



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ASISTENCIA EN  
TECNOLOGÍA Y DISEÑO DEL ESTADO DE JALISCO,  
A.C.**



**ASOCIACIÓN DE LOS PERFILES DE AMINOÁCIDOS Y ÁCIDOS  
GRASOS DE CADENA CORTA DERIVADOS DE LA MICROBIOTA  
INTESTINAL EN PACIENTES MEXICANOS DE LA ZONA  
OCCIDENTE CON RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES  
MELLITUS TIPO 2**

## **TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS EN INNOVACIÓN BIOTECNOLÓGICA**

**PRESENTA**

**MAYRA PALOMA MACÍAS ACOSTA**

**DRA. MARISELA GONZÁLEZ ÁVILA  
DIRECTORA DE TESIS**

**DRA. MONSERRAT ÁLVAREZ ZAVALA  
CODIRECTORA**

**DRA. LORENA VALERDI CONTRERAS  
DR. JORGE BRAVO MADRIGAL  
ASESORES**

Guadalajara, Jalisco, 20 de mayo 2022



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



**CONACYT**  
Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología



Guadalajara, Jalisco, a 27 de abril de 2022  
Ref. CP/709/2022

MAYRA PALOMA MACÍAS ACOSTA  
ESTUDIANTE DE DOCTORADO EN  
CIENCIAS EN INNOVACIÓN BIOTECNOLÓGICA  
NÚMERO DE MATRÍCULA 1702AS6336  
PRESENTE

Por este medio le informo que el trabajo de tesis “Asociación de los perfiles de aminoácidos y ácidos grasos de cadena corta derivados de la microbiota intestinal en pacientes mexicanos de la zona occidente con resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2” desarrollado bajo la dirección del siguiente comité tutorial:

Dra. Marisela González Ávila. Directora de tesis  
Dra. Monserrat Álvarez Zavala. Co-directora de tesis  
Dra. Lorena Valerdi Contreras. Asesora de tesis  
Dr. Jorge Bravo Madrigal. Asesor de tesis

ha sido aprobado para su impresión definitiva y defensa correspondiente para la obtención de grado de Doctora en Ciencias en Innovación Biotecnológica.

Sin otro particular, aprovecho la oportunidad para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

*Dra. Erika Nahomy Marino Marmolejo  
Directora Adjunta de Investigación y Posgrado*



Guadalajara, Jalisco a 26 de abril de 2022

CONSEJO INSTITUCIONAL DE POSGRADO  
DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ASISTENCIA EN TECNOLOGÍA Y DISEÑO  
DEL ESTADO DE JALISCO, A.C.  
PRESENTE

Los abajo firmantes miembros del comité tutorial de la estudiante **Mayra Paloma Macías Acosta**, una vez leída y revisada la Tesis titulada “ASOCIACIÓN DE LOS PERFILES DE AMINOÁCIDOS Y ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA DERIVADOS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN PACIENTES MEXICANOS DE LA ZONA OCCIDENTE CON RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES MELLITUS TIPO 2” aceptamos que la referida tesis revisada y corregida sea presentada por la estudiante para aspirar al grado de Doctor en Ciencias en Innovación Biotecnológica con opción terminal en Biotecnología Aplicada a la Salud durante el examen correspondiente.

Y para que así conste firmamos la presente al día 26 del mes de abril del año dos mil veintidós.



Dra. Marisel González Ávila  
*Directora de tesis*



Dra. Monserrat Álvarez Zavala  
*Co-directora de tesis*



Dra. Lorena Valerdi Contreras  
*Asesora*



Dr. Jorge Bravo Madrigal  
*Asesor*

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y al Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A. C. (CIATEJ) la beca otorgada durante los estudios de posgrado.

A mis padres y hermana que son el pilar de cada uno de mis logros, que me apoyan incondicionalmente y que siempre están a mi lado.

A mis directores y asesores, por el apoyo durante este proyecto de tesis y por compartirme sus conocimientos y experiencias.

A la Dra. Lorena Valerdi y a Ericka Denisse Bustos Ángel que, gracias a su creencia en la investigación fue posible la realización de este trabajo. Gracias a ellas aprendí bastante durante la estancia en el hospital civil.

A todos mis amigos y compañeros que apoyaron durante este trayecto, la verdad sin ustedes no hubiese sido lo mismo.

## DEDICATORIA

*Esta tesis está dedicada a mi tía Chayo. ¡Te extrañaré siempre!*

## I ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>1.</b>	<b>RESUMEN</b> .....	<b>11</b>
<b>2.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>13</b>
<b>3.</b>	<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>15</b>
3.1	Diabetes mellitus .....	15
3.2	Prevalencia de diabetes a nivel mundial .....	16
3.3	Prevalencia de diabetes en México .....	16
3.4	Resistencia a la insulina .....	17
3.5	Definición de Microbiota Intestinal .....	17
3.6.1	Relación de la MI con RI y DMT2.....	18
3.6.2	Relación de la MI con ácidos grasos de cadena corta (AGCC) .....	21
3.6.3	Relación de la MI con los aminoácidos de cadena ramificada (AACR) .....	23
<b>4.</b>	<b>PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>25</b>
<b>5.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>26</b>
<b>6.</b>	<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>27</b>
<b>7.</b>	<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>28</b>
<b>8.</b>	<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>29</b>
8.1	OBJETIVOS PARTICULARES .....	29
<b>9.</b>	<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b> .....	<b>30</b>
<b>10</b>	<b>DIAGRAMA DE FLUJO EXPERIMENTAL</b> .....	<b>31</b>
<b>11</b>	<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>32</b>
11.1	MUESTRA, CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN .....	32
11.1.1	Sede del estudio .....	32
11.1.2	Tamaño de la muestra .....	32
11.1.3	Criterios de inclusión.....	32
11.1.4	Criterios de no inclusión.....	33
11.1.5	Criterios de exclusión.....	33
11.2	VARIABLES DE ESTUDIO.....	34
11.2.1	Variables dependientes.....	34
11.2.2	Variables independientes .....	34
11.2.3	Variable interviniente.....	34

11.3	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES .....	35
11.4	VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIO y DIETÉTICO .....	35
11.5	ESTUDIOS DE LOS METABOLITOS DE LA MI .....	35
11.5.1	Determinación de los AGCC .....	35
11.5.2	Determinación de aminoácidos ramificados .....	36
11.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	36
<b>12</b>	<b>ASPECTOS ÉTICOS .....</b>	<b>37</b>
12.1	Clasificación de la investigación .....	37
12.2	Riegos previsibles .....	37
12.3	Confidencialidad y manejo de la información.....	37
<b>13</b>	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>38</b>
13.1	Estudio Clínico .....	38
13.2	Aminoácidos en heces .....	51
13.3	Ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en heces.....	58
13.4	Análisis del comportamiento de aminoácidos y AGCC fecales .....	62
<b>14</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>68</b>
<b>15</b>	<b>PERSPECTIVAS .....</b>	<b>69</b>
<b>16</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>70</b>
16.1	Carta de Consentimiento Informado .....	71
16.2	Formato de captura de datos.....	74
16.3	Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos .....	76
16.4	Aprobación y número de registro del comité de ética del Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.....	80
16.5	Cálculos para la obtención de masa muscular total (MMT).....	81
<b>17</b>	<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>82</b>

## II ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Gráfica de dispersión de los grupos de estudio del componente 1 contra el componente 5.....	48
<b>Figura 2.</b> Gráfica de doble proyección (bigráfica) de los pesos de los componentes (1 y 2) ambos componentes tienen mayor peso para las variables de diagnóstico de diabetes y diagrama de dispersión de los grupos del estudio. ....	49
<b>Figura 3.</b> Diagrama de correlaciones del análisis multivariado.....	51
<b>Figura 4.</b> Cuantificación de aminoácidos en heces de los grupos de estudio.....	57
<b>Figura 5.</b> Gráfica de doble proyección (bigráfica) de los pesos de los componentes (1 y 4) ambos componentes tienen mayor peso para las variables de diagnóstico de diabetes y diagrama de dispersión de los grupos del estudio. ....	58
<b>Figura 6.</b> Gráfica de doble proyección (bigráfica) de los pesos de los componentes (1 y 2) únicos componentes obtenidos y diagrama de dispersión de los grupos del estudio.....	62
<b>Figura 7.</b> Gráfica de doble proyección (bigráfica) de los pesos de los componentes (1 y 2) cuyos componentes tienen mayor peso para los AACR y diagrama de dispersión de los grupos del estudio. ....	63
<b>Figura 8.</b> Gráfica de doble proyección (bigráfica) de los pesos de los componentes (1 y 2) ambos componentes tienen mayor peso para los AACR y diagrama de dispersión de los grupos del estudio. ....	64
<b>Figura 9.</b> Correlación entre variables antropométricas, bioquímicas, aminoácidos y AGCC fecales. (P <0.05).....	67
<b>Figura 10.</b> Correlación entre las variables aminoácidos y AGCC fecales. (P <0.05). AB: Ácido butírico, AA: Ácido acético, AP: Ácido propiónico., Gly: Glicina, Ala: Alanina, Leu: Leucina, Ile: Isoleucina, Phe: Fenilalanina, Lys: Lisina, Val: Valina y Asp: Ácido aspártico.....	67

### III ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1. Descripción antropométrica de los participantes .....</b>	<b>40</b>
<b>Tabla 2. Parámetros bioquímicos de los participantes en el estudio .....</b>	<b>44</b>
<b>Tabla 3. Parámetros dietéticos de los participantes en el estudio .....</b>	<b>46</b>
<b>Tabla 4. Análisis de Componentes Principales (PCA) de las variables de la población de estudio .....</b>	<b>46</b>
<b>Tabla 5 . Pesos de los componentes .....</b>	<b>47</b>

#### **IV ABREVIATURAS**

<b>DMT2</b>	Diabetes mellitus tipo 2
<b>RI</b>	Resistencia a la insulina
<b>MI</b>	Microbiota intestinal
<b>GC</b>	Grupo control
<b>GRI</b>	Grupo resistente a la insulina
<b>GD</b>	Grupo diabético
<b>AB</b>	Ácido butírico
<b>AA</b>	Ácido acético
<b>AP</b>	Ácido propiónico
<b>CCT</b>	Circunferencia de cintura
<b>CCD</b>	Índice cintura-cadera
<b>CMB</b>	Circunferencia media de brazo
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>Pro</b>	Prolina
<b>Gly</b>	Glicina
<b>Ala</b>	Alanina
<b>Leu</b>	Leucina
<b>Ile</b>	Isoleucina
<b>Glu</b>	Ácido glutámico
<b>Phe</b>	Fenilalanina
<b>Cys</b>	Cisteína
<b>Lys</b>	Lisina
<b>Val</b>	Valina
<b>Asp</b>	Asparagina
<b>AGCC</b>	Ácidos grasos de cadena corta
<b>AACR</b>	Aminoácidos de cadena ramificada

## 1. RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 y la resistencia a la insulina son condiciones de alta incidencia en México. Se dice que la resistencia a la insulina participa de la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2, por lo tanto, es la antesala al desarrollo de esta enfermedad.

Los metabolitos derivados de la microbiota intestinal como los ácidos grasos de cadena corta y aminoácidos, modifican su perfil durante la progresión de ambas enfermedades en diversas poblaciones. No obstante, el conocimiento de la relación de los metabolitos con el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina en la población mexicana es escaso.

Por tal razón, se realizó un estudio clínico descriptivo que se llevó a cabo en el Hospital Antiguo Civil de Guadalajara. Se tomaron muestras de un total de 48 participantes con resistencia a la insulina, diabetes y un grupo de control ( $n = 16$  en cada grupo). Se evaluaron medidas antropométricas, bioquímicas y mediante la técnica de HPLC se llevó a cabo la cuantificación de aminoácidos y los ácidos grasos de cadena corta fecales.

El grupo control se clasificó con sobrepeso y los grupos de resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2, presentaron obesidad clase I. Todos los participantes consumían un aporte calórico mayor a lo establecido, siendo los carbohidratos simples los más consumidos. Además, la concentración de creatinina en el grupo con diabetes mellitus fue mucho menor, lo que se relacionó con una pérdida de masa muscular lo que posiblemente se le atribuye a la resistencia a la insulina.

El grupo diabético y el grupo insulinoresistente presentaron valores fecales elevados de valina e isoleucina (aminoácidos de cadena ramificada), los cuales se correlacionaron positivamente con la progresión de ambas condiciones. El ácido acético y propiónico mostraron una concentración mayor en las personas que padecen resistencia a la insulina, lo que señalaría una progresión a diabetes mellitus.

Se encontró una fuerte correlación entre alanina y HOMA ( $r = 0.5416$ ) y entre fenilalanina y HOMA ( $r = 0.4258$ ). Otras correlaciones interesantes fueron entre

alanina y glucosa ( $r = 0.5854$ ) e isoleucina y glucosa ( $r = 0.5008$ ). Los ácidos grasos de cadena corta no mostraron un papel relevante en este estudio. Solo el ácido acético tuvo una correlación positiva con la circunferencia de cintura ( $r=0.4333$ ), mientras que el ácido propiónico mostró una correlación negativa con HDL ( $r=-0.4967$ ). El ácido acético y propiónico se correlacionan con los aminoácidos de cadena ramificada (ácido acético-valina,  $r=0.5288$  y ácido propiónico-isoleucina,  $r=-0.4712$ ), lo que se puede asociar con un evento cardiometabólico.

En conclusión, la alanina y la fenilalanina pueden ayudar a predecir el desarrollo de las enfermedades en la población mexicana de la zona occidente. Finalmente, los aminoácidos y el ácido acético y propiónico fecales pueden ser un factor preventivo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la población mexicana de la zona occidente.

## 2. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad que se caracteriza por un incremento de glucosa en sangre (DeFronzo, 2009). Esta enfermedad ha generado bastante importancia debido a que ha tenido un aumento en su prevalencia; y para en el caso particular de México, la diabetes se ha situado como la primera causa de muerte en el año 2020 (ENSANUT, 2020; OMS, 2018).

A su vez, la resistencia a la insulina (RI) se define como la disminución de la acción de la insulina a nivel celular, lo que produce alteraciones en el metabolismo glucídico, lipídico y proteico; en este estado el páncreas aumenta la secreción de insulina produciendo un estado de hiperinsulinemia compensatorio (Pollak, 2016). Se dice que la RI participa de la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2, por lo tanto, es la antesala al desarrollo de DMT2.

La causas de estas alteraciones depende de varios factores entre los que se encuentran: falla de las células  $\alpha$  y  $\beta$  del páncreas, así como en la alteración de los tejidos adiposo, muscular y hepático; también se ha visto una disminución de hormonas de saciedad en respuesta a la ingesta de alimentos en el intestino que llegan a afectar al cerebro (DeFronzo, 2009). No obstante, otro factor relacionado con estas enfermedades es la microbiota intestinal (MI). El término microbiota intestinal se refiere a la comunidad de microorganismos vivos residentes en el tracto gastrointestinal (Icaza-Chávez, 2013).

Existe evidencia científica que indica que durante fisiopatología de DMT2 y RI existe una modificación en la diversidad de la MI, esto se llama disbiosis (Icaza-Chávez, 2013). Durante esta modificación se ha observado un incremento en el filo bacteriano *Firmicutes* y una disminución del filo *Bacteroidetes*, además se ha reportado que las bacterias gramnegativas están involucradas en la generación de resistencia a la insulina a través la liberación de moléculas proinflamatorias. Igualmente se han implicado los metabolitos generados por la MI, por ejemplo, en los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), se ha reportado que los pacientes con diabetes tipo 2 tienen menos bacterias productoras de butirato (*Roseburia* y *Faecalibacterium prausnitzii*) (Karlsson *et al.*, 2013; Org *et al.*, 2017; Qin *et al.*, 2012;

Udayappan *et al.*, 2017), esto es importante pues el propionato y el butirato reducen la expresión de las citoquinas proinflamatorias TNF- $\alpha$  e IL-6 en tejido adiposo humano, las cuales se han reportados que también pueden generar resistencia a la insulina (Roelofsen *et al.*, 2010). Asimismo, los aminoácidos de cadena ramificada, otros de los metabolitos de la MI, activan la vía de señalización diana en mamíferos del complejo 1 de rapamicina (mTORC1), lo que conduce a la inhibición del transporte de glucosa en tejidos sensibles a la insulina y conduce a la fosforilación de serina del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS -1) (Lynch & Adams, 2014) (Newgard *et al.*, 2009) y así ser otro factor que participa en el desarrollo de esta enfermedad (Krebs *et al.*, 2007; Lynch & Adams, 2014; Pedersen *et al.*, 2016). Lo expuesto anteriormente indica que los metabolitos de la MI pueden ser una alternativa para evitar el desarrollo de la DMT2, actuando en la etapa de RI. Por lo tanto, es importante identificar la modificación de estos metabolitos durante la resistencia a la insulina.

Sin embargo, la diversidad de la MI y sus metabolitos varía según el tipo de población, alimentación, edad y zona geográfica (Icaza-Chávez, 2013), es por ello, que en este trabajo se pretende conocer la diversidad de los metabolitos generados por la MI en la población mexicana; igualmente se pretenden obtener correlaciones entre los parámetros bioquímicos, antropométricos y la dieta de la población mexicana.

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es una enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, y que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina (NOM-015-SSA2-2010, 2010).

Se conocen 2 tipos de diabetes:

- **Diabetes tipo 1:** en este tipo de diabetes existe la destrucción de células  $\beta$  del páncreas, generalmente con deficiencia absoluta de insulina.
- **Diabetes tipo 2:** se presenta resistencia a la insulina y en forma concomitante una deficiencia en su producción puede ser absoluta o relativa. De toda la población diabética el 85-95% de los casos corresponde a la diabetes tipo 2 (NOM-015-SSA2-2010, 2010).

La diabetes puede ser diagnosticada con base en los niveles de glucosa en sangre en plasma o mediante una prueba de glucosa en plasma 2 horas después de haber recibido 75 g de glucosa vía oral o con una prueba de hemoglobina glucosilada (HbA1C). Los datos se muestran a continuación:

**Cuadro 1.** Criterios de diagnóstico (*Diabetes & American Diabetes Association, 2009*).

<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICO PARA DIABETES</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Glucosa en ayuno <math>\geq 126</math> mg/dL (no haber tenido ingesta calórica en las últimas 8 horas).</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Glucosa plasmática a las 2 horas <math>\geq 200</math> mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba debe ser realizada con una carga de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hemoglobina glicosilada (HbA1C) <math>\geq 6.5\%</math>. Esta prueba debe realizarse en laboratorios certificados de acuerdo con los estándares A1C.</li></ul>

- Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglucémica con una glucosa al azar  $\geq 200$  mg/dL.

Es importante tomar en cuenta la edad, raza/etnia y la presencia de anemia o de alguna hemoglobinopatía cuando se usa la HbA1C para diagnosticar diabetes (American Diabetes Association, 2016).

### **3.2 Prevalencia de diabetes a nivel mundial**

De acuerdo con el Informe mundial sobre la diabetes existen 442 millones de adultos, es decir, una de cada 11 personas la padece, y ésta cifra va en aumento año tras año; lo que provoca complicaciones en muchas partes del cuerpo e incrementa el riesgo de muerte prematura (Health World Organization, 2017).

### **3.3 Prevalencia de diabetes en México**

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) (ENSANUT, 2020) exploró el estado de la prevalencia de diabetes en México, y ésta pasó de 9.4% en 2018 a 15.6% en 2020. Entre esta población:

- Las mujeres presentan mayores valores de diabetes (10.3%) que los hombres (8.4%). Esta tendencia se observa tanto en localidades urbanas (10.5% en mujeres y 8.2% en hombres) como en rurales (9.5% en mujeres, 8.9% en hombres).
- La mayor prevalencia de diabetes se observa entre los hombres de 60 a 69 años (27.7%), y las mujeres de este mismo rango de edad (32.7%) y de 70 a 79 años (29.8%).

Como ya se mencionó, la diabetes es uno de los trastornos con mayor índice de mortalidad, pues el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) indica que, de los 665 mil 688 fallecimientos ocurridos en el 2015, 98 mil 521 (15%) fueron a causa de la diabetes, lo que la posiciona como la principal causa de muerte en el país (OMS, 2018).

La diabetes mellitus es una enfermedad con un impacto significativo en el sistema de salud y la economía mexicanos.

### **3.4 Resistencia a la insulina**

La insulina es una hormona anabólica, es decir, permite disponer a las células del aporte necesario de glucosa para los procesos de síntesis con gasto de energía. Además, es una de las hormonas que se sintetizan en los islotes Langerhans de las células beta del páncreas (American Diabetes Association, 2016).

En condiciones normales, una vez que la insulina pasa al tejido circulante, llega a sus receptores en células del tejido adiposo y muscular (conociéndose como los órganos blanco de ésta hormona), genera una serie de reacciones que terminan con la traslocación del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) a la membrana y con esto, la glucosa puede entrar a estos órganos. No obstante, se dice que existe resistencia a la insulina cuando los efectos de la hormona disminuyen, debido a la calidad y cantidad de ésta misma o al comportamiento de sus receptores (Fernando Carrasco *et al.*, 2013). Lo anterior se debe a que una característica de la obesidad que comparte con la DM2 es el estado proinflamatorio, donde se eleva la producción de citocinas como IL-6, IL-1 y el factor de crecimiento tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), y finalmente, éstos pueden fosforilar al receptor de insulina en otros residuos de aminoácidos, lo que provoca que éste ya no sea reconocido por la insulina (Hotamisligil, 2006).

### **3.5 Definición de Microbiota Intestinal**

El término microbiota intestinal (MI) hace referencia a la comunidad de microorganismos y metabolitos que se encuentran en el tracto digestivo del ser humano, en especial el intestino grueso tiene un gradiente creciente de microorganismos debido a sus condiciones fisiológicas como el flujo lento y un pH (oscila entre neutro y ligeramente ácido). La microbiota intestinal es una de las comunidades más densamente pobladas, la cifra de microorganismos es de  $10^{12}$ - $10^{14}$ ; y la taxonomía de clasificación abarca filos, clases, órdenes, familias, géneros y especies. Los filos que conforman la microbiota son Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia, en particular, los filos Firmicutes y Bacteroidetes representan el 90% de la MI (Icaza-Chávez, 2013).

Es importante destacar que la composición de la microbiota intestinal es multifactorial, algunos de los factores son: edad, sexo, consumo de medicamentos, área geográfica, estilo de vida y dieta. Asimismo, la microbiota ofrece muchos beneficios al hospedero, a través de diversas funciones fisiológicas tales como el fortalecimiento de la integridad intestinal, obtención de energía, protección contra los patógenos y la regulación de la inmunidad del huésped; sin embargo, a las alteraciones en la diversidad de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del hospedero se le ha denominado disbiosis (Icaza-Chávez, 2013).

De igual manera, la pérdida de la diversidad microbiana forma parte de la disbiosis y esta pérdida lleva consigo la disminución de microorganismos que son beneficiosos para el hospedero (Mahowald *et al.*, 2009; Mullin, 2010). Tal es el caso de un estudio donde se compararon dos dietas, una dieta baja en grasa y la otra con alta consumo en fibra, el resultado indicó que hubo una mayor diversidad de la MI en la dieta alta en fibra en comparación con la dieta rica en grasa (Claesson *et al.*, 2012). Adicionalmente, en otro estudio compararon niños italianos que consumían una dieta occidental y se comparó con niños africanos que consumían una dieta deficiente, se observaron diferencias en la microbiota intestinal entre estos dos grupos; y se concluyó que la microbiota intestinal coevoluciona con la dieta consumida, pues los niños africanos pueden maximizar el consumo de energía de las fibras en comparación con los niños italianos que consumen una dieta occidental (De Filippo *et al.*, 2010).

Asimismo, otros estudios han demostrado que la composición de la microbiota intestinal en individuos sanos es diferente a la MI de la de individuos con enfermedades metabólicas (Carding *et al.*, 2015) como resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2, lo que indica que existe relación entre la MI disbiótica y las enfermedades metabólicas que se enlistan en la siguiente sección.

