043: 9–27. doi:10.1007/978-3-319-70178-3_2.
 80. Blaak, E. (2001). Gender differences in fat metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 4(6), 499–502. doi:10.1097/00075197-200111000 00006.
 81. Instituto Nacional de Salud pública. (21 de julio de 2020). Hipertensión arterial un problema de salud Pública en México. <https://www.insp.mx/avisos/5398-hipertension-arterial-problema-salud-publica.html>
 82. Gomaa, E. (2020). Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek* 113:2019-2040. doi:10.1007/s10482-020-01474-7.
 83. Magne, F., Gotteland, M., Gauthier, L., et al. (2020). The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients?. *Nutrients* 12(5): 1474. doi:10.3390/nu12051474.
 84. Eckburg, P., Bik, E., Bernstein, C., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, S., et al. (2005). Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science* 308(5728): 1635–1638. doi:10.1126/science.1110591.
 85. Flint, H., Scott, K., Duncan, S., Louis, P., & Forano, E. (2012). Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes* 3(4): 289–306. doi:10.4161/gmic.19897.
 86. Gomes, A. C., Hoffmann, C., & Mota, J. F. (2018). The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes* 9(4): 308-325. doi: 10.1080/19490976.2018.1465157.
 87. Goffredo, M., Mass, K., Parks, E., Wagner, D., McClure, E., Graf, J., et al. (2016). Role of Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids in Modulating Energy Harvest and Fat Partitioning in Youth. *J Clin Endocrinol & Metab* 101(11): 4367–4376. doi:10.1210/jc.2016-1797.
 88. Koliada, A., Syzenko, G., Moseiko, V., Budovska, L., Puchkov, K., Perederiy, V., et al. (2017). Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol* 17(1): 120. doi:10.1186/s12866-017-1027-1.

89. Liu, L., He, X., & Feng, Y. (2019). Coronary heart disease and intestinal microbiota. *Coron Artery Dis* 30(5): 384–389. doi:10.1097/mca.0000000000000758.
90. Ruan, W., Engevik, M., Spinler, J., & Versalovic, J. (2020). Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function After a Decade of Exploration. *Dig Dis Sci* 65:695-705. doi:10.1007/s10620-020-06118-4.
91. Ferreira, C., Faria, A., & Andrade, S. (2017). Action and function of *Faecalibacterium prausnitzii* in health and disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 31(6), 643–648. doi: 10.1016/j.bpg.2017.09.011.
92. Leylabadlo, H., Ghotaslou, R., Feizabadi, M., Farajnia, S., Moaddab, S., Ganbarov, K., et al. (2020). The critical role of *Faecalibacterium prausnitzii* in human health: An overview. *Microb Pathog* 149:104344. doi:10.1016/j.micpath.2020.10434.
93. Meslier, V., Laiola, M., Roager, H., De Filippis, F., Roume, H., Quinquis, B., et al. (2020). Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut* 69(7):1258-1268. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320438.
94. De Filippis, F., Pasolli, E., Tett, A., Tarallo, S., Naccarati, A., De Angelis, M., et al. (2019). Distinct Genetic and Functional Traits of Human Intestinal *Prevotella copri* Strains Are Associated with Different Habitual Diets. *Cell Host Microbe* 25(3):444-453. doi:10.1016/j.chom.2019.01.004.
95. Kovatcheva, P., Nilsson, A., Akrami, R., Lee, Y., De Vadder, F., Arora, T., et al. (2015). Dietary Fiber-Induced Improvement in Glucose Metabolism Is Associated with Increased Abundance of *Prevotella*. *Cell Metab* 22(6): 971–982. doi:10.1016/j.cmet.2015.10.001.
96. Leite, A., Rodrigues, N., Gonzaga, M., Paiolo, J., De Souza, C., Stefanutto, N., et al. (2017). Detection of Increased Plasma Interleukin-6 Levels and Prevalence of *Prevotella copri* and *Bacteroides vulgatus* in the Feces of Type 2 Diabetes Patients. *Front Immunol* 15(8): 1107. doi:10.3389/fimmu.2017.01107.
97. Everard, A., Belzer, C., Geurts, L., Ouwerkerk, J., Druart, C., Bindels, L., et al. (2013). Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci* 110(22), 9066–9071. doi:10.1073/pnas.1219451110.
98. Xu, Y., Wang, N., Tan, H., Li, S., Zhang, C., & Feng, Y. (2020). Function of *Akkermansia muciniphila* in Obesity: Interactions with Lipid Metabolism, Immune Response and Gut Systems. *Front Microbiol* 21(11): 219. doi:10.3389/fmicb.2020.00219.
99. Dao, M., Everard, A., Aron, J., Sokolovska, N., Prifti, E., Verger, E., et al. (2015). *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut* 65(3): 426-436. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308778.
100. Fernández, S., & Vendrell, J. (2019). Gut microbiota-derived succinate: Friend or foe in human metabolic diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 20:439-447. doi:10.1007/s11154-019-09513-z.
101. Cuevas, A., Romo, A., Aranaz, P., Goni, L., Cuervo, M., Martínez, J., et al. (2021). Diet- and sex-related changes of gut microbiota composition and

