



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN

**“EFECTO DEL CONSUMO DE INULINA DE AGAVE SOBRE LOS
NIVELES DE LIPOPOLISACÁRIDOS Y CITOCINAS (IL-1 β , IL-6, IL-13 y
TNF- α) DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN

P R E S E N T A:

L.N. NANTZIN MARTÍNEZ MARTÍNEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. DOLORES AZUCENA SALAZAR PIÑA

CODIRECTOR DE TESIS:

DRA. MARGARITA DE LORENA RAMOS GARCÍA

COMITÉ TUTORAL:

DRA. OLLIN CELESTE MARTÍNEZ RAMÍREZ

DR. JUAN JOSÉ ACEVEDO FERNÁNDEZ

CUERNAVACA, MORELOS

NOVIEMBRE 2023

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia, quisiera agradecer y reconocer el apoyo invaluable de mi directora de tesis, Dra. Dolores Azucena Salazar Piña, quien me guio y acompañó a lo largo de este proceso, tanto a nivel profesional como personal. Siento una profunda admiración hacia el arduo trabajo que desempeña en pro del desarrollo del conocimiento científico, su tenacidad y compromiso con sus alumnos.

A mi codirectora, Dra. Margarita de Lorena Ramos García, por impulsar este proyecto y contribuir de manera inconmensurable a su exitosa culminación.

A la Dra. Ollin Celeste Martínez Ramírez y Dr. Juan José Acevedo Fernández, por conformar mi comité tutorial, siendo elementos clave para el desarrollo de este trabajo de investigación.

A la Dra. María Alejandra Terrazas Meraz, por su fundamental contribución a la parte estadística del presente estudio, compartiendo sus valiosos conocimientos y brindándome su paciente ayuda.

A la Dra. María de Lourdes Gutiérrez Xicotencatl, por facilitar la vinculación con el Centro de Investigación Sobre Enfermedades Infecciosas (CISEI) del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) y su valiosa aportación como parte de la comisión revisora y sinodal de este proyecto.

A mis padres y abuelos, por brindarme las bases necesarias para lograr llevar a cabo esta tarea, por su comprensión, amor y apoyo incondicional.

A mi pareja y compañero de vida Pedro David Pacheco Miranda, por emprender esta gran hazaña juntos, siempre alentándome a seguir adelante, por su invaluable apoyo y amor incondicional.

Al Dr. Sergio Martínez Vargas de la Universidad Autónoma del Carmen (UNACAR), por ser mi inspiración y motivo de gran orgullo familiar, por creer en mí y fungir como apoyo tanto a nivel académico como emocional.

A todos mis familiares y amigos, por su constante ánimo y palabras de aliento.

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT), por el apoyo económico brindado durante la realización de este proyecto.

A la Facultad de Nutrición de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM), por acogerme durante todos estos años y brindarme la oportunidad de seguir desarrollándome a nivel profesional.



RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad crónica no transmisible (ECNT) que representa uno de los principales problemas de salud en México, siendo la principal causa de muerte y discapacidad a nivel mundial por sus complicaciones. En los últimos años ha existido un creciente interés por estudiar alimentos con efectos benéficos para la salud. Se ha observado que la inulina actúa como fibra dietética con potencial prebiótico, ayudando, tanto a disminuir los niveles de glucosa en sangre como a modular la inflamación local y sistémica en personas con DMT2. *Objetivo:* Determinar si existe variación en los niveles de LPS y la respuesta inflamatoria de pacientes con DMT2 del Hospital General de Huitzuco, Guerrero posterior al consumo de inulina de agave. *Metodología:* Estudio longitudinal observacional analítico. Se analizaron 40 muestras serológicas de pacientes con DMT2 del Hospital General de Huitzuco Guerrero antes y después del consumo de 10 gramos al día de inulina de agave durante 8 semanas para determinar los niveles de lipopolisacáridos (LPS) y citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-13 y TNF- α) mediante ensayos de ELISA y Luminex® Multiplex, respectivamente. Mediante un análisis comparativo se determinaron las variaciones entre los niveles indicativos de inflamación antes y después de la intervención con inulina de agave, así mismo se compararon los niveles de LPS y citocinas antes y después del consumo de inulina de agave de acuerdo con los distintos fármacos utilizados, y se determinó la correlación entre los niveles de LPS y citocinas con los indicadores bioquímicos y de composición corporal. *Resultados:* se encontró una disminución significativa ($p < 0.05$) de los niveles de LPS, IL-6, IL-13 y TNF- α . En relación con los distintos fármacos utilizados por los pacientes, hubo una disminución significativa ($p < 0.05$) en los niveles de LPS, IL-6, IL-13 y TNF- α en relación con el uso de metformina sola y combinada. Se encontró una correlación significativa ($p < 0.05$) entre los niveles de LPS con glucosa; IL-1B con colesterol total; IL-1B con colesterol LDL; y TNF-a con ácido úrico. *Conclusión:* el consumo de inulina de agave puede coadyuvar al tratamiento farmacológico de la DMT2 a través de una mejora del estado de inflamación en los pacientes.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, Inulina, Lipopolisacáridos, Citocinas proinflamatorias, Microbiota.

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic noncommunicable disease (NCD) that represents one of the main health problems in Mexico, being the leading cause of death and disability worldwide due to its complications. In recent years there has been a growing interest in studying foods with beneficial health effects. It has been observed that inulin acts as a dietary fiber with prebiotic potential, helping to lower blood glucose levels and modulate local and systemic inflammation in people with T2DM. *Objective:* To determine if there is a variation in LPS levels and inflammatory response in patients with T2DM from the General Hospital of Huitzuco, Guerrero after the consumption of agave inulin. *Methodology:* Analytical observational longitudinal study. Forty serological samples of patients with T2DM from the General Hospital of Huitzuco Guerrero before and after the consumption of 10 grams per day of agave inulin for 8 weeks were analyzed to determine lipopolysaccharides (LPS) and cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-13 and TNF- α) levels by ELISA and Luminex® Multiplex assays, respectively. Through a comparative analysis, the variations between levels indicative of inflammation before and after the intervention with agave inulin were determined, likewise the LPS and cytokines levels before and after the consumption of agave inulin were compared according to the different medications used, and the correlation between LPS and cytokines levels with biochemical and body composition indicators was determined. *Results:* a significant decrease ($p < 0.05$) in LPS, IL-6, IL-13 and TNF- α levels was found. Concerning the different medications used by patients, there was a significant decrease ($p < 0.05$) of LPS, IL-6, IL-13 and TNF- α levels in relation to metformin alone and combined. A significant correlation ($p < 0.05$) was found between LPS levels with glucose; IL-1 β with total cholesterol; IL-1 β with LDL cholesterol; and TNF- α with uric acid. *Conclusion:* the consumption of agave inulin can contribute to the pharmacological treatment of T2DM by improving the inflammatory status of patients.

Keywords: Diabetes mellitus type 2, Inulin, Lipopolysaccharides, Proinflammatory cytokines, Microbiota.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
ÍNDICE GENERAL	IV
ABREVIATURAS	VI
SIMBOLOGÍAS	IX
ÍNDICE DE FIGURAS.....	X
ÍNDICE DE TABLAS	XI
1. ANTECEDENTES.....	1
1.1 La DMT2 en México	2
1.2 Tratamiento de la DMT2	3
1.2.1 Tratamiento farmacológico de la DMT2	3
1.2.1.1 Terapia de sustitución con insulina.....	3
1.2.1.2 Administración de antihiper glucemiantes orales	4
1.2.2 Tratamiento no farmacológico.....	4
1.2.2.1 Alimentación y DMT2	5
1.3 La inulina y sus propiedades benéficas para la salud	9
1.4 La Inulina como prebiótico en la modulación de la microbiota intestinal	11
1.4 Procesos proinflamatorios y DMT2	15
1.5 Inulina de agave y tratamiento de la DMT2.....	21
2. JUSTIFICACIÓN	23
3. HIPÓTESIS.....	24
4. OBJETIVOS	24
4.1 Objetivo general.....	24
4.2 Objetivos específicos	24
5. METODOLOGÍA.....	25
5.1 Diseño del estudio.....	25
5.1.1 Tipo de estudio	25
5.1.2 Descripción del estudio de investigación de origen	25
5.1.3 Descripción del presente estudio de investigación.....	27

5.2 Determinación de niveles de LPS en pacientes con DMT2.....	28
5.3 Determinación de citocinas en pacientes con DMT2.....	30
5.4 Instrumento de investigación.....	31
5.5 Diseño de análisis estadístico	32
6. RESULTADOS	33
6.1 Niveles de lipopolisacáridos y citocinas previo y posterior a la intervención con inulina de agave	34
6.2 Niveles de lipopolisacáridos y citocinas previo y posterior a la intervención con inulina de agave de acuerdo con el tipo de tratamiento farmacológico utilizado.	37
6.3 Correlación entre los niveles de lipopolisacáridos y citocinas con los marcadores de composición corporal y bioquímicos.....	39
6.4 Marcadores de composición corporal y bioquímicos previo y posterior a la intervención con inulina de agave.....	41
7. DISCUSIÓN.....	44
8. CONCLUSIÓN.....	51
9. PERSPECTIVAS	52
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
11. ANEXOS	64
<i>Anexo 1. Aprobación por parte del Director del Hospital General de Huitzuco, Guerrero, para la realización del protocolo dentro del nosocomio.....</i>	<i>64</i>
<i>Anexo 2. Aprobación por parte del Comité de Ética de la Secretaría de Salud del Estado de Guerrero</i>	<i>65</i>
<i>Anexo 3. Carta de consentimiento informado.....</i>	<i>66</i>

ABREVIATURAS

ECNT	Enfermedades crónicas no transmisibles
OMS	Organización Mundial de la Salud
DM	Diabetes Mellitus
DMT1	Diabetes Mellitus tipo 1
DMT2	Diabetes Mellitus tipo 2
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
GLUT4	Proteína transportadora de glucosa tipo 4
ADA	Asociación Americana de Diabetes
AACC	Asociación Americana de Químicos de Cereales
AGCC	Ácidos grasos de cadena corta
LPS	Lipopolisacárido
KDO	2-keto-3-deoxioctanato
IL	Interleucina
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
Ser/Thr	Serina/Treonina
Tyr	Tirosina
IRS	Sustrato del receptor de la insulina
PKC	Proteína cinasa C
JNK	Jun N-Terminal Kinase
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
PKA	Proteína cinasa A
MAPK	Mitogen-activated protein kinase

TGF- β	Factor transformador de crecimiento β
Ang II	Angiotensina dos
SOCS-3	Proteína supresora de la señalización por citocinas-3
TLR's	Receptores tipo Toll
NF- $\kappa\beta$	Factor nuclear de $\kappa\beta$
TLR-2	Receptor de tipo Toll 2
TLR-4	Receptor de tipo Toll 4
IMC	Índice de masa corporal
CA	Índice cintura cadera
MG	Masa grasa
MM	Masa muscular
MO	Masa ósea
GV	Grasa visceral
GLU	Glucosa
COL	Colesterol total
TG	Triglicéridos
LDL	Colesterol de baja densidad
HDL	Colesterol de alta densidad
AU	Ácido úrico
Me	Mediana
RIC	Rango intercuartílico
IFN- γ	Interferón gamma
IFN- β	Interferón beta
CH25H	Colesterol 25-hidroxilasa

NF-κβ	Factor nuclear-κβ
ADN	Ácido desoxirribonucleico
CD40	Cluster of differentiation 40

SIMBOLOGÍAS

UE/ml	Unidades de Elisa sobre mililitro
ng/ml	Nanogramos sobre mililitro
mg/dl	Miligramos sobre decilitro
%	Porcentaje
kg	Kilogramo
Kg/m ²	Kilogramos sobre metro cuadrado
cm	Centímetros
g	Gramo
ml	Miligramo
μl	Microlitros

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía del agave	10
Figura 2. Microbiota y respuesta inflamatoria inmune por presencia de LPS.....	14
Figura 3. Tejido adiposo visceral e inflamación sistémica de bajo grado	18
Figura 4. Vías que conducen a la resistencia a la insulina derivadas de la inflamación sistémica de bajo grado.....	20
Figura 5. Diseño implementado en este estudio.	26
Figura 6. Ensayo ELISA tipo sándwich	28
Figura 7. Ensayo ELISA.....	29
Figura 8. Ensayo Luminex® Multiplex.....	31
Figura 9. Comparación entre las medias de los niveles de lipopolisacáridos y citocinas de los participantes previo y posterior a intervención con inulina de agave	36

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los antihiper glucemiantes orales	5
Tabla 2. Tipos de fibra y sus principales fuentes de alimentos	8
Tabla 3. Características generales de la población de estudio	33
Tabla 4. Comparación de los niveles de lipopolisacáridos y citocinas de los participantes previo y posterior a la intervención con inulina de agave	34
Tabla 5. Comparación por sexo de los niveles de lipopolisacáridos y citocinas de los participantes previo y posterior a la intervención con inulina de agave	35
Tabla 6. Niveles de LPS de los participantes previo y posterior a intervención con inulina de agave de acuerdo con el tipo de tratamiento farmacológico utilizado.....	37
Tabla 7. Niveles de citocinas de los participantes previo y posterior a intervención con inulina de agave de acuerdo con el tipo de tratamiento farmacológico utilizado	38
Tabla 8. Correlación entre los niveles de LPS y citocinas con los marcadores de composición corporal y bioquímicos de los participantes previo y posterior a la intervención con inulina de agave.....	40
Tabla 9. Comparación de los marcadores de composición corporal y bioquímicos de los participantes previo y posterior a la intervención con inulina de agave	41
Tabla 10. Comparación por sexo de los marcadores de composición corporal y bioquímicos de los participantes previo y posterior a la intervención con inulina de agave	42

1. ANTECEDENTES

En los últimos años, las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) se han posicionado como la principal causa de muerte y discapacidad a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las ECNT como “un grupo de enfermedades que no son causadas principalmente por una infección aguda, dan como resultado consecuencias para la salud a largo plazo y con frecuencia crean una necesidad de tratamiento y cuidados a largo plazo” (1).

Dentro de estas ECNT la diabetes mellitus (DM) es una de las más representativas. En 2021 se estimó un total de 537 millones de personas con DM con una mayor prevalencia en hombres, calculándose un incremento a 643 millones de personas para el año 2030. En cuanto a defunciones, se reportaron alrededor de 6.7 millones de muertes relacionadas con la DM en 2021 (2).

La DM se caracteriza por la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre existiendo dos principales tipos: a) Diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) y b) Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

a) Diabetes mellitus tipo 1 (DMT1): se caracteriza por una producción deficiente de insulina derivada de una reacción autoinmune, provocando la destrucción de las células β del páncreas, las cuales se encargan de la producción de insulina, volviendo al paciente dependiente de la administración diaria de esta hormona. Hasta el momento sus causas exactas son desconocidas, así como su prevención (1,3).

b) Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2): en esta variante de la enfermedad se presentan niveles de glucosa en sangre elevados, debido a que el organismo no puede utilizar de manera eficaz la insulina producida, induciendo una respuesta compensatoria inadecuada en su producción y la consecuente resistencia a esta hormona. A diferencia de la DMT1 su causa es multifactorial y se encuentra determinada por factores tanto ambientales como genéticos. Dentro de los factores ambientales se encuentra la presencia de obesidad, estilo de vida poco saludable, ingesta calórica excesiva y la falta de ejercicio físico. Por lo que cambios positivos en el estilo de vida y una alimentación saludable suelen ser un factor determinante para la prevención y desarrollo de esta enfermedad (4-5).

1.1 La DMT2 en México

Las estadísticas posicionan a la diabetes DMT2 como uno de los principales problemas de salud en México. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2021, esta enfermedad se encontró presente en el 10.4% de la población mayor de 20 años, con una mayor prevalencia en mujeres (11.4%) en comparación con los hombres (9.2%), ascendiendo a más del 31.2% en adultos de 60 años y más (6). Algunas de las complicaciones asociadas a esta enfermedad son un mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares, neuropatía y retinopatía diabética, insuficiencia renal y riesgo de amputación de extremidades. Por otra parte, también se encuentra asociada a procesos proinflamatorios derivados de múltiples factores como una dieta alta en grasas saturadas, un bajo

consumo de fibra dietética, la falta de ejercicio físico, la presencia de obesidad, entre otros (7).

1.2 Tratamiento de la DMT2

El objetivo principal del tratamiento para la DMT2 es ayudar a controlar la enfermedad y a prevenir la aparición de patologías subyacentes. Los tratamientos utilizados en esta patología pueden ser farmacológicos y no farmacológicos, así como la combinación de ambos (8).

1.2.1 Tratamiento farmacológico de la DMT2

1.2.1.1 Terapia de sustitución con insulina

Este tratamiento consiste en la aplicación de inyecciones de insulina por vía subcutánea o intravenosa, con el objetivo de lograr un control de la glucemia a través del aumento de la disponibilidad de esta hormona. La insulina es una hormona secretada por las células β del páncreas, su principal función es la de mantener los niveles de glucosa estables (entre 80 y 105 mg/dl), favoreciendo su utilización y almacenamiento por las células sensibles a esta hormona mediante la expresión de la proteína transportadora de glucosa tipo 4 (GLUT4), logrando metabolizar la glucosa para la obtención de energía. Por otra parte, participa en la regulación del metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas (1,9).