### **3.5.1 Relación de la MI con RI y DMT2**

Una de las primeras evidencias publicadas en ratones gnotobiontes sugiere que la microbiota intestinal podría contribuir a alteraciones en el metabolismo de la glucosa, pues se observó una correlación en el contenido de grasa corporal y

resistencia a la insulina (Backhed *et al.*, 2004). Otro de los primeros trabajos realizados en personas con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con sanas, se observó que el filo Firmicutes aumenta su abundancia relativa en las personas con DMT2 y el filo Bacteroidetes disminuye (Larsen *et al.*, 2010). Posteriormente, varios estudios han investigado el papel de la microbiota intestinal humana en la DMT2, los estudios más completos utilizaron la secuenciación metagenómica en individuos chinos (Qin *et al.*, 2012) y suecos (Karlsson *et al.*, 2013), y ambos estudios establecieron que se correlacionaba el diagnóstico de DMT2 con una microbiota intestinal de tipo disbiótico diverso para ambas poblaciones. A pesar de las discrepancias entre los dos estudios, debido a las diferencias en el origen étnico, dieta y la ingesta de medicamentos, ambos estudios informaron que los pacientes con diabetes tipo 2 tenían menos bacterias productoras de butirato (especies de *Roseburia* y *Faecalibacterium prausnitzii*), esta MI disbiótica provocaba una inducción de inflamación de bajo grado, alteraciones de la homeostasis energética y del metabolismo de la glucosa. Otro mecanismo que se asociado con la MI disbiótica y estas enfermedades, es a través de la endotoxemia, presencia de endotoxinas en torrente sanguíneo; esto es debido a que las bacterias gram-negativas contienen lipopolisacárido (LPS) que forman parte de su membrana externa que desencadenan el estado subclínico de inflamación, que es un rasgo característico de la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad. Hay estudios tanto en modelos animales como en humanos que han demostrado que una dieta rica en grasa puede modular la microbiota intestinal y aumentar los niveles circulantes de LPS, probablemente por el aumento de la permeabilidad intestinal (Cani *et al.*, 2007; Erridge *et al.*, 2007). Como parte del sistema inmunológico, los receptores tipo Toll (TLR) reconocen estas moléculas microbianas y activan el sistema inmunitario innato, en este sentido, el LPS se une y activa al complejo TLR que a su vez promueve las vías proinflamatorias que generan la fosforilación de treonina/serina en el receptor de insulina y con esto se genera la resistencia a la insulina y posteriormente se desarrolla la DMT2 (Rabot *et al.*, 2010).

Por otra parte, la concentración de *Clostridium coccooides* aumentó en personas que presentaban obesidad e intolerancia a la glucosa. Además, se ha informado que una dieta alta en grasas disminuye la abundancia relativa de bacterias probióticas como *Lactobacillus*; sin embargo, aumenta la abundancia de *C. coccooides*, lo que se relaciona con aumento de peso, inflamación sistémica y alteraciones metabólicas (Barcenilla *et al.*, 2000).

Por otro lado, *Ralstonia pickettii* y *Bilophila wadsworthia* son microorganismos correlacionados con la resistencia a la insulina en la población europea (Udayappan *et al.*, 2017). *Ralstonia pickettii* es un microorganismo que se ha relacionado recientemente con la modificación de la diversidad microbiana en algunas enfermedades crónicas degenerativas humanas, como la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina. Al mismo tiempo, también se han realizado estudios en ratones tratados con *R. pickettii*, que muestran un aumento en los niveles circulantes de LPS. El mecanismo subyacente no se ha dilucidado, pero podría estar mediado por células inmunitarias como las células linfoides innatas; sin embargo, el principal mecanismo relacionado con la resistencia a la insulina podría ser el aumento de la permeabilidad intestinal, lo que lleva a un aumento de la translocación bacteriana (Tejera *et al.*, 2016).

Otra investigación indica que *Bilophila wadsworthia* aumenta positivamente con el Índice de Masa Corporal (IMC) en pacientes con resistencia a la insulina, no obstante, otro estudio realizado en ratones indicó que la abundancia de *B. wadsworthia* aumenta con una dieta alta en grasas (HFD). El mecanismo subyacente es a través de la estimulación del receptor TLR4. La señalización de TLR4 induce varios tipos de respuestas en el cuerpo, como la producción de citocinas proinflamatorias; y, por tanto, podría causar RI (Natividad *et al.*, 2018).

Una investigación llevada a cabo en México indica que existe un cambio en la concentración de *Bacteroides fragilis*. Sin embargo, el aumento en la abundancia de *B. fragilis* en personas con resistencia a la insulina puede ser contradictorio, ya que otros informes consideraron a *B. fragilis* como una bacteria comensal que

facilita la diferenciación de células T reguladoras y la producción de interleucina-10 mediada por el polisacárido A, que promueve una respuesta de regulación de los linfocitos T (J.L. *et al.*, 2010). Recientemente, otro estudio indicó que la disminución en la abundancia de *B. fragilis* en el intestino aumenta la sensibilidad a la insulina debido a que aumentan los antagonistas del receptor farnesoide X (FXR). Los FXR son receptores que regulan la transcripción de genes implicados en la homeostasis de sales biliares y glucosa empleando mecanismos clásicos de transactivación; en otras palabras, los FXR promueven la captación de glucosa (Sun *et al.*, 2018). Los metabolitos sintetizados por la MI, son cualquier sustancia sintetizada durante las reacciones metabólicas producidas por los microorganismos, también se puede modificar el patrón de los metabolitos si existe disbiosis (Khan *et al.*, 2019). En las secciones posteriores, se indicarán los metabolitos más importantes asociados al desarrollo de la disbiosis intestinal.

### **3.5.2 Relación de la MI con ácidos grasos de cadena corta**

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) son ácidos monocarboxílicos con una cadena de uno a seis átomos de carbono saturados. Se sintetizan en el colon como producto final de la fermentación de polisacáridos complejos por las bacterias intestinales del colon y entran en la circulación sanguínea. Los principales AGCC son el butirato, el acetato y el propionato, se encuentran en un coeficiente de 60:20:20 (acetato: propionato: butirato) (Ros *et al.*, 2011).

Aunque se indica que la función principal de los AGCC es como fuente de energía de las células epiteliales intestinales; no obstante, la existencia de receptores específicos de estos metabolitos en diversos tejidos sugiere funciones fisiológicas adicionales. Por ejemplo, los AGCC mejoran la salud intestinal a través de una serie de efectos locales, que van desde el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, la producción de moco y la protección contra la inflamación, provocando posibles efectos terapéuticos en trastornos metabólicos como las DM2 (Primec *et al.*, 2017).

Existe un estudio donde los AGCC actúan como secretagogos de hormonas intestinales, el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido YY (PYY),

donde se produce una sensación de saciedad a través del eje intestino-cerebro, así, se reduce la ingesta de alimentos, lo que previene el incremento del peso corporal y por ende un paso preventivo para el desarrollo de DMT2 (Portincasa *et al.*, 2022). Los mecanismos exactos por los cuales los AGCC ejercen sus efectos no están claros, pero se unen a los receptores acoplados a proteínas G, GPR41 (FFAR3) y GPR43 (FFAR2), que se expresan ampliamente en la mucosa intestinal, las células inmunitarias, el hígado y el tejido adiposo, y así generar sus efectos benéficos (Tolhurst *et al.*, 2012).

Los estudios que relacionan a los AGCC y a la DMT2 son varios entre los que destacan los efectos anti-inflamatorios, ya que se llega a una homeostasis entre la supresión de compuestos proinflamatorios (TNF- $\alpha$  e IL-6) y la inducción de citoquinas antiinflamatorias (Maslowski *et al.*, 2009).

La principal fuente de energía del epitelio intestinal es el butirato, tiene un efecto benéfico sobre la sensibilidad a la insulina y el balance de energía, se ha observado que la administración de butirato a animales alimentados con una dieta alta en grasa y fructosa reduce la expresión hepática de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, reduciendo así la esteatosis hepática y la inflamación (Khan & Jena, 2014). Por otro lado, también se demostró que el butirato anula la secreción de las citocinas proinflamatorias IL-12 y TNF- $\alpha$  y aumenta la liberación de la citocina antiinflamatoria IL-10 (SÄEMANN *et al.*, 2000).

En el caso del propionato, este ha demostrado inhibir la expresión de citocinas proinflamatoria *in vitro* (Nastasi *et al.*, 2015). Asimismo, su administración oral aumenta el gasto de energía y la oxidación de grasas (Chambers *et al.*, 2018). Además, en un estudio donde se trabajó con adipocitos primarios de rata, se observó que la implementación de ácido propiónico y butírico inhiben lipogénesis de novo basal y estimulada por insulina (Heimann *et al.*, 2015). El ácido propiónico y butírico tienen a un receptor común, FFAR3, por lo tanto, ambos AGCC pueden inducir hormonas intestinales y reducen la ingesta de alimentos; lo anterior, provoca que existe una mejor respuesta contra la resistencia a la insulina (Lin *et al.*, 2012).

Se ha demostrado que la suplementación con acetato atenúa el aumento de peso asociado con una dieta alta en grasa en un modelo murino (Yamashita *et al.*, 2007). Varios estudios *in vivo* también han demostrado que el acetato puede inhibir la lipólisis en humanos. Por ejemplo, se demostró que el acetato administrado por vía intravenosa aguda disminuyó los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres en individuos sanos e hiperinsulinémicos con obesidad (Fernandes *et al.*, 2012). Por otro lado, se ha observado que ratas alimentadas con una dieta alta en grasas condujo al desarrollo de resistencia a la insulina y a su vez, se incrementaron los niveles plasmáticos de acetato, lo cual concluyó que el microbioma era responsable de la producción de la mayor parte del acetato circulante durante el estado de alimentación (Trent & Blaser, 2016).

### **3.5.3 Relación de la MI con los aminoácidos de cadena ramificada**

Los aminoácidos como leucina (Leu), isoleucina (Ile) y valina (Val) se denominan aminoácidos de cadena ramificada (AACR); estos aminoácidos han generado interés ya que se encuentran elevados en suero de personas con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (Newgard *et al.*, 2009).

La dieta alta en grasa en combinación con la adición de AACR es uno de los factores que influye en el desarrollo resistencia a la insulina y por consiguiente de diabetes; el mecanismo de acción propuesto señala que los aminoácidos de cadena ramificada interfieren con la señalización de la insulina, a través de la estimulación de la molécula diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), la cual es un miembro de la familia de quinasas relacionadas con fosfatidilinositol 3-quinasa; posteriormente, mTOR estimula a la quinasa S6 que tiene la capacidad de fosforilar en los residuos serina/treonina y finalmente, fosforilar al sustrato receptor de insulina sobre residuos de serina y podría por lo tanto, interferir con la señalización de la insulina (Krebs *et al.*, 2007; Lynch & Adams, 2014).

En un trabajo de investigación se indica que existe una relación entre los AACR y la MI, debido a que el metaboloma sérico de individuos resistentes a la insulina se correlaciona con un microbioma intestinal disbiótico que tiene un potencial biosintético para estos aminoácidos y está privado de genes que codifican

transportadores internos bacterianos para estos mismos; posteriormente, se identificó a *Prevotella copri* y *Bacteroides vulgatus* como las principales especies que impulsan la asociación entre la biosíntesis de AACR y la resistencia a la insulina, y en ratones demostraron que *P. copri* puede inducir resistencia a la insulina, agravar la intolerancia a la glucosa y aumentar los niveles circulantes de estos aminoácidos (Pedersen *et al.*, 2016).

Asimismo, en un estudio que involucró a humanos, 2422 individuos normoglucémicos fueron seguidos durante 12 años, 201 de los cuales desarrollaron diabetes. Los aminoácidos, aminas y otros metabolitos se observaron inicialmente y se usaron como línea de base usando espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida. Isoleucina, leucina y valina exhibieron concentraciones más altas, mientras que los niveles se elevaron hasta 12 años antes del desarrollo de DMT2. Estas observaciones se correlacionaron con un aumento de cuatro veces en el desarrollo de DMT2 (Wang *et al.*, 2011).

Normalmente, los AACR se metabolizan en  $\alpha$ -cetoácidos de cadena ramificada (BCKA) mediante aminotransferasas de cadena ramificada (BCAT), que se descarboxilan de manera irreversible por el complejo  $\alpha$ -cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada (BCKDH) (Lynch and Adams, 2014). Se ha demostrado que los ratones db/db mostraron una disminución de la actividad del complejo BCKDH y un aumento de los niveles de BCKA. Estudios exhaustivos encontraron que los BCKA podrían inducir el estrés oxidativo mitocondrial y la producción de citocinas en los macrófagos, lo que exacerbaría la inflamación y el daño orgánico en la DMT2 (Liu *et al.*, 2021).

#### **4. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

La diabetes mellitus tipo 2 es un problema de salud prioritario en México, a pesar de ello la etiología de la enfermedad ha sido abordada solo desde la perspectiva nutricional, endocrinológica y metabólica; recientemente, se han asociado los cambios en la diversidad y variabilidad de la microbiota intestinal con el desarrollo de diversas enfermedades crónico-degenerativas. De manera importante, se ha buscado la relación entre la microbiota intestinal y sus metabolitos, en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en diferentes poblaciones, sin embargo, en México este campo de investigación ha sido poco explorado. Este estudio aborda la relación que tiene los metabolitos derivados de la MI con el desarrollo de la DMT2 y RI.

## **5. JUSTIFICACIÓN**

La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno crónico degenerativo y es una de las principales causas de muerte en el país, se han buscado estrategias que tengan relación con el desarrollo de la diabetes. En este sentido, se sabe que existe una analogía disbiótica entre los metabolitos generados por la microbiota intestinal y el desarrollo de diabetes mellitus; a pesar de conocer sobre esta analogía, la síntesis de los metabolitos como aminoácidos de cadena ramificados y ácidos grasos de cadena corta depende de varios factores como la dieta, edad, género y zona geográfica. Esta relación es diferente para los diversos grupos de estudio, y al no conocerse la relación de los parámetros bioquímicos y antropométricos con los metabolitos de la MI de los pacientes mexicanos con DMT2 y RI de la zona occidente, en este trabajo se plantea identificar esta correlación.

## **6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe alguna relación entre los perfiles de aminoácidos y ácidos grasos de cadena corta derivados de la microbiota intestinal con la resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2?

## **7. HIPÓTESIS**

Nula:

Los perfiles de aminoácidos y ácidos grasos de cadena corta derivados de la microbiota intestinal no presentan cambios significativos que se relacionen con el estado de resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2.

Alternativa:

Los perfiles de aminoácidos y ácidos grasos de cadena corta derivados de la microbiota intestinal presentan cambios significativos que se relacionan al estado de resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2.

## **8. OBJETIVO GENERAL**

Caracterizar los perfiles de aminoácidos y ácidos grasos de cadena corta derivados de la microbiota intestinal de pacientes mexicanos con diabetes tipo 2 y pacientes con resistencia a la insulina sin diabetes de la zona occidente.

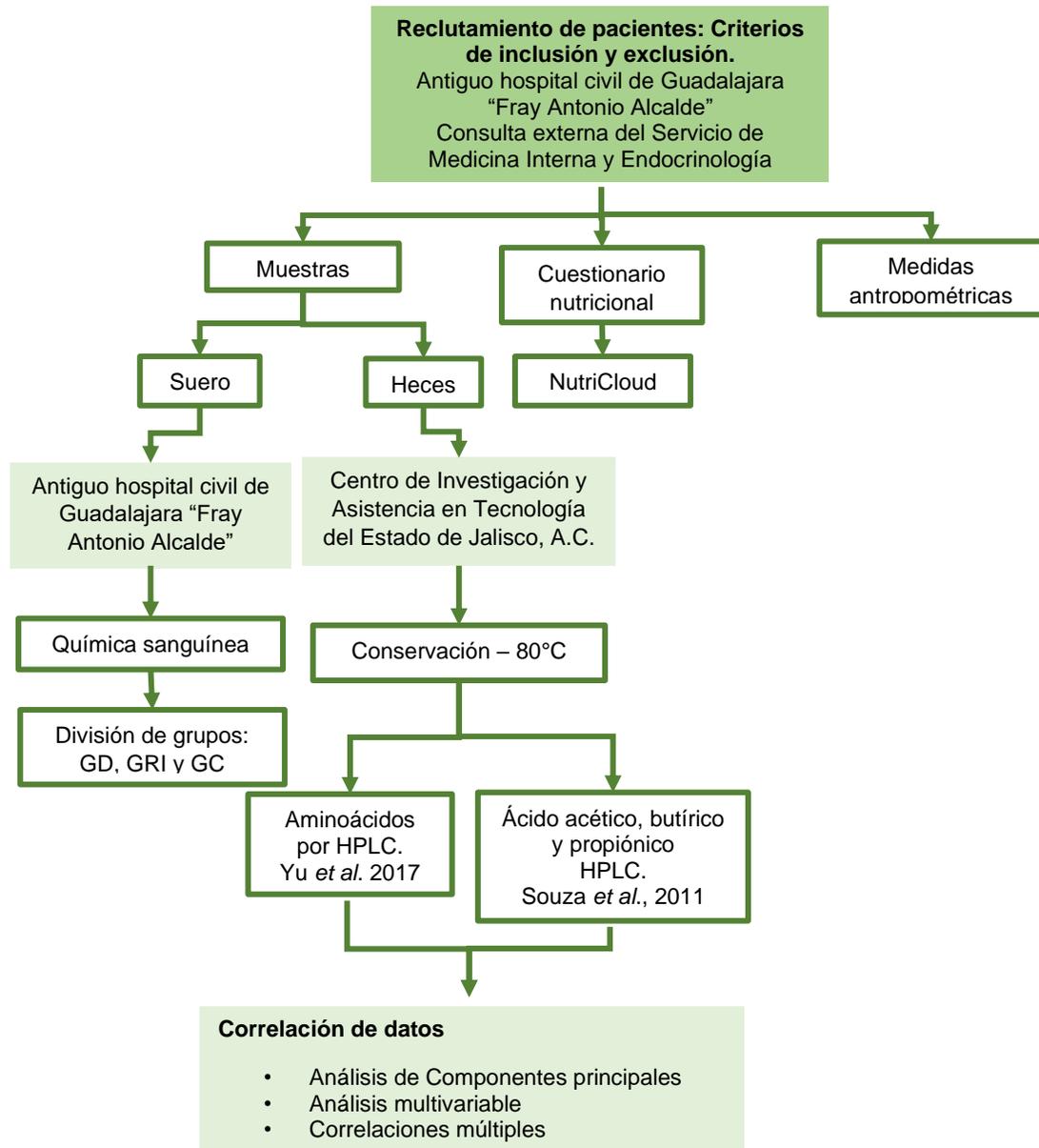
### **8.1 OBJETIVOS PARTICULARES**

1. Obtener la muestra de estudio según los criterios de inclusión y exclusión.
2. Caracterizar a los grupos de estudio conociendo sus parámetros bioquímicos, antropométricos y nutricionales.
3. Identificar y cuantificar a los aminoácidos fecales de pacientes con diabetes tipo 2, resistencia a la insulina y control.
4. Identificar y cuantificar a los ácidos grasos de cadena corta derivados de la microbiota intestinal de pacientes con diabetes tipo 2, resistencia a la insulina y control.
5. Correlacionar RI y DMT2 con los parámetros bioquímicos, antropométricos y nutricionales con los metabolitos.

## **9. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Este estudio se clasificará: observacional, descriptivo y correlacional.

## 10 DIAGRAMA DE FLUJO EXPERIMENTAL



## **11 METODOLOGÍA**

### **11.1 MUESTRA, CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN**

#### **11.1.1 Sede del estudio**

Se aprobó el presente protocolo de investigación ante el comité de ética del antiguo Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde” (Anexo 14.5) con el número de registro 037/19.

La captación de los participantes se realizó en el Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde” en el área de endocrinología; se tomaron muestras de sangre en tubo rojo y lila, y las heces de cada uno de los participantes; y se llevó a cabo las mediciones antropométricas, así como la aplicación de un cuestionario del consumo en la frecuencia de alimentos.

El procesamiento de la bioquímica sanguínea se realizó en el laboratorio del Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.

El procesamiento de la muestra de heces y de la cuantificación de AGCC y aminoácidos ramificados se realizó en el Laboratorio de Digestión *Ex vivo* del Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A.C. (CIATEJ), cuya dirección es Av. de los Normalistas 800, Colinas de La Normal, 44270 Guadalajara, Jal.

#### **11.1.2 Tamaño de la muestra**

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra por conveniencia de acuerdo con los datos de pacientes recién diagnosticados que ingresaron al Antiguo Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, se estima que el tamaño de la muestra fue de 16 personas por cada grupo.

#### **11.1.3 Criterios de inclusión**

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

- Personas mexicanas diagnosticadas con diabetes tipo 2 de la zona occidente que asistan a revisión al Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.
- Sin consumir ningún medicamento para la diabetes.
- Edad 45-65 años.

Para pacientes con resistencia a la insulina:

- Personas mexicanas diagnosticadas con resistencia a la insulina sin diabetes de la zona occidente que asistieran a revisión al Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.
- Con un homeostatic model assessment (HOMA) > 2.5.
- Edad 45-65 años.

Para población control

Personas mexicanas sin diagnóstico de DMT2 ni resistencia a la insulina, con niveles de glucosa e insulina dentro de los límites establecidos, de la zona occidente que acudan al Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.

- Edad 45-65 años.

#### **11.1.4 Criterios de no inclusión**

- Diagnosticado con diabetes tipo 1.
- Diagnosticado con anemia.
- Diagnosticado con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome diarreicos y síndrome de colon irritante.
- Que tenga alguna infección al momento de la toma de muestra.
- Diagnosticado con algún tipo de cáncer.
- Uso de laxantes, corticoides, suplementos alimenticios o probióticos, en las 6 semanas previas al estudio.
- Consumo de antibióticos.

#### **11.1.5 Criterios de exclusión**

Quedó eliminado aquella persona que:

- No se tuvo su información completa como parámetro bioquímicos y medidas antropométricas.
- No contestaron el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.
- Decidió abandonar de manera voluntaria formar parte del estudio y/o que decida retirar sus muestras del estudio y/o consentimiento informado.

Las actividades realizadas con las personas que formaron parte del protocolo se organizaron de la siguiente manera:

Visita 1

Visita 2



Se toma muestra de sangre



Se otorga el kit de toma muestra de heces



Se realizarán la toma de medidas antropométricas



Aplicación de cuestionarios y de frecuencia de consumo de alimentos



Diagnóstico de la persona para RI y DT2



Obtención muestra de heces

## 11.2 VARIABLES DE ESTUDIO

### 11.2.1 Variables dependientes

- La cantidad de AGCC y aminoácidos ramificados de pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2.
- La cantidad de AGCC y aminoácidos ramificados de pacientes mexicanos con resistencia a la insulina.

### 11.2.2 Variables independientes

- Parámetros bioquímicos de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Parámetros bioquímicos de los pacientes con resistencia a la insulina.
- Edad y género de los participantes.
- Medidas antropométricas de los participantes.

### 11.2.3 Variable interviniente

- Tiempo de diagnóstico de las personas con diabetes mellitus tipo 2.
- Dieta de los participantes.

### 11.3 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN	INFORMACIÓN OBTENIDA
Concentración de AGCC y aminoácidos ramificados	Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC)	Cuantitativo, AACR (pmoles) y AGCC (mM)
Parámetros sanguíneos	Química sanguínea	Cuantitativo (mg/dL)
Medidas antropométricas	Báscula, cinta y plicómetro	Cuantitativo, peso (g), medidas (cm) y pliegues (mm)
Dieta de los participantes	Cuestionario de frecuencia de alimentos	Cualitativo
Edad	Aplicación de cuestionario	Cualitativo
Género	Aplicación de cuestionario	Cualitativo
Tiempo de diagnóstico	Aplicación de cuestionario	Cualitativo

#### 11.4 VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIO y DIETÉTICO

En cada una de las personas que formaron parte del estudio se les realizó las siguientes mediciones antropométricas: peso, altura, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, perímetro del brazo (Anexo 12.2). Asimismo, se realizó una encuesta de frecuencia de consumo de alimentos validado para la población mexicana usando la herramienta Nutricloud (Anexo 12.3).

#### 11.5 ESTUDIOS DE LOS METABOLITOS DE LA MI

##### 11.5.1 Determinación de los AGCC

Los ácidos grasos de cadena corta se identificaron y cuantificaron mediante HPLC-PDA-RI-FLR, marca WATERS, empleando las siguientes condiciones; columna SHODEX KC-811 (8.0 x 300 mm), detector de índice de refracción y  $\text{NaH}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}$  al 0.1 % como fase móvil, a un flujo isocrático de 1.0 mL/min con una temperatura de 40° C en el detector y 35° C para la columna, tiempo de corrida de 20 minutos, alícuotas de 1 mL y volumen de inyección de 5 µL. Para la curva se realizaron diluciones de cada uno de los stocks de AGCC a concentraciones de 8, 16, 40, 80, 160 y 400 mM para posteriormente preparar los mix con concentración final de 0.5

mM hasta 25mM. Los estándares fueron marca Sigma Aldrich, ácido acético, número de registro CAS 64-19-7; ácido butírico, número de registro CAS 107-92-6 y ácido propiónico, número de registro CAS 79-09-4. El ácido láctico se proporcionó ya en una disolución (Souza, 2011).

