

OKLAHOMA STATE UNIVERSITY

REPORTE FINAL

Título del Estudio: Entendiendo como el mango afecta a la homeostasis de la glucosa en la diabetes tipo 2

Investigadora Principal: Dra. Edralin A. Lucas
Nutritional Sciences Department
Oklahoma State University
422 HES
Stillwater, OK 74078
Phone: 405-744-3132
Fax: 405-744-1357
Email: edralin.a.lucas@okstate.edu

Co-Investigadores: Dra. Brenda J. Smith,¹ Dra. Penelope Perkins-Veazie,² Dr. Stephen Clarke,¹ Dr. Udaya deSilva,³ Dr. Stanley A. Lightfoot,⁴ and Dr. Mark Payton⁵

¹Nutritional Sciences Department, Oklahoma State University, Stillwater, OK, 74078; ²North Carolina State University Research Campus, Kannapolis, NC; ³Animal Science Department, Oklahoma State University, Stillwater, OK, 74078; ⁴Veterans Affairs Medical Center, Oklahoma City, OK; ⁵Statistics Department, Oklahoma State University, Stillwater, OK, 74078

Traductora: Carmen Lara Shrefler, M.A.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la obesidad y la diabetes tipo 2 se está aumentando de manera alarmante en Los EE. UU., y a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (World Health Organization) (WHO) estima que en el 2014, más de 1.9 billones de adultos tienen sobrepeso y que entre estos más de 600 millones son obesos.¹ Por otro lado, según datos de 2012, solo en Los EE. UU. la diabetes afecta aproximadamente a 29.1 millones de personas (9.3 % de la población).² Está claro que los esfuerzos para mejorar esta situación se deben dirigir a tener entendimiento sobre la obesidad y a las complicaciones de esta para la salud, con el fin de implementar estrategias preventivas y efectivas.

Hay varios factores enlazados en el desarrollo de la obesidad y la diabetes. Recientes estudios muestran que hay una relación entre la composición de los microorganismos intestinales, la obesidad y la diabetes.³⁻⁵ Los intestinos mamíferos están colonizados por un diverso rango de microorganismos y algunas especies bacterianas que tienen enlaces con el desarrollo de la obesidad y pueden alterar el metabolismo del organismo huésped.³⁻⁵ Por ejemplo, algunos estudios que utilizaron ratones como modelos, y otros en seres humanos, proveen la evidencia de que el aumento del peso corporal está asociado con una reducción en la diversidad bacteriana y un aumento en la proporción de *Firmicutes* y, a la vez, relativamente menos de los *Bacteroidetes*.⁶⁻⁷ Por otro lado, los niveles de *Bifidobacterium* tienen significantes correlaciones positivas con la tolerancia a la glucosa mejorada y a la inflamación de bajo grado.⁸ Algunas probables explicaciones sobre la mediación de la obesidad y la resistencia a la insulina por parte de la población bacteriana son la alteración del balance energético por medio de los efectos de la cosecha, el almacenaje y el consumo de energía.⁹

La manipulación del contenido de la dieta puede influir en la composición de los microorganismos intestinales.¹⁰⁻¹¹ Se ha mostrado que el consumo de la grasa y los prebióticos pueden alterar a los microorganismos intestinales.¹⁰⁻¹¹ Se mostró que la

alimentación con una dieta alta en grasa en los roedores puede cambiar los microorganismos intestinales a favor de un aumento en la proporción de las bacterias Gram negativas relativa a las Gram positivas, algo que puede afectar los niveles de las endotoxinas y a la función de la barrera mucosa.¹⁰ Es reconocido que los prebióticos aumentan la población de *Bifidobacteria*, pero al mismo tiempo están implicados en la regulación de la homeóstasis energética del huésped por la promoción de la secreción de las hormonas intestinales y la mejora de la integridad de la barrera del intestino y/o la producción de metabolitos de origen bacteriano, por la cual todo sirve para mejorar la salud del huésped.¹¹ Además, el metabolismo de los fenólicos dietéticos por los microorganismos intestinales pueden también afectar la salud del huésped por la alteración de la absorción, la biodisponibilidad, y la actividad biológica de estos compuestos.¹² Se puede inferir de estos estudios que las manipulaciones dietéticas que muestran efectos positivos en la modulación de la grasa corporal y la glucemia se puede atribuir parcialmente a las alteraciones en los microorganismos intestinales y/o el aumento de la conversión microbiana de los compuestos fenólicos a un metabolito más activo.

Por eso, el objetivo de este estudio es de investigar los efectos de un suplemento dietético con mango, que es una fruta rica en fibra, nutrientes y fitofármacos (bioquímicos de origen vegetal), para la inmunidad mediada por los procesos intestinales y la microbioma (información genética de la comunidad microbio). Se va a aplicar un modelo de la obesidad inducida a base de la dieta en los ratones para luego estudiar los cambios correspondientes al homeostasis glicémica y a la composición corporal. La hipótesis del estudio es que las dietas que incluyen mango, debido a sus compuestos de fibra y fenólicos, prevendrán los efectos negativos de una dieta alta en grasa por la modulación de la composición de la microbioma intestinal, lo que en turno afectará de manera positiva a la integridad intestinal, la función inmunológica, la composición corporal y a los parámetros clínicos.

ENFOQUE AL PROBLEMA

Se utilizaron sesenta ratones de seis semanas de edad y de sexo masculino C57BL/6 (Charles River Laboratory, Portage, MI) que fueron aclimatados por una semana y asignados al azar a uno de estos cuatro grupos de tratamiento (n=15/grupo): control (AIN-93M; 10% grasa kcal), alta grasa (HF; 60% grasa kcal), y HF+1% o 10% mango (HF+1%M o HF+10%M, peso/peso) por una duración de 12 semanas. Se compró mango maduro (variedad Tommy Atkins) en una tienda local de comestibles. La fruta fue pelada, liofilizado y molida para luego analizarla y determinar la composición nutritiva. Se incorporó el mango en las dietas usando concentraciones de 1% o 10% según el peso. La selección de la variedad de mango y la dosis en los tratamientos fueron determinadas basado en nuestros estudios anteriores.¹⁴ A todas las dietas HF se les ajustó para tener niveles similares de macronutrientes, calcio, fósforo y el contenido de la fibra total. A los ratones se les dio acceso a los alimentos (las dietas) y agua desionizada *ad libitum*. Se monitoreó el consumo de las dietas semanalmente 3 veces y los pesos de los animales una vez cada semana. Al inicio, y otra vez a final del período del tratamiento, se obtuvieron muestras fecales para usarse en el análisis de los ácidos grasos de cadena corta (SCFA). A las doce semanas del tratamiento se sacrificaron los ratones y se coleccionaron los tejidos para llevar a cabo los varios análisis.