- functional profiles after 4 months of weight loss intervention. *Eur J of Nutr* 60 (6):3279-3301. doi:10.1007/s00394-021-02508-0.
102. Chen, Y., Chang, S., Zhang, Y., Hsu, C., & Nannapaneni, R. (2019). Gut microbiota and short chain fatty acid composition as affected by legume type and processing methods as assessed by simulated in vitro digestion assays. *Food Chem* 15(312): 126040. doi:10.1016/j.foodchem.2019.126040.
 103. Teixeira, C., Sánchez, T., Pereira, C., Ros, G., & López, R. (2020). In Vitro Modulation of Gut Microbiota and Metabolism by Cooked Cowpea and Black Bean. *Foods* 9(7): 861. doi:10.3390/foods9070861.
 104. Biassoni, R., Di Marco, E., Squillario, M., Barla, A., Piccolo, G., Ugolotti, E., et al. (2020). Gut Microbiota in T1DM-Onset Pediatric Patients: Machine Learning Algorithms to Classify Microorganisms Disease-Linked. *J Clin Endocrinol Metab* 105(9). doi:10.1210/clinem/dgaa407.
 105. Zysset, D., Keller, I., Berger, L., Neyer, P., Steuer, C., Wolf, S., et al. (2019). Retinal artery occlusion is associated with compositional and functional shifts in the gut microbiome and altered trimethylamine-N-oxide levels. *Sci Rep* 9(1):15303. doi:10.1038/s41598-019-51698-5.
 106. Wu, G., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y., Keilbaugh, S., et al. (2011). Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science* 334(6052): 105–108. doi:10.1126/science.1208344.
 107. Barros, A., Borges, N., Ferreira, D., Carmo, F., Rosado, A., Fouque, D., et al. (2015). Is there interaction between gut microbial profile and cardiovascular risk in chronic kidney disease patients. *Future Microbiol* 10(4): 517–526. doi:10.2217/fmb.14.140.
 108. Costa, L., Mendes, M., Oliveira, A., Magalhães, K., Shivappa, N., Hebert, J., et al. (2021). Dietary inflammatory index and its relationship with gut microbiota in individuals with intestinal constipation: a cross-sectional study. *Eu J Nutr* 61(1): 341-355. doi:10.1007/s00394-021-02649-2.
 109. Roth, A., Penno, M., Ngui, K., Oakey, H., Bandala, E., Smith, A. et al. (2021). Type 1 diabetes in pregnancy is associated with distinct changes in the composition and function of the gut microbiome. *Microbiome* 9: 167 doi:10.1186/s40168-021-01104-y.
 110. De la Cuesta, J., Kelley, S., Chen, Y., Escobar, J., Mueller, N., Ley, R., et al. (2019). Age- and Sex-Dependent Patterns of Gut Microbial Diversity in Human Adults. *mSystems* 4(4): 261-19. doi:10.1128/msystems.00261-19.
 111. Wilmanski, T., Rappaport, N., Earls, J., Magis, A., Manor, O., Lovejoy, J., et al. (2019). Blood metabolome predicts gut microbiome α -diversity in humans. *Nat Biotechnol* 37: 1217–1228. doi:10.1038/s41587-019-0233-9.
 112. Wen, L., & Duffy, A. (2017). Factors Influencing the Gut Microbiota, Inflammation, and Type 2 Diabetes. *J Nutrition* 147(7): 1468–1475. doi:10.3945/jn.116.240754.
 113. Wang, G., Cong, D., Ju, H., Sun, J., Li, C., Zhang, Z., et al (2021). Community intervention study of viscera massage in overweight/obese type 2 diabetes high-risk population. *Medicine* 100(48): 27932. doi: 10.1097/MD.0000000000027932. PMID: 35049196.

114. Que, Y., Cao, M., He, J., Zhang, Q., Chen, Q., Yan, C., et al. (2021). Gut Bacterial Characteristics of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and the Application Potential. *Front Immunol.* 12:722206. doi:10.3389/fimmu.2021.722206.
115. Shuai, M., Zuo, L., Miao, Z., Gou, W., Xu, F., Jiang, Z., et al. (2021). Multi-omics analyses reveal relationships among dairy consumption, gut microbiota and cardiometabolic health. *EBioMedicine* 66: 103284. doi:10.1016/j.ebiom.2021.10328.
116. Fei, N., Bernabé, B., Lie, L., Baghdan, D., Bedu, K., Plange, J., et al. (2019). The human microbiota is associated with cardiometabolic risk across the epidemiologic transition. *PLOS ONE* 14(7): 0215262. doi:10.1371/journal.pone.0215262.
117. Zhong, X., Harrington, J., Millar, S., Perry, I., O'Toole, P., & Phillips, C. (2020). Gut Microbiota Associations with Metabolic Health and Obesity Status in Older Adults. *Nutrients* 12(8): 2364. doi:10.3390/nu12082364.
118. Corado, A., Hoffmann, C., & Mota, J. (2018) The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes* 9(4): 308-325. doi:10.1080/19490976.2018.1465157.
119. Yan, Q., Gu, Y., Li, X., Yang, W., Jia, L., Chen, C., et al. (2017). Alterations of the Gut Microbiome in Hypertension. *Front Cell Infect Microbiol* 7:381 doi:10.3389/fcimb.2017.00381.
120. Kamo, T., Akazawa, H., Suda, W., Saga, A., Shimizu, Y., Yagi, H., et al. (2017). Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLOS ONE* 12(3): e0174099. doi:10.1371/journal.pone.0174099.