Existen diversos tipos de insulina inyectable clasificadas de acuerdo con la velocidad y duración de su acción. La insulina de acción rápida actúa a los 15

minutos de su aplicación, y la insulina de acción intermedia o prolongada comienza su acción hasta 30 minutos después. Una de las ventajas de la insulina de acción rápida es que se puede administrar justo antes o después de la ingesta de alimentos, ayudando a mejorar la calidad de vida del paciente. Sin embargo, una de las complicaciones más comunes de esta terapia es la hipoglucemia con consecuencias que pueden ser de leves a graves (8,10,11).

1.2.1.2 Administración de antihiperglucemiantes orales

Este tratamiento consiste en la administración vía oral de fármacos, los cuales pueden ser de tipo secretagogos de insulina que actúan estimulando la producción de insulina en el páncreas; sensibilizadores de la insulina que aumentan la respuesta a esta hormona, y/o medicamentos que retrasan la absorción de glucosa en el intestino (Tabla 1) (8,11).

1.2.2 Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico de la DMT2 tiene como objetivo evitar y/o disminuir síntomas relacionados con la hipo e hiperglucemia, evitar complicaciones agudas y crónicas, así como mejorar la calidad de vida del paciente. Este tipo de tratamiento comprende un cambio en el estilo de vida del enfermo a través de la adopción de hábitos saludables como: realizar ejercicio físico diario, llevar una alimentación saludable e incluir alimentos que coadyuven al tratamiento integral de esta enfermedad (14).

Tabla 1. Clasificación de los antihiper glucemiantes orales

GRUPO DE FÁRMACOS	PRINCIPIO ACTIVO	MECANISMO DE ACCIÓN	FARMACODINAMIA	TERAPIA COMBINADA
Sulfonilureas	Clorpropamida Glibenclamida Glimeprida Glipizida Tolbutamida	Secretagogos	Promueven la liberación de insulina a largo plazo, mediante la despolarización de la membrana abriendo los canales de Ca.	Sulfonilurea + metformina Sulfonilurea + inhibidor α -glucosidasa
Glinidas Biguanidas	Nateglinida Metformina	Sensibilizadores	Disminuyen la producción de insulina a nivel hepático.	Metformina + inhibidor α -glucosidasa Metformina + Glitazona
Tiazolidinedionas Glitazonas	Ascarbosa Miglitol Rosiglitazona	Inhibidores α -glucosidasa	Disminuyen la absorción de hidratos de carbono a nivel intestinal.	Metformina + inhibidor α -glucosidasa

(Modificado de Llanes, 2002 y Rodríguez, et al., 2017) (11-13).

1.2.2.1 Alimentación y DMT2

La alimentación consiste en seleccionar, preparar y consumir los alimentos. Se define alimento como cualquier sustancia, procesada, semiprocada o cruda utilizada para consumo humano (15). La Asociación Americana de Diabetes (ADA) (16), señala que la alimentación juega un papel muy importante en la prevención y tratamiento de la DMT2, ya que, mediante una alimentación saludable rica en fibra proveniente de frutas, cereales, leguminosas y vegetales, se puede prevenir y coadyuvar en el tratamiento de esta enfermedad (17-19). Una alimentación saludable se caracteriza por brindar el aporte de nutrientes necesarios para mantener en óptimas condiciones el funcionamiento del organismo, lo cual permite gozar de una buena salud, disminuyendo factores de riesgo asociados a

enfermedades. Una alimentación saludable deberá contar con las siguientes características: a) Completa, b) Suficiente, c) Adecuada, d) Variada, e) Equilibrada y f) Inocua (20).

a) Completa: brindar en cantidades adecuadas todos los nutrimentos requeridos por el organismo.

b) Suficiente: cubrir el requerimiento calórico o de energía, de acuerdo con las necesidades del individuo.

c) Adecuada: adaptada a las necesidades y características particulares del individuo, de acuerdo con su estado fisiológico, social, cultural, ambiental y/o patológico.

d) Variada: que incluya alimentos con diferentes características nutrimentales, con el objetivo de aportar la mayor diversidad de nutrimentos necesarios.

e) Equilibrada: incluir una mayor proporción de alimentos frescos de origen vegetal, disminuyendo los alimentos con bajo contenido de vitaminas y minerales, y evitando los alimentos industrializados.

f) Inocua: exenta de agentes físicos, químicos y/o biológicos que representen un peligro para la salud del individuo.

De acuerdo con la Asociación Americana de Químicos de Cereales (AACC) la fibra dietética se define como “la parte comestible de las plantas o hidratos de carbono análogos que son resistentes a la digestión y absorción en el intestino delgado, con fermentación completa o parcial en el intestino grueso.” (21). La fibra dietética

incluye polisacáridos, oligosacáridos, lignina y sustancias asociadas de la planta (22).

Existen diversos tipos de fibra (Tabla 2): a) Fibra funcional, b) Fibra soluble y c) Fibra insoluble.

a) Fibra funcional: son hidratos de carbono asilados no digeribles con potencial prebiótico.

b) Fibra soluble: capaz de formar geles ayudando a retardar el vaciamiento gástrico y la absorción de nutrimentos.

c) Fibra insoluble: pasa a través del tracto gastrointestinal sin sufrir modificaciones, ayudando a darle cuerpo a heces y absorbiendo agua, logrando regular la motilidad intestinal y su vaciamiento.

Se ha demostrado que una dieta alta en fibra ayuda a regular los niveles plasmáticos de glucosa, debido a que ayuda a retardar el vaciamiento gástrico contribuyendo a la reducción de los niveles de glucosa posprandial; así mismo, mejora el metabolismo lipídico, reduciendo el riesgo de enfermedades cardiovasculares y renales en pacientes con DMT2 (22-24).

La fibra dietética es utilizada como sustrato por las bacterias intestinales, produciendo ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los cuales son aprovechados por los colonocitos como fuente de energía, ayudando a promover el crecimiento bacteriano de manera selectiva. También ayudan en la regulación del apetito y la

inflamación, mientras que su deficiencia se encuentra asociada a la presencia de DMT2 (25).

Tabla 2. Tipos de fibra y sus principales fuentes de alimentos

TIPO DE FIBRA	EJEMPLOS	ALIMENTOS
Fibra dietética	Almidón resistente β-Glucanos Celulosa Gomas Inulina Lignina Pectinas	Cereales: avena, maíz, trigo, salvado. Frutas: manzana, naranja, mandarina. Vegetales: apio, espinacas, cebolla. Gomas: guar, xantana.
Fibra funcional	Dextrinas Inulina Polidextrosa Psyllium Quitina Quitosano	Cereales: maíz, trigo, papa. Frutas: plátano. Vegetales: cebolla, alcachofa, plantago. Caparazones de crustáceos.
Fibra soluble	β-Glucanos Dextrina Inulina Gomas Hemicelulosa Mucílagos Pectinas	Cereales: avena, maíz, arroz. Frutas: plátano, manzana, naranja, higo. Vegetales: nopal, verdolaga, plantago. Gomas: guar, xantana. Semillas: almendra, linaza, chía.
Fibra insoluble	Celulosa Lignina Hemicelulosa Pectina	Cereales: maíz, arroz, salvado. Vegetales: col, acelga, zanahoria. Frutas: manzana, naranja, pera. Semillas: almendra, avellana, nuez.

(Modificado de Almeida, et al., 2014) (26).

1.3 La inulina y sus propiedades benéficas para la salud

La inulina es un carbohidrato de almacenamiento de energía presente en las plantas, vegetales, frutas y cereales, la cual actúa como fibra dietética. Los tipos de inulina más utilizados son la inulina de achicoria y la inulina purificada o de alto rendimiento, por lo que se han comenzado a estudiar las propiedades de la inulina de agave como alternativa coadyuvante en el tratamiento de enfermedades (27-28).

La inulina de agave es un tipo de fibra dietética soluble extraída del Agave azul (*Agave Tequilana* Weber), el cual es una planta monocotiledónea xerófila (adaptada a zonas áridas) cuyo follaje se encuentra compuesto por largas y delgadas hojas de un color azul-verdoso de aproximadamente 1.25 cm de largo y 10 cm de ancho. Esta planta es utilizada para la producción de tequila (bebida destilada alcohólica), siendo la inulina uno de sus principales subproductos (29-30).

Para la producción de la inulina de agave se comienza con la extracción de jugo de la planta de agave con la ayuda de difusores, este jugo contiene entre el 10 - 18% de inulina. A continuación, se filtra y purifica para retirar el exceso de minerales y obtener únicamente agua e inulina. Esta mezcla es pasada por un sistema de evaporación al vacío para eliminar la mayor cantidad de agua. Por último, se procede a secar la inulina a través de sistemas de spray dryer para su posterior envasado (31).

La inulina se compone por moléculas de fructosa que se encuentran unidas por enlaces β -(2-1) fructosil-fructosa, conocidas como "fructanos", los cuales actúan

como fibra dietética ayudando a regular los niveles de glucemia y colesterol LDL y HDL. Estas propiedades se atribuyen a su acción prebiótica, ya que estimulan el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos, y controlan la proliferación de bacterias con potencial patogénico como la *E. coli* y *Clostridium spp.* (27,28,32). Por otra parte, actúan mejorando el metabolismo de la glucosa y lípidos a través de su digestión por la “microbiota intestinal”, degradando los fructanos en AGCC como el propionato y el butirato que inducen la glucogénesis intestinal mejorando el metabolismo de la glucosa; mientras que el acetato regula la saciedad a nivel cerebral (33-36).

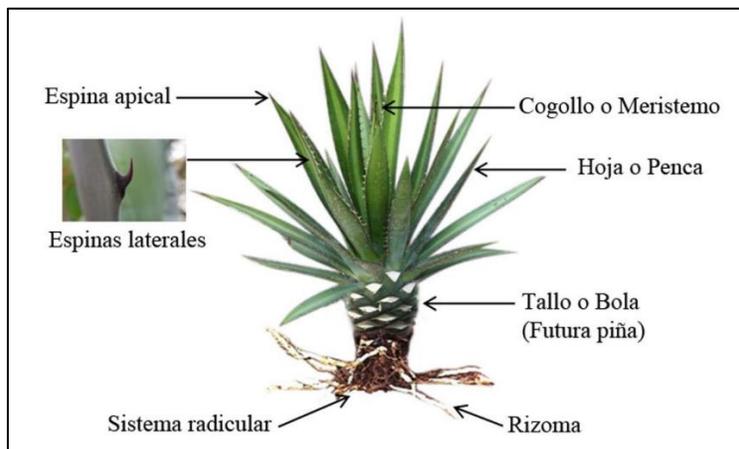


Figura 1. Anatomía del agave. *Espina apical:* es la parte más distal, donde termina la hoja. *Espinas laterales:* se encuentran recubriendo cada lado de la hoja. *Cogollo o Meristemo:* es el conjunto de hojas nuevas o tiernas. *Hoja o penca:* es la estructura mediante la cual la planta capta la luz solar para poder realizar el proceso de fotosíntesis. *Tallo o Bola:* es la parte de la planta que sirve de sostén para las hojas, y es de donde se extrae el jugo o aguamiel de agave. *Rizoma:* es el tallo subterráneo del cual brota el tallo y las raíces de la planta. *Sistema radicular:* es el conjunto de raíces, mediante las cuales la planta absorbe agua y nutrientes de la tierra. (Tomado de Esparza, et al., 2015) (37).

Así mismo, existe evidencia de que el consumo de inulina enriquecida con oligofruktosa ayuda a mejorar los marcadores de inflamación y endotoxemia

metabólica, presentando efectos sobre las citocinas, los parámetros antropométricos y metabólicos en pacientes con DMT2 (38-39).

1.4 La Inulina como prebiótico en la modulación de la microbiota intestinal

Los “prebióticos” son ingredientes alimentarios o sustratos no digeribles que viajan por el tracto digestivo hasta el colon, donde son utilizados de manera selectiva por la “microbiota intestinal” produciendo energía, metabolitos y micronutrientes (40).

La “microbiota intestinal” es el conjunto de microorganismos vivos que habitan en el tubo digestivo del ser humano, albergando numerosas y diversas poblaciones de microorganismos como las bacterias, hongos, virus y protozoos, que cohabitan desempeñando diversas funciones protectoras de la mucosa intestinal e inmunorreguladoras (41-42).

Los principales productos de la fermentación colónica de los prebióticos por la microbiota intestinal son los AGCC y gases como CO₂ y metano, que en conjunto ayudan a mantener un pH que oscila de 5.6 a 6.6 limitando el crecimiento de patógenos en la luz del intestino y regulando su permeabilidad (41,43).

Se ha encontrado que existe una asociación entre el tipo de microbiota intestinal y la presencia de obesidad y DMT2. Los alimentos con potencial prebióticos como la inulina, al favorecer el crecimiento selectivo de bacterias, poseen propiedades que ayudan a mejorar el estado de salud, aumentando la biodisponibilidad de minerales,

favoreciendo la respuesta glicémica, el metabolismo lipídico y la regulación de funciones inmunológicas (44-45).

Cuando estos microorganismos se encuentran en proporciones equilibradas se denomina un estado de “eubiosis”, este equilibrio en la composición de la microbiota intestinal es de gran importancia para la salud del individuo, ya que se ha observado que tiene una estrecha relación con el sistema inmune, así como en el desarrollo y evolución de enfermedades como la obesidad y la DMT2. La composición de la microbiota intestinal se ve afectada por diversos factores, principalmente la alimentación, ya que de ella depende el tipo de bacterias que se beneficiarán del sustrato que se proporcione influyendo en la digestión y absorción de nutrientes (44,46).

En una situación de eubiosis, la composición de la microbiota se encuentra conformada en un 60 a 80% por *Firmicutes* o bacterias Gram positivas (Gram +) (*Ruminiococcus*, *Clostridium* y *Lactobacillus*); de un 20 a 30% por *Bacteroidetes* o Gram negativas (Gram -) (*Bacteroides*, *Prevotella* y *Xylanibacter*); alrededor de un 10% de *Actinobacterias* (*Bifidobacterium*); y en menor medida (<1%) se encuentran las *Proteobacterias* (*Escherichia* y *Enterobacteriaceae*) (47).

Sin embargo, en personas con DMT2 la composición de la microbiota intestinal suele encontrarse alterada presentando un mayor número de bacterias Gram - (*Bacteroidetes* y *Betaproteobacteria*) y una menor cantidad de *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium prausnitzii*; a este estado se le denomina “disbiosis”.

Los *Bacteroidetes* metabolizan fácilmente los hidratos de carbono aumentando la cantidad de energía (glucosa) obtenida de los alimentos, esto propicia un aumento del tejido adiposo, presencia de obesidad, resistencia a la insulina y un mayor riesgo de padecer DMT2. Por otra parte, las *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium prausnitzii* poseen actividad antiinflamatoria, por lo que al encontrarse en menor proporción se favorece un estado de inflamación crónica (48-51).

También se ha encontrado una correlación entre la presencia de DMT2 con un incremento de *Proteobacteria*, y concentraciones ligeramente disminuidas de *Firmicutes*, en comparación con los individuos sanos, observándose una relación entre la ingesta energética y el incremento de *Bacteroidetes* al someter a pacientes con obesidad a una dieta con bajo contenido de grasa o de hidratos de carbono (52-53).

Al haber un aumento de la proporción de *Bacteroidetes*, aumenta la presencia de lipopolisacáridos (LPS), los cuales son moléculas glicolípídicas componentes de la membrana externa de las bacterias Gram -, constituyendo la mayor parte de la superficie bacteriana. Estas moléculas poseen un glucolípido (lípidos A) y un heteropolisacárido (núcleo o core), los cuales se encuentran unidos por un azúcar ácido 2-keto-3-deoxioctanato (KDO) (54-56). Los LPS poseen una fuerte acción endotóxica e inmunogénica, estos son absorbidos por el enterocito y transportados al torrente sanguíneo uniéndose a los quilomicrones desempeñando un importante papel en la activación del sistema inmunitario a través de la interacción patógeno-hospedero (56-59).

Por otra parte, se ha observado que los cambios en la composición de la microbiota pueden impactar en las concentraciones de citocinas proinflamatorias en el organismo debido a un aumento en la permeabilidad intestinal (Figura 2) (58-59).

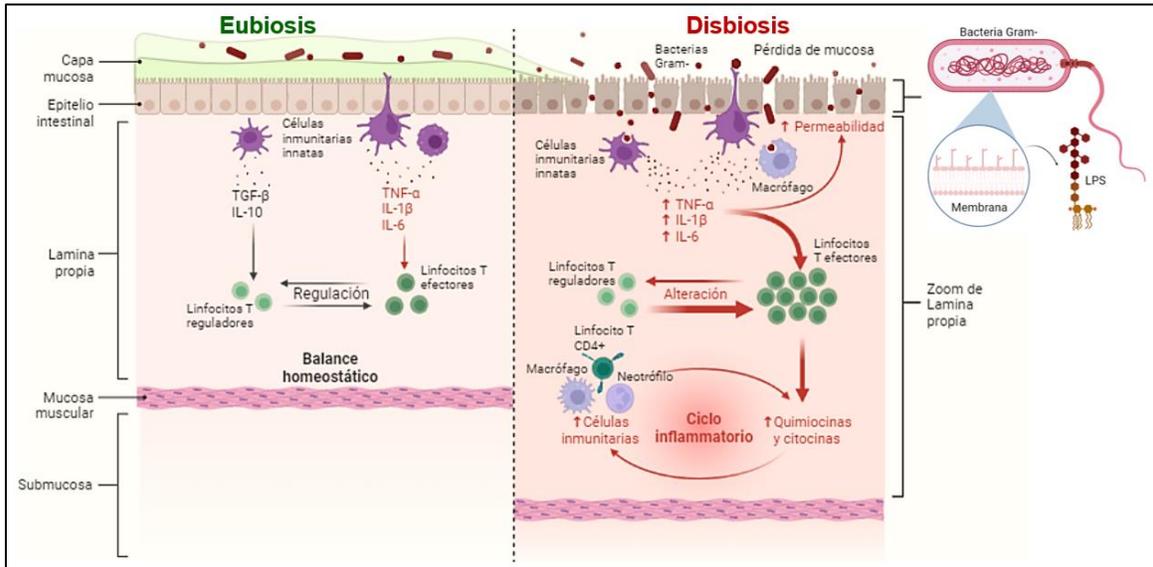


Figura 2. Microbiota y respuesta inflamatoria inmune por presencia de LPS. En un estado de disbiosis existe un aumento en la permeabilidad intestinal, ocasionando que los LPS, los cuales son componentes de la membrana de las bacterias Gram -, atraviesen con mayor facilidad el epitelio intestinal, aumentando su concentración y desencadenando una respuesta inflamatoria inmune promoviendo la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1β, IL-6 y TNF-α) (58-59).