RESULTADOS

A. Manuscrito y tesis

Ojo B, Davila El-Rassi G, Perkins-Veazie P, Clarke S, Smith BJ, Lucas EA. Mango supplementation prevents gut microbial dysbiosis and modulates short chain fatty acid production independent of body weight reduction in C57BL/6 mice fed a high fat diet. (El suplemento dietético con mango previene la disbiosis microbiana intestinal e influye en la producción de los ácidos grasos de cadena corta independiente de la reducción del peso

corporal en los ratones C57BL/6 que reciben una dieta alta en grasa). *Journal of Nutrition* (in press).

Ojo Babajide, Estudiante de Maestria; Thesis Title: Effects of mango on gut microbial population and its impact on body composition and glucose homeostasis in mice fed high fat diet. (Título de la tesis: Los efectos del mango a la población microbiana intestinal y su impacto a la composición corporal y la glicemia homeostasis en los ratones alimentados con una dieta alta en grasa) Thesis Defense: July 2015.

B. Presentaciones en conferencias locales y nacionales

Lucas EA. Functional food for heart health: focus on mango. (Alimentos funcionales para la salud del corazón: enfoque en mango) Oklahoma *Baptist University, Science Club*, May 7, 2016.

Ojo B, Davila El-Rassi G, Perkins-Veazie P, Clarke S, Smith BJ, Lucas EA. Mango supplementation prevents gut microbial dysbiosis and modulates short chain fatty acid production independent of body weight reduction in C57BL/6 mice fed a high fat diet. (El suplemento dietético con mango previene la disbiosis microbiana intestinal y modula la producción de los ácidos grasos de cadena corta independiente a la reducción del peso corporal en ratones C57BL/6 alimentados con una dieta alta en grasa). *Experimental Biology 2016 meeting*, April 2016, San Diego, CA. *Babajide O chosen for the American Society of Nutrition's Young Minority Investigator Oral Competition*

Ojo B, Davila El-Rassi G, Perkins-Veazie P, Clarke S, Smith BJ, Lucas EA. Mango supplementation prevents gut microbial dysbiosis and modulates short chain fatty acid production independent of body weight reduction in C57BL/6 mice fed a high fat diet. (El suplemento con mango previene la disbiosis microbiana intestinal y modula la producción de los

ácidos grasos de cadena corta independiente a la reducción del peso corporal en ratones C57BL/6 alimentados con una dieta alta en grasa). *Annual Oklahoma State University Research Week, Feb. 2016.*

Babajide O, Wu L, Gou X, Semkoff J, Janthachotikun SJ, Eldoumi H, Peterson S, Perkins-Veazie P, Lin D, Smith BJ, Lucas EA. Mango supplementation averts hepatic and cardiac mitochondrial dysfunction in mice fed a high-fat diet. (El suplemento dietético con mango evita la disfunción mitocondrial hepática y cardiológica en los ratones alimentados con una dieta alta en grasa) *Experimental Biology*, March 2015; Boston, MA. *Chosen for the American Society of Nutrition's Emerging Leaders in Nutrition Science Poster Competition*

Babajide O, Wu L, Gou X, Semkoff J, Janthachotikun SJ, Eldoumi H, Peterson S, Perkins-Veazie P, Lin D, Smith BJ, and Lucas EA. Mango supplementation averts hepatic and cardiac mitochondrial dysfunction in mice fed a high-fat diet. (El suplemento dietético con mango evita la disfunción mitocondrial hepática y cardiológica en ratones alimentados con una dieta alta en grasa). *OSU Research Symposium*, February 2015; Stillwater, OK.

C. Descubrimientos

El suplemento dietético de mango modula a la microbiota (población microbiana) intestinal en los ratones que reciben una dieta HF

Observamos 36 unidades taxonómicas operacionales (OTU's) en el control superiores al grupo HF ($P < 0.05$). Notablemente, un OTU que pertenece al género *Bifidobacterium* (especie – *anomalis*) fue 64 veces más alto ($P = 0.04$) en el control comparado al HF (**Figura 1A**). Además, nueve OTU's pertenecientes a los géneros *Akkermansia* and *Ruminococcus* fueron por lo menos 16 veces más altos ($P < 0.05$) en los grupos control comparado al HF (**Figura 1A**). De importancia, ninguno de los taxón de nivel OTU pertenecientes a *Akkermansia* o

Bifidobacteria fueron diferente de manera significativa ($P > 0.05$) en el control comparado a los grupos HF+1%M o HF+10%M (**Figura 1D and 1E**).

No observamos cambios significantes ($P > 0.05$) en ningunos de los OTU's pertenecientes a los géneros bacterianos actualmente clasificado en el grupo HF comparado al HF+1%M (**Figura 1C**). Un OTU perteneciente al género *Bifidobacteria* fue 33 veces más alto ($P = 0.03$) en el HF+10%M comparado al HF (**Figura 1C**). De manera semejante, un OTU del género *Akkermansia* fue 109 veces más alto ($P = 0.01$) en el grupo HF+10%M comparado a HF, y esto pertenecía al *Akkermansia muciniphila* (**Figura 1C**). Además, un OTU perteneciente al género *Adlercreutzia* fue 118 veces más alto ($P = 0.01$) y cuatro OTU's del *Ruminococcus* fueron por lo menos 8 veces menores ($P < 0.05$) en el grupo HF+10%M comparado al HF. Por otro lado, dos OTU's pertenecientes a los géneros *Bacteroides* y *Parabacteroides* (filo Bacteroidetes) fueron por lo menos 8 veces menores ($P < 0.05$) en el HF+10%M comparado al grupo HF (**Figura 1C**). Aún con estos cambios observados en la taxón de nivel OTU, la abundancia relativa de los géneros bacterianos en todos los grupos de los tratamientos no alcanzó a tener una diferencia estadísticamente significativa ($P > 0.05$, **Figura 2**), sugiriendo que los tratamientos dietéticos en este estudio modulan selectivamente a la microbioma al nivel de OTU.