#### **11.5.2 Determinación de aminoácidos ramificados**

Se llevó a cabo la derivatización de los estándares y de las muestras de heces según el Water AccQ-Fluor Reagent Kit para su detección mediante fluorescencia. Posteriormente, los aminoácidos se identificaron y cuantificaron mediante HPLC-FLR, marca WATERS, empleando las siguientes condiciones; columna ACCQ TAG AMINOACIDS DERIVATIZATE, detector fluorescencia, y eluente A y B marca Aqutaq Ultra. Flujo 1 mL/min con una temperatura de 40° C en el detector y 50° C para la columna, tiempo de corrida de 50 minutos, alícuotas de 1 mL y volumen de inyección de 10 µL. Para la curva se realizaron diluciones de cada uno de los stocks de aminoácidos a concentraciones de 5 hasta 100 pmoles. Los estándares utilizados son una mezcla con 20 aminoácidos tanto esenciales y no esenciales (Yu *et al.*, 2017).

#### **11.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las pruebas de normalidad realizadas fueron D'Angostino-Pearson y Shapiro-Wiilkse usando el software Prism Graph Pad. Se usó ANOVA o Kruskal-Wallis, para diferencias entre medias. Comparación de medias se usó Tuckey y Dunn's, según sea el caso.

Los resultados se expresan como la mediana (cuartil 1, cuartil 3) ó media ± desviación estándar; según corresponda (n=16). \* indican diferencia estadística (p < 0.05) entre los grupos comparados con el control GC (prueba de t student o Mann Whitney, según la naturaleza de las muestras). La elaboración de los análisis y gráficos de los componentes principales se llevó a cabo con el software Statgraphics. Los heatmaps se llevaron a cabo en el software Prism Graph Pad.

## **12 ASPECTOS ÉTICOS**

### **12.1 Clasificación de la investigación**

- I. Investigación sin riesgo \_\_\_\_\_
- II. Investigación con riesgo mínimo   **x**
- III. Investigación con riesgo mayor al mínimo \_\_\_\_\_

### **12.2 Riesgos previsibles**

Este tipo de estudios se consideró el riesgo a través de exámenes comunes, en el caso, de la toma de muestra sanguínea un riesgo previsible fue la aparición de un hematoma (NOM-253-SSA1-2012, 2012).

### **12.3 Confidencialidad y manejo de la información**

Los datos personales de las personas que formaron parte de la investigación se usarán con carácter confidencial y no se transmitieron electrónicamente, solamente el equipo de investigación pudo tener acceso a los documentos. A cada persona se le indicó el uso y destino de sus datos mediante el Consentimiento Informado (Anexo 12.1). Además, este protocolo de investigación se apegó al acuerdo del tratado de Helsinki.

## 13 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 13.1 Estudio Clínico

Las personas que aceptaron formar parte de este estudio fueron reclutadas al momento de asistir a consulta externa en el servicio de medicina interna y de endocrinología. Se analizaron las muestras de 48 participantes 44 mujeres (91.7%) y 4 hombres (8.3%), la distribución por edad, índice de masa corporal (IMC), Circunferencia de cintura (CCT), Circunferencia de cadera (CCD) y Circunferencia media de brazo (CMB) se observan en la tabla 1; cabe destacar que las personas que pertenecen al grupo diabético no habían consumido ningún medicamento antidiabético previamente a este estudio.

En el caso de la variable edad, ésta es semejante en los tres grupos; pero existe diferencia significativa para las variables de peso y talla entre el grupo control (GC) y los grupos de resistencia a la insulina (GRI) y diabético (GD). En el caso del IMC, este se define como el índice utilizado para clasificar el sobrepeso y la obesidad, y se obtiene al dividir el peso en kilogramos por el cuadrado de la talla en metros. La clasificación indicada por la OMS muestra que el punto de corte del IMC para considerar a una persona en un peso normal es menor a  $25.0 \text{ Kg/cm}^2$ , no obstante, si analizamos la tabla 1, incluso el grupo control tiene un IMC en una categoría de sobrepeso ( $26.4 \text{ Kg/cm}^2$ ), pero aún existe una diferencia al comparar el IMC del GC con GRI y GD, teniendo estos últimos un IMC de  $30.8$  y  $32.1 \text{ Kg/cm}^2$  respectivamente; los cuales ya se encuentra dentro de la clasificación de obesidad clase I. Estos datos son relevantes pues la Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT) 2018(ENSANUT, 2018), indica que hubo un incremento del 1.3% de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres adultas comparadas con la ENSANUT 2016(ENSANUT-ECU, 2014). Pese a lo anterior, una de las limitaciones del IMC es que no distingue entre la masa libre de grasa (masa muscular o el hueso) y la masa grasa, y tampoco la distribución de la misma, sabiendo que la grasa abdominal, especialmente la intra-abdominal y la grasa de la región glúteo femoral pueden incluso tener un impacto mayor en la salud (Suárez-Carmona & Sánchez-Oliver, 2018).

Es debido a lo mencionado en el párrafo anterior, que se midieron las circunferencias de cintura (CCT) y el índice cintura-cadera (CCD), porque son las

medidas más utilizadas para la estimación de la grasa abdominal. De acuerdo con las Directrices canadienses de práctica clínica sobre el tratamiento y la prevención de la obesidad en adultos y niños, el punto de corte de la circunferencia de cintura en adultos es >90 cm para hombres y >80 cm para mujeres(Lear *et al.*, 2010), los resultados indican que tanto hombres como mujeres de los tres grupos se encuentran arriba de los puntos de corte. En el caso de CCD, se trata de una medida antropométrica específica para medir los niveles de grasa intraabdominal; la OMS indica que un CCD entre 0.71-0.85 es normal para mujeres y 0.78-0.94 para hombres(Polo Portes & Del Castillo Campos, 2012), para las mujeres el GC es el único grupo que se encuentra dentro de los rangos considerados normales (estadísticamente diferente a GRI y GD), los otros dos grupos se encuentran fuera de los valores normales lo cual es un indicativo de riesgo cardiovascular; para los hombres los tres grupos se encuentran en el rango. Al analizar las prevalencias por grupos de edad de la ENSANUT 2018 (ENSANUT, 2018), se sabe que, tanto en los hombres como en las mujeres, la prevalencia de obesidad abdominal es significativamente más alta en los grupos de 40 a 79 años, lo que se coincide con nuestros resultados.

El CMB se ha asociado como una medida de sarcopenia en el adulto mayor, para indicar que una persona sufre de esta afección el CMB debe ser <21 cm, lo que indica que ninguno de los grupos se encuentra en este estado (Canda, 2015). Pese a lo anterior, un estudio llevado a cabo en México con pacientes de ambos sexos en una edad promedio de 40 años, obtuvieron una medida de CMB de 30.9 cm, lo que indica que los tres grupos se encuentra dentro de este promedio (Janssen-Aguilar *et al.*, 2018).

**Tabla 1. Descripción antropométrica de los participantes**

VARIABLE DE ESTUDIO	GRUPO CONTROL	GRUPO RESISTENCIA A LA INSULINA	GRUPO DIABÉTICO
<i>Edad (años)</i>	52.6±7.6	54.7±7.3	53.5±5.2
<i>Peso (Kg)</i>	67.2±9.4	81.9±14.6*	83.1±13.6*
<i>Talla (m)</i>	1.6±0.04	1.6±0.07	1.6±0.09
<i>IMC (Kg/cm<sup>2</sup>)</i>	26.1±3.7	31.7±6.3*	32.2±5.4*
<i>CCT (cm)</i>	F 85.5 (79, 92)	F 101.1 (89.4, 112.5)*	F 101.2 (90.3, 112.1)*
	M 97 (92.8, 101.2)	M 106.4 (97.3, 115.5)	M 98.2 (92.6, 103.8)
<i>CCD (cm)</i>	F 0.85 (0.79, 0.91)	F 0.91 (0.83, 0.99)*	F 0.93 (0.87, 0.99)*
	M 0.95 (0.88, 1.02)	M 0.95 (0.91, 0.99)	M 0.94 (0.92, 1.02)
<i>CMB (cm)</i>	29.5±2.7	32.8±4.5	31.7±4.4

IMC: Índice de masa corporal, CCT: Circunferencia de cintura, CCD: Índice cintura-cadera, CMB: Circunferencia media de brazo. Una F indica el sexo femenino y una M el sexo masculino. Los resultados se expresan como la media ± desviación estándar o mediana (cuartil 1, cuartil 3) o media ± desviación estándar (n=16). \* indica diferencia estadística (p < 0.05) entre los grupos comparados con el control GC (prueba de t student o Mann Whitney).

En la Tabla 2 se muestran los parámetros bioquímicos de cada uno de los grupos del estudio. La primer fila corresponde a la glucosa plasmática, en la cual existe diferencia significativa del GD en comparación con GC y GRI, lo anterior es de esperarse ya que la elevación en las concentraciones de glucosa es una de las características de este enfermedad; la mayoría de las personas que forman parte de GD tienen concentraciones de glucosa consideradas de alto riesgo, pues según la NOM 015 (NOM-015-SSA-1994, 2010) indica que las determinaciones de glucosa >126 mg/dL en ayunas y >200 mg/dL en un período posprandial inmediato pueden generar el desarrollo complicaciones crónicas.

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) es una prueba que relaciona a la fracción de la hemoglobina que interacciona combinándose con la glucosa circulante, para determinar el valor promedio de la glucemia en las últimas 12 semanas (NOM-015-SSA-1994, 2010). Según la norma oficial, se considera que una persona es diabética cuando la HbA1c es >7%(NOM-015-SSA2-2010, 2010) y en este caso el GD tiene una media de HbA1c de 9.7% por lo que se confirma la adecuada clasificación de este grupo. Aun así, no existe diferencia significativa entre el GC y GRI, pero GD es estadísticamente diferente. Si se analiza la concentración de insulina en la tabla 2, se observa que hubo un incremento en la concentración de este parámetro en el GRI en comparación con el GD, aunque no existe diferencia significativa entre ambos grupos; hay que señalar que los valores de insulina sérica varían según el peso corporal y la alimentación de la persona, en un estudio en

población mexicana se observó que la concentración de insulina en personas sanas con un promedio de edad de 34 años fue de 8.7 uU/mL (Vázquez Chávez, 2003), resultados similares se observan en este estudio en el grupo control. En cambio, los GRI y GD tienen una hiperinsulinemia debido a la sobreproducción de esta hormona para contrarrestar las altas concentraciones de glucosa, esto ocurre principalmente cuando se presenta una resistencia a la insulina (Gutiérrez-Rodelo *et al.*, 2017).

El índice homeostasis model assessment (HOMA), como se mencionó anteriormente, es una estimación de la sensibilidad a la insulina por modelos matemáticos y validado por métodos fisiológicos en humanos y animales; en este estudio los valores del grupo control oscilan en 2.1, pero es importante recalcar que el punto de corte no aplica de manera general para todas las poblaciones debido a diversas variables, entre las que destaca el peso, la concentración de insulina y edad. Existen estudios llevados a cabo en personas mexicanas con una edad que oscilaba entre los 33 años sin diabetes y observaron un HOMA de  $1.7 \pm 1.06$  (Almeda-Valdés *et al.*, 2018); sin embargo, la población de estudio de nuestra investigación tienen una edad en un rango mayor, lo que explicaría la variabilidad en este índice; y en el otro estudio obtuvieron un HOMA  $>2.5$  en personas con una edad promedio de 40 años con resistencia a la insulina (Reyes ME, Martínez HEM, Ortega GC, Arce SL, Zamora ER, 2017). Si analizamos nuestros datos, el GC se encuentra dentro de los parámetros de referencia (2.5 en población mexicana) para este rango de edad, el GRI tiene una media de 4.6 y el GD 6.8. Asimismo, un dato interesante que se puede observar en la tabla 2 es que las personas dentro del grupo GD además de padecer DMT2 tuvieron resistencia a la insulina ya que tiene un HOMA de 4.3; esto era de esperarse debido a que un estilo de vida sedentario y una dieta hipercalórica pueden generar resistencia a la insulina, lo que podría culminar con el desarrollo de DMT2 a través de diversos mecanismos (Asociación Medicina Interna México *et al.*, 2002); (Wilcox, 2005).

En cuanto a las dislipidemias, estas se definen como un conjunto de enfermedades que se caracterizan por concentraciones anormales de los lípidos en sangre como: colesterol, HDL, LDL y triglicéridos, que a su vez son un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares. En la siguiente tabla se observan los lípidos

anteriormente mencionados, se puede ver que no existe diferencia significativa en las variables de colesterol (valores normales <200 mg/dL) y LDL (valores normales <100 mg/dL) entre los grupos (Solis & Hernandez, 2013). En cambio, en la concentración triglicéridos se observa diferencia significativa entre el GC al comparar con los otros dos grupos (GRI y GD), los valores normales de los triglicéridos son <150 mg/dL (Solis & Hernandez, 2013), en el caso del GC los niveles de triglicéridos se mantienen dentro de los parámetros normales, pero los grupos GRI y GD tienen una elevación en este parámetro; asimismo en la determinación de HDL (valores normales >40 mg/dL) (Solis & Hernandez, 2013) existe una diferencia significativa entre el GC (Media: 51.6 mg/dL) al comparar el GRI y GD (36.6 y 34.8 mg/dL), este patrón lipídico (aumento de triglicéridos y disminución de HDL) es característico de personas que padecen diabetes y a su vez tiene resistencia a la insulina (Salazar *et al.*, 2013). Su explicación es la siguiente, como producto de la resistencia a la insulina se liberan ácidos grasos libres desde los adipocitos, los que inducen la síntesis hepática de triglicéridos y estimulan la producción de Apo B. Es así, que la resistencia a la insulina causa una producción elevada de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) ricas en triglicéridos, lo que explica la hipertrigliceridemia. Este aumento de VLDL ricas en triglicéridos aumenta la expresión de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP en sus siglas en inglés), que se produce en el hígado y que se encuentra en el plasma unida a las HDL (Ginsberg, 2000). Esta proteína promueve el intercambio de ésteres de colesterol de las HDL a las lipoproteínas ricas en Apo B (VLDL y LDL) y de triglicéridos desde las VLDL a las HDL y LDL. Estas partículas de HDL ricas en triglicéridos son sustrato para la lipoprotein lipasa endotelial y para la lipasa hepática que hidrolizan sus triglicéridos, resultando en una partícula de HDL con escaso contenido en colesterol. Hay que mencionar que la hidrólisis de los triglicéridos contenidos en las HDL induce la disociación de la apolipoproteína AI (ApoAI) principal proteína de las HDL, favoreciendo su filtrado y catabolismo renal. Estos dos efectos explican las concentraciones bajas de HDL cuando una persona padece resistencia a la insulina (Shah, 2007).

Entre los parámetros de función renal se encuentran la urea y la creatinina; la urea se considera el producto final de las proteínas y su rango de valores normales oscila entre 12-54mg/dL, no se muestra diferencia entre los tres grupos (Tabla 2); cabe destacar que los niveles de urea no solo son indicativos de función renal, pues dependen de la dieta e integridad hepática (Rodríguez de Cossío & Rodríguez Sánchez, 2011). En cambio, la creatinina refleja la capacidad de filtrado renal por lo que un aumento en la concentración de creatinina indica daño renal ( $> 1.1$  mg/dL), a pesar de lo anterior, en la tabla 2 se observa que la concentración de creatinina disminuye en el GD, esto se podría asociar a una reducción de la masa muscular (ed Bacallao Méndez, 2015). Existen diversas investigaciones que relacionan a la resistencia a la insulina y la pérdida de masa muscular, si bien algunos de los resultados son contradictorios hay otros que no, tal es el caso del trabajo desarrollado en la población japonesa donde se descubrió que la disminución de la masa muscular estaba ligada con el desarrollo de resistencia a la insulina después de 10 años de seguimiento al paciente, el mecanismo propuesto fue a través de la señalización que involucra a mTORC1 (Han *et al.*, 2018) (Son *et al.*, 2017); (Cruz-Jentoft & Sayer, 2019). Para demostrar lo anterior, se procedió a calcular la masa muscular total (MMT) de los pacientes de cada uno de los grupos (Tabla 2), los resultados indican que efectivamente existe una disminución de la MMT en el grupo GD, pero no logra ser significativo; por consiguiente se procedió a revisar los valores de referencia, en donde se observa que en una población canadiense ( $> 60$  años de edad) se considera un valor normal  $>29.8$  Kg (Janssen *et al.*, 2002), en cambio en la población mexicana (20-40 años de edad) se obtuvo un valor de  $>23.2$  Kg (Alemán-Mateo & Ruiz Valenzuela, 2014); en este caso, la MMT se encontró dentro de los rangos establecidos, pero un factor importante es que la MMT se obtuvo con las fórmula de Heymfield *et al.*, que sólo considera el área muscular del brazo (1982).

**Tabla 2. Parámetros bioquímicos de los participantes en el estudio**

<b>VARIABLE DE ESTUDIO</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>GRUPO RESISTENCIA A LA INSULINA</b>	<b>GRUPO DIABÉTICO</b>
<i>Glucosa (mg/dL)</i>	91 (84, 93)	103 (99, 113)	184 (128, 269)*
<i>HbA1c (%)</i>	5.4±0.3	6.1±0.3	9.6±2.6*
<i>Insulina (uU/mL)</i>	8.9±1.4	16.4±5*	14.5±4.1*
<i>HOMA</i>	2.1±0.3	4.6±1.7*	6.8±2.9*
<i>Triglicéridos (mg/dL)</i>	117.5 (89, 148)	140 (126, 231)*	185 (135, 256)*
<i>Colesterol (mg/dL)</i>	186.4±40.9	206.3±34.5	182.3±32.8
<i>LDL (mg/dL)</i>	132.9±15.6	152.6±38.3	126.8±17.2
<i>HDL (mg/dL)</i>	51.6±9	36.6±6.7*	34.8±7*
<i>Urea (mg/dL)</i>	32.8±8.9	30.4±4.8	30±7.5
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	0.7±0.2	0.8±0.2	0.6±0.1
<i>MMT (kg)</i>	35.9±6.5	39.1±8.3	31.5±6.9

HbA1c: Hemoglobina glicosilada, MMT: Masa muscular total. HOMA: homeostasis model assessment, HDL: high density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein. Los resultados se expresan como la mediana (cuartil 1, cuartil 3) o media ± desviación estándar (n=16). \* indica diferencia estadística (p < 0.05) entre los grupos comparados con el control GC (prueba de t student o Mann Whitney).

En la tabla 3 se encuentran los parámetros dietéticos de la población de estudio, en la primera fila se enlista la ingesta kilocalórica en los tres grupos; según las OMS, los requerimientos energéticos se definen como “la ingesta de energía necesaria para equilibrar el gasto energético cuando el tamaño, la composición corporal y el grado de actividad física del individuo correspondan a una buena salud a largo plazo”, en México, el valor de referencia que se ha utilizado es de 2000 kilocalorías/día (Salud, 1985). En el caso de nuestros datos, el GC se encuentra en el límite de ingesta recomendada, pero los grupos GRI y GD sobrepasan estos valores, a pesar de lo anterior, no se observó diferencia estadística en los tres grupos.

Otro de los parámetros importantes son los hidratos de carbono, que son las moléculas compuestas por hidrógeno, oxígeno y carbono, considerados la principal fuente de energía; estos se pueden clasificar en simples y complejos, los primeros son monosacáridos o disacáridos y los segundos están compuestos por diversas moléculas de glucosa constituida en largas cadenas. Según las FAO/OMS indican que del 55-63% de la energía debe de provenir de los carbohidratos (Bonvecchio-Arenas *et al.*, 2015); los resultados de la tabla 3 muestran que los tres grupos se encontraron dentro del porcentaje recomendado. Asimismo, la OMS sugiere que

el consumo de azúcares simples no exceda del 10% del aporte calórico total (2000 kilocalorías), los resultados mostraron que los tres grupos consumieran entre un 30-40% más de la cantidad recomendada para los azúcares simples, este exceso de glucosa puede usarse como sustrato para la lipogénesis y con esto desarrollar alguna enfermedad metabólica (Unger *et al.*, 2014). Para los hidratos de carbono complejos se indica que se deben de consumir 30 g/día para personas cuya edad oscile entre 19-60 años (Bonvecchio-Arenas *et al.*, 2015), los tres grupos se encuentran dentro de este requerimiento, pero estadísticamente son semejantes. Por otro lado, las proteínas son sustancias nutritivas que ayudan a construir tejidos del cuerpo, participan en el sistema inmunológico y proporcionan energía. Las recomendaciones revelan que para la población mexicana se debe de consumir 1g de proteína/Kg (peso de la persona)/día (Bonvecchio-Arenas *et al.*, 2015); en la tabla 3 se observa la cantidad de proteínas (g) que consumen los participantes y se compara con el peso promedio (Kg) (Tabla 1); se concluye que las personas consumen una mayor cantidad de proteína de lo recomendado, como nuestro organismo no puede almacenar este macronutriente, la cantidad extra se ve reflejado en el incremento del aporte calórico total (Perez-Lizaur *et al.*, 2008). Los lípidos proporcionan ácidos grasos esenciales para los requerimientos metabólicos y sirven de transporte para las vitaminas liposolubles, además, proporcionan energía para nuestro organismo. Según las recomendaciones y requerimientos para la población mexicana se deben de consumir entre un 25-30% de las kilocalorías totales (2000 Kcal) (Bonvecchio-Arenas *et al.*, 2015), si observamos en la siguiente tabla, los tres grupos se encontraron fuera de los porcentajes establecidos, lo que con el tiempo conlleva al desarrollo del sobrepeso y obesidad, y a su vez pueden generarse las dislipidemias (*NORMA Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2002, Para La Prevención, Tratamiento y Control de Las Dislipidemias.*, 2002). Finalmente, los requerimientos de colesterol oscilan entre 120-130mg/100 Kcal (Bonvecchio-Arenas *et al.*, 2015), los resultados indican que ninguno de los tres grupos consume la cantidad necesaria de colesterol que proviene de la dieta, lo que podría reflejarse en el adecuado control de los niveles

de colesterol sanguíneo en los tres grupos (Tabla 2) (Maldonado Saavedra *et al.*, 2012).

**Tabla 3. Parámetros dietéticos de los participantes en el estudio**

<b>VARIABLE DE ESTUDIO</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>GRUPO RESISTENCIA A LA INSULINA</b>	<b>GRUPO DIABÉTICO</b>
<i>Ingesta diaria (Kcal)</i>	1936 (1732, 2494)	2269 (1686, 2777)	2277 (1851, 2742)
<i>Hidratos de carbono (%)</i>	47.6±6.4	51.9±7	51.2±8.8
- <i>Simples (%)</i>	32.8±4.1	50.9± 3.1	48.5±4.5
- <i>Complejos (g)</i>	27.5±5.8	30.1±6.3	24.6±5.5
<i>Proteínas (g)</i>	92.9 (53, 132.8)	93.2 (53.9, 147.1)	92.7 (53.2, 132.3)
<i>Lípidos (%)</i>	38.5 (35.5, 43.2)	31.3 (27.5, 37.9)	33.2 (29.2, 39.9)
<i>Colesterol (mg)</i>	337 (208.6, 404.9)	339.9 (264.8, 444.8)	303.7 (224.4, 392.4)

Los resultados se expresan como la mediana (cuartil 1, cuartil 3) o media ± desviación estándar (n=16). \* indica diferencia estadística (p < 0.05) entre los grupos comparados con el control GC (prueba de t student o Mann Whitney).

Para demostrar la relación entre las variables antes descritas se procedió a la realización de un Análisis de Componentes Principales (PCA). La elaboración e interpretación de un PCA involucra varios aspectos, que comprenden al número de componentes obtenidos y al coeficiente de los valores propios, para este caso se reportaron 6 componentes que representan la mayoría de la variación de los datos (84.796%) (Eigenvalor); cabe recordar que los componentes deben de representar mínimo un 80% de la variación de los datos y tener un coeficiente mayor a 1 (Esnaola, 2015).