Anexo 1

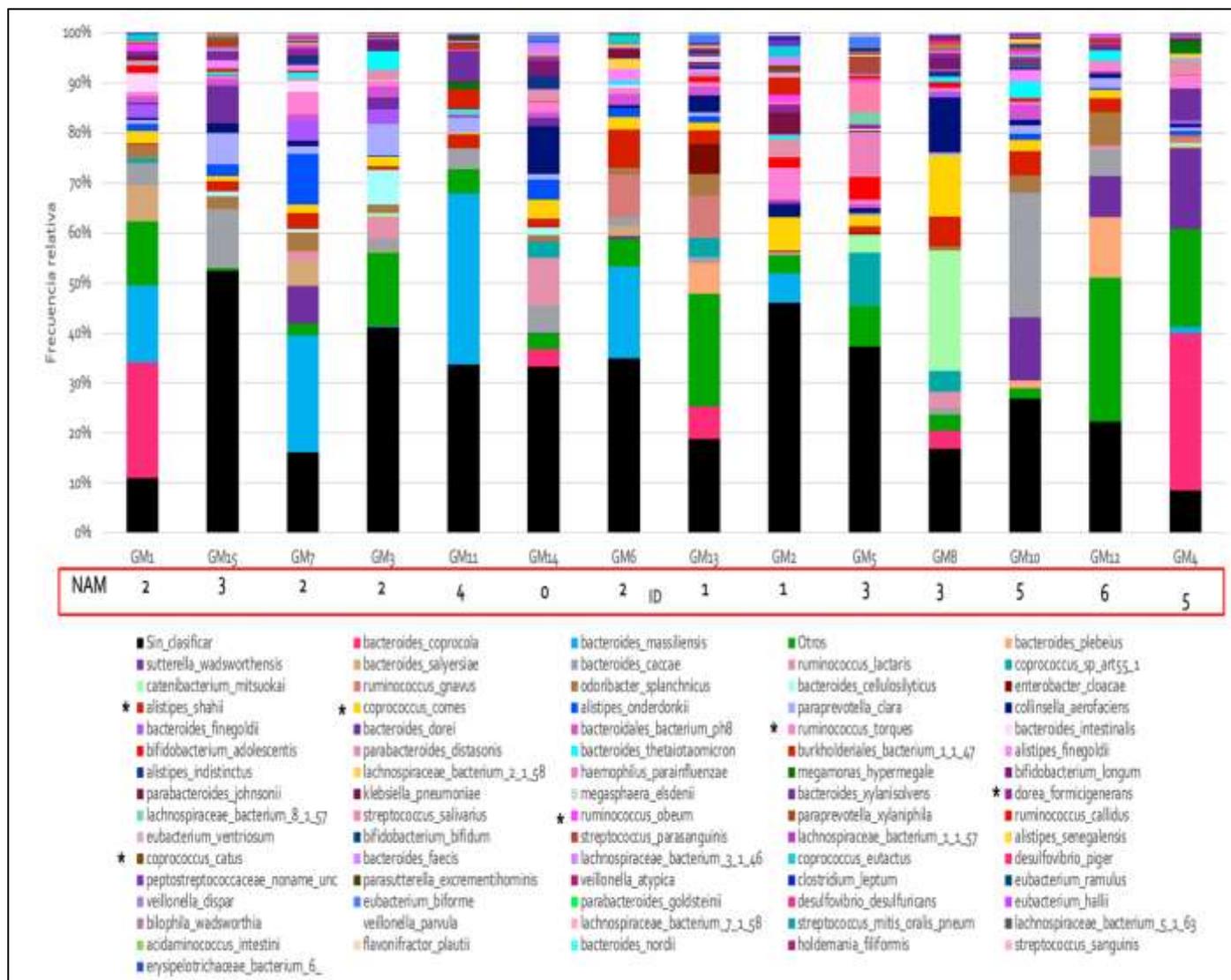


Figura 1. 74 especies con una frecuencia relativa <1.5% en personas aparentemente sanas. Las 6 especies compartidas con abundancias (<0.5%) en los 14 individuos están señaladas con un asterisco.