El suplemento dietético con mango no redujo los pesos del cuerpo ni de los tejidos, ni el consumo de los alimentos ni la composición corporal en ratones alimentados con la dieta HF (alta grasa)

Todos los grupos alimentados con HF tuvieron un consumo calórico aproximadamente 25% más alto comparado al control ($P < 0.0001$) y el grupo HF+1%M tuvo un aumento de 5% ($P = 0.046$) de consumo calórico comparado al grupo HF (**Tabla 1**). Los pesos corporales fueron semejantes antes de iniciar los tratamientos dietéticos. Sin embargo, después de 12 semanas

de tratamiento, hubo diferencias estadísticamente significantes en el peso corporal del grupo HF+10%M, lo cual fue 10% y 7% más alto en el peso corporal comparado a los grupos HF ($P<0.001$) y HF+1%M ($P=0.006$), respectivamente. El aumento en la masa grasa y el porcentaje de grasa corporal debido a la dieta HF no se previno con la dieta HF+1%M ($P=0.61$ y $P=0.92$ por masa grasa and % grasa corporal, respectivamente) y se aumentó aún más (17%, $P=0.004$ y 7%, $P=0.027$ para masa grasa y % grasa corporal, respectivamente) con la dieta HF+10%M. Los grupos alimentados con mango tuvieron el peso de los tejidos semejantes al grupo HF.

El suplemento dietético con mango afectó ligeramente a la homeostasis de la glucosa en los ratones alimentados con la dieta HF

De manera semejante a los resultados de la composición corporal, e indicado por el área de la glucosa debajo de la curva de la prueba de la tolerancia de glucosa, ningunas de las dosis de mango afectaron la homeostasis de la glucosa (**Tabla 2**). Sin embargo, la insulina del plasma se aumentó de manera significativa por 119%, 59%, y 54% en la dieta HF+10%M comparada al control ($P<0.0001$), HF ($P=0.001$) y HF+1%M ($P=0.002$), respectivamente (**Tabla 2**). El grupo HF+1%M tuvo el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) de la plasma que fue estadísticamente semejante al grupo del control (**Tabla 2**). Los tratamientos dietéticos no afectaron las concentraciones del polipéptido inhibidor gástrico (GIP) del plasma ($P=0.20$) (**Tabla 2**).

En el páncreas, el suplemento con mango no tuvo efecto significativo en la expresión de las proteínas del receptor GLP1 (GLP1R, $P=0.045$, **Figura 3A**). Sin embargo, observamos un aumento de 33% ($P=0.04$) en el receptor GIP (GIPR) en el grupo HF+1%M comparado al HF (**Figura 3B**).

En los ratones alimentados con HF el suplemento dietético con mango aumentó los SCFAs fecal y cecal

El análisis del SCFA (**Tabla 3**) mostró el impacto del suplemento con mango en la modulación de la producción de los SCFAs cecal y fecal. Comparado al control, la dieta HF disminuyó a los ácidos acético (por 31%, $P=0.001$), propanoico (por 32%, $P<0.0001$), isobutírico (por 35%, $P=0.008$), e isovalérico (por 26%, $P=0.001$) pero no a los ácidos n-butírico ni el n-valérico ($P=0.19$). Excepto por el ácido propanoico cecal, el HF+10%M pero no el HF+1%M trajo estos SCFAs al nivel del grupo de control. Los resultados con los SCFAs fueron semejantes. En este caso, relativo al grupo de control, el HF+10%M aumentó adicionalmente a los ácidos acéticos (27%, $P=0.036$), n-butírico (6 veces, $P<0.0001$), isovalérico (30%, $P=0.039$), y n-valérico (3-veces, $P<0.0001$). De manera diferente a las SCFAs cecal, HF+1%M aumentó de manera significativa a los ácidos n-butírico ($P=0.037$) y el n-valérico ($P=0.0006$) por un factor de por lo menos 30% comparado al grupo HF.

El suplemento dietético con mango estimuló la expresión del gene Il10 del colon independiente de Gpr43

El suplemento con mango no tuvo impacto significativo a la expresión en el íleon ni en el colon del mRNA del receptor SCFA Gpr43 ni en el péptido Il1b y Il6 (**Figura 4^a y 4B**). La expresión del mRNA del colon del Il10 se aumentó de manera significativa en el HF+1%M (por 70%, $P=0.021$) y HF+10%M (por 59%, $P=0.048$) comparado al grupo HF, un efecto que no se observó en el íleon (**Figura 4A and 4B**).

El suplemento dietético con mango tuvo efectos ligeros a los lípidos del plasma y el hígado en los ratones alimentados con la dieta alta en grasa

Ambos el colesterol total y el colesterol no-HDL del plasma fueron elevados debido a la alimentación HF y el mango redujo este efecto (**Tabla 4**). No se observó ningún cambio significativo debido al suplemento con mango a los triglicéridos del plasma ($P=0.12$) ni de los NEFAs del plasma ($P=0.10$) (**Tabla 4**). El grupo HF y los del suplemento con mango tuvieron un aumento doble del triglicérido hepático comparado al control ($P<0.05$). Finalmente, el suplemento dietético con mango no afectó las adipocinas del plasma.

CONCLUSIÓN

Este estudio demuestra que a pesar de la inhabilidad del mango en prevenir el aumento del peso corporal, la acumulación de grasa, la intolerancia de la glucosa y la hiperlipidemia inducida por la dieta HF, el mango sí modula la bacteria intestinal a favor de las bacterias beneficiosas, *Bifidobacteria* y *Akkermansia* y también a la producción mejorada del SCFA. Los resultados también muestran que el suplemento dietético con mango, en los ratones alimentados con una dieta HF, mejora la secreción de la insulina. Esto es posiblemente por la acción de las incretinas y la producción mejorada de las citoquinas antiinflamatorias en los intestinos. Estos resultados implican que el suplemento dietético con mango en la dieta HF puede ser útil en la modulación de algunos de los efectos adversos que acompañan a la obesidad inducida por la dieta HF.