Se ha demostrado que el aumento de LPS se encuentra relacionado con la resistencia a la insulina en el hígado, aumento del tejido adiposo e intolerancia a la insulina sistémica que se une al receptor CD14/TLR4 de los macrófagos, aumentando las concentraciones de citocinas proinflamatorias. Las “citocinas” son un conjunto de proteínas y glucoproteínas producidas principalmente por células del sistema inmune, las cuales se encargan de regular la respuesta proinflamatoria. Existe un tipo de citocinas que potencian la respuesta inflamatoria denominadas

“citocinas proinflamatorias”, dentro de este subgrupo se encuentran las interleucinas (IL) 1 β , 2, 6 y 7 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (60-62).

1.4 Procesos proinflamatorios y DMT2

Como ya se mencionó anteriormente, una de las características principales de la DMT2 es la resistencia a la insulina, por lo que las células que la necesitan para poder ingresar la glucosa para su metabolismo se ven imposibilitadas de realizar esta función de manera correcta. Este estado produce alteraciones en el número de receptores de membrana sensibles a insulina, aumentando la fosforilación en los residuos de serina/ treonina (Ser/Thr) del receptor de insulina, y aumentando la actividad de fosfatasas de residuos de tirosina (Tyr), lo cual influye en la desfosforilación del receptor Y del sustrato del receptor de la insulina (IRS) (63-64).

Al detectarse un aumento en las concentraciones de glucosa en sangre, las células β pancreáticas incrementan su actividad en la producción de insulina, esto aunado a altas concentraciones de citocinas proinflamatorias, aumentan la actividad de las cinasas como isoformas de la proteína cinasa C (PKC), y la cinasa Jun N-Terminal Kinase (JNK), mTOR por sus siglas en inglés (mammalian Target of Rapamycin), proteína cinasa A (PKA) y MAPK por sus siglas en inglés (mitogen-activated protein kinase) fosforilan a IRS, una proteína muy rica en regiones de unión a tirosinas fosforiladas denominadas regiones yuxtamembranas (Y 972) (65-66).

En pacientes obesos se ha observado una deficiente expresión de IRS1, lo que conlleva a cascadas de señalización débiles que impiden la correcta expresión de

los receptores GLUT4 en las membranas de células insulino dependientes, por lo que se vuelve un círculo vicioso, en el que las altas cantidades de glucosa plasmática provocan una elevada producción de insulina, que a su vez agrava la fosforilación de Ser/Thr del IRS1, aumentando la intolerancia a la glucosa y produciendo que las células se vuelvan resistentes a la acción de la insulina, disminuyendo su función facilitadora para el ingreso del sustrato energético para su degradación y obtención de energía (67).

Un estado crónico proinflamatorio de bajo grado juega un papel importante en el desarrollo de la insulinoresistencia, esta condición se encuentra presente en personas con obesidad, ya que el tejido adiposo produce de manera constante citocinas proinflamatorias, alterando las funciones normales de una variedad de tejidos como hígado, páncreas, músculo esquelético y por supuesto páncreas (68-69).

Así como existen las citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7 y TNF- α), también existen las “citocinas antiinflamatorias”, como la IL-4, IL-10, IL-13 y el factor de crecimiento tumoral β (TGF- β), las cuales se encargan de reducir los procesos de inflamación (62).

En el tejido adiposo se producen las citocinas proinflamatorias IL-6, IL-18, IL-1 β , TNF- α y la angiotensina dos (Ang II), las cuales pueden provocar directamente resistencia a la insulina mediante múltiples mecanismos, como la activación de cinasas de Ser/Thr, la disminución de expresión de GLUT4 e IRS1, así como la

activación y expresión de la proteína supresora de la señalización por citocinas-3 (SOCS-3) (16,70,71).

Durante el proceso de inflamación, la activación de los receptores del sistema inmune innato o receptores tipo toll (TLR's) en particular TLR-2 y TLR-4, los cuales se encuentran elevados en condiciones de obesidad, son activados al identificar ciertos patrones moleculares que son extraños pertenecientes a patógenos como los LPS, induciendo inflamación por la vía del factor nuclear de $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$). Estos procesos derivan en la fosforilación de IRS1 en Ser/Thr, propiciando la misma cascada antes descrita. Por otro lado, la expresión de SOCS-3 también induce la activación del TLR-4 (72-74).

En presencia de obesidad, los adipocitos aumentan en cantidad (hipertrofia) y crecen en tamaño (hiperplasia), esto debido a que acumulan una gran cantidad de ácidos grasos. En consecuencia, los adipocitos que quedan alejados de los vasos sanguíneos sufren de falta de oxígeno (hipoxia), lo cual conduce a una necrosis, provocando que las células fagocíticas del sistema inmune inicien una respuesta inmune proinflamatoria con el propósito de eliminar las células dañadas conduciéndolas a "apoptosis" (muerte celular) (75-76).

Por otra parte, se da un "estrés oxidativo" derivado de esta hiperplasia e hipertrofia, aumentando las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, lo cual también inicia un proceso proinflamatorio localizado aumentando los niveles de TNF- α y disminuyendo la IL-10 y la adiponectina (Figura 3). Este proceso denominado

inflamación sistémica o crónica de bajo grado es desencadenado en el tejido adiposo blanco o visceral (75,77).

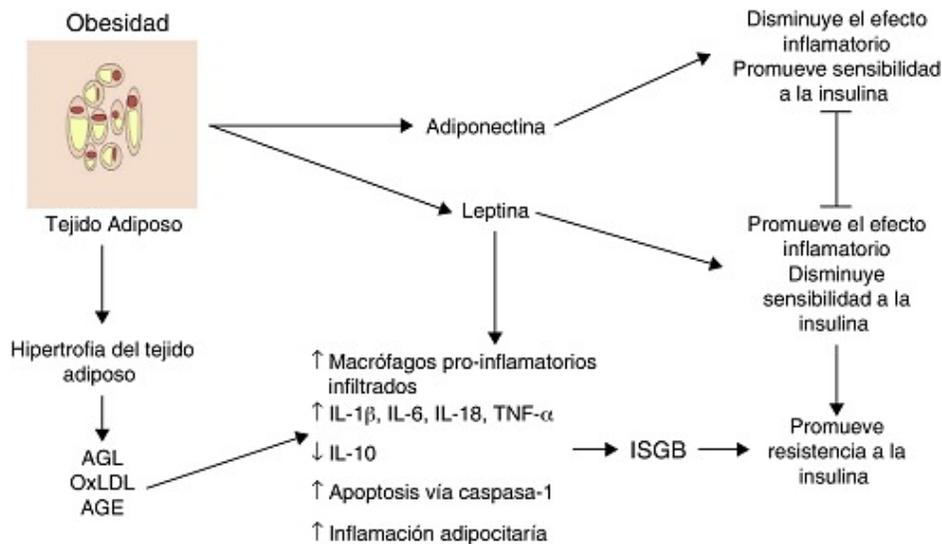


Figura 3. Tejido adiposo visceral e inflamación sistémica de bajo grado. Al presentarse un aumento en el número de adipocitos se incrementa la producción de citocinas proinflamatorias promoviendo un estado de inflamación sistémica de bajo grado y la consecuente resistencia a la insulina. **AGL**: ácidos grasos libres; **oxLDL**: lipoproteínas de baja densidad oxidadas; **AGE**: productos finales de glucosilación avanzada; **IL**: interleucina; **TNF**: factor de necrosis tumoral; **ISGB**: inflamación sistémica de bajo grado. (Tomado de León, et al., 2015) (77).

La inflamación a nivel sistémico comienza a afectar otros tejidos dependientes de insulina como el hepático y muscular (Figura 4). También se presenta inflamación en los islotes pancreáticos (insulitis), mediada por la activación de los receptores de tipo Toll 2 y 4 (TLR-2 y TLR-4) en el adipocito y por el inflamasoma NLRP3, el cual activa la procaspasa-1 e induce la producción de citocinas IL-6, IL-8, TNF- α y proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1). Durante este proceso las células β pancreáticas expresan un mayor número de receptores de IL-1 β (IL-1R1) presentando una mayor susceptibilidad a los efectos de esta citocina. Esta serie de

reacciones dificulta la interacción de la insulina con su receptor conduciendo progresivamente a la “resistencia a la insulina” (57,78,79).

De esta forma podemos observar que todos los procesos son cíclicos y al haber una alteración constante de los niveles plasmáticos de glucosa se ven afectados los procesos normales del metabolismo celular, lo cual desata una respuesta compensatoria inmediata elevando las concentraciones de insulina y aumentando aún más la resistencia a esta hormona. Aunado a esto, la presencia de factores externos que contribuyen al estado proinflamatorio va produciendo un daño progresivo en los receptores celulares, los cuales responden de forma deficiente al estímulo de la insulina (77-79).

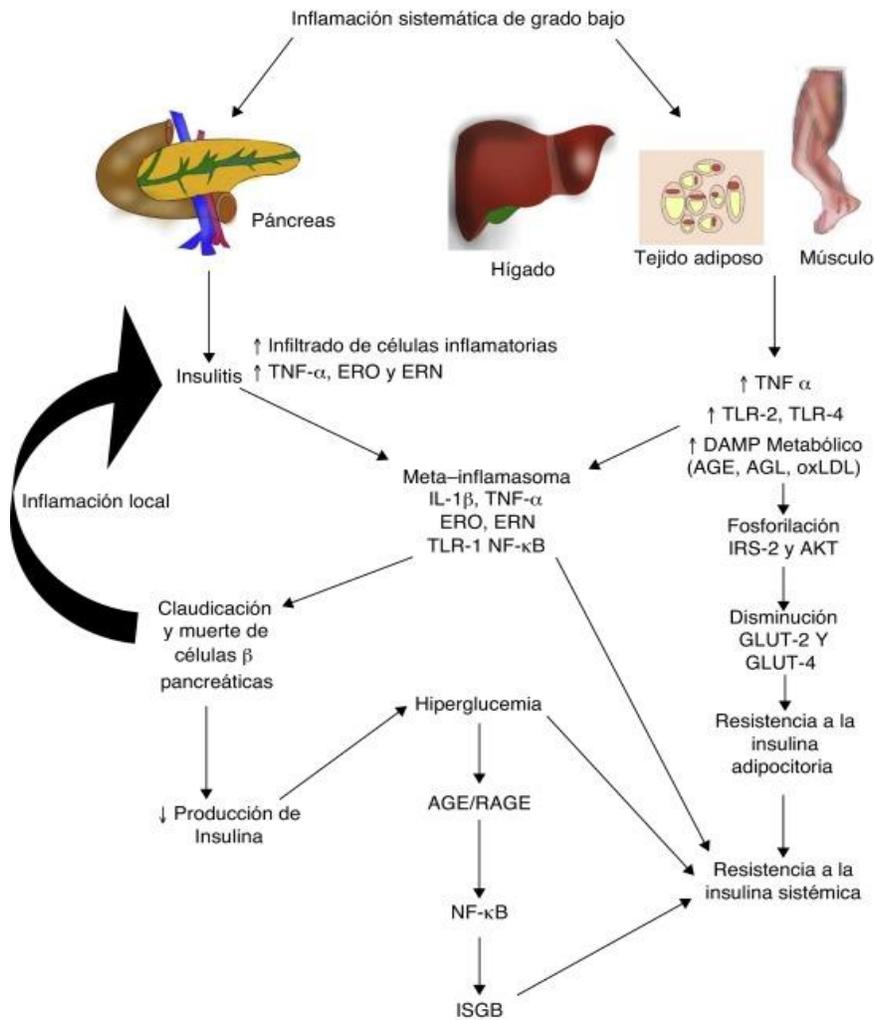


Figura 4. Vías que conducen a la resistencia a la insulina derivadas de la inflamación sistémica de bajo grado. Existen diversas vías que conducen a la resistencia a la insulina, por una parte, la inflamación a nivel pancreático (insulinitis) aumenta la producción de citocinas proinflamatorias derivando en la muerte de las células β , lo cual a su vez reduce la producción de insulina propiciado un aumento en los niveles de glucosa en sangre, provocando una inflamación sistémica de bajo grado. Por otra parte, el aumento del tejido adiposo también produce un aumento de estas citocinas provocando la fosforilación de GLUT-2 y GLUT-4 impidiendo su función, lo cual conduce a desarrollar resistencia a la insulina. **TNF**: factor de necrosis tumoral; **ERO**: especies reactivas del oxígeno; **ERN**: especies reactivas del nitrógeno; **TLR**: receptor tipo Toll; **AGE**: productos finales de glucosilación avanzada; **AGL**: ácidos grasos libres; **oxLDL**: lipoproteínas de baja densidad oxidadas; **IL**: interleucina; **NF- κ B**: factor nuclear kappa beta; **IRS**: sustrato del receptor de insulina; **AKT**: proteína cinasa B; **GLUT**: proteínas transportadoras de glucosa; **RAGE**: receptor de productos terminales de glucosilación avanzada; **ISGB**: inflamación sistémica de bajo grado. (Tomado de León, et al., 2015) (77).

1.5 Inulina de agave y tratamiento de la DMT2

Durante la revisión bibliográfica del presente trabajo de investigación se encontró un solo estudio con relación al consumo de inulina de agave como coadyuvante en el tratamiento de la DMT2, ya que la mayoría de los estudios se han realizado con inulina de achicoria e inulina purificada o de alto rendimiento, por lo que resulta de gran interés evaluar el desempeño de este tipo de inulina como coadyuvante en el tratamiento de la DMT2 (80-83).

De acuerdo con estudios previos relacionados con el consumo de inulina en pacientes con DMT2, se pueden establecer dosis terapéuticas efectivas para coadyuvar en el tratamiento de esta enfermedad que van desde 4 hasta 40 gramos al día, no obstante, debido a que se reporta la presencia de síntomas no deseados a cantidades >20 gramos al día, se sugiere implementar dosis de entre 5 y 10 gramos al día (80-82).

Como antecedente de este trabajo de investigación, se realizó un estudio cuasiexperimental de tipo prospectivo longitudinal en el 2018, a través del cual se evaluó el efecto de la suplementación con 10 gramos al día de inulina de agave en el estado de nutrición de pacientes del Hospital General de Huitzucó, Guerrero con diagnóstico previo de DMT2 de entre 30 y 70 años, con sobrepeso y obesidad, bajo tratamiento farmacológico con hipoglucemiantes orales y sin tratamiento nutricional. Como parte de los resultados de este estudio se observaron efectos positivos sobre los indicadores de composición corporal favoreciendo la disminución del peso

corporal, índice de masa corporal (IMC), índice cintura cadera (CA) y masa muscular. También se observó una mejoría en los indicadores bioquímicos, reduciendo de manera significativa los niveles de glucosa y triglicéridos. Sin embargo, se desconocen los mecanismos específicos por los cuales se obtuvieron estos beneficios en los pacientes, por lo que mediante el presente estudio se exploró si la mejoría en los niveles de LPS y citocinas proinflamatorias fue un factor que contribuyó a la obtención de los beneficios antes mencionados (83).

2. JUSTIFICACIÓN

En México existe una alta prevalencia de DMT2, la cual tiene un fuerte impacto en el sistema de salud, debido a que al ser una enfermedad de tipo crónico requiere de tratamientos largos y muchas veces deriva en complicaciones que afectan la calidad de vida de quien padece esta enfermedad. Los tratamientos actuales comprenden cambios en el estilo de vida, la adopción de una alimentación saludable y esquemas de medicamentos como la metformina, la glibenclamida y la insulina. Sin embargo, debido a que las cifras de personas diagnosticadas con esta enfermedad siguen en aumento, en los últimos años ha existido un creciente interés por estudiar algunos alimentos que poseen un efecto benéfico para la salud, por ejemplo, los alimentos ricos en fibra dietética con potencial prebiótico. La inulina de agave, al ser un oligosacárido no digerible, actúa como fibra dietética regulando la permeabilidad intestinal y los niveles de glucosa en sangre, de esta manera podría ayudar a modular la inflamación local y sistémica al disminuir los niveles de LPS y citocinas. Por lo que, mediante este proyecto de investigación se busca estudiar los efectos de la inulina de agave como alternativa coadyuvante en el tratamiento de la DMT2 y sus complicaciones en pacientes del Hospital General de Huitzucó, Guerrero.

3. HIPÓTESIS

El consumo de inulina de agave en pacientes con DMT2 del Hospital General de Huitzucu, Guerrero disminuye los niveles de lipopolisacáridos y citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-13 y TNF- α).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Determinar si existe variación en los niveles de LPS y la respuesta inflamatoria de pacientes con DMT2 del Hospital General de Huitzucu, Guerrero posterior al consumo de inulina de agave.