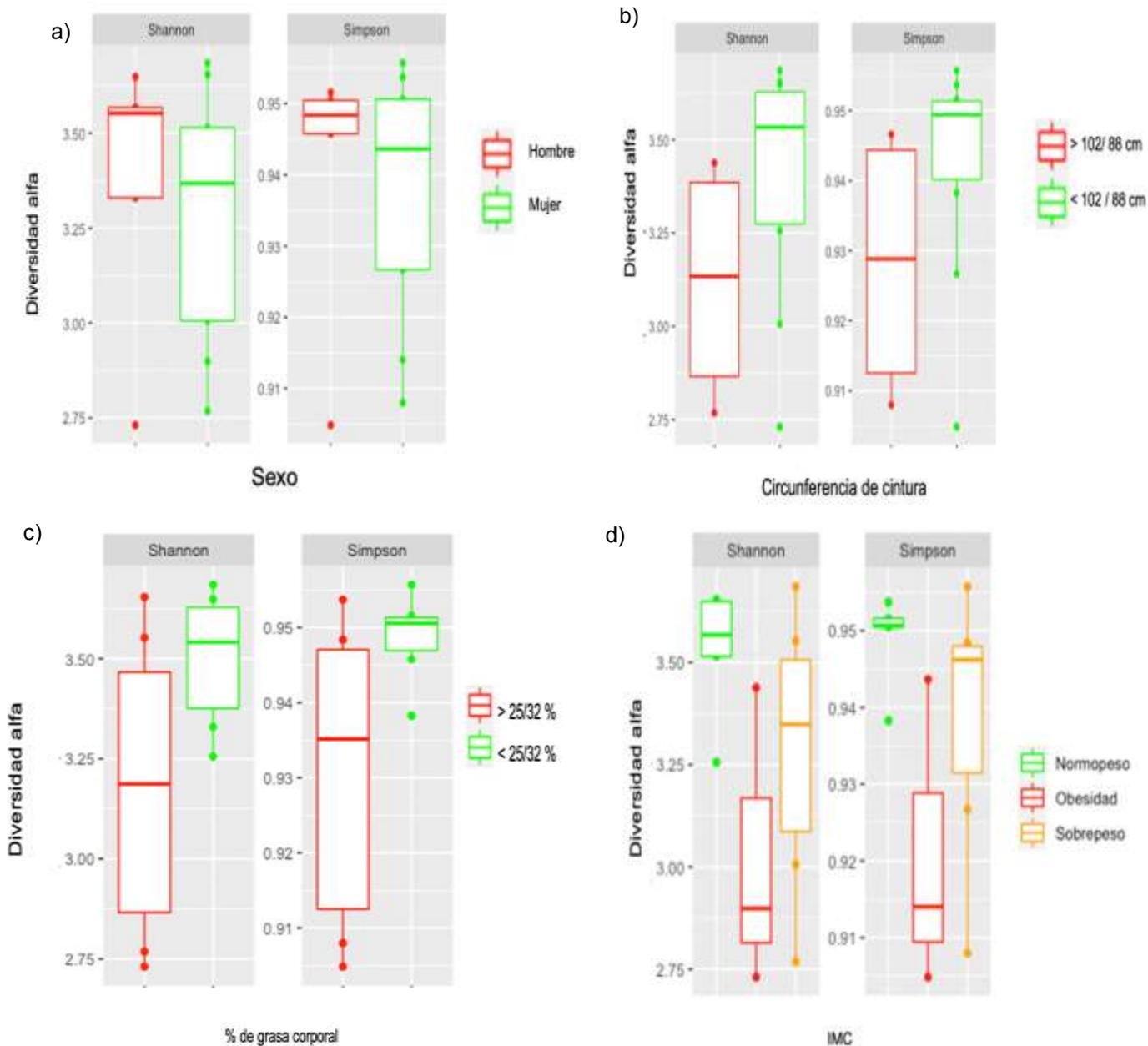


Figura 2. Diversidad alfa de acuerdo con: **a)** Sexo; **b)** Circunferencia de cintura; **c)** Porcentaje de grasa corporal y **d)** Índice de masa corporal (IMC). Puntos de corte para IMC: Normopeso 18.5-24.9, Sobrepeso de 25-29.9 y Obesidad ≥ 30 kg/m²). Se muestra la media, percentiles 25 y 75, valores máximos, mínimos y extremos de los índices de diversidad alfa (Shannon y Simpson), *P<0.05.

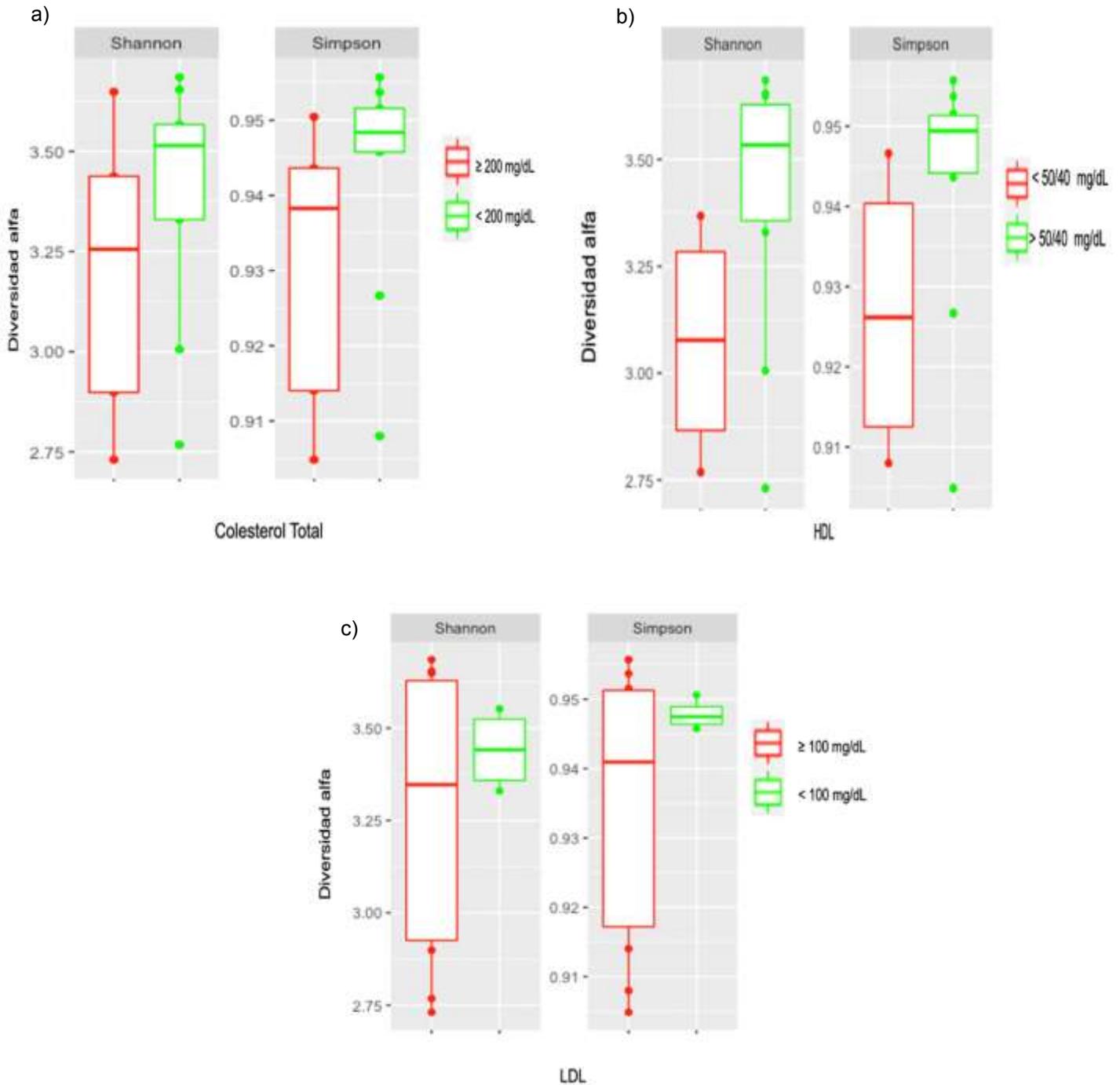


Figura 3. Diversidad alfa y parámetros bioquímicos basales sin diferencias significativas. **a)** Colesterol total; **b)** HDL y **c)** LDL. **HDL:** lipoproteínas de alta densidad y **LDL:** lipoproteínas de baja densidad. Se muestra la media, percentiles 25 y 75, valores máximos, mínimos y extremos de los índices de diversidad alfa (Shannon y Simpson), * $P < 0.05$.