Tabla 1: Los pesos corporales, los pesos relativos de los tejidos, el consumo energético, y la composición corporal en los ratones C57BL/6 alimentados con una dieta de control o una dieta alta en grasa (HF) que incluye 0%, 1% o 10% mango (M) por 12 semanas ¹

	Control	HF	HF+1%M	HF+10%M	Valor P
Consumo energético (kcal/d)	11 ± 0.20 ^c	12 ± 0.20 ^b	13 ± 0.20 ^a	13 ± 0.20 ^{ab}	<0.0001
Pesos Corporales					
Inicial (g)	21 ± 0.68	21 ± 0.61	21 ± 0.63	21 ± 0.60	0.99
Final (g)	31 ± 0.67 ^c	39 ± 1.2 ^b	40 ± 1.2 ^b	43 ± 1.2 ^a	<0.0001
Pesos relativos de los tejidos (mg/g peso corporal)					
Hígado	41 ± 1.0 ^a	35 ± 1.0 ^b	34 ± 1.3 ^b	36 ± 2.9 ^b	0.032
Tejido cecal	2.2 ± 0.090 ^a	1.7 ± 0.067 ^b	1.5 ± 0.046 ^b	1.6 ± 0.074 ^b	<0.0001
Grasa abdominal	33 ± 2.6 ^b	62 ± 4.1 ^a	61 ± 2.5 ^a	62 ± 6.3 ^a	0.0008
Páncreas	5.0 ± 0.44 ^a	4.2 ± 0.26 ^{ab}	3.6 ± 0.31 ^b	3.4 ± 0.32 ^b	0.024
Timo	1.8 ± 0.14	1.6 ± 0.076	1.6 ± 0.11	1.6 ± 0.032	0.64
Composición corporal					
Masa magra (g)	22 ± 0.36	24 ± 1.0	24 ± 0.70	24.7 ± 0.81	0.13
Masa grasa (g)	9.9 ± 0.49 ^c	18 ± 0.44 ^b	18 ± 0.40 ^b	21 ± 0.48 ^a	<0.0001
% grasa corporal	31 ± 0.88 ^c	43 ± 0.47 ^b	43 ± 0.38 ^b	46 ± 0.90 ^a	<0.0001

¹Valores son el promedio ± SEM (n=15 ratones/grupo). Dentro de una línea, valores que no comparten una letra común son diferente, P < 0.05. HF, alta grasa; HF+1%M, alta grasa+1% mango; HF+10%M, alta grasa+10% mango

Tabla 2: Los parámetros de la glucosa en los ratones C57BL/6 alimentados con una dieta de control o una dieta alta en grasa (HF) que contiene 0%, 1% o 10% mango por 12 semanas¹

	Control	HF	HF+1%M	HF+10%M	Valor P
Glucemia en ayunas (mg/dL) ²	163 ± 5.44 ^c	194 ± 12.6 ^{bc}	233 ± 14.0 ^a	207 ± 9.09 ^{ab}	0.005
Glucosa AUC (g x min/dL) ²	40 ± 2.0 ^b	58 ± 2.6 ^a	60 ± 2.0 ^a	62 ± 1.6 ^a	<0.0001
Insulina del plasma (ng/mL) ³	0.64 ± 0.042 ^b	0.88 ± 0.050 ^b	0.91 ± 0.14 ^b	1.4 ± 0.11 ^a	0.0002
Plasma GLP1 (pg/mL) ³	16 ± 0.92 ^c	24 ± 2.8 ^{ab}	19 ± 1.8 ^{bc}	28 ± 2.4 ^a	0.01
Plasma GIP (pg/mL) ³	122 ± 4.20	171 ± 11.9	165 ± 16.7	161 ± 18.5	0.20

¹Valores son el promedio ± SEM. Dentro de una fila, los valores que no comparten una letra común son diferentes, P < 0.05. HF, alta grasa; HF+1%M, alta grasa+1% mango; HF+10%M, alta grasa +10% mango.

²La glucemia en ayunas y la glucosa debajo de la curva (AUC) se obtuvieron después de las pruebas de tolerancia y después de 11 semanas de tratamiento (n=13 ratones/grupo).

³La insulina, el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP) se midieron en el plasma al final del estudio (n=8 ratones/grupo).

Tabla 3: Ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) de origen fecal y cecal en los ratones C57BL/6 alimentados con una dieta de control o una dieta alta en grasa (HF) que incluye 0%, 1% o 10% mango por 12 semanas¹

	Inicial	Control	HF	HF+1%M	HF+10%M	Valor P ²
Fecal SCFAs (umol/g)*						
Ácido acético	61 ± 8.5	37 ± 2.1 ^{*,b}	20 ± 4.1 ^{*,c}	23 ± 2.0 ^{*,c}	47 ± 3.1 ^{*,a}	<0.0001
Ácido propanoico	1.1 ± 0.10	0.86 ± 0.14	0.97 ± 0.21	1.2 ± 0.16	1.4 ± 0.021	0.13
Ácido isobutírico	0.79 ± 0.10	0.14 ± 0.012 [*]	0.13 ± 0.022 [*]	0.16 ± 0.018 [*]	0.20 ± 0.012 [*]	0.053
Ácido n-butírico	0.21 ± 0.0035	0.10 ± 0.017 ^d	0.24 ± 0.039 ^c	0.37 ± 0.037 ^{*,b}	0.56 ± 0.066 ^{*,a}	<0.0001
Ácido isovalérico	0.92 ± 0.050	0.28 ± 0.020 ^{*,b}	0.22 ± 0.036 ^{*,b}	0.27 ± 0.021 ^{*,b}	0.40 ± 0.056 ^{*,a}	0.027
Ácido n-valérico	0.16 ± 0.0071	0.15 ± 0.018 ^d	0.30 ± 0.018 ^{*,c}	0.42 ± 0.016 ^{*,b}	0.49 ± 0.025 ^{*,a}	<0.0001
Cecal SCFAs (nmol/g)						
Ácido acético	NA	8.4 ± 0.30 ^a	5.8 ± 0.67 ^b	5.5 ± 0.27 ^b	7.9 ± 0.018 ^a	0.0007
Ácido propanoico	NA	1.2 ± 0.0073 ^a	0.82 ± 0.029 ^b	0.74 ± 0.015 ^b	0.84 ± 0.0043 ^b	<0.0001
Ácido isobutírico	NA	0.098 ± 0.0010 ^a	0.064 ± 0.0040 ^b	0.068 ± 0.0090 ^b	0.094 ± 0.0010 ^a	0.016
Ácido n-butírico	NA	0.62 ± 0.12 ^{ab}	0.46 ± 0.0028 ^b	0.50 ± 0.080 ^b	0.83 ± 0.084 ^a	0.019
Ácido isovalérico	NA	0.098 ± 0.0014 ^a	0.073 ± 0.0062 ^b	0.076 ± 0.0067 ^b	0.096 ± 0.0035 ^a	0.044
Ácido n-valérico	NA	0.24 ± 0.026	0.20 ± 0.016	0.21 ± 0.015	0.23 ± 0.0094	0.48