**Tabla 4. Análisis de Componentes Principales (PCA) de las variables de la población de estudio**

<b>Componente Número</b>	<b>Eigenvalor</b>	<b>Porcentaje de Varianza</b>	<b>Porcentaje Acumulado</b>
1	3.94145	28.110	28.110
2	2.56911	18.322	46.432
3	1.82895	13.044	59.476
4	1.24843	8.904	68.379
5	1.19398	8.515	76.895
6	1.10787	7.901	<b>84.796</b>

Este procedimiento ejecuta un análisis de componentes principales; en este caso, 5 componentes se han extraído puesto que 5 componentes tuvieron eigenvalores mayores o iguales que 1.0. En conjunto ellos explican 79.186% de la variabilidad en los datos originales.

Aunque se ha considerado 6 componentes, aún falta analizar el peso de cada uno de ellos sobre las variables (Tabla 5). De acuerdo con la tabla, los pesos de la

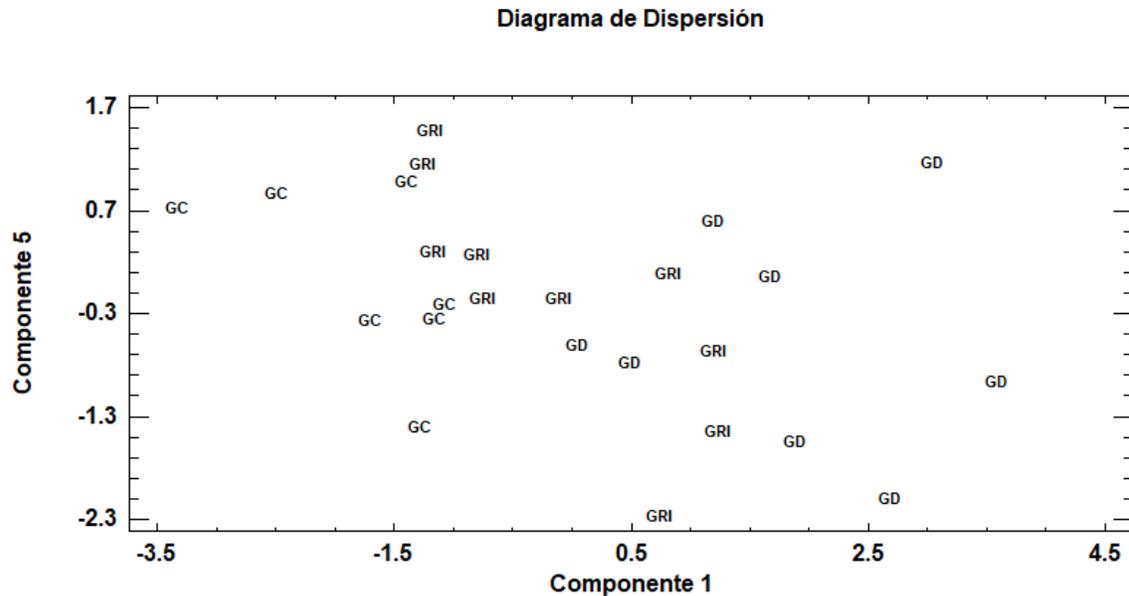
columna del componente 1 son semejantes, pero la variable que genera más peso es el índice HOMA, insulina, glucosa y HbA1c, y en el caso del componente 5, se obtiene un mayor peso para las variables de insulina, HOMA y HDL; se necesitan que estas variables tengan el mayor peso en los componentes debido a que son los parámetros que se tomaron en cuenta para la clasificación de los grupos (GC, GRI y GD).

**Tabla 5 . Pesos de los componentes**

	<i>Componente 1</i>	<i>Componente 2</i>	<i>Componente 3</i>	<i>Componente 4</i>	<i>Componente 5</i>	<i>Componente 6</i>
IMC	0.300455	-0.251878	0.00513987	-0.0834482	-0.444338	0.118426
CCT	0.36804	-0.326082	-0.0941553	-0.0337914	-0.151757	0.0574428
CCD	0.333101	-0.267363	0.00660898	-0.31708	-0.232563	-0.0424968
CMB	0.231314	-0.304384	0.105432	-0.359979	0.227093	-0.200098
Glucosa	0.254055	0.404392	-0.193186	-0.221199	0.0927314	0.356533
HbA1c	0.223075	0.409437	-0.228416	-0.245996	0.0254257	0.389186
Insulina	0.359402	-0.11574	0.216673	0.314831	0.404795	-0.00716686
HOMA	0.407438	0.0518252	0.137342	0.182765	0.408546	0.0808664
Triglicéridos	0.129455	0.0353991	-0.463719	0.442707	-0.288418	-0.132848
Colesterol	-0.179101	-0.299019	-0.522205	-0.0509544	0.124304	0.0975347
HDL	-0.142834	-0.329936	-0.414159	-0.19159	0.413832	0.172142
LDL	-0.333946	-0.0957968	0.321434	-0.338097	0.00185103	0.207961
Urea	-0.0535102	-0.211638	0.248869	0.228965	-0.203654	0.679569
Creatinina	-0.0531631	-0.212058	0.249073	0.220115	-0.208046	0.681316

Esta tabla muestra las ecuaciones de los componentes principales, en donde los valores de las variables en la ecuación se han estandarizado restándoles su media y dividiéndolos entre sus desviaciones estándar.

Con base a lo anterior, se procedió a graficar a los componentes 1 y 5, cuyos componentes tuvieron mayor peso para las variables de diagnóstico de diabetes; en la gráfica de dispersión (Figura 1) se observa que no existe un conglomerado de los datos, pero en la parte izquierda se concentran los datos de las personas que forman parte del grupo control (GC), en la parte media se sitúan las personas del grupo de resistencia a la insulina (GRI) y en la parte derecha de la figura 1 se encuentran las personas del grupo diabético (GD). La manera de la distribución de los datos en el diagrama de dispersión nos indica que las personas de GRI tuvieron características compartidas con las personas del GC y GD, lo que nos explicaría que esta etapa es preventiva, y aún es posible actuar para generar sensibilidad a la insulina (Hotamisligil, 2006).



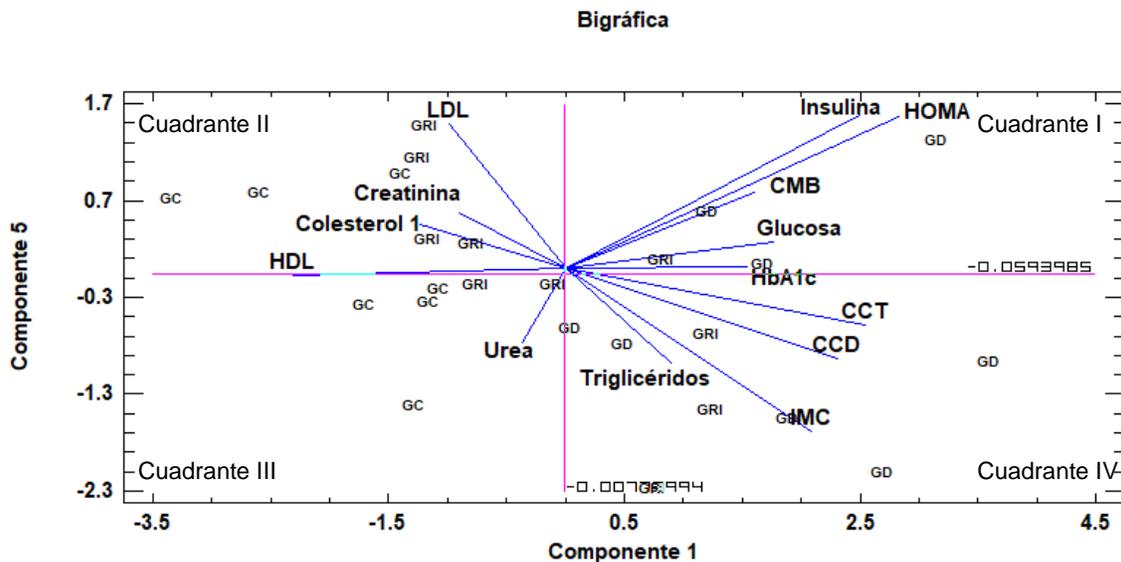
**Figura 1.** Gráfica de dispersión de los grupos de estudio del componente 1 contra el componente 5 ambos componentes tienen mayor peso para las variables de diagnóstico de diabetes, CG (Grupo Control), GRI (Grupo de Resistencia a la Insulina) y GD (Grupo diabético).

La siguiente figura 2 es una bigráfica que relaciona el peso de los componentes (1 y 5) de cada una de las variables y la ubicación de las personas que forman parte del estudio según su clasificación dentro de los grupos.

En el cuadrante I, donde ambos componentes tuvieron dirección positiva se encontraron relacionadas las variables de Insulina, HOMA, glucosa, HbA1c y CMB, así mismo, en este cuadrante se localizaron la mayoría de las personas con diabetes y algunos con resistencia a la insulina; esto era de esperarse ya que el grupo GD tuvo las mayores determinaciones de estas variables. En el cuadrante II, hay un mayor peso para el componente 5 y menor para el 1, aquí se encuentran relacionadas las variables de LDL, creatinina, colesterol y HDL, en este cuadrante se encontraron personas del grupo control y de resistencia a la insulina; sin embargo, no hubo diferencia significativa entre los tres grupos (GC, GRI y GD) para las variables de LDL y colesterol; creatinina tuvo la menor concentración en las personas con diabetes y tuvo valores normales para GC y GRI; en el caso de HDL, las concentraciones mayores oscilaron entre el GC. En el cuadrante III (donde existe un menor peso en ambos componentes) se ubicó la variable urea (no fue

significativa en ninguno de los grupos) y nos indica que urea está relacionada negativamente con la variable de HOMA e insulina.

Finalmente, en el cuadrante IV están las variables CCT, CCD, IMC y triglicéridos cuya distancia indica que estas variables afectaron al componente; estas 4 variables están altamente correlacionadas, especialmente en las personas del GRI y GD; así mismo, estas variables están relacionadas negativamente con las variables del cuadrante II y positivamente con las variables del cuadrante I.



**Figura 2.**Gráfica de doble proyección (bigráfica) de los pesos de los componentes (1 y 2) ambos componentes tienen mayor peso para las variables de diagnóstico de diabetes y diagrama de dispersión de los grupos del estudio. CG (Grupo Control), GRI (Grupo de Resistencia a la Insulina) y GD (Grupo diabético). Los números romanos indican el rótulo del cuadrante. CCT: Circunferencia de cintura, CCD: Índice cintura-cadera, CMB: Circunferencia media de brazo, IMC: Índice de masa corporal. Gráfica realizada Statgraphics centurión XVI.

Se llevó a cabo un análisis de correlaciones múltiple (Figura 3) con el fin de comprender cada una de las variables en relación con el resto de las variables que forma parte del estudio, en la siguiente figura se analizan las correlaciones según la clasificación de los grupos (GC, GRI y GD). Se obtuvo una relación entre IMC y CCT, así como IMC y CCD ( $r=0.6995$ ,  $r=0.6969$ , respectivamente); Moreno González *et al.* en 2010, indican que esta correlación ya se ha observado en pacientes con diabetes, porque se encontró un aumento en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 conforme aumentaba el IMC, CCT y la CCD(Moreno González, 2010), lo que puede ser un indicio preventivo de padecer DMT2 para la población mexicana de occidente.

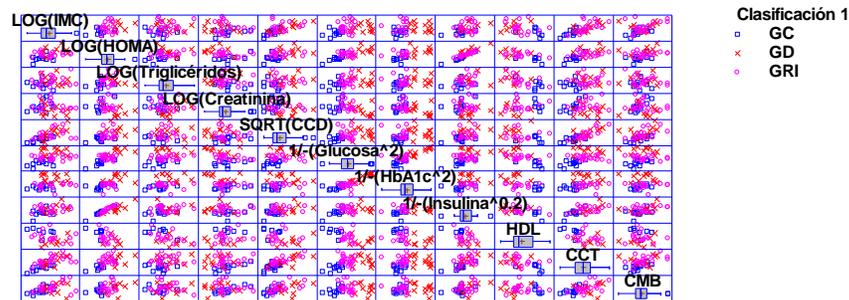
La relación entre la circunferencia de cintura (CCT) y el índice cintura -cadera (CCD) es una medida antropométrica específica para medir los niveles de grasa intraabdominal, esta relación se asocia a un riesgo cardiovascular y a un incremento de la probabilidad de contraer enfermedades como DMT2 (Polo Portes & Del Castillo Campos, 2012), es por eso por lo que la relación entre ambas variables para este trabajo fue alta  $r=0.8011$ .

Asimismo, se encontró una correlación entre CMB y CCD ( $r=0.5233$ ), a pesar de este hallazgo, no se ha demostrado la relación entre ambas variables, debido que la CMB se ha categorizado como una medida de desnutrición y sarcopenia en el adulto mayor (Wu *et al.*, 2017). No obstante, existe un trabajo que se realizó en población mexicana donde indicaron que hay una correlación entre la RI (HOMA  $>2.5$ ) y CMB ( $r=0.54$ ) (Janssen-Aguilar *et al.*, 2018). Por ende, una asociación entre la grasa visceral medida mediante el CCD podría tener una correlación lógica con la CMB y la RI en la población mexicana de la zona occidente.

Otras de las correlaciones indicaron que el índice HOMA tiene una correspondencia con las variables de CCD ( $r=0.5426$ ), CCT ( $r=0.6656$ ), glucosa ( $r=0.6930$ ), insulina ( $r=0.8973$ ) y HDL ( $r=-0.6592$ ). Las correlaciones que comparan HOMA con glucosa e insulina fueron evidentes, debido a que este índice se obtiene de la relación entre estas dos variables. Según las correlaciones de HOMA con CCD y CCT, muestran que podrían usarse las evaluaciones de las medidas antropométricas como predictor de resistencia a la insulina, estos resultados también fueron observados en un estudio transversal llevado a cabo en población española, donde midieron el perímetro de cintura y cadera en sujetos de ambos sexos, en edades comprendidas entre 18-79 años, la RI se diagnosticó con un HOMA  $>3.5$ ; se concluye que el perímetro de cintura fue la variable que más se correlacionó con la RI ( $r=0.38$ ) (Brotons *et al.*, 2008). Por lo tanto, el uso de medidas antropométricas también pueden ser evaluaciones preventivas de RI y probablemente DMT2 para la población mexicana. Finalmente, la correlación de HOMA-HDL fue fuerte y negativa ( $r=-0.6592$ ), en otros trabajos de investigación en personas mexicanas también han asociado negativamente a HDL pero con relación a la circunferencia de cadera (Escobedo-de la Peña *et al.*, 2014), y en otro estudio han asociado una

disminución en la circunferencia de cadera con una menor incidencia de RI (HOMA<2.5) (Cisneros-Tapia *et al.*, 2005), por consiguiente, una característica descriptiva para la población mexicana de occidente es que un incremento de HDL podría ser indicativo de que la persona desarrolle RI.

Finalmente, la correlación entre HDL y triglicéridos ( $r=-0.6128$ ) fue importante, pues ya existe una correlación entre estas variables como una medida de aterogénesis (González-Chávez *et al.*, 2011).



**Figura 3.** Diagrama de correlaciones del análisis multivariado. La transformación de las variables IMC, HOMA y triglicéridos fue mediante la prueba de LOG; la transformación de la variable CCD fue mediante la prueba de raíz cuadrada y la transformación de las variables de glucosa, HbA1c e insulina fue mediante el recíproco elevado al cuadrado. Las correlaciones se llevaron a cabo según la clasificación de los grupos, GC: Grupo Control, GRI: Grupo Resistencia a la Insulina y GD: Grupo Diabético. IMC: Índice de masa corporal, HOMA: homeostasis model assessment, CCD: Índice cintura-cadera, HDL: high density lipoprotein, CCT: Circunferencia de cintura y CMB: Circunferencia media de brazo.

### 13.2 Aminoácidos en heces

Los aminoácidos son moléculas importantes por su contenido en nitrógeno útil en el metabolismo, la mayoría del desecho de material nitrogenado es principalmente por medio de la orina en forma de urea, pero también las heces son otro medio de desecho de material nitrogenado. Sin embargo, existen estudios llevado a cabo en cerdos, donde realizaron pruebas de digestibilidad del alimento, y se señaló que la cuantificación de aminoácidos en heces tiende a sobreestimarse porque gran parte del material nitrogenado cuantificado en heces es de origen bacteriano y no refleja el componente dietético no absorbido (Rowan *et al.*, 1994). Es por lo anterior, que recientemente la cuantificación de aminoácidos fecal ha tenido relevancia por su relación con la microbiota intestinal.

En este trabajo de investigación se procedió a cuantificar los aminoácidos en heces de cada uno de los pacientes que formaron parte del estudio. Los aminoácidos se identificaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), sin embargo, de los 20 aminoácidos sólo se presentan 11 (Ala, Glu, Asp, Cys, Phe, Gly, Ile, Leu, Lys, Pro y Val) debido a que fueron los aminoácidos que se lograron identificar en todos los pacientes del estudio, ya que los otros 9 aminoácidos sólo se identificaron en pocos pacientes y así no se garantizaba una adecuada comparación entre grupos.

En la figura 4 se observa el aminoácido alanina (Ala), este es un aminoácido alifático e hidrofóbico, la relación de Ala con las enfermedades crónico-degenerativas se cita en un estudio llevado a cabo en hombres con diabetes mellitus tipo 2 de recién diagnosticado y con hombres que padecían síndrome metabólico, se encontró que la concentración sérica y fecal de Ala incrementaba durante el seguimiento de 4 años del desarrollo de ambos padecimientos (Palmer *et al.*, 2015), la explicación indica que Ala es un aminoácido glucogénico y puede ser otro mecanismo para las complicaciones de la DMT2 (Ala-Korpela, 2007); lo anterior también se refleja en el presente estudio pues al comparar el GC con cada uno los dos grupos, observamos que si hay diferencia.

El ácido glutámico o glutamato (Glu) es un aminoácido ácido con carga negativa, este aminoácido se ha estudiado en un trabajo de investigación donde analizaron tanto la microbiota intestinal como sus metabolitos en pacientes con obesidad y normopeso de individuos españoles, se observó que la relación de glutamato/glutamina fecal era menor en los sujetos que presentaban obesidad comparado con los normopeso (Palomo-Buitrago *et al.*, 2019), el mecanismo sugerido indica que el glutamato es precursor del glutatión, este último es el principal antioxidante de las células contra radicales libres, y la obesidad se ha relacionado con un estado de estrés oxidante crónico (Zhou *et al.*, 2013). Pese a lo anterior, observamos que no hay diferencia significativa entre los grupos de estudio de la población mexicana.

La figura 4 indica que existe diferencia significativa en la concentración del ácido aspártico o aspartato (Asp) entre el GC con 57 pmolar con los otros dos grupos (GRI

con 210.7 pmol y GD con 242.8 pmol). El Asp es un aminoácido ácido con carga negativa, en un estudio de caracterización de la MI en ratones muestra que los ratones con diabetes tenían una concentración fecal de Asp mayor en comparación con los ratones sanos, no se dedujo el posible mecanismo, pero todo parece indicar que existe una relación con los reguladores del apetito en los ratones (Li *et al.*, 2016). Lo cual podrían indicar que los grupos GRI y GD presentan una alteración negativa en los reguladores del apetito y por eso presentan sobrepeso y obesidad (Resultados en sección anterior), en comparación con GC.

Asimismo, no existe diferencia significativa de la cisteína (Cys) entre los grupos de estudio. Cys es un aminoácido polar y tiene un grupo tiol en su cadena lateral. Existe evidencia sobre el incremento de los niveles de aminoácidos que contienen azufre en personas con obesidad asociado a RI y DMT2 (Adams, 2011). De manera particular, Cys se ha correlacionado positivamente con marcadores de inflamación como PCR y TNF- $\alpha$  en personas con obesidad, ambos marcadores forman parte de uno de los mecanismos del desarrollo de RI mediante la desregulación del tejido adiposo y el aumento en la producción de citocinas (Mohorko *et al.*, 2015) (Eller *et al.*, 2013).

También se cuantificó fenilalanina (Phe) en heces, éste es un aminoácido de carácter aromático. La figura 4 indica que el GC es estadísticamente diferente con una concentración de 2.3 pmol, en comparación con 11.6 y 7.8 pmol de GRI y GD respectivamente. Lo anterior coincide con diversos autores que muestran que un incremento de los aminoácidos aromáticos se asocia con un mayor riesgo de padecer DMT2 (Ruiz-Canela *et al.*, 2018). Por lo tanto, se puede decir que Phe es un aminoácido predictor del desarrollo de DMT2 en la población mexicana de la zona occidente; no obstante, no se ha dilucidado el mecanismo de acción, pero se dice que participa el receptor GPR142 que se expresa en células endocrinas del tracto gastrointestinal y funciona como un receptor para los aminoácidos aromáticos, evita la secreción de péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), polipéptido inhibitorio gástrico (GIP) y colecistoquinina (CCK), y estas hormonas son útiles para el tratamiento de la DMT2 (Rudenko *et al.*, 2019).

Por otra parte, la glicina (Gly) es un aminoácido alifático que tiene el menor peso molecular, su estudio asociado con enfermedades crónicas como DMT2 y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) han indicado una disminución de Gly circulante, por lo que se ha sugerido que glicina genera efectos benéficos (Alves *et al.*, 2019). Se sabe que una cantidad considerable de Gly se cataboliza en el intestino delgado por la MI, y se incorpora a las proteínas tanto de bacterias grampositivas como gramnegativas (Dai *et al.*, 2011). De manera particular, en un trabajo realizado en pacientes con DMT2 de reciente diagnóstico sin tratamiento previo, se demostró que la diversidad de su MI estaba enriquecida con genes implicados en la degradación de Gly (Forslund *et al.*, 2015); por otra parte, una suplementación dietética con un simbiótico en personas diagnosticadas con diabetes incrementó la secreción fecal de Gly en comparación con las personas sanas (Zhong & Nyman, 2014) (Ndagijimana *et al.*, 2009). De manera interesante, GC tiene una mayor concentración de Gly fecal (16.7 pmol) en comparación con el GRI y GD (10.2 y 3.6 pmol, respectivamente), no obstante, esta diferencia no logra ser significativa, pero podría indicar que la MI disbiótica de la población mexicana reutiliza a Gly como parte de su metabolismo y por eso se observa una concentración menor en heces.

En la figura 4 se enlista lisina (Lys), éste es un aminoácido básico de carácter hidrofílico. En dicha tabla se indica que no hay diferencia significativa en la concentración de Lys entre los tres grupos, pero GC tiene una mayor concentración (126.4 pmol), seguida de GRI con 44.6 pmol y finalmente 38.6 pmol del GD. Al igual que Gly, Lys es un aminoácido que también se puede incorporar a las proteínas tanto de bacterias Gram-positivas como Gram-negativas, asimismo los integrantes de la MI disbiótica de personas con DMT2 y RI también está enriquecida con genes implicados en la descarboxilación de la Lys (Dai *et al.*, 2011) (Forslund *et al.*, 2015), lo anterior se demostró en un estudio donde *Escherichia coli* aumentó la descarboxilación de lisina en condiciones deficientes en fosfato, y en este estudio sugieren que las bacterias de la MI en respuesta a la restricción de nutrientes, desarrollan múltiples estrategias para sobrevivir en el intestino modulando a los aminoácidos como fuente de nitrógeno (Moreau, 2007) y la disminución de Lys se

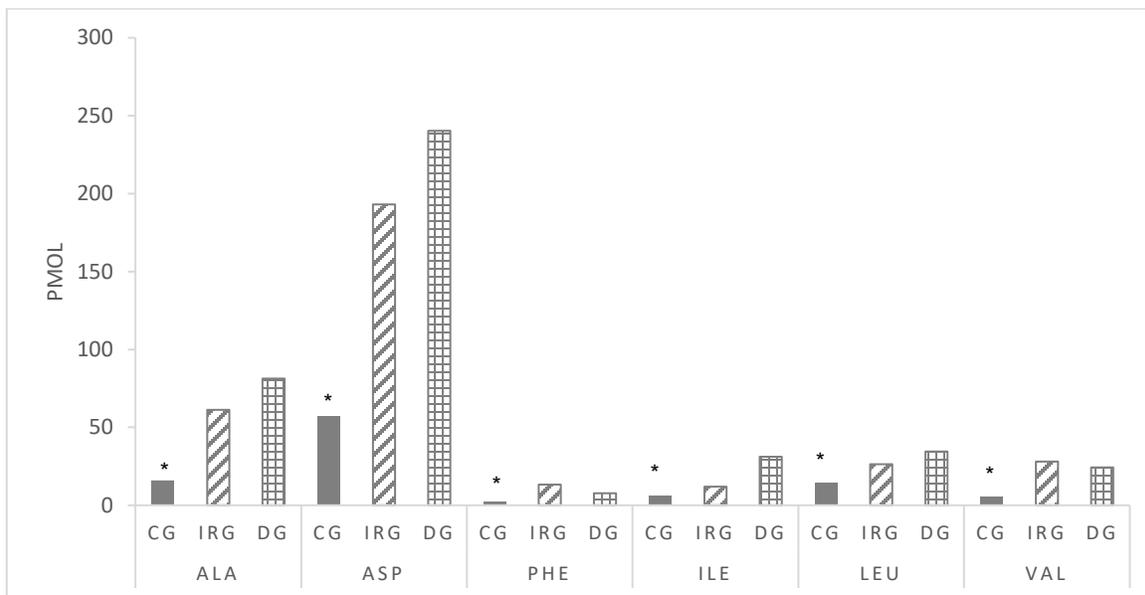
puede deber a la reutilización de este aminoácido por parte de la MI disbiótica en la población mexicana.