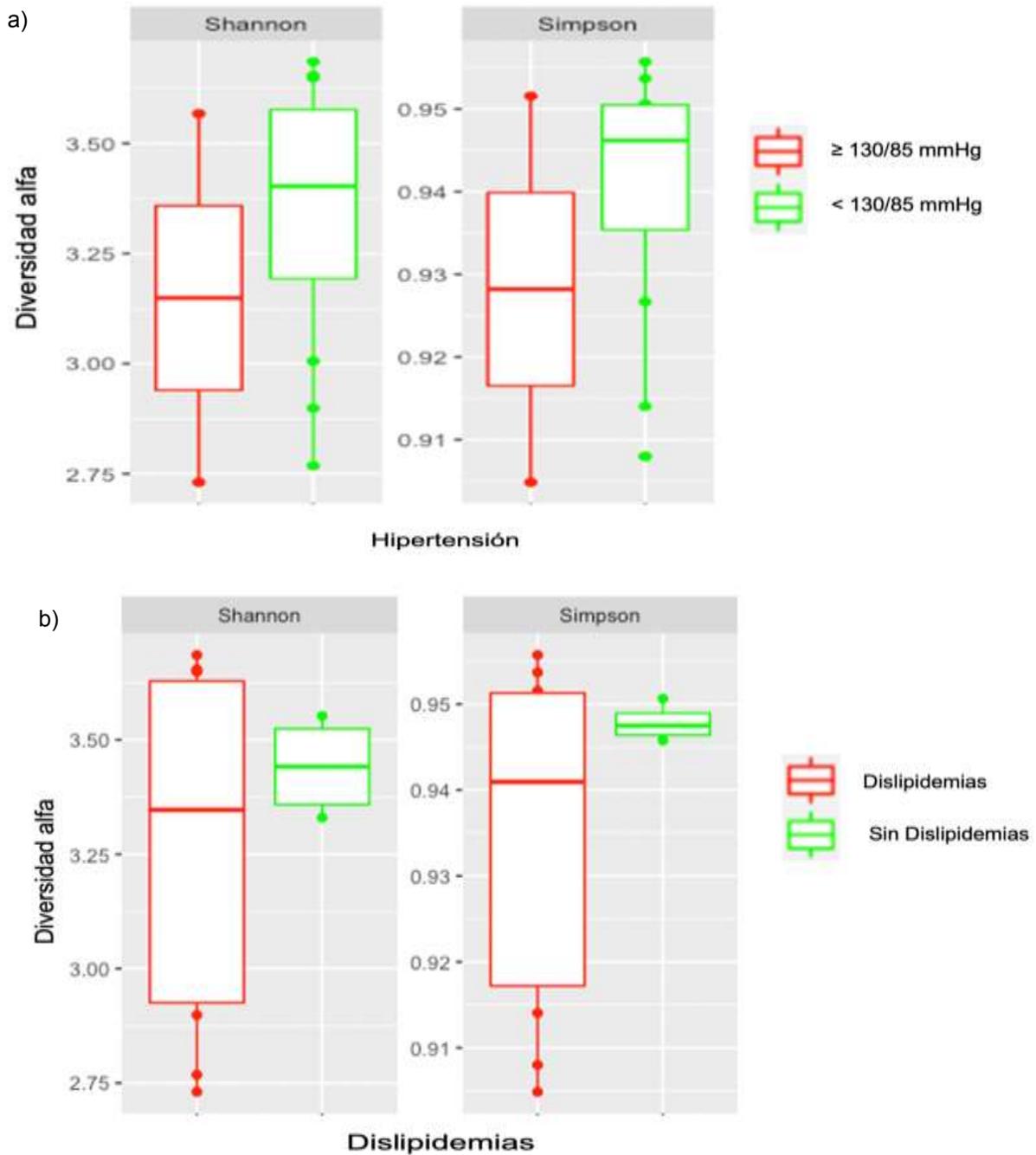


Figura 4. Diversidad alfa y los FRCOM identificados en la población de estudio. **a)** Hipertensión y **b)** Dislipidemias. Se muestra la media, percentiles 25 y 75, valores máximos, mínimos y extremos de los índices de diversidad alfa (Shannon y Simpson), * $P < 0.05$.