¹Los Valores son el promedio ± SEM con n=15 ratones/grupo o 11 ratones/grupo para fecal y cecal SCFA, respectivamente. Dentro de una línea, valores sin una letra común son diferentes, P < 0.05. Los ácidos hexanoico y heptanoico fueron por debajo del límite de detección. HF, alta grasa; HF+1%M, alta grasa+1% mango; HF+10%M, alta grasa+10% mango; NA, no evaluado.

²Valores P sirven para las comparaciones entre los valores de los grupos de tratamientos después de recibir el tratamiento dietético por 12 semanas.

*Indica diferencia significativa (P < 0.05) comparado a los valores iniciales (el punto de partida).

Tabla 4: Los lípidos del plasma y del hígado, y los adipocinas del plasma en los ratones C57BL/6 alimentados con una dieta de control o una dieta alta en grasa (HF) que incluye 0%, 1% o 10% mango por 12 semanas ¹

Lípido	Control	HF	HF+1%M	HF+10%M	Valor p
Plasma					
Colesterol total (mg/dL)	109 ± 6.39 ^c	163 ± 1.90 ^{ab}	155 ± 4.59 ^b	180 ± 8.14 ^a	<0.0001
Triglicéridos (mg/dL)	41 ± 1.6	52 ± 7.4	45. ± 4.3	36 ± 1.4	0.12
Colesterol HDL (mg/dL)	61 ± 4.8 ^b	81 ± 1.1 ^a	81 ± 1.8 ^a	82 ± 1.7 ^a	0.0005
No-HDL (mg/dL)	48 ± 2.9 ^c	82 ± 1.9 ^b	74 ± 3.8 ^b	98 ± 4.9 ^a	<0.0001
NEFA (mEq/L)	0.84 ± 0.045	0.81 ± 0.055	0.81 ± 0.034	0.69 ± 0.023	0.10
Leptina (ng/mL)	3.2 ± 0.66 ^b	12 ± 0.75 ^a	8.6 ± 1.6 ^a	12 ± 2.0 ^a	0.002
PAI1 (ng/mL)	0.19 ± 0.018 ^b	0.30 ± 0.029 ^a	0.35 ± 0.050 ^a	0.32 ± 0.040 ^a	0.041
Resistina (ng/mL)	31 ± 3.9 ^b	76 ± 7.6 ^a	60 ± 8.1 ^{ab}	65 ± 16 ^a	0.004
Hígado (mg/g tejido)					
Lípidos totales	108 ± 8.01	150 ± 12.3	144 ± 10.2	169 ± 26.1	0.10
Colesterol	3.7 ± 0.049	3.6 ± 0.18	4.0 ± 0.21	3.3 ± 0.22	0.29
Triglicéridos	24 ± 5.9 ^b	61 ± 9.4 ^a	58 ± 4.6 ^a	66 ± 11 ^a	0.012

¹Los valores son el promedio ± SEM con n=15 ratones/grupo o 8 ratones /grupo para los lípidos del plasma y del hígado, respectivamente. Dentro de una línea, los valores que no comparten una letra común son diferentes, P < 0.05. HDL, lipoproteína de alta densidad; HF, alta grasa; HF+1%M, alta grasa+1% mango; HF+10%M, alta grasa+10% mango; NEFA, ácidos grasos no esterificados; PAI1, inhibidores del activador del plasminógeno 1.

Figura 1: Los géneros bacterianos en los ratones C57BL/6 alimentados con (A) una dieta alta en grasa (HF) comparado a los que reciben un dieta de control (B) HF comparado a HF + 1%M, (C) HF comparado a HF + 10%M, (D) dieta de control comparado a HF+ 1%M, y (E) la dieta de control comparado a HF+ 10%M por 12 semanas