Por su parte, prolina (Pro) es el único aminoácido que es una amina secundaria y la figura 4 muestra que el GC es estadísticamente distinto con una mediana de 126.4 pmol, GRI y GD (44.5 y 38.6 pmol) tienen valores muy similares. Cabe destacar que la información obtenida es contradictoria, pues mientras un estudio indica que el suministro de Pro en la dieta promueve la síntesis de mucina y reequilibra la disbiosis de la MI (Macfarlane & Macfarlane, 2012); otro llevado a cabo en población japonesa encontró una fuerte correlación entre Pro y el péptido C, lo que se relaciona con resistencia a la insulina, sin embargo, aún falta elucidar el posible mecanismo de acción (Nakamura *et al.*, 2014). Los resultados obtenidos en este estudio indicaron que Pro puede ser un aminoácido que participa en el reequilibrio de la disbiosis intestinal.

Finalmente, se habla de los aminoácidos de cadena ramificada (AACR), entre ellos se encuentran isoleucina (Ile), leucina (Leu) y valina (Val), estos son aminoácidos alifáticos de carácter hidrofóbico y han generado interés ya que se encuentran elevados en personas con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (Newgard *et al.*, 2009). En la figura 4 se observa que la cuantificación fecal de Ile, el GD (5.8 pmol) es significativamente diferente en comparación de GC y GRI (19.5 y 32.5 pmol, respectivamente). Por otro lado, la cuantificación de Leu fue estadísticamente diferente en el GC con 14.2 pmol en comparación con los otros dos grupos (36.9 y 33.8 pmol). De igual manera la concentración de Val también fue estadísticamente diferente en el GC 5.4 pmol en comparación con el GRI y GD (28.2 y 24.8 pmol, respectivamente). Los datos anteriores coinciden con lo publicado en diversos trabajos de investigación. Por ejemplo, existe una relación entre los AACR y la MI, debido a que el metaboloma de individuos resistentes a la insulina se correlaciona con un microbioma intestinal que tiene un potencial biosintético para estos aminoácidos en población oriental; posteriormente, se identificó a *Prevotella copri* y *Bacteroides vulgatus* como las principales especies que impulsan la asociación entre la biosíntesis de AACR y la resistencia a la insulina en la población danesa (Pedersen *et al.*, 2016), lo que ayuda a suponer que la MI disbiótica de la

población mexicana de la zona occidente puede contener microorganismos que sintetizan a los AACR. Existen estudios donde reportan que una ingesta alta de AACR en la dieta en términos de ingesta proteica aumenta el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 en casi un 13%(Nagata *et al.*, 2013), cabe recordar que los participantes del presente trabajo de investigación consumen una cantidad mayor de proteína a la recomendada por la OMS (Resultados en sección anterior), si bien, no es posible declarar que la concentración elevada de ILe, Leu y Val en heces de los pacientes con DMT2 y RI de la zona occidente se debe a la dieta consumida, es importante destacar que no hubo diferencia significativa en la ingesta proteica entre los tres grupos, pero si se observó una diferencia en la concentración fecal de estos aminoácidos, lo que hace suponer que se debió a la síntesis de AACR por parte de la MI.

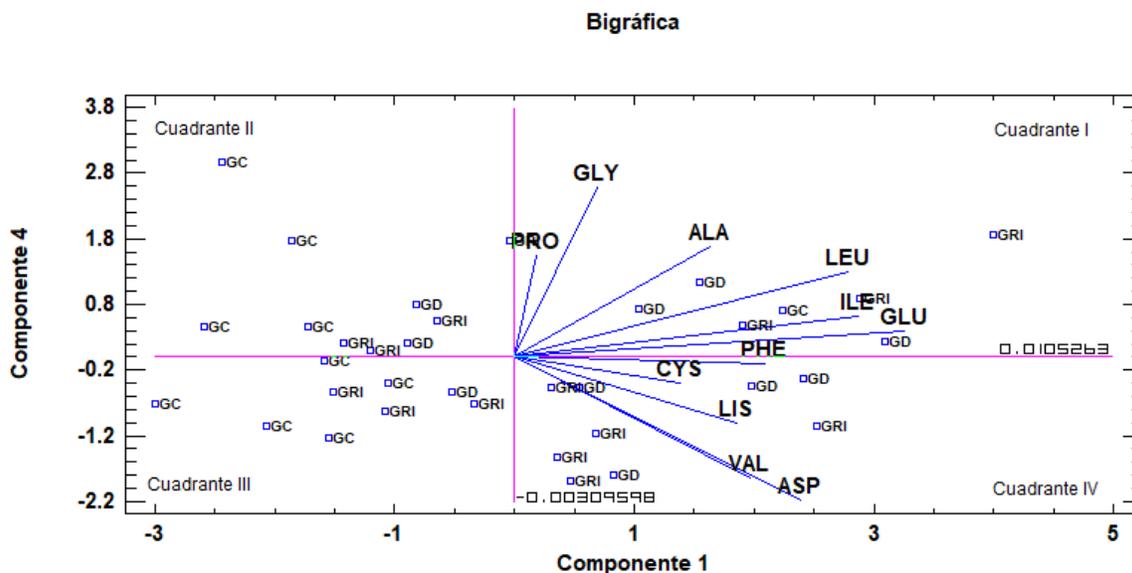
El mecanismo que indican que los AACR generan RI aún no se comprende en su totalidad, pero se ha sugerido que estos aminoácidos activan la vía de señalización diana en mamíferos del complejo 1 de rapamicina (mTORC1), lo que conduce a la inhibición del transporte de glucosa en tejidos sensibles a la insulina y conduce a la fosforilación de serina del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS -1) (Lynch & Adams, 2014)(Newgard *et al.*, 2009). De igual manera, Leu ha demostrado que tiene mayores efectos en la mediación de la actividad de mTORC1 que los otros dos AACR (Lynch & Adams, 2014). Por lo que se sugiere que los AACR pueden ser otro factor que desencadena RI y posteriormente desarrollo de DMT2 en la población de zona occidente de México.



**Figura 4.** Cuantificación de aminoácidos en heces de los grupos de estudio. Los resultados se expresan en pmol como la media  $\pm$  desviación estándar o mediana (cuartil 1, cuartil 3) (n=16). (\*) indican diferencia estadística ( $p < 0.05$ ) entre los grupos comparados con el control GC (prueba de t student o Mann Whitney).

En el Cuadrante I de la figura 5, donde ambos componentes tienen una dirección positiva entre cuadrantes se encuentran relacionados los aminoácidos Pro, Gly, Ala, Leu, Ile, Glu y Phe; aunque Pro, Gly, Ala y Glu no fueron variables significativas entre los tres grupos, se encontró una dirección positiva en este cuadrante donde en su mayoría se encuentran las personas que padecen RI y DMT2 (aunque hay un individuo del GC que se encuentra en este cuadrante). En cambio, los aminoácidos Ile, Leu y Phe fueron variables significativas, pues estos 3 aminoácidos se encontraron en mayor concentración en las heces de las personas de los grupos GRI y GD, por eso era de esperar que se encuentren en el dirección positiva en este cuadrante. En el Cuadrante II y III, no hubo peso de ninguna variable, cabe destacar que estos cuadrantes se encontró la mayoría de las personas que pertenecen al grupo control (GC) y GRI, aunque hay pocos individuos del GD. Finalmente, en el Cuadrante IV están los aminoácidos Cys, Lys, Val y Asp; en este cuadrante hay un menor peso en el componente 4 y un mayor peso al componente 1. En el caso de Cys y Lys, no hubo diferencia significativa entre los tres grupos; no obstante, Val y Asp tuvieron una concentración mayor en el GD y GRI en comparación con GC,

cabe destacar que este cuadrante estuvo compuesto exclusivamente por personas que padecen resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2.



**Figura 5.** Gráfica de doble proyección (bigráfica) de los pesos de los componentes (1 y 4) ambos componentes tienen mayor peso para las variables de diagnóstico de diabetes y diagrama de dispersión de los grupos del estudio. CG (Grupo Control), GRI (Grupo de Resistencia a la Insulina) y GD (Grupo diabético). Los números romanos indican el rótulo del cuadrante. Pro: Prolina, Gly: Glicina, Ala: Alanina, Leu: Leucina, Ile: Isoleucina, Glu: Ácido glutámico, Phe: Fenilalanina, Cys: Cisteína, Lys: Lisina, Val: Valina y Asp: Asparagina. Gráfica realizada Statgraphics centurión XVI.

### 13.3 Ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en heces

Los AGCC (ácido acético, butírico y propiónico) son los principales metabolitos sintetizados por la fermentación de los microorganismos residentes en el colon de fibras dietéticas y almidón resistente (Miller & Wolin, 1996).

En la tabla 6, en el caso del ácido acético (AA) se observó un incremento significativo en la concentración de heces en GRI con un 77.1 mmol/g, en comparación con GC y GD (65 y 64.5 mmol/g respectivamente). Existen investigaciones donde indican que la administración de AA genera efectos benéficos en el hospedero; por ejemplo, disminuye la concentración de glucosa sérica en respuesta posprandial y, por ende, aumenta hasta un 35% la absorción de glucosa muscular, asimismo, se indica que el consumo de carbohidratos complejos genera una mayor producción de AA fecal (Liatis *et al.*, 2010). No obstante, los efectos benéficos no se han confirmado en todos los estudios, tal es el caso de un estudio en personas con DMT2 donde se les administró 1 g de ácido acético y no hubo ningún efecto sobre los niveles de glucosa (Van Dijk *et al.*,

2012). Los resultados mostrados en este trabajo confirman que no hubo ningún efecto benéfico asociado a AA.

Por otro lado, AA aumentó la secreción de insulina *in vitro* en una línea celular beta pancreática murina mediante el receptor de ácido graso libre 2 acoplado a proteína G (FFAR2) (Priyadarshini *et al.*, 2015); por lo tanto, en nuestro estudio en población mexicana se puede sugerir que el aumento en la secreción fecal de AA pudo incrementar la cantidad de insulina sérica (Tabla 2), y ser otro factor para que contribuyera al estado de hiperinsulinemia.

La concentración de AA en GC y GD es semejante, sin embargo, los resultados antropométricos indicaron que GC tuvo sobrepeso y GD obesidad, por lo tanto, estamos frente a una disbiosis intestinal; en ese sentido, existe una investigación llevada a cabo con individuos con sobrepeso y obesidad donde se describió una asociación positiva de la cantidad de AA sérico y en heces; en este estudio indican que el mecanismo de acción de sebe a una desregulación de las moléculas que regulan el apetito (Dao *et al.*, 2016). Consecuentemente, los resultados sobre la cuantificación de AA sugieren que GC y GD tuvieron una regulación negativa sobre las moléculas que normalizan el apetito.

El ácido butírico (AB) es absorbido casi completamente por los enterocitos, AB ha mostrado un mejoramiento de la sensibilidad a la insulina en ratones y también redujeron su adiposidad, su mecanismo indica que AB puede activar coactivador del receptor gamma 1-alfa activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1 $\alpha$ ), el cual regula gluconeogénesis hepática (Gao *et al.*, 2009). De manera interesante, se sabe que los islotes expresan los receptores de butirato GPR41 y 43, lo que indica que AB podría estar involucrado en el metabolismo y la función de las células de los islotes, como lo demuestran los efectos de la preincubación de butirato en la mejora de la alteración histológica de los islotes inducida por la diabetes (Regard *et al.*, 2007), los mismos efectos se han obtenido en modelos murinos (Priyadarshini & Layden, 2015).

Claro está que nuestra población de estudio se comportó de manera diferente, pues la tabla 6 muestra que en la población mexicana no se observó ninguna diferencia significativa pues los resultados son semejantes entre los grupos. Además, los tres

grupos presentaron un comportamiento disbiótico en la composición de la MI. Pues los participantes padecen sobrepeso u obesidad, y los resultados de la frecuencia de consumo de alimentos indicó que consumieron mayor cantidad de la establecida. Por otra parte, el ácido propiónico (AP) tiene una tendencia semejante al AA debido a que existe un incremento significativo en GRI con una concentración 108.1 mmol/g en comparación con la concentración de 32.3 y 20.4 mmol/g, en los grupos GC y GD, respectivamente. Este comportamiento difiere con lo reportado en otros trabajos de investigación; por ejemplo, se ha informado que AP estimula la captación de glucosa en los adipocitos 3T3-L1 y las células del músculo esquelético C2C12 *in vitro* y mejora la sensibilidad a la insulina, el mecanismo propuesto es debido a la activación del receptor 3 de ácido graso libre (FFAR3) y la supresión de la lipogénesis de novo hepática (Han *et al.*, 2014)(Weitkunat *et al.*, 2017). Sin embargo, otros investigadores no encontraron efecto del AP (infusiones rectales e intravenosas) sobre el metabolismo de la glucosa en humanos (Laurent *et al.*, 1995) de hecho, indican que AP puede ser un sustrato de la gluconeogénesis (Wolever *et al.*, 1991). Otro hecho interesante, es que un estudio llevado a cabo en población mexicana joven encontró un incremento de AP en personas con disbiosis (sobrepeso) en comparación con el grupo control (Murugesan *et al.*, 2015). Por lo tanto, nuestros resultados pudieron indicar que el incremento de AP frente a una disbiosis es una característica de la población mexicana de la zona occidente, y que este ácido graso, por ser un precursor de gluconeogénesis, puede ser otro mecanismo para el desarrollo de DMT2.

En el caso de la concentración de AP en GC y GD, GD tuvo una media más baja en comparación con GC (aunque no es significativa estadísticamente), no obstante, existen otros estudios donde encontraron que los niveles de AP en heces de ratones diabéticos eran más bajos en comparación con los ratones del grupo control, esto es debido al cambio disbiótico intestinal asociado a la enfermedad (Horie *et al.*, 2017). Por ende, nuestros resultados parecen tener este mismo comportamiento.

**Tabla 6 Cuantificación de AGCC en heces de los grupos de estudio**

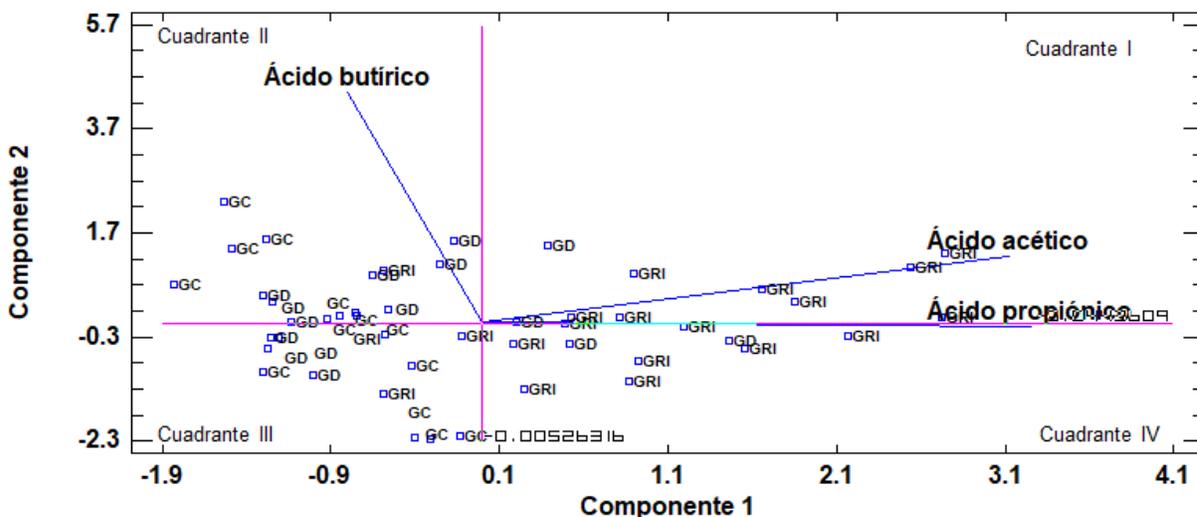
VARIABLE DE ESTUDIO	GRUPO CONTROL	GRUPO RESISTENCIA A LA INSULINA	GRUPO DIABÉTICO
Ácido acético (AA)	62.8±6.7	80.9±13.7*	66.9±9.8
Ácido butírico (AB)	23.3±16.9	21.3±7.1	26.7±6.8
Ácido propiónico (AP)	32± 21.6	108.6±55.3*	51.2±60.2

Los resultados se expresan en mmol/g como la media ± desviación estándar (n=16). (\*) indican diferencia estadística (p < 0.05) entre los grupos comparados con el control GC (prueba de t student o Mann Whitney)

Par demostrar la relación entre los AGCC en heces se procedió a la realización de un Análisis de Componentes Principales (PCA). Para este caso se reportaron 2 componentes que representan la mayoría de la variación de los datos (Esnaola, 2015).

La siguiente figura es una bigráfica que relaciona el peso de los componentes (1 y 2) de cada una de las variables y la ubicación de las personas que forman parte del estudio según su clasificación dentro de los grupos.

En la figura 6, se observa que en el cuadrante I se encuentra una relación positiva en el AA y AP con las personas que pertenecen al GRI; cabe destacar que estas dos variables resultaron estadísticamente significativas en este grupo, en este cuadrante también se encuentran personas GD. En cambio, en el cuadrante II, solo se encuentra relacionado el ácido butírico, pero esta variable no resultó significativa en ninguno de los grupos; en este cuadrante se encuentra la mayoría de las personas del GC. Este tipo de gráficos indica que las variables alejadas de cero tienen mayor influencia en el componentes; por lo tanto, los tres AGCC tiene una importante dominio en los componentes 1 y 2, no obstante, para este análisis sólo se obtuvieron dos componentes. En el cuadrante III y IV, no hay peso de ninguna variable (AGCC), cabe destacar que estos cuadrantes se encuentran las personas que pertenecen al GD y GRI.



**Figura 6.** Gráfica de doble proyección (bigráfica) de los pesos de los componentes (1 y 2) únicos componentes obtenidos y diagrama de dispersión de los grupos del estudio. CG (Grupo Control), GRI (Grupo de Resistencia a la Insulina) y GD (Grupo diabético). Los números romanos indican el rótulo del cuadrante. Gráfica realizada Statgraphics centurión XVI.

### 13.4 Análisis del comportamiento de aminoácidos y AGCC fecales

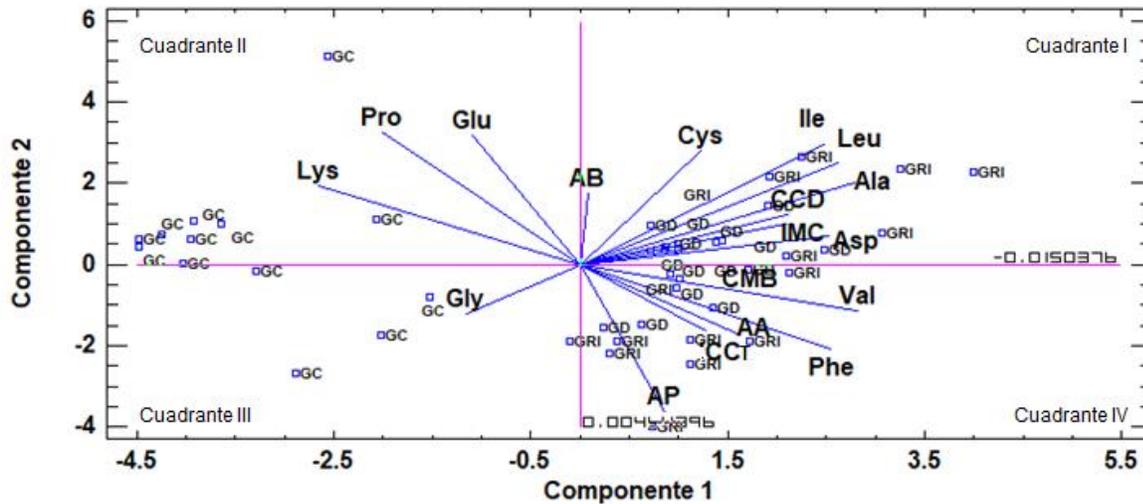
En las secciones anteriores se analizaron los aminoácidos y AGCC fecales de manera individual, en esta sección se analizarán con las variables del estudio clínico y antropométrico mediante análisis de componentes principales.

Para lograr una mejor visualización de los datos, en la figura 7, se analizan solo los aminoácidos y AGCC con respecto a las medidas antropométricas. En el cuadrante I y IV, se encontraron los participantes de GRI y GD; asimismo, están localizados la mayoría de las variables. Por ejemplo, en el cuadrante I se encuentran las variables de CCD e IMC con los aminoácidos Ile, Leu, Cys, Ala y Asp. En el caso del ácido graso AB, se encontró en este cuadrante sin dirección en algún grupo, cabe recordar que no hubo diferencia significativa en este AGCC, además que las líneas cercanas a un valor de cero no representan una influencia importante dentro del componente. En el cuadrante IV, se encontraron la variables antropométricas CCT y CMB junto con Val, Phe y AP.

Por otro lado, en los cuadrantes II y III se encontraron la mayoría del GC, así como los aminoácidos, Glu, Pro, Lys y Gly, en los resultados de la sección 13.2 estos 4 aminoácidos no presentaron diferencia significativa entre los tres grupos, además que su longitud dentro del gráfico es cercana a cero, por ende, no tienen una

suficiente influencia en el análisis. La figura 7 no indica ninguna relación de los AGCC con el GC.

Por lo tanto, se puede indicar que el incremento de las medidas antropométricas de GRI y GD se correlaciona con la mayoría de los aminoácidos y AGCC fecales.



**Figura 7.** Gráfica de doble proyección (bigráfica) de los pesos de los componentes (1 y 2) cuyos componentes tienen mayor peso para los AACR y diagrama de dispersión de los grupos del estudio. CG (Grupo Control), GRI (Grupo de Resistencia a la Insulina) y GD (Grupo diabético). Los números romanos indican el rótulo del cuadrante. AB: Ácido butírico, AA: Ácido acético, AP: Ácido propiónico. Pro: Prolina, Gly: Glicina, Ala: Alanina, Leu: Leucina, Ile: Isoleucina, Glu: Ácido glutámico, Phe: Fenilalanina, Cys: Cisteína, Lys: Lisina, Val: Valina, Asp: Asparagina, CCT: Circunferencia de cintura, CCD: Índice cintura-cadera, CMB: Circunferencia media de brazo e IMC: Índice de masa corporal. Gráfica realizada Statgraphics centurión XVI.

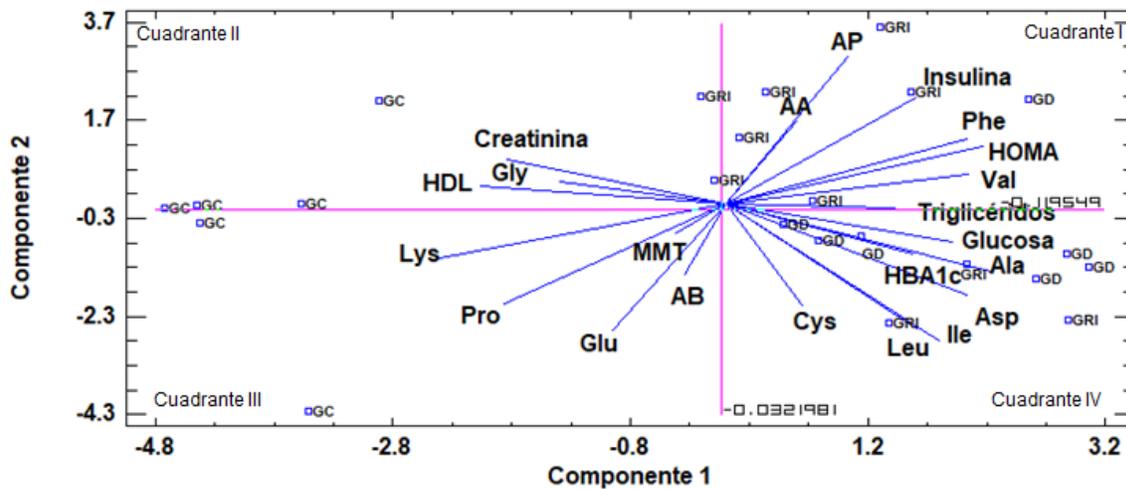
En la figura 8, se observa el análisis de las variables clínicas con los aminoácidos y AGCC fecales.