4.2 Objetivos específicos

1. Analizar los niveles plasmáticos de lipopolisacáridos y citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-13 y TNF- α) en pacientes con DMT2 antes y después del consumo de inulina de agave obtenidos mediante ensayos ELISA y Luminex® Multiplex.
2. Comparar los niveles de lipopolisacáridos y citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-13 y TNF- α) obtenidos de acuerdo con el tipo de tratamiento farmacológico utilizado.
3. Correlacionar los niveles de lipopolisacáridos y citocinas con los indicadores bioquímicos y de composición corporal.

5. METODOLOGÍA

5.1 Diseño del estudio

5.1.1 Tipo de estudio

El presente trabajo de investigación es de tipo longitudinal observacional analítico derivado de un estudio prospectivo longitudinal *cuasiexperimental* realizado en 2018 intitulado “EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON INULINA EN EL ESTADO DE NUTRICIÓN DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2” (83).

5.1.2 Descripción del estudio de investigación de origen

Los participantes del estudio del cual se origina el presente trabajo de investigación fueron pacientes del Hospital General de Huitzuco, Guerrero con diagnóstico previo de DMT2 de entre 30 y 70 años, con un IMC entre 25kg/m² y 39.9kg/m², bajo tratamiento farmacológico con hipoglucemiantes orales y sin tratamiento nutricional. La *n* inicial fue de 80 pacientes, de los cuales 13 no permanecieron en el estudio, quedando una muestra final de 67 pacientes (Figura 5).

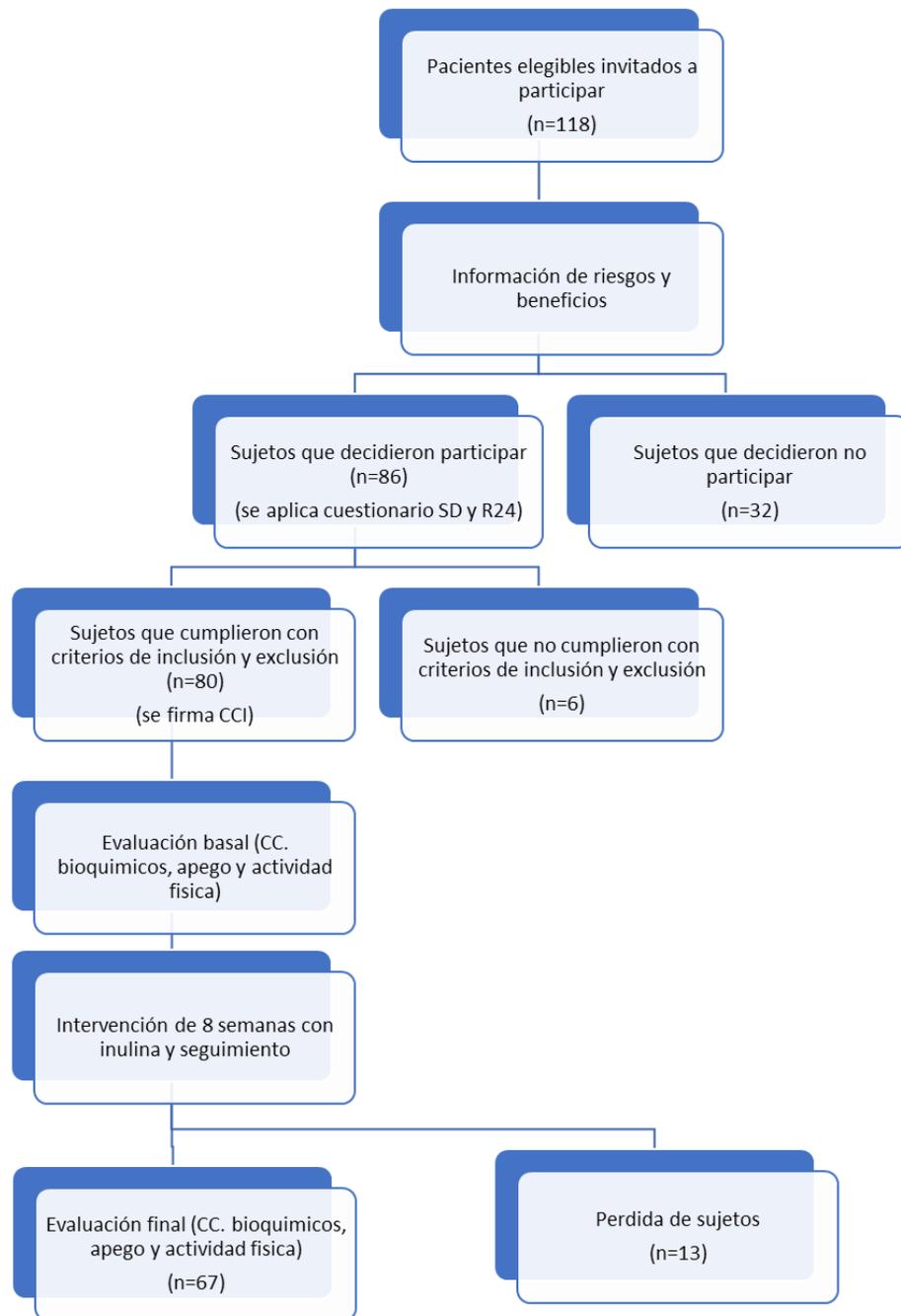


Figura 5. Diseño implementado en este estudio. SD: sociodemográfico, **R24:** recordatorio de 24 horas, **CCI:** carta de consentimiento informado, **CC:** composición corporal. (Tomado de Torres, 2019) (83).

La intervención consistió en suplementar la dieta de los pacientes con 10 gramos al día de inulina de agave disuelta en agua durante 8 semanas. Al término de la intervención se evaluaron los marcadores de composición corporal de los participantes: índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal (CA), masa grasa (MG), masa muscular (MM), masa ósea (MO), grasa visceral (GV), agua corporal; y parámetros bioquímicos: glucosa (GLU), colesterol total (COL), triglicéridos (TG), colesterol de baja densidad (LDL), colesterol de alta densidad (HDL) y ácido úrico (AU). A la par se conservaron muestras serológicas de los pacientes en alícuotas a -70°C para su posterior análisis (83). El protocolo fue aprobado por la dirección general del Hospital General de Huitzuco, Guerrero oficio no. SSA/HGH/21032018/000 (Anexo 1) y por el Comité de Investigación de los Servicios Estatales de Salud del estado de Guerrero, e inscrito en el Libro de Registros de Protocolos del Departamento de investigación de Salud/SES Guerrero con el número de folio 08160718 (Anexo 2). Todos los participantes leyeron y firmaron una carta de consentimiento informado (Anexo 3).

5.1.3 Descripción del presente estudio de investigación

Para llevar a cabo el presente estudio se utilizó una submuestra por conveniencia de 40 sujetos, seleccionados de manera aleatoria mediante el método de sorteo al azar. Se utilizaron las muestras serológicas de los pacientes previamente conservadas para medir los niveles de LPS y citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-13 y TNF- α) mediante ensayos ELISA y Luminex® Multiplex respectivamente. Una vez obtenidos los resultados de los ensayos, se realizó un análisis estadístico

comparativo para determinar las variaciones entre los niveles indicativos de inflamación antes y después de la intervención con inulina de agave.

5.2 Determinación de niveles de LPS en pacientes con DMT2

Para la determinación de LPS se llevó a cabo un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) tipo sándwich (Figura 6) con un kit de la empresa LifeSpan BioSciences, Inc. (LSBio).

La placa se recibió previamente recubierta por un anticuerpo de captura específico en cada pozo. Se agregaron 100µl de las muestras, estándar y blanco siguiendo un patrón establecido para lograr la unión del antígeno diana con el anticuerpo de captura, se selló la placa y se incubó durante 2 horas a 37°C.

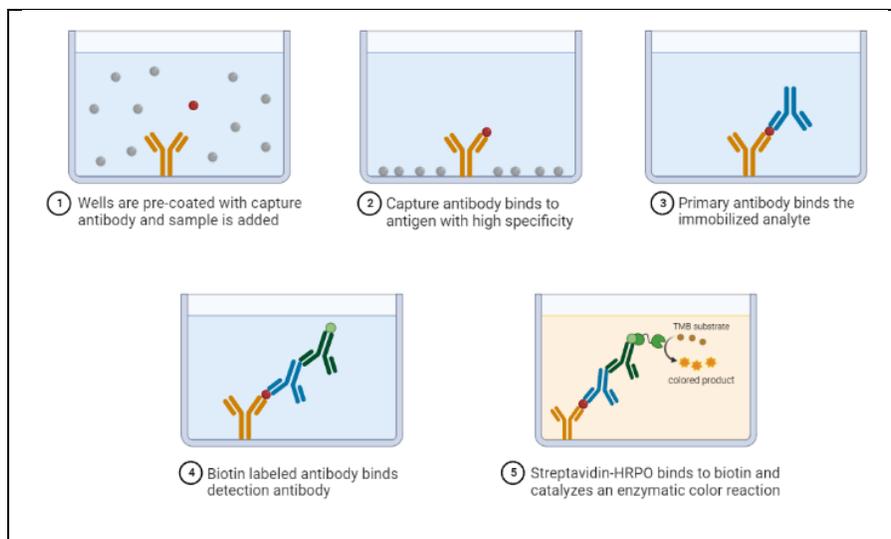


Figura 6. Ensayo ELISA tipo sándwich. 1) Pozo recubierto por el anticuerpo de captura y adición de muestra. 2) Unión del anticuerpo de captura con el antígeno de alta especificidad. 3) Unión del anticuerpo primario al analito inmobilizado. 4) Unión del anticuerpo unido a una molécula de biotina al anticuerpo de detección. 5) Unión de la estreptavidina (HRPO) con la biotina para la catalización enzimática con reacción de color.

Una vez transcurrido este lapso se procedió a aspirar el líquido de cada uno de los pozos. Se agregaron 100µl del reactivo de detección A en cada uno de los pozos y se incubó durante 1 hora a 37°C. Posteriormente se aspiraron los pozos y se lavaron 3 veces. Una vez seca la placa se añadieron 100µl de la solución del reactivo de detección B a cada pozo y se incubó por 1 hora a 37°C. Después se aspiró el líquido de cada pozo, se procedió a lavar 5 veces y se secó la placa. Se añadieron 90µl de solución de sustrato TMB a cada pozo y se incubó durante 15 minutos a 37°C en oscuridad total. Una vez observado el cambio de color se procedió a añadir la solución de bloqueo para parar la reacción. Se procedió a determinar la densidad óptica (OD) de cada uno de los pozos utilizando de un lector de microplacas ajustado a 450nm. Por último, se procedió a calcular la concentración de LPS en nanogramos sobre mililitro (ng/ml) comparando la curva sigmoidea de cuatro parámetros de las OD obtenidas de las muestras con la curva de referencia obtenida de una concentración ya conocida mediante la función sigmoide, usando ©AssayFit Pro versión 1.31 como podemos observar en la Figura 7 (84).

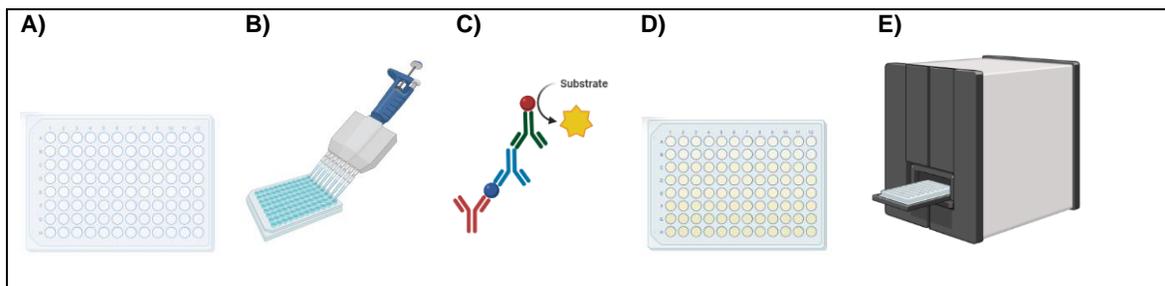


Figura 7. Ensayo ELISA. **A)** Placa recubierta por el anticuerpo de captura. **B)** Adición de las muestras, estándar y blanco con pipeta multicanal. **C)** Unión del antígeno diana con el anticuerpo de captura. **D)** Adición de solución de bloqueo y cambio de color. **E)** Lector de microplacas para determinar de la densidad óptica (OD).

5.3 Determinación de citocinas en pacientes con DMT2

La determinación de citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-13 y TNF- α) se llevó a cabo a través de un ensayo Luminex® Multiplex, el cual utiliza una tecnología llamada xMAP que es capaz de medir hasta 80 analitos de proteínas diferentes de manera simultánea por cada pozo. Los anticuerpos de captura se encuentran unidos a gránulos Luminex® que están teñidos internamente. El análisis de varios analitos dentro de un solo pozo es posible debido a la conjugación de un anticuerpo específico con cada uno de los distintos gránulos.

Para realizar este ensayo se procedió a añadir 200 μ l de solución Buffer en cada uno de los pozos y agitar la placa durante 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se decantó la solución residual y se añadieron 25 μ l de solución estándar o control, 25 μ l de Buffer de ensayo, 25 μ l de solución matriz y 25 μ l de muestra de suero. Se procedió a agitar con la ayuda de un vórtex y se añadieron 25 μ l de las microesferas, se cubrió la placa previamente sellada con papel aluminio y se incubó en un agitador de placas durante 16 horas a 4°C. Transcurrido este lapso se lavó la placa 2 veces y se añadieron 25 μ l de los anticuerpos de detección a cada pozo, se cubrió con aluminio la placa previamente sellada y se mantuvo en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Pasado el tiempo estipulado, se añadieron 25 μ l de estreptavidina-ficoeritrina y se incubó bajo las mismas condiciones antes mencionadas durante 30 minutos. Se lavó la placa 2 veces, se añadieron 150 μ l de fluido de cubierta y se agitó durante 5 minutos para resuspender las microesferas. Una vez completado el ensayo se procedió a leer la placa con el

equipo Luminex® el cual utiliza un láser rojo para clasificar el tipo de gránulo y poder determinar el analito detectado, y un láser verde para determinar la magnitud del analito enlazado (señal derivada de PE) (Figura 8). Por último, se procedió a calcular la concentración de citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-13 y TNF- α) en unidades de ELISA (UE) comparando la curva sigmoidea de cuatro parámetros de las OD obtenidas de las muestras con la curva de referencia establecida, usando ©Assayfit Pro versión 1.31 (85).

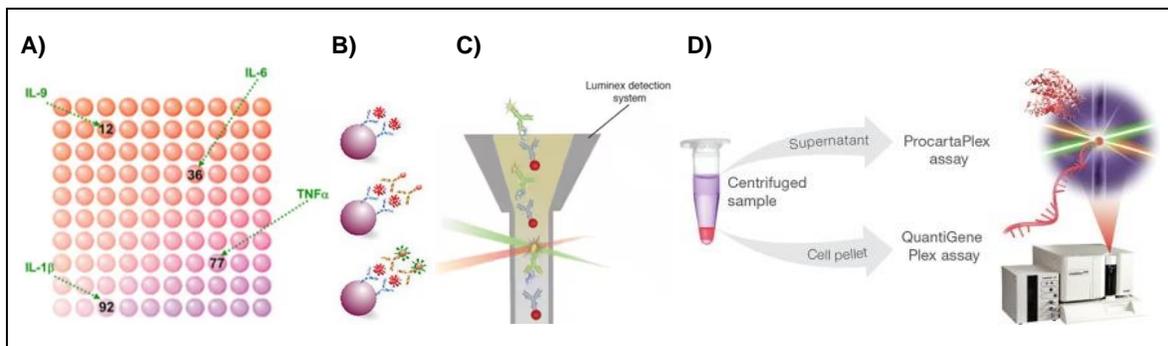


Figura 8. Ensayo Luminex® Multiplex. **A)** Esferas de identificación marcadas para las moléculas de interés. **B)** Unión del complejo antígeno-anticuerpo a la esfera de identificación. **C)** Sistema de detección Luminex® reconoce las esferas marcadas mediante un láser rojo y otro verde. **D)** Descripción gráfica del proceso desde la centrifugación, separación, tratamiento, procesamiento y lectura de la muestra.

5.4 Instrumento de investigación

Para este proyecto se tomó en consideración la base de datos generada con las variables antes mencionadas, a la cual se le adicionó la información sobre LPS y citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-13 y TNF- α).

5.5 Diseño de análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron analizados mediante el software *STATA versión 14*. Para las variables cuantitativas los resultados se encuentran expresados en porcentaje (%), mediana (Me) y rango intercuartílico (RIC). La normalidad de la distribución de los datos se evaluó mediante una prueba de sesgo y curtosis. La diferencia entre las variables de estudio en el pre y post consumo de inulina de agave fue analizada con la prueba de rangos con signo Wilcoxon con un valor $p < 0.05$. En cumplimiento con el segundo objetivo del presente proyecto de investigación se llevó a cabo un análisis comparativo de medianas de los niveles de LPS y citocinas antes y después del consumo de inulina de agave de acuerdo con los distintos fármacos utilizados a través de una prueba de rangos con signo Wilcoxon ($p < 0.05$). Para determinar una posible correlación entre los niveles de LPS y citocinas con los indicadores bioquímicos y de composición corporal, se realizó un análisis de correlación de Spearman.