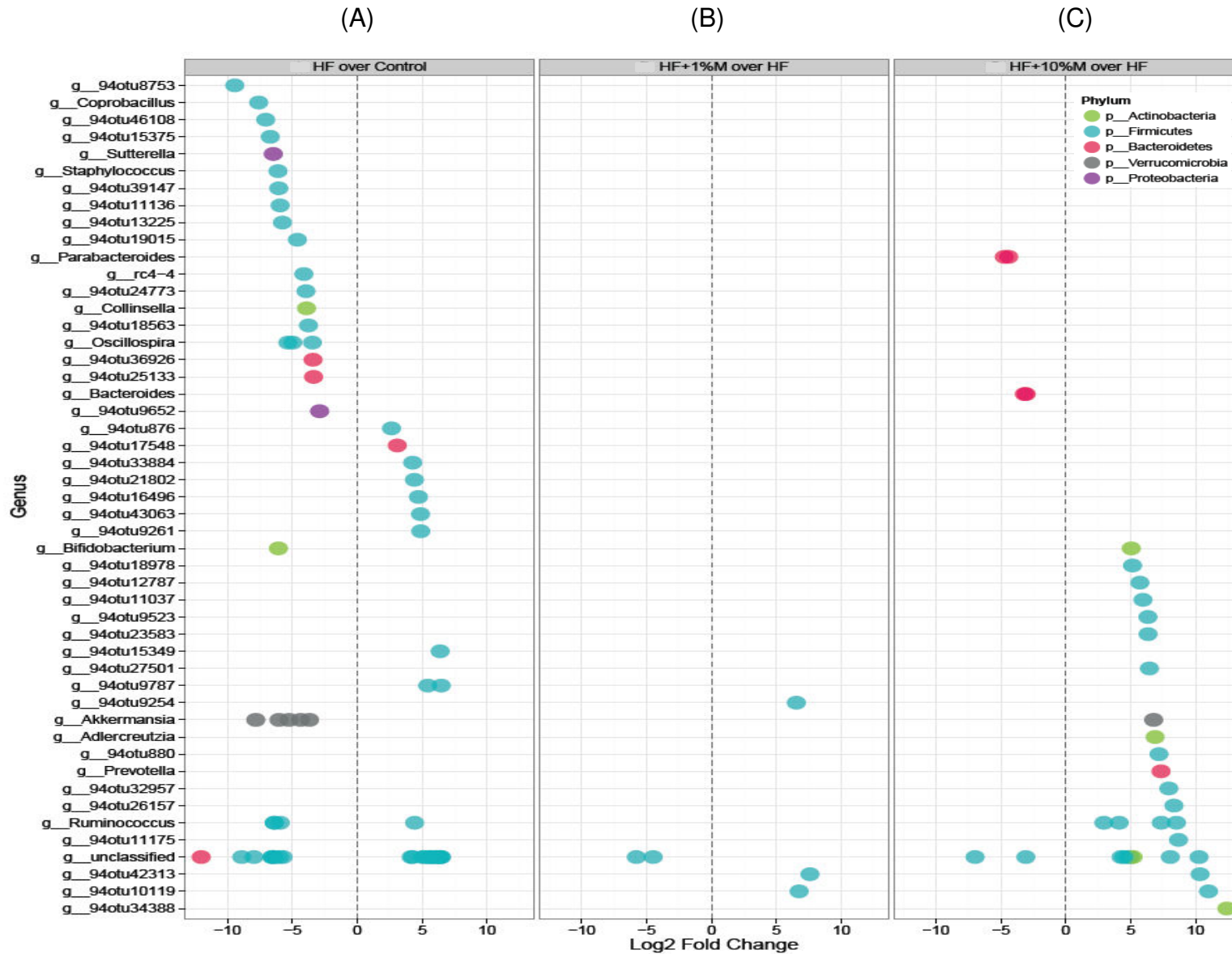
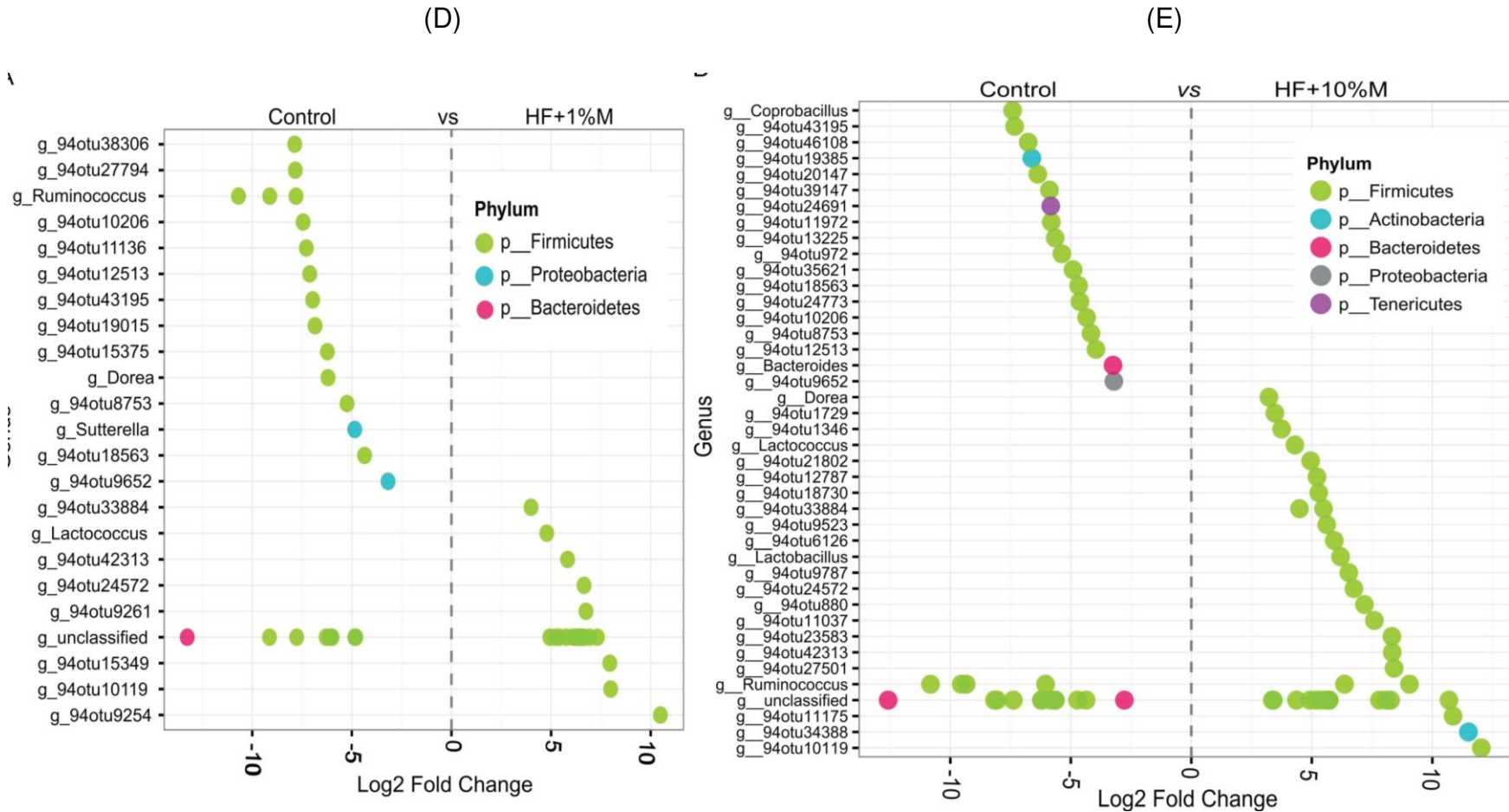
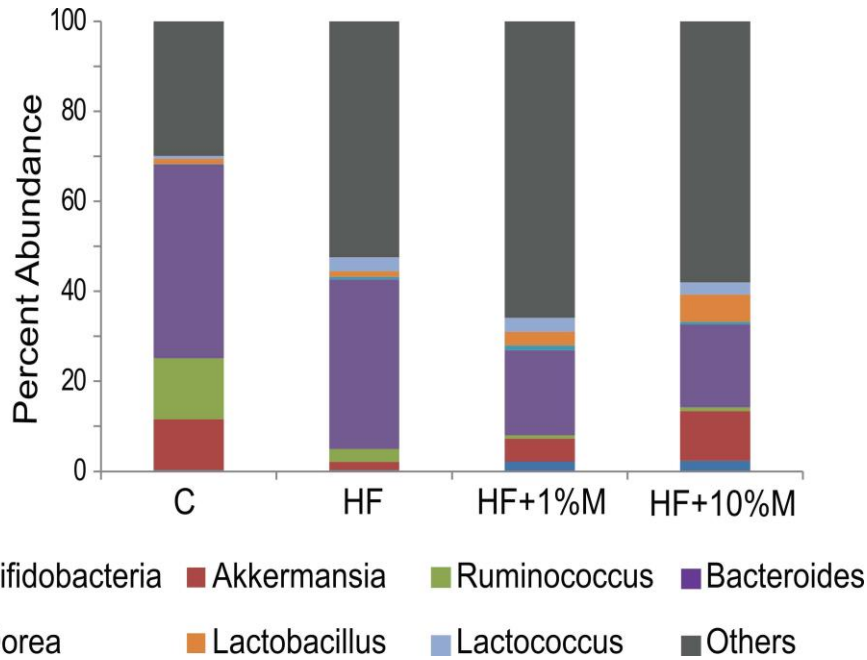