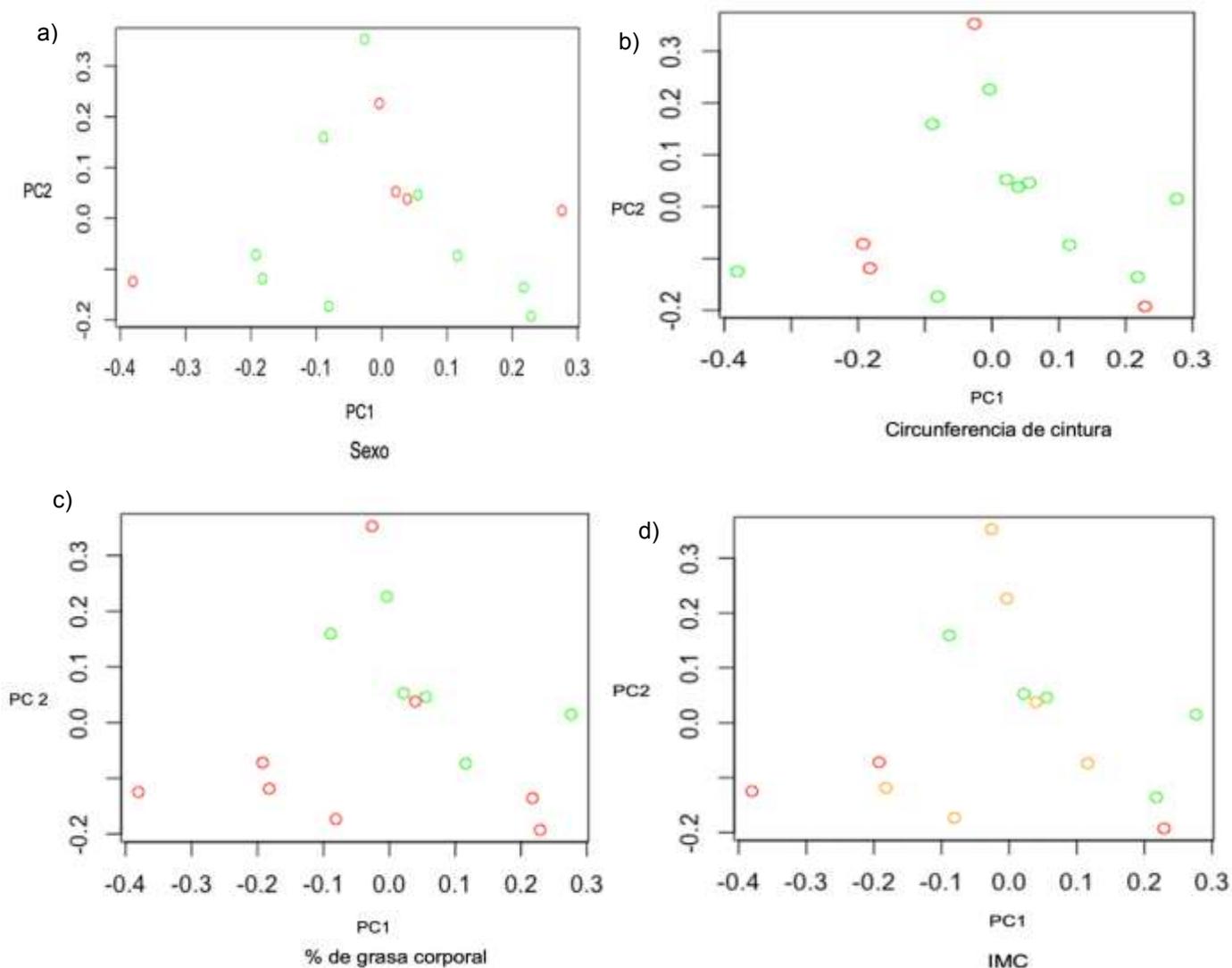


Figura 5. Diversidad beta y características generales de la población. **a)** Sexo: mujeres (verde) y hombres (rojo); **b)** Circunferencia de cintura: individuos con valores normales de circunferencia de cintura (verde) e individuos con valores altos >102 para hombres y >88 cm para mujeres, (rojo); **c)** Porcentaje de grasa corporal: individuos con valores normales (verde) e individuos con valores altos >25 % para hombres y >32% para mujeres, (rojo) y **d)** IMC: individuos con obesidad ≥ 30 kg/m², (rojo), individuos con sobrepeso 25-29.9 kg/m², (naranja) e individuos con normopeso 18.5-24.9 kg/m², (verde). **IMC:** índice de masa corporal.