6. RESULTADOS

Al realizar un análisis de las características generales de los participantes se encontró que 26 eran mujeres y 14 hombres de entre 38 a 70 años con una media de 56 años, con diagnóstico previo de DMT2, con sobrepeso y obesidad, y bajo tratamiento farmacológico con metformina, glibenclamida, insulina y combinación metformina con glibenclamida y metformina con insulina (Tabla 3). El medicamento más utilizado fue la metformina (55%), mientras que el de menor consumo fue la glibenclamida (2.5%).

Tabla 3. Características generales de la población de estudio

Características (n=40)	n	%
Edad (años):		
30-39	1	2.5
40-49	9	22.5
50-59	16	40
> 60	14	35
Género:		
Femenino	26	65
Masculino	14	35
Diagnóstico:		
Diabetes	40	100
IMC (kg/m²):		
Sobrepeso	17	42.5
Obesidad	23	57.5
Fármaco utilizado:		
Metformina	22	55
Glibenclamida	1	2.5
Insulina	2	5
Metf/Glib ^a	7	17.5
Metf/insul ^b	8	20
<i>IMC: Índice de masa corporal</i>		^a Metformina con
<i>kg/m²: Kilogramos sobre metro cuadrado</i>		Glibenclamida
		^b Metformina con Insulina

6.1 Niveles de lipopolisacáridos y citocinas previo y posterior a la intervención con inulina de agave

Al finalizar las 8 semanas de intervención con 10 gramos al día de inulina de agave, se analizaron los niveles de LPS, IL-6, IL-13 y TNF- α encontrando que la mediana de sus niveles presentó una disminución estadísticamente significativa en comparación con los indicadores basales (11.08 vs 3.20 ng/ml; 1.62 vs 0.97 UE/ml; 5.57 vs 0.00; 38.11 vs 26.94). Por otra parte, a pesar de presentarse una disminución de los niveles de IL-1 β (0.55 vs 0.51) no mostró ser estadísticamente significativa (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de los niveles de lipopolisacáridos y citocinas de los participantes previo y posterior a la intervención con inulina de agave

Niveles de LPS y citocinas	Pre-inulina		Post-inulina		Valor p*	
	n=40	Me	RIC	Me		RIC
LPS ^a (ng/ml)		11.08	5.12-19.89	3.20	0.60-7.86	0.0000*
IL-1 β ^b (UE/ml)		0.55	0.39-0.79	0.51	0.39-0.79	0.5175
IL-6 ^c (UE/ml)		1.62	0.43-3.09	0.97	0.34-1.77	0.0050*
IL-13 ^d (UE/ml)		5.57	0.10-12.62	0.00	0.00-0.00	0.0000*
TNF- α ^e (UE/ml)		38.11	33.22-47.64	26.94	20.62-36.39	0.0001*

^a Lipopolisacáridos
^b Interleucina-1 beta
^c Interleucina-6
^d Interleucina-13
^e Factor de necrosis tumoral alfa
ng/ml: Nanogramos sobre mililitro
UE/ml: Unidades de Elisa sobre mililitro.
Me: Mediana
RIC: Rango intercuartílico (P25-P75)
**Diferencia de medianas por la prueba de rangos asignados de Wilcoxon, p< 0.05.*

Después de analizar los niveles de LPS y citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-13 y TNF- α) antes y después de la intervención con inulina de agave de los pacientes de manera independiente por sexo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres (Tabla 5).

Tabla 5. Comparación por sexo de los niveles de lipopolisacáridos y citocinas de los participantes previo y posterior a la intervención con inulina de agave

Niveles de LPS y citocinas	Sexo	Pre-inulina			Post-inulina			
		n=40	Me	RIC	Valor p*	Me	RIC	Valor p*
LPS ^a (ng/ml)	F		12.50	6.59-19.82		2.67	0.26-8.06	
	M		5.73	2.82-31.50	0.1690	3.45	0.84-7.66	0.9660
IL-1 β ^b (UE/ml)	F		0.55	0.39-0.79		0.47	0.39-0.79	
	M		0.59	0.47-0.79	0.6384	0.55	0.39-0.71	0.8531
IL-6 ^c (UE/ml)	F		1.95	0.42-4.18		1.05	0.42-1.93	
	M		1.55	0.45-2.49	0.4520	0.93	0.27-1.60	0.4866
IL-13 ^d (UE/ml)	F		5.57	0.00-12.62		0.00	-	
	M		3.14	0.20-13.93	0.9886	0.00	-	0.9677
TNF- α ^e (UE/ml)	F		40.39	35.03-50.10		26.94	20.27-36.88	
	M		36.83	27.14-42.16	0.1091	25.87	20.97-30.63	0.9774

^a Lipopolisacáridos
^b Interleucina-1 beta
^c Interleucina-6
^d Interleucina-13
^e Factor de necrosis tumoral alfa
ng/ml: Nanogramos sobre mililitro
UE/ml: Unidades de Elisa sobre mililitro.
F: Femenino
M: Masculino
Me: Mediana
RIC: Rango intercuartílico (P25-P75)
 *Diferencia por sexo con U de Mann-Whitney, p< 0.05.

Mediante las gráficas contenidas en la Figura 9, se puede visualizar la comparación entre las medianas de los niveles de LPS y citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-13 y TNF- α), de los participantes previo y posterior a la intervención con inulina de agave, mostrando una tendencia generalizada hacia la disminución tanto de los niveles de LPS como de citocinas obtenidos durante el estudio.

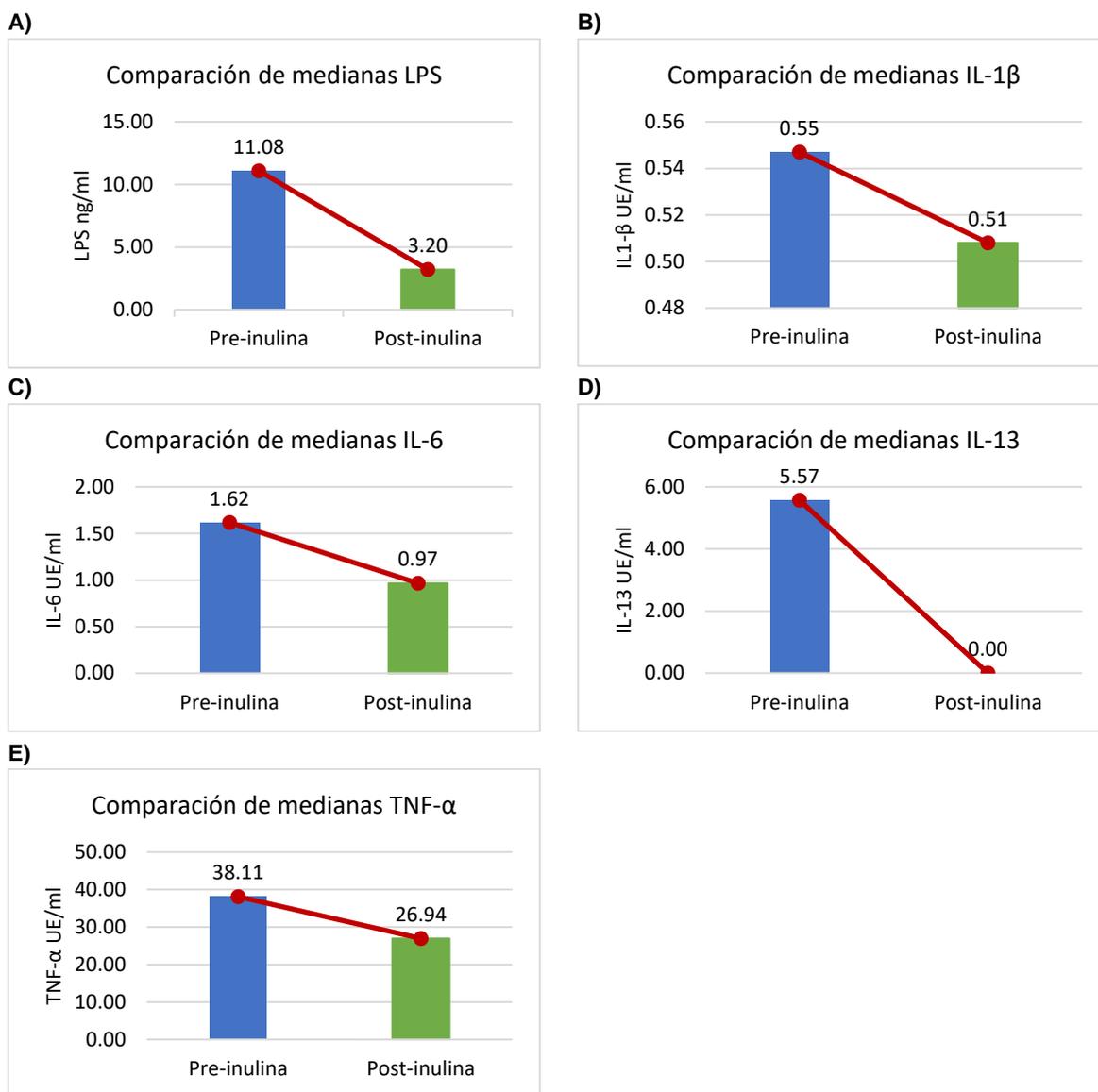


Figura 9. Comparación entre las medias de los niveles de lipopolisacáridos y citocinas de los participantes previo y posterior a intervención con inulina de agave.

- A)** Comparación de medianas de lipopolisacáridos antes y después del consumo de inulina.
B) Comparación de medianas de Interleucina-1 beta antes y después del consumo de inulina.
C) Comparación de medianas de Interleucina-6 antes y después del consumo de inulina.
D) Comparación de medianas de Interleucina-13 antes y después del consumo de inulina.
E) Comparación de medianas del Factor de necrosis tumoral alfa antes y después del consumo de inulina.

6.2 Niveles de lipopolisacáridos y citocinas previo y posterior a la intervención con inulina de agave de acuerdo con el tipo de tratamiento farmacológico utilizado.

Al comparar los niveles de LPS antes y después de la intervención con inulina de agave de acuerdo con el tipo de fármaco utilizado para el tratamiento de la DMT2 de los pacientes (Tabla 6), se observó una disminución estadísticamente significativa en los niveles de LPS en los pacientes tratados con metformina, metformina con glibenclamida y metformina con insulina respectivamente (11.3 vs 4.6 ng/ml; 10.5 vs 2.0 ng/ml; 13.1 vs 1.9 ng/ml).

Tabla 6. Niveles de LPS de los participantes previo y posterior a intervención con inulina de agave de acuerdo con el tipo de tratamiento farmacológico utilizado

LPS (ng/ml) ^a Fármaco:	n	Pre-inulina		Post-inulina		Valor p*
		Me	RIC	Me	RIC	
Metformina	22	11.3	5.0-19.9	4.6	2.1-8.1	0.0002*
Glibenclamida	1	0.9	0.9-0.9	-	-	0.3173
Insulina	2	8.9	6.2-11.6	5.9	0.3-11.5	0.1797
Metf/Glib ^A	7	10.5	5.8-17.8	2.0	0.0-6.4	0.0180*
Metf/Insul ^B	8	13.1	3.2-24.7	1.9	0.5-13.4	0.0418*
Total	40	11.1	5.1-19.9	3.2	0.6-7.9	0.0000*

^a Lipopolisacáridos

ng/ml: nanogramos sobre mililitro
Me: Mediana

RI: Rango intercuartílico (P25-P75)

*Diferencia de medianas por la prueba de rangos asignados de Wilcoxon, p < 0.05.

En cuanto a los niveles de IL-6 se observó una disminución estadísticamente significativa en pacientes tratados con metformina en combinación con insulina (1.7 vs 0.8 UE/ml). En el caso de la IL-13 presentó una disminución estadísticamente significativa en pacientes tratados con metformina y metformina con glibenclamida

(7.0 vs 0.0 UE/ml; 2.3 vs 0.0 UE/ml). Y en los niveles de TNF- α se observó una disminución estadísticamente significativa en pacientes tratados con metformina y metformina con glibenclamida (37.3 vs 25.8; 43.9 vs 23.3 UE/ml) (Tabla 7).

Tabla 7. Niveles de citocinas de los participantes previo y posterior a intervención con inulina de agave de acuerdo con el tipo de tratamiento farmacológico utilizado

IL-1 β (UE/ml) ^a	n	Pre-inulina		Post-inulina		Valor p*
		Me	RIC	Me	RIC	
Metformina	22	0.6	0.4-0.8	0.6	0.4-0.9	0.9740
Glibenclamida	1	0.5	0.5-0.5	0.5	0.5-0.5	-
Insulina	2	0.3	0.0-0.5	0.4	0.0-0.9	0.3173
Metf/Glib ^A	7	0.5	0.3-2.7	0.5	0.4-0.5	0.7353
Metf/Insul ^B	8	0.7	0.4-2.2	0.4	0.2-0.5	0.2328
Total	40	0.5	0.4-0.8	0.5	0.4-0.8	0.5175
IL-6 (UE/ml)^b						
Metformina	22	1.3	0.4-3.6	1.0	0.4-2.2	0.0976
Glibenclamida	1	0.0	0.0-0.0	0.3	0.3-0.3	0.3173
Insulina	2	12.3	0.0-24.7	0.9	0.0-1.8	0.3173
Metf/Glib ^A	7	2.0	0.4-2.2	0.9	0.3-1.9	0.1763
Metf/Insul ^B	8	1.7	1.0-2.7	0.8	0.2-1.4	0.0499*
Total	40	1.6	0.4-3.1	1.0	0.3-1.8	0.0050*
IL-13 (UE/ml)^c						
Metformina	22	7.1	2.3-13.9	0.0	0.0-0.0	0.0001*
Glibenclamida	1	0.2	0.2-0.2	0.0	0.0-0.0	0.3173
Insulina	2	28.5	0.2-56.8	0.4	0.0-0.9	0.1797
Metf/Glib ^A	7	2.3	0.2-7.1	0.0	0.0-0.0	0.0215*
Metf/Insul ^B	8	0.0	0.0-5.6	0.0	0.0-0.1	0.2251
Total	40	5.6	0.1-12.6	0.0	0.0-0.0	0.0000*
TNF-α (UE/ml)^d						
Metformina	22	37.3	35.0-49.4	25.8	16.8-34.2	0.0008*
Glibenclamida	1	31.9	31.9-31.9	27.3	27.3-27.3	0.3173
Insulina	2	47.3	27.1-67.4	22.9	21.4-24.4	0.1797
Metf/Glib ^A	7	43.9	33.0-48.1	23.3	15.9-39.1	0.0180*
Metf/Insul ^B	8	38.6	30.4-44.3	33.6	25.5-48.7	0.7794
Total	40	38.1	33.2-47.6	26.9	20.6-36.4	0.0000*

^a Interleucina-1 beta ^A Metformina con Glibenclamida **Me:** Mediana
^b Interleucina-6 ^B Metformina con Insulina **RI:** Rango intercuartílico (P25-P75)
^c Interleucina-13 **UE/ml:** Unidades de Elisa sobre mililitro. *Diferencia de medianas por la prueba de rangos asignados de Wilcoxon, p< 0.05.
^d Factor de necrosis tumoral alfa

6.3 Correlación entre los niveles de lipopolisacáridos y citocinas con los marcadores de composición corporal y bioquímicos.

Al llevar a cabo una comparación de los niveles de LPS y citocinas contra los indicadores bioquímicos y de composición corporal, se observó una correlación negativa entre los niveles post intervención de LPS con glucosa; y una correlación positiva entre los niveles post intervención de IL-1 β con colesterol total; IL-1 β con colesterol LDL; y TNF α con ácido úrico (Tabla 8).

Tabla 8. Correlación entre los niveles de LPS y citocinas con los marcadores de composición corporal y bioquímicos de los participantes previo y posterior a la intervención con inulina de agave

	LPS ^a		IL-1 β ^b		IL-6 ^c		IL-13 ^d		TNF- α ^e	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
IMC^A	-0.1111	-0.0460	-0.2227	-0.0687	0.0521	0.0550	-0.0523	-0.0661	0.0360	0.0955
CA^B	-0.0957	-0.0267	-0.2654	-0.1109	0.1216	0.0872	-0.0963	-0.0942	-0.0021	0.1307
MG^C	0.0966	-0.0314	-0.1515	0.1118	0.1238	0.1793	-0.0118	-0.0148	0.1370	0.0291
MM^D	-0.2287	-0.0591	-0.0543	-0.0097	0.0397	-0.0880	0.0348	-0.0606	-0.1411	0.0762
MO^E	-0.2585	-0.0597	-0.0822	0.0186	0.0540	-0.0659	0.0115	-0.0089	-0.1539	0.0815
GV^F	-0.2276	0.1537	-0.0647	0.0194	-0.0086	-0.0479	0.0137	-0.1414	-0.0581	0.0486
Agua^G	-0.0711	-0.0147	0.1514	-0.0797	-0.1384	-0.2043	0.0034	0.0471	-0.1646	0.0002
GLU^H	-0.2562	-0.3216*	-0.0179	-0.0841	0.1047	0.0378	-0.2271	0.0524	-0.1624	0.1955
COL^I	0.2158	0.1068	0.0887	0.3360*	-0.0765	0.3014^L	0.0078	0.0700	0.1558	-0.1768
LDL^J	0.2421	0.2037	0.1131	0.4182*	-0.1066	0.1810	0.1034	-0.1747	0.0476	-0.2535
AU^K	-0.0644	0.1645	-0.1371	-0.0902	0.0087	0.0626	-0.1232	-0.1723	0.1067	0.3761*

^a Lipopolisacáridos (ng/ml) ^A Índice de masa corporal (kg/m²) ^F Grasa visceral (%) ^K Ácido úrico (mg/dl)
^b Interleucina-1 beta (UE/ml) ^B Circunferencia abdominal (cm) ^G Agua corporal (%) *Diferencia de medianas por la prueba de rangos asignados de Wilcoxon, p < 0.05.
^c Interleucina-6 (UE/ml) ^C Masa grasa (%) ^H Glucosa central en ayuno (mg/dl) ^L Limítrofe
^d Interleucina-13 (UE/ml) ^D Masa muscular (%) ^I Colesterol total (mg/dl)
^e Factor de necrosis tumoral alfa (UE/ml) ^E Masa ósea (%) ^J Colesterol LDL (mg/dl)

6.4 Marcadores de composición corporal y bioquímicos previo y posterior a la intervención con inulina de agave

En la Tabla 9 se puede observar que hubo una reducción en los marcadores de composición corporal y parámetros bioquímicos IMC, CA y GLU (30.87 vs 30.12 kg/m²; 102 vs 101.25 cm; 137.35 vs 120.45 mg/dl) y un aumento de la MM (42.05 vs 42.40%) estadísticamente significativos después del consumo de inulina de agave.