En el cuadrante I se encuentran participantes del GRI y GD, además, se ubican los ácidos grasos AP y AA, los aminoácidos Phe y Val junto con insulina, HOMA y triglicéridos. De igual manera, en el cuadrante IV se encuentran participantes de GRI y GD, los aminoácidos Ala, Asp, Ile, Leu y Cys con las variables glucosa y HBA1c. De manera interesante, la concentración fecal de Asp, Ile y Leu se incrementó en participantes de estos grupos.

En contraste, en el cuadrante II se encontraron la mayoría de GC. Aunque hubo dos participantes del GRI en los límites de este cuadrante y el cuadrante I. Estos participantes muestran que su concentración de HDL más elevada que los demás participantes del mismo grupo, pero su relación de HOMA los ubica en el grupo de resistencia a la insulina. En este cuadrante se encuentra HDL, creatinina y Gly.

Cabe recordar que la concentración de HDL y creatinina se encuentra elevando en GC porque son participantes considerados con valores normales. Y el aminoácido Gly no tuvo diferencia significativa entre los tres grupos.

En el cuadrante III, se encuentran también participantes del GC relacionados con las variables Lys, Pro, Glu, AB y MMT. Ninguna de las concentraciones de estas variables resultó con diferencia significativa en ningún grupo. Cabe recordar que la longitud de las líneas de esta variables que conforman el PCA tienen una distancia cercana a cero, y su influencia es nula para estos componentes.



**Figura 8.** Gráfica de doble proyección (bigráfica) de los pesos de los componentes (1 y 2) ambos componentes tienen mayor peso para los AACR y diagrama de dispersión de los grupos del estudio. CG (Grupo Control), GRI (Grupo de Resistencia a la Insulina) y GD (Grupo diabético). Los números romanos indican el rótulo del cuadrante. AB: Ácido butírico, AA: Ácido acético, AP: Ácido propiónico. Pro: Prolina, Gly: Glicina, Ala: Alanina, Leu: Leucina, Ile: Isoleucina, Glu: Ácido glutámico, Phe: Fenilalanina, Cys: Cisteína, Lys: Lisina, Val: Valina, Asp: Asparagina y MMT: Masa muscular total. Gráfica realizada Statgraphics centurión XVI.

Finalmente, se llevó a cabo una análisis de correlaciones múltiple para analizar los aminoácidos y AGCC fecales con el resto de las variables del estudio clínico y antropométrico, en la figura 9 se analizan las correlaciones.

Una de las correlaciones fuertes encontradas son Ala con glucosa, HOMA y HBA1c (0.5874, 0.5416 y 0.4832, respectivamente). Estas variables son fundamental para evaluar la DMT2. Otros estudios han informado que Ala se encuentra elevado en individuos con trastornos metabólicos (Org *et al.*, 2017). Es esta tesis se demostró que la disbiosis de los aminoácidos fecales también se observa en la población mexicana.

Asimismo, existe evidencia de que Ala se correlaciona positivamente con la dislipidemia en individuos chinos (Wiklund *et al.*, 2016). En ese sentido, la correlación entre Ala-HDL es negativa (-0.3825) en la población mexicana, lo que afirma que Ala es un predictor de dislipidemia y DMT2 en la población mexicana.

El aminoácido Asp tuvo una correlación positiva con la variable glucosa (0.4982), lo que se relaciona un mayor riesgo de desarrollar DMT2 en pacientes finlandeses (Vangipurapu *et al.*, 2019). Además, Asp tuvo una correlación negativa con la creatinina (-0.4067); Asp se ha relacionado con la disminución del daño renal (Yatzidis, 2004). En consecuencia, Asp puede indicar si existe daño renal en pacientes mexicanos con DMT2 e IR.

Aunque Lys y Gly tuvieron correlaciones negativas entre glucosa y HbA1c (-0.3704 y -0.3720), su concentración fecal no fue significativa entre los grupos de estudio. Aunque existe evidencia que indica que ambos aminoácidos pueden atenuar la concentración de glucosa postprandial (Kalogeropoulou *et al.*, 2009), esto no se pudo comprobar en la población mexicana de la zona occidente.

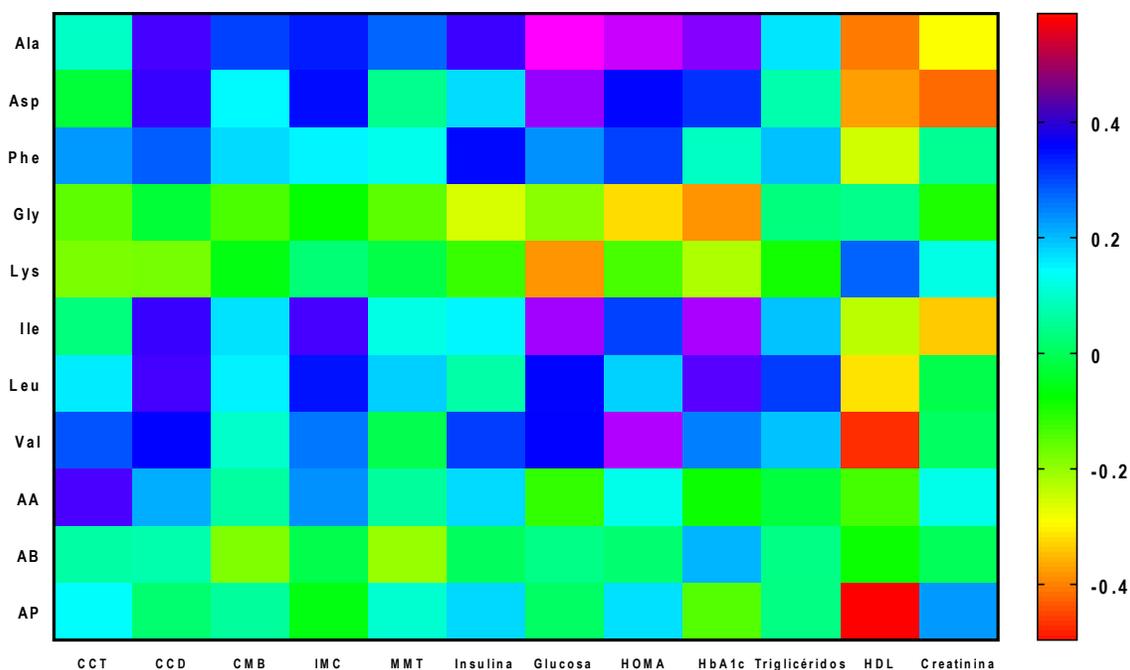
En el comportamiento de los AACR, Val e Ile mostraron correlaciones positivas con HOMA, glucosa y HbA1c (Val-HOMA:0.5207, Ile-glucosa: 0.5077, Ile-HbA1c: 0.5143). Val e Ile mostraron correlaciones positivas con HOMA-IR, glucosa y HbA1c. Por tanto, se sugiere que los BCAA pueden ser otro factor desencadenante de la RI y, posteriormente, el desarrollo de DMT2 en la población mexicana. Además, los BCAA se han considerado un indicador temprano de RI y DMT2 independientemente del IMC (Lynch & Adams, 2014).

La correlación inversa entre AACR y HDL se ha observado en otra investigación con participantes de los Países Bajos (Flores-Guerrero *et al.*, 2019); en el presente estudio con individuos mexicanos, solo Val tuvo una correlación inversa significativa (-0.4592). HDL se ha relacionado positivamente con una disminución de los eventos cardiovasculares (Granado-Serrano *et al.*, 2019), por lo que el aminoácido Val puede predecir el riesgo cardiovascular en la población mexicana.

En el caso de los AGCC, AA tuvo una correlación positiva entre CCT (0.4333), mientras que AP mostró una correlación negativa con HDL (-0.4967).

La correlación entre AA-CCT concuerda con los resultados mostrados de la sección 13.3, donde AA generaba una regulación negativa sobre las moléculas que modifican el apetito, esa es la razón de la clasificación de sobrepeso y obesidad en los participantes, por lo tanto, coincide con el incremento de la circunferencia de cintura (CCT). Asimismo, un estudio llevado a cabo en mujeres brasileñas con síndrome metabólico, donde AA y AP se correlacionan positivamente con el IMC, circunferencia de cadera y porcentaje de grasa corporal (Teixeira *et al.*, 2021); en la población mexicana también existe esa correlación al menos en la concentración fecal de AA.

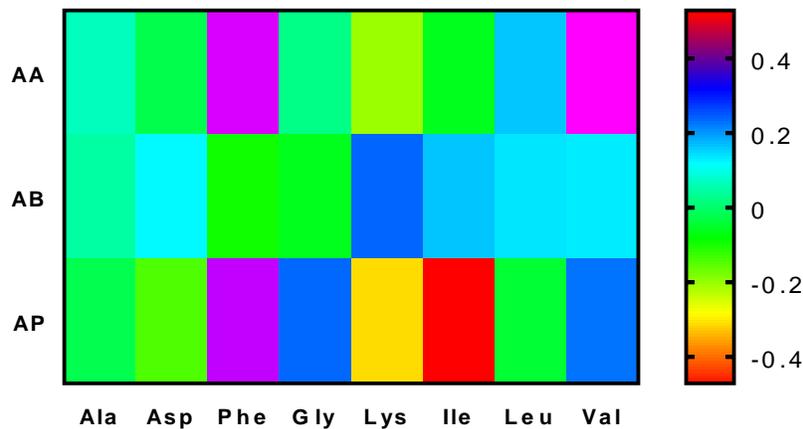
En ese mismo estudio de las mujeres brasileñas, se indica que la concentración fecal de los AGCC se correlacionaba con factores de riesgo metabólico que tienen un impacto negativo en la circunferencia de cintura, adiposidad, presión arterial, índice HOMA, HDL y los niveles de insulina (Teixeira *et al.*, 2021), en la población mexicana de la zona occidente solo se observó la correlación negativa de AP sobre la concentración de HDL. El mecanismo de acción aún no está establecido; pero se cree que la regulación de la ingesta de los hidratos de carbono es un factor decisivo porque normaliza la concentración de AGCC e incrementa la concentración de HDL (Sacks *et al.*, 2009).



**Figura 9.** Correlación entre variables antropométricas, bioquímicas, aminoácidos y AGCC fecales. (P <0.05). AB: Ácido butírico, AA: Ácido acético, AP: Ácido propiónico. Pro: Prolina, Gly: Glicina, Ala: Alanina, Leu: Leucina, Ile: Isoleucina, Glu: Ácido glutámico, Phe: Fenilalanina, Cys: Cisteína, Lys: Lisina, Val: Valina, Asp: Ácido aspártico, MMT: Masa muscular total, CCT: Circunferencia de cintura, CCD: Índice cintura-cadera, CMB: Circunferencia media de brazo e IMC: Índice de masa corporal.

En la figura 10 se muestra las correlaciones encontradas sólo para los metabólicos identificados en el presente estudio. Existen 4 correlaciones que destacan, las cuales son AA-Phe y AA-Val (0.4991 y 0.5288, respectivamente). Por otro lado, se encuentra AP-Phe y AP-Ile (0.4801 y -0.4712, respectivamente).

Aunque no existen trabajos que relacionen de manera conjunta ambos tipos de metabolitos (AGCC y aminoácidos fecales), existe un trabajo que evalúa a estos por secciones independientes y ellos concluyeron que el incremento de estos metabolitos genera riesgo cardiometabólico debido a las dislipidemias presentadas en los individuos (Kappel & Federici, 2019). Por lo tanto, este trabajo de investigación sugiere que las personas mexicanas pueden sufrir un evento cardiometabólico asociado a las dislipidemias mostradas y por su tipo de alimentación.



**Figura 10.** Correlación entre las variables aminoácidos y AGCC fecales. (P <0.05). AB: Ácido butírico, AA: Ácido acético, AP: Ácido propiónico., Gly: Glicina, Ala: Alanina, Leu: Leucina, Ile: Isoleucina, Phe: Fenilalanina, Lys: Lisina, Val: Valina y Asp: Ácido aspártico.

## 14 CONCLUSIONES

- La población de estudio presentó valores elevados que indican la acumulación de grasa abdominal, incluso el GC presentó sobrepeso.
- La concentración de creatinina se relacionó con una pérdida de masa muscular lo que puede ser atribuida a la RI.
- La CMB puede ser una medida antropométrica que predice el desarrollo de RI en la población de estudio.
- Los aminoácidos fecales Ala, Asp y Phe son metabolitos que se correlacionan con el establecimiento de DMT2 e RI; estas correlaciones son las primeras reportadas en la población mexicana. Además, el grupo diabético y el grupo resistente a la insulina tenían valores fecales aumentados de valina e isoleucina (aminoácidos de cadena ramificada).
- AA y AP se correlacionan con los AACR, lo que conlleva sufrir un evento cardiometabólico.
- Finalmente, los aminoácidos y AGCC fecales pueden ser un factor predictivo para el desarrollo de DMT2 en la población mexicana de la zona occidente.

## **15 PROSPECTIVAS**

El presente trabajo es el primer reporte del comportamiento de aminoácidos fecales, y es pionero para desarrollar un kit de detección metabolitos en personas que sufren resistencia a la insulina y evitar su progresión a Diabetes mellitus tipo 2 en la población mexicana de la zona occidente.

Original Article | [Published: 25 November 2021](#)

## Involvement of the fecal amino acid profile in a clinical and anthropometric study of Mexican patients with insulin resistance and type 2 diabetes mellitus

[Mayra Paloma Macías-Acosta](#), [Lorena Valerdi-Contreras](#), [Erica Denise Bustos-Angel](#), [Rudy Antonio García-Reyes](#), [Montserrat Alvarez-Zavala](#) & [Marisela González-Ávila](#) 

*Amino Acids* **54**, 47–55 (2022) | [Cite this article](#)

**141** Accesses | **1** Citations | **1** Altmetric | [Metrics](#)

### Abstract

The amino acids synthesized by the intestinal microbiota have been correlated with metabolic diseases, such as type 2 diabetes mellitus and insulin resistance; both are high incidence conditions in Mexico. However, the knowledge of the relationship of fecal amino acids with the development of both diseases in the Mexican population is scarce. The clinical study was descriptive; the study was carried out in the Antiguo Civil Hospital of Guadalajara. Samples were taken from a total of 48 participants with insulin resistance, diabetes, and a control group ( $n = 16$  each). Anthropometric and biochemical measures were evaluated. HPLC carried out the quantification of fecal amino acids. A strong correlation between alanine and HOMA-IR ( $r = 0.5416$ ) was found and between phenylalanine and HOMA-IR ( $r = 0.4258$ ). Other interesting correlations were between alanine and glucose ( $r = 0.5854$ ) and isoleucine and

**16.1 Carta de Consentimiento Informado**  
**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

A: \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_.

En: \_\_\_\_\_.

Para procedimiento de obtención de muestras de heces fecales y sanguínea.

**Nombre del participante:**

\_\_\_\_\_  
**DECLARO** que he leído y comprendo la información que consta en este documento **DOY MI CONSENTIMIENTO (aprobación)** para participar en el estudio denominado: **“IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 Y DE PACIENTES CON RESISTENCIA A LA INSULINA SIN DIABETES EN LA POBLACIÓN MEXICANA DE LA ZONA OCCIDENTE, PARA SU POSTERIOR DETECCIÓN EN UNA TÉCNICA DE PCR MÚLTIPLEX”** y con motivo de ello doy mi consentimiento para **DONAR** al Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco (CIATEJ, A.C.), de forma gratuita las muestras de heces y sangre que me sean requeridas, en las condiciones que me indiquen y con los procedimientos que el estudio requiere, los cuales me serán informados en tiempo y forma. Así mismo me serán entregados los materiales necesarios para la recolección de muestras. El proyecto de investigación corresponde al tipo: a) investigación con riesgo mínimo.

**EN VIRTUD DE LO CUAL YO ENTIENDO QUE:**

**I. La justificación y los objetivos de la investigación son:**

La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno crónico degenerativo y es una de las principales causas de muerte en el país, se han buscado estrategias para prevenir el desarrollo de esta enfermedad como el Programa de Prevención de la Diabetes; no obstante, debido al incremento en la prevalencia de esta, se han optado por investigar otras estrategias que tengan relación con el desarrollo de la diabetes. En este sentido, se sabe que existe una analogía entre la microbiota intestinal y los metabolitos generados por esta, cuando una persona padece diabetes; a pesar de conocer sobre esta analogía, la diversidad de la microbiota depende de varios factores como la dieta, disposición genética, edad, género y zona geográfica, entre otros; esta relación es diferente para los diversos grupos de estudio, y al no conocerse la relación directa entre la microbiota intestinal y los pacientes mexicanos con DMT2 de la zona occidente, en este trabajo se plantea identificar la correlación de la diversidad de la microbiota tanto en medidas antropométricas, parámetros bioquímicos como en el consumo de la frecuencia de alimentos; posteriormente, una vez identificada la diversidad de la microbiota, se pretende implementar una herramienta de detección rápida basado en la técnica de PCR multiplex.

Por lo tanto, el objetivo que se pretende alcanzar con esta investigación es: identificar y caracterizar a la microbiota intestinal de pacientes mexicanos con

diabetes tipo 2 de la zona occidente, para su posterior detección en una técnica de PCR múltiplex.

## **II. Los procedimientos a usarse y su propósito:**

- La participación del paciente en este proyecto es totalmente voluntaria y consiste en la donación de las muestras de heces y sangre que me sean requeridas.
- Una vez obtenidas las muestras de heces estas deben ser trasladadas en frío al Laboratorio de Digestión *ex vivo* de CIATEJ ubicado en Av. Normalistas 800 Col. Colinas de la Normal en Guadalajara e iniciar los procedimientos para el análisis de microbiota intestinal y su conservación a -80°C para los posteriores análisis correspondientes. Los restos de las muestras de heces serán desechados de acuerdo con lo que señala la norma NOM 087-SEMARNAT-SSA1-2002 normatividad para el manejo de residuos biológicos.
- Las muestras de sangre serán evaluadas en el laboratorio clínico de elección por parte del investigador y se determinarán una química sanguínea y la detección de LPS (Lipopolisacárido).

## **III. Las molestias o los riesgos esperados:**

- La investigación que se practicará en y con las muestras de heces y sangre no conlleva complicaciones y/o efectos secundarios afecten al interesado como donador de muestra para el presente proyecto de investigación.

## **IV. Los beneficios que se pueden observar:**

- Los beneficios que se obtendrán con este estudio son: una evaluación del estado nutricional y dietético, una química sanguínea, así como los resultados de un análisis de microbiota intestinal.

## **VIII. La seguridad de que no se identificará al participante y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada a su privacidad:**

- El protocolo de investigación se llevará a cabo respetando siempre el derecho a la intimidad y dignidad del paciente, así como la confidencialidad de los datos personales sensibles que se lleguen a recabar relacionados con el estado de salud y no podrán ser usados con fines discriminatorios ni en perjuicio, tampoco podrá facilitarse el acceso a otras personas, salvo que exista el consentimiento por escrito. No será aplicable lo anterior cuando el tratamiento de la información sea con fines históricos, estadísticos y/o científicos en cuyo caso no habrá una asociación con los datos personales,

evitando así se pueda identificar al paciente, asimismo autorizo la publicación científica de dichos resultados obtenidos de este estudio.

**XI. Que existan gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.**

- Los estudios realizados en la investigación serán cubiertos con el presupuesto aprobado para esta investigación, pero no así los procedimientos para la devolución y entrega de las muestras de heces en el caso de que lo solicite.

Habiendo comprendido lo anterior y una vez que se aclararon todas mis dudas que surgieron con respecto a la participación en este proyecto, acepto participar con la donación de muestra de heces y sangre en el estudio titulado:

**“IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 EN LA POBLACIÓN MEXICANA DE LA ZONA OCCIDENTE, PARA SU POSTERIOR DETECCIÓN EN UNA TÉCNICA DE PCR MÚLTIPLEX”**

Nombre y Firma del participante.

## 16.2 Formato de captura de datos

### HISTORIAL DEL PARTICIPANTE

Fecha: \_\_\_\_\_

#### A. DATOS PERSONALES

1. Nombre: \_\_\_\_\_
2. Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_
3. Edad: \_\_\_\_\_
4. Nacionalidad: \_\_\_\_\_
5. Lugar donde radica: \_\_\_\_\_
6. Lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_
7. ¿Ha realizado viajes a otros estados o países?  
\_\_\_\_\_
8. De ser positiva la pregunta anterior ¿A qué lugar, cuándo y cuánto tiempo?  
\_\_\_\_\_

#### B. HISTORIAL CLÍNICO

9. ¿Fue amamantado con leche materna?  
¿Cuánto tiempo?
  
10. ¿Presenta alguna alergia?  
En caso de ser positiva, ¿qué tipo de alergia padece?
  
11. ¿Tiene alguna enfermedad diagnosticada (Enfermedades renales, cardiovasculares, anemia, cáncer, intestinales, entre otras)?  
¿Cuánto tiempo?  
¿Algún familiar las padece (padres y abuelos)?
  
12. Ha consumido alguno de las siguientes opciones:

OPCIÓN	SI/NO	¿CUAL?	¿CUANTO TIEMPO?
Medicamentos			
Antibióticos			
Suplemento alimenticio (Vitaminas)			
Probióticos (Yakult)			
Prebiótico (Fibra)			
Laxante			
Tratamiento alternativo (infusiones, homeopatía)			
Corticoides y derivados			

13. Si padece diabetes:  
Tiempo de diagnóstico \_\_\_\_\_

OPCIÓN	SI/NO	¿CUAL?	¿CUANTO TIEMPO?
Tratamiento con algún medicamento			

14. Indique la clasificación de sus heces según la Escala de Bristol (Ver gráfico)



15. Número de evacuaciones al día: \_\_\_\_\_

### C. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Peso (Kg): \_\_\_\_\_

Circunferencia de cadera (cm): \_\_\_\_\_

Altura (cm): \_\_\_\_\_

Perímetro de muñeca (cm): \_\_\_\_\_

Circunferencia de cintura (cm): \_\_\_\_\_

Perímetro de brazo (cm): \_\_\_\_\_

### Pliegues

Tricipital: \_\_\_\_\_

Subescapular: \_\_\_\_\_

Bicipital: \_\_\_\_\_

Abdominal: \_\_\_\_\_

### 16.3 Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos



#### CUESTIONARIO SEMICUANTITATIVO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS

Por favor, marque una única opción en función del número de veces que consume cada alimento.