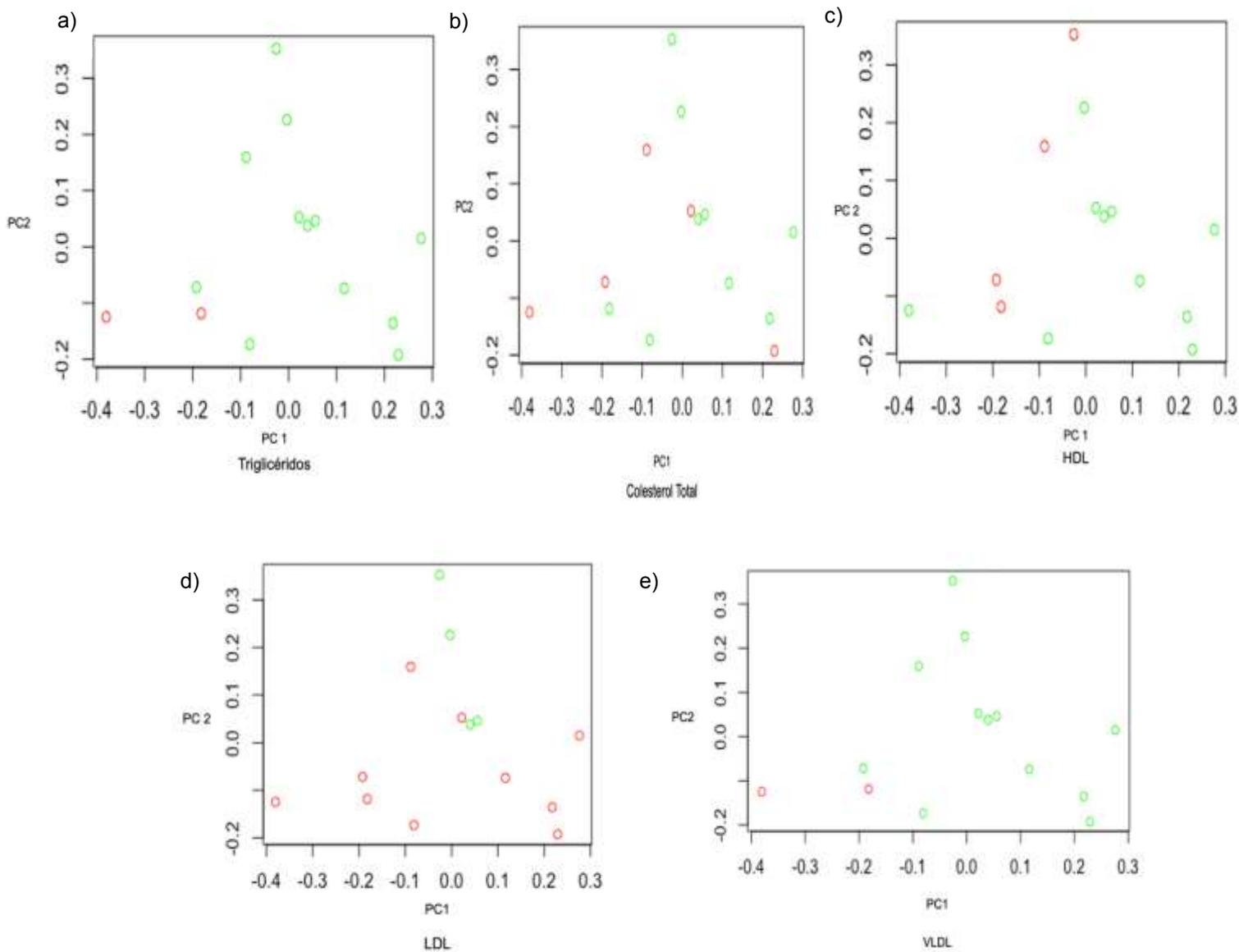


Figura 6. Diversidad beta y parámetros bioquímicos basales. **a)** Triglicéridos; **b)** Colesterol total; **c)** HDL; **d)** LDL y **e)** VLDL. Los puntos verdes son los individuos con valores normales y los puntos rojos son los individuos con valores alterados. **HDL:** lipoproteínas de alta densidad, **LDL:** lipoproteínas de baja densidad y **VLDL:** lipoproteínas de muy baja densidad. Puntos de cohorte para: TG (≥ 150 mg/dL), colesterol total (≥ 200 mg/dL), HDL (< 50 para mujeres y < 40 mg/dL para los hombres), LDL (≥ 100 mg/dL) y VLDL (≥ 30 mg/dL).