Tabla 9. Comparación de los marcadores de composición corporal y bioquímicos de los participantes previo y posterior a la intervención con inulina de agave

Indicadores n=40	Pre-inulina		Post-inulina		Valor p*
	Me	RIC	Me	RIC	
IMC ^a (kg/m ²)	30.87	27.41-32.84	30.12	27.19-32.72	0.0059*
CA ^b (cm)	102.00	98.00-106.00	101.25	96.50-105.25	0.0001*
MG ^c (%)	37.25	32.25-41.50	37.35	32.35-42.10	0.6621
MM ^d (%)	42.05	39.00-47.00	42.40	38.90-46.75	0.0451*
MO ^e (%)	2.30	2.10-2.55	2.30	2.10-2.50	0.1769
GV ^f (%)	11.00	9.00-13.00	10.50	9.50-13.50	0.3913
AGUA ^g (%)	45.80	42.55-48.20	45.30	42.30-48.15	0.3858
GLU ^h (mg/dl)	137.35	105.85-200.20	120.45	96.90-177.35	0.0139*
COL ⁱ (mg/dl)	194.35	164.95-218.80	184.45	159.95-206.60	0.2763
LDL ^j (mg/dl)	109.15	95.00-127.90	110.40	93.05-132.85	0.8984
AU ^k (mg/dl)	4.61	3.67-6.20	4.81	3.71-6.05	0.6720

^a Índice de masa corporal
^b Circunferencia abdominal
^c Masa grasa
^d Masa muscular
^e Masa ósea
^f Grasa visceral
^g Agua corporal
^h Glucosa
ⁱ Colesterol total
^j Colesterol de baja densidad
^k Ácido úrico
kg/m²: Kilogramos sobre metro cuadrado
cm: Centímetros
mg/dl: Miligramos sobre decilitro
Me: Mediana
RIC: Rango intercuartílico (P25-P75)
**Diferencia de medianas por la prueba de rangos asignados de Wilcoxon, p < 0.05.*

Tabla 10. Comparación por sexo de los marcadores de composición corporal y bioquímicos de los participantes previo y posterior a la intervención con inulina de agave

Parámetros	Pre-inulina				Post-inulina			
	n=40	Sexo	Me	RIC	Valor p*	Me	RIC	Valor p*
IMC ^a (kg/m ²)	F		31.9	27.6-33.0		31.3	28.1-32.6	
	M		28.5	27.3-32.0	0.2688	28.5	24.8-32.9	0.3073
CA ^b (cm)	F		102.0	98.0-106.0		101.8	96.5-105.0	
	M		101.3	98.0-106.0	0.7014	100.5	96.5-106.5	0.8984
MG ^c (%)	F		40.8	37.4-43.6		39.4	37.1-43.7	
	M		31.1	26.2-32.6	0.0000*	29.6	25.6-35.0	0.0000*
MM ^d (%)	F		40.0	38.2-42.1		39.5	37.3-42.1	
	M		53.5	45.2-56.7	0.0000*	50.5	44.6-58.4	0.0000*
MO ^e (%)	F		2.1	2.1-2.3		2.1	2.0-2.3	
	M		2.8	2.5-3.0	0.0000*	2.7	2.4-3.1	0.0000*
GV ^f (%)	F		10.5	9.0-11.5		10.0	9.0-11.5	
	M		14.5	10.0-17.5	0.0058*	16.0	13.0-17.0	0.0006*
Agua ^g (%)	F		43.3	41.7-45.7		43.2	41.1-45.7	
	M		50.0	48.1-52.7	0.0000*	51.0	46.0-52.8	0.0001*
GLU ^h (mg/dl)	F		133.2	105.2-191.1		119.5	95.0-159.8	
	M		137.3	116.4-222.7	0.4784	130.0	98.8-207.4	0.3870
COL ⁱ (mg/dl)	F		194.9	160.4-218.4		183.9	160.8-204.3	
	M		193.2	186.6-228.4	0.3871	191.2	159.3-225.1	0.5999
LDL ^j (mg/dl)	F		107.0	84.1-125.2		108.1	89.0-124.0	
	M		114.3	95.1-133.6	0.5900	114.8	97.4-144.3	0.3949
AU ^k (mg/dl)	F		4.7	3.6-6.4		5.3	3.7-6.1	
	M		4.3	3.8-5.2	0.5051	4.6	3.7-5.1	0.4784

^a Índice de masa corporal ^h Glucosa **F:** Femenino
^b Circunferencia abdominal ⁱ Colesterol total **M:** Masculino
^c Masa grasa ^j Colesterol de baja densidad **Me:** Mediana
^d Masa muscular ^k Ácido úrico **RIC:** Rango intercuartílico (P25-P75)
^e Masa ósea **kg/m²:** Kilogramos sobre metro cuadrado ***Diferencia por sexo con U de Mann-Whitney, p < 0.05.**
^f Grasa visceral **cm:** Centímetros
^g Agua corporal **mg/dl:** Miligramos sobre decilitro

Al analizar los marcadores de composición corporal y bioquímicos de los participantes, previo y posterior a la intervención con inulina de agave, se encontraron diferencias significativas, observándose un mayor porcentaje de MG

(40.8 vs 31.1%, 39.4 vs 29.6%) y un menor porcentaje de MM, MO, GV y Agua (40.0 vs 53.5%, 39.5 vs 50.5%; 2.1 vs 2.8%, 2.1 vs 2.7%; 10.5 vs 14.5%, 10.0 vs 16.0; 43.3 vs 50.0, 43.2 vs 51.0%) en mujeres en comparación con los hombres (Tabla 10).

7. DISCUSIÓN

Mediante el análisis de los antecedentes clínicos de los participantes, se observó una mayor prevalencia de DMT2 en mujeres (65%) en comparación con los hombres (35%); comportamiento similar a lo reportado por la ENSANUT (2021), donde el 11.4% de la población mayor de 20 años con presencia de DMT2 eran mujeres y el 9.2% hombres (6). También se encontró que la mayoría de los pacientes utilizaba metformina como tratamiento de esta enfermedad (55%). Se ha descrito que cuando no se logra un cambio satisfactorio en el estilo de vida y alimentación de los pacientes con DMT2 se opta por la prescripción de medicamentos como la insulina y/o metformina, siendo esta última la más utilizada (86-88).

A través del presente trabajo de investigación se observó que el consumo de 10 gramos al día de inulina de agave disuelta en agua durante 8 semanas como coadyuvante de distintos tratamientos farmacológicos para la DMT2 (metformina, glibenclamida, insulina) ayudó a reducir significativamente ($p < 0.05$) los niveles de LPS en un 71.11%, IL-6 40.12%, IL-13 cercano al 100% y TNF- α 29.30%, mejorando el estado de inflamación en los pacientes. Cabe destacar que este estudio se realizó con pacientes de ambos sexos a diferencia de estudios previos realizados sólo con mujeres, obteniendo resultados similares. En 2014 y 2016 Dehghan, et al., llevaron a cabo dos estudios donde mujeres con DMT2 bajo tratamiento farmacológico (metformina y glibenclamida) consumieron 10 gramos al día de inulina enriquecida con oligofructosa disuelta en agua durante 8 semanas, encontrando una

disminución significativa ($p < 0.05$) de los niveles de LPS en un 21.95%, IL-6 (8.15%) y TNF- α (19.80%) (38-39). Dichos efectos han sido observados mediante estudios previos realizados por Kellow, et al. (2014) y León, et al. (2015), quienes encontraron que mediante el consumo de inulina se logra mejorar la barrera intestinal disminuyendo su permeabilidad, lo cual ayuda a impedir la absorción de endotoxinas bacterianas como los LPS; de esta manera se logran reducir los niveles de LPS y citocinas proinflamatorias mejorando el estado de inflamación sistémica de bajo grado (77, 89). Como podemos observar la inulina de agave parece tener un mayor efecto sobre la reducción de los niveles de LPS y citocinas proinflamatorias en comparación con la inulina enriquecida con oligofruktosa. Esto podría estar relacionado con la estructura de cada tipo de inulina ya que entre más ramificaciones tenga en su estructura menor será su grado de polimerización confiriéndole una mayor solubilidad favoreciendo su degradación y utilización por la microbiota intestinal (90). La estructura de la inulina de achicoria posee enlaces β - (2 \rightarrow 1) y carece de ramificaciones, por lo que posee un menor grado de degradación y al no ser hidrolizable su potencial prebiótico es menor en comparación con la inulina de agave (91). Praznik, et al. (2013), observaron que la inulina de agave posee una estructura compuesta por cadenas de fructosa en forma lineal las cuales se unen mediante enlaces β - [(2 \rightarrow 1), (2 \rightarrow 6)] formando un mayor número de ramificaciones en comparación con otros tipos de inulina, aumentando su solubilidad y confiriéndole un mayor potencial prebiótico (91-92).

Cabe destacar que para realizar el presente estudio fueron incluidos pacientes de ambos sexos, observándose resultados similares independientes del sexo, aportando evidencia de que el consumo de inulina de agave posee el mismo efecto tanto en hombres como en mujeres sobre los niveles de LPS y citocinas proinflamatorias.

En cuanto al tipo de tratamiento farmacológico utilizado, el medicamento que mostró una mejor sinergia con el consumo de inulina de agave fue la metformina sola o en combinación con glibenclamida e insulina observándose una reducción significativa de los niveles de LPS en un 59.29% en los pacientes que tomaban metformina, 80.95% metformina en combinación con glibenclamida y 85.49% metformina en combinación con insulina. Para los niveles de IL-6 se observó una reducción significativa del 52.94% en quienes utilizaban metformina en combinación con insulina. Los niveles de IL-13 presentaron una reducción significativa cercana al 100% en quienes consumían metformina sola y metformina en combinación con glibenclamida. Y por último los niveles de TNF- α redujeron significativamente en un 30.83% con metformina y 46.92% con metformina en combinación con glibenclamida. Estos resultados podrían estar relacionados con la capacidad que tiene la metformina de inhibir la actividad proinflamatoria de los macrófagos, ya que estos al detectar agentes endotóxicos como los LPS activan una cascada de señalización promoviendo la liberación de citocinas (93-94). Por otra parte, el potencial prebiótico de la inulina propicia el equilibrio homeostático de la microbiota, ayudando a disminuir la permeabilidad del epitelio intestinal, logrando una reducción

de los niveles de LPS y una consecuente mejora del estado de inflamación (38,44). Por lo que tanto el consumo de metformina como de inulina de agave, parecen tener un efecto sinérgico ayudando a mejorar el estado de inflamación sistémica de bajo grado en pacientes con DMT2.

Al analizar los marcadores de composición corporal se observó una disminución significativa en IMC (2.42%) y CA (0.73%); y un aumento de MM (0.83%); lo cual sugiere que el consumo de inulina de agave por parte de los pacientes ayudó a disminuir la acumulación de tejido adiposo visceral, resultado de una mejoría en los niveles indicadores de inflamación. Resultados similares fueron descritos por Dehghan et al. (2013) quienes observaron una disminución significativa en el IMC (3.48%) en mujeres con DMT2 posterior al consumo de 10 gramos al día de inulina de alto rendimiento durante 8 semanas (95).

Referente a los marcadores de composición corporal y bioquímicos de acuerdo con el sexo antes y después de la intervención, se observó un mayor porcentaje de MG (40.8 vs 31.1%, 39.4 vs 29.6%) y un menor porcentaje de MM, MO, GV y Agua (40.0 vs 53.5%, 39.5 vs 50.5%; 2.1 vs 2.8%, 2.1 vs 2.7%; 10.5 vs 14.5%, 10.0 vs 16.0; 43.3 vs 50.0, 43.2 vs 51.0%) en mujeres en comparación con los hombres. Resultados esperados debido a las diferencias fisiológicas y biológicas que existen entre ambos sexos en relación con la composición corporal y su distribución (96). Sin embargo, a nivel global se observó una mejoría en los marcadores, mostrando un comportamiento similar tanto en hombres como en mujeres.

En relación con los niveles de glucosa después del consumo de inulina de agave, se observó una disminución significativa del 12.30% en comparación con los niveles iniciales, además de una correlación con los niveles de LPS. Estos efectos pueden atribuirse a la acción de la inulina como fibra dietética ayudando a retardar el vaciamiento gástrico y por lo tanto disminuyendo la absorción de glucosa (22,24,25). Por otra parte, al servir como sustrato para la microbiota intestinal, promueve un crecimiento selectivo y la producción de AGCC, los cuales participan en la regulación del apetito, además de disminuir la permeabilidad del epitelio regulando el paso de los LPS y contribuyendo en la reducción de la inflamación sistémica de bajo grado (41,43).

Mediante este estudio se pudo observar una reducción de los niveles de colesterol total en un 5.09% además de encontrarse una relación entre estos niveles y los de IL-1 β e IL-6; resultados similares a los encontrados por Balcázar, et al. (2003) mediante un ensayo clínico donde se evaluó el "efecto de la administración oral de inulina sobre el perfil de lípidos y la sensibilidad a la insulina en individuos con obesidad y dislipidemia" (97) donde se encontró una disminución de los niveles de colesterol total en un 21.68%; esta mejora se le atribuye a las propiedades de la inulina como fibra dietética, la cual actúa disminuyendo el transporte de las moléculas de colesterol y su absorción, además de poseer las propiedades prebióticas antes mencionadas (98-99). En un estudio realizado por Reboldi, et al. (2014), se observó que un metabolito derivado del colesterol el 25-hidroxicolesterol, sintetizado por la colesterol 25-hidroxilasa (CH25H), es capaz de regular la

producción de IL-1 β , y que la expresión de esta enzima (CH25H) es inducida por los LPS e interferones tipo I como el IFN- β (100); por lo que de esta manera podrían estar relacionados los niveles de colesterol con los de IL-1 β .

También se encontró una relación entre los niveles de IL-1 β y colesterol-LDL durante el análisis del presente trabajo de investigación. Estudios realizados por Tuñón, et al. (2019) sugieren que el acúmulo de colesterol-LDL en el endotelio vascular estimula la producción de citocinas proinflamatorias como los antígenos de diferenciación 40 (CD40) o el factor nuclear- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$); por lo que los niveles de colesterol-LDL podrían impactar de manera directa en los niveles de citocinas proinflamatorias (101).

En cuanto a la relación entre los niveles de ácido úrico y citocinas proinflamatorias podría deberse a lo señalado por Pérez, et al. (2018) y Sancho, et al. (2000), quienes observaron que la presencia de cristales de ácido úrico promueve la producción de citocinas debido a los procesos proinflamatorios que desencadenan los fagocitos mononucleares al detectarlos. Por lo tanto, una variación en los niveles de ácido úrico podría estar relacionada con los niveles de citocinas proinflamatorias (102-103). Por otra parte, se ha descrito al ácido úrico como agente antioxidante que contribuye a reducir la cantidad de radicales libres en sangre protegiendo a los eritrocitos contra la oxidación lipídica de su membrana (104). Stinefelt, et al. (2005) reportaron que también ayuda a prolongar la vida de los macrófagos, y los linfocitos T y B de memoria y a proteger el ADN contra la oxidación (105). Sin embargo, mediante un estudio prospectivo de 8 años de seguimiento Cardona, et al. (2009)

encontraron una relación directa entre los niveles de ácido úrico en personas sanas y el riesgo de desarrollar DM2, así mismo proponen que los niveles de ácido úrico podrían servir como predictor de desórdenes o complicaciones relacionadas con esta enfermedad (106).

8. CONCLUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos durante el presente trabajo de investigación, podemos concluir que el consumo de 10 gramos al día de inulina de agave durante 8 semanas ayudó a reducir de manera significativa los niveles de LPS y citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α mejorando el estado de inflamación en pacientes de ambos sexos; así mismo, contribuyó a la reducción de los marcadores de composición corporal (IMC y CA) y niveles de glucosa plasmática. Por otra parte, al encontrarse una correlación entre los niveles de glucosa y colesterol total con los niveles de LPS y citocinas proinflamatorias podemos deducir que el consumo de inulina de agave juega un papel muy importante en la regulación de la inflamación sistémica de bajo grado reduciendo la permeabilidad intestinal. Finalmente, con base en los resultados obtenidos de los niveles de LPS y citocinas en relación con los diferentes tipos de tratamiento farmacológico, se sugiere un efecto sinérgico del consumo de inulina de agave con los principales tratamientos farmacológicos utilizados para la DMT2 (metformina; metformina con insulina; y metformina con glibenclamida) por lo que podría considerarse como coadyuvante en el tratamiento de esta enfermedad.