Para cada alimento, marque el recuadro que indica la frecuencia de consumo promedio durante el año pasado. Se trata de tener en cuenta también la variación de verano/invierno. <i>Por ejemplo, si toma helados 4 veces/semana solo durante los tres meses de verano, el uso promedio al año es 1/semana.</i>		CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO											
		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES 1-3	A LA SEMANA			AL DÍA						
				1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	+ 6			
I. LACTEOS	1. Leche entera (1 taza, 200 ml)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Leche semidescremada (1 taza, 200 ml)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Leche descremada (1 taza, 200 ml)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Leche condensada (1 cucharada, 15 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	5. Nata o crema (1 cucharada, 15 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	6. Licuados de leche envasados o industrializados (1 vaso, 200 ml)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	7. Yogurt entero (1 pieza, 125 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	8. Yogurt descremado (Light) (1 pieza, 125 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	9. Petit suisse (tipo danonino) (1 pieza, 45 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	10. Requesón o jocoque (3 cucharadas, 36 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	11. Queso crema (1 porción o 25 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	12. Otros quesos: curados, semicurados (manchego, gouda, oaxaca, mozzarella) (1 rebanada, 30 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	13. Queso blanco o fresco (cabra, adobera, panela) (1 rebanada, 40 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	14. Natillas, flan, jericalla (1 pieza, 130 ml)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	15. Helados (1 bola, 90g), paletas heladas de crema (1 pieza, 90 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	16. Bebida láctea fermentada (1 pieza, 80 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	17. Leche evaporada (1/2 taza, 124 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	18. Queso cottage (3 cucharadas, 60 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Para cada alimento, marque el recuadro que indica la frecuencia de consumo promedio durante el año pasado.		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES 1-3	A LA SEMANA			AL DÍA					
				1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	+ 6		
		II. HUEVOS, CARNES, PESCADOS	19. Huevos de gallina (1 pieza, 60 g)	<input type="checkbox"/>								
20. Pollo o pavo CON piel (1 ración o pieza, 100 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Pollo o pavo SIN piel (1 ración o pieza, 100 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Carne de res (1 ración, 100 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Carne de cerdo (1 ración, 100 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Carne de borrego (1 ración, 100 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Carne de conejo (1 ración, 100 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Hígado (res, cerdo, pollo) (1 ración, 100 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Otras vísceras (menudo, sesos, corazón, mollejas) (1 ración, 50 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Jamón cocido (cerdo, pavo, etc) (1 rebanada, 30 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Carnes procesadas (salami, chorizo, longaniza, rellena, moronga, mortadela, salchicha) (1 rebanada 50 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Carne de hamburguesa (1, 50 g), albóndigas (2 piezas)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Tocino, bacon (1 rebanada, 16 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Pescado blanco: mero, lenguado, besugo, mojarra (1 plato, pieza o ración, 125 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Pescado azul: sardinas, atún, salmón, huachinango, bagre (1 plato, pieza o ración, 130 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Pescados salados: bacalao, charales (1 ración, 60 g en seco)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Ostras, ostiones, almejas, mejillones y similares (6 piezas, 60 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. Calamares, pulpo (1 ración, 200 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. Crustáceos: camarones, langostinos, etc. (4-5 piezas, 200 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38. Pescados y mariscos enlatados en agua (sardinas, anchoas, atún, salmón) (1 lata pequeña o media lata normal, 50 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39. Pescados y mariscos enlatados en aceite (sardinas, anchoas medianas, atún, salmón) (1 lata pequeña o media lata normal, 50 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40. Pescados y mariscos preparados (entomatados, ensalada, otros) (1 lata pequeña o media lata normal, 50 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41. Chicharrón (1 ración, 12 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Para cada alimento, marque el recuadro que indica la frecuencia de consumo promedio durante el año pasado.		CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO											
		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES 1-3	A LA SEMANA			AL DÍA						
				1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	+ 6			
III. VERDURAS Y HORTALIZAS	42. Acelgas, espinacas o verdolagas (1/2 taza, 25 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	43. Col, coliflor, brócoli (1/2 taza, 60 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	44. Lechuga, endivias (1/2 taza o 25 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	45. Tomate rojo o jitomate crudo o en salsa (1 pieza o 60 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	46. Zanahoria, calabaza (100 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	47. Ejotes (1/2 taza, 60 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	48. Berenjenas, calabacitas, pepinos (1/2 taza, 52 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	49. Pimientos, chile morrón (1/2 pieza, 35 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	50. Espárragos (3 piezas o 45 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	51. Otras verduras (alcachofa, puerro, cardo, apio) (1/2 taza, 60 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	52. Cebolla (1/4 taza, 30 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	53. Ajo (1/4 pieza, 1 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	54. Perejil, tomillo, laurel, orégano, cilantro, hierbabuena, menta, albahaca, etc. (una pizca de dos dedos, 6 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	55. Papas fritas comerciales, churritos, palomitas comerciales u otra fritura (1 bolsa, 38 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	56. Papas fritas caseras (1 ración, 50 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	57. Papas asadas o cocidas (1/2 taza, 60 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	58. Setas, champiñones (1/2 taza, 48 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	59. Tomate verde o tomatillo crudo o en salsa (5 piezas, 85 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	60. Chiles picantes: jalapeño, serrano, habanero, etc. (1 pieza o 30 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
61. Nopales cocidos (1 pieza o 1/2 taza, 70 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
62. Limón (1 pieza, 10 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
63. Elote (1 pieza) o esquite (1 vasito, 55 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
64. Chayote cocido (1/2 taza, 60 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
65. Jícama (1/2 taza, 60 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
66. Chile poblano (1/2 pieza, 40 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
67. Flor de calabaza (3/4 de taza, 25 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Para cada alimento, marque el recuadro que indica la frecuencia de consumo promedio durante el año pasado.		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES 1-3	A LA SEMANA			AL DÍA					
				1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	+ 6		
		IV. FRUTAS	68. Naranja, toronja, mandarinas (1 pieza, 76 g)	<input type="checkbox"/>								
69. Plátano (1 pieza, 100 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
70. Manzana o pera (1 pieza, 103 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
71. Fresas (6 piezas, 72 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
72. Cerezas, ciruelas (3 piezas, 90 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
73. Durazno, albaricoque, nectarina (1 pieza, 100 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
74. Sandía (1 rebanada, 200 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
75. Melón (1 rebanada, 200 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
76. Kiwi (1 pieza, 90 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
77. Uvas (15 piezas, 75 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
78. Aceitunas (3 piezas, 15 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
79. Frutas en Almíbar (2 piezas, 100 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
80. Dátiles, higos secos, ciruela pasa (2 piezas, 20g) pasas (10 piezas, 20g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
81. Almendras, cacahuates, avellanas, pistaches, piñones (30 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
82. Nueces (4 mitades o 1 1/2 cucharada o 10 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
83. Mango (1/2 pieza, 63 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
84. Guayaba (3 piezas, 123 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
85. 85. Tuna (2 piezas, 138 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
86. Tamarindo (1 pieza o 20 g o 1 cucharada de pulpa)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
87. Papaya (1 taza, 140 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
88. Aguacate (1/3 pieza, 31 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
89. Limas (3 piezas, 147 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
90. Piña (1 rebanada, 84 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Para cada alimento, marque el recuadro que indica la frecuencia de consumo promedio durante el año pasado.		CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO										
		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA					
				1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	+ 6	
V. LEGUMINOSAS Y CEREALES	91. Lentejas (1 plato, 100 g cocidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	92. Alubias (pintas, blancas o negras) (1 plato, 100 g cocidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	93. Garbanzos, habas (1 plato, 100 g cocidos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	94. Chícharos (1 cucharada o 10 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	95. Bolillo, birote, telera, pan blanco de caja (1/2 pieza o 1 rebanada, 30 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	96. Pan integral de caja u otro tipo (1/2 pieza o 1 rebanada, 28 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	97. Cereales para desayuno (30 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	98. Cereales integrales: muesli, copos avena, all-bran, granola (30 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	99. Arroz blanco (30 g crudo o 1/2 taza cocido)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	100. Pasta: fideos, macarrones, espaguetis, otras (20 g crudo o 1/2 taza cocido)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	101. Masa (50 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
102. Frijoles cocidos (1/2 taza, 86g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
103. Tortilla de maíz (1 pieza, 30 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
104. Tostada (1 pieza o 21 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
105. Tortilla de harina (1/2 pieza o 18 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
106. Pan para hamburguesa, pan para hot dog (1/2 pieza, 28 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Para cada alimento, marque el recuadro que indica la frecuencia de consumo promedio durante el año pasado.		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA					
				1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	+ 6	
		VI. ACEITES Y GRASAS	107. Aceite de oliva (1 cucharada, 10 g)	<input type="checkbox"/>								
108. Aceite de oliva extra virgen (1 cucharada, 10 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
109. Aceite de maíz (1 cucharada, 10 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
110. Aceite de girasol (1 cucharada, 10 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
111. Aceite de soya (1 cucharada, 10 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
112. Mezcla de los anteriores (1 cucharada, 10 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
113. Margarina (una porción individual, 12 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
114. Mantequilla (una porción individual, 12 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
115. Manteca de cerdo (1 cucharada, 10 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
116. Aceite de cártamo (1 cucharadita, 5 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
117. Aceite de canola (1 cucharadita, 5 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
118. Manteca vegetal (1 cucharadita, 5 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Para cada alimento, marque el recuadro que indica la frecuencia de consumo promedio durante el año pasado.		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA					
				1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	+ 6	
		VII. REPOSTERÍA	119. Galletas tipo María (4-6 piezas, 50 g)	<input type="checkbox"/>								
120. Galletas integrales o de fibra (4-6 piezas, 50 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
121. Galletas con chocolate (4 piezas, 50 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
122. Pan hecho en casa, hot-cake (1 pieza o 50 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
123. Pan industrializado comercial: roles de canela, chocorrollos, rollos, donitas, panquecitos, etc. (1 pieza o 50 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
124. Donas industrializadas (1 pieza, 26 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
125. Mantecadas (1 pieza, 30 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
126. Pastel (1 rebanada, 50 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
127. Churros azucarados, churros rellenos (1 ración, 100 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
128. Chocolates (15 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
129. Cacao en polvo-cacaos solubles (1 cucharadita, 5 g)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
130. Pan dulce: conchas, orejas, moños, polvorón, etc. (1/2 pieza, 32 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
131. Ate, dulce de leche, cocada, dulce de tamarindo (13 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Para cada alimento, marque el recuadro que indica la frecuencia de consumo promedio durante el año pasado.		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES 1-3	A LA SEMANA			AL DÍA			
				1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	+ 6
VIII. MISCELÁNEA	132. Sopas y cremas de sobre (1 plato, 100 g)	<input type="checkbox"/>								
	133. Mostaza (1 cucharadita, 5 g)	<input type="checkbox"/>								
	134. Mayonesa comercial o aderezo cremoso (1 cucharadita, 5 g)	<input type="checkbox"/>								
	135. Salsa de tomate frito, cátsup (1 cucharadita, 15 g)	<input type="checkbox"/>								
	136. Salsas picantes embotellada (1 cucharadita, 9 g)	<input type="checkbox"/>								
	137. Sal añadida –extra a la que ya tienen los alimentos- (1 pizca de dos dedos, 0.2 g)	<input type="checkbox"/>								
	138. Mermeladas (1 cucharadita, 7 g)	<input type="checkbox"/>								
	139. Azúcar (1 cucharadita, 3 g)	<input type="checkbox"/>								
	140. Miel (1 cucharadita, 7 g)	<input type="checkbox"/>								
	141. Chucherías: gomitas (4 piezas), paletas de caramelo (1 pieza), dulces comerciales (1 pieza), gelatina (1/2 taza) – Equivalente a 21 g-	<input type="checkbox"/>								
	142. Cacahuates, semillas, habas (salados, enchilados, garapiñados) (15 g)	<input type="checkbox"/>								
	143. Cajeta (2 cucharaditas, 12 g)	<input type="checkbox"/>								
	144. Piloncillo (10 g)	<input type="checkbox"/>								

Para cada alimento, marque el recuadro que indica la frecuencia de consumo promedio durante el año pasado.		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES 1-3	A LA SEMANA			AL DÍA			
				1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	+ 6
IX. BEBIDAS	145. Bebidas carbonatadas con azúcar: refresco de cola, refresco de sabores, limonadas (1 botella, 200 ml)	<input type="checkbox"/>								
	146. Bebidas carbonatadas bajas en calorías, bebidas light: refrescos light, agua mineral, etc. (1 botella, 200 ml)	<input type="checkbox"/>								
	147. Jugo de naranja natural (1 vaso, 200 ml)	<input type="checkbox"/>								
	148. Jugos naturales de otras frutas: toronja, mandarina, etc. (1 vaso, 200 ml)	<input type="checkbox"/>								
	149. Jugos de frutas en botella o enlatados (1 botella, 200 ml)	<input type="checkbox"/>								
	150. Café descafeinado express (1 taza, 50 ml)	<input type="checkbox"/>								
	151. Café express (1 taza, 50 ml)	<input type="checkbox"/>								
	152. Té (1 taza, 240 ml)	<input type="checkbox"/>								
	153. Vaso de vino rosado (1 copa, 100 ml)	<input type="checkbox"/>								
	154. Vaso de vino tinto joven, del año (1 copa, 100 ml)	<input type="checkbox"/>								
	155. Vaso de vino tinto añejo (1 copa, 100 ml)	<input type="checkbox"/>								
	156. Vaso de vino blanco (1 copa, 100 ml)	<input type="checkbox"/>								
	157. Cerveza (1 tarro, 330 ml)	<input type="checkbox"/>								
	158. Licores: anís, amaranto, café, etc. (1 copa, 50 ml)	<input type="checkbox"/>								
	159. Destilados: whisky, vodka, ginebra, coñac, tequila, mezcal, ron (1 copa, 50 ml)	<input type="checkbox"/>								
	160. Café soluble, café descafeinado (1 taza, 240 ml)	<input type="checkbox"/>								
	161. Agua natural (1 vaso, 240 ml)	<input type="checkbox"/>								

## 16.4 Aprobación y número de registro del comité de ética del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"



OPD Hospital Civil de Guadalajara  
Unidad Hospitalaria Fray Antonio Alcalde

Servicio: Endocrinología  
Oficio No. HCG/CEI-0465/19  
Fecha: 03, Mayo del 2019  
Registro de Investigación: 037/19

DRA. LORENA VALERDI CONTRERAS  
INVESTIGADOR PRINCIPAL  
Presente:

Por medio de la presente, me permito comunicarle que el **Comité de Ética en Investigación** del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", ha revisado y Aprobado el siguiente proyecto de Investigación, no patrocinado titulado:

**"Identificación y caracterización de la microbiota intestinal de pacientes con diabetes tipo 2 y de pacientes con resistencia a la insulina sin diabetes en la población mexicana de la zona occidente y su detección mediante una técnica de por multiplex".**

Registro No. 037/19

Este estudio se realizará en el Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

Sin otro particular por el momento, quedo de usted.

Atentamente

**"LA SALUD DEL PUEBLO ES LA SUPREMA LEY"**

**DR. JUAN LUÍS SOTO MANCILLA**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA  
EN INVESTIGACIÓN.



cp. Archivo.  
\*blfr.

OPD Hospital Civil de Guadalajara Unidad Hospitalaria Fray Antonio Alcalde  
Hospital No. 278, Guadalajara, Jalisco, México  
C.P. 44280 Tel./Fax: (33) 3614 7748 - 3614 6988 www.heg.udg.mx



### 16.5 Cálculos para la obtención de masa muscular total (MMT)

Primero se obtuvo el área muscular del brazo con la siguiente fórmula:

$$AMB = \frac{CMB^2}{4\pi}$$

Y la MMT se obtuvo con la siguiente fórmula:

$$MMT = talla * (0.0264 + (0.0029 * AMB))$$

Donde

Talla debe estar en cm

AMB debe estar en cm<sup>2</sup>

## 17 REFERENCIAS

- Adams, S. H. (2011). Emerging perspectives on essential amino acid metabolism in obesity and the insulin-resistant state. In *Advances in Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/an.111.000737>
- Ala-Korpela, M. (2007). Potential role of body fluid <sup>1</sup>H NMR metabonomics as a prognostic and diagnostic tool. In *Expert Review of Molecular Diagnostics*. <https://doi.org/10.1586/14737159.7.6.761>
- Alemán-Mateo, H., & Ruiz Valenzuela, R. E. (2014). Skeletal muscle mass indices in healthy young Mexican adults aged 20-40 years: Implications for diagnoses of sarcopenia in the elderly population. *The Scientific World Journal*. <https://doi.org/10.1155/2014/672158>
- Almeda-Valdés P1, 2, Bello-Chavolla OY2, 3, Caballeros-Barragán CR1, Gómez-Velasco DV2, Viveros-Ruiz T2, Vargas-Vázquez A2, & 3, A.-S. C. (2018). Índices para la evaluación de la resistencia a la insulina en individuos mexicanos sin diabetes. *Gaceta Médica de Mexico*.
- Alves, A., Bassot, A., Bulteau, A. L., Pirola, L., & Morio, B. (2019). Glycine metabolism and its alterations in obesity and metabolic diseases. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu11061356>
- American Diabetes Association. (2016). Standards of medical care in diabetes — 2016 Standards of Medical Care in Diabetes d 2016. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.1300/J013v47n01>
- Asociación Medicina Interna México, Asociación Cardiólogos México, Asociación Latinoamericana Diabetes, & Secretaria de Salud. (2002). Consenso Mexicano TtoInt Síndrome Metabólico . *Rev Mex Cardiol*, 13(1), 4–30.
- Backhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A., Semenkovich, C. F., & Gordon, J. I. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
- Barcenilla, A., Pryde, S. E., Martin, J. C., Duncan, S. H., Stewart, C. S., Henderson, C., & Flint, H. J. (2000). Phylogenetic relationships of butyrate-producing bacteria from the human gut. *Applied and Environmental Microbiology*. <https://doi.org/10.1128/AEM.66.4.1654-1661.2000>
- Bonvecchio-Arenas, A., Fernández-Gaxiola, A. C., Belausteguigoitia, M. P., Kaufer-Horwitz, M., Pérez Lizaur, A. B., & Rivera Dommarco, J. Á. (2015). Guías alimentarias y de actividad física. In *Guías alimentarias y de actividad física*.
- Brotos, C., de la Figuera, M., Franch, J., Aristegui, I., Rodríguez Azeredo, R., García, M., & Gomis, R. (2008). Predicción de la glucemia basal alterada y resistencia a la insulina mediante el uso de medidas antropométricas de

adiposidad central: estudio PRED-IR. *Medicina Clínica*.  
<https://doi.org/10.1157/13126140>

- Canda, A. S. (2015). Puntos de corte de diferentes parámetros antropométricos para el diagnóstico de sarcopenia. *Nutricion Hospitalaria*.  
<https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.2.9193>
- Candela, M., Biagi, E., Soverini, M., Consolandi, C., Quercia, S., Severgnini, M., Peano, C., Turrioni, S., Rampelli, S., Pozzilli, P., Pianesi, M., Fallucca, F., & Brigidi, P. (2016). Modulation of gut microbiota dysbioses in type 2 diabetic patients by macrobiotic Ma-Pi 2 diet. *British Journal of Nutrition*.  
<https://doi.org/10.1017/S0007114516001045>
- Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Tuohy, K. M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, J. F., Gibson, G. R., Casteilla, L., & Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
- Carding, S., Verbeke, K., Vipond, D. T., Corfe, B. M., & Owen, L. J. (2015). Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial Ecology in Health & Disease*.  
<https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26191>
- Chambers, E. S., Byrne, C. S., Aspey, K., Chen, Y., Khan, S., Morrison, D. J., & Frost, G. (2018). Acute oral sodium propionate supplementation raises resting energy expenditure and lipid oxidation in fasted humans. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 20(4), 1034–1039. <https://doi.org/10.1111/DOM.13159>
- Cisneros-Tapia, R., Navarrete, F. A., Gallegos, A. C., Robles-Sardin, A. E., Méndez, R. O., & Valencia, M. E. (2005). Insulin sensitivity and associated risk factors in Mexican children and adolescents. *Diabetes Care*.  
<https://doi.org/10.2337/diacare.28.10.2546>
- Claesson, M. J., Jeffery, I. B., Conde, S., Power, S. E., O'connor, E. M., Cusack, S., Harris, H. M. B., Coakley, M., Lakshminarayanan, B., O'sullivan, O., Fitzgerald, G. F., Deane, J., O'connor, M., Harnedy, N., O'connor, K., O'mahony, D., Van Sinderen, D., Wallace, M., Brennan, L., & O'toole, P. W. (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*.  
<https://doi.org/10.1038/nature11319>
- Cruz-Jentoft, A. J., & Sayer, A. A. (2019). Sarcopenia. In *The Lancet*.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31138-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31138-9)
- Dai, Z. L., Wu, G., & Zhu, W. Y. (2011). Amino acid metabolism in intestinal bacteria: Links between gut ecology and host health. *Frontiers in Bioscience*.  
<https://doi.org/10.2741/3820>

- Dao, M. C., Everard, A., Aron-Wisnewsky, J., Sokolovska, N., Prifti, E., Verger, E. O., Kayser, B. D., Levenez, F., Chilloux, J., Hoyles, L., Dumas, M. E., Rizkalla, S. W., Doré, J., Cani, P. D., Clément, K., Le Mouhaër, S., Cotillard, A., Kennedy, S. P., Pons, N., & Lepage, P. (2016). Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: Relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*, 65(3), 426–436. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308778>
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., Collini, S., Pieraccini, G., & Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107>
- DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>
- Diabetes, D. O. F., & American Diabetes Association. (2009). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc09-S062>
- ed Bacallao Méndez, R. (2015). La creatinina como indicador del tejido muscular esquelético y el estado nutricional. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*.
- Eller, L. K., Saha, D. C., Shearer, J., & Reimer, R. A. (2013). Dietary leucine improves whole-body insulin sensitivity independent of body fat in diet-induced obese Sprague-Dawley rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.10.004>
- ENSANUT. (2018). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición*. 2018. <https://ensanut.insp.mx/ensanut2016/index.php>
- ENSANUT-ECU. (2014). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. In *Ensanut-Ecu 2012*.
- Erridge, C., Attina, T., Spickett, C. M., & Webb, D. J. (2007). A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: Evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.5.1286>
- Escobedo-de la Peña, J., de Jesús-Pérez, R., Schargrotsky, H., & Champagne, B. (2014). Prevalencia de dislipidemias en la ciudad de México y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular. Resultados del estudio CARMELA. *Gaceta Médica de México*.
- Esnaola, R. Z. & J. (2015). Análisis factorial y análisis de componentes principales. *Yudantía Estadística IV (2015), Sociología, Universidad de Chile*.

- Fernandes, J., Vogt, J., & Wolever, T. M. S. (2012). Intravenous Acetate Elicits a Greater Free Fatty Acid Rebound in Normal than Hyperinsulinaemic Humans. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(9), 1029. <https://doi.org/10.1038/EJCN.2012.98>
- Fernando Carrasco, N., José Eduardo Galgani, F., & Marcela Reyes, J. (2013). Síndrome de resistencia a la insulina. estudio y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(5), 827–837. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70230-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70230-X)
- Flores-Guerrero, J. L., Groothof, D., Connelly, M. A., Otvos, J. D., Bakker, S. J. L., & Dullaart, R. P. F. (2019). Concentration of branched-chain amino acids is a strong risk marker for incident hypertension. *Hypertension*, 74(6), 1428–1435. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13735>
- Forslund, K., Hildebrand, F., Nielsen, T., Falony, G., Le Chatelier, E., Sunagawa, S., Prifti, E., Vieira-Silva, S., Gudmundsdottir, V., Krogh Pedersen, H., Arumugam, M., Kristiansen, K., Yvonne Voigt, A., Vestergaard, H., Hercog, R., Igor Costea, P., Roat Kultima, J., Li, J., Jørgensen, T., & Pedersen, O. (2015). Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature15766>
- Gao, Z., Yin, J., Zhang, J., Ward, R. E., Martin, R. J., Lefevre, M., Cefalu, W. T., & Ye, J. (2009). Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*. <https://doi.org/10.2337/db08-1637>
- Gill, R. K., Kumar, A., Malhotra, P., Maher, D., Singh, V., Dudeja, P. K., Alrefai, W., & Saksena, S. (2013). Regulation of intestinal serotonin transporter expression via epigenetic mechanisms: Role of HDAC2. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00361.2012>
- Ginsberg, H. N. (2000). Insulin resistance and cardiovascular disease. In *Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1172/JCI10762>
- González-Chávez, A., Simental-Mendía, L. E., & Elizondo-Argueta, S. (2011). Relación triglicéridos/colesterol-HDL elevada y resistencia a la insulina. *Cirugía y Cirujanos*.
- Granado-Serrano, A. B., Martín-Garí, M., Sánchez, V., Riart Solans, M., Berdún, R., Ludwig, I. A., Rubió, L., Vilapinyó, E., Portero-Otín, M., & Serrano, J. C. E. (2019). Faecal bacterial and short-chain fatty acids signature in hypercholesterolemia. *Scientific Reports* 2019 9:1, 9(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38874-3>
- Gutiérrez-Rodelo, C., Roura-Guiberna, A., & Olivares-Reyes, J. A. (2017). Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: Una actualización. *Gaceta Médica de Mexico*.