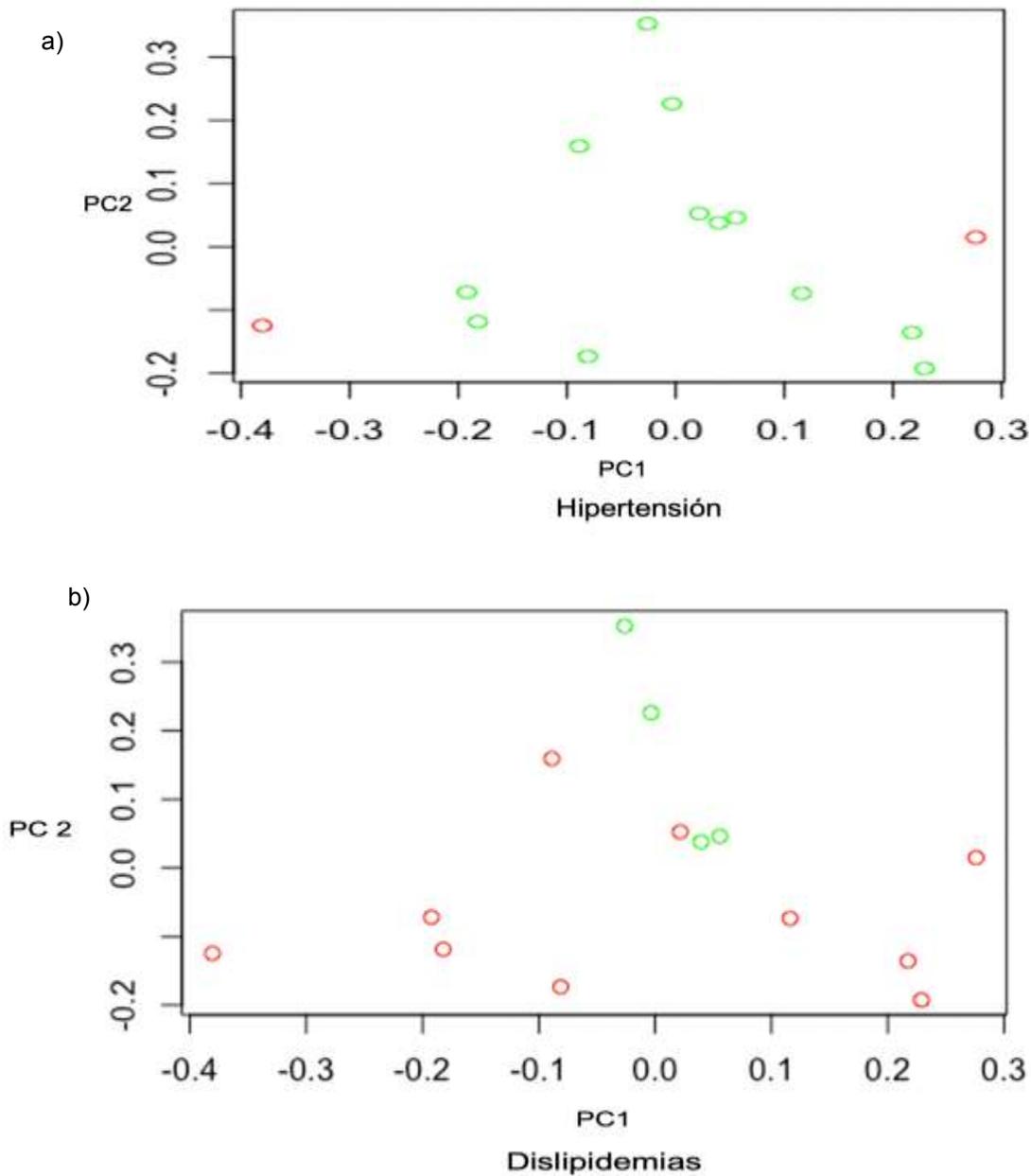


Figura 7. Diversidad beta y los fenotipos de riesgo cardiovascular de origen metabólico (FRCOM) identificados en la población de estudio. **a)** Hipertensión y **b)** Dislipidemias. Individuos sin FRCOM (verde) y con FRCOM (rojos). Puntos de corte para: hipertensión ($\geq 130/85$ mmHg) y para dislipidemias (alteración en algunos de los parámetros, TG, colesterol total, HDL, LDL y VLDL).

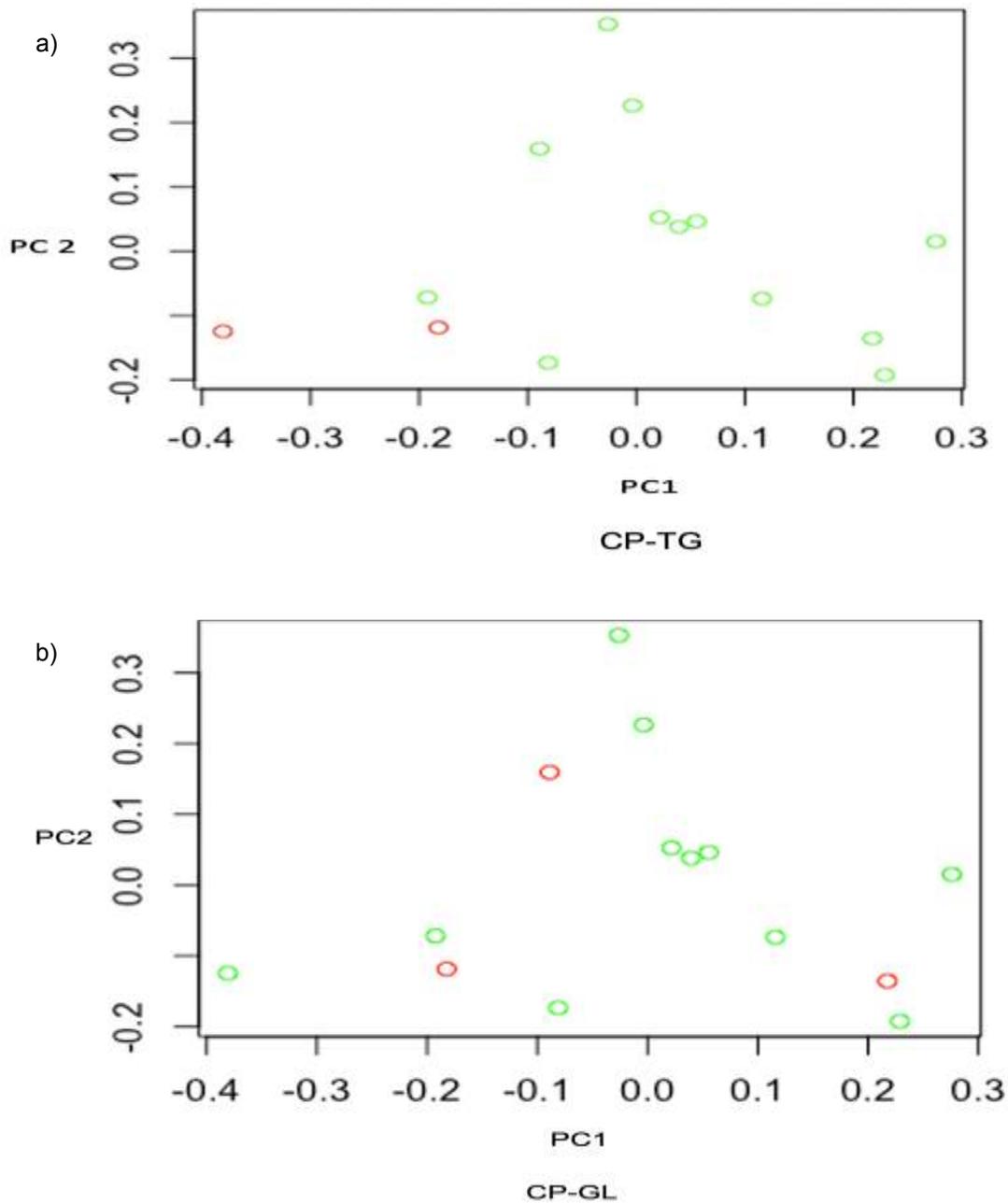


Figura 8. Diversidad beta y el metabolismo postprandial. **a)** Curva postprandial de triglicéridos (CP-TG) y **b)** Curva postprandial de glucosa (CP-GL). Individuos sin alteraciones (verde) e individuos con alteraciones (rojos). Puntos de corte utilizados para el metabolismo postprandial de triglicéridos (≥ 280 mg/dL) y para glucosa (≥ 140 mg/dL).