9. PERSPECTIVAS

Como perspectivas derivadas de este proyecto de investigación se sugiere ampliar el tamaño de muestra para poder realizar un análisis estadístico más robusto; así mismo, sugerimos llevar a cabo la determinación de la composición de la microbiota intestinal de los pacientes para estudiar más a fondo el efecto prebiótico de la inulina de agave.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades no transmisibles [Internet]. Organización Panamericana de la Salud. [consulta: 18 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-no-transmisibles#:~:text=El%20t%C3%A9rmino%2C%20enfermedades%20no%20transmisibles,y%20cuidados%20a%20largo%20plazo>.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
3. Hayes JP. Diabetes mellitus tipo 1. Rev. bol. ped. 2008;47(2): 90-96.
4. Organización Mundial de la Salud. Diabetes [Internet] 2021 [citado el 27 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
5. Barquera S, Hernández L, Campos I, et al. Consumo de energía y nutrientes en adultos: análisis de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de México 2006. Salud Publica Mex. 2009;51(4):562-573.
6. Shamah T, Romero M, Barrientos T, Cuevas L, Bautista S, Colchero MA, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre Covid-19. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2022.
7. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Citoquinas inflamatorias y el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Resultados de la investigación prospectiva europea prospectiva sobre el cáncer y la nutrición (EPIC) basada en la población - Estudio de Potsdam Diabetes. 2003;52(3):812-817.
8. Brutsaert E. Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus. Manual MSD [Internet]. 2020 [consulta: 28 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-mx/hogar/trastornos-hormonales-y-metab%C3%B3licos/diabetes-mellitus-y-otros-trastornos-del-metabolismo-de-la-glucosa-sangu%C3%ADnea/tratamiento-farmacol%C3%B3gico-de-la-diabetes-mellitus>

9. Olivares JA, Arellano A. Bases Moleculares de las Acciones de la Insulina. REB. 2008;27(1):9-18.
10. Sáez J, Granja V, Valero MA, Ferrari JM, Herreros de Tejada A. Insulinoterapia en el medio hospitalario. Nutr. Hosp. 2008;23(2):126-133.
11. Ayala P, Clavo C, Herrada M, López M, Tezanos R. Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus. Elsevier. 2002;21(10):120-124.
12. Llanes R. Nuevas evidencias en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. Medifam. 2002;12(9):1131-5768.
13. Rodríguez NS, Cuautle P, Molina JA. Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2: uso y regulación en México. Rev Hosp Jua Mex. 2017;84(4):203-211.
14. Reyes F, Pérez M, Figueredo E, Ramírez M, Jiménez Y. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. CCM. 2016;20(1):98-121.
15. Organización Mundial de la Salud. Glosario [Internet]. Organización Panamericana de la Salud. [consulta: 15 febrero 2023]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10556:2015-glosario&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0
16. Evert A, Dennison M, Gardner C, Garvey W, Lau K, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. Diabetes Care. Mayo 2019; 42(5):731-754.
17. Itariu BK, Zeyda M, Hochbrugger EE, Neuhofer A, Prager G, Schindler K, et al. Long-chain n-3 PUFAs reduce adipose tissue and systemic inflammation in severely obese nondiabetic patients: a randomized controlled trial. J Clin Invest. 2012;1137–1149.
18. Avello M, y Suwalsky M. Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. Atenea (Concepc.) [Internet]. 2006 [consulta: 28 diciembre 2022]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-04622006000200010&lng=es&nrm=

19. Bello, J. Alimentos con propiedades saludables especiales. En Alimentos composición y propiedades. Ed. Mc.Graw-Hill. Interamericana España, 1ª edición. Astiasarán I, Martínez A. 2000; Cap15:343-355.
20. Basulto J, Manera M, Baladia E, Miserachs M, Péres R, Fernando C, et al. Definición y características de una alimentación saludable. GREP-AED-N. 2013;1:1-4.
21. American Association of Cereal Chemists (AACC). Dietary Fiber Definition Committee report. The definition of dietary fiber. Cereal Food World 2001; 46 (3): 112-26.
22. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2000;342(19):1392-8.
23. Fujii H, Iwase M, Ohkuma T, Ogata-Kaizu S, Ide H, Kikuchi Y, Idewaki Y, Joudai T, Hirakawa Y, Uchida K, Sasaki S, Nakamura U, Kitazono T. Impact of dietary fiber intake on glycemic control, cardiovascular risk factors and chronic kidney disease in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. Nutr J. 2013;12:159.
24. Yu K, Ke MY, Li WH, Zhang SQ, Fang XC. The impact of soluble dietary fibre on gastric emptying, postprandial blood glucose and insulin in patients with type 2 diabetes. Asia Pac J Clin Nutr. 2014;23(2):210-8
25. Zhao L, Zhang F, Ding X, Wu G, Lam Y, Wang X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. SCIENCE. 2018;359(6380):1151-1156.
26. Almeida SL, Aguilar T, Hervert D. La fibra y sus beneficios a la salud. An Venez Nutr. 2014;27(1):73-76.
27. Roberfroid M. Inulin-Type Fructans: Functional Food Ingredients. J. Nutr. 2007; 137: 2493S–2502S.
28. Delzenne N, Roberfroid MB. Physiological effects of nondigestible oligosaccharides. Lebensm-Wiss Technol. 1994; 27:1–6.

29. García AJ. Los Agaves de México. Universidad Autónoma de Chapingo. Redalyc.1993;087:14-23.
30. Bautista M, García L, Barboza JE, y Parra LA. El Agave tequilana Weber y la producción de tequila. Acta Universitaria. Instituto de Ciencias Agrícolas, Universidad de Guanajuato. 2001;11(2): 26-34.
31. Godínez CI, Aguirre JR, Juárez BI, Ortiz MD, Becerra J. Extraction and characterization of Agave salmiana Otto ex Salm-Dyck fructans. Revista Chapingo Serie Ciencias Forestales y del Ambiente. 2016;22(1):59-72.
32. Liu F, Prabhakar M, Ju J, Long H, Zhou HW. Effect of inulin-type fructans on blood lipid profile and glucose level: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Nutr. 2017;71(1):9–20.
33. Delzenne NM, Daubioul C, Neyrinck A, Lasa M, Taper HS. Inulin and oligofructose modulate lipid metabolism in animals: review of biochemical events and future prospects. Br J Nutr 2002; 87(Suppl 2): S255–S259.
34. Kimura I, Inoue D, Maeda T, Hara T, Ichimura A, Miyauchi S, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108: 8030–8035.
35. Mithieux G, Gautier-Stein A. Intestinal glucose metabolism revisited. Diabetes Res Clin Pract. 2014;105:295–301.
36. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. Cell. 2014;156: 84–96.
37. Esparza EL, Violante J, Monks S, Cadena J, Araujo C, Rössel ED. Los agaves mezcaleros del altiplano Potosino y Zacatecano. Estudios en Biodiversidad. 2015;1(20):227-245.
38. Dehghan P, Gargari BP, Jafar MA. Oligofructose-enriched inulin improves some inflammatory markers and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. Nutrition. 2014;30(4):418-423.

39. Dehghan P, Farhangi MA, Tavakoli F, Aliasgarzadeh A, Akbari AM. Impact of prebiotic supplementation on T-cell subsets and their related cytokines, anthropometric features and blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized placebo-controlled Trial. *Complement Ther Med*. 2016;24:96-102.
40. Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, Calvo MA, Cirici M, Leis R, et al. Prebióticos; concepto, propiedades y efectos beneficiosos. *Nutrición Hospitalaria*. 2015;31(1):99-118.
41. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006 Jul;7(7):688-93.
42. Guarner F. Microbiota intestinal y enfermedades inflamatorias del intestino. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(3):147-154.
43. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491–502.
44. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*. 2010;104(2):1-63.
45. Stephen AM, Phillips GO, Williams PA. *Food Polysaccharides and Their Applications*. 2nd ed. Nueva York, USA: Marcel Dekker; 2006.
46. Oliveira G, González-Molero I. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(9):482–94.
47. Rodríguez-Valera F, Martín-Cuadrado A-B, Rodríguez-Brito B, Pasić L, Thingstad TF, Rohwer F, et al. Explaining microbial population genomics through phage predation. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(11):828–36.
48. Gotteland M. El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes de tipo-2. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 2013; 6(4): 155-162.

49. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. 2011. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 94: 58-65.
50. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027–31.
51. Devaraj S, Hemarajata P, Versalovic J. La microbiota intestinal humana y el metabolismo corporal: Implicaciones con la obesidad y la diabetes. *Acta Bioquím Clín Latin* 2013; 47(2): 421-434.
52. Larsen N, Vogensen FK, Van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS ONE* 2010; 5(2)e9085: 1-10.
53. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022-3.
54. Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the GutMicrobiota a New Factor Contributing to Obesity and Its Metabolic Disorders? *Journal of Obesity*. 2012;14.
55. Razola P. IMPACTO DEL MICROBIOMA INTESTINAL HUMANO EN LA DIABETES. [Tesis de grado]. Madrid: Universidad Complutense; 2016. Recuperado de: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/50425/>
56. Romero S, Iregui CA. El Lipopolisacárido. *Revista de Medicina Veterinaria*. 2010;19.
57. Muñoz A, et al. Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr*. 2016;9.
58. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher ff M, Da Silva NF, Khanolkar M, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(3):E740-7.
59. Muñoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(10):560–8.

60. Pussinen PJ, Havulinna AS, Lehto M, Sundvall J, Salomaa V. Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(2):392–7.
61. Filella X, Molina R, Ballesta AM. Estructura y función de las citocinas. *Med Integral*. 2002;39(2):63-71.
62. Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Citocinas y Dolor. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011;61(2):137-142.
63. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(1):a009191–a009191.
64. Gutiérrez C, Roura A, Olivares JA. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización. *Gac Med Mex*. 2017;153(2):214-228.
65. Montagnani M, Ravichandran LV, Chen H, Esposito DL, Quon MJ. Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-1 are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells. *Mol Endocrinol*. 2002;16(8):1931–42.
66. Olivares RJA, Arellano PA. Bases moleculares de las acciones de la insulina . *Rev Educ Bioquímica*. 2008;27(1):9-18.
67. Zick Y. Ser/Thr phosphorylation of IRS proteins: a molecular basis for insulin resistance. *Sci STKE*. 2005;2005(268):e4.
68. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 2013;7(1):14-24.
69. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;69(1):29–35.
70. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:71.
71. Stepan CM, Wang J, Whiteman EL, Birnbaum MJ, Lazar MA. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol Cell Biol*. 2005;25(4):1569–75.

72. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116(11):3015–25.
73. Himes RW, Smith CW. Tlr2 is critical for diet-induced metabolic syndrome in a murine model. *FASEB J.* 2010;24(3):731–9.
74. Watanabe Y, Nagai Y, Takatsu K. Activation and regulation of the pattern recognition receptors in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Nutrients.* 2013;5(9):3757–78.
75. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, Latini C, Muzzonigro G, Castellucci M, et al. Los adipocitos muertos, detectados como estructuras en forma de corona, prevalecen en los depósitos de grasa visceral de ratones genéticamente obesos *J Lipid Res.* 2008;49(7):1562-1568.
76. T. Yoshizaki , C. Kusunoki , M. Kondo , M. Yasuda , S. Kume , K. Morino , et al. La autofagia regula la inflamación en los adipocitos *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;417(1):352-357.
77. León JI, González LA, del Olmo E, Castellanos D, Escobedo G, González A. Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica. *Cirugía y cirujanos.* 2015;83(6):543-551.
78. Imai Y, Dobrian AD, Weaver JR, Butcher MJ, Cole BK, Galkina EV, et al. Interacción entre citocinas y células inflamatorias en la disfunción de los islotes, la resistencia a la insulina y la enfermedad vascular. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(3):117-129.
79. Maedler K, Dharmadhikari G, Schumann DM, Størling J. Terapia dirigida a la interleucina para el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;203:257-278.
80. Buddington RK, Williams CH, Chen SC, Witherly SA. Dietary supplement of neosugar alters the fecal flora and decreases the activities of some reductive enzymes in human subjects. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:709–16.

81. Kleessen B, Sykura B, Zunft HJ, Blaut M. Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity and bowel habit in elderly constipated persons. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:1397-402.
82. Kolida S, Gibson GR. Prebiotic Capacity of Inulin-Type Fructans. *J. Nutr.* 2007;137: 2503S-2506S.
83. Torres F. EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON INULINA EN EL ESTADO DE NUTRICIÓN DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. [Tesis de maestría]. México: Universidad Autónoma del Estado de Morelos; 2019. Recuperado de: <http://riaa.uaem.mx/xmlui/handle/20.500.12055/992?locale-attribute=en>
84. LifeSpan BioSciences, Inc. All species Lipopolysaccharide / LPS ELISA Kit (Sandwich ELISA) User Manual. Catalog No. LS-F17912. [Internet] 2023 [citado el 21 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.lsbio.com/elisakits/manualpdf/ls-f17912.pdf>
85. Millipore Corporation. Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel. Cat. HCYTOMAG-60K. [Internet] 2023 [citado el 5 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.merckmillipore.com/MX/es/product/MILLIPLEX-MAP-Human-Cytokine-Chemokine-Magnetic-Bead-Panel-Immunology-Multiplex-Assay,MM_NF-HCYTOMAG-60K#documentation
86. INEGI. ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL DE LA DIABETES. COMUNICADO DE PRENSA NÚM. 645/21 [Internet]. 2021 [consulta: 10 mayo 2023]. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_Diabetes2021.pdf
87. Martín MC, Martín J, Muros JM, González A, Costa P. Metformina en el tratamiento de la diabetes tipo 2 con sobrepeso u obesidad. *An Med Interna.* 2005;22:579-585.
88. Vigil-De Gracia P, Olmedo J. Diabetes gestacional: conceptos actuales. *Ginecol. obstet. Méx.* 2017;85(6):380-390.

89. Kellow NJ, Coughlan MT, Savige GS, Reid CM. Effect of dietary prebiotic supplementation on advanced glycation, insulin resistance and inflammatory biomarkers in adults with pre-diabetes: a study protocol for a double-blind placebo-controlled randomised crossover clinical trial. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2014;14(1):55.
90. Ayala MA, Hernández D, Pinto R, González SS, Bárcena JR, Hernández O, et al. Efecto prebiótico de dos fuentes de inulina en el crecimiento in vitro de *Lactobacillus salivarius* y *Enterococcus faecium*. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias*. 2018;9(2):346-361.
91. Apolinário CA, de Lima Damasceno BPG, de Macêdo BNE, Pessoa A, Converti A, da Silva J. Inulin-type fructans: A review on different aspects of biochemical and pharmaceutical technology. *Carbohydr Polym*. 2014;101:368–378.
92. Praznik W, Löppert R, Cruz RJM, Zangger K, Huber A. Structure of fructooligosaccharides from leaves and stem of *Agave tequilana* Weber, var. Azul. *Carbohydr Res*. 2013;381:64–73.
93. Matia I, de la Cruz U, Muñoz JF, Parra I. El factor inhibidor de la migración de macrófagos y su relación con la obesidad y la diabetes. *Invest. clín*. 2014;55(3):266-277.
94. Aguilar D, Barroso E, Zhang M, Rada P, Pizarro J, Peña L, et al. A positive feedback loop between AMPK and GDF15 promotes metformin antidiabetic effects. *Pharmacol Res*. 2023;187(106578):106578.
95. Dehghan P, Pourghassem Gargari B, Asgharijafarabadi M. Effects of high performance inulin supplementation on glycemic status and lipid profile in women with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2013;3(1):55–63.
96. Blaak E. Diferencias de género en el metabolismo de las grasas. Opinión actual en nutrición clínica y atención metabólica. 2001;4(6):499-502.

97. Balcázar BR, Martínez E, González M. Efecto de la administración oral de inulina sobre el perfil de lípidos y la sensibilidad a la insulina en individuos con obesidad y dislipidemia. *Rev. méd. Chile.* 2003;131(6):597-604.
98. ANDERSON JW, HANNA TJ. Impact of nondigestible carbohydrates on serum lipoproteins and risk for cardiovascular disease. *J Nutr* 1999; 129: 1457S-66S.
99. DAVISON MH, MAKI KC. Effects of dietary inulin on serum lipids. *J Nutr* 1999; 129: 1474S-7S.
100. Simon A. Cholesterol Metabolism and Immunity. *N ENGL J MED.* 2014;371;20.
101. Tuñón J, Badimón L, Bochaton ML, Cariou B, Daemen MJ, Egido J, et al. Identifying the anti-inflammatory response to lipid lowering therapy: a position paper from the working group on atherosclerosis and vascular biology of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res.* 2019;115(1):10-19.
102. Sancho T, Bernardino I, García J. Un paciente con hiperuricemia. 2000;35(3):100-111.
103. Pérez S. Inmunopatogenia de la Gota. *Rev. chil. reumatol.* 2008;24(3):133-137.
104. Ames B, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant-and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1981;78(11):6858-6862.
105. Stinefelt B, Leonard S, Blemings K, Shi X, Klandorf H. Free Radical Scavenging, DNA Protection, and Inhibition of Lipid Peroxidation Mediated by Uric Acid. *Annals Clin Lab Sci.* 2005;35(1):37-45.
106. Cardona F, Rojo G, de la Cruz M, Soriguer F, García E, Tinahones F. El ácido úrico es un predictor de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la población general. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(2):66-70.