- Han, J. H., Kim, I. S., Jung, S. H., Lee, S. G., Son, H. Y., & Myung, C. S. (2014). The effects of propionate and valerate on insulin responsiveness for glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes and C2C12 myotubes via G protein-coupled receptor 41. *PLoS ONE*, 9(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095268>
- Han, S. J., Boyko, E. J., Kim, S. K., Fujimoto, W. Y., Kahn, S. E., & Leonetti, D. L. (2018). Association of thigh muscle mass with insulin resistance and incident type 2 diabetes mellitus in Japanese americans. *Diabetes and Metabolism Journal*. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0022>
- Health World Organization. (2017). *Informe mundial sobre la diabetes*. 2016. <http://www.who.int/diabetes/global-report/es/>
- Heymsfield, S. B., McManus, C., Smith, J., Stevens, V., & Nixon, D. W. (1982). Anthropometric measurement of muscle mass: Revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/ajcn/36.4.680>
- Horie, M., Miura, T., Hirakata, S., Hosoyama, A., Sugino, S., Umeno, A., Murotomi, K., Yoshida, Y., & Koike, T. (2017). Comparative analysis of the intestinal flora in type 2 diabetes and nondiabetic mice. *Experimental Animals*, 66(4), 405. <https://doi.org/10.1538/EXPANIM.17-0021>
- Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. In *Nature* (Vol. 444, Issue 7121, pp. 860–867). <https://doi.org/10.1038/nature05485>
- Icaza-Chávez, M. E. (2013). Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México*, 4(78), 240–248. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.rfmx.2013.04.004>
- Janssen, I., Heymsfield, S. B., & Ross, R. (2002). Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *Journal of the American Geriatrics Society*. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x>
- Janssen-Aguilar, R., Mendez, N., Segui, F. M., & Laviada-Molina, H. A. (2018). Circunferencia de brazo: alternativa para la predicción de la resistencia a la insulina. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.*, 5, 5.
- J.L., R., S.K., M., Round, J. L., & Mazmanian, S. K. (2010). Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909122107>
- Kalogeropoulou, D., LaFave, L., Schweim, K., Gannon, M. C., & Nuttall, F. Q. (2009). Lysine ingestion markedly attenuates the glucose response to ingested glucose without a change in insulin response. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(2), 314–320. <https://doi.org/10.3945/AJCN.2008.27381>

- Kappel, B. A., & Federici, M. (2019). Gut microbiome and cardiometabolic risk. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2019 20:4, 20(4), 399–406. <https://doi.org/10.1007/S11154-019-09533-9>
- Karlsson, F. H., Tremaroli, V., Nookaew, I., Bergström, G., Behre, C. J., Fagerberg, B., Nielsen, J., & Bäckhed, F. (2013). Gut metagenome in European women with normal, impaired, and diabetic glucose control. *Nature*, 498(7452), 99–103. <https://doi.org/10.1038/nature12198>
- Khan, S., & Jena, G. B. (2014). Protective role of sodium butyrate, a HDAC inhibitor on beta-cell proliferation, function, and glucose homeostasis through modulation of p38/ERK MAPK and apoptotic pathways: Study in juvenile diabetic rat. *Chemico-Biological Interactions*. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.02.001>
- Khan, T. J., Hasan, M. N., Azhar, E. I., & Yasir, M. (2019). Association of gut dysbiosis with intestinal metabolites in response to antibiotic treatment. In *Human Microbiome Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.humic.2018.11.004>
- Krebs, M., Brunmair, B., Brehm, A., Artwohl, M., Szendroedi, J., Nowotny, P., Roth, E., Fürnsinn, C., Promintzer, M., Anderwald, C., Bischof, M., & Roden, M. (2007). The mammalian target of rapamycin pathway regulates nutrient-sensitive glucose uptake in man. *Diabetes*. <https://doi.org/10.2337/db06-1016>
- Larsen, N., Vogensen, F. K., Van Den Berg, F. W. J., Nielsen, D. S., Andreasen, A. S., Pedersen, B. K., Al-Soud, W. A., Sørensen, S. J., Hansen, L. H., & Jakobsen, M. (2010). Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS ONE*, 5(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>
- Laurent, C. C Simoneau, L Marks S Braschi, M Champ & B Charbonnel, M. K. (1995). *Effect of acetate and propionate on fasting hepatic glucose production in humans*. *Eur J Clin Nutr*. <https://doi.org/7588498>
- Lear, S. A., James, P. T., Ko, G. T., & Kumanyika, S. (2010). Appropriateness of waist circumference and waist-to-hip ratio cutoffs for different ethnic groups. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64(1), 42–61. <https://doi.org/10.1038/EJCN.2009.70>
- Li, M., Shu, X., Xu, H., Zhang, C., Yang, L., Zhang, L., & Ji, G. (2016). Integrative analysis of metabolome and gut microbiota in diet-induced hyperlipidemic rats treated with berberine compounds. *Journal of Translational Medicine*. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0987-5>
- Liatis, S., Grammatikou, S., Poulia, K. A., Perrea, D., Makrilakis, K., Diakoumopoulou, E., & Katsilambros, N. (2010). Vinegar reduces postprandial hyperglycaemia in patients with type II diabetes when added to a high, but not

- to a low, glycaemic index meal. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64(7), 727–732. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.89>
- Lynch, C. J., & Adams, S. H. (2014). Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. In *Nature Reviews Endocrinology*. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.171>
- Macfarlane, G. T., & Macfarlane, S. (2012). Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *Journal of AOAC International*. [https://doi.org/10.5740/jaoacint.SGE\\_Macfarlane](https://doi.org/10.5740/jaoacint.SGE_Macfarlane)
- Mahowald, M. A., Rey, F. E., Seedorf, H., Turnbaugh, P. J., Fulton, R. S., Wollam, A., Shah, N., Wang, C., Magrini, V., Wilson, R. K., Cantarel, B. L., Coutinho, P. M., Henrissat, B., Crock, L. W., Russell, A., Verberkmoes, N. C., Hettich, R. L., & Gordon, J. I. (2009). Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1073/pnas.0901529106>
- Maldonado Saavedra, O., Ramírez Sánchez, I., García Sánchez, J. R., Ceballos Reyes, G. M., & Méndez Bolaina, E. (2012). REVISTA MEXICANA Colesterol: Función biológica e implicaciones médicas Cholesterol: Biological function and medical implications. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*.
- Maslowski, K. M., Vieira, A. T., Ng, A., Kranich, J., Sierro, F., Di Yu, Schilter, H. C., Rolph, M. S., MacKay, F., Artis, D., Xavier, R. J., Teixeira, M. M., & MacKay, C. R. (2009). Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature08530>
- Miller, T. L., & Wolin, M. J. (1996). Pathways of acetate, propionate, and butyrate formation by the human fecal microbial flora. *Applied and Environmental Microbiology*, 62(5), 1589–1592. <https://doi.org/10.1128/aem.62.5.1589-1592.1996>
- Mohorko, N., Petelin, A., Jurdana, M., Biolo, G., & Jenko-Pražnikar, Z. (2015). Elevated serum levels of cysteine and tyrosine: Early biomarkers in asymptomatic adults at increased risk of developing metabolic syndrome. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2015/418681>
- Moreau, P. L. (2007). The lysine decarboxylase CadA protects *Escherichia coli* starved of phosphate against fermentation acids. *Journal of Bacteriology*. <https://doi.org/10.1128/JB.01306-06>
- Moreno González, M. I. (2010). Circunferencia de cintura: una medición importante y útil del riesgo cardiometabólico. *Revista Chilena de Cardiología*. <https://doi.org/10.4067/s0718-85602010000100008>

- Mullin, G. E. (2010). High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. In *Nutrition in Clinical Practice*. <https://doi.org/10.1177/0884533610368714>
- Murugesan, S., Ulloa-Martínez, M., Martínez-Rojano, H., Galván-Rodríguez, F. M., Miranda-Brito, C., Romano, M. C., Piña-Escobedo, A., Pizano-Zárate, M. L., Hoyo-Vadillo, C., & García-Mena, J. (2015). Study of the diversity and short-chain fatty acids production by the bacterial community in overweight and obese Mexican children. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *34*(7), 1337–1346. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2355-4>
- Nagata, C., Nakamura, K., Wada, K., Tsuji, M., Tamai, Y., & Kawachi, T. (2013). Branched-chain amino acid intake and the risk of diabetes in a Japanese community. *American Journal of Epidemiology*. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt112>
- Nakamura, H., Jinzu, H., Nagao, K., Noguchi, Y., Shimba, N., Miyano, H., Watanabe, T., & Iseki, K. (2014). Plasma amino acid profiles are associated with insulin, C-peptide, and adiponectin levels in type 2 diabetic patients. *Nutrition and Diabetes*. <https://doi.org/10.1038/nutd.2014.32>
- Nastasi, C., Candela, M., Bonfeld, C. M., Geisler, C., Hansen, M., Krejsgaard, T., Biagi, E., Andersen, M. H., Brigidi, P., Ødum, N., Litman, T., & Woetmann, A. (2015). The effect of short-chain fatty acids on human monocyte-derived dendritic cells. *Scientific Reports 2015 5:1*, *5*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep16148>
- Natividad, J. M., Lamas, B., Pham, H. P., Michel, M. L., Rainteau, D., Bridonneau, C., Da Costa, G., Van Hylckama Vlieg, J., Sovran, B., Chamignon, C., Planchais, J., Richard, M. L., Langella, P., Veiga, P., & Sokol, H. (2018). *Bilophila wadsworthia* aggravates high fat diet induced metabolic dysfunctions in mice. *Nature Communications*. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05249-7>
- Ndagijimana, M., Laghi, L., Vitali, B., Placucci, G., Brigidi, P., & Guerzoni, M. E. (2009). Effect of a synbiotic food consumption on human gut metabolic profiles evaluated by <sup>1</sup>H Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy. *International Journal of Food Microbiology*. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2009.04.016>
- Newgard, C. B., An, J., Bain, J. R., Muehlbauer, M. J., Stevens, R. D., Lien, L. F., Haqq, A. M., Shah, S. H., Arlotto, M., Slentz, C. A., Rochon, J., Gallup, D., Ilkayeva, O., Wenner, B. R., Yancy, W. S., Eisenson, H., Musante, G., Surwit, R. S., Millington, D. S., & Svetkey, L. P. (2009). A Branched-Chain Amino Acid-Related Metabolic Signature that Differentiates Obese and Lean Humans and Contributes to Insulin Resistance. *Cell Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.02.002>
- NOM-015-SSA2-2010. (2010). *NOM-015-SSA2-2010*.

- NOM-015-SSA-1994. (2010). Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA-2010. Para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus. *Diario Oficial de La Federación*.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2002, Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias. (2002).
- OMS. (2018). *Diabetes. Datos y Cifras*. 2018.
- Org, E., Blum, Y., Kasela, S., Mehrabian, M., Kuusisto, J., Kangas, A. J., Soininen, P., Wang, Z., Ala-Korpela, M., Hazen, S. L., Laakso, M., & Lusis, A. J. (2017). Relationships between gut microbiota, plasma metabolites, and metabolic syndrome traits in the METSIM cohort. *Genome Biology*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1194-2>
- Palmer, N. D., Stevens, R. D., Antinozzi, P. A., Anderson, A., Bergman, R. N., Wagenknecht, L. E., Newgard, C. B., & Bowden, D. W. (2015). Metabolomic profile associated with insulin resistance and conversion to diabetes in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2357>
- Palomo-Buitrago, M. E., Sabater-Masdeu, M., Moreno-Navarrete, J. M., Caballano-Infantes, E., Arnoriaga-Rodríguez, M., Coll, C., Ramió, L., Palomino-Schätzlein, M., Gutiérrez-Carcedo, P., Pérez-Brocal, V., Simó, R., Moya, A., Ricart, W., Herance, J. R., & Fernández-Real, J. M. (2019). Glutamate interactions with obesity, insulin resistance, cognition, and gut microbiota composition. *Acta Diabetologica*. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01313-w>
- Pedersen, H. K., Gudmundsdottir, V., Nielsen, H. B., Hyotylainen, T., Nielsen, T., Jensen, B. A. H., Forslund, K., Hildebrand, F., Prifti, E., Falony, G., Le Chatelier, E., Levenez, F., Doré, J., Mattila, I., Plichta, D. R., Pöhö, P., Hellgren, L. I., Arumugam, M., Sunagawa, S., & Pedersen, O. (2016). Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*, 535(7612), 376–381. <https://doi.org/10.1038/nature18646>
- Perez-Lizaur, A. B., Palacios-González, B., & Catro-Becerra, A. L. (2008). Intervención dietética Paciente con Obesidad. Guía de práctica clínica. *Fomento de La Nutrición En Salud*.
- Pollak C., F. (2016). RESISTENCIA A LA INSULINA: VERDADES Y CONTROVERSIAS. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(2), 171–178. <https://doi.org/10.1016/J.RMCLC.2016.04.006>
- Polo Portes, C. E., & Del Castillo Campos, M. J. (2012). El índice cintura cadera. Revisión. *Centro de Medicina Deportiva*.

- Primec, M., Mičetić-Turk, D., & Langerholc, T. (2017). Analysis of short-chain fatty acids in human feces: A scoping review. *Analytical Biochemistry*, 526, 9–21. <https://doi.org/10.1016/J.AB.2017.03.007>
- Priyadarshini, M., & Layden, B. T. (2015). FFAR3 modulates insulin secretion and global gene expression in mouse islets. *Islets*, 7(2). <https://doi.org/10.1080/19382014.2015.1045182>
- Priyadarshini, M., Villa, S. R., Fuller, M., Wicksteed, B., Mackay, C. R., Alquier, T., Poitout, V., Mancebo, H., Mirmira, R. G., Gilchrist, A., & Layden, B. T. (2015). An acetate-specific GPCR, FFAR2, regulates insulin secretion. *Molecular Endocrinology*, 29(7), 1055–1066. <https://doi.org/10.1210/me.2015-1007>
- Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D., Peng, Y., Zhang, D., Jie, Z., Wu, W., Qin, Y., Xue, W., Li, J., Han, L., Lu, D., & Wang, J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490(7418), 55–60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>
- Rabot, S., Membrez, M., Bruneau, A., Gerard, P., Harach, T., Moser, M., Raymond, F., Mansourian, R., & Chou, C. J. (2010). Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *The FASEB Journal*. <https://doi.org/10.1096/fj.10-164921>
- Regard, J. B., Kataoka, H., Cano, D. A., Camerer, E., Yin, L., Zheng, Y. W., Scanlan, T. S., Hebrok, M., & Coughlin, S. R. (2007). Probing cell type-specific functions of Gi in vivo identifies GPCR regulators of insulin secretion. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(12), 4034–4043. <https://doi.org/10.1172/JCI32994>
- Reyes ME, Martínez HEM, Ortega GC, Arce SL, Zamora ER. (2017). Valores de referencia de HOMA-IR y QUICKI durante el embarazo en mujeres mexicanas TT - HOMA-IR and QUICKI reference values during pregnancy in Mexican women. *Ginecología y Obstetricia de México*.
- Rodríguez de Cossío, A., & Rodríguez Sánchez, R. (2011). Pruebas de laboratorio en atención primaria (II). *SEMERGEN - Medicina de Familia*. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2010.12.003>
- Roelofsen, H., Priebe, M. G., & Vonk, R. J. (2010). The interaction of short-chain fatty acids with adipose tissue: Relevance for prevention of type 2 diabetes. *Beneficial Microbes*. <https://doi.org/10.3920/BM2010.0028>
- Ros, G., Martínez, C., & Valencia, J. (2011). Biodisponibilidad De Los Ácidos Grasos De Cadena Corta: Mecanismos De Absorción. *Anales - Real Academia De Ciencias Veterinarias De Andalucía Oriental*.
- Rowan, A. M., Moughan, P. J., Wilson, M. N., Maher, K., & Tasman-Jones, C. (1994). Comparison of the ileal and faecal digestibility of dietary amino acids in adult

humans and evaluation of the pig as a model animal for digestion studies in man. *British Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1079/bjn19940108>

- Rudenko, O., Shang, J., Munk, A., Ekberg, J. P., Petersen, N., Engelstoft, M. S., Egerod, K. L., Hjorth, S. A., Wu, M., Feng, Y., Zhou, Y. P., Mokrosinski, J., Thams, P., Reimann, F., Gribble, F., Rehfeld, J. F., Holst, J. J., Treebak, J. T., Howard, A. D., & Schwartz, T. W. (2019). The aromatic amino acid sensor GPR142 controls metabolism through balanced regulation of pancreatic and gut hormones. *Molecular Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.10.012>
- Ruiz-Canela, M., Guasch-Ferré, M., Toledo, E., Clish, C. B., Razquin, C., Liang, L., Wang, D. D., Corella, D., Estruch, R., Hernáez, Á., Yu, E., Gómez-Gracia, E., Zheng, Y., Arós, F., Romaguera, D., Dennis, C., Ros, E., Lapetra, J., Serra-Majem, L., & Martínez-González, M. A. (2018). Plasma branched chain/aromatic amino acids, enriched Mediterranean diet and risk of type 2 diabetes: case-cohort study within the PREDIMED Trial. *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4611-5>
- Sacks, F. M., Bray, G. A., Carey, V. J., Smith, S. R., Ryan, D. H., Anton, S. D., McManus, K., Champagne, C. M., Bishop, L. M., Laranjo, N., Leboff, M. S., Rood, J. C., de Jonge, L., Greenway, F. L., Loria, C. M., Obarzanek, E., & Williamson, D. A. (2009). Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *The New England Journal of Medicine*, 360(9), 859–873. <https://doi.org/10.1056/NEJM0A0804748>
- SÄEMANN, M. D., BÖHMIG, G. A., ÖSTERREICHER, C. H., BURTSCHER, H., PAROLINI, O., DIAKOS, C., STÖCKL, J., HÖRL, W. H., & ZLABINGER, G. J. (2000). Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production. *The FASEB Journal*. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0359fje>
- Salazar, M. R., Carbajal, H. A., Espeche, W. G., Leiva Sisnieguez, C. E., March, C. E., Balbín, E., Dulbecco, C. A., Aizpurúa, M., Marillet, A. G., & Reaven, G. M. (2013). Comparison of the abilities of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and the metabolic syndrome to identify insulin resistance. *Diabetes and Vascular Disease Research*. <https://doi.org/10.1177/1479164113479809>
- Salud, O. M. de la. (1985). Necesidades de energía y de proteínas: informe de una Reunión Consultiva Conjunta FAO/OMS/UNU de expertos. In *OMS Série de Informes Técnicos*.
- Shah, P. K. (2007). Inhibition of CETP as a novel therapeutic strategy for reducing the risk of atherosclerotic disease. In *European Heart Journal*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl392>

- Solis, G. R. O., & Hernandez, H. H. Y. (2013). I. Norma oficial mexicana nom-037-ssa2-2012, para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias. *Revista Mexicana de Cardiología*.
- Son, J. W., Lee, S. S., Kim, S. R., Yoo, S. J., Cha, B. Y., Son, H. Y., & Cho, N. H. (2017). Low muscle mass and risk of type 2 diabetes in middle-aged and older adults: findings from the KoGES. *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4196-9>
- Souza, A. *et al.* (2011). Retention of short chain fatty acids under drying and storage conditions. *Food Science and Technology*, 31(3), 8.
- Suárez-Carmona, W., & Sánchez-Oliver, A. (2018). Índice de masa corporal: ventajas y desventajas de su uso en la obesidad. Relación con la fuerza y la actividad física. *Nutr Clin Med*. <https://doi.org/10.7400/NCM.2018.12.3.5067>
- Sun, L., Xie, C., Wang, G., Wu, Y., Wu, Q., Wang, X., Liu, J., Deng, Y., Xia, J., Chen, B., Zhang, S., Yun, C., Lian, G., Zhang, X., Zhang, H., Bisson, W. H., Shi, J., Gao, X., Ge, P., & Jiang, C. (2018). Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0222-4>
- Teixeira, T. F. S., Grzes'kowiakgrzes'kowiak, Ł., Franceschini, S. C. C., Bressan, J., Ferreira, C. L. L. F., & Peluzio, M. C. G. (2021). *Higher level of faecal SCFA in women correlates with metabolic syndrome risk factors*. <https://doi.org/10.1017/S0007114512002723>
- Tejera, D., Limongi, G., Bertullo, M., & Cancela, M. (2016). Bacteremia por *Ralstonia pickettii* en pacientes en hemodiálisis: reporte de dos casos. *Revista Bras Ter Intensiva*. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20160033>
- Tolhurst, G., Heffron, H., Lam, Y. S., Parker, H. E., Habib, A. M., Diakogiannaki, E., Cameron, J., Grosse, J., Reimann, F., & Gribble, F. M. (2012). Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*. <https://doi.org/10.2337/db11-1019>
- Udayappan, S. D., Kovatcheva-Datchary, P., Bakker, G. J., Havik, S. R., Herrema, H., Cani, P. D., Bouter, K. E., Belzer, C., Witjes, J. J., Vrieze, A., De Sonnaville, N., Chaplin, A., Van Raalte, D. H., Aalvink, S., Dallinga-Thie, G. M., Heilig, H. G. H. J., Bergström, G., Van Der Meij, S., Van Wagenveld, B. A., & Nieuwdorp, M. (2017). Intestinal *Ralstonia pickettii* augments glucose intolerance in obesity. *PLoS ONE*, 12(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181693>
- Unger, G., Benozzi, S. F., Perruzza, F., & Pennacchiotti, G. L. (2014). Índice triglicéridos y glucosa: Un indicador útil de insulinoresistencia. *Endocrinología y Nutrición*. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2014.06.009>

- Van Dijk, J. W., Tummers, K., Hamer, H. M., & Van Loon, L. J. C. (2012). Vinegar co-ingestion does not improve oral glucose tolerance in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 26(5), 460–461. <https://doi.org/10.1016/J.JDIACOMP.2012.05.009>
- Vangipurapu, J., Stancáková, A., Smith, U., Kuusisto, J., & Laakso, M. (2019). Nine amino acids are associated with decreased insulin secretion and elevated glucose levels in a 7.4-year follow-up study of 5,181 Finnish men. *Diabetes*, 68(6), 1353–1358. <https://doi.org/10.2337/DB18-1076/-/DC1>
- Vázquez Chávez, S. *et al.* (2003). ¿Cuál es el nivel de insulina en una población mexicana en peso ideal? *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 11, 22–27.
- Weitkunat, K., Schumann, S., Nicke, D., Hornemann, S., Petzke, K. J., Schulze, M. B., Pfeiffer, A. F. H., & Klaus, S. (2017). Odd-chain fatty acids as a biomarker for dietary fiber intake: A novel pathway for endogenous production from propionate. *American Journal of Clinical Nutrition*, 105(6), 1544–1551. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.152702>
- Wiklund, P., Zhang, X., Tan, X., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Alen, M., & Cheng, S. (2016). Serum Amino Acid Profiles in Childhood Predict Triglyceride Level in Adulthood: A 7-Year Longitudinal Study in Girls. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(5), 2047–2055. <https://doi.org/10.1210/JC.2016-1053>
- Wilcox, G. (2005). Insulin and Insulin Resistance. *The Clinical Biochemistry Reviews*. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(03\)00128-7](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(03)00128-7)
- Wolever, T. M. S., Spadafora, P., & Eshuis, H. (1991). Interaction between colonic acetate and propionate in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 53(3), 681–687. <https://doi.org/10.1093/ajcn/53.3.681>
- Wu, L. W., Lin, Y. Y., Kao, T. W., Lin, C. M., Wang, C. C., Wang, G. C., Peng, T. C., & Chen, W. L. (2017). Mid-Arm Circumference and All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality among Obese and Non-Obese US Adults: The National Health and Nutrition Examination Survey III. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02663-7>
- Yamashita, H., Fujisawa, K., Ito, E., Idei, S., Kawaguchi, N., Kimoto, M., Hiemori, M., & Tsuji, H. (2007). Improvement of Obesity and Glucose Tolerance by Acetate in Type 2 Diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) Rats. *Undefined*, 71(5), 1236–1243. <https://doi.org/10.1271/BBB.60668>
- Yatzidis, H. (2004). Oral supplement of six selective amino acids arrest progression renal failure in uremic patients. In *International Urology and Nephrology* (Vol. 36, Issue 4, pp. 591–598). Int Urol Nephrol. <https://doi.org/10.1007/s11255-004-8782-2>

- Yu, M., Jia, H., Zhou, C., Yang, Y., Zhao, Y., Yang, M., & Zou, Z. (2017). Variations in gut microbiota and fecal metabolic phenotype associated with depression by 16S rRNA gene sequencing and LC/MS-based metabolomics. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 138, 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.02.008>
- Zhong, Y., & Nyman, M. (2014). Prebiotic and synbiotic effects on rats fed malted barley with selected bacteria strains. *Food and Nutrition Research*. <https://doi.org/10.3402/fnr.v58.24848>
- Zhou, Y., Qiu, L., Xiao, Q., Wang, Y., Meng, X., Xu, R., Wang, S., & Na, R. (2013). Obesity and diabetes related plasma amino acid alterations. *Clinical Biochemistry*. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.05.045>