Figura 1 (Continuación)



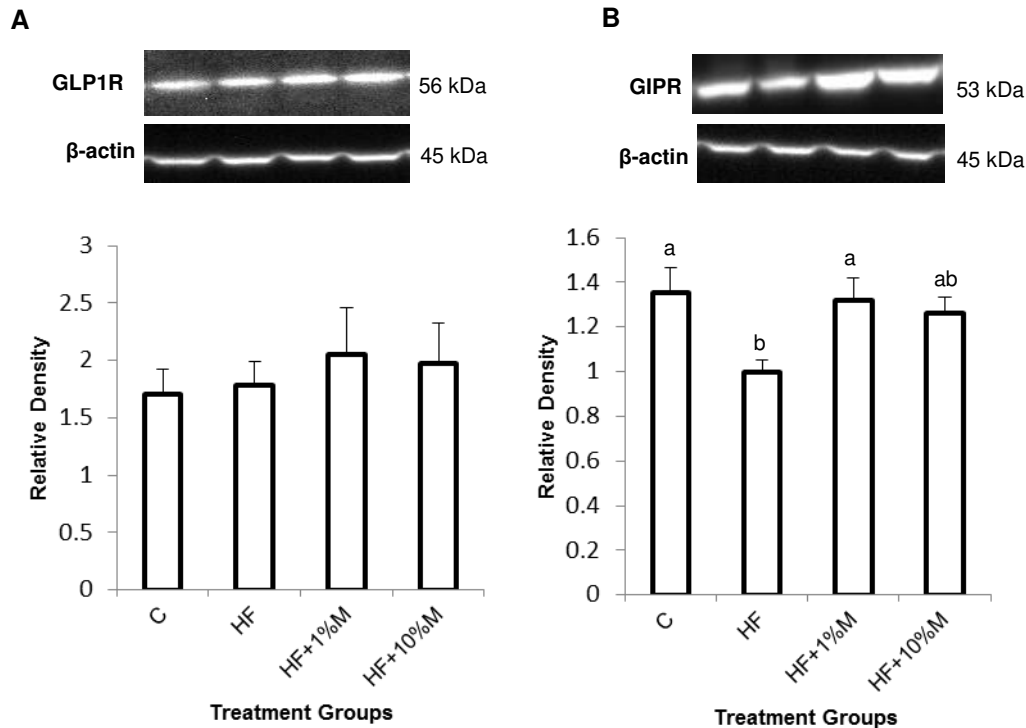
ADE aislado de muestras cecales fueron analizados de secuencia 16S rDNA (n = 4 ratones/grupo). Cambios a nivel de género causados por las dietas de tratamiento se presentan (cambios de log 2-veces) y los puntos representan los OTUs pertenecientes a ese género. Se consideraban a los OTUs significantes si su valor P < 0.05, corregido por el FDR, y el valor absoluto de su cambio de log de 2 veces fue ≥ 1 . Solo se presenta los OTUs con significancia estadística. Los géneros con números representan los OTUs clasificados más allá del nivel de familia. FDR, tasa de descubrimiento falso; HF, alta grasa; HF+1%M, alta grasa+1% mango; HF+10%M, alta grasa+10% mango; OTU, unidad taxonómica operacional

Figura 2: Abundancia relativa de los géneros de las bacterias cecales en los ratones C57BL/6 alimentados con una dieta control comparado a los que recibieron una dieta HF que incluye 0%, 1% o 10% mango por 12 semanas.