11. ANEXOS

Anexo 1. Aprobación por parte del Director del Hospital General de Huitzuco, Guerrero, para la realización del protocolo dentro del nosocomio.



GOBIERNO DEL ESTADO DE
GUERRERO
2015 - 2021



Secretaría
de Salud

DEPENDENCIA: SECRETARÍA DE SALUD
SECCIÓN: HOSPITAL GENERAL DE HUITZUCO
ÁREA: ENSEÑANZA
Oficio No. SSA/HGH/21032018/000

Huitzuco de los Figueroa a 21 de marzo del 2018

ASUNTO: El que se indica.

Dra. Azucena Salazar Piña
Profesora Investigadora de Tiempo Completo
Facultad de Nutrición UAEM

Por medio de la presente, manifiesto mi interés y autorización para que el proyecto titulado: "**Evaluación del efecto de inulina sobre inflamación sistémica de bajo grado y estado de nutrición de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 del Hospital General de Huitzuco, Guerrero**", se lleve a cabo en el Hospital General de Huitzuco. Dicho proyecto de investigación lo está desarrollando el L.N. Fernando Torres Romero, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición; todas las actividades realizadas dentro del nosocomio estarán supervisadas por la Dra. Alejandra Astudillo Rodríguez y el Dr. J. Félix Adaya Castro.

Cabe mencionar que la realización de este proyecto incluye únicamente el uso de expedientes de los pacientes participantes, así como pruebas bioquímicas al inicio y al final de la intervención con inulina, la cual será proporcionada por el Laboratorio de Investigación A de la Facultad de Nutrición.

Sin más por el momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.



Atentamente,

Dr. J. Félix Adaya Castro
Director del Hospital General de Huitzuco

Anexo 2. Aprobación por parte del Comité de Ética de la Secretaría de Salud del Estado de Guerrero



COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DE LOS SERVICIOS
ESTATALES DE SALUD GUERRERO



DICTAMEN DE APROBACIÓN

Nombre de los investigadores principales: L.N. Fernando Torres Romero.

Título del proyecto: "Evaluación del efecto de inulina sobre inflamación sistémica de bajo grado y estado de nutrición de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 del Hospital General de Huitzuco, Guerrero, en el periodo abril 2018 a julio 2019."

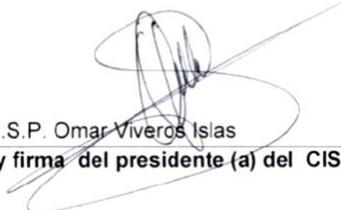
Nombre y lugar de adscripción del investigador principal: Facultad De Nutrición, Universidad Autónoma Del Estado De Morelos.

Le informamos que una vez realizada la evaluación de los documentos enviados a este Comité, se ha verificado que cumplen con el rigor metodológico y científico, por lo que han sido **APROBADOS** por el Comité de Investigación de los Servicios Estatales de Salud del estado de Guerrero y han sido inscritos en el Libro de Registros de Protocolos del Departamento de investigación en Salud/SES Guerrero con el número de folio **08160718**, los siguientes documentos:

- **Protocolo de investigación y anexos**

Nota: La revisión del presente proyecto de investigación está basado en la "Guía de evaluación de protocolos de investigación por el comité de investigación de los Servicios Estatales de Salud de Guerrero", con fundamento en la Guía Nacional para la integración y funcionamiento de los comités de ética en investigación, que emite la Comisión Nacional de Bioética 2013-2016 y el Reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación en salud (artículo 17).

Le recordamos que usted puede apelar esta decisión enviando las inconformidades que estime convenientes antes de 7 días hábiles a la recepción del dictamen. Sino recibimos noticias suyas antes de ese plazo, el comité dará por archivado el proyecto, y cualquier reclamación posterior deberá hacerse en forma de una nueva petición por medio de la "Solicitud de evaluación de protocolos de investigación".


M.C. M.S.P. Omar Viveros Islas
Nombre y firma del presidente (a) del CISS

16/07/2018
Fecha

Anexo 3. Carta de consentimiento informado



Universidad Autónoma Del Estado De Morelos Facultad De Nutrición



Secretaría
de Salud



Carta de consentimiento informado para participación en protocolo de investigación

Evaluación del efecto de inulina sobre inflamación sistémica de bajo grado y estado de nutrición de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 del Hospital General de Huitzuc, Guerrero, en el periodo de abril 2018 a julio 2019.

Cuerpo Académico “Nutrición Experimental, Poblacional Y Clínica”
Enfermedades Crónicas No Transmisibles Relacionadas Con La Nutrición

Sede donde se realizará el estudio:

Facultad de nutrición UAEM / Hospital General Huitzuc

Nombre del participante:

_____.

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación en ciencias de la nutrición. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con la absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

El L.N. Fernando Torres Romero está realizando un proyecto de investigación con el objetivo de evaluar el efecto de un alimento funcional (inulina) sobre la inflamación sistémica de bajo grado y el estado de nutrición en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con el propósito de evidenciar el efecto benéfico a la salud del uso de la inulina como un coadyuvante en el tratamiento de esta enfermedad. El estudio se estará realizando en el Hospital General de Huitzuc Guerrero.

Justificación:

La diabetes es una enfermedad crónica de causas múltiples que de no tratarse adecuadamente ocasiona la pérdida de calidad de vida para quien la padecen, así como para sus familiares, y complicaciones de salud graves, como infarto del corazón, ceguera, falla renal, amputación de las extremidades inferiores y muerte prematura.

La diabetes se ha convertido en una epidemia y en un reto de salud global. Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud indican que, a nivel mundial, de acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México, son –en ese orden– los países con mayor número de personas con diabetes. Según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), durante 2015: en total, 98,521 personas murieron por este mal, convirtiéndola en la principal causa de muertes en nuestro país.

Algunos prebióticos, como la inulina, han demostrado un efecto modulador de microbiota, el cual tiene un impacto sobre la inflamación sistémica de bajo grado, esto ayudaría a mejorar el estado de salud de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ya que se ha demostrado este efecto por parte de una microbiota mejor equilibrada.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes o poblaciones en general puedan beneficiarse del conocimiento obtenido logrando reducir la morbimortalidad por este padecimiento.

Objetivo del estudio:

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo general estudiar la influencia del consumo de inulina sobre la inflamación sistémica de bajo grado y sus posibles beneficios en el control de glucemia en sangre y estado general de nutrición. Y como objetivos particulares:

1. Evaluar el estado de nutrición de los pacientes
2. Conteo de marcadores de inflamación
3. Evaluación de actividad física
4. Intervención con la inulina

procedimiento del estudio:

Si usted acepta participar en el estudio, ocurra lo siguiente:

Se le medirán composición corporal: peso, talla, circunferencia de cintura y cadera, medición de pliegues cutáneos de brazo y determinación de porcentaje de grasa y musculo utilizando una báscula de bioimpedancia. Se le realizara una evaluación

bioquímica: en donde se le extraerán 10 ml de sangre para determinar glucosa en ayuno, triglicéridos, colesterol total y colesterol de bajo y alta densidad a igual que marcadores de inflamación. También, se le aplicaran cuestionarios para evaluar su dieta, actividad física y adherencia al tratamiento, con una duración aproximada de 10 minutos cada uno.

Le aclaramos que las mediciones de su composición corporal, la extracción de sangre y los cuestionarios, serán realizados por personal capacitado, se realizarán en dos ocasiones, una al principio del estudio y otra al final y se llevarán a cabo en el mismo hospital. Solo el cuestionario dietético lo tendrá que contestar en casa 3 veces por semana durante 3 semanas no consecutivas.

Riesgos asociados al estudio:

Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos. Durante la extracción de muestra de sangre puede presentar dolor en el momento y un pequeño moretón después de la toma de muestra, el material que se utilizará será nuevo y estéril.

Confidencialidad:

Toda la información que usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Usted quedará identificado(a) con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que no podrá ser identificado(a).

Aclaraciones:

Usted no recibirá ningún beneficio directo por su participación en este estudio, sin embargo, si usted acepta participar, además de estar colaborando en el desarrollo de estrategias para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, su estado de nutrición será evaluado minuciosamente por personal capacitado y de ser afirmativa la hipótesis de investigación presentará beneficios a su salud.

Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio, y tampoco implicará algún costo para usted.

La participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación del mismo en cualquier momento. Su decisión de participar o de no participar no afectará de ninguna manera la forma en cómo le tratan en el Hospital General de Huitzucu Guerrero.

Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese con la Dra. Azucena Salazar Piña, investigadora responsable de la investigación, al siguiente número telefónico: 7772678327.

Si usted acepta participar en el estudio, le entregaremos una copia de este documento que le pedimos sea tan amable de firmar.

Consentimiento para su participación en el estudio

Si considera que no hay duda ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado.

Yo, _____
he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en este estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo voluntariamente participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Nombre del participante: _____ Fecha: _____
Día/Mes/Año

Firma: _____

Nombre completo y firma de testigo 1: _____ Fecha: _____
Día/Mes/Año

Firma: _____

Nombre completo y firma de testigo 2: _____ Fecha: _____
Día/Mes/Año

Firma: _____

Nombre de la persona que obtiene el consentimiento:

Fecha:

Día/Mes/Año

Firma: _____

Carta De Revocación Del Consentimiento

Título del protocolo:

Nombre completo del participante:

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones:

Firma del participante: _____

Nombre completo de testigo:

Firma de testigo: _____



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.

Voto Sinodal.

COMISIÓN ACADÉMICA DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN PRESENTE

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por la C. MARTÍNEZ MARTÍNEZ NANTZIN, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10053473, y que lleva por título “EFECTO DEL CONSUMO DE INULINA DE AGAVE SOBRE LOS NIVELES DE LIPOPOLISACÁRIDOS Y CITOCINAS (IL-1 β , IL-6, IL-13 y TNF- α) DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.” ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

A t e n t a m e n t e

Dr. Juan José Acevedo Fernández
Sinodal

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 07 días del mes de noviembre de 2023.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JUAN JOSE ACEVEDO FERNANDEZ | Fecha:2023-11-09 22:09:48 | Firmante

nuNj6AxUqfkQsNW0m4TG6PU+pEDm2oW7gASTUA84UP4n8uHCZgXtlpdHopNsGldKFvlrmaCW2hGWOPWuMNF7oLk1HNIi+2+kOURBQ6Q/vkZ8hZgi+ZJL9k12FqDuEhOcu7I4p63IFavYUSW2Jlzxj7mV8/WY4bzPLdQK2sAZtnZsLgxIU8+xYS4dUz2tZ2ZcEzChF78HP/cWdEjs0Q9De2sOedWSCU2TzNaUZPJKgz7DEekuCyDhV1LpfrQvqcWzL1hMbGdJczuTJ36Ws+s4PAcnII6VPf290a8YWGw7gFOM7jNNK/wcV0igJmmJmFU/0A09Ei1CXb1VECmlxD+nQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[a7U1nD9eF](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/J9tEI8c3uKvvt4EcyIIJU1BAOUXTij9>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.

Voto Sinodal.

COMISIÓN ACADÉMICA DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN PRESENTE

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por la C. MARTÍNEZ MARTÍNEZ NANTZIN, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10053473, y que lleva por título “EFECTO DEL CONSUMO DE INULINA DE AGAVE SOBRE LOS NIVELES DE LIPOPOLISACÁRIDOS Y CITOCINAS (IL-1 β , IL-6, IL-13 y TNF- α) DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.” ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

A t e n t a m e n t e

Dra. Berenice Andrade Carrera
Sinodal

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 07 días del mes de noviembre de 2023.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

BERENICE ANDRADE CARRERA | Fecha:2023-11-08 14:42:03 | Firmante

jtJ8dWBya7aYsmASWoJ/Ad3BiVr8NihAnem2sm6hYjBWKpsV0Woc3kxNAGFnbmy1W3TYazXkv16k2a6YrcnqqQZeNnOfWsV1vqDEJmLXvxJHqaXf7JNcNSilyaAIQA1GTNIIQT4uZ2YqLczCzzVly4KwqwCkFufmHrpPVCiVFFmOgndwRZFapcC3bHvr4Dq4YxqGeAPP9LcyA80kiTR4jt0ZLuK3GDMppeGprdOPqwuJUVRz12nEF6tL00SZGzGZ5cdG9ol5yuSZRgTQLAbg8njZ83jcmh24506gLt15sCakQmF7FcttPxll04Yk+LQ7bDhdPbU4495AZqNBLJHsA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[vhagd8piH](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/WITnx6KXyh5UqXZEIpkMGOW9te1TAbP3>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.

Voto Sinodal.

COMISIÓN ACADÉMICA DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN PRESENTE

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por la C. MARTÍNEZ MARTÍNEZ NANTZIN, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10053473, y que lleva por título “EFECTO DEL CONSUMO DE INULINA DE AGAVE SOBRE LOS NIVELES DE LIPOPOLISACÁRIDOS Y CITOCINAS (IL-1 β , IL-6, IL-13 y TNF- α) DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.” ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

A t e n t a m e n t e

Dra. Margarita de Lorena Ramos García
Sinodal

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 07 días del mes de noviembre de 2023.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

MARGARITA DE LORENA RAMOS GARCIA | Fecha:2023-11-07 12:13:55 | Firmante

Sfw5VmbD0gUjLGH7jwlh2SsnKOuJ3JqQ/YjcDnExLwpCxX+pVj0xDKTJ4KYItKue3cqBrVrSS8MdMVVNmmpvaSFneTd+oSmMS3ZpXUggdjaC6LB2AL0V/cQ3EX+rTpA5dyfX4FECSvzI31afA387ZbK1HDigUW5TCcsqKpHkN/OyVuAhlbqofZMuUGk31WIAPNM79RLnoEw9JIYUjMsoWB7zoZ9FdkYd3eV0oe7acIRFCF+oCfVfD0pPFXJFc2NWBepcV6q1/6fpaf/aRr8vqGA5ACw8ltdF2haTUIkT+lolL+V7ZVWoKDEXsXXRJiCGMQTeeGBxbYyC9QTnuLPA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[E1gBlm6XG](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/YWDBgAkDyUWuPYOib8AkrB1e4wmqK42M>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.

Voto Sinodal.

COMISIÓN ACADÉMICA DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN PRESENTE

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por la C. MARTÍNEZ MARTÍNEZ NANTZIN, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10053473, y que lleva por título “EFECTO DEL CONSUMO DE INULINA DE AGAVE SOBRE LOS NIVELES DE LIPOPOLISACÁRIDOS Y CITOCINAS (IL-1 β , IL-6, IL-13 y TNF- α) DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.” ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

A t e n t a m e n t e

Dra. María Alejandra Terrazas Meraz
Sinodal

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 07 días del mes de noviembre de 2023.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

MARIA ALEJANDRA TERRAZAS MERAZ | Fecha:2023-11-15 07:12:48 | Firmante

WRhbuDzbztzzKE1pNLeVHeU0n30WVwxXb4ppmFROXoa3m2qcYfa2/QSk+J+eIH01BaoYBAYqF7EyeOSzw5RsrYP1N7a2KwS+7Pylz/QBcj3vdq0ts+hGH7GYA3cMzDKyOppy
y/iO7N0CgqJlW0gtBVRUiywflY/xLDUtwZ0Yk768L+iKsErX6np+wiXEuoEjAtIHmkxg7GSfo76NNtS5tjVaZvXc6IzLwz0g8CattmD0CDPLSYh5F4BOckXKif/BDd1+7N/dkJC7sPg86d
uwCKWTmvE9Vr2RIOGK26azcMRKeeMKqQbQ++6MtVCl/srYCF32I+0Jzyjm2/YkPdZ8Ow==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[YZgbshd4G](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/ya0wnzt64vLoD891u52cuKSSr1uDw9y1>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.

Voto Sinodal.

COMISIÓN ACADÉMICA DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN PRESENTE

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por la C. MARTÍNEZ MARTÍNEZ NANTZIN, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10053473, y que lleva por título “EFECTO DEL CONSUMO DE INULINA DE AGAVE SOBRE LOS NIVELES DE LIPOPOLISACÁRIDOS Y CITOCINAS (IL-1 β , IL-6, IL-13 y TNF- α) DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.” ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

A t e n t a m e n t e

Dra. María de Lourdes Gutiérrez Xicotencatl
Sinodal

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 07 días del mes de noviembre de 2023.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

MARÍA DE LOURDES GUTIÉRREZ XICOTENCATL | Fecha:2023-11-17 15:13:49 | Firmante

cYArJysZnUW+3ZGllF56OJhIkCgmTsOMnqkIWdU3oBGOq+U1SMIOeiU+b5lgX21wfxlmDSP0ivAk+9Z9Eg2RvQDQkxGwZ+2KMAHjNkxZG595BNqVum3eo6VEiD1BDtx2XorGZU5Fs1Hzc5RtnC6BSaLvibaFmXIGJWwKdaHHwvov2XHvxsscBxvAm3Zi+QGP+HAthLNTBpTw7GhksusHeb0wwa8UHwflcSOKj5+VNBEG3lzxmnbayB+ZwO4CQgjZiI9iC0D5qqJUbgypVhEGnCOudHPad/h0EwxMS2evOMWYEw7LaT0XPHJiTjgkdrP8d44fzhxgKXzWOo5fC3lw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[6FH7VeaKy](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/x7sKMAsNPYJhVchEJqa4ROh8J6D65NUV>