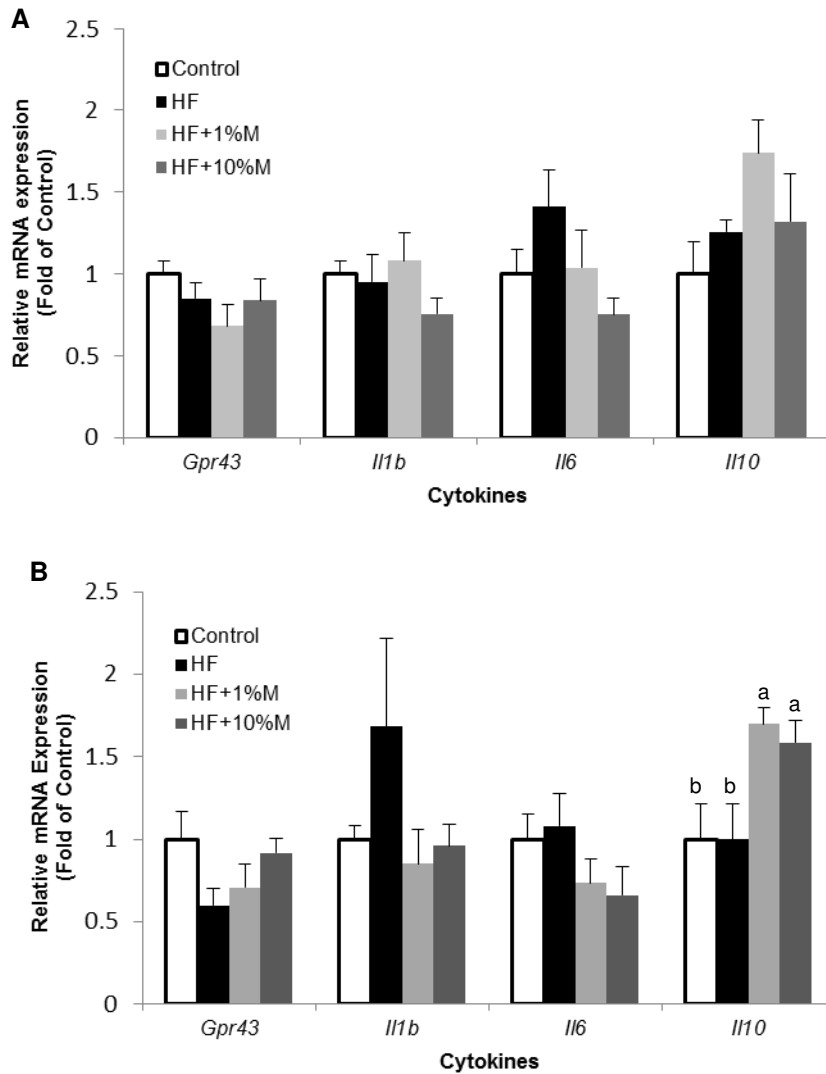
n = 4 ratones/grupo. HF, alta grasa; HF+1%M, alta grasa fat+1% mango; HF+10%M, alta grasa+10% mango. Percent Abundance = Porcentaje de abundancia.

Figura 3: La expresión de la proteína de los receptores de la secretina pancreática en los ratones C57BL/6 alimentados con una dieta control o una dieta alta en grasa (HF) suplementado con 0%, 1% o 10% mango por 12 semanas.



GLP1R pancreático(A) y la expresión de la proteína GIPR (B) fueron determinados vía el análisis de inmunodetección (normalizada a β -actina) después de 12 semanas del tratamiento dietético. Los valores son el promedio \pm SEM (n = 5 ratones/grupo). Valores que no comparten una letra común son diferente, $P < 0.05$. GIPR, receptor del péptido inhibidor gástrico; GLP1R, receptor de péptido similar al glucagón 1; HF, alta grasa; HF+1%M, alta grasa+1% mango; HF+10%M, alta grasa+1% mango.

Figure 4: La expresión genética de moléculas inflamatorias (*Il1 β* , *Il6* y *Il10*) y el receptor SCFA (*GPR43*) en los ratones C57BL/6 alimentados una dieta de control o una dieta alta en grasa (HF) que incluye 0%, 1% o 10% mango por 12 semanas.



Se cuantificaron la expresión del mRNA (ARN mensajero) de estos genes utilizando el qRT-PCR en el íleon (A) y la lámina propia del colon (B) después de 12 semanas de tratamiento. Los resultados se presentan como la expresión relativa del mRNA (veces del control) con las reacciones del qRT-PCR normalizadas a la ciclofilina. Los valores son el promedio \pm SEM (n = 6 ratones/grupo). Donde los valores incluyen letras, los promedios que no comparten una letra común son diferentes, $P < 0.05$. GPR43, receptores de quimiocina 43 (CCR43); HF, alta grasa; HF+1%M, alta grasa+1% mango; HF+10%M, alta grasa+10% mango; *Il1 β* , interleucina 1 beta;

Il6, interleucina 6; Il10, interleucina 10; qRT-PCR, transcripción reversa y reacción de polimerasa en cadena.

REFERENCIAS:

1. WHO. Obesity 2015; Available from: <http://www.who.int/topics/obesity/> en/.
2. Data from the 2011 National Diabetes Fact Sheet (released Jan. 26, 2011)
<http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics/>?
3. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sorensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M. Gutmicrobiota in human adults with type 2 diabetes differs from nondiabetic adults. *PLoS One* 2010; 5: e9085.
4. Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008; 3: 213–23.
5. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718–23.
6. Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 5–11.
7. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 11070–75.
8. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf K, Burcelin RG, Tuohy KM, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improves high-fat diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxemia. *Diabetologia* 2007; 50(11): 2374–83.
9. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010; 33(10): 2277-84.
10. [Cani](#) PD, [Delzenne](#) NM, [Amar](#) J, [Burcelin](#) R. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathologie Biologie* 2008; 56: 305–9.
11. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010; 104: Suppl. 2, S1–S63.
12. Kim DH, Jung EA, Sohng IS, Han JA, Kim TH, Han MJ. Intestinal bacterial metabolism of flavonoids and its relation to some biological activities. *Arch. Pharmacol. Res.* 1998; 21: 17.
13. Lucas EA, Li W, Peterson SK, Brown A, Kuvibidila S, Perkins-Veazie P, Clarke SL, Smith BJ. Mango modulates body fat and plasma glucose and lipids in mice fed a high-fat diet. *Br J Nutr* 2011;106:1495-505.
14. Lucas EA, Li W, Peterson SK, Brown A, Kuvibidila S, Perkins-Veazie P, Clarke SL, Smith BJ. Mango modulates body fat and plasma glucose and lipids in mice fed high fat diet. *British J Nutr* 2011; 28:1-11.